

SUTKOWSKI, Jakub, WILCZEWSKA, Ewelina, MATYKA, Kamila, SŁOWIACZEK, Anna, BARANOWSKA, Alicja, WOJNAR, Marcin & MATYSZEWSKA, Aleksandra. The impact of educating blood donors on plasmapheresis and plasma applications on the availability of plasma-derived medicinal products. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(4):206-212. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.023>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42576>  
<https://zenodo.org/record/7673776>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 13.02.2023. Revised: 22.02.2023. Accepted: 24.02.2023.

## The impact of educating blood donors on plasmapheresis and plasma applications on the availability of plasma-derived medicinal products

Jakub Sutkowski

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

ORCID-ID <https://orcid.org/0000-0001-8970-1716>

[jsutkowski.sc@gmail.com](mailto:jsutkowski.sc@gmail.com)

Ewelina Wilczewska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

ORCID-ID <https://orcid.org/0000-0003-3861-1555>

[ewelina.wilcz@gmail.com](mailto:ewelina.wilcz@gmail.com)

Kamila Matyka

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

ORCID-ID <https://orcid.org/0000-0003-4650-3079>

[kamilamatyka@gmail.com](mailto:kamilamatyka@gmail.com)

Anna Słowiacek

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

ORCID-ID <https://orcid.org/0000-0002-8971-8646>

[slowiaczek.anna@gmail.com](mailto:slowiaczek.anna@gmail.com)

Alicja Baranowska

Szpital Miejski w Siemianowicach Śląskich

ORCID-ID <https://orcid.org/0000-0002-0558-4194>

[alicja.baranowska.priv@gmail.com](mailto:alicja.baranowska.priv@gmail.com)

Marcin Wojnar

Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka - Centrum Medycyny Ratunkowej we Wrocławiu

ORCID-ID <https://orcid.org/0000-0002-4092-8335>

[w.marcin19@gmail.com](mailto:w.marcin19@gmail.com)

Aleksandra Matyszewska

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

ORCID-ID <https://orcid.org/0000-0003-3608-5803>

[aleksandramatyszewska@gmail.com](mailto:aleksandramatyszewska@gmail.com)

### Abstract

**Introduction:** Human plasma contains valuable proteins such as albumin, globulins and coagulation factors. These ingredients are used to obtain medicinal products (PDMPs - plasma-derived medicinal products) used in

many fields of medicine. The growing number of indications for their use causes an increase in the demand for plasma collected from blood donors. Most donors, however, choose to donate whole blood, which provides a lower amount of plasma than plasmapheresis.

**Purpose of the study:** This study aims to indicate the reasons why donors do not decide to donate plasma by apheresis, to show the role of informing donors about the plasmapheresis, about the uses of plasma collected and about the safety of the process. The work also presents examples of PDMPs applications that can be used in the process of educating donors, which may contribute to increasing the number of plasma donors and, at the same time, the availability of PDMPs.

**Material and methods:** A review of scientific research (using Pubmed, Google Scholar databases), medical books and materials published on websites of institutions related to blood donation regulations was conducted.

**Results:** The reasons why blood donors do not decide to donate plasma include, among others, longer donation time and lack of knowledge about plasmapheresis. The decision to donate plasma via plasmapheresis is influenced not only by the fact of informing the donor about such a possibility, but also by the content and manner of providing the information. Due to the greater amount of plasma obtained each time by plasmapheresis compared to the separation of whole blood, an increase in the number of donors undergoing plasmapheresis may indirectly positively affect the availability of plasma-derived medicinal products.

**Key words:** plasmapheresis; plasma-derived medicinal products; donors

## I. Wprowadzenie i cel pracy

Krew składa się z komórek (erytrocyty, krwinki białe i płytki krwi) oraz płynnej istoty międzykomórkowej zwanej osoczem. Osocze stanowi ok. 55% objętości krwi, z czego 90% stanowi woda, a 6-8% wagowo-objętościowo stanowią białka, głównie: albumina, globuliny, białka krzepnięcia krwi, lipoproteiny i białka dopełniacza. Ponadto osocze zawiera sole nieorganiczne i wiele związków chemicznych, np. aminokwasy, hormony, tłuszcze itp.[1]

Składniki osocza mogą zostać wykorzystane do uzyskania produktów leczniczych (PDMPs - plasma-derived medicinal products), których niejednokrotnie nie można zastąpić innymi produktami. Fakt, że część z nich została ujęta na liście "WHO Model List of Essential Medicines" odzwierciedla międzynarodową zgodność w kwestii tego, jak ważne są to produkty w leczeniu chorób zagrażających życiu. [2]

Od początku XXIw. światowy rynek białek osocza stale się powiększa. W 2016r. osiągnął wartość \$21mld, podczas gdy w 2008r. było to \$11.8mld a w 1996r. \$4,8mld. Wzrost ten napędzany jest rosnącym użyciem niemal każdego produktu leczniczego uzyskiwanego z osocza. [3]

Większość dawców decyduje się na oddawanie krwi pełnej, która stanowi źródło mniejszej ilości osocza niż plazmafereza. Niniejsze opracowanie ma na celu wskazanie powodów, dla których dawcy nie decydują się na oddawanie osocza metodą aferezy, ukazanie roli informowania dawców o możliwości wykonania plazmaferezy, o zastosowaniach pobranego od nich osocza i o bezpieczeństwie procesu. Praca zawiera również przykłady zastosowań PDMPs, które można wykorzystać w procesie edukowania dawców, co może przyczynić się do zwiększenia ilości dawców osocza a zarazem dostępności produktów leczniczych uzyskiwanych z niego.

## II. Aktualny stan wiedzy

### Metody pobierania osocza

Istnieją dwa sposoby pobierania osocza od dawców. Można je otrzymać z krwi pełnej, po oddzieleniu go od krwinek czerwonych, białych i płytek krwi. Tą metodą otrzymuje się ok. 100-260ml osocza z jednej donacji. Osocze można również pobrać metodą aferezy, podczas której składniki morfotyczne krwi są oddzielane od osocza i przetaczane z powrotem do dawcy. Tą metodą można uzyskać 450-880ml osocza z jednej donacji (maksymalna objętość uzyskanego osocza różni się w zależności od wytycznych w różnych krajach). Poza objętością uzyskiwanego osocza, różni się także dopuszczalna częstość donacji, ustalana zgodnie z wytycznymi w poszczególnych krajach. Dla krwi pełnej odstęp czasowy między donacjami wynosi zwykle około 2 miesiące. [4] W Stanach Zjednoczonych dawca może oddawać osocze metodą plazmaferezy nie częściej niż co dwa dni, maksymalnie dwa razy w ciągu 7 dni. [5] Według europejskich zaleceń maksymalna liczba donacji metodą plazmaferezy nie powinna być większa niż 33 w ciągu roku, z minimalnym odstępem 96 godzin między donacjami. [6]

Z raportu WHO za rok 2018 [7] wynika, że około 19 milionów litrów osocza z 45 raportujących krajów zostało poddane frakcjonowaniu celem wytworzenia produktów leczniczych uzyskiwanych z osocza, w tym 31% osocza uzyskane zostało z rozdziału krwi pełnej. 90 krajów zgłosiło pobieranie zarówno krwi pełnej jak i poprzez aferezy. Spośród 107mln donacji jedynie 11% stanowiły aferezy. 56 spośród 171 krajów zadeklarowało, że uzyskuje produkty medyczne uzyskiwane z osocza frakcjonując osocze zebrane w danym kraju. 91 krajów importowało wszystkie produkty medyczne uzyskiwane z osocza. W swoim dokumencie WHO wzywa kraje członkowskie do ustanowienia, wprowadzenia i wspierania krajowo koordynowanych, skutecznie zarządzanych i zrównoważonych programów pobierania krwi i osocza w zależności od dostępnych środków, mając na celu osiągnięcie samowystarczalności.

## Przykłady zastosowań produktów medycznych uzyskanych z osocza

Pierwszą, niezwykle istotną grupę PDMPs uzyskiwanych z osocza stanowią czynniki krzepnięcia krwi. Niedobory tych składników prowadzą do zaburzeń krzepnięcia, przedłużonych krwawień i stanowią niejednokrotnie zagrożenie dla życia pacjentów. Uzyskiwane z osocza czynniki VII, VIII, IX, XI, XIII, czynnik von Willebranda, fibrynogen czy aktywowane PCC są stosowane w leczeniu ich niedoborów i chorób tym wywołanych, takich jak hemofilia A, hemofilia B, hemofilia C, ciężkie formy niedoboru czynnika von Willebranda. Czynniki kompleksu protrombiny (PCC, PPSB) stosowane są w leczeniu chorób wątroby przebiegających z niedoborem czynników krzepnięcia, a także pozwalają na odwracanie działania warfaryny i pochodnych kumaryn.[8]

Najliczniej występującym białkiem osocza jest albumina (stanowi 3,5-4,5g%). Utrzymuje ciśnienie onkotyczne krwi, co pozwala na regulowanie jej objętości. Jest nośnikiem wielu substancji, w tym leków czy hormonów. Stanowi ponadto rezerwę białek i aminokwasów. [1] Preparaty albuminy stosowane są w celu uzupełnienia i utrzymania objętości krwi krążącej w przypadku wystąpienia objawów ubytku objętości, gdzie użycie koloidów jest dopuszczalne[9].

Osocze, oprócz czynników krzepnięcia, zawiera również szereg antykoagulantów. Jednym z nich, dostępnym jako produkt leczniczy otrzymywany z osocza, jest białko C.[8] Znajduje ono zastosowanie przy niedoborach tego czynnika. Pacjenci cierpiący na niedobór białka C narażeni są na występowanie rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), zakrzepicę żył głębokich (DVT) czy zatorowość płucną (PE) [10]

Kolejną grupą produktów leczniczych uzyskiwanych z osocza są inhibitory proteazy. Należą tu: antytrombina, alfa-1-antytrypsyna oraz inhibitor C1-esterazy. [8] Niedobór alfa-1-antytrypsyny jest czynnikiem ryzyka obturacyjnej choroby płuc, rozedmy, chorób wątroby i nerek, a także zapalenia tkanki tłuszczowej czy ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń. Literatura oraz badania wskazują również na rolę niedoboru tego składnika w powstawaniu tętniaków aorty. [11] Inhibitor C1-esterazy jest od lat stosowany jako terapia substytucyjna u pacjentów cierpiących na wrodzony obrzęk naczynioruchowy. Trwają jednak badania nad zastosowaniem tego składnika osocza w transplantologii. Mają one wyjaśnić mechanizm, w jakim inhibitor C1-esterazy oraz inne inhibitory układu dopełniacza mogą umożliwić przeszczepianie narządów, które wcześniej zostałyby uznane za niemożliwe do przeszczepienia ze względu na wysokie ryzyko uszkodzenia w mechanizmie niedokrwienia-reperfuzji. Zastosowanie śród- i okołoperacyjne inhibitora C1-esterazy może również zmniejszyć ryzyko odległego uszkodzenia przeszczepu. Składnik ten może również poprawić wyniki leczenia już występującego uszkodzenia przeszczepu spowodowanego przeciwciałami. Obszary te wymagają dalszych badań. [12]

Niezwykle użytecznym produktem leczniczym uzyskiwanym z osocza jest klej fibrynowy. Powstaje on z połączenia koncentratu fibrynowego z roztworem trombiny, Ma szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny. Wykorzystuje się go do rekonstrukcji układu kostnego - fibryna stanowi podporę i substancję pomocniczą dla komórek kościotwórczych lub gruzu kostnego w miejscu ubytku kości. W chirurgii estetycznej zauważono, że wykorzystanie kleju zwiększa szansę przyjęcia się przeszczepu skóry i pozwala na uzyskanie bardziej estetycznej blizny. Klej fibrynowy stosuje się również w chirurgii ogólnej, stomatologii, chirurgii sercowo-naczyniowej, okulistyce, torakochirurgii, neurochirurgii, laryngologii, ginekologii czy urologii, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia.[13]

Powszechnie stosowaną grupą produktów uzyskiwanych z osocza są immunoglobuliny podawane domięśniowo (IMIG). Wśród dostępnych preparatów znajdziemy m.in. immunoglobulinę anti-Hbs skierowaną przeciwko wirusowi HBV, immunoglobulinę przeciwtężcową, przeciw wścieklicznie, przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca, immunoglobulinę anti-Rh0(D) stosowaną w zapobieganiu chorobie hemolitycznej noworodka a także immunoglobuliny poliwalentne (stosowane w zapobieganiu wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, różyczce oraz innych zakażeniach). [8]

Na szczególną uwagę zasługują immunoglobuliny stosowane dożylnie, w tym immunoglobuliny klasy M (stosowane we wstrząsie septycznym, do wiązania endotoksyn). Wśród produktów leczniczych zawierających dożylnie stosowane immunoglobuliny znów znajdziemy preparaty stosowane w zapobieganiu infekcji HBV czy immunoglobulinę anti-Rh0(D), ale także immunoglobuliny poliwalentne, które wykorzystuje się u chorych z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności jako terapia substytucyjna lub celem modulowania odporności w jej zaburzeniach. [8]. Przykładem takiego zastosowania jest użycie IVIG w leczeniu pacjentów z chorobą Kawasaki. Mechanizm działania nie został w pełni poznany, jest kilka teorii próbujących wyjaśnić efekt przeciwwzapalny, m.in. poprzez zwiększenie usuwania autoprzeciwciał, aktywowanie hamujących

receptorów na makrofagach czy blokowanie cząsteczek adhezyjnych koniecznych do przylegania komórek zapalnych do śródbłonna naczyń. Możliwe również, że preparaty IVIG zawierają przeciwciała neutralizujące cytokiny, chemokiny i aktywowane białka dopełniacza a ponadto wpływają na ilość i funkcje komórek T regulatorowych, co pozwala kontrolować proces zapalny. Szereg przeprowadzonych badań wskazuje na wyraźne zmniejszenie częstości występowania tętniaków tętnic wieńcowych u pacjentów, u których w leczeniu choroby Kawasaki zastosowano IVIG w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z pacjentami u których stosowano wyłącznie ASA.[14]

Choroba Kawasaki nie jest jedynym przykładem zastosowania IVIG w reumatologii. Do pozostałych należą m.in. zespół Guillain-Barre', przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, miopatie zapalne, wrodzone bloki serca, niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna, toczeń rumieniowaty układowy bez wtórnych immunocytopenii, udar w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego, katastrofalny zespół antyfosfolipidowy, układowe zapalenia naczyń, choroby związane z ANCA, zapalenie naczyń OUN, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów czy złożony zespół bólu regionalnego. [15]

Immunoglobuliny podawane dożylnie uzyskiwane z osocza dawców mogą służyć również jako materiał do badań, celem poszukiwania nowych zastosowań leczniczych. Badanie autorstwa Huang YR, Xie XX, Ji M, Yu XL, Zhu J, Zhang LX, Liu XG, Wei C, Li G, Liu RT z 2018 roku przeprowadzone na myszach pokazało, że naturalnie występujące w osoczu przeciwciała przeciwko alfa-synukleinie hamują powstawanie agregatów tego białka i wywołaną nim cytotoxyczność in vitro. Zastosowanie tych przeciwciał zmniejszyło utratę pamięci oraz deficyty ruchowe, stanowiąc obiecujący kierunek poszukiwań rozwiązań terapeutycznych w chorobie Parkinsona. [16]

### **Czynniki wpływające na chęć oddawania osocza przez dawców krwi**

Analiza badań przeprowadzona przez Beurel A, Terrade F, Lebaudy JP, Danic B. [17] wskazała na powtarzające się czynniki zniechęcające dawców do oddawania osocza. Wśród nich znalazły się m.in. długi czas donacji, brak wiedzy na temat dawstwa osocza, obawa przed oczekiwaniami stacji krwiodawstwa, że dawca będzie regularnie oddawać osocze, duża ilość dokumentacji koniecznej do wypełnienia przed donacją, czy też obawa o możliwość zakażenia podczas przetaczania krwinek z powrotem do dawcy.

Bove, L. L., Bednall, T., Masser, B., & Buzza, M. w swoim badaniu [18] starali się ustalić w jaki sposób dawcy najczęściej dowiadują się o możliwości oddawania osocza, a także jaki czynnik najczęściej ich do tego przekonuje. Wyniki ich pracy pokazały, że najwięcej osób dowiedziało się o procesie oddawania osocza, kiedy zostali zdyskwalifikowani od oddawania krwi pełnej i zaproponowano im oddanie osocza. Wielu dawców dowiedziało się o plazmaferezie z informacji rozmieszczonych w centrum krwiodawstwa lub obserwując ten proces u innych dawców. Znaczna część osób dowiedziało się o możliwości oddania osocza od znajomych, rodziny lub innych dawców. Czynnikiem, który najczęściej przekonywał dawców do oddawania osocza zamiast krwi pełnej była bezpośrednia prośba personelu w centrum krwiodawstwa. Część osób podjęła taką decyzję również po uzyskaniu informacji na temat szerokiego spektrum zastosowań osocza. Dawcy biorący udział w badaniu wskazali również na główne zalety i wady związane z oddawaniem osocza. Dzięki częstszemu wizytom w centrum krwiodawstwa nawiązywali lepsze relacje z personelem, było im łatwiej ustalić pewną rutynę oddawania osocza, było mniej prawdopodobne że zostaną zdyskwalifikowani od donacji, a także czuli się wyjątkowi wśród innych dawców oddających krew pełną. Wśród najczęściej zgłaszanych wad oddawania osocza pojawiły się: dłuższy czas donacji, trudności ze znalezieniem miejsc parkingowych, konieczność bycia świadomym swojego zdrowia (np. kontrolowanie przyjmowanych leków), dyskomfort ramienia związany z czasem trwania donacji oraz zwiększone uczucie zmęczenia ze względu na większą objętość pobieranego materiału.

Badanie przeprowadzone przez Gaston Godin, Marc Germain [19], którego celem była ocena skuteczności zwiększania liczby dawców osocza za pomocą różnych sposobów informowania dawców na ten temat pokazało, że już samo poinformowanie o tym jak, gdzie i kiedy oddawać osocze jest wystarczające by przekonać znaczącą ilość dawców krwi pełnej do oddawania osocza. Istotny jest nie tylko sam fakt poinformowania o możliwości i procesie oddawania osocza, ale również sposób przekazania informacji. W porównaniu z grupą, która otrzymała jedynie ulotkę informacyjną, więcej dawców decydowało się na oddanie osocza, jeśli informacja została przekazana osobiście przez przeszkoloną pielęgniarkę, która odpowiadała również na pytania dawców i jeśli informacja w dołączonej ulotce zawierała pozytywny obraz prezentowany przez dawców osocza.

### III. Podsumowanie

Użyteczność produktów leczniczych uzyskiwanych z osocza jest niezaprzeczalna. Niniejsze opracowanie nie wyczerpuje wszystkich znanych zastosowań. Ze względu na ich szeroki wachlarz, a także na pojawiające się badania nad kolejnymi zastosowaniami (zwłaszcza IVIG) zapotrzebowanie na osocze nieustannie rośnie. Większość krajów jest uzależniona od importu produktów medycznych uzyskiwanych z osocza. Zdecydowana większość dawców wybiera oddawanie krwi pełnej zamiast plazmaferezy. W związku z tym, mimo znacznie mniejszej objętości uzyskiwanego jednorazowo materiału i dłuższych wymaganych odstępów między donacjami, wciąż znaczna część uzyskiwanego na świecie osocza pochodzi z rozdziału krwi pełnej. Wśród czynników wpływających negatywnie na podjęcie decyzji o regularnym oddawaniu osocza dawcy wskazują dłuższy czas trwania donacji, brak wiedzy na temat dawstwa osocza, konieczność monitorowania swojego stanu zdrowia czy obawę przed zakażeniem. Znaczna część dawców decyduje się na oddanie osocza kiedy zostaną zdyskwalifikowani od oddawania krwi pełnej, po uzyskaniu informacji na temat plazmaferezy w centrum krwiodawstwa, często po bezpośredniej prośbie personelu i poznaniu ilości zastosowań osocza. Istotny jest również sposób informowania dawców o możliwości oddania osocza. Rozmowa przeprowadzona przez wykwalifikowany personel, poparta pozytywnym wizerunkiem i świadectwem dawców osocza, jest bardziej skuteczna niż ulotka informacyjna.

Z tych względów wydaje się niezwykle ważnym edukowanie dawców w temacie dawstwa osocza. Rzetelne rozmowy przeprowadzane przez personel stacji krwiodawstwa, wskazanie zalet i korzyści płynących z poddania się plazmaferezie (zarówno dla samego dawcy jak i ogółu społeczeństwa), a także udzielanie informacji odnośnie bezpieczeństwa procesu, mogłyby przynieść wzrost ilości regularnych dawców osocza, a tym samym sprostać wyzwaniu osiągnięcia samowystarczalności. Tematem przyszłych badań godnym uwagi mógłby być wpływ edukacji dotyczącej dawstwa krwi pełnej i osocza prowadzonej przez lekarzy pierwszego kontaktu wśród ogółu społeczeństwa na ilość dawców. Wskazanie dawcom najważniejszych aspektów związanych z plazmaferezą i wykorzystaniem osocza do wytwarzania, nierzadko ratujących życie, produktów leczniczych, mogłoby zwiększyć szansę na uzyskanie stabilnego dostępu do nich przez osoby chore, a także na rozwój badań w kierunku kolejnych zastosowań.

### References

1. Sawicki W., Malejczyk J.: Krew in "Histologia", PZWL, Warszawa 2014, p.219-220, Polish
2. Cheraghali AM, Abolghasemi H. Improving availability and affordability of plasma-derived medicines. *Biologicals*. 2010 Jan;38(1):81-6. doi: 10.1016/j.biologicals.2009.10.004. PMID: 20137973.
3. Hotchko M, Robert P. Recent market status and trends of fractionated plasma products. *Ann Blood* 2018;3:19 doi: 10.21037/aob.2018.01.06
4. WHO RECOMMENDATIONS FOR THE PRODUCTION, CONTROL AND REGULATION OF HUMAN PLASMA FOR FRACTIONATION Adopted by the 56 th meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 24-28 October 2005. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/blood-products/ecbs-2005-annex-4-human-plasma-fractionation.pdf?sfvrsn=50177626\\_2&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/blood-products/ecbs-2005-annex-4-human-plasma-fractionation.pdf?sfvrsn=50177626_2&download=true)  
WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition shall be the binding and authentic edition.
5. 21 U.S. Code of Federal Regulations (CFR). Title 21. Part 640. Additional standards for human blood and blood products e-CFR data, CFR 640.65 up to date as of 1/13/2023, <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-640#640.65> (accessed on 18.01.2023r.)

6. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Recommendation No. R (95) 15, 20th edition, EUROPEAN COMMITTEE (PARTIAL AGREEMENT) ON BLOOD TRANSFUSION (CD-P-TS) European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Council of Europe <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>
7. Global status report on blood safety and availability 2021. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition shall be the binding and authentic edition
8. Guidance on increasing supplies of plasma-derived medicinal products in low- and middle-income countries through fractionation of domestic plasma. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. : This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition shall be the binding and authentic edition.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Human Albumin CSL Behring 200 g/l, 200 g/l, roztwór do infuzji, <https://labeling.csl.com/SMPC/PL/HumanAlbumin/PL/HumanAlbumin-spc.pdf> accessed on 18.01.2023, Polish
10. Gupta A, Patibandla S. Protein C Deficiency. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542222/>
11. The role of alpha-1-antitrypsin protein in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm Agata Wanda Dzeljilji, Joanna Chorostowska-Wynimko, Dariusz Szewczyk, Wojciech Popiołek, Artur Kierach, Piotr Andziak  
DOI: 10.5603/AA.2018.0006 Acta Angiologica 2018;24(1):30-33
12. Berger, Mel MD, PhD1; Lefaucheur, Carmen MD2,3; Jordan, Stanley C. MD4. Update on C1 Esterase Inhibitor in Human Solid Organ Transplantation. Transplantation 103(9):p 1763-1775, September 2019. | DOI: 10.1097/TP.0000000000002717
13. Goczyńska P, Lasocka J, Lachert E. Fibrin glues — the current state of knowledge. J Trans Med 2021; 14 (4): 214–224. DOI: 10.5603/JTM.2021.0012
14. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. Int J Rheum Dis. 2018 Jan;21(1):64-69. doi: 10.1111/1756-185X.13220. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29205910.
15. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford). 2015 Mar;54(3):383-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu429. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25406359; PMCID: PMC4334686.
16. Huang YR, Xie XX, Ji M, Yu XL, Zhu J, Zhang LX, Liu XG, Wei C, Li G, Liu RT. Naturally occurring autoantibodies against  $\alpha$ -synuclein rescues memory and motor deficits and attenuates  $\alpha$ -synuclein pathology in mouse model of Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2019 Apr;124:202-217. doi: 10.1016/j.nbd.2018.11.024. Epub 2018 Nov 24. PMID: 30481547.
17. Beurel A, Terrade F, Lebaudy JP, Danic B. Determinants of plasma donation: A review of the literature. Transfus Clin Biol. 2017 Sep;24(3):106-109. doi: 10.1016/j.tracli.2017.06.001. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28645645.
18. Bove, L.L., Bednall, T., Masser, B. and Buzzza, M. (2011), Understanding the plasmapheresis donor in a voluntary, nonremunerated environment. Transfusion, 51: 2411-2424. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03168.x>
19. Gaston Godin, Marc Germain, "How to Motivate Whole Blood Donors to Become Plasma Donors", Journal of Blood Transfusion, vol. 2014, Article ID 752182, 6 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/752182>