خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۸ شماره ۴ زمستان ۱۴۰۰ (۲۹۰-۲۷۹)

مقاله مروری

آپوپتوز به عنوان یکی از شاخصه‌های آسیب نگهداری پلاکت‌ها

فاطمه کیانی نوده[۱]، مهران قاسم‌زاده[۲]، احترام‌السادات حسینی[۳]

چکیده

سابقه و هدف

پلاکت در طول ذخیره‌سازی ممکن است دچار مجموعه‌ای از تغییرات مخرب در ساختار و عملکرد شود که تحت عنوان آسیب دوران ذخیره‌سازی نامیده می‌شود. این آسیب به واسطه تغییراتی در مورفولوژی، متابولیسم، ساختار غشایی، بیان شاخص‌های فعالیت پلاکتی و آپوپتوز شناسایی می‌شود. آپوپتوز یا مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده یک فرآیند فیزیولوژیک وابسته به انرژی است که باعث حذف سلول‌های ناخواسته و آسیب دیده می‌شود. سالیان متمادی تصور بر این بود که آپوپتوز تنها در سلول‌های هسته‌دار رخ می‌دهد اما برخی مطالعه‌ها، آپوپتوز را در سلول‌های فاقد هسته و پلاکت‌ها نیز نشان دادند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری واژه‌های کلیدی در پایگاه‌های اطلاعاتی MEDLINE، PubMed و Google scholar جستجو شد و در نهایت ۵۵ مقاله مورد استناد قرار گرفت.

یافته‌ها

در مقاله مروری حاضر، ضمن معرفی آپوپتوز و مسیرهای مختلف آن در پلاکت، شاخص‌های آپوپتوز پلاکتی و روش‌های تشخیص آزمایشگاهی آن مورد بحث قرار گرفت.

نتیجه گیری

بررسی و ارزیابی آپوپتوز می‌تواند نقش مهمی را در شناسایی مکانیسم‌های دخیل در ایجاد آسیب به دنبال ذخیره پلاکت ایفا نماید.

کلمات کلیدی: آپوپتوز، خون، پلاکت‌ها، انتقال خون

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۰۹
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۵/۳۱

۱- PhD هماتولوژی آزمایشگاهی و علوم انتقال خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۲- PhD بیوشیمی ـ فلوشیپ پلاکت و هموستاز ـ دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۳- مؤلف مسئول: PhD هماتولوژی ـ دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

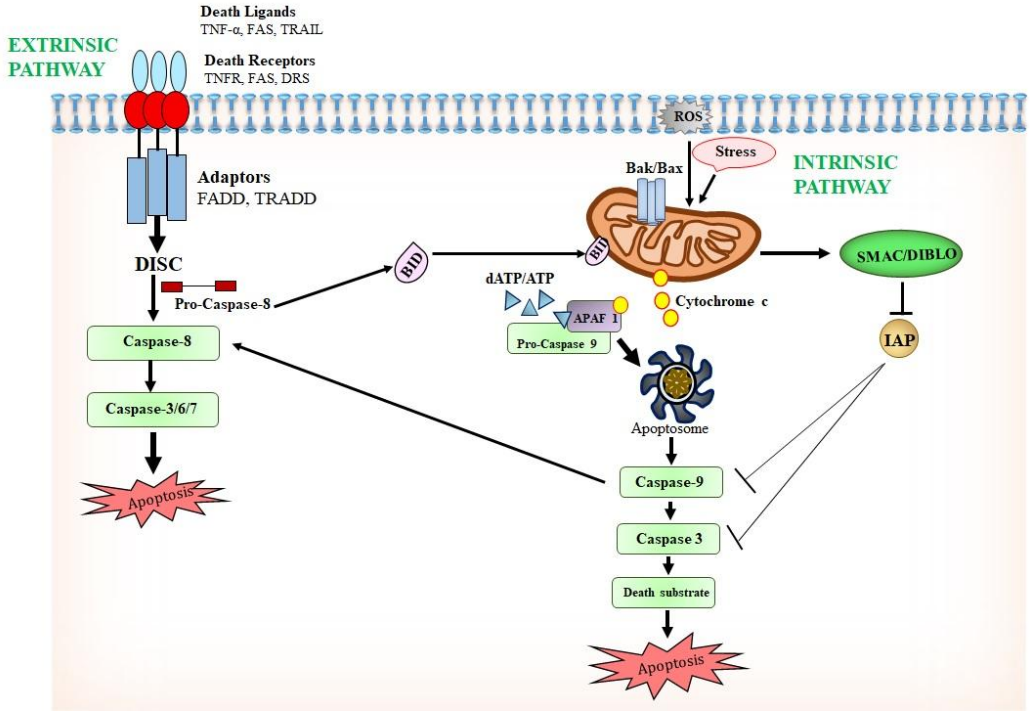
مقدمه

پلاکت در گردش خون نقش اساسی در هموستاز و ترومبوز ایفا می‌کند(۲، ۱). تزریق پلاکت یک راه‌کار درمانی مهم جهت پیشگیری یا درمان خونریزی در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی و اختلالات عملکرد پلاکتی محسوب می‌شود. پلاکت به روش آفرزیس و یا از خون کامل اهدایی تهیه می‌شود و به صورت کنسانتره پلاکتی حاصل از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP-PC ، Platelet-rich plasma-platelet concentrate)، بافی‌کوت (BC-PC، Buffycoat-platelet concentrate) و پلاکت اهداکننده رندوم (RDP ، Random donor platelet) در مراکز درمانی و تحقیقاتی استفاده می‌شود(۵-۳). فرآورده پلاکت برای حفظ عملکرد به مدت ۵ روز در دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد همراه با تکان ملایم نگهداری می‌شود. تولید و نگهداری پلاکت در شرایط *in vitro* با بروز مجموعه‌ای از تغییرات مخرب در ساختار و عملکرد پلاکت همراه است که آسیب دوران ذخیره‌سازی(PSL ، Platelet storage lesion) نامیده می‌شود. PSL اغلب به واسطه تغییراتی در مورفولوژی، متابولیسم، ترشح محتویات گرانولی، اختلال در انبوهش و بیان شاخص‌های فعالیت و آپوپتوز پلاکتی شناسایی شده که منجر به عملکرد غیرطبیعی و کاهش بقا پس از تزریق می‌شود(۹-۶).

آپوپتوز یا مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده یک فرآیند وابسته به انرژی است که باعث تنظیم طول عمر سلول‌ها شده و به منظور حذف سلول‌های پیر، ناخواسته و یا آسیب دیده رخ می‌دهد(۱۰). آپوپتوز در سلول‌های هسته‌دار از طریق دو مسیر خارجی (مسیر وابسته به گیرنده مرگ) یا داخلی (مسیر میتوکندریایی) رخ می‌دهد. مسیر خارجی به واسطه واکنش لیگاند اعضای خانواده بزرگ فاکتور نکروز دهنده تومور (TNFL، Tumor necrosis Factor ligand) با گیرنده مرگ در سطح سلول رخ می‌دهد(۱۳-۱۱). متعاقب اتصال لیگاند به گیرنده مرگ، تغییرات ساختاری در ناحیه داخل سیتوپلاسمی رخ داده و منجر به فراخوانی پروتئین‌های آداپتور FADD (FAS- associated death domain) و TRADD (TNF receptor- associated death domain) به گیرنده شده که همراه با پروکاسپاز-۸، کمپلکس القاکننده مرگ (DISC، Death inducing signaling complex) را تشکیل می‌دهد. کمپلکس DISC سبب فعال شدن کاسپاز ۸ و متعاقب آن فاز اجرایی آپوپتوز می‌شود(شکل ۱)(۱۶-۱۴). مسیر داخلی آپوپتوز در اثر طیف وسیعی از عوامل مانند هیپوکسی، آسیب DNA و گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species) فعال شده و توسط پروتئین‌های اعضای خانواده BCl-2 کنترل می‌شود. پروتئین‌های اعضای خانواده Bcl-2 حاوی دومین‌های مشابه با Bcl-2 (BH ، BCl-2 homology domain) بوده و در دوگروه القاکننده(مانند Bax، Bak و BID) یا مهارکننده آپوپتوز(Bcl-2 و Bcl-xl) قرار می‌گیرند (۱۷، ۱۶).

پروتئین‌های Bax و Bak متعاقب رویایی با محرک‌های داخلی آپوپتوز در غشای خارجی میتوکندری الیگومریزه شده و با ایجاد منفذی در غشا، باعث نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری(MOMP، Mitochondrial outer membrane permeability) و رهایی سیتوکروم c، Smac/DIABLO و سرین پروتئاز HtrA2/Omi از فضای بین غشایی به داخل سیتوزول می‌شود. در سیتوزول، سیتوکروم c همراه با فاکتور فعال‌کننده پروتئیناز آپوپتوز (APAF1،Apoptotic proteinase activating factor1)، ATP و پروکاسپاز-۹ ، کمپلکسی به نام آپوپتوزوم تشکیل داده و باعث فعالیت کاسپاز ۹ می‌شود. کاسپاز ۹ فعال، کاسپاز اجرایی ۳ را فعال کرده و آپوپتوز رخ می‌دهد(شکل ۱). کاسپاز ۳ فعال باعث تجزیه پروتئین‌های اسکلت سلولی مانند ژلسولین و اکتین و در نتیجه تخریب اسکلت سلولی و ایجاد اجسام آپوپتوتیک می‌شود که توسط سلول‌های فاگوسیت کننده از بافت مربوطه برداشت می‌شوند. هم‌چنین، کاسپاز ۳ باعث تجزیه سوبستراهای مرگ از قبیل سیتوکراتین، پلی ADP ریبوز پلیمراز (PARP، Poly ADP ribose polymerase) و پروتئین هسته‌ای NuMA (Nuclear Mitotic Apparatus protein) می‌شوند(۱۸). Smac/DIABLO و HtrA2/Omi با مهار فعالیت پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز (IAPs، Inhibitors of apoptosis proteins) موجب القای آپوپتوز می‌شوند(۲۰-۱۵، ۱۱).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]



شکل ۱. مسیر داخلی و خارجی آپوپتوز: مسیر خارجی آپوپتوز از طریق واکنش لیگاندهای خانواده بزرگ فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF-L) با گیرنده‌های مرگ روی سطح خارجی غشا شروع می‌شود. اتصال لیگاند به گیرنده سبب تغییر ساختاری دومن داخل سیتوپلاسمی گیرنده و متعاقب آن اتصال پروتئین‌های آداپتور شده و همراه با پروکاسپاز ۸ کمپلکس DISC را تشکیل داده و منجر به فعالیت اتوکاتالیتیک کاسپاز ۸ می‌شود. کاسپاز ۸ فعال فاز اجرایی آپوپتوز را به راه می‌اندازد. مسیر داخلی می‌تواند در اثر کمبود فاکتورهای رشد، تغییر دما یا pH، هیپوکسی، آسیب به DNA و ترکیبات ROS فعال شود. مواجهه با این عوامل، تغییراتی را در غشای داخلی میتوکندری ایجاد می‌کند که باعث نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری (MOMP)، کاهش پتانسیل الکتریکی غشای داخلی و آزاد شدن سیتوکروم c از فضای بین غشایی به داخل سیتوزول می‌شود. سیتوکروم c با اتصال به Apaf-1، ATP و پروکاسپاز-۹ کمپلکسی به نام آپوپتوزوم تشکیل داده و سبب فعال شدن کاسپاز ۹ می‌شود. کاسپاز ۹ فعال کاسپازهای اجرایی بعدی مسیر داخلی آپوپتوز را فعال کرده و آپوپتوز رخ می‌دهد. Smac/DIABLO و HtrA2/Omi با مهار فعالیت IAPs موجب القای آپوپتوز می‌شوند.

آپوپتوز در پلاکت:

واناگز و همکارانش در سال ۱۹۷۷ در طی مطالعه‌های *in vitro* و *in vivo* ، آپوپتوز را در پلاکت و سلول‌های فاقد هسته شرح دادند(۲۱). آپوپتوز در پلاکت از طریق هر دو مسیر داخلی و خارجی رخ می‌دهد. پروتئین‌های اعضای خانواده BCl-2 نقش مهمی را در تنظیم پاک‌سازی پلاکت‌ها از گردش خون دارند(۱۳-۱۱). محرک‌های فیزیکی و شیمیایی مختلفی از قبیل H_2O_2 ، ترومبین، کلاژن، یونوفور کلسیم A23187 ، آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی، فشار رئولوژیکال فیزیکی، مقلدهای دومن BH3 پروتئین Bax و Bak (مانند ABT737) و نگهداری طولانی مدت در *in vitro* موجب القای آپوپتوز در پلاکت می‌شوند. بسیاری از این محرک‌های فیزیولوژیک در غلظت پایین باعث فعال شدن پلاکت می‌شوند در حالی که در غلظت‌های بسیار بیشتر منجر به افت پتانسیل غشای میتوکندری (دپولاریزاسیون)، القای منفذ موقت نفوذپذیر میتوکندری (MPTP، Mitochondrial permeability transition pore) و آپوپتوز می‌شوند. ABT737 و یونوفور کلسیم A23187 به واسطه گیرنده مرگ باعث آپوپتوز پلاکتی می‌شوند در حالی که گیرنده‌های سطحی پلاکت مانند گیرنده فعال

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

جدول ۱: محرک‌های آپوپتوز که متعاقب اتصال به گیرنده‌های خود بر سطح پلاکت از طریق دور زدن مسیر خارجی(گیرنده مرگ) باعث مجموعه‌ای از وقایع میتوکندریایی، خارج میتوکندریایی و پاسخ سلولی متفاوت و در نتیجه آپوپتوز می‌شود(۲۲، ۱۲)

محرک آپوپتوز (لیگاند)	گیرنده	میتوکندری	خارج میتوکندری	سلولی
ترومبین و TRAP	PAR1	دپولاریزاسیون غشای داخلی میتوکندری افزایش بیان و فعالیت Bid، Bax و Bak انتقال Bid، Bax و Bak به میتوکندری بدون تاثیر بر بیان یا کاهش BCl-2	فعالیت کاسپاز ۳ بیان PS	تشکیل PMP
Anti-GPIIb antibody	GPIIb/IIIa	دپولاریزاسیون غشای داخلی میتوکندری	فعالیت کاسپاز ۳، ۷ و ۹ بیان PS	تشکیل PMP
استرس کششی خیلی زیاد یا نیروی کششی بالا، ریستوستین، تجمع GPIb در اثر سرما	GPIb	دپولاریزاسیون غشای داخلی میتوکندری افزایش بیان Bax و Bak انتقال Bax به میتوکندری	رهایی سیتوکروم c فعالیت کاسپاز ۳ و ۹ تجزیه پروتئولیتیک ژلسولین بیان PS	تشکیل PMP چروکیدگی پلاکت
ABT737	افزایش بیان Bax و انتقال به میتوکندری	دپولاریزاسیون غشا بدون باز شدن MPTP در غشای داخلی میتوکندری افزایش بیان، فعالیت، انتقال و الیگومریزاسیون Bax در میتوکندری بدون تاثیر بر بیان یا کاهش BCl-2 فقط اجرای مسیر نفوذپذیری PERM-2	فعالیت کاسپاز ۳، ۸ و ۹ بیان PS	عدم یا کاهش تشکیل PMP و چروکیدگی پلاکت
یونوفور کلسیم A23187	افزایش غلظت کلسیم	دپولاریزاسیون غشا و باز شدن MPTP در غشای داخلی میتوکندری افزایش بیان و انتقال و الیگومریزاسیون Bax و Bak در میتوکندری بدون تاثیر بر بیان یا کاهش BCl-2 اجرای دو مسیر نفوذپذیری PERM-1 و PERM-2	فعالیت کاسپاز ۳، ۸ و ۹ بیان PS	القای تشکیل PMP و چروکیدگی پلاکت

شونده با پروتئاز -۱ ترومبین (PAR1، Protease- activated receptor 1)، گیرنده فیبرینوژن(GPIIb/IIIa) و گیرنده فون‌ویلبراند فاکتور(GPIb/V/IX) مسیر خارجی آپوپتوز را دور زده و بسته به ماهیت محرک منجر به بروز یکسری وقایع خارج میتوکندریایی، میتوکندریایی و پاسخ سلولی متفاوت در پلاکت می‌شوند(جدول ۱)(۲۴-۲۲).

نقش میتوکندری در آپوپتوز پلاکت و ارتباط آن با PSL:

میتوکندری به وسیله تولید ATP از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو و گلیکولیز، نقش مهمی در حفظ یک پارچگی و عملکرد پلاکت در *in vivo* و طی نگهداری ایفا می‌کند (۲۵، ۲۳). در شرایط طبیعی، طی فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری(ETC، Electron transport chain)، مقداری آنیون سوپراکسید (O_2^-) در اثر نشت الکترون و انتقال به اکسیژن مولکولی (O_2) تولید می‌شود که به سرعت توسط آنزیم سوپراکسید دیس موتاز به پراکسید هیدروژن(H_2O_2) تبدیل می‌شود. ROS تولیدی در اثر فعالیت سیستم احیا کننده از بین

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

می‌رود اما در شرایط پاتولوژیک می‌تواند به واسطه پراکسیداسیون کاردیولیپین و فسفولیپیدهای غشای داخلی میتوکندری و یا آسیب DNA میتوکندری و حذف بخشی از آن، باعث نقص عملکرد ETC و کاهش عملکرد میتوکندری شود. اختلال عملکرد ECT باعث نشت الکترون و تولید مقادیر بیشتری ترکیبات ROS و در نتیجه آسیب اکسیداتیو به کل سلول می‌شود(۲۷، ۲۶). افزایش ROS ممکن است باعث باز شدن کانال‌های پتاسیم حساس به ATP میتوکندری و در نتیجه تولید بیشتر ROS و به موجب آن تداوم یک چرخه معیوب(vicious cycle) شود(۲۵). هم‌چنین، افزایش ROS میتوکندریایی، یک محرک کلیدی برای فعالیت آنزیم NADPH اکسیداز سیتوزولی و تولید مقادیر بیشتر ROS است(۲۸).

در طی نگهداری، کاهش فشار اکسیژن در کیسه‌های پلاکتی می‌تواند باعث افزایش تولید ROS میتوکندریایی شود. افزایش اولیه ROS مانندH_2O_2 باعث افزایش پتانسیل غشای میتوکندری(هیپرپولاریزاسیون) و فعال شدن پلاکت و در نتیجه تولید مقادیر بیشتر ROS شود. افزایش شدید ROS به واسطه اکسیداسیون گروه‌های تیول (CYS160 و CYS556) کانال انتقال دهنده آدنین نوکلئوتید(ANT ، Adenine–nucleotide–translocator) که یکی از اجزای کمپلکس MPTP می‌باشد، باعث باز شدن این منافذ و در نتیجه عبور مولکول‌های با وزن مولکولی کمتر از ۱/۵ کیلودالتون از غشا و ایجاد فشار کلوئیدی در میتوکندری و متورم شدن آن شوند. در اثر تورم، غشای خارجی میتوکندری پاره شده و سیتوکروم c و سایر فاکتورهای دخیل در آپوپتوز به سیتوزول رها شده و مرگ سلولی رخ می‌دهد(۲۹، ۱۱). این نوع از مرگ سلولی، نکروز نامیده می‌شود. اگرچه آپوپتوز و نکروز اغلب به روش منحصر به فرد متقابل رخ می‌دهند، اما برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که این فرآیندها ممکن است بسته به ماهیت و قدرت پیام مرگ به صورت پیوسته نیز رخ دهند(۱۱).

مواد و روش‌ها

به منظور بررسی شاخصه‌های آپوپتوز در طی نگهداری، مطالعه‌های منتشر شده بین ۱۹۹۳ و ۲۰۲۱ مورد جستجو قرار گرفت. بدین منظور واژه‌های کلیدی مطابق با MeSH تهیه و از پایگاه اطلاعاتی MEDLINE، PubMed و Google scholar استفاده شد. از ۵۵ مطالعه منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی برای این مقاله استفاده شد.

یافته‌ها

آپوپتوز در طی دوران نگهداری:

هر پلاکت بالغ حاوی میزان مشخصی پروتئین Bcl-xl است که به واسطه مهار عملکرد پروتئین پروآپوپتوتیک Bak ، باعث بقای پلاکت می‌شود. در طی نگهداری غلظت آن به تدریج کاهش یافته و پروتئین Bak و Bax رها می‌شوند. این پروتئین‌ها به میتوکندری رفته و در غشای خارجی میتوکندری الیگومریزه شده و با تشکیل MOMP سبب رهایی سیتوکروم c به سیتوزول، فعالیت کاسپازها و راه‌اندازی آپوپتوز می‌شود(۳۱، ۳۰). نگهداری طولانی مدت، شرایط هیپوکسی و تولید ROS ناشی از آن محرکی برای مرگ سلولی است. نکروز و آپوپتوز پلاکتی با وقایع مختلفی شامل دپولاریزاسیون غشای داخلی میتوکندری، تشکیل MPTP ، افزایش بیان، فعالیت و انتقال پروتئین‌های Bak و Bax بر سطح میتوکندری، رهایی سیتوکروم c به سیتوزول، فعالیت کاسپازهای ۳ و ۹، شکست و تجزیه پروتئین‌های اسکلت سلولی، افزایش بیان فسفاتیدیل سرین (Phosphatidylserine ،PS) بر سطح غشای خارجی پلاسما، تشکیل میکروپارتیکل پلاکتی(PMP ، Platelet Microparticle)، چروکیدگی پلاکت و تشکیل فیلوپود همراه است(۳۲، ۲۴، ۱۲). در ادامه هر یک از شاخصه‌های آپوپتوز و روش‌های تشخیص بحث می‌شود.

نقش گونه‌های فعال اکسیژن(ROS) در بروز آپوپتوز در طی نگهداری:

میتوکندری با تولید ATP نقش مهمی در حفظ یکپارچگی و عملکرد پلاکت در *in vivo* و در طی نگهداری ایفا می‌کند. کاهش فشار اکسیژن درون کیسه‌های پلاکتی، محرکی برای افزایش تولید ROS میتوکندریایی است. افزایش مقادیر ROS می‌تواند منجر به فعال شدن آنزیم سیتوزولی NADPH اکسیداز و تولید مقادیر بیشتر

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

ROS شود. ROS تولیدی می‌تواند به واسطه اکسیداسیون فسفولیپیدها، پروتئین‌ها و DNA میتوکندریایی موجب کاهش عملکرد میتوکندری و آسیب کلی سلول شود(۳۳، ۲۸، ۲۵). در مطالعه‌های بسیاری ROS به عنوان شاخص فعالیت پلاکتی و القاکننده آپوپتوز معرفی شده است و افزایش هم‌زمان ROS و P-selectin حین نگهداری در فرآورده پلاکتی گزارش شده است(۳۵، ۳۴).

حسینی و همکارانش در مطالعه‌ای با استفاده از پاک-کننده ROS مانند ان- استیل سیستئین(NAC، N-acetylcysteine) و مهارکننده آنزیم NADPH اکسیداز مانند VAS2870، کاهش روند آپوپتوز و افزایش بقای پلاکت‌ها را طی نگهداری نشان دادند که حاکی از ارتباط ROS و آپوپتوز است(۲۸). علاوه بر این مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ROS می‌توانند به طور مستقیم بر پروتئین‌های Bak و Bax تاثیر گذاشته و موجب جدایی آن‌ها از پروتئین BCl-2 شود. Bak و Bax آزاد در غشای خارجی میتوکندری الیگومریزه شده و باعث تشکیل MOMP و رهایی سیتوکروم c و در نتیجه فعالیت کاسپازها و آپوپتوز می‌شود(۱۱).

تغییرات میتوکندریایی آپوپتوز مانند دپولاریزاسیون غشای میتوکندری به روش فلوسیتومتری با استفاده از دو پروب فلورسنت DiOC6 (3,3′-dihexyloxacarbocyanine iodide) یا JC-1 (5,5,6,6’-tetrachloro-1,1’,3,3’ tetraethylbenzimi-dazoylcarbocyanine iodide) بررسی شد(۱۲). JC-1 یک رنگ کاتیونی و چربی دوست با خاصیت تولید فلورسنت سبز است که به راحتی وارد سلول‌های طبیعی و آپوپتوتیک می‌شود. در شرایط طبیعی، JC-1 وارد میتوکندری شده، تجمع یافته و رنگ قرمز تولید می‌کنند در حالی که در سلول‌های آپوپتوتیک به دلیل از دادن پتانسیل الکتروشیمیایی به صورت مونومر باقی مانده و فلورسنت سبز تولید می‌کند(۳۶، ۳).

افزایش بیان پروتئین‌های Bax و Bak متعاقب آپوپتوز در پلاکت به واسطه افزودن ABT-737 (مقلد دومین BH3 پروتئین‌های Bax و Bak) در مطالعه‌ها نشان داده شده است. ترومبوسیتوپنی و کاهش چشمگیر تعداد پلاکت‌ها در عرض ۲ ساعت از تزریق ABT-737 به موش و سگ در مطالعه‌ای توسط ماسون و همکارانش گزارش شد. هم‌چنین آن‌ها یافتند که تزریق ABT737 به موش‌های با ژنوتیپ Bak و Bax تاثیری بر شمارش پلاکت ندارد و طول عمر پلاکت‌ها به وسیله تعامل بین پروتئین‌های خانواده BCl-2 کنترل می‌شود(۳۷، ۲۰).

افزایش بیان Bak و Bax در پلاکت‌های آپوپتوتیک با استفاده از Anti-Bax و Anti-Bak کونژوگه به FITC توسط روش فلوسیتومتری قابل ارزیابی است. هم‌چنین می‌توان سطوح این پروتئین‌ها را با روش وسترن‌بلات و با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه Bak و Bax اندازه‌گیری نمود(۱۲).

سیتوکروم c به عنوان یک شاخص آپوپتوز توسط روش وسترن‌بلات با استفاده از آنتی‌بادی اولیه اختصاصی آن (Anti-cytochrome c antibody) قابل ارزیابی است. افزایش فعالیت کاسپازها از جمله کاسپاز ۹ به عنوان شاخص آپوپتوز طی نگهداری در فرآورده‌های پلاکتی مشاهده شده است. کاسپاز ۹ فعال، پروکاسپاز ۳ را دچار شکست پروتئولیتیک نموده و قطعات پروتئینی فعال p17 و p19 تولید می‌کند. این پدیده که اغلب بین روزهای ۵ تا ۷ نگهداری در کیسه‌های پلاکتی رخ می‌دهد، با استفاده از پروب FAM-DEVD-FMK توسط روش فلوسیتومتری قابل بررسی است. این روش براساس مهارکننده‌های فلوئوروکروم کاسپاز است.

متعاقب افزودن به نمونه، پروب وارد سلول شده و به طور کووالانسی به زیر واحد بزرگ هترودایمر کاسپاز ۳ فعال متصل شده و باعث مهار فعالیت آن و تولید فلورسنت سبز می‌شود که توسط فلوسیتومتری در ناحیه gating پلاکتی قابل اندازه‌گیری است. کاسپاز ۳ فعال موجب تجزیه سوبستراهای مرگ و پروتئین‌های اسکلت سلولی از جمله اکتین و ژلسولین می‌شود. در برخی از مطالعه‌ها سطح پروتئین ژلسولین نیز به عنوان شاخص آپوپتوز اندازه‌گیری می‌شود.

آنتی‌بادی ضد آپوپتوز ZVAD-fmk که مهارکننده فعالیت تمام کاسپازها می‌باشد، منجر به افزایش شمارش و طول عمر پلاکت‌ها و کاهش فعالیت کاسپاز ۳، بیان PS و تشکیل MP می‌شود اما تاثیری بر دپولاریزاسیون غشای داخلی میتوکندری ندارد (۴۰-۳۸، ۲۴، ۱۲).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

افزایش بیان فسفاتیدیل سرین(PS) و ارتباط آن با پاکسازی پلاکت‌ها در آپوپتوز:

پلاکت حین جمع‌آوری، تهیه و ذخیره‌سازی ممکن است فعال شود. شواهد نشان می‌دهد که پلاکت فعال علاوه بر افزایش بیان P-Selectin بر سطح خود، فسفاتیدیل سرین (PS) را نیز بیان می‌کند(۴۱).

بیان PS بر سطح پلاکت‌ها، یک غشای پیش انعقادی(پروکواگولانت) را برای فاکتورهای انعقادی فراهم نموده و باعث تشکیل کمپلکس پروترومبین و در نتیجه تشکیل ترومبوز می‌شود(۲۰، ۳).

پلاکت‌های دارای PS در گردش خون توسط فاگوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک شناسایی و برداشت می‌شوند. در واقع، افزایش بیان PS بر سطح پلاکت نشانه‌ای برای پاکسازی سلول توسط فاگوسیت‌ها است. بدین ترتیب که PS توسط گیرنده‌های واقع بر سطح فاگوسیت‌ها نظیر CLM1، CD300f، Bal1 و stabilin1 شناسایی و سلول برداشت می‌شود(۳۰). افزایش بیان PS در سطح پلاکت همراه با افزایش برخی از شاخص‌های آپوپتوز مانند رهایی سیتوکروم c میتوکندریایی به درون سیتوزول، فعال شدن کاسپاز ۳ و کاهش ظرفیت تنفس میتوکندریایی در مطالعه‌ها نشان داده شده است(۴۲، ۳۵، ۲۴، ۱۳).

بیان PS بر سطح پلاکت به عنوان شاخص منحصر به فرد آپوپتوز در آزمایشگاه توسط روش فلوسیتومتری با استفاده از انکسین –V کونژوگه به FITC یا PE (FITC-Annexin-V) در ناحیه gating پلاکتی ارزیابی می‌شود(۴۳، ۱۲).

نقش میکروپارتیکل پلاکتی در بروز آپوپتوز:

PMP میکرووزیکول مشتق از غشای پلاسمایی پلاکت با اندازه ۱-۰/۱ µm است که به صورت خود به خودی و یا در اثر آسیب مکانیکی مستقیم و مواجهه با استرس حین تهیه فرآورده پلاکتی و هم‌چنین در نتیجه فعالیت غیرقابل اجتناب پلاکت در طی پردازش و نگهداری تشکیل می‌شود. PMP حاوی بسیاری از ویژگی‌های بیولوژیک یک پلاکت طبیعی است و مقادیر مشابهی از RNA، پروتئین‌های غشایی(فسفولیپیدهای غشایی) و سیتوزولی و فعالیت فاکتور پلاکتی ۳ (PF3، Platelet Factor 3) پلاکت را دارد در حالی که میزان کمتری کمپلکس سازگاری بافتی کلاس یک (MHC-I، Major histocompatibility class I) را بیان می‌کند. هم‌چنین PMP می‌تواند به طور اختصاصی به اندوتلیوم سطوح عروق خونی متصل شده و قدرت چسبندگی پلاکت را افزایش دهد(۴۴، ۱۲).

PMP از طریق بیان گیرنده‌های سطحی مانند GPIb/IX، GPIIb/IIIa و P-Selectin به وسیله روش فلوسیتومتری به ترتیب با استفاده از آنتی‌بادی‌های مختلف علیه گیرنده‌های یاد شده شناسایی می‌شود. ریزش PMP در اثر نیروی کششی باعث کاهش میانگین حجم پلاکتی(MPV ، Mean platelet volume) می‌شود(۱۲).

مطالعه‌های بسیاری نشان دادند که میکرووزیکولاسیون غشا می‌تواند در نتیجه القای آپوپتوز به ویژه در پلاکت‌های نگهداری شده به مدت طولانی ایجاد شود(۴۷-۴۵). قاسم‌زاده و همکارانش در مطالعه‌ای یک ارتباط مستقیم بین تولید ترکیبات ROS و القای تشکیلPMP حین نگهداری نشان دادند(۳۵).

تاثیر آپوپتوز بر مورفولوژی پلاکت:

ویژگی‌های مورفولوژیک در طی نگهداری به وسیله میکروسکوپ با استفاده از رنگ‌آمیزی لیشمن-گیمسا در مطالعه‌ای توسط مالهی مورد بررسی قرار گرفت. آن‌ها مشاهده کردند پلاکت‌های زنده شکل دیسکوئیدی خود را حفظ می‌کنند. پلاکت ممکن است در نتیجه نگهداری در سرما، تیمار با آگونیست پلاکتی و چند روز پس از تهیه و نگهداری در دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد فعال شده، تغییر شکل داده و به فرم کروی مشاهده شود. در طی ذخیره‌سازی طولانی مدت پلاکت‌ها ممکن است به دلیل کاهش پتانسیل غشا به شکل دندریتی یا بالونی مشاهده شوند(۴۸، ۸). استرس نیروی کششی می‌تواند موجب چروکیده شدن پلاکت شود که با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی و یا روش فلوسیتومتری به واسطه کاهش شدت فلورسنت که متناسب با اندازه سلول است، شناسایی می‌شود(۱۲).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

تاثیر آپوپتوز بر کارایی تزریق پلاکت و عوارض احتمالی آن:

مطالعه‌های متعددی حاکی از آن است که نگهداری طولانی مدت فرآورده‌های پلاکتی در آزمایشگاه با کاهش شمارش پلاکت‌ها همراه است که می‌تواند به دلیل آسیب پلاکت‌ها باشد (۴۹). هر گونه آسیب پلاکتی اعم از متابولیک و اکسیدان که بتواند باعث القای آپوپتوز و یا افزایش میکروویزیکولاسیون و کاهش اندازه پلاکت‌ها شود، منجر به کاهش شمارش پلاکت طی نگهداری خواهد شد(۴۸). آسیب و کاهش عملکرد میتوکندری به دلیل افزایش تولید ROS در طی نگهداری رخ می‌دهد(۲۵). کاهش بقای پلاکت به دلیل تغییرات ناشی از دوران نگهداری در مطالعه‌ها نشان داده شده است(۵۰). بقای پلاکت‌ها توسط روش:

3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT); 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-5-(3 carboxymethoxyphenyl)-2-(4sulfophenyl)-2h tetrazolium inner salt (MTS)

در آزمایشگاه قابل اندازه‌گیری است. MTT و MTS هر دو از روش‌های رنگ‌سنجی هستند که بر پایه احیای نمک تترازولیوم زرد رنگ به واسطه فعالیت متابولیک آنزیم‌های دهیدروژناز میتوکندریایی در سلول طراحی شده‌اند، فرآیند احیا شونده‌ای که در نتیجه آن بلورهای فورمازان تشکیل می‌شود. در این آزمایش‌ها، شدت رنگ که نشان‌دهنده درصد سلول‌های زنده است به وسیله روش‌های اسپکتروفتومتری مقدار سنجی می‌شود(۵۱، ۵۰، ۲۴). بقای فرآورده‌های خونی تزریق شده در *in vivo* به وسیله اندازه‌گیری درصد بازیابی پلاکت‌ها(Recovery) در گردش خون گیرنده متعاقب تزریق و طول عمر پلاکت‌های زنده در گردش(بقا) تعیین می‌شود. اندازه‌گیری افزایش تصحیح شده پلاکت(CCI) و تزریق پلاکت اتولوگ نشانه‌گذاری شده با مواد رادیواکتو (cr^{51} و I^{111}) به افراد سالم از روش‌های رایجی است که به منظور ارزیابی بقای پلاکت در *in vivo* استفاده می‌شود. مطالعه‌های انجام شده با ارزیابی CCI در بیماران ترومبوسیتوپنیک و یا نشاندار نمودن پلاکت‌ها با نشانگرهای رادیواکتیو و تزریق آن به افراد داوطلب، حاکی از آن است که تزریق کنسانتره پلاکتی که به مدت ۵ روز در شرایط بهینه در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد ذخیره شده است، می‌تواند همراه با کاهش ۳۰-۲۰ درصدی در بقای پلاکت‌های تزریقی در بیماران شود(۵۳، ۵۲). البته برخی از مطالعه‌ها هم وجود دارند که حاکی از عدم تغییر CCI علی‌رغم تغییرات ناشی از PSL در طی دوران نگهداری هستند(۵۴). با این وجود، به طور کلی، تزریق فرآورده پلاکتی با تغییرات PSL ممکن است موجب ایجاد واکنش‌هایی در بیمار، پاکسازی سریع پلاکت‌ها از گردش خون بیمار و به موجب آن عدم افزایش مورد انتظار شمارش پلاکت و در نتیجه عدم بهبود مناسب عوارض ترومبوسیتوپنی شود(۷).

پلاکت در طول ذخیره‌سازی با کاهش کارآیی و بقا و افزایش مقادیر واسطه‌های پروترومبوتیک و پیش التهابی و PMP همراه است. این روند در طول زمان می‌تواند به دلیل فعالیت و مرگ پلاکت درون یک فرآورده پلاکتی رخ دهد. PMP ناشی از ذخیره‌سازی پلاکت می‌تواند به عنوان یک عامل مهم در بروز واکنش‌های نامطلوب ناشی از تزریق پلاکت در نظر گرفته شود. این وزیکول‌های کوچک به واسطه بیان فسفاتیدیل سرین بر سطح خود، یک سطح آنیونی اتصالی برای فاکتورهای انعقادی مانند فاکتور بافتی فراهم نموده و بنابراین به فرآیند هموستاز و تشکیل ترومبوز کمک می‌کنند. هم‌چنین نقش PMP در دیابت، التهاب، بدخیمی، عفونت، آنژیوژنز و ایمنی گزارش شده است. پلاکت‌های پیر در گردش خون توسط کبد و طحال برداشت و پاکسازی می‌شوند اما پلاکت‌های پیر در فرآورده پلاکت باقی مانده که ممکن است وضعیت فعالیت پلاکت‌های باقیمانده را به وسیله رهاسازی واسطه‌های محلول پروترومبوتیک و پیش‌التهابی(مانند TNF- α، IL-1، IL-6، IL-8، IL-27، CD40L و P-selectin) و تعامل با سایر سلول‌ها تغییر دهد. این واسطه‌ها از فیلتر تزریق عبور کرده و همراه با پلاکت به بیمار تزریق می‌شود و ممکن است باعث بروز التهاب، ترومبوز و تغییر ایمنی گیرنده شود (۵۵، ۴۴).

نتیجه‌گیری

محرک‌های مختلفی باعث القای آپوپتوز از طریق مسیر

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

داخلی و خارجی و بروز نشانه‌های آپوپتوز در پلاکت‌ها می‌شوند. شواهدی از افزایش نشانه‌های آپوپتوز شامل دپولاریزاسیون غشای داخلی میتوکندری، رهایی سیتوکروم c به درون سیتوزول، فعالیت کاسپازها، بیان PS بر سطح پلاکت‌ها و تشکیل PMP طی نگهداری در فرآورده‌های پلاکتی مشاهده شده است. بیان و بروز مشخصه‌های آپوپتوز و کاهش عملکرد میتوکندری حاکی از بروز آپوپتوز از طریق مسیر داخلی در پلاکت نگهداری شده است. هم‌چنین، پلاکت‌ها می‌توانند از طریق دور زدن مسیر خارجی و از طریق مسیر داخلی متعاقب اتصال لیگاند مربوطه به گیرنده‌های سطحی PAR-1 ، GPIIb/IIIa یا GPIa دچار آپوپتوز شوند. بسیاری از نشانه‌های آپوپتوز در روزهای سوم الی چهارم نگهداری تا روز یازدهم الی چهاردهم نگهداری رخ داده و گزارش شده‌اند. برخی از شاخص‌ها مانند افزایش بیان PS و تشکیل PMP پس از تزریق ممکن است باعث عوارض ترومبوز و یا پاکسازی سریع پلاکت از گردش خون بیمار شوند. افزایش تولید ROS به عنوان شاخص القاکننده فعالیت و آپوپتوز پلاکتی در طی نگهداری ممکن است به واسطه رهایی فاکتورهای پیش التهابی از گرانول‌ها باعث برخی عوارض نامطلوب مانند واکنش‌های التهابی و تب‌زا شود. با توجه به این که بسیاری از این تغییرات در طی روزهای ۴ و ۵ نگهداری اتفاق می‌افتد، تاثیری بر کیفیت تزریق پلاکت ندارند. اما در صورت نیاز به نگهداری طولانی‌تر (بیش از ۵ روز)، استفاده از ترکیبات مهارکننده ROS شود.

References:

1- Manasa K, Vani R. Influence of oxidative stress on stored platelets. Adv Hematol 2016; 2016: 4091461.
2- Handigund M, Cho YG. Insights into platelet storage and the need for multiple approaches. Ann Clin Lab Sci 2015; 45(6): 713-9.
3- Albanyan AM, Harrison P, Murphy MF. Markers of platelet activation and apoptosis during storage of apheresis-and buffy coat–derived platelet concentrates for 7 days. Transfusion 2009; 49(1): 108-17.
4- McCullough J. Overview of platelet transfusion. Semin Hematol 2010; 47(3): 235-42.
5- Garraud O, Cognasse F, Tissot JD, Chavarin P, Laperche S, Morel P, *et al*. Improving platelet transfusion safety: biomedical and technical considerations. Blood Transfus 2016; 14(2): 109-22.
6- Ghasemzadeh M, Hosseini E. Platelet granule release is associated with reactive oxygen species generation during platelet storage: a direct link between platelet pro-inflammatory and oxidation states. Thromb Res 2017; 156: 101-4.
7- Schubert P, Devine DV. Towards targeting platelet storage lesion-related signaling pathways. Blood Transfus 2010; 8(Suppl 3): s69-72.
8- Shrivastava M. The platelet storage lesion. Transfus Apher Sci 2009; 41(2): 105-13.
9- Mehrpoori M, Hosseini E, Amini Kafi-Abad S , Ghasemzadeh M. The effect of pre-storage leukoreduction on the levels of expression and shedding of the pro-inflammatory molecule P-Sel in random PRP platelets. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2015; 12(2): 153-62. [Article in Farsi]
10- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26(4): 239-57.
11- Jackson SP, Schoenwaelder SM. Procoagulant platelets: are they necrotic? Blood 2010; 116(12): 2011-8.
12- Gyulkhandanyan AV, Mutlu A, Freedman J, Leytin V. Markers of platelet apoptosis: methodology and applications. J Thromb Thrombolysis 2012; 33(4): 397-411.
13- Perrotta PL, Perrotta CL, Snyder EL. Apoptotic activity in stored human platelets. Transfusion 2003; 43(4): 526-35.
14- Allen P, Newland A, Bustin S. The role of apoptosis (programmed cell death) in haemopoiesis and the immune system. Blood Rev 1993; 7(1): 63-73.
15- Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. Nat Rev Cancer 2002; 2(4): 277-88.
16- Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. Science 2004; 305(5684): 626-9.
17- van Loo G, Saelens X, Van Gurp M, MacFarlane M, Martin S, Vandenabeele P. The role of mitochondrial factors in apoptosis: a Russian roulette with more than one bullet. Cell Death Differ 2002; 9(10): 1031-42.
18- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol Pathol 2007; 35(4): 495-516.
19- Slee E, Adrain C, Martin S. Serial killers: ordering caspase activation events in apoptosis. Cell Death Differ 1999; 6(11): 1067-74.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

20- Kile BT. The role of the intrinsic apoptosis pathway in platelet life and death. J Thromb Haemost 2009; 7 Suppl 1: 214-7.
21- Vanags DM, Orrenius S, Aguilar-Santelises M. Alterations in Bcl-2/Bax protein levels in platelets form part of an ionomycin-induced process that resembles apoptosis. Br J Haematol 1997; 99(4): 824-31.
22- Leytin V, Gyulkhandanyan AV, Freedman J. Platelet Apoptosis Can Be Triggered Bypassing the Death Receptors. Clin Appl Thromb Hemost 2019; 25: 1076029619853641.
23- Zharikov S, Shiva S. Platelet mitochondrial function: from regulation of thrombosis to biomarker of disease. Biochem Soc Trans 2013; 41(1): 118-23.
24- Leytin V, Freedman J. Platelet apoptosis in stored platelet concentrates and other models. Transfus Apher Sci 2003; 8(3): 285-95.
25- Villarroel JPP, Figueredo R, Guan Y, Tomaiuolo M, Karamercan MA, Welsh J, *et al*. Increased platelet storage time is associated with mitochondrial dysfunction and impaired platelet function. J Surg Res 2013; 184(1): 422-9.
26- Yoshida T, Goto S, Kawakatsu M, Urata Y, Li TS. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. Free Radic Res 2012; 46(2): 147-53.
27- Saenko Y, Cieslar-Pobuda A, Skonieczna M , Rzeszowska-Wolny J. Changes of reactive oxygen and nitrogen species and mitochondrial functioning in human K562 and HL60 cells exposed to ionizing radiation. Radiat Res 2013; 180(4): 360-6.
28- Ehteramolsadat H, Amin S, Oushyani RZ, Faranak K, Mehran G. Reducing state attenuates ectodomain shedding of GPVI while restoring adhesion capacities of stored platelets: Evidence addressing the controversy around the effects of redox condition on thrombosis. J Thromb Thrombolysis 2020; 50(1): 123-34.
29- Vianello A, Casolo V, Petrussa E, Peresson C, Patui S, Bertolini A, *et al*. The mitochondrial permeability transition pore (PTP)--an example of multiple molecular exaptation? Biochim Biophys Acta 2012; 1817(11): 2072-86.
30- Hartwig J. Production and destruction of platelets. The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease: IntechOpen; 2015. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/49161.
31- Schoenwaelder SM, Yuan Y, Josefsson EC, White MJ, Yao Y, Mason KD, *et al*. Two distinct pathways regulate platelet phosphatidylserine exposure and procoagulant function. Blood 2009; 114(3): 663-6.
32- Maes M, Vanhaecke T, Cogliati B, Yanguas SC, Willebrords J, Rogiers V, *et al*. Measurement of apoptotic and necrotic cell death in primary hepatocyte cultures. Methods Mol Biol 2015; 1250: 349-61.
33- Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. Biochim Biophys Acta 2016; 1863(12): 2977-92.
34- Brodská B, Holoubek A. Generation of reactive oxygen species during apoptosis induced by DNA-damaging agents and/or histone deacetylase inhibitors. Oxid Med Cell Longev 2011; 2011: 253529.
35- Ghasemzadeh M, Hosseini E, Roudsari ZO, Zadkhak P. Intraplatelet reactive oxygen species (ROS) correlate with the shedding of adhesive receptors, microvesiculation and platelet adhesion to collagen during storage: does endogenous ROS generation downregulate platelet adhesive function? Thromb Res 2018; 163: 153-61.
36- Sivandzade F, Bhalerao A, Cucullo L. Analysis of the mitochondrial membrane potential using the cationic JC-1 dye as a sensitive fluorescent probe. Bio Protoc 2019; 9(1): e3128.
37- Mason KD, Carpinelli MR, Fletcher JI, Collinge JE, Hilton AA, Ellis S, *et al*. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. Cell 2007; 128(6): 1173-86.
38- Plenchette S, Moutet M, Benguella M, N'Gondara J, Guigner F, Coffe C, *et al*. Early increase in DcR2 expression and late activation of caspases in the platelet storage lesion. Leukemia 2001; 15(10): 1572-81.
39- Piguet PF, Vesin C. Modulation of platelet caspases and life-span by anti-platelet antibodies in mice. Eur J Haematol 2002; 68(5): 253-61.
40- Leytin V, Mykhaylov S, Starkey AF, Allen DJ, Lau H, Ni H, *et al*. Intravenous immunoglobulin inhibits anti-glycoprotein IIb-induced platelet apoptosis in a murine model of immune thrombocytopenia. Br J Haematol 2006; 133(1): 78-82.
41- Rinder H, Snyder E, Bonan J, Napychank P, Malkus H, Smith B. Activation in stored platelet concentrates: correlation between membrane expression of P-selectin, glycoprotein IIb/IIIa, and beta-thromboglobulin release. Transfusion 1993; 33(1): 25-9.
42- Baghdadi V, Yari F, Nikougoftar M, Rafiee MH. Platelets Apoptosis and Clearance in The Presence of Sodium Octanoate during Storage of Platelet Concentrate at 4˚ C. Cell J 2020; 22(2): 212-7.
43- Dillon SR, Constantinescu A , Schlissel MS. Annexin V binds to positively selected B cells. J Immunol 2001; 166(1): 58-71.
44- Sahler J, Grimshaw K, Spinelli SL, Refaai MA, Phipps RP, Blumberg N. Platelet storage and transfusions: new concerns associated with an old therapy. Drug Discov Today Dis Mech 2011; 8(1-2): e9-e14.
45- Bode AP, Orton SM, Frye MJ, Udis BJ. Vesiculation of platelets during *in vitro* aging. Blood 1991; 77(4): 887-95.
46- Flaumenhaft R. Formation and fate of platelet microparticles. Blood Cells Mol Dis 2006; 36(2): 182-7.
47- Cookson P, Sutherland J, Turner C, Bashir S, Wiltshire M, Hancock V, *et al*. Platelet apoptosis and activation in platelet concentrates stored for up to 12 days in plasma or additive solution. Transfus Med 2010; 20(6): 32-402.
48- Mallhi R, Biswas A, Philip J, Chatterjee T. To study the effects of gamma irradiation on single donor apheresis platelet units by measurement of cellular counts, functional indicators and a panel of biochemical parameters, in order to assess pre-transfusion platelet quantity and quality during the shelf life of the product. Med J Armed Forces India

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

2016; 72(1): 19-26.
49- Akahat J, Sripara P, Thanukarn T, Jaroonsirimaneekul T, Mongkunkhamchaw N, Punikom K. Quality of Blood Components for Transfusion in Blood Transfusion Centre, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand. Srinagarind Medical Journal 2016; 31(5): 118-21.
50- Hosseini E, Ghasemzadeh M, Atashibarg M, Haghshenas M. ROS scavenger, N-acetyl-l-cysteine and NOX specific inhibitor, VAS2870 reduce platelets apoptosis while enhancing their viability during storage. Transfusion 2019; 59(4): 1333-43.
51- Li J, Xia Y, Bertino AM, Coburn JP, Kuter DJ. The mechanism of apoptosis in human platelets during storage. Transfusion 2000; 40(11): 1320-9.
52- Holme S. Storage and quality assessment of platelets. Vox Sang1998; 74(S2): 207-16.
53- Schiffer CA, Lee EJ, Ness PM, Reilly J. Clinical evaluation of platelet concentrates stored for one to five days. Blood 1986; 67(6): 1591-94.
54- Leach M ,AuBuchon J. Effect of storage time on clinical efficacy of single-donor platelet units. Transfusion 1993; 33(8): 661-4.
55- Hosseini E, Ghasemzadeh M. Different stages of platelet adhesion to the site of vascular injury. Iranian Journal of Blood and Cancer 2012; 4(3): 133-42.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2021;18 (4): 279-290

Original Article

Apoptosis as a marker of platelet storage lesion

Kiani Nodeh F.[1], Ghasemzadeh M.[1], Hosseini E.[1]

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

Abstract

Background and Objectives

During storage, platelets may lose their functional capability and structural integrity. This process is often called as "platelet storage lesion" (PSL), which is characterized with changes in morphology, metabolism, membrane structure, and expression of platelet activation and apoptotic markers. Apoptosis, or programmed cell death, is an energy-dependent physiological mechanism that results in the controlled removal of unwanted or damaged cells. While it has long been attributed exclusively to nucleated cells, many studies demonstrated that apoptosis also occurs in anucleate cells and platelets.

Materials and Methods

Studies published in MEDLINE, PubMed, and Google scholar are assessed for keywords and 55 articles is cited

Results

The present review article describes the different apoptosis pathways in platelets, while adressing the markers, methods and probes used for evaluating apoptosis in platelet concentrates.

Conclusions

The evaluation of apoptosis can play an important role in identifying the mechanisms involved in platelet storage lesion.

Key words: Apoptosis, Blood, Platelets, Blood Transfusion

Received: 30 May 2021
Accepted: 22 Aug 2021

Correspondence: Hosseini E., PhD in Hematology. Associate Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88699531; Fax: (+9821) 88699531
E-mail: *e.hosseini10@yahoo.com.au*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]