

Review Article

An overview of three methods used to prepare the platelet components from whole blood and apheresis method

Javadzadeh Shahshahani H.^{1,2}, Akhavan Tafti F.^{1,2}, Amini Kafi-abad S.¹

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

²Yazd Blood Transfusion Center, Yazd, Iran

Abstract

Background and Objectives

There are different ways to prepare platelets. Every one of these methods can have advantages and limitations for blood transfusion centers, donors, and patients. Knowledge of them is necessary for choosing the proper technique in blood transfusion centers. This article reviewed the methods of preparing platelets and compared them.

Materials and Methods

Studies related to the preparation of platelet components, the texts of articles, and review references were extracted. PubMed, Web of Science, Scopus, Magiran, SID, Google, and Google Scholar search engines were used for keywords such as blood component, platelet-rich plasma, platelet concentrate, buffy-coat method, platelet storage, buffy-coat pooled platelet, plateletpheresis, pathogen inactivation, Overnight storage, preparation concentrate, Leukofiltered platelets from May to June 2022.

Results

Studies comparing platelet preparation methods have had different results. One of the advantages of Buffy-coat method may be less activation, as platelets are centrifuged against a cushion of RBCs rather than the plastic container during PRP-PC production. Some recent findings have shown that the quality and clinical effectiveness of the buffy-Coat technique is better than Platelets Rich plasma (PRP) and is equivalent to the apheresis method. However, sufficient evidence is not yet available. The limitations of platelet preparation by the apheresis method, including the cost, declining apheresis donor base, and the time-consuming process, have led to the tendency towards other techniques. However, in cases such as platelet refractoriness, it is necessary to prepare matched platelets using the apheresis method.

Conclusions

To improve the quality of platelets and optimize the treatment of thrombocytopenic patients, it seems that the preparation of leuko-reduced pooled platelets is a suitable option considering the challenges of the apheresis method. With the advancement of techniques such as pathogen reduction and platelet additive solutions it is attempted for longer life span and safety.

Key words: Platelets, Platelet-Rich Plasma, Plateletpheresis

Received: 9 Apr 2023

Accepted: 21 Jun 2023

Correspondence: Amini Kafi-Abad S., MD. Pathologist. Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.

P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88601573; Fax: (+9821) 88601555

E-mail: s.amini@ibto.ir

مروری بر سه روش مورد استفاده برای تهیه فرآورده پلاکتی از خون کامل و روش آفرزيس

هايده جوادزاده شهشهانی^۱، فاطمه اخوان تفتی^۲، صديقه اميني کافي آباد^۳

چکیده

سابقه و هدف

روش‌های متفاوتی برای تهیه پلاکت وجود دارد. هر یک از این روش‌ها برای مراکز انتقال خون، اهداکنندگان و بیماران می‌توانند مزایا و محدودیت‌هایی داشته باشند. آگاهی از آن‌ها برای تصمیم‌گیری در مورد انتخاب روش مناسب در مراکز انتقال خون لازم است. این مقاله به مرور روش‌های تهیه پلاکت و مقایسه آن‌ها می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مروری، مقاله‌های مرتبط با تهیه پلاکت جستجو شد و متون مقاله‌ها و مراجع شناسایی و استخراج گردید. کلید واژه‌های *buffy-platelet concentrate*، *platelet-rich plasma*، *blood component*، *pathogen inactivation*، *plateletpheresis*، *buffy-coat pooled platelet*، *platelet storage*، *coat method*، *Leukofiltered platelets*، *preparation concentrate*، *Overnight storage*، *PubMed*، *Google Scholar* و *Web Of Science*، *Scopus*، *Magiran*، *SID* در بازه اردیبهشت تا خرداد ۱۴۰۱ جستجو شد.

یافته‌ها

مطالعه‌ها در مورد مقایسه روش‌های تهیه پلاکت نتایج مختلفی داشته‌اند. در روش بافی‌کوت در هنگام سانتریفیوژ، گلبول‌های قرمز به عنوان تکیه‌گاهی برای پلاکت‌ها عمل می‌کنند، در حالی که در روش پلاسما غنی از پلاکت، پلاکت‌ها در معرض دیواره پلاستیکی کیسه قرار می‌گیرند و منجر به فعال شدن پلاکت‌ها می‌شود. برخی یافته‌های جدیدتر نشان داده‌اند کیفیت و اثر بخشی بالینی روش بافی‌کوت بهتر از روش پلاسما غنی از پلاکت و معادل روش آفرزيس است. با این حال هنوز شواهد کافی در دسترس نیست. محدودیت‌های تهیه پلاکت به روش آفرزيس شامل هزینه، محدودیت جذب اهداکنندگان و زمانبر بودن فرآیند باعث تمایل به سمت سایر روش‌ها شده است. به هر حال در مواردی مانند مقاومت پلاکتی، تهیه پلاکت همسان به روش آفرزيس ضروری است.

نتیجه‌گیری

برای بهبود کیفیت پلاکت‌ها و بهینه‌سازی درمان بیماران ترومبوسایتوپنیک تهیه پلاکت‌های ادغام شده کم لکوسیت با توجه به چالش‌های روش آفرزيس گزینه مناسبی است. با پیشرفت روش‌هایی مانند کاهش پاتوژن و مواد افزودنی پلاکتی سعی می‌شود ایمنی و عمر نگهداری این فرآورده بیشتر گردد.

کلمات کلیدی: پلاکت‌ها، پلاسما غنی از پلاکت، پلاکت فرزيس

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۳۱

۱- متخصص آسیب‌شناسی - دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون و اداره کل انتقال خون یزد - یزد - ایران

۲- کارشناس ارشد میکروبیولوژی پزشکی - مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون و اداره کل انتقال خون یزد - یزد - ایران

۳- مؤلف مسئول: متخصص آسیب‌شناسی - استاد مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران - صندوق پستی: ۱۴۶۶۵-۱۱۵۷

مقدمه

بر اساس تاریخچه، در ابتدا خون‌های اهدایی در بطری‌های شیشه‌ای جمع‌آوری و به صورت خون کامل به بیماران تزریق می‌شد. تا سال ۱۹۷۴، خون کامل محصول غالب انتقال خون بود (۱، ۲). معایب خون کامل شامل از بین رفتن فاکتورهای انعقادی و کاهش بقای گلبول‌های قرمز بود و پس از مدتی استفاده از آن محدود شد. اواسط دهه ۱۹۷۰، خون در کیسه‌های پلاستیکی متصل به کیسه‌های جانبی با کورد پلاستیکی جمع‌آوری می‌شد که امکان جداسازی خون کامل را به اجزای تشکیل‌دهنده می‌داد (۱، ۲).

در برخی کشورها از سال ۱۹۷۵، به دلیل وجود تعداد زیادی لکوسیت و پلاکت، جداسازی لایه بافی‌کوت به عنوان یک روش استاندارد برای جلوگیری از تشکیل میکرواگرگیت (ریزدانه‌ها) در طول ذخیره‌سازی آغاز شد. از این رو از سال ۱۹۷۸ به بعد، کنسانتره‌های گلبول قرمز فاقد بافی‌کوت به محصول اصلی انتقال خون تبدیل شدند (۲).

بیش از ۶۰ سال پیش، تولید پلاکت از خون کامل آغاز شد و درمان بیماران ترومبوسایتوپنیک را متحول ساخت. در ابتدا پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) مستقیماً بعد از جداسازی از RBC به وسیله دور سبک سانتریفیوژ به بیمار تزریق می‌شد اما به تدریج فرآورده پلاکت کنسانتره (PC) که از سانتریفیوژ PRP با دور سنگین به دست آمد، برای تزریق به بیماران استفاده شد. پیشرفت در روش‌های تهیه و نگهداری پلاکت، استفاده از روش‌های درمانی تهاجمی‌تر را ترغیب کرد (۳، ۴)، به طوری که در سال‌های اخیر نیاز به پلاکت به دلیل روش‌های درمانی بهتر برای بیماری‌های هماتولوژیک، به شدت افزایش یافته است. فرآورده پلاکت ممکن است از خون کامل یا با پلاکت فرزیس تهیه شود (۵، ۶، ۲). روش بافی‌کوت (BC) برای تهیه کنسانتره پلاکتی در دهه ۱۹۷۰ توسعه یافت و هنوز در بسیاری از مراکز خون در سراسر جهان استفاده می‌شود. توسعه این روش جرقه پیشرفت‌های تکنولوژیکی مختلف در جمع‌آوری خون، پردازش و ذخیره‌سازی در آن زمان ایجاد کرد. تا قبل از آن تولید پلاکت به روش PRP بود (۳، ۲).

برخی از داده‌ها نشان می‌دهد که روش‌های مختلف تولید پلاکت‌های مشتق از خون کامل (پلاسمای غنی از پلاکت یا بافی‌کوت) منجر به درجات متفاوتی از فعال شدن پلاکت می‌شود، که ممکن است بر کیفیت پلاکت تأثیر بگذارد (۷-۹، ۳). از اواخر قرن ۱۹ و ابتدای قرن ۲۰ میلادی روش‌های آفرزیس به تدریج توسعه یافتند. به طوری که خون کامل طی جمع‌آوری به اجزای مختلف تقسیم شده و سپس جزء مورد نظر برداشته شده و سایر اجزا به اهداکننده برگشت داده می‌شود. با جدا کردن پلاکت، فرآورده پلاکت فرزیس با محتوای بیشتر پلاکتی تولید گردید (۱۰).

با این حال طبق دانسته‌های ما مطالعه جامعی که بر پایه شواهد علمی مشخصاً از یک روش تهیه فرآورده پلاکت به عنوان روش ارجح حمایت کند، یافت نشد. مطالعه‌های جدیدی در مورد برخی مقایسه روش‌ها از منظر کیفیت، هزینه، اهداکنندگان و بیماران انجام شده است (۳). هدف از مطالعه حاضر مروری بر سابقه و روش‌های مورد استفاده برای تهیه پلاکت و مقایسه آن‌ها بود.

مواد و روش‌ها

این پژوهش به روش مروری انجام شد. بدین ترتیب که سؤالات پژوهش شناسایی، مطالعه‌های مرتبط با تهیه پلاکت جستجو، متون مقالات و مراجع بررسی و مطالعه‌های مرتبط شناسایی و استخراج شد. نتایج و روش‌های مورد استفاده در این مطالعه‌ها مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت و در نهایت خلاصه‌سازی و در این مطالعه ثبت شد.

سؤالات پژوهشی این مطالعه شامل موارد زیر بود: ۱- روش‌های رایج تولید پلاکت و مزایا و معایب و محدودیت هر روش کدام است؟ ۲- مقرون به صرفه‌ترین روش کدام است؟ ۳- با کیفیت‌ترین محصول از کدام روش به دست می‌آید؟ ۴- جهت‌گیری کشورهای توسعه یافته به سمت کدام روش است؟ ۵- علل تغییر سوگیری کشورها به سمت روش‌های دیگر چه بوده است؟ ۶- برای کدام روش با توجه به تجهیزات، اقلام مصرفی، تغییرات جمعیتی و... راه پیشرفت به سمت روش‌های کامل‌تر وجود دارد؟

یافته‌ها

روش‌های رایج تولید پلاکت:

سه روش رایج برای تهیه پلاکت در دنیا وجود دارد:

روش PRP (platelet-rich plasma):

از خون کامل طی یک مرحله سانتریفیوژ با دور سبک، PRP تهیه کرده (امکان کاهش لکوسیت به صورت in-line در حین جداسازی PRP وجود دارد) و سپس در مرحله دوم، سانتریفیوژ با دور سنگین منجر به ایجاد تجمع پلاکتی در ته کیسه می‌شود که از پلاسما جدا می‌شود و پس از گذشت یک ساعت بی‌حرکت ماندن در دمای ۲۰-۲۴ درجه سانتی‌گراد، پلاکت‌ها از هم جدا شده و به عنوان فرآورده متراکم پلاکتی (PRP-PC) در آژیتاتور نگهداری می‌شود (۸). ۴ تا ۶ PRP-PC را می‌توان ۴ ساعت قبل از تزریق ادغام کرد و انقضای آن ۶ ساعت در دمای محیط خواهد بود (۲).

مدت زمان نگهداری کیسه‌های پلاکتی ۵ روز است و در صورت استفاده از روش‌های تشخیص و کاهش آلودگی باکتریال تا ۷ روز می‌تواند افزایش داده شود (۶). حجم فرآورده به ازای هر 6×10^9 پلاکت باید بیش از ۴۰ میلی‌لیتر باشد (۶).

در استاندارد AABB اشاره شده است پلاکت حاصل از خون کامل معمولاً در ۴۰ تا ۷۰ میلی‌لیتر پلاسما تهیه می‌شود (۱۱). اگر از سیستم بسته و استریل برای ادغام استفاده شود، می‌توان ادغام را ۲۴ ساعت پس از تهیه PRP-PC انجام داد و تا ۵ روز از زمان خونگیری نگهداری کرد (۶).

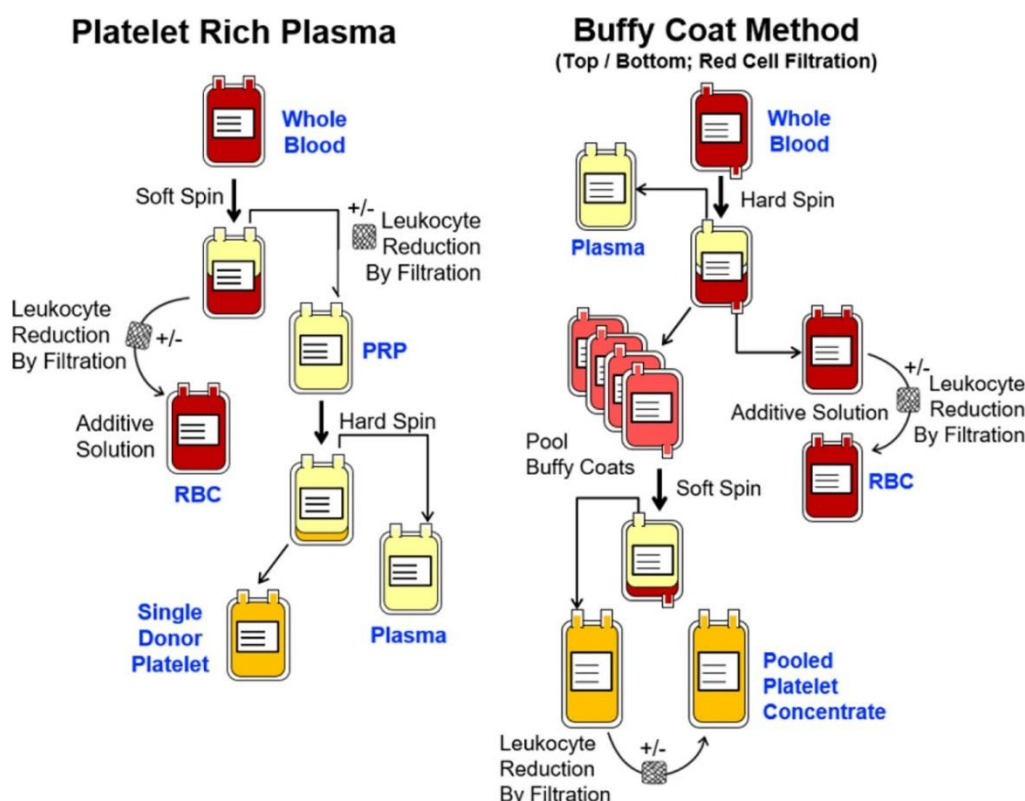
روش بافی‌کوت (Buffy Coat یا BC):

ابتدا خون کامل در معرض یک مرحله سانتریفیوژ با دور سنگین قرار گرفته، گلبول‌های قرمز و پلاسمای کم پلاکت (Poor Platelet Plasma: PPP) به روش دستی یا اتوماتیک جدا می‌شوند (در زمان حاضر تنها روش اتوماتیک استفاده می‌شود). غالباً از کیسه‌های bottom and top استفاده می‌شود. از قسمت بالای کیسه پلاسما خارج و از قسمت پایین گلبول‌های قرمز خارج شده و بافی‌کوت در کیسه

کلید واژه‌های فارسی و انگلیسی مرتبط با موضوع شامل:

فرآورده‌های خونی، پلاکت، پلاسمای غنی از پلاکت، روش بافی‌کوت، پولد پلاکت، پلاکت فریزس، غیر فعال‌سازی پاتوژن، ماده افزودنی، کنسانتره پلاکتی، ماده افزودنی پلاکت، پلاکت کم لکوسیت و buffy coat platelet concentrate, platelet storage method, blood component preparation, platelet-rich plasma Overnight, pathogen inactivation, platelet apheresis, Buffy coat pooled platelet concentrate, storage Platelet additive solution, Leukofiltered platelets PubMd, Web Of Science, Scopus, داده پایگاه‌های Magiran, SID و موتور جستجوی Google و Google Scholar در بازه زمانی اردیبهشت تا خرداد سال ۱۴۰۱ برای یافتن پاسخ سؤالات جستجو شد. معیار ورود به مطالعه شامل مطالعه‌ها و پژوهش‌های انجام شده در زمینه تهیه پلاکت از ابتدای سال ۱۹۸۰ تا انتهای سال ۲۰۲۲ بود. معیار خروج شامل مطالعه‌های صورت گرفته قبل و بعد از این بازه به زبان‌های غیر از فارسی و انگلیسی، کنفرانس‌ها، پایان‌نامه‌ها و منابع فاقد متن کامل بود. دو نفر از نویسندگان وظیفه غربالگری مقالات را بر عهده داشتند و سپس توسط نفر سوم نتایج غربالگری نهایی شد. در جستجوی اولیه، ۴۰۰ مقاله با کلید واژه‌های فوق به زبان فارسی-انگلیسی یافت شد. تعداد ۹۲ مورد به دلیل عدم دسترسی به متن کامل حذف شد. بررسی عنوان و چکیده ۳۰۸ مطالعه منجر به حذف ۲۵۵ مقاله شد و ۵۳ مطالعه وارد مرحله نهایی شدند.

نتایج بررسی مطالعه‌های منتخب در حیطه‌های روش‌های رایج تولید پلاکت، تاریخچه روش‌های مختلف برای تولید پلاکت به روش بافی‌کوت، تولید و استفاده از ماده افزودنی، تهیه پولد پلاکتی و فیلترهای کاهنده پلاکت، مزایا و معایب روش بافی‌کوت و PRP، مزایا و معایب آفریزس، فرآوری خون با روش انکوباسیون یک شبه (Overnight storage) و تولید PF24 (Plasma frozen within 24 hours) به جای FFP (frozen Fresh plasma) شرح داده شد.



شکل ۱: مراحل تهیه پلاکت به روش PRP و بافی کوت (۱۱)

کردن پلاکت و مقداری پلاسما، سایر اجزای خون به اهداکننده برگردانده می‌شود (۱۰).

به این پلاکت‌های جمع‌آوری شده از یک اهداکننده واحد، پلاکت تک واحدی می‌گویند. پلاکت‌ها در فرآیند پلاکت فرزیز در مدت ۲-۱ ساعت جمع‌آوری شده و یک واحد پلاکت فرزیز معمولاً شامل 3×10^{11} پلاکت بوده که این تعداد برابر ۶-۵ واحد پلاکت رندوم حاصل از خون کامل اهداکننده تصادفی است (۱۲). حجم فرآورده به ازای هر $10^9 \times 60$ پلاکت باید بیش از ۴۰ میلی لیتر باشد (۶).

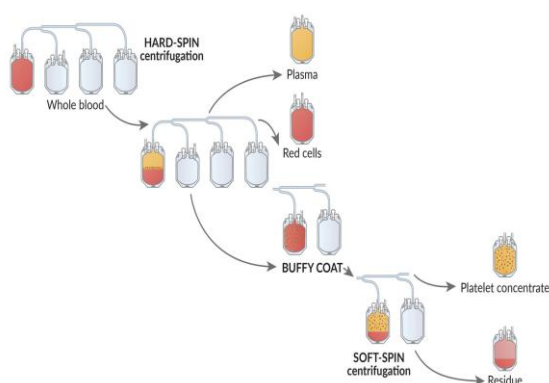
مدت زمان نگهداری پلاکت در دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه در کشورهای مختلف بر اساس ارزیابی خطرهای مختلف از جمله واکنش‌های پس از تزریق، آلودگی باکتریال، روش تولید پلاکت و... متفاوت است مثلاً در آمریکا نهایتاً ۵ روز، ژاپن ۳ روز، کشورهای اتحادیه اروپا اکثراً بالای ۷ روز و آلمان ۴ روز (۱۳).

اصلی باقی می‌ماند. برای تهیه فرآورده پلاکتی ادغام شده، ۴-۶ بافی کوت با یک واحد پلاسما یا ماده افزودنی پلاکت (PAS) ادغام شده پس از سوسپانسیون مجدد با دور سبک سانتریفیوژ می‌شود که گلبول‌های سفید و قرمز باقی‌مانده در ته کیسه ته نشین شده و مایع فوقانی آن به عنوان فرآورده پلاکتی ادغام شده به کیسه دیگر منتقل می‌شود. می‌توان پلاکت‌ها را در حین انتقال از فیلتر کاهنده لکوسیت عبور داد (شکل ۱) (۸). حجم فرآورده به ازای هر $10^9 \times 60$ پلاکت باید بیش از ۴۰ میلی لیتر باشد (۶).

روش آفرزیز:

روشی مناسب برای جمع‌آوری فرآورده‌های خونی مانند گلبول‌های قرمز و سفید، پلاکت‌ها و پلاسمای اهداکننده است. پلاکت فرزیز فرآیند استاندارد است که طی آن پلاکت‌ها از خون کامل جدا و جمع‌آوری می‌شوند. خون اهداکننده جمع‌آوری می‌شود و پس از جدا

Solution) در یک سیستم چهار کیسه‌ای بسته و ذخیره پلاکت‌ها در پلاسمای اتولوگ تحت شرایط استریل استفاده شد. پس از جداسازی خون به اجزا، پلاسما، بافی کوت و کنسانتره گلبول قرمز فاقد لکوسیت و ترومبوسیت، ماده افزودنی SAGM (Saline, Adenine, Glucose and) به RBC اضافه شد. سپس پلاکت‌های موجود در (Manitol) به دور سبک جدا شده و به بافی کوت با سانتریفیوژ دوم با مدت ۷۲ ساعت کیسه SAGM منتقل شدند. پلاکت‌ها به مدت ۷۲ ساعت در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد در انکوباتور نگهداری شدند. میانگین حجم پلاکت‌های کنسانتره ۶۱ mL با میانگین محتوای پلاکتی $10^6 \times 72$ بود (۱۹).

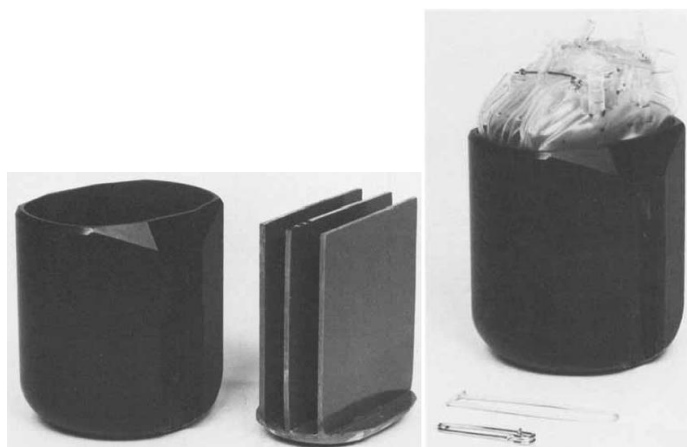


شکل ۲: تولید پلاکت به روش بافی کوت با کیسه‌های خون چهارتایی (۲)

در مطالعه مشابه دیگری در سال ۱۹۸۵ (با کیسه‌های ۴تایی) اجزای خون ۴ ساعت پس از جمع‌آوری، جداسازی شدند (۱). پس از جداسازی بافی کوت به آرامی با حدود ۳۵ mL پلاسما مخلوط شده و سپس کیسه حاوی پلاسما و کیسه حاوی RBC جدا شدند. میانگین حجم در این روش به ترتیب برای خون کامل ۵۸۰ mL، کنسانتره گلبول قرمز پس از افزودن SAGM (23 ± 280) و پلاسما ۲۷۴ mL و بافی کوت ۷۰ mL بود. PC با این روش به مدت ۷۲ ساعت در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد قابل نگهداری بود (۱۹). محدودیت مشاهده شده در این مطالعه این بود که به دلیل حجم بافی کوت، کیسه‌ها در هنگام سانتریفیوژ دچار تاشدگی (فولدینگ) شده و کیفیت جداسازی را تحت تاثیر قرار می‌دادند.

سیر تکامل روش بافی کوت در تهیه پلاکت کنسانتره: در مراکز انتقال خون ایران از روش PRP و آفرزیس برای تهیه پلاکت استفاده می‌شود. روش بافی کوت اولین بار در هلند و با استفاده از محلول افزودنی به عنوان جزء اصلی ذخیره پلاکتی توسط راک و همکاران شرح داده شد (۱۴). این روش از دهه ۱۹۶۰ شناخته شده بود و استفاده از آن در دهه ۱۹۷۰ توسعه یافت، اما تا اواسط دهه ۱۹۸۰ بود که روش بافی کوت به طور قابل اعتمادی برای تولید معمول کنسانتره پلاکتی مورد استفاده قرار گرفت. در سال ۱۹۸۷ این روش در بانک خون آمستردام مورد استفاده قرار گرفت و تا سال ۱۹۹۳، ۱۰٪ پلاکت حاصل از خون کامل به این روش تهیه شد (۲).

در سوئد نیز از اواسط ۱۹۷۰ استفاده از این روش آغاز شد که یکی از دلایل آن حجم بالاتر پلاسمای حاصل از این روش است (۱۵). در دهه ۹۰ میلادی در اروپا و از سال ۲۰۰۵، سرویس انتقال خون کانادا (CBS) تغییر از روش PRP به روش بافی کوت را آغاز کرد. در حال حاضر، در کانادا تقریباً ۷۰ درصد دوزهای فرآورده پلاکت از خون کامل و بقیه به روش آفرزیس تهیه می‌شود (۱۶، ۱۷). در اروپا، ۵۰ درصد یا بیشتر از تزریق‌ها، پلاکت کنسانتره مشتق از بافی کوت هستند. دانمارک، اسپانیا و هلند بیش از ۸۵ درصد پلاکت کنسانتره خود را از خون کامل تهیه می‌کنند. در فرانسه و بریتانیا که درصد بالایی از پلاکت به روش آفرزیس تهیه می‌شد نیز در حال دور شدن از روش آفرزیس به سمت تهیه پلاکت از بافی کوت خون کامل هستند (۱۴). روش دستی با استفاده از کیسه‌های سه تایی که در ابتدا برای تهیه پلاکت به روش بافی کوت مورد استفاده قرار گرفت، پر زحمت و مشکل بود و ضریب اطمینان پایینی داشت (۲). به تدریج کیسه‌های چهارتایی برای تهیه بافی کوت مورد استفاده قرار گرفت (۲). این روش نیز نیاز به تبحر بالای پرسنل در زمان جداسازی فرآورده‌ها داشت. روش‌های متفاوتی برای تهیه پلاکت از بافی کوت وجود دارد. در سال ۱۹۷۶، پتر پرینس و هانس لوس با استفاده از روش بافی کوت جداسازی پلاکت‌ها را آزمایش کردند (۱۸، ۲). در این مطالعه برای تهیه کنسانتره پلاکتی از خون CPD (Citrate-phosphate-dextrose)



شکل ۳: لایترهای مخصوص سانتریفیوژ کیسه‌های بافی‌کوت حاصل از خون کامل (۲۰)

فراهم و وابستگی به تبحر کاربر نیز در این روش کمتر شد. هم‌چنین فرآورده RBC محتوای گلبول سفید کمتری داشت (۱۶، ۱۴). این روش‌ها به علت دقت و تکرارپذیری بالا و امکان استانداردسازی بالا مورد تایید اتحادیه اروپا قرار گرفت (۲۳).

می‌توان بافی‌کوت‌های به دست آمده را ادغام نمود و پس از مخلوط کردن با یک واحد پلاسما یا PAS (Platelet additive solutions) سانتریفیوژ نمود. در هنگام ادغام فرآورده‌ها می‌توان از پلاسما یا PAS استفاده کرد. این ماده یک محلول الکترولیت متعادل است که پلاکت را حفظ می‌کند، ظرفیت بافیری مثل پلاسما دارد و باعث حفظ pH بیش از ۶ می‌گردد. سایر مزایای استفاده از ماده افزودنی شامل افزایش حجم پلاسما برای تولید داروهای مشتق از پلاسما، ترکیب استاندارد شده استریل، محلول فاقد پاتوژن، قابلیت کنترل pH محیط ذخیره‌سازی، پروتئین کمتر در نتیجه واکنش‌های آلرژیک کمتر، تیتراژ آنتی‌بادی‌های سیستم ABO پایین‌تر و کاهش بروز واکنش آسیب حاد ریه ناشی از انتقال خون با واسطه آنتی‌بادی است (۲۴). PAS باید حاوی موادی باشد که به راحتی محیط با pH مناسب برای تأمین کیفیت و سلامت پلاکت‌ها را فراهم نماید. استات یکی از اجزای آن است. فعالیت متابولیک را می‌توان با تعیین سطح لاکتات در طول ذخیره‌سازی و در پایان ذخیره‌سازی ارزیابی کرد. تولید زیاد لاکتات با خطر زنده ماندن کم پلاکت‌ها در داخل بدن مرتبط است و ممکن

در مطالعه دیگری در سال ۱۹۸۷ لایترهای شیلددار مخصوص و دو گیره ایمنی بزرگ با نوک‌های صاف از طریق بست بالای هر کیسه استفاده شد تا فولدینگ کیسه به حداقل برسد (۲۰). در این روش یک نفر می‌تواند جداسازی ۲۴ کیسه خون کامل را در مدت یک ساعت انجام دهد. هنگامی که بافی‌کوت آماده شد، یک نفر می‌تواند ۱۸ کنستانتره پلاکت را در مدت یک ساعت از بافی‌کوت تهیه و فرآوری نماید (۲۱، ۱۹).

کیسه‌های چهارتایی حاوی SAGM در مطالعه‌های مختلف دیگری نیز استفاده شده است. محدودیت این روش‌ها، تکرارپذیری و اعتبار آزمون مجدد کم و وابسته بودن به تبحر فردی کاربران بود (۲۰، ۱۷).

در سال‌های بعد استفاده از کیسه‌های Top & Bottom (دارای دو خروجی در بالا و پایین کیسه جمع‌آوری خون) هستند که امکان جداسازی هم‌زمان RBC و پلاسما را از بالا و پایین کیسه فراهم می‌کند، در حالی که لایه بافی‌کوت در کیسه جمع‌آوری باقی می‌ماند (رواج یافت و سیستم‌های اکستراکتور اتوماتیک برای جداسازی لایه‌ها مورد استفاده قرار گرفت (۲۲). در روش‌های قبلی هر چند بسته به نوع کیسه انتخابی امکان استفاده از اکستراکتورهای دستی و یا اکستراکتورهای اتوماتیک (Opti presses) با دیواره پستی مسطح قابل جابه‌جایی وجود داشت ولی در روش استفاده از کیسه‌های Top & Bottom امکان اتوماسیون فرآیند و بالا بردن ضریب اطمینان جداسازی

است منعکس کننده شرایط هیپوکسیک در طول ذخیره سازی باشد (۲۵). استات یکی از اجزای رایج محلول PAS است، این مولکول در طول ذخیره سازی به بی کربنات تبدیل می شود که به نوبه خود از پلاکت ها در برابر ضایعات ثانویه به کاهش pH محیط ذخیره سازی محافظت می کند (۷). مطالعه ها نشان داده که بدون استات تولید لاکتات بیشتر است همین امر باعث تغییرات pH و کاهش طول عمر پلاکت ها می گردد (۲۶، ۷). وجود پتاسیم با حفظ تغییر سیالیت غشا، تجمع PLT ناشی از آگونیست را مهار می کند (۲۴). علی رغم همه مزایای مواد افزودنی، حداقل ۳۰ درصد پلاسما برای حفظ یکپارچگی ساختاری پلاکت ها مورد نیاز است (۲۷). در طی چند سال اخیر این روش تکامل یافته است. برای استاندارد کردن فرآورده ها از سال ۲۰۱۸ به بعد در هلند به تمام پلاکت ها ماده افزودنی PAS-E (acetate, potassium, magnesium, phosphate) (platelet additive solutions) اضافه می شود (۱).

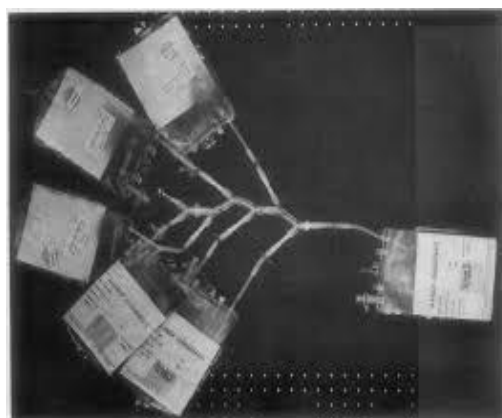
شرایط جمع آوری، پردازش و نگهداری به طور قابل توجهی بر کیفیت، سلامت و اثربخشی اجزای خون تأثیر می گذارد. فرآوری خون با روش انکوباسیون یک شبه و تولید PF24 به جای پلاسما تاز منجمد یکی از روش هایی است که امروزه برای تولید پلاکت به روش بافی کوت مورد بهره برداری قرار می گیرد. البته راهنماهای FDA از ۱۹۸۰ اجازه تولید محصول از خون کامل نگهداری شده در دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه به مدت حداکثر ۸ ساعت را دادند (۲۸). در کشورهایی مثل دانمارک، اسپانیا و هلند که ۸۵٪ از پلاکت خود را با روش بافی کوت تهیه می کنند، نشان داده شد که می توان ذخایر PLT را به جای روش آفرزیز از خون کامل (Whole Blood) تهیه کرد مشروط به اینکه نگهداری خون کامل در دمای اتاق قبل از جداسازی از حداکثر ۲۴ ساعت بیشتر نشود (۱۶). مطالعه ها نشان داده که استفاده از فرآوری خون پس از انکوباسیون یک شبه و تولید PF24 به جای FFP مزایای لجستیکی اقتصادی برای مراکز دارد. هم چنین دارای محدودیت هایی است که می تواند بر سطح فاکتورهای انعقادی پلاسما مؤثر باشد. نتایج مطالعه ها روی بازیابی و

بقای گلبول های قرمز حاصل از این روش متغیر بوده است (۲۹، ۲۸، ۱۴). در یک مطالعه در چین دو سری پلاکت تهیه شد. در سری اول از خون کامل تازه قبل از ۸ ساعت بافی کوت استخراج شد و سپس در ۱۸ تا ۲۴ ساعت بعد پلاکت ها از بافی کوت جداسازی شد (PC1). در گروه دوم خون کامل ۲۴ ساعت در دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد نگهداری شد و سپس بافی کوت و پلاکت ها استخراج شدند (PC2) و پلاسما هم از خون کامل نگهداری شده در دمای ۲۴-۲۰ درجه به مدت حداکثر ۱۸ تا ۲۴ ساعت بعد تهیه شد. در این مطالعه نشان داده شد محتوای فاکتور FVII و FVIII پلاسما ۲۴ ساعته پایین تر از FFP بود و هم چنین در PC2 محتوای پلاکت نسبت به PC1 بالاتر بود. اما از نظر فاکتورهای عملکردی پلاکت تفاوتی نداشتند. برخی شاخص های بیوشیمی مانند Na^+ ، pH پایین تر و Lac^- ، K^+ و بروز CD62P (p-selectin): یکی از شاخص های نشان دهنده فعال شدن پلاکت ها که معمولاً در گرانول های پلاکتی و سلول های اندوتلیال ذخیره می شود) نسبت به PC1 بالاتر بود (۲۸). در برخی مطالعه ها ذکر شده که هیچ تغییر قابل توجهی در فاکتورهای V، VII، X و فیبرینوژن؛ آنتی ترومبین III، پروتئین C؛ و پروتئین S در دوره نگهداری ۲۴ ساعته بین FFP و PF24 مشاهده نشده و فاکتور VIII بعد از مدت نگهداری ۲۴ ساعته ۱۵ تا ۲۰ درصد کاهش یافت (۳۰). حفظ فعالیت فاکتورهای انعقادی در مطالعه دیگری نیز نشان داده شده است (۳۱).

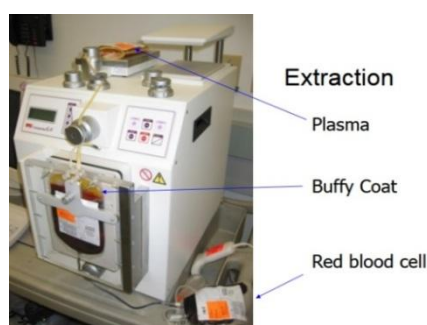
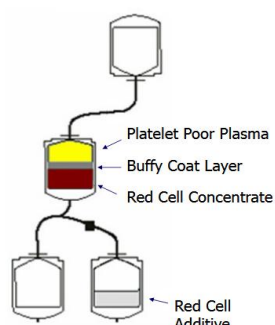
در مطالعه اسلیچر، فیلیپ و دیکسترا نشان داده شد این روش (انکوباسیون یک شبه و تولید PF24 به جای FFP) باعث افزایش بازده (yield) پلاکتی می شود، چون فرصت برای جدا شدن گلبول های سفید و پلاکت ها از هم (PLT-WBC disintegration) در طول زمان نگهداری وجود دارد لذا ذخیره بافی کوت حاوی تعداد پلاکت بالاتر، محتوای WBC کمتر و فعال شدن کمتر پلاکت است (۳۳، ۳۲، ۲۹). هم چنین برخی مطالعه ها نشان داده که بهترین حالت نگهداری خون کامل در دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد به مدت ۲۰ تا ۲۴ ساعت قبل از فرآوری است (۳۴). استفاده از این روش امکان جمع مراکز فرآوری و

روش بافی کوت، تهیه پولد پلاکتی است. برای تهیه بافی کوت ادغام شده در ابتدا یک ترانسفر پک ۶۰۰ mL با هشت جفت کننده یا اتصال دهنده (couplers) برای مخلوط کردن بافی کوت محتوا و PAS-1 استفاده شد (۱۴)، (۶).

کاهش هزینه‌های حمل و نقل خون به مراکز فرآوری را فراهم می‌سازد (۲۸، ۱۶). فرآوری خون در ۶-۸ ساعت پس از جمع‌آوری به دلیل وجود میکرواگریگیشن‌ها و تجمعات پلاکتی احتمال عدم فیلتراسیون in line را بالا می‌برد (۲۰). یکی از روش‌های رایج در تهیه پلاکت به

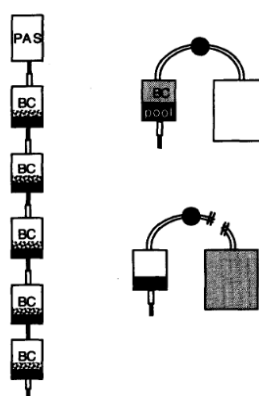


شکل ۴: Macopharma Pooling Bag



Pooling (Train Method)

Plasma
Buffy Coats sterile docked together
Platelet storage bag sterile docked to the Buffy Coat "train"



شکل ۵: روش قطار "train technique" (۱۴)

Terumo و Macopharma (MAC)، Fresenius Kabi (FRE) BCT (TER) موجود هستند (۳۵). در استکهلم، یک کیسه ۶۰۰ میلی لیتری با ورودی های متعدد [multiple entries] (۵۳۷۰۱۴۶) برای جمع آوری محصول بافی کوت استفاده می شود (۱۴). اولین دستگاه های نیمه خودکار مانند Compomat G4 و Optipress II در دهه هشتاد مورد استفاده قرار گرفت (۳۶). سیستم های تمام اتوماتیک Compomat G5 و MacoPress Smart، عملکرد کاملاً الکترونیکی داشته و قابلیت باز کردن خودکار کیسه های خون را دارند و می توان با این دستگاه ها به طور هم زمان سانتریفیوژ و جداسازی اجزا در کیسه های جانبی را در فرآیندهای یک مرحله ای با استفاده از نرم افزار انجام داد (۳۶).

در شورای اروپا (European Committee) و راهنمای فنی انتقال خون (Technical manual 19th ed) استفاده از کیسه Top & Bottom به همراه مواد افزودنی و به روش انکوباسیون یک شبه و تولید PF24 به جای FFP شرح داده شده است (۶).

روش های رایج سنجش کیفیت پلاکت:

تضمین کیفیت و سلامت خون و فرآورده های خونی که برای تزریق به بیمار استفاده می شود، در طب انتقال خون ضروری است (۳۷). یکی از مسائل اصلی در کنترل کیفیت به نگهداری و استفاده صحیح از دستگاه مربوط می شود تا از تولید محصول ثابت و ایمنی اهداکننده اطمینان حاصل شود (۳۸). کیفیت پلاکت در شرایط *In vitro* را می توان با استفاده از پارامترهای خاصی مانند حرکت گردبادی (swirling)، حجم، شمارش پلاکت و گلبول سفید در هر کیسه و تغییرات pH و در شرایط *in vivo* با استفاده از افزایش شمارش تصحیح شده (CCI: Corrected Count Increment) و درصد بازایی (پلاکت های عملکردی در گردش خون) در ۱ و ۲۰ ساعت پس از تزریق ارزیابی کرد (۳۵، ۳۹). مقادیر قابل قبول بر اساس استاندارد اروپا برای کلیه روش های تولید پلاکت در جدول قابل مشاهده است (جدول ۱). حداقل ۹۰ درصد واحدهای کنترل کیفی شده باید الزامات ذکر شده را داشته باشند. pH فرآورده ها در

استفاده از کیسه های Top & bottom مانند (Optipac ®, Baxter Healthcare, La Chatre, France) برای تهیه بافی کوت به دلیل قابلیت مجزاسازی بهتر گلبول های سفید در هنگام جداسازی بهتر از روش های قدیمی استفاده از کیسه های top-only است. در استکهلم از هر دو روش قدیمی و جدید top system (Terumo, BB* AGQ456p)، ژاپن، توکیو) و Opti system (Optipac KGR1693B)، دیگر که از سیستم Opti System (Optipac KGR 1693B, Baxter) برای خونگیری و فرآوری استفاده می کردند، این روش متعاقباً با "روش قطار (train technique) جایگزین شد (شکل ۵)، به این معنا که هم اتصالات لوله پایین و هم بالای کیسه های بافی کوت را به صورت قطاری به هم متصل می کند و تمام محتویات را در آخرین کیسه بافی کوت جمع می کند. کیسه PAS برای شستن تمام محتویات پولد بافی کوت استفاده می شود. پس از جدا کردن کیسه های خالی، پولد بافی کوت به طور استریل به یک یا دو کیسه متصل می شود و با یا بدون فیلتر حذف لکوسیت به کیسه جدید منتقل می گردد (۱۴).

در این روش خون کامل در کیسه های top & bottom جمع آوری شده و پس از طی مراحل جداسازی، کورد کیسه های حاوی بافی کوت به صورت قطاری به هم متصل می گردد و در ابتدای زنجیره یک کیسه پلاسما یا PAS قرار دارد. در روش فوق تمام محصول در یک کیسه جمع آوری شده و پلاسما یا PAS مسیر کورد و کیسه ها را شستشو می دهد و در کیسه نهایی جمع آوری می گردد. دستگاه جوش استریل (welder) برای اتصال کورد کیسه ها مورد نیاز است. اولین دستگاه SCD 812 در سال ۱۹۸۸ مورد استفاده قرار گرفت (۳۰، ۱۲). از آن زمان تاکنون انواع مختلف این دستگاه ها تولید و در حال استفاده است. به مرور و با پیشرفت تکنولوژی کیفیت محل جوش و درجه اطمینان آن بالاتر رفته و سرعت دستگاه نیز افزایش داشته است. تهیه فرآورده از خون کامل می تواند به روش های مختلفی انجام شود، از یک فرآیند با چندین مرحله دستی پس از سانتریفیوژ تا فرآیندهای تمام اتوماتیک. ست های دستی برای تهیه پولد پلاکتی از شرکت های مختلف

۱- مزایا و محدودیت‌های روش‌های تهیه پلاکت از خون کامل:

همان طور که در مقاله حاضر اشاره شد برای تهیه پلاکت کنستانتره از خون کامل از روش PRP و بافی‌کوت استفاده می‌شود. بر اساس مطالعه هاگمن - مورفی و هدل در مقایسه پلاکت تهیه شده به روش بافی‌کوت با PRP، بیشتر این مطالعه‌ها تغییرات *in-vitro* را بررسی کرده و نتایج مختلفی نشان داده‌اند (جدول ۲).

فعال شدن کمتر پلاکت‌ها به عنوان مزیت روش بافی‌کوت نسبت به روش PRP ذکر شده است. در روش بافی‌کوت در دور سنگین سانتریفیوژ، گلبول‌های قرمز به عنوان بالشتکی برای پلاکت‌ها عمل می‌کنند، در حالی که در روش PRP پلاکت‌ها در معرض دیواره کیسه قرار می‌گیرند. فعال شدن پلاکت‌ها منجر به از دست رفتن پلاکتی و از دست دادن پلاکت‌های ذخیره شده می‌شود (۴۱، ۴۰، ۳۳، ۱۴). مطالعه لوین نشان داد که فعال شدن مارکرهای Annexin V و P-selectin (CD62P) یک ساعت بعد از تولید در روش PRP به صورت معناداری بیشتر است ($p < 0.001$). Annexin V عضوی از خانواده پروتئین‌های اتصال‌دهنده کلسیم و فسفولیپید با فعالیت ضد انعقادی عروقی است. این مولکول که عمدتاً در سطح سیتوزولی غشا یافت می‌شود، در حضور غلظت‌های فیزیولوژیکی کلسیم میل ترکیبی بالایی برای فسفولیپیدها دارد. با استفاده از فلوسیتومتری برای تشخیص و تعیین فراوانی سلول‌های آپوپتوز به عنوان یک شاخص استفاده می‌گردد. P-selectin (CD62P) یک نشانگر فعال‌سازی پلاکتی است که واسطه تجمع پلاکت‌های ناشی از کلستاز است (۱۵). در مطالعه واشیتانی ذکر شده بلافاصله پس از آماده‌سازی، پلاکت‌های تهیه شده با روش PRP در حالت فعال‌تری نسبت به پلاکت‌های تهیه شده با روش بافی‌کوت هستند.

علاوه بر این نشان داده شد، تولید لاکتات، نشت LDH (Lactate dehydrogenase) و P-TG (p-thromboglobulin) در پلاکت‌های مشتق شده از یک ساعت بعد از تولید، در روش PRP بیشتر است ولی افزایش نشت LDH بین دو روش تولید پلاکت تفاوت معناداری نداشت.

طول مدت مجاز نگهداری در ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد بیش از ۶/۴ و حجم فرآورده به ازای هر $10^9 \times 60$ پلاکت بیش از ۴۰ میلی‌لیتر است (۶). طبق استاندارد آمریکا، محتوای پلاکت فرآوری شده از خون کامل در هر واحد معمولاً $10^{11} \times 5/5$ در $10^9 \times 40-70$ میلی‌لیتر پلاسما می‌باشد. هم چنین حداقل محتوای پلاکت در محصول آفرزیس $10^{11} \times 3$ تعیین شده است (۱۱). حجم فرآورده به ازای هر $10^9 \times 60$ پلاکت بیش از ۴۰ میلی‌لیتر است (۶).

جدول ۱: الزامات استاندارد اروپا برای فرآورده‌های پلاکت

محتوای پلاکت	محتوای پلاکت در فرآورده برابر یا کمتر از	استاندارد اروپا
محتوای پلاکت در WBC	فرآورده برابر یا کمتر از	پلاکت حاصل از خون کامل به روش بافی‌کوت
60×10^9	0.5×10^9	
محتوای پلاکت در فرآورده برابر یا بیشتر از		پلاکت حاصل از خون کامل به روش PRP
60×10^9	0.2×10^9	
2×10^{11}	1×10^6	پلاکت پولد کم لکوسیت
2×10^{11}	1×10^6	پلاکت فرزیس کم لکوسیت
0.5×10^{11}	1×10^6	پلاکت فرزیس کم لکوسیت برای استفاده در نوزادان یا شیرخواران

بحث

فاکتورهای مؤثر بر پلاکت در تولید و نگهداری شامل موارد زیر است که در ادامه به مقایسه آن‌ها در روش‌های مختلف تولید پلاکت خواهیم پرداخت: ۱- روش‌های جمع‌آوری به ویژه سانتریفیوژ دوم و تعلیق مجدد ۲- دما ۳- غلظت پلاکت و حجم پلاسما ۴- آرتاسیون ۵- نوع و اندازه کیسه مخصوص نگهداری محصول ۶- حمل و نقل ۷- درجه آلودگی با گلبول‌های سفید (۳۴). زیر ساخت‌های مورد نیاز در بخش نیازمندی‌ها مورد بحث قرار گرفته است.

جدول ۲: خلاصه نتایج مطالعه‌های مرتبط با روش‌های تهیه پلاکت

خلاصه نتایج مطالعه‌ها	نویسنده (سال)
در روش بافی‌کوت در دور سنگین سانتریفیوژ، گلبول‌های قرمز به عنوان تکیه‌گاهی برای پلاکت‌ها عمل می‌کنند، در حالی که در روش PRP پلاکت‌ها در معرض دیواره کیسه قرار می‌گیرند. لذا در روش بافی‌کوت پلاکت‌ها کمتر فعال می‌شوند (۴۹، ۴۰، ۱۴)	Högman (۱۹۹۷) Heddle (۲۰۰۸) Murphy (۲۰۰۵)
محصول RBC حاصل از روش بافی‌کوت حاوی تعداد کمی لکوسیت و ترومبوسیت است. بنابراین، میکروگرانول‌ها و همولیز در طول ذخیره‌سازی گلبول‌های قرمز به ندرت اتفاق می‌افتد و بازده پلاسما بالاتر است (۱۹). روش BC موجب کاهش قابل توجهی از لکوسیت می‌شود و در نتیجه منجر به نتیجه بهتر برای بیمار و کاهش قابل توجه عوارض جانبی خواهد شد که در دراز مدت هزینه‌های درمان را کاهش خواهد داد (۱۹).	Pietersz (۱۹۸۵)
پلاکت بافی‌کوت با انکوباسیون یک‌شبه ادغام شده دارای کیفیت بالاتری نسبت به روش PRP-PC بود. تفاوت معنادار پلاکت‌های آفرزیش و پلاکت‌های ادغام‌شده با PRP برای CCI یک ساعته تا ۲۴ ساعته دیده شد اما پلاکت‌های آفرزیش و پلاکت‌های ادغام شده بافی‌کوت تفاوتی نداشتند و در بیماران غیرآلوایمونیزه اثرات معادلی داشتند (۵۱).	Schrezenmeier (۲۰۱۰)
مزیت اصلی روش بافی‌کوت این است که در مقایسه با روش PRP، بازیابی پلاسمای بالاتری را به همراه دارد (۵۳٪ در روش PRP و ۸۴٪ در روش BC) (۱۷)	Singh (۲۰۰۹)
پلاکت بافی‌کوت پلاکت‌های فعال کمتری دارد (۴۱، ۴۰، ۳۳، ۳۲، ۱۴، ۱۰)	Hogman ۱۹۹۷ Philip ۲۰۱۵ Dijkstra ۲۰۱۱ Heddle ۲۰۰۸ Murphy ۲۰۰۵
بازیابی پلاکت‌ها در بیمارانی که PRP-PC دریافت کردند (۷۰٪-۶۰٪) نسبت به بیمارانی که (۶۰٪-۴۰٪) بافی‌کوت تزریق داشتند، بیشتر بود (۴۹)	Murphy (۲۰۰۵)
بازده پلاکتی PRP-PC، ۱۵٪ بیشتر از واحدهای BC-PC است (۴۸)	Bikker (۲۰۱۶)
در تعدادی از مطالعه‌ها نشان داده شده که CCI یک و ۲۴ ساعته در روش آفرزیش فرقی با BC-PC نداشته اما اختلاف معناداری بین آفرزیش و PRP-PC وجود داشت (۳)	Vassallo (۲۰۰۶)
یکی از محدودیت‌های روش بافی‌کوت حجم کمتر فرآورده RBC و محتوای هموگلوبین در کیسه نهایی RBC به دلیل از دست دادن RBC در طول پردازش است. بازیابی RBC ۷۹٪ برای روش بافی‌کوت و ۸۵٪ برای PRP گزارش شده است (۱۷)	Singh (۲۰۰۹)
حرکت گردبادی درجه ۳ (هموژن بسیار شفافی که در تمام قسمت‌های کیسه می‌چرخد) در ۷/۷۹٪، ۸۳/۹٪ و ۹۰٪ از واحدهای PRP-PC، پلاکت بافی‌کوت و آفرزیش-PC مشاهده شد. به عبارتی در محصول بافی‌کوت حرکت گردبادی بهتری نسبت به PRP-PC مشاهده شد و تفاوت بین سوارلینک در پلاکت‌های بافی‌کوت و PRP معنادار بود ($p < ۰/۰۱$) (۱۷)	Singh (۲۰۰۹)

حال بر اساس مطالعه فیجن هیر، افزایش اتصال هر سه MoAbs (Monoclonal antibody) علیه آنتی‌ژن‌های وابسته به فعال‌سازی از روزهای ۵ تا ۹ در هر دو نوع PC

تفاوت در فعال‌سازی پلاکت‌های مشتق از PRP و بافی‌کوت پس از ۲ روز ناپدید شد که نشان‌دهنده بهبود پلاکت‌های PRP پس از فعال‌سازی اولیه بود (۴۲). با این

نشان‌دهنده ادامه فعال‌سازی و در نهایت، وخامت وضعیت پلاکت‌ها است ($p < 0/01$) (۹). بر اساس مطالعه مورفی و هاگمن یکی دیگر از مزایای روش بافی‌کوت، کاهش احتمال آلودگی باکتریال پلاکت‌ها به علت امکان استفاده از انواع ماده افزودنی PAS-III (حاوی غیر فعال‌کننده پاتوژن) می‌باشد (۴۱، ۴۰، ۱۴). در یک مطالعه واسکون سلوز در هند عنوان شده که بین سانتریفیوژ دور سنگین و سبک باید فاصله وجود داشته باشد. به همین دلیل روش بافی‌کوت از روش PRP زمانبرتر است (۴۳).

بر اساس مطالعه مورفی و هاگمن بهبود کیفیت RBC از طریق کاهش تشکیل ریزدانه‌ها و همولیز در روش بافی‌کوت مشاهده شده است (۴۱، ۴۰، ۲۰، ۱۴). در مطالعه ساین، گلبول‌های قرمز (RBC) حاصل از روش بافی‌کوت حاوی تعداد کمی لکوسیت و ترومبوسیت هستند. بنابراین، میکروگرانول‌ها و همولیز در طول ذخیره‌سازی گلبول‌های قرمز به ندرت اتفاق می‌افتد و بازده پلاسما بالاتر است (۱۷). در روش PRP به دلیل بیشتر بودن محتوای لکوسیت در فرآورده RBC، احتمال حضور میکرواگریگیت و عدم فیلتراسیون و از دست رفتن پلاکت‌ها بیشتر است. روش بافی‌کوت با همولیز کمتر پس از ذخیره‌سازی و 2,3 DPG (2,3 Diphosphoglycerate) بالاتر در محصولات نهایی RBC همراه است. با این حال، همولیز به شرایط نگهداری و ترکیب محلول ذخیره‌سازی RBC بستگی دارد (۱۷).

استفاده از PAS باعث افزایش ۳۰-۷۵ mL حجم پلاسما خواهد شد. بر اساس مطالعه هاگمن، مورفی و پیترز، حجم پلاسما به طور متوسط ۲۸۰ mL است و لایه بافی‌کوت جدا شده حاوی ۱۰ درصد گلبول‌های قرمز، ۷۰ درصد لکوسیت‌ها و ۹۰ درصد پلاکت‌ها است (۴۱، ۴۰، ۲۰، ۱۹، ۱۴).

در مطالعه واسکون سلوز ذکر شده که در مورد آلودگی باکتریایی، بروز مثبت کم بود و نمی‌توان نتیجه‌گیری کرد که کدام روش ایمن‌تر است، اگر چه میزان آلودگی در (۳۲٪) بافی‌کوت در مقایسه با (۱۸٪) PRP دو برابر بیشتر بود. این یافته‌ها از این ایده حمایت می‌کنند که تغییرات مشاهده شده عمدتاً به خود روش‌ها مربوط

می‌شوند و وابسته به کیسه نیستند، زیرا الگوهای مشابهی با سیستم‌های Grifols (یک تولیدکننده داروسازی و شیمیایی چند ملیتی اسپانیایی تولیدکننده محصولات مبتنی بر پلاسماهای خون، دستگاه‌ها، ابزارها و معرف‌های آزمایشگاهی آزمایش‌های بالینی) و Pall bag (کمپانی Pall's FSI Filter Bags & Vessels ارائه دهنده طیف وسیعی از خدمات فیلتراسیون و جداسازی) به دست آمده است. به منظور ارزیابی اهمیت بالینی این آزمایش‌ها و نتایج *in vivo* از نظر اثربخشی بالینی و زنده ماندن پلاکت‌های ذخیره شده برای بیمار، مطالعه‌های بیشتری مورد نیاز است (۴۴). هر چند مطالعه دوین کاهش میزان آلودگی باکتریایی در مقایسه با روش PRP را ذکر کرده است (۴۵). در مطالعه ساین ذکر شده که مزیت اصلی روش بافی‌کوت این است که در مقایسه با روش PRP، بازیابی پلاسما بالاتری را به همراه دارد (۵۳٪ در روش PRP و ۸۴٪ در روش بافی‌کوت) هم‌چنین در این مطالعه ذکر شده مشاهده سوارلینک و شمارش پلاکتی به شکل معناداری در پلاکت فرزیس بیش از دو روش دیگر است ولی بین روش بافی‌کوت و PRP تفاوت معناداری مشاهده نشد. شمارش گلبول سفید به شکل معناداری در محصول پلاکتی PRP بیش از روش بافی‌کوت بود (۱۷). نتایج مطالعه بشکار و همکاران نیز از نظر شمارش پلاکت و گلبول سفید با این مطالعه هم‌خوانی دارد (۸).

در مطالعه مورفی در سال ۱۹۹۴ و ۲۰۰۵ ذکر شده، روش بافی‌کوت موجب کاهش قابل توجهی از لکوسیت می‌شود و در نتیجه منجر به نتیجه بهتر برای بیمار و کاهش قابل توجه عوارض جانبی خواهد شد که در دراز مدت هزینه‌های درمان را کاهش خواهد داد. در یک مطالعه نشان داده شد وقتی میزان لکوسیت‌ها 5×10^6 کاهش داده شود واکنش‌های آلوایمونیزاسیون HLA ۹۳٪ کاهش خواهد یافت (۴۶). مطالعه مورفی نشان داد این واکنش‌ها در تزریق پلاکت کم لکوسیت به بیمار نسبت به پلاکت معمولی ۴۸-۱۶ درصد کمتر است (۴۱، ۲۵). در مطالعه دیکسترا در سال ۲۰۰۴، تعداد بسیار کمتری از قطعات WBC در PC های تهیه شده با روش PRP نسبت به روش بافی‌کوت در پلاسما یا Composol مشاهده شد، سانتریفیوژ

و محتوای هموگلوبین در کیسه نهایی RBC به دلیل از دست دادن RBC در طول پردازش است. بازیابی RBC ۷۹٪ برای روش BC و ۸۵٪ برای PRP گزارش شده است (۱۷، ۱۵).

در مطالعه ساینیت، حرکت گردبادی درجه ۳ (هموژن بسیار شفافی که در تمام قسمت‌های کیسه می‌چرخد) در ۷۹/۷٪، ۸۳/۹٪ و ۹۰٪ از واحدهای PRP-PC، پلاکت بافی‌کوت و آفرزیس PC مشاهده شد. به عبارتی در محصول بافی‌کوت حرکت گردبادی بهتری نسبت به PRP-PC مشاهده شد و تفاوت بین سوارلینگ در پلاکت‌های بافی‌کوت و PRP معنادار بود ($p < 0/01$) (۱۷).

بر اساس یافته‌های مطالعه‌های مختلف (جدول ۳) از مزایای روش PRP می‌توان به حجم بیشتر و هموگلوبین بالاتر در محصول RBC، سهولت روش انجام کار و انجام فرآیند در یک شیفت کاری، امکان تهیه FFP و Cryoprecipitate اشاره کرد. محدودیت این روش شامل احتمال بیشتر تولید پلاسمای با حجم کم، محتوای بیشتر WBC در فرآورده پلاکت و RBCs، آلودگی RBC در فرآورده پلاکت، عدم فیلتراسیون (filter failure) بیشتر (هنگام استفاده از فیلتر کاهنده لکوسیت)، احتمال فعال شدن پلاکت در حین سانتریفیوژ با دور سنگین hard spin و امکان استفاده محدود از PAS می‌باشد.

مزایای روش بافی‌کوت شامل حجم بیشتر پلاسما، شمارش کمتر WBC در فرآورده‌های پلاکت و RBC، احتمال عدم فیلتراسیون و فعال شدن پلاکت‌ها و بهبود کیفیت پلاکت، امکان استفاده از PAS و فناوری کاهش پاتوژن (Pathogen reduction technology) PRT و نگهداری پلاکت تا ۷ روز، با استفاده از automatic pooling system، امکان استانداردسازی فرآیندها از طریق سیستم‌های اتوماسیون و معایب محدودیت آن در صورت تهیه پلاکت بافی‌کوت تازه (Fresh-BC) شامل نیاز به استراحت ۲-۳ ساعت قبل از جداسازی و فرآیند پیچیده‌تر، انتقال کار به شیفت‌های بعدی، در صورت عدم استفاده از اکستراکتور اتوماتیک و این که جداسازی دستی لایه‌ها نیاز به تبحر بالا و پرسنل با تجربه و با دقت بالا دارد. در روش تهیه پلاکت به روش بافی‌کوت با انکوباسیون یک شبه

با دور سنگین خون کامل ممکن است منجر به تعداد بیشتری از قطعات WBC نسبت به سانتریفیوژ PRP با دور سنگین شود که حاوی WBC کمتر قبل از سانتریفیوژ بوده است. چیزی که برای مراکز انتقال خون مهم‌تر است این است که کدام محصول برای بیمار بهتر است؟ فرآورده پلاکت بافی‌کوت پلاکت‌های فعال کمتری دارد و بنابراین ممکن است موثرتر باشد (۳۳). هم‌چنین در مطالعه دیکسترا در سال ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵ ذکر شده PRP-PC تعداد قطعات WBC کمتری دارد و بنابراین ممکن است واکنش‌های ایمنی کمتری داشته باشد. برای هر دو محصول توصیه شد که ظرف ۲۴ ساعت پس از جمع‌آوری خون فیلتر شود زیرا در طول نگهداری، WBCها تکه تکه می‌شوند و این قطعات با فیلتراسیون حذف نمی‌شوند (۴۷، ۳۳).

در مطالعه پیترز عنوان شد که لکوسیت‌ها باعث کاهش قابل توجه pH، افزایش مصرف گلوکز، تولید اسید لاکتیک و آزادسازی LDH در طول ذخیره‌سازی می‌شوند (۲۱). مطالعه‌های ساینیت و ارنیس پیشنهاد دادند که تعداد کم لکوسیت‌های باقی‌مانده در محصول پلاکتی ممکن است در جلوگیری از کاهش pH در طول ذخیره‌سازی پلاکت مهم باشد (۴۵، ۱۷).

بیکر و همکاران گزارش دادند بازده پلاکتی PRP-PC، ۱۵٪ بیشتر از واحدهای پلاکت بافی‌کوت است (۴۸). مورفی و همکاران دریافتند که بازیابی پلاکت‌ها در بیمارانی که PRP-PC دریافت کردند (بازیابی ۷۰٪-۶۰٪) نسبت به بیمارانی که پلاکت بافی‌کوت تزریق داشتند (بازیابی ۶۰٪-۴۰٪)، بیشتر بود (۴۹). برتولینی و همکاران هم‌چنین تولید بازدهی کمتری را در واحدهای پلاکت بافی‌کوت در مقایسه با واحدهای PRP-PC گزارش کردند، اما افزایش تعداد پلاکت‌ها پس از تزریق پلاکت بافی‌کوت و واحدهای PRP-PC تفاوت معناداری نداشت (۵۰). مطالعه لوین نشان داد کیفیت پلاکت بافی‌کوت نسبت به روش PRP بهتر بوده است و در تعدادی از مطالعه‌ها نشان داده شده که CCI یک و ۲۴ ساعته در روش آفرزیس فرقی با پلاکت بافی‌کوت نداشته اما اختلاف معناداری بین آفرزیس و PRP-PC وجود داشت (۳). یکی از محدودیت‌های روش بافی‌کوت، حجم کمتر فرآورده RBC

جدول ۳: مقایسه مزایا و محدودیت‌های روش‌های مختلف تهیه پلاکت

روش فرآورده	روش PRP-PC	روش بافی کوت	روش آفریزس
گلبول قرمز	مزایا: حجم بیشتر و غلظت هموگلوبین بالاتر (۵۱) محدودیت‌ها: - محتوای WBC بیشتر (۳) - در موارد استفاده از فیلتر کاهنده لکوسیت احتمال filter failure بیشتر	مزایا: - محتوای WBC کمتر (log ۱)(۱۶) محدودیت‌ها: - کاهش حجم (۲۰ mL)(۱۶)	---
پلاسما	محدودیت‌ها: - حجم کمتر	مزایا: - حجم بیشتر (۷۵-۳۰ mL)(۱۶، ۳)	---
پلاکت	محدودیت‌ها: - احتمال فعال شدن پلاکت (۳) - محتوای WBC بالاتر - در موارد استفاده از فیلتر کاهنده لکوسیت، Filter failure بیشتر (۱۶) - Aggregation پلاکتی بیشتر (۱۶)	مزایا: - کیفیت بهتر (فعال شدن کمتر پلاکت) - محتوای WBC کمتر - برابری پولد پلاکت بافی کوت کم لکوسیت با پلاکت فریزس از نظر efficacy (۵۱، ۳۴)	مزایا: - فعال شدن پلاکتی کمتر (۳) - امکان تهیه فرآورده PA/HLA-Matched محدودیت‌ها: هزینه بر (۲/۵) برابر بیشتر از تهیه پلاکت از خون کامل) - زمانبر - مشکل جذب اهداکننده - محدودیت در امکان استفاده از سایر فرآورده‌های خونی اهداکننده (۱۶)
تجهیزات به ازای ۱۰۰ واحد خونگیری در روز برای تهیه پلاکت به صورت تقریبی	در بخش خونگیری: کیسه سه تایی یا چهارتایی فیلتر دار-همواسکیل/هموسیلر/ رولر/انکوباتور در بخش فرآوری: انکوباتور/آزیتاتور پلاکتی - سانتریفیوژ یخچالدار / اکستراکتور دستی یا اتوماتیک - دستگاه ترازو با قابلیت اتصال به نرم افزار معتبر ترازو برای بالانس کیسه ها قبل از سانتریفیوژ/ سیلر رومیزی/ دستگاه یخچال نگهداری خون و فریزر برای نگهداری فرآورده پلاسمایی	در بخش خونگیری: کیسه خونگیری top& bottom - همواسکیل/هموسیلر/ رولر/انکوباتور یا کول پلیت در بخش فرآوری: انکوباتور/آزیتاتور پلاکتی - سانتریفیوژ یخچالدار/ اتوماتیک - دستگاه ترازو با قابلیت اتصال به نرم افزار معتبر و ترازو برای بالانس کیسه‌ها قبل از سانتریفیوژ/ سیلر رومیزی/ یخچال نگهداری خون - فریزر برای نگهداری فرآورده پلاسمایی - Blood bag tube welder - محلول افزودنی PAS - ست ثانویه برای انتقال پولد پلاکتی	دستگاه آفریزس - هموسیلر/ رولر/انکوباتور در بخش فرآوری: انکوباتور/آزیتاتور پلاکتی - ترازو با قابلیت اتصال به نرم افزار معتبر

درخواست‌های روز افزون تهیه پلاکت فرزیس از طرف پزشکان، عمدتاً اهدای خون کامل روش مناسب‌تری است، زیرا در مکان‌های مختلف ثابت و سیار امکان‌پذیر بوده و به طور کلی به صرفه‌تر است. البته تولید پلاکت به روش آفرزیس را نمی‌توان حذف نمود و باید بخشی از پلاکت تولیدی باقی بماند تا بتواند تقاضا برای فرآورده‌های خاص مثلاً همسان با HLA یا آنتی‌ژن پلاکتی گیرنده را برآورده نماید. تولید پلاکت‌های چند دوزی از چرخه آفرزیس باید به حداکثر مقدار ممکن برسد تا هزینه این فرآورده خونی تعدیل شود (۴۵). برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند در روز پایانی نگهداری پلاکت آفرزیس پایدارترین pH و کمترین تجمعات پلاکتی را دارند (۴۴، ۴۵). با این حال در بسیاری از بیماران اثربخشی محصول بافی‌کوت در گیرنده مشابه آفرزیس بوده است (۴۱، ۴۰، ۱۴). محاسبه شده که تولید دوز درمانی پلاکت بافی‌کوت تقریباً ۲/۵ برابر ارزان‌تر از دوز آفرزیس است (۱۴، ۱۶، ۵۴).

نیازمندی‌های تغییر روش تهیه پلاکت:

مراکز انتقال خون برای تغییر روش از PRP به بافی‌کوت با چالش‌ها و نیازمندی‌هایی مواجه هستند که شامل موارد زیر است: کیسه‌های مصرفی باید به Bottom & Top تغییر یابد. در صورت استفاده از روش انکوباسیون یک‌شبه برای استراحت ۱۶ تا ۲۴ ساعته خون کامل قبل از فرآوری در محیط فرآورده به انکوباتور ۴۸ تایی دو طبقه نیاز است.

اکستراکتورهای اتوماتیک Opti presses با دیواره پشتی مسطح قابل جابه‌جایی، با احتساب زمان جداسازی برای هر کیسه ۳/۵ دقیقه و هر ران کاری سانتریفیوژ که ۱۲ کیسه است و همچنین متوسط ارسال کیسه به واحد فرآورده ۲۵ واحد و با در نظر گرفتن کیسه‌های فیلتر دار و زمان استراحت آن‌ها می‌توان پیش‌بینی کرد که در هر ران کاری حداقل دو دستگاه سانتریفیوژ هم‌زمان در حال استفاده است و برای جداسازی اجزای خون بعد از سانتریفیوژ، ۱۰ دستگاه اکستراکتور برای ۱۰۰ تا ۱۲۰ واحد خون مورد نیاز است. علاوه بر هزینه‌های خرید دستگاه، هزینه نقل و انتقال به مرکز، سرویس دوره‌ای و نگهداری پیشگیرانه،

انجام چرخه در یک شیفت کاری، امکان متمرکزسازی مراکز فرآوری، اتواستریلیزاسیون و کاهش آلودگی باکتریال فرآورده، کاهش هزینه‌های حمل و نقل از مراکز اقماری و تیم سیار را می‌توان به عنوان مزایا نام برد. عدم امکان تهیه FFP و کرایوپرسیپیتیت از محدودیت‌های آن است. کاهش حجم فرآورده RBC به میزان تقریبی ۲۰mL در روش بافی‌کوت نسبت به PRP نشان داده شده است. بعد از حدود ۴۰ سال از گسترش روش بافی‌کوت برای تهیه پلاکت، این روش در بسیاری مراکز انتقال خون دنیا از جمله اروپا، نیوزیلند، استرالیا و کانادا استفاده شده است (۳، ۲).

۲- مزایا و محدودیت‌های روش آفرزیس:

در اکثر کشورهای توسعه‌یافته، نسبت جمعیت در گروه سنی بالاتر به سرعت در حال افزایش است و بنابراین، نیاز به فرآورده‌های خونی نیز ممکن است به سرعت افزایش یابد. در مطالعه‌ای در یزد بیش از ۲۵ درصد فرآورده‌های خونی برای گروه سنی بیش از ۶۵ سال مصرف شد (۵۲). با کاهش نرخ زاد و ولد در بسیاری از کشورهای توسعه‌یافته، این گروه‌های سنی جوان‌تر به عنوان درصدی از کل جمعیت در حال حاضر که به یکی از سه روش رایج برای تهیه پلاکت از آن‌ها استفاده می‌شود، در حال کاهش هستند. همچنین علاقه کمتری در افرادی که بین سال‌های ۱۹۸۱ تا ۲۰۰۰ متولد شده‌اند، برای پیوستن به سازمان‌های مدنی یا اهدای خون، به ویژه از طریق فرزیس، وجود دارد (۱۶).

در بررسی تغییرات سنی اهداکنندگان در استان یزد نیز جمعیت اهداکننده ۳۰-۱۸ سال در طی سال‌های مورد بررسی کاهش داشت (۵۳). فرآیند آفرزیس زمانبر است و اهداکنندگان جدید و جوان بیشتر تمایل به اهدای خون کامل دارند تا اهدای آفرزیس. در اهدای خون کامل نسبت به اهدای آفرزیس امکان تهیه فرآورده‌های دیگر بیشتر است.

به طور کلی استدلال می‌شود با توجه به محدودیت‌های روش آفرزیس و این که با پیشرفت روش‌های کم هزینه‌تر که از نظر کیفی قابل قیاس هستند و از طرفی با توجه به

هزینه تعمیرات این تجهیزات نیز باید مد نظر قرار داده شود.

دستگاه ولدر برای تهیه پولد پلاکتی که یک روش رایج در تهیه پلاکت به روش بافی کوت است، مورد نیاز می باشد. در برخی مدل ها هر ۱۴ تا ۱۵ ثانیه یک کورد جوش داده می شود. به عبارتی برای متوسط ۶۰ واحد پلاکت در روز با احتساب زمان قرار دادن کورد و خروج آن از بازوهای دستگاه، حداقل ۳۰ دقیقه زمان صرف خواهد شد. در صورتی که در نوع دستگاهی که خریداری می شود با همین بازده و زمان کورد جوش داده شود، حداکثر دو دستگاه در مرکز مورد نیاز خواهد بود. هزینه خرید، سرویس دوره ای و نگهداری پیشگیرانه، انتقال دستگاه به مرکز باید در نظر گرفته شود. ست برای انتقال پلاکت ادغام شده و کاهش لکوسیت از سایر اقلام مصرفی مورد نیاز است. برای جانمایی دستگاه اکستراکتور اتوماتیک، دستگاه ولدر و آژیتاتور ممکن است نیاز به تغییرات فضا در واحدهای فنی باشد که هزینه های آن باید محاسبه شود. بررسی از نظر کفایت لاینر و باگت سانتریفیوژها برای تهیه پلاکت بافی کوت بایستی انجام شود و با توجه به نوع تغییرات، تجهیزات و فرآیند و این که در مرحله جوش کورد باید کنترل محل جوش برای کیسه ها برای تعیین تاریخ انقضا و اطمینان از باز نشدن مسیر انجام شود، حداقل یک نفر باید به پرسنل فنی واحد اضافه گردد. تغییرات نرم افزارهای مورد استفاده و آموزش کارشناسان درگیر در فرآیند نیز باید مد نظر قرار گیرد.

نتیجه گیری

به منظور ارزیابی اثربخشی بالینی و زنده مانگی پلاکت های ذخیره شده در داخل بدن بیمار، مطالعه های بیشتری مورد نیاز است. مطالعه های *in vivo* به دلیل اثر فاکتورهای مربوط به بیمار روی افزایش شمارش و

عملکرد پلاکت خیلی محدود هستند. با این حال برخی مطالعه ها نشان داده اند که کیفیت و اثربخشی فرآورده پولد بافی کوت کم لکوسیت معادل آفرزیس و بهتر از PRP است و محتوای لکوسیت در فرآورده های گلبول قرمز و پلاکت کمتر هست. همچنین احتمال عدم فیلتراسیون و گیر افتادن و از دست رفتن پلاکت ها در فیلتر کاهنده لکوسیت و فرآورده گلبول قرمز کمتر می شود. بیشتر کشورهای دنیا به سمت استفاده از روش بافی کوت رفته اند که هم کم هزینه تر است و هم امکان پیشرفت بیشتر در بهبود کیفیت دارد (۱۴). پیشنهاد می شود هدف را بهبود کیفیت پلاکت ها و بهینه سازی درمان بیماران ترومبوسایتوپنیک قرار داد تا این که صرفاً تمرکز بر روی روش تهیه باشد. برای بهبود کیفیت استفاده از پلاکت های ادغام شده کم لکوسیت با توجه به چالش های روش آفرزیس (هزینه بر بودن، مشکل جذب اهداکننده) گزینه مناسبی می باشد و پیشرفت روش هایی مانند کاهش پاتوژن و استفاده از مواد افزودنی پلاکت، ایمنی و عمر نگهداری این فرآورده را بیشتر می کند. در روش PRP تهیه پلاکت ادغام شده کم لکوسیت امکان پذیر است. با این حال به دلیل محتوای بالای لکوسیت در واحدهای پلاکت، احتمال میکرواگریگیشن و عدم فیلتراسیون یا گیر افتادن پلاکت ها در فیلتر هست. از طرفی برای استفاده از این لاین (in line) فیلتر کاهنده لکوسیت برای تهیه هر واحد منفرد پلاکت کم لکوسیت هزینه ها بیشتر می شود. برای تهیه پلاکت ادغام شده کم لکوسیت به روش بافی کوت امکان تهیه و استقرار اکستراکتورهای اتوماتیک، سیستم های ادغام فرآورده و تأمین کیسه های خون جدید و افزایش خونگیری برای جبران کاهش حجم گلبول قرمز و در صورت تهیه PF24 تهیه انکوباتور نگهداری خون کامل و تأمین فاکتور ۸ تجاری در نظر گرفته شود.

References:

- 1- Javadzadeh Shahshahani H, Taghvaei N, Akhavan Tafti F. Frequency of blood components wastage and associated factors in Yazd healthcare centers. *Iranian Journal of Blood and Cancer* 2016; 8(4): 112-6.
- 2- van der Meer PF, Reesink HW, de Korte D, Loos JA, Klei TR. The history of buffy coat platelet concentrates: The Dutch story. *Vox Sang* 2022; 17(7): 913-9.
- 3- Vassallo RR, Murphy S. A critical comparison of platelet preparation methods. *Curr Opin Hematol* 2006; 13(5): 323-30.
- 4- Murphy S, Gardner FH. Platelet preservation: effect of storage temperature on maintenance of platelet viability -deleterious effect of refrigerated storage. *New England Journal of Medicine* 1969; 280(20): 1094-8.
- 5- Mehrizi TZ, Amini Kafiabad S, Eshghi P. Effects and treatment applications of polymeric nanoparticles on improving platelets' storage time: a review of the literature from 2010 to 2020. *Blood Res* 2021; 56(4): 215-28.
- 6- Council of Europe. EDQM Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Chapter 5. 19th ed. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2017. p. 252, 328-38.
- 7- Rebulla P. *In vitro* and *in vivo* properties of various types of platelets. *Vox Sang* 1998; 74(S2): 217-22.
- 8- 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]
- 9- Fijnheer R, Pietersz R, De Korte D, Gouwerok C, Dekker W, Reesink H, *et al.* Platelet activation during preparation of platelet concentrates: a comparison of the platelet-rich plasma and the buffy coat methods. *Transfusion* 1990; 30(7): 634-8.
- 10- Chegini A, Mirrezaie SM, Poorreza M, Rezaie AR, Anbardan AJ. Assessment of plateletpheresis donation in Tehran Blood Center. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2013; 10(2): 140-6. [Article in Farsi]
- 11- Acker J, Razatos A. Technical Manual. 19th ed. Bethesda, MD: AABB; 2017. p. 125-47.
- 12- Zolfaghari Anaraki S. The comprehensive atlas of blood transfusion. Medicine. 1st ed. Tehran: Teimurzadeh Publication; 2011. p. 85-109. [Persian]
- 13- Fani P, Chegini A, Shaiegan M, Samiee S, Hajati E. Evaluation of post-donation blood cell changes in donors undergoing plateletpheresis by Haemonetics MCS+. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2021; 18(3): 171-9. [Article in Farsi]
- 14- Högman CF, Berséus O, Eriksson L, Gulliksson H. Buffy-coat-derived platelet concentrates: Swedish experience. *Transfus Sci* 1997; 18(1): 3-13.
- 15- Levin E, Culibrk B, Gyöngyössi-Issa MI, Weiss S, Scammell K, LeFresne W, *et al.* Implementation of buffy coat platelet component production: comparison to platelet-rich plasma platelet production. *Transfusion* 2008; 48(11): 2331-7.
- 16- Gammon RR, Devine D, Katz LM, Quinley E, Wu Y, Rowe K, *et al.* Buffy coat platelets coming to America: Are we ready? *Transfusion* 2021; 61(2): 627-33.
- 17- Singh RP, Marwaha N, Malhotra P, Dash S. Quality assessment of platelet concentrates prepared by platelet rich plasma-platelet concentrate, buffy coat poor-platelet concentrate (BC-PC) and apheresis-PC methods. *Asian J Transfus Sci* 2009; 3(2): 86-94.
- 18- Prins H, BRUIJN J, Henrichs H, Loos J. Prevention of microaggregate formation by removal of buffy-coats. *Vox Sang* 1980; 39(1): 48-51.
- 19- Pietersz R, Loos J, Reesink H. Platelet concentrates stored in plasma for 72 hours at 22° C prepared from buffycoats of citrate-phosphate-dextrose blood collected in a quadruple-bag saline-adenine-glucose-mannitol system. *Vox Sang* 1985; 49(2): 81-5.
- 20- Pietersz R, Reesink H, Dekker W, Fijen F. Preparation of Leukocyte-Poor Platelet Concentrates from Buffy Coats: Special Inserts for Centrifuge Cups. *Vox Sang* 1987; 53(4): 203-7.
- 21- Pietersz R, De Korte D, Reesink H, Van den Ende A, Dekker W, Roos D. Preparation of Leukocyte-Poor Platelet Concentrates from Buffy Coats: III. Effect of Leukocyte Contamination on Storage Conditions. *Vox Sang* 1988; 55(1): 14-20.
- 22- Pietersz R, Dekker W, Reesink H. Comparison of a conventional quadruple-bag system with a 'top-and-bottom' system for blood processing. *Vox Sang* 1990; 59(4): 205-8.
- 23- Van der Meer P, Pietersz R, Hinloopen B, Dekker W, Reesink H. Automated separation of whole blood in top and bottom bags into components using the Compomat G4. *Vox Sang* 1999; 76(2): 90-9.
- 24- van der Meer PF, de Korte D. Platelet additive solutions: a review of the latest developments and their clinical implications. *Transfus Med Hemother* 2018; 45(2): 98-102.
- 25- Murphy S, Rebulla P, Bertolini F, Holme S, Moroff G, Snyder E, *et al.* *In vitro* assessment of the quality of stored platelet concentrates. *Transfus Med Rev* 1994; 8(1): 29-36.
- 26- De Wildt-Eggen J, Schrijver JG, Bins M, Gulliksson H. Storage of platelets in additive solutions: effects of magnesium and/or potassium. *Transfusion* 2002; 42(1): 76-80.
- 27- Klinger MH, Josch M, Klüter H. Platelets stored in a glucose-free additive solution or in autologous plasma—an ultrastructural and morphometric evaluation. *Vox Sang* 1996; 71(1): 13-20.
- 28- Wang S, Wang T, Fan Y, Huang S, Yi Z, Li R, Zhao S. A comparison study of the blood component quality of whole blood held overnight at 4° c or room temperature. *J Blood Transfu* 2013; 2013: 523539.
- 29- Slichter SJ, Corson J, Jones MK, Christoffel T, Pellham E, Bolgiano D. Platelet concentrates prepared after a 20-to 24-hour hold of the whole blood at 22° C. *Transfusion* 2012; 52(9): 2043-8.
- 30- O'Neill E, Rowley J, Hansson-Wicher M, McCarter S, Ragno G, Valeri C. Effect of 24-hour whole-blood storage on plasma clotting factors. *Transfusion* 1999; 39(5): 488-91.
- 31- Lu FQ, Kang W, Peng Y, Wang WM. Characterization of blood components separated from donated whole

- blood after an overnight holding at room temperature with the buffy coat method. *Transfusion* 2011; 51(10): 2199-207.
- 32- Philip J, Samantha K, Chatterjee T, Biswas AK, Mallhi R. Evaluation of random donor platelets produced from buffy coat stored for 24 h at ambient temperature: should this be implemented in India? *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015; 31(2): 264-8.
 - 33- Dijkstra-Tiekstra M, Van der Schoot C, Pietersz R, Reesink H. White blood cell fragments in platelet concentrates prepared by the platelet-rich plasma or buffy-coat methods. *Vox Sang* 2005; 88(4): 275-7.
 - 34- Dijkstra-Tiekstra MJ, Van der Meer PF, Cardigan R, Devine D, Prowse C, Sandgren P, de Wildt-Eggen J, Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative. Platelet concentrates from fresh or overnight-stored blood, an international study. *Transfusion* 2011; 51: 38S-44S.
 - 35- Feys H, Devloo R, Sabot B, Coene J, Compennolle V. Comparison of three commercially available buffy coat pooling sets for the preparation of platelet concentrates. *Vox Sang* 2018; 113(6): 555-61.
 - 36- Bontekoe I, van der Meer P, Mast G, de Korte D. Separation of centrifuged whole blood and pooled buffy coats using the new CompoMat G5: 3 years experience. *Vox Sang* 2014; 107(2): 140-7.
 - 37- Abedini M, Motamedi Z, Soleimany Ferizhandy A, Amini Kafi-Abad S. Evaluation and analysis of quality control results of Fresh Frozen Plasma units in Iranian blood transfusion centers during 1397-1398. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2021; 18(2): 71-8. [Article in Farsi]
 - 38- Schiffer CA. Platelet transfusion: quality control. In: Smit Sibinga C.TH, Das PC, Taswell HF. *Quality Assurance in Blood Banking and Its Clinical Impact*. UK: Springer; 1984. p. 177-85.
 - 39- Ghezelbash B, Amini Kafiabad S, Hojjati MT, Hamidpoor M, Vaeli S, Tabtabae MR, *et al.* *In vitro* assessment of platelet lesions during 5-day storage in Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO) centers. *Arch Iran Med* 2015; 18(2): 114-6.
 - 40- Heddle NM, Arnold DM, Boye D, Webert KE, Resz I, Dumont LJ. Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review. *Transfusion* 2008; 48(7): 1447-58.
 - 41- Murphy S. Platelets from pooled buffy coats: an update. *Transfusion* 2005; 45(4): 634-9.
 - 42- Washitani Y, Irita Y, Yamamoto K, Shiraki H, Kiyokawa H, Maeda Y, *et al.* Prevention of acquired defects in platelet function during blood processing. *Transfusion* 1988; 28(6): 571-5.
 - 43- Ojha S, Tirlotkar A, Gupta AM, Sumathi S, Chavan P, Poojary M. Comparative analysis of platelet concentrates prepared after two hours and overnight storage of buffy coat at room temperature. *Transfus Apher Sci* 2021; 60(1): 103014.
 - 44- Vasconcelos E, Figueiredo A, Seghatchian J. Quality of platelet concentrates derived by platelet rich plasma, buffy coat and apheresis. *Transfus Apher Sci* 2003; 29(1): 13-6.
 - 45- Devine DV, Serrano K. Preparation of blood products for transfusion: is there a best method? *Biologicals* 2012; 40(3): 187-90.
 - 46- Eernisse J, Brand A. Prevention of platelet refractoriness due to HLA antibodies by administration of leukocyte-poor blood components. *Exp Hematol* 1981; 9(1): 77-83.
 - 47- Dijkstra-Tiekstra M, Pietersz R, Reesink H, Van Der Schoot C. Influence of cell-free DNA in plasma on real-time polymerase chain reaction for determination of residual leucocytes in platelet concentrates. *Vox Sang* 2004; 86(2): 130-5.
 - 48- Bikker A, Bouman E, Sebastian S, Korporaal SJ, Urbanus RT, Fijnheer R, *et al.* Functional recovery of stored platelets after transfusion. *Transfusion* 2016; 56(5): 1030-7.
 - 49- Murphy S. Collaborative platelets from pooled buffy coats: an update. *Transfusion* 2005; 45(4): 634-9.
 - 50- Bertolini F, Rebulla P, Riccardi D, Cortellaro M, Ranzi M, Sirchia G. Evaluation of platelet concentrates prepared from buffy coats and stored in a glucose-free crystalloid medium. *Transfusion* 1989; 29(7): 605-9.
 - 51- Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? *Vox Sang* 2010; 99(1): 1-15.
 - 52- Javadzadeh Shahshahani H, Hatami H, Meraat N, Savabieh S. Epidemiology of blood component recipients in hospitals of Yazd, Iran. *Transfus Med* 2015; 25(1): 2-7.
 - 53- Taghvaie N, Javadzadeh Shahshahani H, Akhavanetafti F, Shishehbor A. Investigating the age changes of Yazd blood donors in 2011 to 2018. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2021; 18(1): 9-17.
 - 54- Van der Meer P. PAS or plasma for storage of platelets? A concise review. *Transfus Med* 2016; 26(5): 339-42.