

## THE IMMUNE POTENTIAL OF *EX VIVO* STORED PLATELET: A REVIEW

### *EX VIVO* SAKLANAN TROMBOSİTLERİN İMMUN POTANSİYELİ

**ALINTI:** doi: <https://doi.org/>

**YAZARLAR:** Ben Wood, Matthew P. Padula, Denese C.Marks, Lacey Johnson

**ÖZETLEYEN:** Bio. Reyhan Demir, Bio. Şenay Yusufoglu

#### GİRİŞ

Hemostaz uzun zamandır trombositlerin birincil rolü olarak kabul edilmiştir. Ancak modern araştırmalar trombositlerin bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de rol oynadığını vurgulanmaktadır. Bağışıklık hücreleri olarak trombositler; inflamasyon, lökosit emigrasyonu ve aktivasyonuna önemli katkılarda bulunurlar. Akut kanamalı hastalarda trombosit transfüzyonu ölüm oranını ve hastalığın uzamasını azaltır. Ne yazık ki, trombosit süspansiyonları kısa raf ömrü nedeniyle uzak veya kırsal bölgelerde temin edilemeyebilir. Bununla birlikte, trombosit üretim ve saklama metotları sürekli gelişmekte, dondurulmuş trombositlere olan ilgi raf ömrünü uzatılabilmektedir.

Bu derleme, trombositlerin immünoregülatör rollerinden sadece biri olan lökosit aktivasyonunu ve inflamasyonunu kolaylaştırma yeteneğini özetlemektedir. Bu makalede ayrıca trombosit bağışıklık özellikleri ile advers reaksiyonlar arasındaki bağlantı vurgulanmakta; yeni *ex vivo* depolama metotlarının bu konudaki etkisi incelenmektedir.

**Trombositlerin Lökosit Fonksiyonuna Aracılık Etmedeki Rolü:** Trombositler, hemostazın başlamasına ve bağışıklık aktivasyonlarına aracılık etmektedir. Bölgesel inflamasyonu artırır ve lökositlerin emigrasyonunu ve aktivasyonunu uyararak bağışıklık yanıtı kuvvetlendirmektedir.

**İmmunregülatör Yüzey Reseptörleri:** Trombositlerin hem enfeksiyon hem de yaralanmalara karşı erken immün yanıtın aktivasyonunu sağlayan çeşitli yüzey moleküllerini açığa çıkardığı tespit edilmiştir.

**Biyolojik Yanıt Değiştiricilerinin Serbest Bırakılması:** Trombositler yoğun miktarda, aktive olduktan sonra salınan ve içinde çözünür faktörlerin olduğu  $\alpha$  ve dens granüllere

sahiptir. Trombosit salınımı, yapışma molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere, transfüzyondan sonra doğuştan gelen bağışıklık yanıtının birçok yönünü modüle edebilen bir dizi BRM (biyolojik yanıt değiştiricisi) içermektedir.

**Bağışıklık Düzenleyicileri Olarak Trombosit Hücre Dışı Vesiküller:** Trombositler, sağlıklı deneklerin dolaşımında bulunan ekstrasellüler vesikülleri (EV) % 90'ına kadar üretir. Trombosit EV'lerinin; nötrofiller ve monositlerle daha yaygın olmak üzere lökosit popülasyonunun çoğunda aktivasyonu etkilediği bilinir.

**Trombosit-Lökosit Etkileşimleri:** Trombositlerin doku hasarına ilk tepkisi, endotel altı yapılara yapışma yoluyla hemostazın başlatılması ve daha sonra pıhtılaşma katmanı aktivasyonudur. Bununla birlikte, potansiyel patojenleri ortadan kaldırmak için lökositlerin emigrasyonunda ve aktivasyonunda da önemli bir rol oynamaktadır. Aktif trombositlerin yüzey zarındaki fosfatidilserinlerin, bir dizi potansiyel yüzey reseptörü aracılığıyla makrofajlara ve nötrofillere trombositlerin bağlanmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bu da lokal hemostatik ve inflamatuvar etkileri artırmaktadır.

### **EX VIVO DEPOLAMANIN TROMBOSİT BAĞIŞIKLIK FONKSİYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

**Geleneksel Oda Sıcaklığında Depolanan Trombositler:** Trombosit süspansiyonları oda sıcaklığında (20-24 °C) 5-7 gün saklanmakta, bu da trombosit depolama lezyonu (PSL) olarak bilinen zararlı etkilere yol açmaktadır. Geleneksel depolama, trombosit bağışıklık fonksiyonunda zaman içinde değişikliklere neden olmakta, bu da advers reaksiyonların insidansı ile doğrudan bağlantılıdır. Losos ve ark. 50.000'den fazla trombosit transfüzyonunu incelemiş ve transfüzyon reaksiyonlarının çoğunluğunun 3 günlük depolamadan sonra meydana geldiğini ve günde advers reaksiyonların artma olasılığının (OR, 1.30), % 95 CI olduğunu belirlemişlerdir. Geleneksel trombosit depolama süresini uzatmanın yararı, BRM'lerin bileşenlerde birikmesine ve böylece olumsuz olayların neden olma olasılığını arttırdığından iyi düşünülmelidir.

**Soğutmalı Trombositler:** Trombosit soğutması, oda sıcaklığında depolanan bileşenlere kıyasla önemli morfolojik değişime ve aktivasyon belirteçlerinin daha belirgin ifade edilmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte, soğutmayla indüklenen trombositlerin bağışıklık özelliklerinde yapılan değişiklikler karakteristik değildir. Soğumuş trombositlerin *in vivo* immün etkisini inceleyen araştırmalar, bir fare *modelinde* tek bir çalışma ile sınırlıdır; soğumuş trombositler geleneksel olarak depolanan

bileşenlere kıyasla damar kaçağını artırmıştır, bu da endotel hücreleri yoluyla artan lökosit infiltrasyonunu kolaylaştırabilir. Ön güvenlik verileri, soğuk depolanmış trombositlerin, en azından kalp ameliyatı geçiren hastalarda, geleneksel olarak depolanan trombositlerden daha fazla advers reaksiyona neden olmadığını göstermektedir.

**Dondurulmuş Trombositler:** Trombosit dondurma işlemi, 1970'ler boyunca alloimmünize lösemi hastalarına otolog trombosit sağlamak için kullanılmıştır. Son yıllarda, artan hemostatik etkinliği nedeniyle akut kanamanın tedavisinde dondurulmuş trombositlerin kullanılmasına vurgu yapılmıştır. Dondurulmuş trombosit, trombositleri konsantre etmeden ve  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  ' de donmadan önce fazla DMSO'yu çıkarmadan, kriyoprotektör olarak % 5-6 DMSO eklenmesini içerir. Bu yöntem, potansiyel olarak 2-4 yıl boyunca uzun süreli depolamaya izin vermektedir. Dondurulmuş bileşenlerin süpernatantındaki çözünür faktörlerin konsantrasyonu, geleneksel olarak depolanan trombosit süspansiyonlarından önemli ölçüde daha yüksektir. Ayrıca geleneksel trombosit ünitelerine göre daha immünojenik olma potansiyeline sahiptir.

**Gelecekteki Çalışma Alanları:** Trombositlerin bağışıklık fonksiyonu artık kabul edilirken, konvansiyonel ve alternatif depolama metotlarının etkisini değerlendiren çalışmalara başlansa da mevcut anlayışımızda önemli boşluklar vardır. Hem soğuk depolanmış hem de dondurulmuş trombositler için devam eden klinik çalışmalar, transfüzyon sonrası alıcıda meydana gelen immünojenik değişiklikleri değerlendirmek için bir fırsattır ve bu çalışmalara dâhil edilmelidir. Bu bilgi, olumsuz olayların patogenezi karakterize etmeye yardımcı olacak, önleyici stratejilerin geliştirilmesini destekleyecek ve transfüzyon yönergelerinde gelecekteki değişikliklere ışık tutacaktır.

#### **SONUÇ-TARTIŞMA:**

Trombositler artık sadece hemostazın arabulucuları olarak değil, aynı zamanda bir bağışıklık hücresi olarak somut bir role sahip olarak da kabul edilmektedir. *Ex vivo* depolama koşulları, trombosit süspansiyonlarının özelliklerini önemli ölçüde değiştirme kapasitesine sahiptir, bu da bağışıklık fonksiyonlarını ve olumsuz olayların olasılığını etkileyebilir. Sonuç olarak, yeni üretim ve depolama metotlarının trombositlerin bağışıklık özellikleri üzerindeki etkisi, uygulamadan önce hemostatik işlevlerinin yanında düşünülmelidir.