خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۲۰ شماره ۱ بهار ۱۴۰۲ (۶۵-۵۳)

مقاله مروری

استرس اکسیداتیو وابسته به ذخیره‌سازی در فرآورده‌های پلاکتی اشعه دیده با پرتو گاما

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

چکیده

سابقه و هدف

پرتوتابی فرآورده‌های پلاکتی یک اقدام درمانی مناسب جهت پیشگیری از بروز بیماری پیوند علیه میزبان ناشی از تزریق خون در گیرندگان مستعد می‌باشد. با این وجود، برخی از مطالعه‌ها حاکی از کاهش بازیابی پلاکت پس از تزریق و تشدید آسیب‌های دوران نگهداری متعاقب تابش اشعه گاما هستند. علاوه بر این، القای شرایط اکسیدان به ویژه افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن متعاقب تیمار فرآورده‌های پلاکتی با اشعه گاما در برخی مطالعه‌ها مشاهده شده است. نظر به تاثیر گونه‌های فعال اکسیژن بر القای فرآیند آسیب دوران نگهداری پلاکت، مقاله مروری حاضر، ضمن معرفی منابع تولید گونه‌های فعال اکسیژن و نقش آن‌ها در پلاکت‌ها، به بحث در رابطه با نحوه بروز و اهمیت استرس اکسیداتیو وابسته به دوران ذخیره‌سازی در فرآورده‌های پلاکتی اشعه دیده با گاما پرداخته است. بدین منظور واژه‌های کلیدی در پایگاه‌های اطلاعاتی MEDLINE، PubMed و Google scholar جستجو شد و درنهایت ۶۶ مقاله مورد استناد قرار گرفت.

کلمات کلیدی: **انتقال خون، پلاسمای غنی از پلاکت(PRP)، اشعه گاما**

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۲۲
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۱۹

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 استاد 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 2026-11-08]

مقدمه

پلاکت‌ها به عنوان کوچکترین قطعات سلولی خونی نقش مهمی در هموستاز و ترومبوز دارند و اغلب به منظور پیشگیری یا درمان خونریزی در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی یا نقص در عملکرد پلاکت تزریق می‌شوند(۲، ۱).

فرآورده‌های پلاکتی معمولاً به روش آفرزیس و یا از خون کامل اهدایی به صورت کنسانتره پلاکتی حاصله 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) تهیه می‌شوند و به مدت ۵ روز در دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد همراه با تکان یا آژیتاسیون ملایم نگهداری می‌شوند(۵-۳). تولید و نگهداری فرآورده‌های پلاکتی در محیط آزمایشگاه می‌تواند با تغییرات مخربی در ساختار و عملکرد پلاکت‌ها همراه باشد که تحت عنوان آسیب دوران نگهداری(PSL : Platelet Storage Lesion) نامیده می‌شود(۸-۶). PSL، معمولاً به واسطه تغییراتی در مورفولوژی، متابولیک(کاهش غلظت گلوکز و افزایش تولید اسید لاکتیک)، اختلال در عملکرد میتوکندری، ریزش گیرنده‌های سطحی پلاکت(GPIb و GPIIb/IIIa)، اختلال در پاسخ به آگونیست‌های مختلف پلاکتی، ترشح محتویات گرانول‌ها، افزایش بیان شاخص‌های فعالیت(افزایش بیان CD62P و تولید گونه‌های فعال اکسیژن(ROS)) و آپوپتوز(افزایش بیان فسفاتیدیل سرین، افزایش سطح پروتئین‌های پروآپوپتوتیک مانند BAX) پلاکتی شناسایی می‌شود (۹). به طور کلی، عملکرد پلاکت‌ها حین نگهداری ممکن است به واسطه فعال شدن پلاکت‌ها در طی فرآیند تهیه و نگهداری و هم‌چنین تغییر pH فعالیت آنزیم‌های پلاسمایی رخ دهد. استرس اکسیداتیو یکی دیگر از علل کاهش کارآیی و نیمه عمر پلاکت‌های نگهداری شده است. علاوه بر این، مطالعه‌ها نشان داده‌اند که تولید ROS در فرآورده‌های پلاکتی ممکن است باعث فعال شدن پلاکت‌ها شده و فرآیند PSL را تشدید کند(۱۱، ۱۰). تزریق فرآورده‌های پلاکتی با تغییرات PSL موجب پاکسازی سریع پلاکت‌های تزریقی از گردش خون بیمار و به موجب آن عدم افزایش مورد انتظار تعداد پلاکت(CCI) و عدم بهبود عوارض ترومبوسیتوپنی می‌شود(۹، ۱).

از سوی دیگر، تزریق فرآورده‌های پلاکتی با بروز برخی عوارض ناخواسته از قبیل عفونت باکتریایی، مقاومت پلاکتی و بیماری پیوند علیه میزبان(TA-GVHD) همراه است(۵). TA-GVHD، یک واکنش ایمیون نادر اما به شدت کشنده است که به واسطه حمله ایمونولوژیک لنفوسیت T زنده آلوژنیک متعاقب تزریق پلاکت در افراد با نقص سیستم ایمنی رخ می‌دهد(۱۲). این بیماری با استفاده از فرآورده‌های اشعه دیده با اشعه گاما قابل پیشگیری است(۱۳). در طی فرآیند پرتوتابی، اشعه گاما می‌تواند موجب آسیب DNA (شکست زنجیره‌های DNA) شده و یا به صورت غیرمستقیم موجب تولید یون‌ها و رادیکال‌های آزاد شود. از نظر متابولیکی رادیکال‌های آزاد باعث تغییر ماکرومولکول‌های سلولی مانند DNA ، لیپیدها و پروتئین‌ها شده و منجر به آسیب و مرگ سلول می‌شوند(۱۴).

مطالعه‌های موجود حاکی از عدم تاثیر اشعه گاما بر شاخص‌های کنترل کیفی فرآورده پلاکتی (شامل شمارش پلاکت، تغییرات pH و مشاهده حرکت گردابی یا سوارلینگ) حین نگهداری می‌باشند. با این وجود، برخی از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که تیمار فرآورده‌های پلاکتی با اشعه‌های گاما با افزایش مارکرهای اکسیدان و شرایط اکسیداتیو سلولی مانند افزایش گلوتاتیون اکسید(GSSH) و کاهش فرم احیای گلوتاتیون(GSH) همراه است(۱۶، ۱۵). لذا با توجه به این که افزایش وضعیت استرس اکسیداتیو می‌تواند با تولید ترکیبات گونه‌های آزاد اکسیژن (ROS) و در نتیجه افزایش فعالیت پلاکت موجب افزایش فرآیند PSL و کاهش اثربخشی فرآورده‌های پلاکتی شود، این مطالعه مروری به تاثیر تابش اشعه گاما بر تولید گونه‌های فعال اکسیژن در فرآورده‌های پلاکتی پرداخته است.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

پرتوتابی گاما در فرآورده‌های پلاکتی:

هدف از پرتوتابی فرآورده‌های پلاکتی، مهار تکثیر لنفوسیت‌های T است بدون این که آسیبی به این سلول‌ها یا سایر عناصر سلولی وارد شود(۱۷). لنفوسیت T موجود در فرآورده سلولی حاصله از اهداکننده قادر است در گیرندگان با نقص سیستم ایمنی تکثیر یافته و با تهاجم به ارگان‌های بیمار منجر به بروز تب، علایم پوستی(درماتیت با راش‌های اریتروماتوز ماکوپاپولار)، هپاتیت(افزایش آنزیم‌های کبدی)، علایم گوارشی(گاستروانتریت و اسهال) و پان‌سیتوپنی شدید در ۲-۳۰ روز اول پس از پیوند شود. به ساز و کار فوق، واکنش پیوند علیه میزبان ناشی از تزریق خون (TA-GVHD) گفته می‌شود.

درمان مؤثری برای این بیماری وجود ندارد و اغلب با بیش از ۹۰ درصد مرگ و میر همراه است؛ بنابراین پیشگیری از بروز TA-GVHD بسیار مهم است. تنها راه مطمئن جلوگیری از بروز چنین واکنشی، پرتوتابی فرآورده‌های سلولی خون(پلاکت، گلبول قرمز و گرانولوسیت) با اشعه گاما است(۱۸).

اشعه گاما از طریق دو روش مستقیم و غیرمستقیم می‌تواند از TA-GVHD پیشگیری کند. در روش مستقیم اشعه گاما به درون هسته سلول‌های هسته‌دار نفوذ کرده و به صورت برگشت‌ناپذیر با مواد ژنتیکی سلول هدف اتصال متقاطع ایجاد می‌کند و منجر به آسیب به DNA می‌شود در حالی که در روش غیر مستقیم، اشعه گاما به واسطه تجزیه آب و تولید یون‌ها و رادیکال‌های آزاد با پروتئین‌ها یا اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA) سلول هدف واکنش داده و منجر به مهار تکثیر لنفوسیت‌ها می‌شود و از بروز بیماری TA-GVHD جلوگیری می‌کند(۲۰، ۱۹، ۱۴). بر اساس دستورالعمل‌های پرتوتابی فرآورده‌های خونی با اشعه گاما، فرآورده‌های پلاکتی را می‌توان در هر مرحله از دوران نگهداری اشعه داد و تا نیمه عمر طبیعی‌شان پس از جمع‌آوری نگهداری و تزریق کرد(۲۱). دوز مناسب اشعه گاما به منظور پرتوتابی فرآورده‌های سلولی برای پیشگیری از TA-GVHD بین Gy ۵۰-۲۵ (به مدت تقریباً ۶ دقیقه) است. بدین منظور نیاز به تابش حداقل Gy ۲۵ به نقطه مرکزی و Gy ۱۵ به سایر نقاط کیسه حاوی فرآورده خونی است. هیچ نقطه از فرآورده خونی نباید تحت تابش بیش از Gy ۵۰ اشعه گاما قرار بگیرد(۲۳، ۲۲، ۱۸).

فرآورده اشعه‌دیده اغلب جهت تزریق در بیماران نوزاد و جنین(در صورت نیاز به تزریق داخل رحمی یا تعویض خون)، بیماران با نقص مادرزادی سیستم ایمنی، برخی از بدخیمی‌های خونی و بیمارانی که فرآورده خونی از بستگان نزدیک خود دریافت می‌کنند و غیره استفاده می‌شود(۲۵، ۲۴)(جدول ۱).

گونه‌های فعال اکسیژن و نقش آن‌ها در پلاکت‌ها:

گونه‌های فعال اکسیژن(ROS) و گونه‌های فعال نیتروژن(RNS)، مولکول‌های شیمیایی بسیار فعال و ناپایدار هستند که در پاسخ به محرک‌های اندوژن (درونی) و اگزوژن(بیرونی) تولید شده و به سرعت با سایر مولکول‌ها واکنش داده و موجب اکسیداسیون آن‌ها می‌شود(۲۶). مهم ترین ROS/RNS سلولی شامل مولکول های رادیکال و غیر رادیکال اکسیژن مانند آنیون سوپراکسید($O_2^{\bullet -}$)، پراکسید هیدروژن(H_2O_2)، رادیکال هیدروکسیل($OH^{\bullet}$)، یون هیدروکسیل(OH^-) و هم‌چنین مولکول‌های مبتنی بر نیتروژن شامل اکسید نیتریک اکسید($NO^{\bullet}$)، رادیکال دی اکسید نیتروژن ($NO_2^{\bullet}$) و پراکسی نیتریت($ONOO^-$) است. این ترکیبات اغلب طی فرآیند زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری و یا متعاقب تحریک با آگونیست‌های طبیعی مانند ترومبین، کلاژن و ترومبوکسان A2 (TXA2) توسط آنزیمی به نام نیکوتین دآدنین دی نوکلئوتید فسفات اکسیداز یا NADPH اکسیداز(NOX) تولید می‌شوند.

آنزیم NOX یک کمپلکس آنزیمی غشایی متشکل از دو زیر واحد غشایی $gp91^{phox}$ و $gp22^{phox}$ و چندین زیر واحد سیتوزولی شامل $gp47^{phox}$ ، $gp67^{phox}$ ، $gp40^{phox}$ و GTPase Rac1/2 است.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

جدول ۱: اندیکاسیون‌های تزریق فرآورده‌های سلولی اشعه دیده

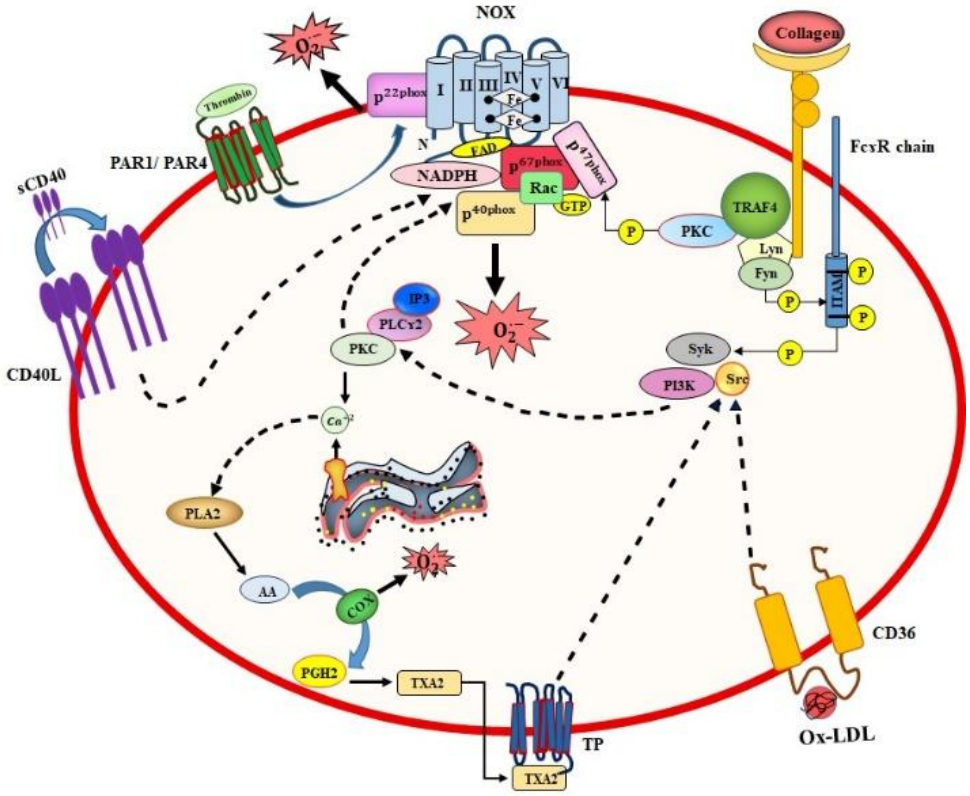
۱- بیماران با کاهش ارثی ایمنی سلولار • نقص ایمنی مرکب شدید(SCID) • سندروم دی‌جرج(DGS) • سندروم ویسکوت آلدریچ(WAS) • دیس‌ژنزیس رتیکولار(DR) • کمبود پورین نوکلئوتید فسفوریلاز(PNP)
۲- بیمار پیوند شده با سلول‌های مادر خونساز (HSC)
۳- تزریق داخل رحمی خون به جنین
۴- تزریق خون یا فرآورده‌های سلولی به نوزاد نارس
۵- برخی از بدخیمی‌های خونی مانند لنفوم هوچکین
۶- شیمی درمانی سنگین • آنالوگ‌های پورین(فلودارابین، کلادریبین و دزوکسی کوفامایسین) • آنتاگونیست‌های شبه پورین (بنداموستین و کلوفارابین) • مهارکننده‌های قوی سلول T (Anti-CD52) • آنتی‌تیموسیت گلوبولین برای درمان آنمی آپلاستیک
۷- دریافت‌کنندگان خون یا فرآورده‌های سلولی از نزدیکان با قرابت ژنتیکی حتی بدون نقص ایمنی ممکن است نوزادان تازه متولد شده با وزن کمتر از ۱۲۰۰ گرم و بیماران مبتلا به ایدز که مستعد عفونت‌های فرصت طلب هستند، نیاز به فرآورده‌های سلولی اشعه دیده داشته باشند.

تاکنون، ۷ ایزوفرم این آنزیم در پستانداران شناسایی شده است که عبارتند از: NOX1-NOX5 و Duox1-Duox2. پلاکت‌های انسانی ایزوفرم‌های NOX1 و NOX2 را بیان می‌کنند. گزانتین اکسیداز، میلوپراکسیداز و نیتریک اکسید سنتئاز(NOS) از دیگر منابع مهم تولید ترکیبات ROS در پلاکت به شمار می‌روند(۲۸-۲۶).

به طور خلاصه متعاقب تحریک با یک آگونیست، زیر واحد سیتوزولی gp47phox فسفریله شده و با زیر واحد gp22phox در غشا واکنش می‌دهد(شکل ۱). سپس زیر واحدهای سیتوزولی gp67phox و gp40phox توسط P47phox فسفریله به غشا فرا خوانده شده و با زیر واحد غشایی gp91phox واکنش می‌دهند. در نهایت، زیر واحدGTPaseRac1 به غشا افزوده شده و کمپلکس آنزیمی NOX فعال شده و منجر به تولید آنیون O_2^- می‌شود(۲۹). آنیون O_2^- که ترکیب اصلی و مهم ROS است، می‌تواند به عنوان پیامبر ثانویه موجب تقویت مسیرهای انتقال پیام PLCγ/RKC/MAPKp38 و فعالیت آنزیم PLA2 شود. PLA2 به نوبه خود موجب هیدرولیز فسفولیپید آسیل-sn2 موجود در غشا و رهایی AA به سیتوپلاسم می‌شود.

در ادامه، AA می‌تواند تحت تاثیر آنزیم سیکلواکسیژناز یک(COX1) به پروستاگلاندین G2 (PGG2) و در نهایت به ترومبوکسان A2 تبدیل شود و یا توسط آنزیم پراکسیداز به ایزوپروستان فرم F2 (F2-IsoP) اکسید شود. TXA2 و F2-IsoP هر دو می‌توانند به گیرنده TP متصل شوند و منجر به حرکت درآوردن $Ca2^+$ و در نتیجه تشکیل توده‌های پلاکتی‌شوند(۳۰). هم‌چنین آنیون O_2^- می‌تواند به واسطه آنزیم سوپراکسید دیس‌موتاز(SOD) به مولکول پراکسیدهیدروژن (H_2O_2) که ترکیبی پایدارتر است، تبدیل شود. H_2O_2 نیز نقش مهمی به عنوان پیامبر ثانویه در انواع مسیرهای انتقال پیام بازی می‌کند و منجر به افزایش Ca سیتوزولی و افزایش میل ترکیبی گیرنده‌های سطحی GPIIb/IIIa به فیبرینوژن و در نتیجه تشکیل ترومبوز می‌شود. علاوه بر این، آنیون O_2^- ممکن است با نیتریت اکسید واکنش داده و منجر به تولید یک گونه فعال نیتروژن(RNS) به نام پراکسی نیتریت($ONOO^-$) شود. به عبارت دیگر، ترکیبات ROS در پلاکت قادرند به واسطه کاهش تولید NO، به حرکت درآوردن Ca_2^+ و واکنش با AA جهت تولید ایزوپروستان‌ها، موجب فعال شدن پلاکت شوند. ترکیبات ROS هم‌چنین در پاسخ به هیپوکسی و رویایی با اشعه فرابنفش(UV) یا اشعه‌های یونیزاسیون (اشعه X و گاما) تولید می‌شوند(۳۲، ۳۱).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]



شکل ۱: تولید **ROS** ناشی از فعالیت پلاکت: **ROS** در پلاکت‌ها متعاقب تحریک با آگونیست‌هایی مانند ترومبین(به واسطه اتصال به **PAR1/PAR4**)، کلاژن (اتصال به **GPVI**) و ترومبوکسان **A2** (**TP**) تولید می‌شود. کلاژن از طریق دو مسیر وابسته به **Syk** و مستقل از **Syk** موجب تولید **ROS** می‌شود. در مسیر وابسته به **SYk**، **TRAF4** و کینازهای خانواده **Src** مانند **Lyn** در کنار دم سیتوپلاسمی **GPVI**، توالی **ITAM** را فسفریله کرده و موجب فعال شدن **Syk** و **PI3K** شده که به نوبه خود منجر به فعالیت **PLCγ2 /IP3/PKC** می‌شود و در نهایت موجب تولید **ROS** با واسطه **NOX** و رهاسازی Ca_2^+ می‌شود. افزایش Ca_2^+ داخل سلولی موجب فعال شدن **PLA2** و تولید **ROS** به وسیله **COX1** در طی تبدیل اسیدآراشیدونیک به ترومبوکسان **A2** می‌شود. میانکنش **CD36/ox-LDL**، **ScCD40/CD40** و **TXA2/TP** باعث فعال شدن مسیرهای انتقال پیام می‌شود که منجر به تولید **ROS** با واسطه **NOX** می‌شوند.

اخیراً در مطالعه‌ای افزایش تولید مقادیر ROS بلافاصله متعاقب تابش اشعه گاما در فرآورده‌های پلاکتی گزارش شده است و موضوع مهم مورد اشاره در این مقاله مروری است. در شرایط فیزیولوژیک و طبیعی، ترکیبات ROS نقش مهمی در مکانیسم‌های دفاعی بدن، تنظیم سیستم اکسیداسیون–احیا (ردوکس) و کنترل انواع مسیرهای انتقال پیام از جمله بیان ژن، تکثیر و آپوپتوز ایفا می‌کنند(۲۷).

در بدن، تولید این مولکول‌ها توسط مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان طبیعی کنترل می‌شود؛ اما چنانچه تولید ROS بر فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدان غلبه کند، منجر به ایجاد وضعیتی به نام استرس اکسیداتیو می‌شود. استرس اکسیداتیو می‌تواند موجب آسیب به ماکرومولکول‌های بزرگ مانند لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک شده و در ارتباط با پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان، آترواسلکروزیس، نورودژنراتیو (تخریب کننده عصب)، دیابت، پیری و التهاب - است(۳۴، ۳۳).

مواد و روش‌ها

به منظور بررسی اثر اشعه گاما بر تولید گونه‌های فعال اکسیژن و شرایط استرس اکسیداتیو ناشی از آن طی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

نگهداری، مطالعه‌های منتشر شده بین ۱۹۸۷ و ۲۰۲۲ مورد جستجو قرار گرفت. بدین منظور واژه‌های کلیدی مطابق با MeSH تهیه و از پایگاه اطلاعاتی MEDLINE ، PubMed و Google scholar استفاده شد. از ۶۶ مطالعه منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی برای این مقاله استفاده شد.

یافته‌ها

آسیب میتوکندریایی ناشی از تابش اشعه گاما :

میتوکندری به واسطه تولید ATP از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو و گلیکولیز، نقش مهمی در حفظ یکپارچگی و عملکرد پلاکت در *in vivo* و طی نگهداری ایفا می‌کند(۳۶، ۳۵). در شرایط طبیعی، طی فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری(ETC)، 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(SOD) به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) تبدیل می‌شود. ROS تولیدی در اثر فعالیت سیستم احیا کننده از بین می‌رود اما در شرایط مرتبط با استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به پراکسیداسیون کاردیولیپین و فسفولیپیدهای غشای داخلی میتوکندری شود و یا باعث آسیب DNA میتوکندری و حذف بخشی از آن گردد که منجر به نقص عملکرد ETC و کاهش عملکرد میتوکندری می‌شود. اختلال عملکرد ETC باعث نشت الکترون و تولید مقادیر بیشتری ترکیبات ROS می‌شود(۲۰، ۱۹). افزایش ترکیبات ROS ممکن است باعث باز شدن کانال‌های پتاسیم حساس به ATP میتوکندری و در نتیجه تولید بیشتر ROS و به موجب آن افزایش فعالیت، چسبندگی و فراخوانی پلاکت در یک حلقه خودتکثیری(vicious cycle) شود. این چرخه منجر به فنوتیپ پیش انعقادی و آپوپتوز می‌شود که ریسک فاکتور(عامل خطر) ترومبوز در بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو هستند(۳۷، ۳۶). هم‌چنین، افزایش ROS میتوکندریایی یک محرک کلیدی برای فعالیت چندین مسیر انتقال پیام و القای تولید ROS توسط آنزیم NADPH اکسیداز سیتوزولی(NOX) تولید مقادیر بیشتر ROS است (۳۸).

در طی نگهداری، کاهش فشار اکسیژن در کیسه‌های پلاکتی می‌تواند باعث افزایش تولید ROS میتوکندریایی شود. افزایش اولیه ROS مانند H_2O_2 باعث افزایش پتانسیل غشای میتوکندری(هیپرپولاریزاسیون) و فعال شدن پلاکت و در نتیجه تولید مقادیر بیشتر ROS می‌شود. افزایش ترکیبات ROS مانند H_2O_2 و آنیون سوپراکسید به واسطه اکسیداسیون گروه‌های تیول (CYS160 و CYS556) کانال انتقال‌دهنده آدنین نوکلئوتید(ANT) و دیگر اجزای کمپلکس منفذ نفوذپذیر میتوکندری(MPTP) شامل کانال آنیونی وابسته به ولتاژ(VDAC) و سیکلوفیلین D ، 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(۴۰، ۳۹). رهایی قابل توجه سیتوکروم c از میتوکندری باعث افزایش بیشتر تولید ROS به دلیل اختلال در زنجیره انتقال الکترون می‌شود(۴۱). پتانسیل غشای میتوکندری($\Delta\psi M$) یکی از پارامترهای اساسی در تنظیم عملکرد میتوکندری است و در سنتز ATP ، تولید ROS ، احتباس کلسیم در میتوکندری، ورود پروتئین‌های میتوکندریایی و دینامیک غشای میتوکندری نقش دارد. تغییرات میتوکندریایی مانند دپولاریزاسیون غشای میتوکندری به روش فلوسیتومتری با استفاده از دو پروب فلورسنت DiOC6 یا JC-1 بررسی می‌شود(۴۲). JC-1 یک رنگ کاتیونی و چربی‌دوست با خاصیت فلورسنت سبز است که به راحتی وارد سلول‌های نرمال می‌شود. در سلول‌های سالم، JC-1 وارد میتوکندری شده و توده‌های رنگی را تشکیل می‌دهند که خاصیت فلورسنت رنگ JC-1 را به قرمز تغییر می‌دهد در حالی که در سلول‌های آسیب دیده یا آپوپتوتیک به دلیل از دادن پتانسیل الکتروشیمیایی به صورت منومر باقی مانده و فلورسنت سبز تولید می‌کند(۴۴، ۴۳).

مطالعه‌های کمی به طور مستقیم به بررسی اثر اشعه گاما

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

بر عملکرد میتوکندریایی پرداخته‌اند. با این وجود نتایج آزمایش JC-1 در مطالعه‌ای نشان داد که مواجهه (تیمار) فرآورده‌های پلاکتی با روش‌های فتوشیمیایی (مانند میراسول + UVB) باعث افزایش دپولاریزاسیون غشای میتوکندری می‌شود در حالی که تغییری در دپولاریزاسیون غشای میتوکندری پلاکت‌های تیمار شده با اشعه گاما و فرآورده کنترل رخ نمی‌دهد(۴۵).

افزایش سطح ROS داخل سلولی بلافاصله متعاقب تابش اشعه گاما در سلول‌های هسته‌دار A7r5 به دلیل یونیزاسیون آب به رادیکال $^{\bullet}OH$ توسط یوشیدا گزارش شده است. افزایش گذرای تولید $^{\bullet}OH$ بلافاصله متعاقب پرتوتابی ممکن است به واسطه پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشای داخلی میتوکندری(که جهت عملکرد کمپلکس I و III زنجیره انتقال الکترون(ETC) ضروری هستند) موجب آسیب به میتوکندری و کاهش عملکرد میتوکندری در عرض چند ساعت شود. اختلال عملکرد ETC ناشی از $^{\bullet}OH$ منجر به انتشار الکترون از ETC و در نتیجه تولید آنیون سوپراکسید می‌شود. هم‌چنین، کاهش فعالیت کمپلکس‌های ETC میتوکندری می‌تواند سبب افزایش سطح H_2O_2 داخل سلولی شود. علاوه بر این، کاهش فعالیت سوپراکسید دیس‌موتاز و برخی آنزیم‌های دیگر ممکن است موجب تجمع ROS در میتوکندری شود. این ترکیبات ROS ناشی از پرتوتابی به نوبه خود می‌توانند به واسطه اکسیداسیون DNA میتوکندری باعث ناپایداری ژنومی میتوکندری و متعاقب آن اختلال عملکرد میتوکندریایی گردد که با استرس اکسیداتیو پایدار همراه است. هم‌چنین آسیب میتوکندری ناشی از اشعه گاما ممکن است به واسطه کاهش فعالیت آنزیم NADH دهیدروژناز که مهم‌ترین آنزیم تنظیم رهاسازی ترکیبات ROS از زنجیره انتقال الکترون است، رخ دهد(۲۰).

تاثیر اشعه گاما بر گونه‌های فعال اکسیژن در طی دوران نگهداری پلاکت:

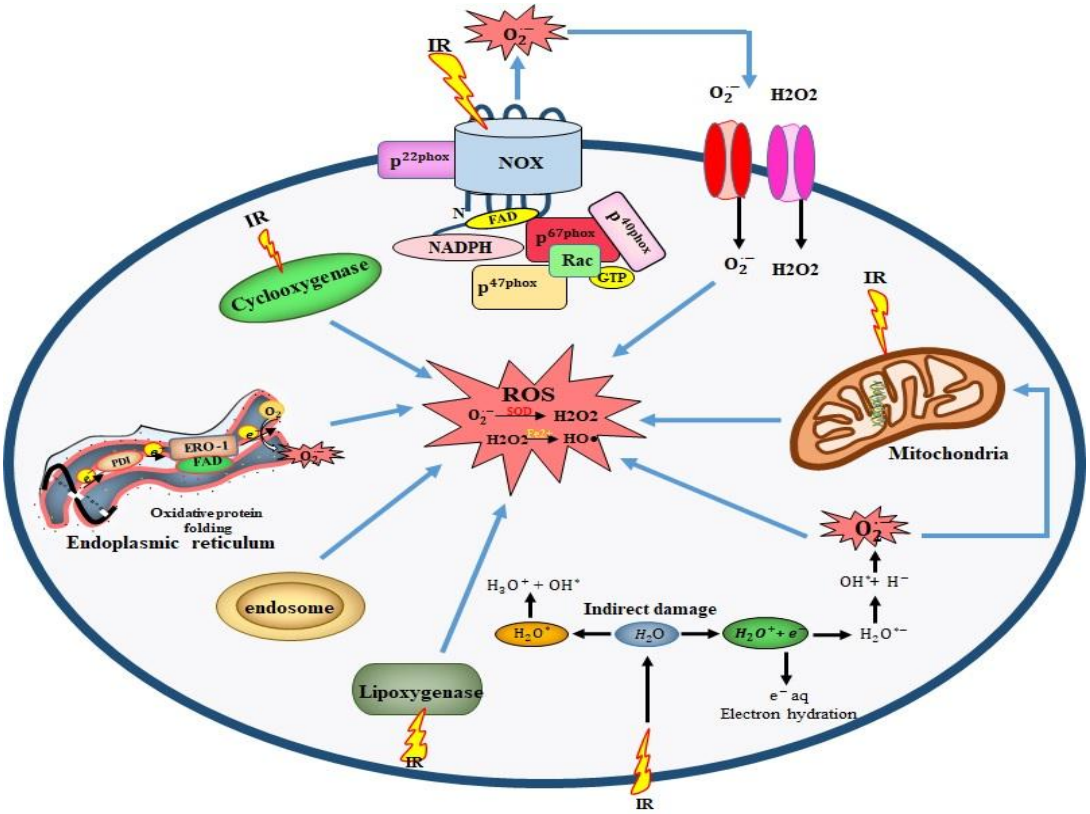
اشعه گاما می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف موجب القای تولید ترکیبات ROS در پلاکت‌ها شود که با استفاده از پروب‌های مختلف مانند DHE ، DCFH و DHR123 در آزمایشگاه قابل ارزیابی و اندازه‌گیری است(۱۶، ۱۱). اشعه گاما به واسطه تجزیه مولکول‌های آب، رادیکال‌های آزاد و الکترون تولید می‌کند که با سایر مولکول‌های آب و اکسیژن واکنش داده و منجر به تولید رادیکال‌های آزاد ثانویه و به شدت فعال مانند رادیکال آنیون سوپراکسید، پراکسیدهیدروژن و رادیکال هیدروکسیل می‌شوند. رادیکال‌های آزاد ناشی از اشعه گاما ممکن است به DNA میتوکندری حمله کرده و موجب شکست DNA یا حذف بخشی از DNA میتوکندری که جهت کددهی آنزیم‌های ATPase ، NADH دهیدروژناز(کمپلکس I رنجیره انتقال الکترون) و سیتوکروم اکسیداز ضروری هستند، شده و باعث کاهش عملکرد میتوکندری گردند. کاهش عملکرد میتوکندری منجر به تولید ROS میتوکندریایی و نشت آن به سیتوزول می‌شود. ROS میتوکندریایی ممکن است موجب افزایش فعالیت آنزیم NOX و در نتیجه افزایش مقادیر تولید ROS شود.

هم‌چنین، رادیکال‌های آزاد ناشی از اشعه گاما ممکن است موجب افزایش فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز و به موجب آن‌ها افزایش تولید ROS شوند(شکل ۲)(۵۰-۴۶، ۲۰، ۱۹).

ویلاروئل و همکارانش در مطالعه‌ای افزایش چشمگیر مقادیر تولید ROS میتوکندریایی را در روزهای سوم و پنجم نگهداری در مقایسه با روز صفر نشان داده‌اند(۳۶). علاوه براین در مطالعه‌ای دیگر، اسکریپ‌چنکو و همکارانش افزایش مقادیر تولید ROS داخل سلولی در فرآورده‌های پلاکتی حاصله از PRP حین نگهداری را گزارش کرده‌اند(۵۱).

افزایش فعالیت سوپراکسید دیس موتاز و به موجب آن افزایش چشمگیر تولید ترکیبات ROS در پلاکت‌های جدا شده از Rat که به مدت بیش از ۶ روز نگهداری شده‌اند نیز سال‌ها قبل نشان داده شده است(۵۲).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]



شکل ۲: مکانیسم متفاوت تولید ترکیبات ROS ناشی از اشعه گاما: متعاقب تابش اشعه گاما، مولکول‌های اب تجزیه شده و رادیکال‌های آزاد تولید می‌شوند. رادیکال‌های آزاد با حمله به DNA میتوکندری و پروتئین‌ها و آسیب به آن باعث کاهش عملکرد میتوکندری و به موجب آن نشت مداوم ROS میتوکندریایی به درون سلول و متعاقب آن آسیب بیشتر میتوکندری می‌شود. علاوه بر این، رادیکال‌های آزاد ناشی از اشعه می‌توانند موجب افزایش فعالیت آنزیم‌هایی مانند NOX، سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز شود. ROS ناشی از فعالیت NOX می‌تواند باعث کاهش پتانسیل غشای میتوکندری شده و منجر به تولید ROS میتوکندریایی و در نهایت فعالیت NOX شود.

افزایش سطح آنیون سوپراکسید و پراکسیدهیدروژن متعاقب تیمار با اشعه گاما اولین بار توسط ما گزارش شد. در آن مطالعه، علی‌رغم افزایش معنادار سطح آنیون سوپراکسید در روز صفر نگهداری و افزایش در روزهای اول و دوم، مقادیر آن در روز سوم کاهش یافت اما سطح آن در مقایسه با روز صفر نگهداری در هر دو فرآورده پلاکتی اشعه دیده و اشعه ندیده بیشتر بود. پس از روز سوم مقادیر تولید سوپراکسید تا روز هفتم نگهداری افزایش نشان داد. افزایش مقادیر آنیون سوپراکسید در روز صفر و هفتم نگهداری در فرآورده‌های پلاکتی اشعه دیده در مقایسه با فرآورده پلاکتی اشعه ندیده معنادار بود ($p< ۰/۰۵$). علاوه بر این، مقادیر H_2O_2 نیز حین نگهداری در هر دو گروه اشعه دیده و اشعه ندیده در آن مطالعه نشان داده شد. ما مشاهده کردیم که مقادیر H_2O_2 بلافاصله متعاقب پرتوتابی و همچنین در روزهای اول و هفتم نگهداری در فرآورده‌های پلاکتی اشعه دیده در مقایسه با فرآورده اشعه ندیده به صورت معنادار افزایش یافته است ($p< ۰/۰۵$). به نظر می‌رسد افزایش اولیه مقادیر ROS داخل سلولی به دلیل اثر مستقیم تابش اشعه گاما باشد که تا زمان شروع فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدان در پلاکت‌ها تداوم دارد اما با شروع فعالیت آنتی‌اکسیدان مقادیر آن کاهش یافته و مجدداً با افزایش زمان نگهداری مقادیر آن تا روز هفتم افزایش می‌یابد(۱۶).

گلوتاتیون، یک سیستم دفاعی مهم علیه وضعیت اکسیداتیو در پلاکت‌ها محسوب می‌شود که حدود ۹۵ درصد آن به فرم گلوتاتیون احیا مشاهده می‌شود. مکانیسم‌های وابسته به گلوتاتیون، پروتئین‌های ضروری را در وضعیت ردوکس حفظ

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

کرده و موجب سم‌زدایی ترکیبات بالقوه مضر سلول یا محیط اطراف آن می‌شود. تغییر در سطوح گلوتاتیون احیا(GSH) و گلوتاتیون فرم اکسید(GSSG) در پلاکت‌ها حین نگهداری ممکن است مسئول تغییرات وابسته به نگهداری در *In vitro* باشد و ممکن است هم‌چنین بر عملکرد پلاکت‌ها پس از تزریق تاثیر بگذارد. بورچ و همکارانش در مطالعه‌ای کاهش فوری و تدریجی GSH و GSSG را در فرآورده‌های پلاکتی حین نگهداری نشان دادند. در مطالعه آن‌ها، سطح گلوتاتیون توتال حین دو روز اول نگهداری به میزان ۵۰ درصد کاهش یافت. سطح GSSG طی دو روز اول نگهداری پایدار یا افزایش یافته اما پس از آن به تدریج با سرعتی کمتر از گلوتاتیون توتال کاهش یافت و طی ۲ تا ۳ روز تقریباً ۵۰٪ آن کاهش نشان داد(۵۴، ۵۳). کاهش سطح GSH داخل سلولی در مطالعه‌های بسیاری گزارش شده است(۵۶، ۵۵، ۵۳). ماروکو و همکارانش سطح GSH را در مایع رویی(سوپرناتانت) فرآورده‌های پلاکتی حین نگهداری و متعاقب پرتوتابی با اشعه گاما و هم‌چنین تحت تیمار با میراسول ارزیابی کردند. نتایج آن‌ها حاکی از کاهش چشمگیر و معنادار سطح GSH بلافاصله متعاقب پرتوتابی و روز پنجم نگهداری در مقایسه با کنترل بود(۱۵). کاهش سطح GSH حین نگهداری و تحت تیمار با آموتوسالن و اشعه UVA (Intercept) گزارش شده است. Intercept موجب کاهش بیشتری از مقادیر GSH می‌شود(۵۷). کاهش سطح GSH داخل سلولی حین نگهداری در فرآورده پلاکتی اشعه دیده با گاما و اشعه ندیده توسط حسینی و همکاران در مطالعه‌ای گزارش شد. کاهش سطح GSH داخل سلولی در هر دو فرآورده پلاکتی در روزهای ۳، ۵ و ۷ نگهداری در مقایسه با روز صفر معنادار بود($p< ۰/۰۵$). مطالعه ما هم‌چنین نشان داد که اشعه گاما موجب کاهش بیشتر مقادیر GSH می‌شود. کاهش سطح GSH داخل سلولی در فرآورده‌های اشعه دیده در مقایسه با پلاکت‌های اشعه ندیده بلافاصله پس از پرتوتابی با اشعه گاما در روز صفر و هم‌چنین در روزهای ۱ و ۳ نگهداری معنادار بود(۵۸). این مشاهدات در راستای مطالعه‌های پروتئومیکس می‌باشد که حاکی از افزایش بیان DJ-1 و کاهش چشمگیر پروتئاز ER-60 تحت تاثیر اشعه گاما به عنوان نشانه‌هایی از استرس اکسیدان القا شده در پلاکت‌ها حین نگهداری است(۱۵). DJ-1 پروتئین استرس اکسیداتیو می‌باشد که نقش مهمی در پاسخ به استرس‌های آنتی اکسیدان دارد درحالی که پروتئاز ER-60 موجب کاتالیز و شروع تغییرات باندهای دی سولفیدی پروتئین‌ها برپایه ردوکس شده و عملکرد پلاکت را تنظیم می‌کنند(۱۵).

افزایش مقادیر ROS در فاز اولیه نگهداری پلاکت‌ها ممکن است موجب تشدید PSL شده و پلاکت‌ها را فعال کند. در پلاکت‌های فعال، گرانول‌های سیتوپلاسمی لیز شده و بر سطح خود P-selectin یا CD62P بیان می‌کنند که در آزمایشگاه به وسیله روش فلوسیتومتری قابل شناسایی است(۲۳). افزایش درصد بیان CD62P در پلاکت‌های با مقادیر بیشتر ROS در روزهای سوم و پنجم نگهداری توسط قاسم‌زاده و همکارانش گزارش شده است(۵۹). افزایش همزمان CD62P و مقادیر ROS در مراحل اولیه نگهداری پلاکت تحت تابش اشعه گاما در مطالعه اخیر اولین بار توسط ما مشاهده شد. افزایش فعالیت پلاکت‌ها در مراحل اولیه نگهداری فرآوردهای پلاکتی اشعه دیده ممکن است در اثر استرس ناشی از تغییرات بیوشیمیایی به دنبال تابش اشعه گاما رخ داده باشد. علاوه بر این افزایش اولیه CD62P ممکن است به دلیل افزایش مقادیر ROS ناشی از اشعه گاما در روزهای اول بوده باشد(۱۶). مطالعه‌های متعددی نیز در ارتباط با افزایش بیان CD62P حین نگهداری و تحت تابش اشعه گاما وجود دارد که حاکی از افزایش بیان CD62P در فرآورده اشعه دیده در مقایسه با فرآورده‌های اشعه ندیده است(۲۳).

تاثیر اشعه گاما بر نتایج بالینی و عوارض جانبی آن:

به طور کلی مطالعه‌هایی نشان داده‌اند اشعه گاما در مقایسه با فرآورده‌های تیمار شده با روش‌های فتوشیمیایی(آموتوسالن UVA^+، میراسول UVB^+ و UVC به

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

تنهـایی) تـاثیری بـر کیفیـت پلاکـت (SDP کـم لکوسـیت) ندارد(۶۳-۶۰). در برخی از این مطالعه‌ها تاثیر اشعه گاما بـر کیفیت پلاکت‌ها با کنترل مقایسـه شـده بـود و برخـی دیگـر فرآورده اشعه دیده همراه با کنترل با پلاکت‌های تیمار شده با روش‌های فتوشیمیایی مقایسه شده بود. سیجل نشـان داد کـه CCI یک ساعته در فـرآورده‌هـای پلاکـت آفـرزیس(APC : Apheresis platelet concentration) اشعه دیده با اشعه گامـا و آموتوسالن و کنترل تفاوت معناداری ندارنـد درحـالی کـه CCI24h به طور معناداری در فرآورده‌هـای تیمـار شـده بـا آموتوسالن در مقایسه با سلول‌های اشعه دیده با گاما و کنترل کمتر است بدون این که تاثیری بر افزایش عوارض خونریزی داشته باشد(۶۴). امـا کرخـوف و همکـارانش، CCI کمتـر و افزایش خطر خونریزی جزیـی را در فـرآورده‌هـای پلاکتـی تیمار شده با روش‌های فتوشیمیایی نشان دادند(۶۵).

جولمی در مطالعه‌ای به بررسی اثر اشـعه گامـا بـر میـزان درصد بهبودی پلاکت یک ساعت پس از تزریق (PPR1h) در فرآورده‌های اشعه دیده در روز صفر و فرآورده‌هـایی کـه بـه مدت یک روز قبل از تزریق تحت تـابش اشـعه گامـا قـرار گرفته بودند، پرداخت. در این مطالعه ۱۰۰۰ واحد APC اشعه دیده به ۱۴۴ کودک تزریق و PPR1h در APCهای اشعه دیده در روز تزریق خون و APCهایی که از قبـل پرتوتـابی شـده بودند مقایسه شد. در تجزیه و تحلیل تک متغیری، اثربخشـی تزریق و میزان APC CCI1hهایی که قبل از روز تزریق تحت تابش اشعه گاما قرار گرفته بودند به طور معنـاداری کمتـر از APCهایی بود که در روز تزریق پرتوتابی شده بودند(میانگین PPR1h : ۲۷/۷ در برابر ۰/۳۵، p=۰/۰۰۷). ایـن یافتـه در آنالیز چندمتغیری نیز تائید شد(p= ۰/۰۳۰). آن‌هـا مشـاهده کردند که CCI1h در APCهـای اشـعه دیـده در روز تزریـق تفاوت معنـاداری بـا APCهـای اشـعه ندیـده(کنترل) نـدارد (p= ۰/۰۹۲)،(۰/۵٪-۶/۱٪ = ۹۵٪ CI ؛ ۲/۸٪-) در حـالی که APC CCI1hهای اشعه دیده در روزهای قبل از تزریق در مقایسه با فرآورده اشعه ندیده به وضـوح کمتـر بـود(۰/۰۰۱ >p)(۴٪-۱۲/۲٪ = ۹۵٪ CI ؛ ۸/۱-٪)(۶۶).

نتیجه‌گیری

اشعه گاما می‌تواند به واسطه القـای تولیـد ROS موجـب افزایش فعالیت پلاکت‌ها و تشدید PSL شود که ممکن اسـت بر بقای پلاکت‌ها و عملکـرد آن‌هـا تـاثیر گذاشـته و باعـث کاهش کارآیی و اثربخشی فرآورده‌های پلاکتی پس از تزریق شود. بنابراین، با توجه به مطالعه‌های انجـام شـده مبنـی بـر کاهش CCI و نتایج مطالعه اخیر مـا، پیشـنهاد مـی‌شـود بـه منظور پیشگیری از بروز TA-GVHD و اثر بخشـی تزریـق، فرآورده‌های پلاکتی در روز صفر نگهداری تحت پرتوتابی بـا اشعه گاما قرار گرفته و ظرف ۲۴ ساعت از پرتوتابی تزریـق شوند.

References:

1- Schubert P, Devine DV. Towards targeting platelet storage lesion-related signaling pathways. Blood Transfus 2010; 8(Suppl 3): s69.
2- Smethurst PA. Aging of platelets stored for transfusion. Platelets 2016; 27(6): 526-34.
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- Hosseini E, Mohtashami M, Ghasemzadeh M. Down-regulation of platelet adhesion receptors is a controlling mechanism of thrombosis, while also affecting post-transfusion efficacy of stored platelets. Thromb J 2019; 17(1): 1-11.
7- 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.
8- 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

Organ 2015; 12(2): 153-62. [Article in Farsi]
9- Shrivastava M. The platelet storage lesion. Transfus Apher Sci 2009; 41(2): 105-13.
10- 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.
11- 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.
12- Agarwal P, Ray V, Choudhury N, Chaudhary R. Effect of pre-storage gamma irradiation on red blood cells. Indian J Med Res 2005; 122(5): 385-7.
13- Anderson KC, Goodnough LT, Sayers M, Pisciotto PT, Kurtz SR, Lane TA, *et al*. Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. Blood 1991; 77(10): 2096-102.
14- Moroff G, Luban N. The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. Transfus Med Rev 1997; 11(1): 15-26.
15- Marrocco C, D'alessandro A, Girelli G, Zolla L. Proteomic analysis of platelets treated with gamma irradiation versus a commercial photochemical pathogen reduction technology. Transfusion 2013; 53(8): 1808-20.
16- Nodeh FK, Hosseini E, Ghasemzadeh M. The effect of gamma irradiation on platelet redox state during storage. Transfusion 2021; 61(2): 579-93.
17- Bashir S, Naik F, Cardigan R, Thomas S. Effect of X-irradiation on the quality of red cell concentrates. Vox Sang 2011; 101(3): 200-7.
18- Przepiorka D, Leparc GF, Stovall MA, Werch J, Lichtiger B. Use of irradiated blood components: practice parameter. Am J Clin Pathol 1996; 106(1): 6-11.
19- 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.
20- 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.
21- Williamson L. UK guidelines for the irradiation of blood components. Transfus Sci 1995; 16(2): 135-7.
22- Saglam S. Blood Irradiation. Modern Approaches To Quality Control [Internet]. 2011 Nov 9; Available from: http://dx.doi.org/10.5772/20578.
23- 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 2016; 72(1): 19-26.
24- Clarke G, Chargé S. Clinical Guide to Transfusion. Chapter; 2013. Available from: https://professionaleducation. blood. ca/ en/ transfusion/ clinical-guide-transfusion.
25- Jacobs GP. A review on the effects of ionizing radiation on blood and blood components. Radiation Physics and Chemistry 1998; 53(5): 511-23.
26- Violi F, Pignatelli P. Platelet NOX, a novel target for anti-thrombotic treatment. Thromb Haemost 2014; 112(05): 817-23.
27- Begonja AJ, Gambaryan S, Geiger Jr, Aktas B, Pozgajova M, Nieswandt B, *et al*. Platelet NAD (P) H-oxidase–generated ROS production regulates αIIbβ3-integrin activation independent of the NO/cGMP pathway. Blood 2005; 106(8): 2757-60.
28- Augsburger F, Filippova A, Rasti D, Seredenina T, Lam M, Maghzal G, *et al*. Pharmacological characterization of the seven human NOX isoforms and their inhibitors. Redox Biol 2019; 26: 101272.
29- Vlădăreanu A, Popov V, Radeşi S, Onisâi M, Bumbea H. Role of reactive oxygen species in platelet function in normal states and chronic myeloproliferative disorders. Rom J Bioch 2008; 45: 221-32.
30- Sonego G, Abonnenc M, Tissot JD, Prudent M, Lion N. Redox Proteomics and Platelet Activation: Understanding the Redox Proteome to Improve Platelet Quality for Transfusion. Int J Mol Sci 2017; 18(2): 387.
31- Husain N, Kumar A, RADICALS F. Reactive oxygen species and natural antioxidants: a review. Advances in Bioresearch 2012; 3(4): 164-75.
32- Abonnenc M, Sonego G, Crettaz D, Aliotta A, Prudent M, Tissot JD, *et al*. *In vitro* study of platelet function confirms the contribution of the ultraviolet B (UVB) radiation in the lesions observed in riboflavin/UVB-treated platelet concentrates. Transfusion 2015; 55(9): 2219-30.
33- Violi F, Pignatelli P. Platelet oxidative stress and thrombosis. Thromb Res 2012; 129(3): 378-81.
34- Qiao J, Arthur JF, Gardiner EE, Andrews RK, Zeng L, Xu K. Regulation of platelet activation and thrombus formation by reactive oxygen species. Redox Biol 2018; 14: 126-30.
35- Zharikov S, Shiva S. Platelet mitochondrial function: from regulation of thrombosis to biomarker of disease. Biochem Soc Trans 2013; 41(1): 118-23.
36- 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.
37- Masselli E, Pozzi G, Vaccarezza M, Mirandola P, Galli D, Vitale M, *et al*. ROS in platelet biology: functional aspects and methodological insights. Int J Mol Sci 2020; 21(14): 4866.
38- 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

thrombosis. J Thromb Thrombolysis 2020; 50(1): 123-34.
39- 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.
40- Jackson SP, Schoenwaelder SM. Procoagulant platelets: are they necrotic? Blood 2010; 116 (12): 2011-8.
41- Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. Biochim Biophys Acta 2016; 1863(12): 2977-92.
42- Gyulkhandanyan AV, Mutlu A, Freedman J, Leytin V. Markers of platelet apoptosis: methodology and applications. J Thromb Thrombolysis 2012; 33(4): 397-411.
43- 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-e.
44- Elefantova K, Lakatos B, Kubickova J, Sulova Z, Breier AJIjoms. Detection of the mitochondrial membrane potential by the cationic dye JC-1 in L1210 cells with massive overexpression of the plasma membrane ABCB1 drug transporter. Int J Mol Sci 2018; 19(7): 1985.
45- Picker SM, Steisel A, Gathof BSJT. Effects of Mirasol PRT treatment on storage lesion development in plasma-stored apheresis-derived platelets compared to untreated and irradiated units. Transfusion 2008; 48(8): 1685-92.
46- Kawamura K, Qi F, Kobayashi J. Potential relationship between the biological effects of low-dose irradiation and mitochondrial ROS production. J Radiat Res 2018; 59(suppl_2): ii91-ii7.
47- Collins-Underwood JR, Zhao W, Sharpe JG, Robbins ME. NADPH oxidase mediates radiation-induced oxidative stress in rat brain microvascular endothelial cells. Free Radic Biol Med 2008; 45(6): 929-38.
48- Steinauer KK, Gibbs I, Ning S, French JN, Armstrong J, Knox SJ. Radiation induces upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) protein in PC-3 cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(2): 325-8.
49- Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. ISRN Oncol 2012; 2012: 137289.
50- Kim E, Kim W, Lee S, Chun J, Kang J, Park G, *et al*. TRAF4 promotes lung cancer aggressiveness by modulating tumor microenvironment in normal fibroblasts. Sci Rep 2017; 7(1): 1-14.
51- Skripchenko A, Myrup A, Thompson-Montgomery D, Awatefe H, Wagner SJ. Mitochondrial dysfunction of platelets stored in first-and second-generation containers is, in part, associated with elevated carbon dioxide levels. Transfusion 2011; 51(2): 371-9.
52- Manasa K, Vani R. Influence of oxidative stress on stored platelets. Adv Hematol 2016; 2016: 4091461.
53- Burch P, Burch JW. Alterations in glutathione during storage of human platelet concentrates. Transfusion 1987; 27(4): 342-6.
54- Hervig T, Mansoor M, Farstad M. Endogenous glutathione and platelet function in platelet concentrates stored in plasma or platelet additive solution. Transfus Med 2001; 11(2): 97-104.
55- Burch P, Aman M, Burch J. Modification of glutathione content in platelet concentrates by the use of acivicin. Transfusion 1994; 34(5): 421-6.
56- Göker B, Özsavcı D, Şener A, Aksoy H, Bağışgil V, Demirel GY, *et al*. Oxidative alterations during human platelet storage. Marmara Pharmaceutical J 2011; 15(1): 38-42.
57- Abonnenc M, Crettaz D, Marvin L ,Grund B, Sonego G, Bardyn M, *et al*. Metabolomic profiling highlights oxidative damages in platelet concentrates treated for pathogen inactivation and shows protective role of urate. Metabolomics 2016; 12(12): 188.
58- Nodeh FK, Hosseini E, Ghasemzadeh M .The effect of gamma irradiation on platelet redox state during storage. Transfusion 2021; 61(2): 579-93.
59- 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.
60- Zimmermann R, Schmidt S, Zingsem J, Glaser A, Weisbach V, Ruf A, *et al*. Effect of gamma radiation on the *in vitro* aggregability of WBC-reduced apheresis platelets. Transfusion 2001; 41(2): 236-42.
61- Tynngård N, Studer M, Lindahl TL, Trinks M, Berlin GJT. The effect of gamma irradiation on the quality of apheresis platelets during storage for 7 days. Transfusion 2008; 48(8): 1669-75.
62- Van Aelst B, Devloo R, Vandekerckhove P, Compernolle V, Feys HBJT. Ultraviolet C light pathogen inactivation treatment of platelet concentrates preserves integrin activation but affects thrombus formation kinetics on collagen *in vitro*. Transfusion 2015; 55(10): 2404-14.
63- Read E, Kodis C, Carter C, Leitman SJT. Viability of platelets following storage in the irradiated state. A pair-controlled study. Transfusion 1988; 28(5): 446-50.
64- Sigle JP, Infanti L, Studt JD, Martinez M, Stern M, Gratwohl A, *et al*. Comparison of transfusion efficacy of amotosalen-based pathogen-reduced platelet components and gamma-irradiated platelet components. Transfusion 2013; 53(8): 1788-97.
65- Infanti L, Stebler C, Job S, Ruesch M, Gratwohl A, Irsch J, *et al*. Pathogen-inactivation of platelet components with the INTERCEPT Blood System™: a cohort study. Transfusion 2011; 45(2): 175-81.
66- Julmy F, Ammann RA, Fontana S, Taleghani BM, Hirt A, Leibundgut K. Transfusion efficacy of apheresis platelet concentrates irradiated at the day of transfusion is significantly superior compared to platelets irradiated in advance. Transfus Med Hemother 2014; 41(3): 176-81.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2023;20(1): 53-65

Review Article

Storage-dependent oxidative damage in gamma irradiated platelet products

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

Gamma irradiation (GI) to platelet products is a usual therapeutic procedure for preventing the transfusion associated graft versus host disease (TA-GVHD) in susceptible recipients. Nevertheless, some studies indicate a decrease in platelet recovery after transfusion, associated with higher levels of platelet storage lesion (PSL) in gamma irradiated platelets. In addition, the induction of oxidant stress, especially the increase in the production of reactive oxygen species (ROS) following the treatment of platelet products with gamma rays, has been reported in some studies. Therefore, given the known effects of ROS on PSL induction, the review presented here, while introducing different sources of ROS production during storage, also discusses the importance of storage-dependent oxidative stress in platelet products exposed to gamma radiation. For this purpose, studies published in MEDLINE, PubMed and Google scholar were searched for relevant keywords, among which 66 studies were cited in this review.

Key words: Blood Transfusion, Platelet-Rich Plasma, Gamma Rays

Received: 13 Nov 2022
Accepted: 8 Feb 2023

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 2026-11-08]