مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره بیستم، شمارهٔ ۴، فروردین ۱۳۹۷، صفحه ۵۸-۴۸

مدل های تجربی ایجاد ترومبوسیتوپنی درحیوانات آزمایشگاهی و کاربرد آنها در شناسایی عوارض داروهای شیمی درمانی

حسین کمالی (MSc)[۱]، محمد رسول خزاعی (PhD)[۱]، الهام شبیری (MD)[۲]، مظفر خزاعی (PhD)[۱*]

۱- مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲- گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

دریافت: ۹۶/۶/۲۵، اصلاح: ۹۶/۹/۲۶، پذیرش: ۹۶/۱۰/۳

خلاصه

سابقه و هدف: ترومبوسیتوپنی از عوارض داروهای شیمی درمانی، می باشد که می تواند باعث مرگ شود. مدل های مختلف حیوانی ترومبوسیتوپنی برای تحقیقات بالینی و شناسایی عوامل ایجاد کننده آن بکار میروند که هر یک مزایا و معایبی دارند. هدف از این مطالعه مروری، بررسی روش‌های القای ترومبوسیتوپنی در حیوانات آزمایشگاهی و مزایا و معایب آنها میباشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مرور سیستماتیک با استفاده از کلید واژهای: پلاکت ترومبوسیتوپنی، شیمی درمانی، مدل حیوانی، جستجو در پایگاه های PubMed، Science direct و Scopus از سال ۱۹۹۰ تااکتبر ۲۰۱۷ صورت گرفت. مقالات متعدد از نظر عنوان و چکیده بررسی و پس از حذف موارد نامرتبط، مقالات نهایی انتخاب و بررسی شدند.

یافته ها: مدل های حیوانی ترومبوسیتوپنی دو نوع ایمنی و غیر ایمنی دارند. مدل های غیر ایمنی با سرکوب مغز استخوان، باعث کاهش تولید پلاکت میگردند. در مدل های ایمنی، آنتی بادی های ضد پلاکت بکار برده میشوند. مدل های ترومبوسیتوپنی ایمنی و غیر ایمنی فواید و محدودیت هایی داشته و با توجه به اهداف درمانی موجود انتخاب می شوند. حیوانات آزمایشگاهی مورداستفاده اغلب موش کوچک و موش صحرایی بوده و داروهای سیکلوفسفامید و کربوپلاتین بیشترین کاربرد را دارند.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه با توجه به محدودیت تحقیقات انسانی در بیماری های منجر به ترومبوسیتوپنی، نیاز به توسعه مدل های حیوانی آزمایشگاهی مناسب برای مطالعه و شناسایی عوامل موثر بر ترومبوسیتوپنی وجود دارد.

واژه های کلیدی: ترومبوسیتوپنی، پلاکت، شیمی درمانی، مدلهای حیوانات.

مقدمه

ترومبوسیتوپنی اختلال خونی کاهش تعداد پلاکت به کمتر از ۱۰۰ هزار در میکرولیتر است و به سه دسته خفیف، متوسط و شدید تقسیم شده و به دو شکل حاد و مزمن دیده می‌شود (۲و۱). تظاهرات بالینی آن به صورت پورپورا، خونریزی از بینی، لثه و دستگاه گوارش و هماتوری است(۳). مکانیسم ترومبوسیتوپنی، کاهش تولید پلاکت (با سرکوب مغز استخوان) و یا افزایش تخریب پلاکت به دلیل اختلالات ایمنی است (۴). درمان اولیه این بیماری، کورتیکو- استروئیدها هستند که اغلب عود کرده و برگشت پذیر می باشند. استفاده از ایمونوگلوبین داخل وریدی (Intra venous IG) نیز افزایش گذرا در تعداد پلاکت ها داشته اما نیاز به تکرار تجویز دارد (۵). مطالعه و تحقیق در ترومبوسیتوپنی انسانی با محدودیت های اخلاقی و مشکلات متعددی همراه است. همچنین مدلهای برون تن کشت سلول، اندک و فاقد کارایی هستند. به همین دلیل توجه خاصی به مدل های حیوانی ترومبوسیتوپنی وجود دارد که به طور کلی به دو نوع ایمنی و غیرایمنی تقسیم میشوند. در مدل های ایمنی، آنتی بادی های ضد پلاکت باعث تخریب و کاهش پلاکت می‌شوند. مدل های غیرایمنی توسط عوامل سرکوب کننده مغز استخوان ایجاد میشوند(۶-۷) (شکل ۱). مدل های تجربی متعددی برای ایجاد ترومبوسیتوپنی و شناسایی اثر عوامل ایجاد کننده آن، وجود دارند که هر یک مزایا و معایبی داشته ولی تاکنون بررسی جامعی بر آنها انجام نشده است لذا این مطالعه مروری به منظور بررسی روش‌های القای ترومبو-سیتوپنی در حیوانات آزمایشگاهی و معرفی مزایا، معایب و کاربردهای این مدل ها انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، مقالات مرتبط در نمایه های PubMed، Science direct و SCOPUS از سال ۱۹۹۰ تا اکتبر ۲۰۱۷ با کلیدواژه-های thrombocytopenia و animal model، platelet و chemotherapy دریافت گردید و چکیده مقالات مرتبط انتخاب شدند، با حذف برخی چکیده ها، نهایتا مقالات اصلی انتخاب، دسته بندی و استفاده شدند.

▣ این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد حسین کمالی دانشجوی رشته علوم تشریحی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۵۱۳۵ دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر مظفر خزاعی
آدرس: کرمانشاه، خیابان دانشگاه، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری. تلفن: ۰۸۳-۳۴۲۷۴۶۱۸
E-mail: Mkhazaei1345@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]

یافته ها

مدل های ترومبوسیتوپنی غیر ایمنی: این مدل ها شامل کاربرد داروهایی است که با سرکوب مغز استخوان باعث کاهش تولید پلاکت می‌شوند (شکل ۱). کاربرد داروهای شیمی درمانی با کاهش تولید سلول های خونی همراه است. مغز استخوان، بافت محدود کننده دوز مصرفی این داروها است و سرکوب خونسازی باعث کاهش لکوسیتها و پلاکت های در گردش میشود اما شدت، دوره زمانی و الگوی سلولی سرکوب مغز استخوان در انواع عوامل آلکیله کننده، متفاوت است(۸). در مطالعه حاضر داروهای اصلی مورد استفاده در مدلهای حیوانی ترومبو- سیتوپنی بررسی میشوند. تمام این داروها در شیمی درمانی بیماران سرطانی کاربرد وسیعی داشته که از عوارض جانبی آنها ترومبوسیتوپنی است (جدول ۱). (۳۹-۹)

سیکلوفسفامید: سیکلوفسفامید به عنوان یک عامل ضد تومور در درمان سرطان معرفی شد. تزریق زیرجلدی (subcutaneous/SC) سه دوز ۱۰۰ mg/kg، ۱۲۰ و ۱۴۰ این دارو به موش های سوری، تعداد پلاکت را در روز هفتم به ترتیب به ۳۰٪، ۱۸٪ و ۲۱٪ کاهش داد. همچنین در دو مدل دیگر در یک گروه(A)، تزریق ورید دُمی ۲۰۰ mg/kg به عنوان دوز اولیه و ۳۰ mg/kg در ۶ روز بعدی به عنوان دوز نگهدارنده و به صورت داخل صفاقی (IP) انجام شد.گروه دیگر (B)، دوز ۱۵۰ mg/kg (SC) در سه روز متوالی دریافت کردند. موش‌های گروه A از روز ششم شروع به مردن کردند ولی در گروه B مرگ مشاهده نشد. تعداد پلاکت در گروه A در روزهای ۷ و ۱۵ به ترتیب به ۵۹٪ و ۷۴٪ نرمال رسید. درحالیکه در گروه B، در روزهای ۷ و ۱۱ به ترتیب به ۳۳٪ و ۷۵٪ کاهش یافت. این مدل برای انجام آزمایشات فارماکودینامیک داروهایی که برای افزایش تعداد پلاکت طراحی شده است، مناسب می‌باشد (۹).

کمترین دوز مورد استفاده سیکلوفسفامید، ۱۵ mg/kg به صورت داخل معدی به مدت ۱۰ روز تجویز شده است (۱۰). در مطالعات دیگر دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ سیکلو- فسفامید به مدت سه روز(SC) در موش صحرایی (۱۲و۱۱) و دوز ۳۰ mg/kg (IP) در سه روز مورد استفاده قرار گرفت(۱۳). همچنین دوز ۲۰۰ mg/kg برای ایجاد ترومبو سیتوپنی در موش به صورت تزریق ورید دُمی انجام و ۷ روز بعد ۳۰ mg/kg به عنوان دوز نگهدارنده تزریق (IP) شد. ترومبوسیتوپنی در این مدل بسیار شدید بوده و موشها از روز ۶ شروع به مردن کردند و در روز ۱۵، مرگ به ۶۰٪ رسید(۱۴).

در مقایسه دوزهای ۲۵ mg/kg، ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ به صورت SC و روزی یک مرتبه در سه روز متوالی، تعداد پلاکت در تمام گروه های دریافت کننده سیکلوفسفامید در روز ۷ به طور معنی داری کاهش پیدا کرد. اما تمام موش های صحرایی دریافت کننده دوزهای ۱۵۰ و ۱۰۰ در روزهای ۷ و ۸ مردند. بنابراین تمام دوز ها باعث ایجاد ترومبوسیتوپنی شدند اما دوز ۲۵ اثر مناسبتر و سمیت کمتری داشت (۱۵). روش های مختلف ایجاد ترومبوسیتوپنی با سیکلو- فسفامید در جدول ۱ ارائه شده است.

در بررسی تجربی ما، تزریق IP دوز ۱۰۰mg/kg سیکلوفسفامید در سه روز متوالی به موش های صحرایی، منجر به مرگ حیوانات از روز هفتم گردید. دوزهای ۵۰ mg/kg، ۷۰ و ۸۰ نیز هر کدام به مدت سه روز متوالی تزریق (IP) شدند که ترومبوسیتوپنی در حیوانات مورد آزمایش، ناچیز بود. بنابراین بعد از بررسی دوزهای مختلف، از دوز ۱۰۰mg/kg برای ایجاد ترومبوسیتوپنی اولیه و بعد از آن در دو روز بعدی، دوز نگهدارنده ۵۰mg/kg تزریق شد که علاوه بر مشاهده ترومبوسیتوپنی موفق از روز هفتم، از مرگ حیوانات نیز جلوگیری بعمل آمد.

کربوپلاتین: کربوپلاتین از داروهای شیمی درمانی است که برای ایجاد ترومبو- سیتوپنی در مدلهای حیوانی بکار میرود. در مطالعات دوز داخل ورید دُمی ۲۰۰mg/kg (نزدیک به دوز مصرفی بیماران)(۱۶) و دوز ۱۲۵mg/kg بکار رفت (۱۸و۱۷). مطالعه ای اثر کربوپلاتین همراه با تابش اشعه در ایجاد ترومبوسیتوپنی در مقایسه با سیس پلاتین را بررسی و در گروه اول سیس پلاتین (۸mg/kg) به صورت تک دوزIP و گروه دیگر تحت تابش اشعه (۳ گری) قرار گرفتند. گروهی هم بعد از تزریقIP، تک دوز کربوپلاتین (۱/۲mg/kg)، تحت تابش اشعه (۵ گری) قرار گرفتند(۱۹). در مطالعه دیگر در سگ، کربوپلاتین ($۱۷۵mg/m^2$) و دوکسوربیسین($۱۵mg/m^2$) استفاده شد که ترومبوسیتوپنی درجه یک ایجاد شد. فارما کوکینتیک کربوپلاتین در سگ شبیه به انسان بوده و به این دلیل برای تعیین دوز و همچنین برنامه های درمانی، مدل مناسبی است (۲۰).

در مدل دیگری کربوپلاتین در دو روز متوالی با دوز ۵۰mg/kg به موش تزریق(IP) شد که باعث کاهش پلاکت، RBC و WBC شد(۲۱). همچنین با تزریق داخل وریدی (IVI) این دارو(۶۰ mg/kg) در موش صحرایی در روزهای ۱۱-۹، تعداد پلاکت به ۹۰٪ کاهش یافت (۲۲). McElroy و همکاران اثر Romiplostim بر موش های تحت دو یا سه سیکل CRT (chemo-radiotherapy) را بررسی کردند. در سیکل اول، تزریق IP کربو- پلاتین (۶۲/۵ mg/kg) و چهار ساعت بعد، تابش اشعه(۵ گری) انجام شد. در سیکل دو و سه، ۵۶/۲۵ mg/kg کربوپلاتین و دوز ۴/۵ گری اشعه به کار رفت(۲۳). در مدل دیگر با یکی از دوزهای کربوپلاتین mg/m^2 ۱۵۰، ۲۰۰ و ۲۵۰ (IVI) به گربه ترومبوسیتوپنی معنی دار ایجاد شد(۲۴) (جدول ۱).

سیس پلاتین: برای القای ترومبوسیتوپنی و آنمی در موش از تزریقIP سیس پلاتین(۵ mg/kg و ۷/۵) استفاده شد(۲۵). در مطالعه ای دوز ۵mg/kg این دارو(IP) در ۵ روز پیاپی تزریق شد که باعث کاهش معنی دار پلاکت شد (۲۶). تزریق داخل وریدی ($۲۰ mg/m^2$) سیس پلاتین هفته ای یک بار و به مدت ۵ هفته در سگ و بعد تابش اشعه (۴ گری) انجام شد. ۲ گری اشعه نیز ۴ روز در هفته به سگ ها داده شد که در نهایت باعث کاهش معنی دار لکوسیت، نوتروفیل و پلاکت شد (۲۷). در یک مطالعه در سگ، سیس پلاتین ($۶۰ mg/m^2$) (IVI) و تجویز خوراکی فیرو- کوکسیب (۵mg/kg) به تنهایی و یا همراه با سیس پلاتین باعث سرکوب مغز استخوان در ۶۰٪ سگ های دریافت کننده سیس پلاتین و ۴۰٪ سگ های گیرنده هر دو دارو گردید (۲۸).

بوسولفان: تزریق (SC) بوسولفان (۲۵ mg/kg) در خرگوش در روزهای ۰ و ۳ تا روز ششم، ترومبوسیتوپنی واضحی ایجاد نکرد. ولی از هفته دوم، تعداد پلاکت به سرعت کاهش یافت (۲۹). دوز ۱۵mg/kg این دارو در روزهای ۰، ۲، ۴ و ۶ به خرگوش تزریق (SC) شد(۳۰). بوسولفان همچنین در موش صحرایی در روزهای ۰ و ۳ با دوز ۲۰ mg/kg (IP) تزریق شد. تعداد پلاکت ده روز بعد از تزریق بوسولفان به طور معنی داری کاهش یافت. تعداد RBC و WBC نیز یک روز بعد از تزریق، شروع به کاهش کرد(۳۱). در مدلی دیگر موش های سوری در روزهای ۰ و ۳ دوز ۱۵mg/kg (SC) دریافت کردند و در روز های ۱۵ تا

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]

۱۸ ترومبوسیتوپنی در موش های تحت آزمایش مشاهده گشت (۳۲). بوسولفان در موش با دوز ۱۵mg/kg در روزهای ۰ و ۳ و دوز ۲۰ mg/kg در روزهای ۱، ۲ و ۴ به صورت IP به کار گرفته شد(۳۳).

بورتیزومیب: دارویی ضد سرطان است که تزریق(۲/۵ mg/kg) داخل ورید دُمی آن در موش، تعداد پلاکت را به طور معنی داری در روزهای ۴-۲ کاهش داد و در روز ۶ نیز شروع به بهبودی کرد(۳۴). در مدلی دیگر از داروهای بورتیزومیب (۱mg/kg) و رومیدپسین (۲mg/kg) به تنهایی و یا ترکیبی از هر دو استفاده شد. موش های سوری دریافت کننده رومیدپسین و یا ترکیبی از دو دارو، کاهش WBC (۵۰٪) را در روز ۲ نشان داده و از روز چهارم شروع به بهبودی کردند اما گروه دریافت کننده ترکیب داروهای بورتیزومیب و رومیدپسین، ترومبوسیتوپنی واضح‌تری نشان دادند(۳۵).

هیدروکسی اوره: Gammulle و همکاران برای اولین بار از هیدروکسی اوره در ایجاد ترومبوسیتوپنی در موش صحرایی استفاده کردند. ۲۴ ساعت بعد از تجویز خوراکی آن (۱۵mg/kg)، ترومبوسیتوپنی مشاهده گشت. این دارو سمیت بالایی دارد و در این مطالعه دوز پایین و یک دهم دوز مورد استفاده در بیماران بکار رفت (۳۶).

آناگرلید: برای درمان لوسمی میلوئید مزمن و ترومبوسیتوز استفاده می‌شود و با مهار بلوغ مگاکاریوسیت ها منجر به ترومبوسیتوپنی میگردد. تزریق IP این دارو (۱۰۰µg/day) ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد منجر به ترومبوسیتوپنی معنی داری (۴۰٪ تعداد نرمال) می‌شود(۳۷). در مدلی دیگر در موش صحرایی تجویز خوراکی این دارو (۰/۰۸۳ mg/kg) به مدت ۱۵ روز ترومبو- سیتوپنی ایجاد کرد(۳۸).

اکسالی پلاتین: از داروهای ضد سرطان است که در موش صحرایی با دوز ۰/۸ mg/kg دوبار در هفته و به مدت ۸ هفته به صورت IP تزریق شد و هشت روز بعد از آخرین تزریق، ترومبوسیتوپنی معنی داری ایجاد کرد. وزن طحال نیز به طور معنی داری بیشتر بود که نشان می دهد مکانیسم کاهش پلاکت در این مدل با تجمع پلاکت در طحال همراه بوده است(۳۹).

ترمبوبسیتوپنی ایمنی

ترومبوسیتوپنی ایمنی انتقال آنتی بادی غیرفعال: تقریبا اغلب مدل های حیوانی ترومبوسیتوپنی ایمنی از نوع غیر فعال هستند که در آن تزریق سرم یا آنتی‌بادی های مونوکلونال ضدپلاکت، باعث القای ترومبوسیتوپنی می‌گردد. حیوانات مختلفی شامل موش، موش صحرایی، خرگوش و سگ در این مدل ها استفاده شده اند (۴۱و۴۰) (شکل ۱). Corash و همکاران با انتقال سرم ضد پلاکت به موش های نژاد C57BL/6 و CH3 باعث ایجاد ترومبوسیتوپنی شدند(۴۲). همچنین Cox و همکاران مشاهده کردند که تزریق IgG تصفیه شده خرگوش از سرم ضد پلاکت، به موش های نژاد Balb/c و C57BL/6 منجر به القای ترومبوسیتوپنی شدیدی گردید(۴۳). Lecut و همکاران نیز با تزریق آنتی‌بادی-های ضدپلاکتی تهیه شده از سرم خوکچه هندی، منجر به کاهش پلاکت در موش های Balb/c شدند(۴۴).

در سه دهه اخیر استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال علیه پلاکت های حیوانات مختلف انجام شد. یکی از اولین موارد، آنتی‌بادی مونوکلونال 4A5 موش صحرایی بود که برای القای ترومبوسیتوپنی در موش استفاده شد(۴۵). آنتی بادی 1C2 هامستر نیز علیه پلاکت‌های موش و موش صحرایی استفاده گردید(۴۶). آنتی‌بادی RPM.9 از موش نیز برای القای ترومبوسیتوپنی در موش صحرایی بکار رفت (۴۷). مزیت آنتی بادی های مونوکلونال 1C2 و 4A5، واکنش با پلاکت و مگاکار- یوسیت میباشد.

ترومبوسیتوپنی ایمنی انتقال سلولی تطبیقی: ترومبوسیتوپنی ایمنی تطبیقی نوعی از ایمنی غیرفعال ناشی از انتقال عوامل ایمونولوژیکی مثل اسپلنوسیت (از گلبول های سفید طحال) به بدن میزبان و ایجاد واکنش ایمنی می‌باشد. در اولین مدل ها، اسپلنوسیت از بیماران ترومبو- سیتوپنی مزمن به موش های BALB/c که تحت تابش کشنده قرار گرفتند، انتقال یافت. بعد از ۸-۲ هفته، آنتی بادی های ضد پلاکت در موش‌ها مشاهده گشته اما منجر به ترومبوسیتوپنی نشد(۴۸).

موش های BALB/c ناک اوت شده CD61 بواسطه پلاکت های نوع وحشی ایمن سازی شده و اسپلنوسیت آنها برای القای ترومبوسیتوپنی وابسته به آنتی بادی، به موش های SCID (نقص ایمنی شدید ترکیبی) منتقل گشت. در مطالعه‌ای اسپلنوسیت موش ها بعد از ترومبوسیتوپنی شدن توسط پلاکت های نوع وحشی به موشهای SCID انتقال یافت که ترومبوسیتوپنی ناشی از آنتی بادی نسبت به تزریق پلاکت مقاوم بود (۴۹). به غیر از موش های SCID که اسپلنوسیت بدون تخلیه سلولی به آنها منتقل شد، تخلیه سلول های T (CD4+) از اسپلنوسیت ها، توانایی آنها در ایجاد ترومبوسیتوپنی و یا تولید آنتی بادی های ضد پلاکت را کاهش داد اما تخلیه اسپلنوسیت ها از سلول های T (CD8+) قابلیت آنها در ایجاد ترومبوسیتوپنی را تحت شعاع قرار نمی دهد(۵۰).

ترومبوسیتوپنی ایمنی ثانویه: کاهش پلاکت می تواند به صورت اولیه و بواسطه آنتی بادی منجر به تخریب پلاکت گردد. ترومبو- سیتوپنی ثانویه در شرایطی همچون عفونت های مزمن و حاد و داروهای خاص ایجاد و باعث تولید آنتی بادی علیه پلاکت می شود.

ترومبوسیتوپنی ایمنی ناشی از برخی داروها: این مدل ترومبوسیتوپنی ایمنی، نقش برخی داروها را در ایجاد این نوع ترمبوسیتوپنی بررسی می‌کند. در یک مطالعه اثر فنوباربیتال بر ایجاد ترومبوسیتوپنی در سگ بررسی شد(۵۱)، در مطالعه دیگر با استفاده از فنوباربیتال در سگ، ترومبوسیتوپنی، لکوپنی و آنمی ایجاد شد(۵۲). یکی دیگر از داروهای منجر به ترومبوسیتوپنی ایمنی، هپارین است. در مطالعه Reilly و همکاران مهار- کننده تیروزین کیناز طحال Syk (Spleen tyrosine kinase) باعث جلوگیری از ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در موش ترانس ژنی گردید (۵۳). القای مدل حیوانی ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین به علت فقدان گیرنده های FcγRIIA بر پلاکت های موش مشکل است. همچنین پلاکت های موش، فاکتور پلاکتی PF4 شبیه به انسان را بیان نمی-کنند (۵۴). بدین ترتیب از موش های ترانس ژنی که هم FcγRIIA و هم PF4 انسانی را بیان می کند، استفاده شد. در این مورد آنتی بادی مونوکلونال موش ناک اوت (KKO) بر علیه کمپلکس PF4/heparin واکنش داده و باعث کاهش ۸۰٪ تعداد پلاکت گردید (۵۵). این مدل می تواند به عنوان یک مطالعه سیستماتیک برای شناسایی فاکتورهای مهم در گسترش HIT و بررسی درمان های ممکن برای بهبود وضعیت بیماران استفاده گردد.

ترومبوسیتوپنی عفونی: عفونت های ویروسی منجر به بیماری های خودایمنی وابسته به آنتی بادی مانند آنمی و ترومبوسیتوپنی در هر دو مدل حیوانی و انسانی شده است. یکی از آنها ویروس بالا برنده لاکتات دهیدروژناز (LDV/ lactate dehydrogenase elevating virus) است که برای القاء ترومبو- سیتوپنی در موش استفاده شد(۵۶). این مدل ترومبوسیتوپنی مربوط به فعال شدن

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]

سلول های فاگوسیت کننده توسط اینترفرون گاما می‌باشد(۵۷). در مطالعه Aslam و همکاران مشاهده شد که بیان گیرنده‌های Toll-like بر پلاکت موش، باعث تعدیل ترومبوسیتوپنی ناشی از لیپوپلی ساکارید میشود(۵۸). همچنین برای ایجاد عفونت و ترومبوسیتوپنی در موش و موش صحرایی اندوتوکسین و تریفلاوین استفاده شد(۵۹–۶۰). در یک مطالعه برون تن، لیپو پلی ساکارید به طور معنی داری باعث افزایش فاگوسیتوز پلاکت های پوشیده از آنتی بادی توسط مونوسیت های انسانی شد(۶۱).

ترومبوسیتوپنی در مدل NZWxBXSB : یکی از اولین مدل های حیوانی ترومبوسیتوپنی ایمنی ناشی از بیماری لوپوس اریتماتو سیستماتیک (SLE) بود که در موش نر نژادNZWxBXSB (W/BF1) ایجاد شد(۶۲). آمیزش موش ماده NZW مستعد خودایمنی و موش نر BXSB، منجر به تولد موش نر(F1) با شرایط خودایمنی سیستماتیک با ترومبو– سیتوپنی پیشرونده می-شود(۶۳). در حالیکه موش های والد(NZW و BXSB) و همچنین موش ماده سه ماهه (W/BF1) دارای تعداد پلاکت نرمال می‌باشند(۶۲). پیوند مغز استخوان یا سلول بنیادی از موش W/BF1 به موش دارای مقاومت نسبت به بیماری خودایمنی باعث ایجاد ترومبوسیتوپنی و نفریت لوپوس در حیوان پذیرنده شد (۶۳).

ترومبوسیتوپنی ناشی از تزریق پلاکت

ترومبوسیتوپنی ایمنی جنینی و نوزادی: Chen و همکاران، مدل ترومبوسیتوپنی جنینی و نوزادی (FNIT) را ایجاد کردند که در آن پلاکت از موش های دارای اینتگرین $\beta3^{+}$ ($\beta3^{+/+}FcRn^{-/-}$ و $\beta3^{+/+}FcRn^{+/+}$) به موش های ماده فاقد این پروتئین ($\beta3^{-/-}FcRn^{-/-}$ و یا $\beta3^{-/-}FcRn^{+/+}$) انتقال یافت و باعث ایمن سازی آنها شد. آنتی بادی های تولید شده بر علیه β3 منجر به ایجاد ترومبوسیتوپنی در موش‌های بالغ $\beta3^{+/+}FcRn^{-/-}$ می باشد. FNIT در حالتی که موش‌های ماده ایمن شده $\beta3^{-/-}FcRn^{+/+}$ توسط موشهای نر $\beta3^{+/+}FcRn^{+/+}$ بارور می شوند، دیده شد. اما در حالتیکه موشهای ایمن شده $\beta3^{-/-}FcRn^{-/-}$ توسط موش نر $\beta3^{+/+}FcRn^{-/-}$ بارور می شوند، مشاهده نشد (۶۴).

مدل CBA/Ht: مدل ایجاد ترومبوسیتوپنی در موش سوری است که بواسطه انتقال پلاکت موش صحرایی به موش هایCBA/Ht منجر به ترومبوسیتوپنی گذرا در موش می‌شود(۶۵). سه هفته بعد از انتقال پلاکت از رت، ترومبوسیتوپنی معنی داری در موشها دیده می‌شود، همچنین موش های BALB/C، DBA/2 و C57BL/6 مورد بررسی قرار گرفتند ولی ترومبوسیتوپنی در آنها بعد از انتقال پلاکت های موش صحرایی ایجاد نمیشود(۴۵).

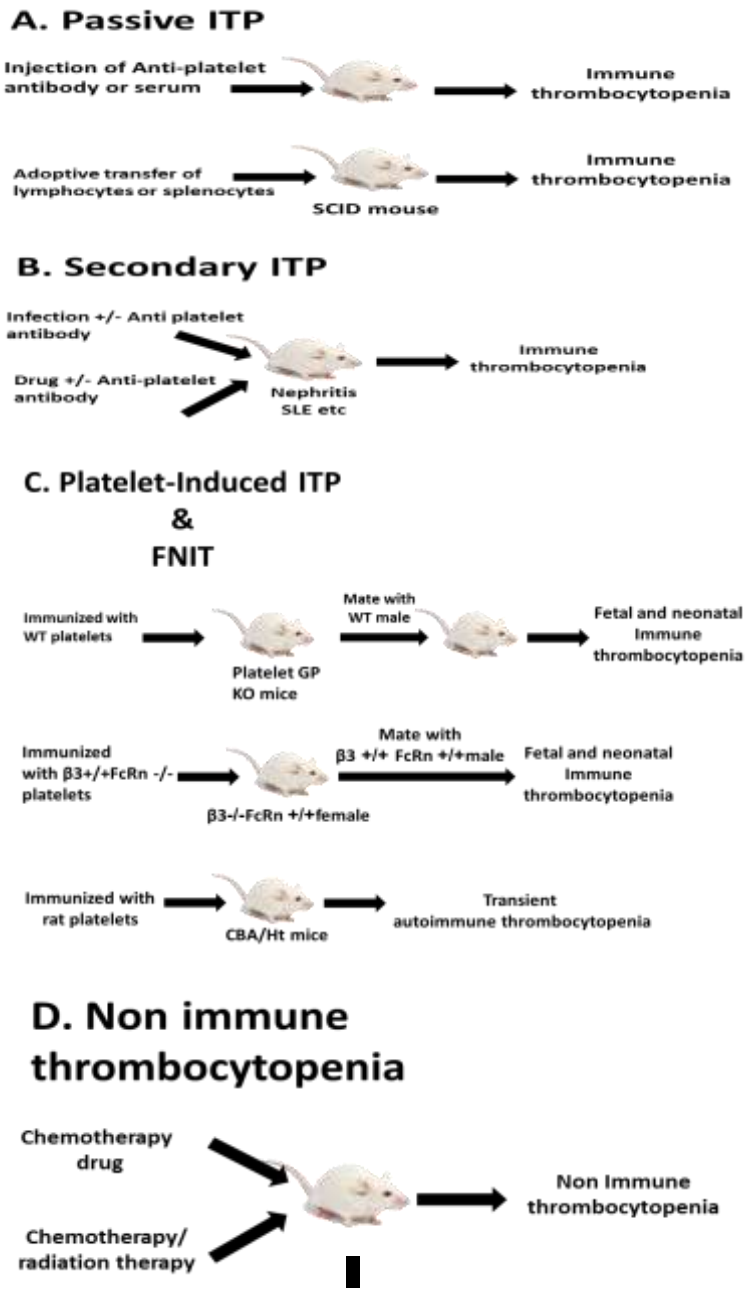
جدول ۱. خلاصه ای از مدل های حیوانی ترومبوسیتوپنی غیر ایمنی و نتایج حاصل از آنها

دارو	مدل حیوانی	دوزmg/kg	دفعات تزریق	روش تزریق	تعداد پلاکت	نویسنده
سیکلوفسفامید	موش Balb/c	۱۰۰	سه روز متوالی	SC	در روز ۷، ۳۰٪ کاهش	Hong et al. 2009 (9)
		۱۲۰	سه روز متوالی	SC	در روز ۷، ۱۸٪ کاهش	
		۱۴۰	سه روز متوالی	SC	در روز ۷، ۲۱٪ کاهش	
		۲۰۰	روز ۱	تزریق ورید دمی	در روز ۱۵، ۶۰ ٪ مرگ و میر	
		۳۰	روز ۲-۷	IP	در روز ۷، ۵۹٪ کاهش در روز ۱۵، ۷۴٪	
		۱۵۰	سه روز متوالی	SC	در روز ۷، کاهش ۳۳ ٪ در روز ۱۱، کاهش ۷۵٪	
	موش صحرایی	۱۵	۱۰ روز	داخل معدی	کاهش تعداد پلاکت به ۳۹۶×۱۰^{۹} /L	Merwid-Ląd et al. 2011 (10)
	موش صحرایی	۵۰	سه روز متوالی	SC	ترومبوسیتوپنی در روز ۷($۱۶۷cell/mm^3$ و (۵۵۵	Patil et al. 2013 (11)
	موش صحرایی	۱۰۰	سه روز متوالی	SC	ترومبوسیتوپنی در روز ۷ ($۲/۶۸\times۱۰^{۵}$ /μL)	Akhter et al. 2014 (12)
	موش صحرایی	۳۰	سه روز متوالی	IP	--	Chang et al. 2009 (13)
	موش Balb/c	۲۰۰	روز ۱	تزریق وریددمی،	۴۹٪ کاهش	Zhang et al. 2003 (14)
		۳۰	روز ۲-۸	IP		
	موش صحرایی	۲۵	سه روز متوالی	SC	ترومبوسیتوپنی در روز ۷ ($۱۷۶/۶\times۱۰^{۳}$/μL)	Kristiana et al. 2013 (15)
		۵۰	سه روز متوالی	SC	ترومبوسیتوپنی در روز ۷ ($۱۱۱/۲\times۱۰^{۳}$ /μL)	
		۱۰۰	سه روز متوالی	SC	ترومبوسیتوپنی در روز ۷ (۳۴×۱۰^{۳} /μL)	
		۱۵۰	سه روز متوالی	SC	ترومبوسیتوپنی در روز ۷ (۴۶×۱۰^{۳} /μL)	

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]

کربوپلاتین	موش C3H/HeJ	۲۰۰	تک دوز	ورید دمی	ترومبوسیتوپنی در روزهای ۱۰-۳ (بیشترین کاهش در روز ۱۰)	Rinehar et al. 1995 (16)
	موش سوری	۱۲۵	تک دوز	IP	ترومبویستوپنی در روز ۷ (۴۶×۱۰^{۹} /L)	Tahir et al. 2014 (17)
	موش Balb/c	۱۲۵	تک دوز	IP	ترومبوسیتوپنی در روزهای ۵-۸ بهبودی در روزهای ۱۵- ۱۷	Ulich et al. 1995 (18)
	موش ICR	۱/۲ ۵ گری	تک دوز تک دوز	IP	کاهش ۶۰٪	Konishi et al. 1995 (19)
	سگ	۱۷۵	تک دوز	IV	۷۵ تا ۱۸۰ هزار در اکثر سگ های مورد مطالعه	Bailey et al. 2003 (20)
	موش سوری	۵۰	دو روز متوالی	IP	در روز ۸، بیشترین کاهش	Saitoh et al. 2001 (21)
	موش صحرایی	۶۰	تک دوز	IV	در روزهای ۹ تا، ۱۱، کاهش ۹۰٪	Woo et al. 2007 (22)
	موش B6D2F1 (BDF1)	۶۲/۵ ۵ گری	تک دوز تک دوز	IP	ترومبوسیتوپنی در روز های ۷- ۱۴	McElroy et al. 2013 (23)
	موش B6D2F1 (BDF1)	۵۶/۲۵ ۴/۵ گری	تک دوز تک دوز	IP	ترومبوسیتوپنی در روزهای ۳۵- ۴۲	McElroy et al. 2013 (23)
	گربه	۱۵۰ ۲۰۰ mg/m^{2}۲۵۰	تک دوز تک دوز تک دوز	IV	کاهش معنی دار پلاکت در دوزهای ۲۰۰ و ۲۵۰ (در روز ۱۴، ۹۶/۵۰۰/μL).	Hahn et al. 1997 (24)
سیس پلاتین	موش C57/BL6	۵	روز ۰ و ۴	IP	ترومبوسیتوپنی در روز ۷	Bartucci et al. 2011 (25)
	موش ICR	۵	۵ روز متوالی	IP	کاهش ۷۵٪	Asna et al. 2005 (26)
	سگ	mg/m^{2}۲۰ ۲ گری	هفته ای یک روز به مدت ۵ هفته ۴ روز در هفته	IV	تعداد پلاکت بعد از ۵ هفته (۳۰۸×۱۰^{۳} /μL)	Hahn et al. 1997 (27)
سیس پلاتین فیروکوکسیب	سگ	$۶۰mg/m^{2}$ ۵	۲۱ روز هفته ای یک روز	IV خوراکی	سرکوب مغز استخوان در ۶۰٪ سگ ها	Knapp et al. 2013 (28)
سیس پلاتین	سگ	$۶۰mg/m^{2}$	۲۱ روز	IV	سرکوب مغز استخوان در ۴۰٪ سگ ها	
بوسولفان	خرگوش	۲۵	روز ۰ و ۳	SC	ترومبوسیتوپنی در روز ۱۴ (۱۱۶۹۶ /μL)	Kuter et al. 1995 (29)
	خرگوش	۱۵	روزهای ۰، ۲، ۴ و ۶	SC	ترومبوسیتوپنی در روز ۷ ($۵۰-۷۰\times۱۰^{۳}$ /μL)	Nasiri et al. 2012 (30)
	موش صحرایی	۲۰	روزهای ۰ و ۳	IP	ترومبوسیتوپنی در روز ۱۰ ($۲۷/۷\times۱۰^{۴}$ /μL)	Taguchi et al. 2015 (31)
	موش Balb/c	۱۵	روزهای ۰ و۳	IP	تعداد پلاکت در روزهای ۱۵-۱۸(کمتر از ۲۰۰۰۰۰ /μL)	Inagaki et al. 2004 (32)
	موش C57BL/6	۲۰	روزهای ۱، ۲ و ۴	IP	۸۳٪ کاهش پلاکت	Pitchford et al. 2005 (33)
بورتیزومیب	موش ddY	۲/۵	تک دوز	ورید دمی	ترومبوسیتوپنی در روز ۴	Murai et al. 2014 (34)
بورتیزومیب رومیدپسین	موش سوری	۱ ۲	تک دوز	—	ترومبوسیتوپنی در روز ۴ (تعداد پلاکت ۲۵۰×۱۰^{۳} /μL)	Giver et al. 2012 (35)
هیدروکسی اوره	موش صحرایی	۱۵	تک دوز	خوراکی	ترومبوسیتوپنی، ۲۴ ساعت بعد از تزریق	Gammulle et al. 2012(36)
آناگرلید	موش BALB/c	۱۰۰ μg/day	تک دوز	IP	تعداد پلاکت در روز ۷، کاهش به ۴۰٪ نرمال	Lane et al. 2001 (37)
	موش صحرایی	۰/۰۸۳	۱۵ روز	خوراکی	ترومبوسیتوپنی در روز ۱۵	Arollado et al. 2013 (38)
اکسالی پلاتین	موش صحرایی	۰/۸	دو روز در هفته (۸ هفته)	IP	ترومبوسیتوپنی، ۸ روز بعد از آخرین تزریق (۲۸۷×۱۰^{۹}/μL)	Bano et al. 2013 (39)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]



شکل ۱. خلاصه ای از انواع مدل های حیوانی ترومبوسیتوپنی. A. ترومبوسیتوپنی ایمنی غیر فعال با انتقال آنتی بادی های مونوکلونال و یا سرم و یا انتقال سلولی تطبیقی ایجاد می‌شود. B. ترومبوسیتوپنی ایمنی ثانویه در ارتباط با بعضی بیماری ها و برخی داروها و عفونت ایجاد می گردد. C. در مدل ترومبوسیتوپنی ناشی از پلاکت، موش های ماده ناک اوت شده GPIIIa توسط پلاکت های موش نوع وحشی (wild type) بعلاوه GPIIIa، ایمن سازی شدند. سپس با موش های نر نوع وحشی آمیزش کرده و در نتیجه جنین های دارای GPIIIa، ترومبوسیتونی قابل توجه نشان دادند. انتقال پلاکت از موش های صحرایی به موش های CBA/Ht باعث ایجاد ترومبوسیتوپنی گذرا در این موش ها شده است. نوع دیگر از این مدل در ترومبوسیتوپنی ایمنی نوزادی و جنینی دیده می شود که در آن موش های $\beta3^{-/-}FcRn^{+/+}$ توسط پلاکت های موش $\beta3^{+/+}FcRn^{-/-}$ ایمن سازی شده و بعد از بارور شدن توسط موش های $\beta3^{+/+}FcRn^{+/+}$، ترومبوسیتوپنی ایمنی نوزادی و جنینی (FNIT) دیده شد. D. ترومبوسیتوپنی غیرایمنی به واسطه تزریق داروهای شیمی درمانی و یا استفاده هم زمان تابش اشعه و داروهای شیمی درمانی ایجاد می شود.

بحث و نتیجه گیری

مطالعه و تحقیق در مورد ترومبو- سیتوپنی انسانی با محدودیت های اخلاقی و مشکلات متعددی همراه است. همچنین مدل های برون تن کشت سلول، اندک و فاقد کارایی هستند. به همین دلیل توجه خاصی به مدل های حیوانی شده است. مدل های تجربی متعددی برای ایجاد ترومبوسیتوپنی و شناسایی اثر عوامل ایجاد کننده آن، وجود دارند که هر یک مزایا و معایبی دارند مدل‌های ترومبوسیتوپنی ایمنی و غیر ایمنی معرفی شده فواید و محدودیت هایی داشته و با توجه به اهداف درمانی، انتخاب می‌شوند. در مدل‌های غیر ایمنی غالبا از داروهای شیمی درمانی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]

به منظور سرکوب مغز استخوان و کاهش تولید پلاکت استفاده می‌شود و حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده اغلب موش کوچک و موش صحرایی بودند. داروهای سیکلوفسفامید و کربوپلاتین بیشترین کاربرد را داشته و ایجاد ترومبوسیتوپنی با آنها کارآمد تر به نظر می رسد. اکثر مدلهای حیوانی ترومبوسیتوپنی ایمنی در موش سوری انجام شده است. در بین مدل های ایمنی، ترومبو سیتوپنی غیرفعال و انتقال آنتی بادی های ضد پلاکت، بیشتر بکار رفته است. قابلیت کمتر آنتی سرم های (سرم حاوی آنتی بادی ضد پلاکتی) دارای آنتی بادی های پلی کلونال نسبت به آنتی بادی های مونوکلونال در ایجاد ترومبوسیتوپنی، به علت اختصاصیت کمتر آنها در اتصال به آنتی ژن های پلاکتی میباشد. هر چند مدل های تجربی متعددی برای ترومبوسیتوپنی حیوانی وجود دارد اما به دلیل اهمیت موضوع، توسعه تحقیقات در این زمینه و شناسایی مدل های موثرتر ضروری است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه جهت حمایت مالی از این تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]

Experimental Models of Thrombocytopenia in Laboratory Animals and their Application in Identifying the Complications of Chemotherapy Drugs

H.Kamali (MSc)[1], M.R. khazaie (PhD)[1], E. Shobeyri (MD) [2], M. khazaie (PhD)[1*]

1.Infertility and Reproductive Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, I.R.Iran.
2.Department of Radiology and Radiotherapy,Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, I.RIran

J Babol Univ Med Sci; 20(4); Apr 2018; PP: 48-58
Received: Sep 10th 2017, Revised: Dec 17th 2017, Accepted: Dec 24th 2017

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Thrombocytopenia is one of the complications of chemotherapy drugs that may cause death. Different animal models of thrombocytopenia are used for clinical research and identification of its causes, each with advantages and disadvantages. The aim of this review article is to investigate the methods of thrombocytopenia induction in laboratory animals and their advantages and disadvantages.

METHODS: This systematic review was conducted using the keywords "thrombocytopenia platelet", "chemotherapy", "animal model", in PubMed, Science Direct and Scopus databases from 1990 until October 2017. The title and abstract of several articles were reviewed, and after excluding the unrelated items, final articles were selected and reviewed.

FINDINGS: Animal models of thrombocytopenia are of two types of immune and non-immune. Non-immune models reduce platelet production through bone marrow suppression. Antiplatelet antibodies are used in immune models. The immune and non-immune thrombocytopenic models have some advantages and limitations and are selected according to the current therapeutic goals. Mice and rats are commonly used as laboratory animals, and cyclophosphamide and carboplatin are the most commonly used drugs.

CONCLUSION: According to the results of this study, due to the limitations of human subject research in diseases that lead to thrombocytopenia, there is a need to develop appropriate animal models for studying and identifying the factors affecting thrombocytopenia.

KEY WORDS: *Thrombocytopenia, platelet, chemotherapy, animal models.*

Please cite this article as follows:

Kamali H, Khazaie MR, Shobeyri E, Khazaie M. Experimental Models of Thrombocytopenia in Laboratory Animals and their Application in Identifying the Complications of Chemotherapy Drugs. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(4):48-58.

•**Corresponding Author; M. khazaie(PhD)**
Address: Infertility and Reproductive Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University St, Kermanshah, I.R.Iran.
Tel: +98 83 34274618
E-mail: Mkhazaei1345@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]

References

1.Tamamyan G, Danielyan S, Lambert MP. Chemotherapy induced thrombocytopenia in pediatric oncology. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:299-307.

2.Cossu A, Musu M, Mura P, De Giudici L, Finco G. Linezolid-induced thrombocytopenia in impaired renal function: is it time for a dose adjustment? A case report and review of literature. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jan;70(1):23-8.

3.Hirano A, Ueoka H. Successful treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura by Chinese herbal medicine EK-49 and ascorbic acid in an elderly patient developing chronic subdural hematoma. Geriat Gerontol Int. 2007;7(1):83-8.

4.McElroy PL, Wei P, Buck K, Sinclair AM, Eschenberg M, Sasu B, et al. Romiplostim promotes platelet recovery in a mouse model of multicycle chemotherapy-induced thrombocytopenia. Exp Hematol. 2015;43(6):479-87.

5.Izak M, Bussel JB. Management of thrombocytopenia. F1000prime reports. 2014;6.

6.Webster ML, Sayeh E, Crow M, Chen P, Nieswandt B, Freedman J, et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIbIIIa versus GPIbα antibodies. Blood. 2006;108(3):943-6.

7.Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN, et al .Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. Transfus Med Rev. 2013;27(3):137-45.

8.Minev B. Cancer management in man: chemotherapy, biological therapy, hyperthermia and supporting measures: Springer Science & Business Media; 2011.

9.Hong N, Kong-yan L, Xiao-qi Z, Xue-ying F, Dua-rong Y, Yu-si W. Establishment of a mouse thrombocytopenia model induced by cyclophosphamide. Zoological Res. 2009;30(6):645-52.

10.Merwid-Ląd A, Trocha M, Chlebda E, Sozański T, Magdalan J, Ksiądzyna D, et al. The Effects of Morin, a Naturally Occurring Flavonoid, on Cyclophosphamide-Induced Toxicity in Rats. Adv Clin Exp Med. 2011;20(6):683-90.

11.Patil S, Shetty S, Bhide R, Narayanan S. Evaluation of platelet augmentation activity of Carica papaya leaf aqueous extract in rats. J Pharmacog Phytochemist. 2013;5(1).

12.Akhter T, Khan MI, Eva EO. Comparative evaluation of platelet augmentation activity of Carica papaya leaf juice and hydrocortisone in thrombocytopenic rats. Banglad J Physiol Pharmacol. 2015;30(2):32-40.

13.Chang MS, Kim DR, Ko EB, Choi BJ, Park SY, Kang SA, et al. Treatment with Astragali radix and Angelicae radix enhances erythropoietin gene expression in the cyclophosphamide-induced anemic rat. J Med Food. 2009;12(3):637-42.

14.Zhang Q, Peng H, Yu X, Xu P. Establishment of a mouse model of cyclophosphamide-induced thrombocytopenia and determination of platelet function in this model. Acad J First Med College PLA. 2003;23(12):1277-9, 82.

15.Kristiana H, Nailufar F, Winoto IL, Tjandrawinata RR. A model of rat thrombocytopenia induced by cyclophosphamide. J Farmasi Indonesia. 2013;6(3):177-83.

16.Rinehart J, Keville L, Measel J, Spiekerman AM, Burke K. Corticosteroid alteration of carboplatin-induced hematopoietic toxicity in a murine model. Blood. 1995;86(12):4493-9.

17.Tahir N, Zaheer Z, Kausar S, Chiragh S. Prevention of fall in platelet count by carica papaya leaf juice in carboplatin induced thrombocytopaenia in mice. Biomedica. 2014;30(1):21-5.

18.Ulich TR, del Castillo J, Yin S, Swift S, Padilla D, Senaldi G, et al. Megakaryocyte growth and development factor ameliorates carboplatin-induced thrombocytopenia in mice. Blood. 1995;86(3):971-6.

19.Konishi H, Ochiya T, Sakamoto H, Tsukamoto M, Saito I, Muto T, et al. Effective prevention of thrombocytopenia in mice using adenovirus-mediated transfer of HST-1 (FGF-4) gene. J Clin Invest. 1995;96(2):1125-30.

20.Bailey D, Erb H, Williams L, Ruslander D, Hauck M. Carboplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of appendicular osteosarcoma in the dog. J Veterin Int Med. 2003;17(2):199-205.

21.Saitoh M, Taguchi K, Momose K, Suga K, Yamazaki N, Ono C, et al. Recombinant human interleukin-11 improved carboplatin-induced thrombocytopenia without affecting antitumor activities in mice bearing Lewis lung carcinoma cells. Cancer Chemother Pharmacol. 2002;49(2):161-6.

22.Woo S, Krzyzanski W, Jusko WJ. Pharmacodynamic model for chemotherapy-induced anemia in rats. Cancer Chemother Pharmacol. 2008;62(1):123-33.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]

23.McElroy PL, Buck K, Eschenberg M ,Sasu BJ, Molineux G. Romiplostim promotes platelet recovery in a mouse model of multicycle chemotherapy-induced thrombocytopenia. AACR. 2013;73(8).
24.Hahn KA, McEntee MF, Daniel GB, Legendre AM, Nolan ML. Hematologic and systemic toxicoses associated with carboplatin administration in cats. Am J Veter Res. 1997;58(6):677-9.
25.Bartucci M, Dattilo R, Martinetti D, Todaro M, Zapparelli G, Di Virgilio A, et al. Prevention of chemotherapy-induced anemia and thrombocytopenia by constant administration of stem cell factor. Clin Cancer Res. 2011;17(19):6185-91.
26.Asna N, Lewy H, Ashkenazi I, Deutsch V, Peretz H, Inbar M, et al. Time dependent protection of amifostine from renal and hematopoietic cisplatin induced toxicity. Life Sci. 2005;76(16):1825-34.
27.Hahn KA, Frazier DL, Nolan ML, Rohrbach BW, Legendre AM. Hematologic Changes Associated With Weekly Low-Dose Cisplatin Administration in Dogs. Veterin Clin Pathol. 1997;26(1):29-31.
28.Knapp D, Henry C, Widmer W, Tan K, Moore G, Ramos-Vara J, et al. Randomized trial of cisplatin versus firocoxib versus cisplatin/firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. J Vet Intern Med. 2013;27(1):126-33.
29.Kuter DJ ,Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. Blood. 1995;85(10):2720-30.
30.Nasiri S, Heidari M, Rivandi S. Infusible platelet membranes improve hemostasis in thrombocytopenic rabbits: studies with two different injection doses. International Journal of Pharma Sci Res. 2012;3(12):4895.
31.Taguchi K, Ujihira H, Watanabe H, Fujiyama A, Doi M, Takeoka S, et al. Pharmacokinetic study of adenosine diphosphate-encapsulated liposomes coated with fibrinogen γ-chain dodecapeptide as a synthetic platelet substitute in an anticancer drug-induced thrombocytopenia rat model. J Pharm Sci. 2013;102(10):3852-9.
32.Zunjar V, Dash RP, Jivrajani M, Trivedi B, Nivsarkar M. Antithrombocytopenic activity of carpaine and alkaloidal extract of Carica papaya Linn. leaves in busulfan induced thrombocytopenic Wistar rats. J Ethnopharmacol. 2016;181:20-5.
33.Pitchford SC, Momi S, Giannini S, Casali L, Spina D, Page CP, et al. Platelet P-selectin is required for pulmonary eosinophil and lymphocyte recruitment in a murine model of allergic inflammation. Blood. 2005;105(5):2074-81.
34.Murai K, Kowata S, Shimoyama T, Yashima-Abo A, Fujishima Y, Ito S, et al. Bortezomib induces thrombocytopenia by the inhibition of proplatelet formation of megakaryocytes. Eur J Haematol. 2014;93(4):290-6.
35.Giver CR, Jaye DL, Waller EK, Lonial S. Recovery and rebound of platelet counts in mice after thrombocytopenia induced by combination bortezomib+ romidepsin. Experiment Hematol. 2012;40(2):95-6.
36..٣٦Gammulle A, Ratnasooriya W, Jayakody J, Fernando C, Kanatiwela C, Udagama PV. Thrombocytosis and anti-inflammatory properties and toxicological evaluation of Carica papaya mature leaf concentrate in a murine model. Int J Med Plant Res. 2012;1(2):21-30.
37.Lane WJ, Hattori K, Dias S, Peerschke EI, Moore MA, Blanset DL, et al. Anagrelide metabolite induces thrombocytopenia in mice by inhibiting megakaryocyte maturation without inducing platelet aggregation. Experiment Hematol. 2001;29(12):1417-24.
38.Arollado EC. Platelet augmentation activity of selected Philippine plants. Int J Pharma Phytopharmacol Res. 2013;3(2):121-3.
39.Bano N. Sinusoidal dilatations and splenomegaly as feature specifications of drug induced thromocytopenia in oxaliplatin treated Wistar rats. Asia J Pharma Clin Res. 2013;6(2):262-4.
40.Lin X, Yin L, Gao R, Liu Q, Xu W, Jiang X, et al. The effects of panaxadiol saponins on megakaryocytic maturation and immune function in a mouse model of immune thrombocytopenia. Exp Hematol. 2015;43(5):364-73.
41.Hosono M, Sone N, Endo K, Saga T, Kobayashi H, Hosono MN, et al. Kinetics of platelets in dogs with thrombocytopenia induced by antiglycoprotein IIb/IIIa receptor monoclonal antibody. Nuclear medicine and biology. 1995;22(1):71-6.
42.Corash L, Levin J. The relationship between megakaryocyte ploidy and platelet volume in normal and thrombocytopenic C3H mice. Experiment Hematol. 1990;18(9):985-9.
43.Cox LH, Downs T, Dagg K, Henthorn J, Burstein S. Interleukin-6 mRNA and protein increase in vivo following induction of acute thrombocytopenia in mice. Blood. 1991;77(2):286-93.
44.Lecut C, Feeney L, Kingsbury G, Hopkins J, Lanza F, Gachet C, et al. Human platelet glycoprotein VI function is antagonized by monoclonal antibody-derived Fab fragments. J Thromb Haemos. 2003;1(12):2653-62.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]

45.Musaji A, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H, Coutelier J-P. New model of transient strain-dependent autoimmune thrombocytopenia in mice immunized with rat platelets. Exp Hematol. 2004;32(1):87-94.

46.Takada K, Saito M, Kaneko H, Iizuka K, Kokai Y, Fujimoto J. Novel monoclonal antibody reactive with thrombin-sensitive 74-kDa glycoproteins present on platelets and megakaryocytes both from mouse and rat. Hybridoma. 1995;14(4):361-7.

47.Sato N, Kiyokawa N, Takada K, Itagaki M, Saito M, Sekino T, et al. Characterization of monoclonal antibodies against mouse and rat platelet glycoprotein V (CD42d). Hybridoma. 2000;19(6):455-61.

48.Dekel B, Marcus H, Shenkman B, Shimoni A, Canaan A, Berrebi A, et al. Human/BALB radiation chimera engrafted with splenocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura produce human platelet antibodies. Immunology. 1998;94(3):410-6.

49.Guo L, Yang L, Speck ER, Aslam R, Kim M ,McKenzie CG, et al. Allogeneic platelet transfusions prevent murine T-cell–mediated immune thrombocytopenia. Blood. 2014;123(3):422-7.

50.Chow L, Aslam R, Speck ER, Kim M, Cridland N, Webster ML, et al. A murine model of severe immune thrombocytopenia is induced by antibody-and CD8+ T cell–mediated responses that are differentially sensitive to therapy. Blood. 2010;115(6):1247-53.

51.Jacobs G, Calvert C, Kaufman A. Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. J Am Vet Med Assoc. 1998;212(5):681-4.

52.Khoutorsky A, Bruchim Y. Transient leucopenia, thrombocytopenia and anaemia associated with severe acute phenobarbital intoxication in a dog. J Small Animal Prac. 2008;49(7):67-9.

53.Reilly MP, Sinha U, Andre P, Taylor SM, Pak Y, DeGuzman FR, et al. PRT060318, a novel Syk inhibitor, prevents heparin-induced thrombocytopenia in a transgenic mouse model. Am Soc Hematol. Blood. 2011;117(7):2241-6.

54.Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. Blood. 2008;112(7):2607-16.

55.Reilly MP, Taylor SM, Hartman NK, Arepally GM, Sachais BS, Cines DB, et al. Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis in a transgenic mouse model requires human platelet factor 4 and platelet activation through FcγRIIA. Blood. 2001;98(8):2442-7.

56.Musaji A, Meite M, Detalle L, Franquin S, Cormont F, Préat V, et al. Enhancement of autoantibody pathogenicity by viral infections in mouse models of anemia and thrombocytopenia. Autoimmuni Rev. 2005;4(4):247-52.

57.Musaji A, Cormont F, Thirion G, Cambiaso CL, Coutelier J-P. Exacerbation of autoantibody-mediated thrombocytopenic purpura by infection with mouse viruses. Blood. 2004;104(7):2102-6.

58.Aslam R, Speck ER, Kim M, Crow AR, Bang KA, Nestel FP, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-α production in vivo. Blood. 2006;107(2):637-41.

59.Sheu J-R, Hung W-C, Wu C-H, Ma M-C, Kan Y-C, Lin C-H, et al. Reduction in lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia by triflavin in a rat model of septicemia. Circulat. 1999;99(23):3056-62.

60.Yin H, Stojanovic-Terpo A, Xu W, Corken A, Zakharov A, Qian F, et al. Role for Platelet glycoprotein ib-ix and effects of its inhibition in endotoxemia-induced thrombosis, thrombocytopenia, and mortalitysignificance. Arterioscler, Thromb, Vascul Biol. 2013;33(11):2529-37.

61.Semple JW, Aslam R, Kim M, Speck ER, Freedman J. Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor–mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets. Blood. 2007;109(11):4803-5.

62.Mizutani H, Furubayashi T, Kuriu A, Take H, Tomiyama Y, Yoshida H, et al. Analyses of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura-prone mice by platelet transfer experiments between (NZW x BXSB) F1 and normal mice. Blood. 1990;75(9):1809-12.

63.Mizutani H, Engelman RW, Kurata Y, Ikehara S, Good RA. Development and characterization of monoclonal antiplatelet autoantibodies from autoimmune thrombocytopenic purpura-prone (NZW x BXSB) F1 mice. Blood. 1993;82(3):837-44.

64.Chen P, Li C, Lang S, Zhu G, Reheman A, Spring CM, et al. Animal model of fetal and neonatal immune thrombocytopenia: role of neonatal Fc receptor in the pathogenesis and therapy. Blood. 2010;116(18):3660-8.

65.Detalle L, Saxena A, Haddou NO, Uyttenhove C, Van Snick J, Coutelier J-P. Characterization of the T-lymphocyte response elicited by mouse immunization with rat platelets. Exp Hematol. 2011;39(6):676-85.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.8.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.48]