

**Review Article**

## **Factors involved in the formation of platelet aggregates**

**Mohammadali F.<sup>1</sup>, Pezeshki S.M.S.<sup>1</sup>, Hosseini E.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran*

### **Abstract**

#### **Background and Objectives**

The collection and storage of platelets is associated with several challenges, to prevent the activation of platelets on the one hand and maintain their functional capacity during blood transfusion on the other hand. Today, one of the problems of platelet concentrate is the existence of platelet aggregations. The suspended particles in the platelet concentrate are believed to contain platelets that accumulate during the preparation and separation. The purpose of this study was to review important variables in the formation of platelet aggregations.

#### **Materials and Methods**

In this review article, 47 articles about aggregates in platelet products were studied from the PubMed database with platelet concentrate and platelet aggregate keywords.

#### **Results**

In the reviewed studies, the accumulation of platelets in the platelet concentrates prepared by the Platelet-rich plasma (PRP) method was higher than in the buffy coat and apheresis methods. Various factors such as storage temperature, time and temperature of platelet rest, pH, induced physical stimulation, type of platelet bag, presence of bacteria, and variables related to the donor were considered as factors involved in the formation of platelet aggregation.

#### **Conclusions**

It is necessary to know the important variables in the formation of platelet aggregations to improve the platelet product's quality and increase the platelet transfusion's effectiveness. Using the Buffy coat method, standardizing time and temperature, preventing bacterial contamination, and considering the variables related to the donor are some of the proposed solutions to reduce the possibility of platelet aggregation.

**Key words:** Blood platelets, Blood Buffy Coat, Platelet-Rich plasma, Platelet Aggregation

*Received: 1 Jun 2024*

*Accepted: 23 Jul 2024*

---

*Correspondence:* Hosseini E., PhD in Hematology. 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*

## عوامل دخیل در تشکیل تجمعات پلاکتی

فاطمه محمدعلی<sup>۱</sup>، سید محمد صادق پزشکی<sup>۲</sup>، احترام السادات حسینی<sup>۳</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

جمع‌آوری و نگهداری پلاکت‌ها با چالش‌های متعددی همراه است، تا از یک سو از فعال شدن پلاکت‌ها جلوگیری شود و از سوی دیگر ظرفیت عملکردی آن‌ها در حین تزریق خون حفظ شود. امروزه یکی از مشکلات فرآورده پلاکتی، وجود تجمعات پلاکتی است. اعتقاد بر این است که ذرات معلق در فرآورده پلاکتی حاوی پلاکت هستند که در طول فرآیند آماده‌سازی و جداسازی تجمع می‌یابند. در این مطالعه، عوامل دخیل در ایجاد تجمعات پلاکتی مرور شده تا امکان بهینه‌سازی سیستم‌های تهیه و انتقال خون و فرآورده‌ها فراهم شود. هدف از این مطالعه بررسی متغیرهای مهم در تشکیل تجمعات پلاکتی بود.

#### مواد و روش‌ها

در این مقاله مروری، ۴۷ مقاله در مورد تجمع پلاکتی موجود در فرآورده پلاکتی از پایگاه اطلاعاتی PubMed با کلمات کلیدی کنسانتره پلاکتی و تجمعات پلاکتی جمع‌آوری گردید.

#### یافته‌ها

در مطالعه‌های بررسی شده، میزان تجمع پلاکت‌ها در کنسانتره‌های پلاکتی تهیه شده به روش پلاسما غنی از پلاکت بیشتر از روش بافی‌کوت و آفرزیس بود. فاکتورهای مختلفی هم‌چون دمای نگهداری، زمان و دمای استراحت پلاکتی، pH، تحریک فیزیکی القایی، نوع کیسه پلاکتی، وجود باکتری و متغیرهای مرتبط با اهداکننده به عنوان عوامل دخیل در تشکیل تجمع پلاکتی در نظر گرفته شدند.

#### نتیجه‌گیری

شناخت متغیرهای مهم در تشکیل تجمعات پلاکتی جهت بهبود کیفیت فرآورده پلاکتی و افزایش اثربخشی تزریق این فرآورده امری ضروری است. استفاده از روش بافی‌کوت، استانداردسازی زمان و دما، جلوگیری از بروز آلودگی باکتریایی و در نظر داشتن متغیرهای مرتبط با اهداکننده از جمله راه‌کارهای پیشنهادی جهت کاستن از احتمال بروز تجمعات پلاکتی هستند.

**کلمات کلیدی:** پلاکت‌های خون، بافی‌کوت خون، پلاسما غنی از پلاکت، تجمع پلاکتی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۰۲

- ۱- PhD هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون - استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران
- ۲- دانشجوی PhD هماتولوژی آزمایشگاهی و علوم انتقال خون - مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران
- ۳- مؤلف مسئول: مؤلف مسئول: PhD هماتولوژی - استاد مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران - صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

### مقدمه

پلاکت سلولی فاقد هسته و دیسکی شکل با قطر ۱ تا ۴ میکرون است. پلاکت به دلیل وجود میتوکندری فعالیت متابولیک داشته و آدنوزین تری فسفات (ATP) را تولید و ذخیره سازی می کند و در عین حال، بسیار به شرایط محیطی خود (از جمله شرایط نگهداری فرآورده های پلاکتی) حساس است (۱). کاهش تعداد پلاکت (ترومبوسیتوپنی) و یا نقایص عملکردی پلاکت ها، می توانند زمینه ساز بروز مشکلات عدیده ای از جمله افزایش خطر خونریزی در بیماران شوند. در چنین شرایطی تزریق پلاکت ممکن است به یک ضرورت درمانی اجتناب ناپذیر بدل شود. امروزه فرآورده های پلاکتی به عنوان راه کار درمانی اساسی در روند درمان و مدیریت بالینی بدخیمی ها به ویژه بدخیمی های خونی، موارد درگیر کننده بافت مغز استخوان (از جمله فیروز یا شرایط آپلاستیک)، پیوند سلول بنیادی خونساز (HSCT : hematopoietic stem cell transplantation)، درمان بیماران دچار ترومبوسیتوپنی و درمان بیماران با مشکلات خونریزی مربوط به جراحی و تروما کاربرد دارند (۲، ۳).

فرآیند جمع آوری و ذخیره سازی پلاکت ها با چالش های متعددی همراه است چرا که نیاز است از یک سو از فعال شدن پلاکت ها در حین جمع آوری و فرآوری جلوگیری شود و از سوی دیگر کیفیت فرآوری باید به گونه ای باشد تا ظرفیت عملکردی پلاکت ها تا زمان تزریق تضمین شود. برای نمونه با گذشت زمان، در دهه های گذشته و پیشرفت تجربیات فرآوری، از ضد انعقاد های مختلف جهت ممانعت از فعال شدن پلاکت ها استفاده شده است به طوری که امروزه به کمک ضد انعقاد با پایه سبترات (که سطح کلسیم یونیزه را می کاهش دهد) از فعال سازی وابسته به کلسیم پلاکت ممانعت به عمل می آید. با توجه به صنعتی شدن روند و فرآیند انتقال خون و فرآورده های خونی، کنترل کیفی فرآورده به عنوان ابزاری برای ارزیابی نتایج و تنظیم دستورالعمل های مناسب جداسازی فرآورده امری ضروری و اجتناب ناپذیر است. از طرفی رویکرد کنترل کیفی صنعتی می تواند به بهبود کیفیت و تضمین کیفیت مد نظر پلاکت ها بیانجامد. با توجه به این که اثر بخشی درمان با پلاکت به

طور مستقیم وابسته به کیفیت فرآورده پلاکتی تهیه و ذخیره شده است، با در نظر گرفتن آسیب پذیری ذاتی این سلول در شرایط نگهداری آزمایشگاهی؛ نحوه نگهداری پلاکت در مراکز درمانی و انتقال خون اهمیت خود را بیش از پیش گوشزد می کند (۴). در نهایت، هدف از کنترل کیفی فرآورده ها، حصول اطمینان از حفظ ظرفیت هموستاتیک کنسانتره های پلاکتی و کم کردن عوارض مربوط به آن در هنگام تزریق است (۵). در مطالعه مروری هدف بررسی اصلی ترین عوامل دخیل در ایجاد تجمعات پلاکتی بود تا با مطالعه آن ها، امکان بهینه سازی سیستم های تهیه و انتقال خون و فرآورده های خونی برای مخاطبین دست اندرکار فراهم آید.

### تجمعات پلاکتی:

در روند تهیه پلاکت، احتمال برخورد پلاکت ها به یکدیگر و فعال شدن آن ها وجود دارد. تجمعات پلاکتی می تواند به صورت کلامپ پلاکتی (platelet clump) یا اگر یگه های پلاکتی (platelet aggregates) باشند. کلامپ ها معمولاً در حین آژیتاسیون ملایم از هم باز شده و مشکلی ایجاد نمی کنند اما اگر یگه های پلاکتی (که موضوع اصلی بحث تجمع پلاکتی هستند) می توانند از نظر کمی و کیفی پلاکت ها را متأثر ساخته و کیفیت تزریق فرآورده را پایین بیاورند زیرا در روند اگر یگیشن (aggregation)، پلاکت ها فعال شده، محتویات گرانولی شان ترشح شده و فعالیت پیش انعقادی (pro-coagulant) آن ها تشدید می شود (۶). در زمان نگهداری پلاکت ها در مراکز خدمات انتقال خون و بیمارستان ها، مجموعه ای از تغییرات بیوشیمیایی، عملکردی و مورفولوژیک پلاکت ها را دستخوش تغییر کرده و سبب کاهش بقا و عملکرد آن ها می شود. این مجموعه تغییرات در زمان نگهداری را آسیب نگهداری پلاکت یا (platelet storage lesion : PSL) می نامند (۵، ۴). PSL شامل مجموعه ای تغییرات برگشت پذیر و برگشت ناپذیر است.

برای نمونه در مراحل ابتدایی نگهداری پلاکت، تغییراتی در اسکلت سلولی به شکل برگشت پذیر رخ می دهد که در ادامه منتج به تغییرات برگشت ناپذیری چون ترشح

می‌کنند (۱۱). در اکثر کشورها استاندارد رایج بدین شکل است که کیسه‌های حاوی تجمعات پلاکتی در فیلترهای تزریق ۲۳۰-۱۷۰ میکرونی گیر می‌افتند اما تجمعات ریزتر (از جمله تجمعات کوچکتر از یک میلی‌متر که میکرواگریگه پلاکتی نامیده می‌شود) ممکن است از فیلتر عبور کنند. یک طبقه‌بندی شناخته شده جهت درجه‌بندی اگریگه‌های پلاکتی است که توسط انتقال خون کانادا ارائه شده در جدول آمده است (۱۲).

جدول ۱: درجه‌بندی اگریگه‌های پلاکتی بر مبنای سایز آن‌ها توسط انتقال خون کانادا

Size of the largest aggregates	Score A
Not larger than a pinpoint	۰
Up to 1 mm	۱
Up to 2 mm	۲
Up to 3 mm	۳
Larger than 3 mm	۴
Number of aggregates	Score B
None	۰
1-5	۱
6-10	۲
11-20	۳
More than 20	۴

\*Score for aggregates = Score A+ Score B

\* برای محاسبه درجه‌بندی اگریگه‌ها باید درجه کسب شده از سایز اگریگه‌ها با درجه کسب شده از تعداد اگریگه‌ها جمع شود.

عوامل متعددی هم‌چون تغییرات pH القایی با ضد انعقاد سیترات و تغییرات دمایی و فرآیند جداسازی فرآورده به عنوان عامل تشکیل این تجمعات شناخته شده است (۱۵-۱۳). در مطالعه‌ای که توسط والر روی مدل حیوانی انجام شد، نشان داده شد که تجمعات پلاکتی اتولوگ رادیو لیبیل شده ابتدا در ریه محبوس می‌شوند و سپس به گردش خون آزاد می‌گردند که نشان می‌دهد پلاکت‌ها در گردش و دارای عملکرد هستند و در تمامی موارد مورد مطالعه، علائم حیاتی حیوان تا ۲۴ ساعت پس از تزریق طبیعی بود (۱۶). به نظر می‌رسد یک عامل تعیین‌کننده در بروز

گرانول‌های پلاکتی، افزایش گلیکولیز و کاهش pH، افزایش گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS: reactive oxygen species) و آپوپتوز می‌شود (۸، ۷).

با توجه به اهمیت این تغییرات و اثر آن‌ها در کارکرد فرآورده‌های تزریقی، دور از ذهن نیست که مطالعه‌های متعددی معطوف به این تغییرات و اثرات آن‌ها انجام شده باشد.

در ادامه برخی از این مطالعه‌ها مرور شده‌اند. در مطالعه جین و همکارانش، تخریب مورفولوژیک بالاتر با افزایش سطح P-selectin (CD62P) همراه بود و افزایش سطوح P-selectin توسط محققین، به عنوان مارکر فعال‌سازی پلاکت در نظر گرفته شد (۹). در مطالعه یعقوبی و همکاران، افت نتایج کنترل کیفی فرآورده کنسانتره پلاکتی از نظر شاخص‌های pH و شمارش پلاکتی در روز ۳ نسبت به روز ۱ مشاهده شد و هم‌زمان، کاهش تعداد گلبول‌های سفید و افزایش مارکر CD62P نیز مشاهده گردید (۱۰). این تغییرات خود از جمله علل اصلی مطرح در ایجاد تجمعات پلاکتی هستند که در ادامه تشریح می‌شوند.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، ۴۷ مقاله در مورد تجمع پلاکتی موجود در فرآورده‌های پلاکتی، از پایگاه اطلاعاتی Pub Med با جستجوی کلمات کلیدی کنسانتره پلاکتی و تجمعات پلاکتی جمع‌آوری و متغیرهای مهم در تشکیل تجمعات پلاکتی بررسی شدند.

## یافته‌ها

### عوامل مؤثر در ایجاد تجمعات پلاکتی:

عوامل اصلی (با قطعیت بیشتر):

بروز تجمع پلاکت‌ها در زمان نگهداری فرآورده‌های پلاکتی یکی از مشکلات روند آماده‌سازی و نگهداری فرآورده‌های کنسانتره پلاکتی است و باور عمومی این است که ذرات معلق موجود در کنسانتره پلاکتی حاوی پلاکت هستند که در طول فرآیند تهیه و جداسازی تجمع پیدا

تغییر pH کیسه پلاکتی است. حضور گلبول‌های سفید در فرآورده پلاکتی نیز باعث ایجاد رقابت برای اکسیژن موجود در کیسه می‌شود که باعث افت سریع pH می‌گردد (۲۵). لذا بهینه‌سازی جداسازی پلاکت از سایر بخش‌های خون تام نقشی اساسی در کیفیت فرآورده پلاکتی نهایی ایفا می‌کند. افزون بر موارد فوق، روند فرآوری پلاکت نیز خود می‌تواند به شکل ذاتی سبب القای تحریک و فعال شدن پلاکت شود. در این رابطه، سالزمان و همکارانش در مطالعه‌ای به این نتیجه رسیدند که تحریک فیزیکی القایی توسط سانتریفیوژ موجب کاهش غلظت آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP : cyclic adenosine monophosphate) در پلاکت‌ها می‌شود که می‌تواند توضیحی برای تضعیف مهار آگریگاسیون پلاکت و آزاد شدن گرانول‌های پلاکتی باشد (۲۶). به علاوه نباید فراموش کرد که ADP به عنوان یک آگونیست پلاکتی می‌تواند در حین سانتریفیوژ در روند فرآوری پلاکت آزاد شده و سبب فعال شدن پلاکت‌ها گردد (۲۷). با در نظر گرفتن تغییر pH طی روند فعالیت متابولیک و زمان نگهداری پلاکت، طبیعی است که مطالعه‌ها به نقش تعیین‌کننده این عامل در ایجاد آگریگه‌های پلاکتی بپردازند. در مطالعه فلاتو و همکاران نشان داده شد که با اسیدی کردن شرایط نگهداری پلاکت در روزهای ابتدایی از طریق افزودن سیتریک اسید (کاستن از pH) تا حدودی می‌توان از تشکیل تجمعات پلاکتی پیشگیری کرد (۱۳). با این حال نباید فراموش کرد که کاهش pH به کمتر از ۶ به مدت بیشتر از ۲۴ ساعت می‌تواند باعث کاهش کیفیت پلاکت گردد (۲۸). در کنار pH، دما نیز می‌تواند ایجاد آگریگه‌های پلاکتی را تحت تاثیر قرار دهد. دمای جداسازی و ذخیره خون کامل و پلت (pellet) پلاکتی قبل از حل کردن آن در حجمی از پلاسما، می‌تواند بر تشکیل تجمعات پلاکتی تاثیر بگذارد (۲۹، ۱۵).

در مطالعه‌های مختلف دمای کمتر از ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد با افزایش تشکیل تجمعات پلاکتی همراه بوده است (۳۰). نگهداری فرآورده پلاکتی در دمای کمتر از دمای محیط، با افزایش آگریگه‌های پلاکتی همراه می‌شود (۳۱، ۳۲، ۱۵).

آگریگه‌های پلاکتی روش تهیه فرآورده پلاکتی باشد چرا که مطالعه‌هایی در دست است که نشان می‌دهند میزان تجمعات پلاکتی و میزان فعال شدن پلاکت‌ها در فرآورده پلاکتی تهیه شده به روش پلاسمای غنی از پلاکت (PRP : platelet rich plasma) بالاتر از روش بافی‌کوت و آفرزیس بوده است (۱۷-۱۹). دلیل اصلی این اتفاق، مرحله دوم سانتریفیوژ این روش است که سبب آگریگیشن غیر قابل برگشت پلاکتی به دلیل تماس نزدیک پلاکت‌ها می‌شود حال آن که در روش بافی‌کوت برخورد پلاکت‌ها طی سانتریفیوژ کمتر است (۲۰). پیش‌تر مطالعه بشکار و همکارانش بعد دیگری از برتری روش بافی‌کوت نسبت به PRP را نشان داده بود. آن‌ها نشان دادند که در فرآورده بافی‌کوت نسبت به PRP پتانسیل فعالیت اینتگرین  $\alpha IIb\beta 3$  بهتر حفظ می‌شود، موضوعی که با قابلیت اتصال PAC1 به اینتگرین در پاسخ به آگونیست و هم‌چنین چسبندگی بهتر پلاکت‌ها به ماتریکس کلاژنی در فرآورده‌های نگهداری شده بافی‌کوت ملاحظه شد. هم‌زمان مقادیر بالاتر گلوکز در فرآورده بافی‌کوت نشان‌دهنده وضعیت متابولیکی مطلوب‌تر فرآورده تهیه شده با روش بافی‌کوت است (۷). تحقیقات نشان داده که افزایش تعداد پلاکت‌ها به صورت موقت در *ex vivo* باعث افزایش تماس پلاکت به پلاکت و افزایش اتصالات داخل سلولی می‌شود که به خصوص در روش PRP به نسبت روش بافی‌کوت، بیشتر مستعد تشکیل تجمعات پلاکتی می‌شود و ADP موجود در فرآورده کنسانتره پلاکتی تهیه شده با روش PRP سبب باعث القای آگریگاسیون پلاکتی (احتمالاً به دلیل سانتریفیوژ) می‌گردد (۲۱، ۱۹). دیگر عامل اثرگذار، زمان است زیرا مطالعه‌ها نشان داده‌اند در نخستین روزهای تهیه فرآورده پلاکتی می‌توان تجمعات پلاکتی را مشاهده کرد که با شرایطی چون کاهش pH و افزایش زمان استراحت پلاکتی تا حدودی از تشکیل آن ممانعت به عمل می‌آید (۲۲، ۲۳). سومین عامل اثرگذار حجم پلاسمای موجود در کیسه پلاکت است و با کاهش حجم پلاسمای فرآورده پلاکتی، احتمال برخورد پلاکت‌ها با هم و شروع فرآیند فعال شدن و تجمع پلاکتی قبل از تزریق افزایش می‌یابد (۲۴). همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، یکی از آسیب‌های PSL،

عوامل فرعی (نیازمند مطالعه‌های بیشتر):

انجام می‌شود اما نشان داده شد که مخلوط کردن پلاسماهای A و O منجر به افزایش میزان تجمعات پلاکتی شد در حالی که بقیه متغیرهای کیفی تغییر محسوسی نداشتند (۴۰). ارتباط بین باکتری‌هایی مثل سراشیا مارسسنس و القای تجمع پلاکتی نیز معلوم شده است (۴۲، ۴۱). نقش پروتئین‌های پلاسمايي از جمله فیبرونکتین در ایجاد این تجمعات بحث برانگیز است. در حالی که برخی حضور فیبرونکتین را مؤثر می‌دانند (۴۴، ۴۳، ۲۹، ۱۱)، برخی دیگر وجود فیبرونکتین در تجمعات را رد کرده‌اند (۱۱). نحوه آژیتاسیون کیسه و ترکیب شدن ضد انعقاد با پلاکت نیز احتمالاً مؤثر باشد. اثر مثبت حرکت جانبی (پهلوی به پهلو) در بهبود و بهتر حل شدن پلاکت‌ها در سوسپانسیون، در کاهش تجمعات پلاکتی قبلاً نشان داده شده است (۳۹). ممکن است بتوان برخی عوامل مرتبط با اهداکننده را نیز در امر ایجاد آگریگه دخیل دانست. برای نمونه در مطالعه‌ای افزایش تجمعات پلاکتی در پلاکت آفرزيس تهیه شده در خانم‌ها و یا افراد با هماتوکريت پایین‌تر مشاهده شد که علت احتمالی آن می‌تواند افزایش میزان پلاسما و نیاز بیشتر به اسید سیتریک برای تنظیم pH باشد (۴۵).

#### بحث

تهیه فرآورده پلاکتی همواره با چالش‌های مختلف برای سیستم‌های جمع‌آوری و انتقال خون و بیمارستان‌های استفاده کننده از فرآورده‌ها همراه بوده است. از یک طرف زمان کوتاه نگهداری و نیاز رو به افزایش بیماران به پلاکت به دلیل پیرتر شدن جمعیت و افزایش ابتلا به بیماری‌های مزمنی چون بدخیمی، از طرف دیگر شانس بالای آلودگی میکروبی در این فرآورده‌ها، همواره تولید و ذخیره پلاکت را دشوار می‌کند. در کنار چنین چالش‌های جدی و مهمی، چالش دیگر بروز تجمعات پلاکتی در کیسه فرآورده است. این تجمعات با متأثر ساختن پلاکت‌ها از نظر کمی و کیفی در کیسه، بازدهی تزریق به بیمار را تحت تاثیر منفی قرار می‌دهند. لذا نیاز است تا حد امکان از بروز چنین تجمعاتی جلوگیری شود. به طور کلی باید در نظر داشت که اصلی‌ترین عامل مؤثر در ایجاد تجمعات پلاکتی، فعال شدن پلاکت در زمان فرآوری فرآورده‌های پلاکتی است.

برخی عوامل بحث برانگیز نیز مطرح هستند که با مطالعه‌های بیشتر در آینده نقش اصلی آن‌ها در ایجاد تجمعات پلاکتی مشخص می‌شود. یکی از این عوامل، زمان استراحت پلاکت است. معمولاً کلامپ‌های پلاکتی در اثر استراحت یک ساعته و آژیتاسیون مداوم باز می‌شوند اما در موارد دیگری این کلامپ‌ها حتی تا روز پایانی نگهداری نیز حضور دارند (۳۳). یکی از متغیرهای احتمالی در تشکیل تجمعات پلاکتی، فیلتراسیون فرآورده است. در مطالعه دیواین و همکاران، برخورد پلاکت‌ها با فیلتر کاهنده لکوسیت (leukocyte reduction filter) قبل از ذخیره‌سازی، باعث افزایش فعال‌سازی پلاکت و افزایش جزئی فعال‌سازی کمپلمان در طول دوره نگهداری شد که می‌تواند در تشکیل تجمعات غیرقابل برگشت در فرآیند تهیه پلاکت نقش داشته باشد (۱۱). اما این تنها مطالعه نشان‌دهنده اثر منفی فیلتراسیون در روند تهیه پلاکت نیست. مطالعه‌ای دیگر نیز نشان داد که حین فیلتراسیون، تماس فیزیکی بین فیلتر و پلاکت‌ها سبب فعال شدن پلاکت‌ها شده که بقا و عملکرد آن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۳۴). با این وجود مطالعه‌هایی نیز نقش مثبت فیلتراسیون را مورد توجه قرار داده‌اند برای نمونه مطالعه سلیمانی و همکاران نشان داد که فیلتراسیون قبل از ذخیره، می‌تواند سرعت فعال شدن پلاکت‌ها در مدت نگهداری را کاهش دهد که این امر ناشی از حذف شدن میزان قابل قبولی از گلبول‌های سفید می‌باشد (۳۵). اندازه پلاکت‌های اهدایی نیز ممکن است در ایجاد تجمعات نقش داشته باشند. وانگ و همکاران، افزایش تجمعات پلاکتی را با افزایش سایز پلاکت‌ها مرتبط دانسته‌اند (۳۶). سایز پلاکت در اهداکنندگان بسته به شرایط متابولیک و بیماری زمینه‌ای ممکن است تفاوت داشته باشد (۳۷). عامل دیگری که می‌تواند بر میزان تجمعات پلاکتی تاثیر بگذارد حضور حباب هوا و کف در کیسه پلاکتی است (۳۸). ارتباط بین جنس کیسه پلاکتی با تجمعات پلاکتی نیز بررسی شده است و نشان داده‌اند الاستیسیته دیواره بالاتر باعث بهتر حل شدن تجمعات پلاکتی در کیسه می‌شود (۳۹). با وجود این که ادغام (pooling) پلاکت‌ها با فرآورده‌های هم گروه

فعال شدن اینتگریتی و مطلوب تر بودن شاخص متابولیک)، نظارت دقیق بر دمای فرآوری و نگهداری، استانداردسازی زمان استراحت فرآورده تهیه شده، ممانعت حداکثری از بروز تحریک القایی توسط روندهای اجرایی (مانند سانتریفیوژ و فیلتراسیون)، استفاده از بهترین نوع کیسه، جلوگیری از بروز آلودگی باکتریایی تا حد امکان و در نظر داشتن متغیرهای مرتبط با اهداکننده (جنس زن و هماتوکریت بالا) می باشند (۴۷، ۴۶، ۷).

### نقش نویسندگان

دکتر فاطمه محمدعلی: جستجوی مطالعه‌ها، طراحی و نگارش اولیه مقاله  
سید محمد صادق پزشکی: جستجوی مطالعه‌ها و ویرایش مقاله  
دکتر احترام السادات حسینی: همکاری در نگارش اولیه مقاله و انجام ویرایش نهایی

امری که می‌تواند منبث از افزایش فعال شدن اینتگرین محوری پلاکت‌ها ( $\alpha IIb\beta 3$ ) باشد. در این رابطه ورود سیگنال‌های inside out متعدد به پلاکت‌ها که متأثر از آزاد شدن ناخواسته آگونیست‌های پلاکتی به خصوص ADP از گرانول‌های متراکم (dense) می‌باشد، به همراه تنش‌های دیواره عروق (shear stress) به واسطه تنش‌های جریان (Rheologic stress) حین تولید و نگهداری از جمله مهم‌ترین عواملی هستند که می‌تواند در القای ایجاد آگریگه‌های پلاکتی ایفای نقش نمایند.

### نتیجه‌گیری

رویکرد اصلی جهت کاهش بروز تجمع پلاکتی باید جلوگیری حداکثری از فعال شدن پلاکت در حین تهیه و ذخیره‌سازی باشد. جهت نیل به این هدف می‌توان اقدام به اصلاح فرآیندها نمود. از جمله راهکارهای پیشنهادی جهت کاستن احتمال بروز تجمعات پلاکتی، استفاده از روش بافی‌کوت به جای PRP (به دلیل کمتر بودن میزان

### References:

- 1- Thon JN, Italiano JE. Platelet formation. *Semin Hematol* 2010; 47(3): 220-6.
- 2- Coêlho MJ, Monteiro Tde C, Vasquez FG, Silva KL, Dos Santos KS, de Oliveira VM, *et al.* Platelet aggregation and quality control of platelet concentrates produced in the Amazon Blood Bank. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011; 33(2): 110-4.
- 3- Kiani Nodeh F, Ghasemzadeh M, Hosseini E. Apoptosis as a marker of platelet storage lesion. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2021; 18(4): 279-90. [Article in Farsi]
- 4- Mittal K, Kaur R. Platelet storage lesion: An update. *Asian J Transfus Sci* 2015; 9(1): 1-3.
- 5- Shrivastava M. The platelet storage lesion. *Transfus Apher Sci* 2009; 41(2): 105-13.
- 6- Hosseini E, Ghasemzadeh M, Nassaji F, Jamaat ZP. GPVI modulation during platelet activation and storage: its expression levels and ectodomain shedding compared to markers of platelet storage lesion. *Platelets* 2017; 28(5): 498-508.
- 7- Beshkar P, Hosseini E, Ghasemzadeh M. Superior integrin activating capacity and higher adhesion to fibrinogen matrix in buffy coat-derived platelet concentrates (PCs) compared to PRP-PCs. *Transfus Apher Sci* 2018; 57(1): 76-81.
- 8- Shahbaz Ghasabeh A, Ghasemzadeh M, Hosseini E. Reactive oxygen species generation as marker of platelet activation in PRP derived platelet concentrates during storage: brief report. *Tehran Univ Med Sci J* 2016; 74(9): 669-74. [Article in Farsi]
- 9- Jain A, Marwaha N, Sharma RR, Kaur J, Thakur M, Dhawan HK. Serial changes in morphology and biochemical markers in platelet preparations with storage. *Asian J Transfus Sci* 2015; 9(1): 41-7.
- 10- Yaghoubi R, Shamsasanjan K, Karimi G, Zadsar M. Evaluation of the quality of platelet components in Azarbaijan Sharghi Province: the comparison in the PSL between a blood center and a hospital. *Sci J Iranian Blood Transfus Organ* 2017; 14(4): 261-71. [Article in Farsi]
- 11- Devine DV, Bradley AJ, Maurer E, Levin E, Chahal S, Serrano K, *et al.* Effects of prestorage white cell reduction on platelet aggregate formation and the activation state of platelets and plasma enzyme systems. *Transfusion* 1999; 39(7): 724-34.
- 12- Visual Assessment Guide 2009 [Available from: [http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/PDF/VAG\\_en.pdf](http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/PDF/VAG_en.pdf)].
- 13- Flatow FA Jr, Freireich EJ. The increased effectiveness of platelet concentrates prepared in acidified plasma. *Blood* 1966; 27(4): 449-59.

- 14- Flesch BK, Adamzik I, Steppat D, Miller J, Carstensen L, Schapke M, *et al.* Paired crossover study of two plateletpheresis systems concerning platelet product quality and donor comfort. *Transfusion* 2010; 50(4): 894-901.
- 15- Welch M, Champion AB. The effect of temperature and mode of agitation on the resuspension of platelets during preparation of platelet concentrates. *Transfusion* 1985; 25(3): 283-5.
- 16- Valeri CR, Macgregor H, Giorgio A, Ragno G. Circulation and distribution of 111-In-oxine-labeled autologous baboon platelet aggregates and buffy coat. *Transfus Apher Sci* 2005; 32(2): 139-46.
- 17- Fijnheer R, Pietersz RN, de Korte D, Gouwerok CW, Dekker WJ, Reesink HW, *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.
- 18- Metcalfe P, Williamson LM, Reutelingsperger CP, Swann I, Ouwehand WH, Goodall AH. Activation during preparation of therapeutic platelets affects deterioration during storage: a comparative flow cytometric study of different production methods. *Br J Haematol* 1997; 98(1): 86-95.
- 19- Vasconcelos E, Figueiredo AC, Seghatchian J. Quality of platelet concentrates derived by platelet rich plasma, buffy coat and Apheresis. *Transfus Apher Sci* 2003; 29(1): 13-6.
- 20- Gulliksson H. Platelets from platelet-rich-plasma versus buffy-coat-derived platelets: what is the difference? *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2012;34(2):76-7.
- 21- Neiva TJ, Machado MJ, Hoehn M, Hermes EM, Vituri CL, Ferreira JS, *et al.* Evaluation of platelet aggregation in platelet concentrates: storage implications. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 2003; 25: 207-12.
- 22- Aster RH. Effect of acidification in enhancing viability of platelet concentrates current status. *Vox Sang* 1969; 17(1): 23-7.
- 23- Mourad N. A simple method for obtaining platelet concentrates free of aggregates. *Transfusion* 1968; 8(1): 48.
- 24- 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.
- 25- Rahman WSWA, Hock LS, Asma S, Ahmad FH, Hassan R. Quality Assessment of Platelet Concentrates by Platelet Rich Plasma: A Single Institution Experience. *Int Med J* 2013; 20(6): 755-8.
- 26- Salzman EW, Lindon JN, Rodvien R. Cyclic AMP in human blood platelets: relation to platelet prostaglandin synthesis induced by centrifugation or surface contact. *J Cyclic Nucleotide Res* 1976; 2(1): 25-37.
- 27- Aursnes I, Vikholm V. On a possible interaction between ADP and mechanical stimulation in platelet activation. *Thromb Haemost* 1984; 51(1): 54-6.
- 28- Murphy S, Gardner FH. Platelet storage at 22 degrees C: role of gas transport across plastic containers in maintenance of viability. *Blood* 1975; 46(2): 209-18.
- 29- Sowemimo-Coker S, Zinn F, Kim A. Formation of macroaggregates and clumps in platelet concentrates: effects of processing conditions. *Transfusion 56th Annual Meeting of the American-Association-of-Blood-Banks*.
- 30- van der Meer PF, Dumont LJ, Lozano M, Bondar N, Wong J, Ismay S, *et al.* Aggregates in platelet concentrates. *Vox Sang* 2015; 108(1): 96-100.
- 31- Anstall HB, Hawkey CM. Observations on platelet clumping and related phenomena: a reappraisal and a clarification of terms. *Transfusion* 1962; 2: 44-51.
- 32- Pert J, Zucker M, Lundberg A, Yankee R, Hendersen E. Recent advances in preparation of platelet concentrates from ACD and CPD blood. *Vox Sang* 1967; 13(1): 119-26.
- 33- Skripchenko A, Myrup A, Awatefe H, Thompson-Montgomery D, Wagner SJ. A rest period before agitation may improve some *in vitro* apheresis platelet parameters during storage. *Transfusion* 2012; 52(7): 1433-8.
- 34- Dzik WH, Cusack WF, Sherburne B, Kickler T. The effect of prestorage white cell reduction on the function and viability of stored platelet concentrates. *Transfusion* 1992; 32(4): 334-9.
- 35- Soleimani FA, Aghaipour M, Pourfathollah EA. The Effect of Prestorage Filtration on Platelet Activation in Platelet Concentrates. *Razi Journal of Medical Sciences* 2005; 12(45): 97-106. [Article in Farsi]
- 36- Wong T, Pedvis L, Frojmovic M. Platelet size affects both micro- and macro-aggregation: contributions of platelet number, volume fraction and cell surface. *Thromb Haemost* 1989; 62(2): 733-41.
- 37- Paulus JM. Platelet size in man. *Blood* 1975; 46(3): 321-36.
- 38- Sandgren P, Saeed K. Storage of buffy-coat-derived platelets in additive solution: *in vitro* effects on platelets of the air bubbles and foam included in the final unit. *Blood Transfus* 2011; 9(2): 182-8.
- 39- Snyder EL, Ferri P, Brown R, Gallup P, Roberts S. Evaluation of flatbed reciprocal motion agitators for resuspension of stored platelet concentrates. *Vox Sang* 1985; 48(5): 269-75.
- 40- Sweeney J, Kouttab N, Holme S, Cheves T, Nelson E. *In vitro* evaluation of prestorage pools consisting of mixed A and O platelet concentrates. *Transfusion* 2007; 47(7): 1154-61.
- 41- Greco-Stewart VS, Brown EE, Parr C, Kalab M, Jacobs MR, Yomtovian RA, *et al.* *Serratia marcescens* strains implicated in adverse transfusion reactions form biofilms in platelet concentrates and demonstrate reduced detection by automated culture. *Vox Sang* 2012; 102(3): 212-20.
- 42- Murphy S, Martinez J, Holburn R. Stability of plasma fibrinogen during storage of platelet concentrates at 22 degrees C. *Transfusion* 1983; 23(6): 480-3.
- 43- Moroff G, Kline L, Dabay M, Hunter S, Johnson A, McNeil D, *et al.* Reevaluation of the resting time period when preparing whole blood-derived platelet concentrates with the platelet-rich plasma method. *Transfusion* 2006; 46(4): 572-7.
- 44- Rácz Z, Baróti C. Appearance of clumps in stored platelet concentrates due to intensive agitation. *Vox Sang* 1995; 68(4): 249-50.
- 45- Ringwald J, Antoon M, Eckstein R, Cardoso M.

- Residual aggregates in platelet products: what do we know? *Vox Sang* 2014; 106(3): 209-18.
- 46- 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.
- 47- Murphy S. Platelets from pooled buffy coats: an update. *Transfusion* 2005; 45(4): 634-9.