

Journal of Transfusion Medicine

ISSN 1689-6017
e-ISSN 2080-1505

Rok 2023, tom 16, nr 2

Demographic changes in the Polish blood donors eligible for blood donation and screened for transfusion-transmitted infections (2005–2018)

Zmiany demograficzne obserwowane w grupie polskich dawców zakwalifikowanych do oddania krwi i objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych w latach 2005–2018

Dorota Kubicka-Russel, Aneta Kopacz, Ewa Sulkowska, Magdalena Łętowska, Piotr Grabarczyk

Impact of proliferative stress on both adaptive and innate immune response

Wpływ stresu proliferacyjnego na nabytą i wrodzoną odpowiedź immunologiczną

Michał Cezary Czarnogórski, Jacek M. Witkowski, Jan M. Zaucha



Akademia Młodego Onkologa

VIRTUAL MEETING



4 października 2023 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

www.akademiaonkologa.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PARTNER



PATRONAT MEDIALNY



tvmed

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



23-0101.001.004

Journal of Transfusion Medicine



Rok 2023, tom 16, nr 2

ISSN 1689-6017
e-ISSN 2080-1505

Redaktor naczelna: Magdalena Łętowska
Zastępca redaktora naczelnego: Jerzy Windyga
Sekretarz redakcji: Krystyna Dudziak
Redaktor prowadzący: Izabela Hallmann
Redaktorzy działów:
Transfuzjologia kliniczna: Ryszard Pogłód
Transfuzjologia laboratoryjna: Piotr Grabarczyk
Hematologia i Hemostaza: Jerzy Windyga

Rada Naukowa:

Jean Pierre Allain (Anglia), Margarida Amil Diaz (Portugalia), Jolanta Antoniewicz-Papis, Ewa Brojer, Przemysław Juszczynski, Elżbieta Lachert, Ewa Lech-Marańda, Miquel Lozano (Hiszpania), Mario Muon (Portugalia), Edyta Odnoczko, Piotr Paluszkiwicz, Aleksandra Rosiek, Erwin Scharberg (Niemcy), Zbigniew Szczepiórkowski (Stany Zjednoczone)

Journal of Transfusion Medicine (ISSN 1689-6017, e-ISSN 2080-1505) jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku przez VM Media Group sp. z o.o., Grupa Via Medica, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94; faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl

Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie: <https://journals.viamedica.pl>

Adres Redakcji:

Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Zakład Transfuzjologii
ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa
tel.: 22 349 63 71, tel./faks: 22 349 63 72
e-mail: bloodorg@ihit.waw.pl

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie www.jtm.viamedica.pl

Prenumerata w wersji elektronicznej jest bezpłatna
https://journals.viamedica.pl/journal_of_transfusion_medicine/about/subscriptions

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (58) 320 94 94; e-mail: dsk@viamedica.pl
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Czasopismo jest indeksowane w bazach *CrossRef*, *EBSCO*, *Free Medical Journals*, *Google Scholar*, Głównej Biblioteki Lekarskiej, *Index Copernicus* (79,23), Ministerstwa Edukacji i Nauki (20), Polskiej Bibliografii Naukowej, *Ulrich's Periodicals Directory*, *WorldCat*.



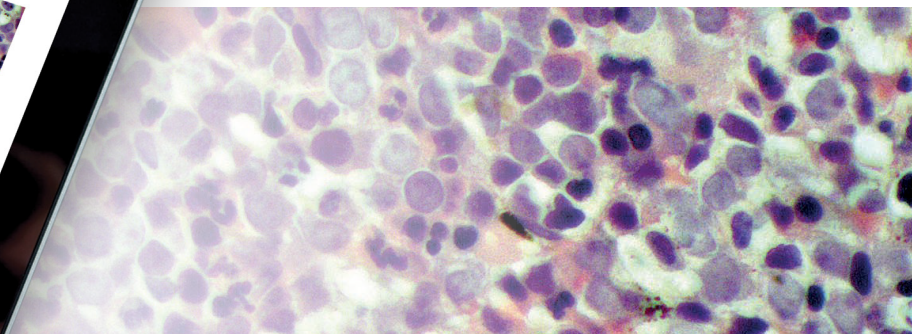
Hematology

in Clinical Practice

This continuous publishing journal
is under the patronage of the Institute
of Hematology and Transfusion Medicine

Editor-in-Chief
Professor Ewa Lech-Marañda, MD, PhD

- Original articles
- Review articles
- Case reports



OPEN ACCESS

https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice

VIA MEDICA



22-6123.002.004



Journal of Transfusion Medicine

2023, tom 16, nr 2

ISSN 1689-6017
e-ISSN 2080-1505

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

Demographic changes in the Polish blood donors eligible for blood donation and screened for transfusion-transmitted infections (2005–2018)

Dorota Kubicka-Russel, Aneta Kopacz,
Ewa Sulkowska, Magdalena Łętowska,
Piotr Grabarczyk..... 39

REVIEW ARTICLE

Impact of proliferative stress on both adaptive and innate immune response

Michał Cezary Czarnogórski,
Jacek M. Witkowski, Jan M. Zaucha..... 91

SPIS TREŚCI

ARTYKUŁ ORYGINALNY

Zmiany demograficzne obserwowane w grupie polskich dawców zakwalifikowanych do oddania krwi i objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych w latach 2005–2018

Dorota Kubicka-Russel, Aneta Kopacz,
Ewa Sulkowska, Magdalena Łętowska,
Piotr Grabarczyk..... 65

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Wpływ stresu proliferacyjnego na nabytą i wrodzoną odpowiedź immunologiczną

Michał Cezary Czarnogórski,
Jacek M. Witkowski, Jan M. Zaucha..... 97

Demographic changes in the Polish blood donors eligible for blood donation and screened for transfusion-transmitted infections (2005–2018)

Dorota Kubicka-Russel¹ , Aneta Kopacz¹ , Ewa Sulkowska¹ ,
 Magdalena Łętowska² , Piotr Grabarczyk¹ 

¹Department of Virology, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland

²Department of Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland

Summary

Background: *The infection frequency among donors found eligible for donation (based on donor questionnaire and physical examination) and therefore the risk of post-transfusion adverse reactions has been demonstrated to be closely related to donor demographics.*

The aim of the study was to determine the demographic changes among Polish blood donors found eligible for donation and subjected to screening for infectious markers in the years 2005–2018. The results were referred to transfusion safety, and particularly to the risk of transfusion-transmitted infectious agents.

Material and methods: *Subjected to analysis were data collected i.a. to assess the epidemiology of blood-borne infectious agents: the number of screened donors found eligible for donation divided into categories by sex, first and repeat donation as well as age groups (≤ 20 , 21–30, 31–40, 41–50, 51–60 and > 60 years). Frequencies (fraction) were expressed as percentage with a 95% confidence interval [95%CI] and the differences — as percentage point (p.p.). The significance of difference ($p < 0.05$) was verified by the Chi-squared test, and the Spearman correlation coefficient (R) was used to assess the trend.*

Results: *Most donors were men (74.07% on average) but in the years 2005–2012 the number of women increased by 7 p.p. up to 27.42% [27.30–27.53%] ($p < 0.05$); by 10.58 p.p. among first-time donors and by 7.19 p.p. among repeat donors. The highest frequency of women was observed in the population of the youngest age group (36.02% [35.95–36.09%]) and the lowest among the oldest age group of donors (14.14% [13.80–14.48%]) (difference 21.88 p.p.; $p < 0.05$). The majority were repeat donors (66.78% on average). The frequency of repeat donors increased by a total of 19.83 p.p. ($p < 0.05$): by 20.6 p.p. for men and by 21.15 p.p. for women ($p < 0.05$ for both groups). In all age groups, except the youngest, the majority ($p < 0.05$) were repeat donors. The frequency of repeat donors increased in subsequent age*

Correspondence address: mgr Dorota Kubicka-Russel, Department of Virology, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, ul. Chocimska 5, 00–791 Warszawa, Poland, e-mail: drussel@ihit.waw.pl
 Translation: mgr Krystyna Dudziak

Received: 25.05.2023

Accepted: 06.06.2023

Early publication date: 28.06.2023

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

groups — from 36% in the youngest (≤ 20 years) to 87% in the oldest donors (> 60 years). The frequency of donors > 40 years increased by 11.58 p.p. from 37.38% to 48.96%.

Conclusions: *In the years 2005–2018, significant demographic changes were observed in the population of Polish donors; the frequency of women donors and repeat donors increased, with benefit for transfusion safety.*

Key words: blood donors, first time donors, repeat donors, men donors, women donors, age groups, screening tests

J. Transf. Med. 2023; 16: 39–64

Introduction

The risk of pathogen transmission via blood and blood components has been markedly reduced through implementation of serologic testing for the presence of infection markers prior to every blood donation. Such procedures were implemented in the Polish blood transfusion service (BTS) at the beginning of the 70ies followed by implementation of each donation testing for the presence of HBV infection markers. Since 1987, all blood donors have been screened for the presence of HIV infection markers and since 1994 also for HCV. The turn of the century witnessed the implementation of donor screening with molecular biology methods. In 1999, HCV RNA was implemented for donors of plasma for fractionation and since 2002, HCV RNA screening was applied to all blood donors. In 2005 mandatory testing for RNA HIV and DNA HBV was applied to all blood donors [1]. Transfusion safety is closely related to the demographic characteristics of donors of blood and blood components. It is known that the frequency of detection of transfusion-transmitted infections varies with sex, age, and donor-category — and is usually higher in first-time donors than in repeat donors [1–5]. According to WHO regulations, blood donation should rely mainly on repeat donors because their blood is considered safer [2]. It is also known that demographic characteristics vary between countries and sometimes even between regions of the same country [5–7]. It must be remembered however, that the demographic parameters such as the number of first-time donors and repeat donors may undergo changes. One example of the relationship between demographics and the epidemiology of transfusion-transmitted infections in donors comes from the analyses of infection frequency in individual age groups. For example, in 2005–2015 in Poland, HBV and HCV infections were mostly detected in the youngest group of donors, while HIV infections — in the 21–30 age group and were significantly more frequent among first-time donors

than in repeat donors. HIV infections were also more frequent among men than women [1]. The awareness of donor demographics and the current trends may prove useful when planning marketing strategy for blood donation addressed to the low-risk groups for transfusion-transmitted infections.

Aim

The aim of the study was to assess the changes in the demographics of Polish blood donors eligible for blood donation and screened for transfusion-transmitted infections in the period 2005–2018. The results were interpreted in the context of transfusion safety, and in particular — of the risk of transfusion-transmitted infections.

Material and methods

The demographic analysis was based on the data collected by the Institute of Hematology and Transfusion Medicine (IHTM) for the purpose of monitoring the epidemiology of blood-borne infections. For the previous year, all 23 Polish Blood Transfusion Centers (BTCs) are obliged to forward to IHTM the data which include: the number of donations and donors screened for the presence of infection markers categorized according to sex and 6 age groups; ≤ 20 , 21–30, 31–40, 41–50, 51–60 and > 60 . The analyses were performed for each BTC and for all reported donors divided into groups of first-time and repeat donors. According to current regulations donors < 18 and > 65 years of age are allowed to donate blood only in special circumstances and every time the physician's consent is required. Donors < 18 years old additionally need a written legal guardian consent. First-time blood donors were defined as persons who donate blood in the reporting year for the first time in their lives (regardless of the number of donations donated during that particular year); repeat blood donors were defined as persons who had donated blood also in the previous years. The data were

collected from a uniform template-form prepared by IHTM, sent to the BTCs in 2016 and included in the Announcement of the Minister of Health (tables 16.8.1–16.8.3) [8]. In 2016, the BTCs forwarded to IHTM the template-forms completed for the individual years of the 2005–2016 period and then continued to send completed forms after the end of each reporting year, according to regulations [8]. In the years 2005–2018, we acquired data on a total of 16,411,450 donations collected from 8,092,572 blood donors.

The data was provided annually by each BTC in form of a completed xls sheet, aggregated in Office Excel (Microsoft) and then analysed in Statistica (version 13.3, Tibco, Palo Alto, CA, USA). Frequencies were expressed as percentages with a 95% confidence interval [95% CI]. Significance of differences ($p < 0.05$) was verified by Chi-square test. The Spearman's rank correlation coefficient was used to analyse the trend, with the calculation of the R coefficient and the significance of changes ($p > 0.05$). The value $R = 0$ meant that the variables were not correlated. The value " $0 < + R \leq + 1$ " and $p < 0.05$ meant that the observed upward trend was statistically significant. The value of " $-1 \geq R > 0$ " and $p < 0.05$ meant that the observed downward trend was statistically significant. When the R values were different (then mentioned above) and $p > 0.05$, no significant upward or downward trend was observed. Differences and changes observed over time were considered statistically significant at $p < 0.05$. The difference between two percentage values was expressed as percentage point (p.p.). The authors of this study use "donors" and "blood donors" in the meaning of a subgroup of people who volunteered to donate blood and components and were screened for transfusion-transmitted infections.

Results

Demographic changes; men vs. women blood donors (2005–2018)

In the period 2005–2018 most Polish blood donors were men — 74.07%, yet significant changes were ongoing (Fig. 1). The frequency of women donors regularly increased: from 20.42% [20.31–20.54%] in the first observation year to 28.37% [28.25–28.48%] in 2015, $p < 0.05$. A continuous increment in the frequency of women donors was observed from 2005 to 2012 ($R = +1$; $p < 0.05$) and ranged from 0.93 p.p. year by year to 1.72 p.p. In the period 2012–2018, the structure did not

change significantly ($R = +0.35$; $p > 0.05$), however, there were fluctuations in the percentage of women donors in the last year of the analysis — 27.82% [27.71–27.93%].

Demographic changes; men vs. women in the groups of first-time and repeat blood donors (2005–2018)

Men dominated in both first-time and repeat blood donor populations and were a statistically significant majority in the latter — 77.60% [77.56–77.63%] vs. first-time blood donors — 66.38% [66.32–66.44%], $p < 0.05$.

In the period 2005–2018, age structure and the dynamics of change differed in both donor groups (Figs. 2A and 2B). Among first-time donors, there was a significant ($p < 0.05$) increase in the percentage of women year-on-year by 0.72 p.p. (2008/2007) up to 3.39 p.p. (2009/2008). In total, in the period 2005–2011, the percentage of women in the population of first-time blood donors increased by 10.58 p.p. from 25.70% [25.52–25.88%] to 36.28% [36.07–36.49%], $p < 0.05$. In the later period, the percentage of women increased by a maximum of 2.5 p.p. year on year (until 2017 $p < 0.05$; 2017/2018 $p > 0.05$). The highest percentage of women donors was reported in 2015 (39.74%), and 38.20% in 2018 (Fig. 2A).

For repeat blood donors the change was slightly different. Until 2012 there was a continuous and significant increase in the percentage of women year-on-year ($p < 0.05$) while the subsequent changes (beyond 2013–2015) were insignificant ($p > 0.05$). In the group of repeat donors, the min. increase in the percentage of women was by 0.01 p.p. (2013 vs. 2012) and max. by 1.35 p.p. (2007 vs. 2006). In total, in 2005–2012, the frequency of women increased by a total of 7.18 p.p., from 16.29% [16.15–16.44%] to 23.47% [23.35–23.60%] ($p < 0.05$) (Fig. 2B). The change was 3.4 p.p. lower than observed for first-time blood donors.

Throughout the observation period, the difference between the frequency of women in the populations of first-time and repeat blood donors was maintained — from 9.08 p.p. in 2006 to 15.36 p.p. in 2015. During the following time intervals (2005–2008, 2009–2013 and 2014–2018), the percentage of women who donated blood for the first time and repeat women-donors differed significantly ($p < 0.05$) (Fig. 2C).

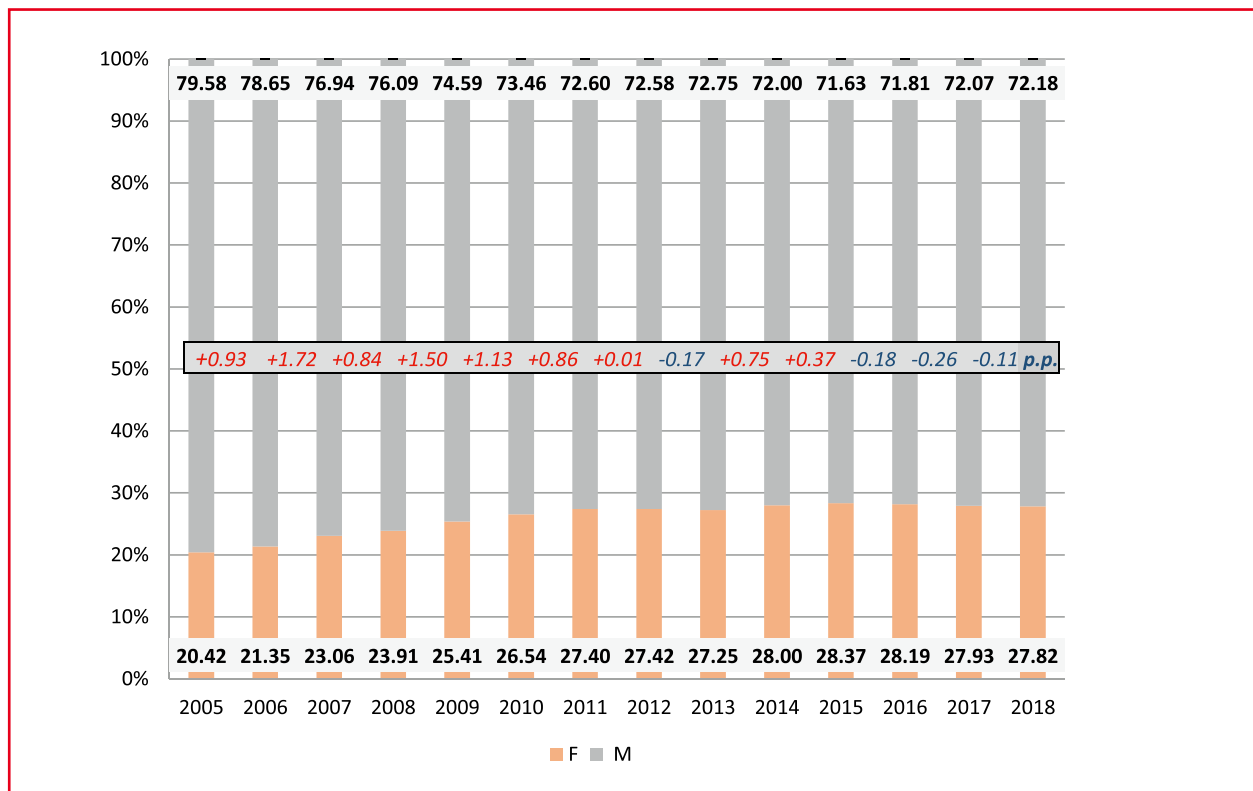


Figure 1. Frequency (%) of females (F) and males (M) among Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for infectious markers (2005–2018); p.p. — percentage point

Table 1. Sex structure (%) by age groups of Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018) (cumulative data)

Age group	Numer of donors			Donor frequency (%)	
	All	Women	Men	Women [95% CI]	Men [95% CI]
≤ 20	1 831 885	659 790	1 172 095	36.02 [35.95–36.09]	63.98 [63.91–64.05]
21–30	3 015 039	780 298	2 234 741	25.88 [25.83–25.93]	74.12 [74.07–74.17]
31–40	1 793 221	387 957	1 405 264	21.63 [21.57–21.69]	78.37 [78.31–78.43]
41–50	987 250	202 230	785 020	20.48 [20.40–20.56]	79.52 [79.44–79.60]
51–60	424 922	78 738	346 184	18.53 [18.41–18.65]	81.47 [81.35–81.59]
> 60	40 255	5691	34 564	14.14 [13.80–14.48]	85.86 [85.52–86.20]

CI — confidence interval

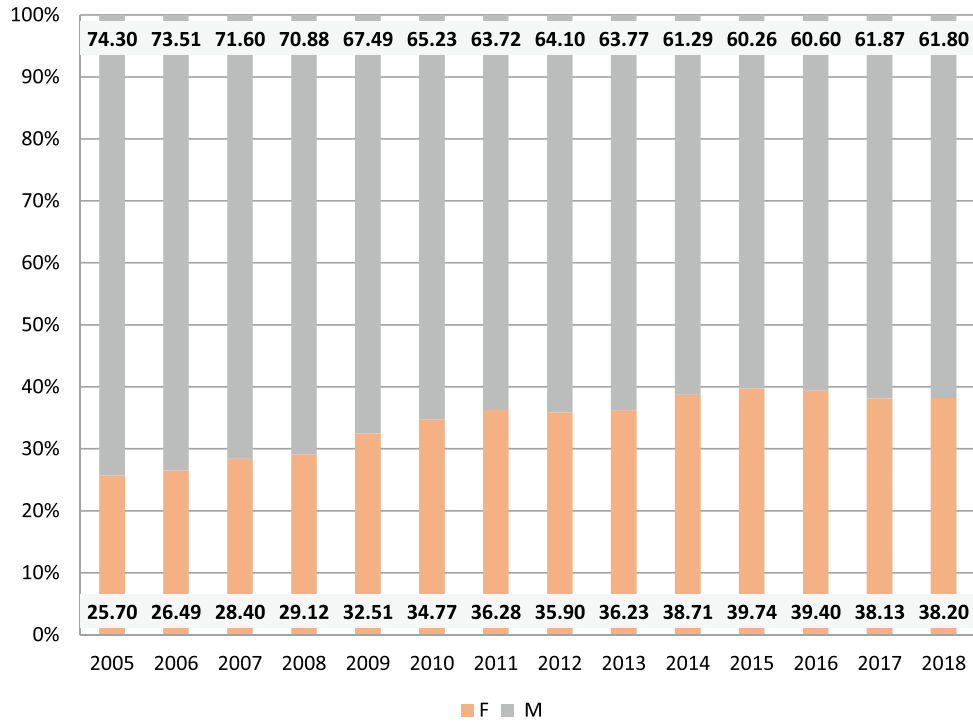
Demographic changes; men vs. women in age groups (2005–2018)

Table 1 demonstrates the percentage of men and women in individual age groups of Polish blood donors in the period 2005–2018. The highest percentage of women (36.02% [35.95–36.09%]) was observed among the youngest blood donors aged ≤ 20 and the lowest (14.14% [13.80–14.48%]) among blood donors aged > 60 — the difference was 21.88 p.p. ($p < 0.05$).

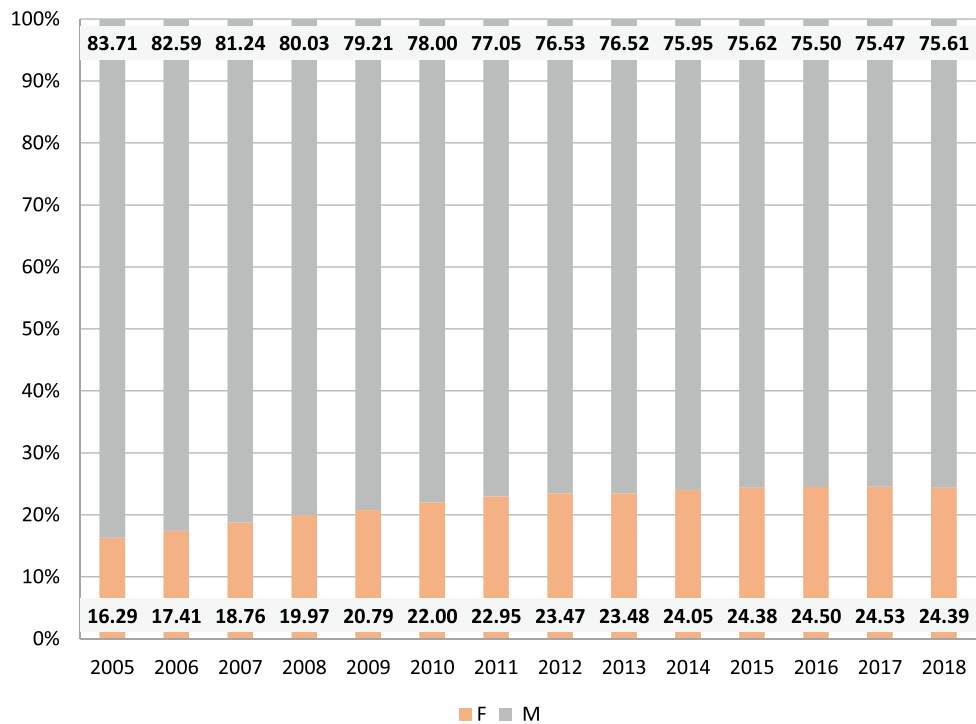
The percentage of men donors in each of the six age groups was higher than that of women and increased with age, from 63.98% in the group of the youngest blood donors to 85.86% in the oldest group ($p < 0.05$; $R = +0.94$). An opposite trend was observed for women — the percentage continuously decreased with age, from 36.02% in the group of blood donors ≤ 20 to 14.14% in the group > 60 ($p < 0.05$; $R = -0.94$) (Table 1).

A significant increase in the percentage of women donors was reported in all age groups

A



B



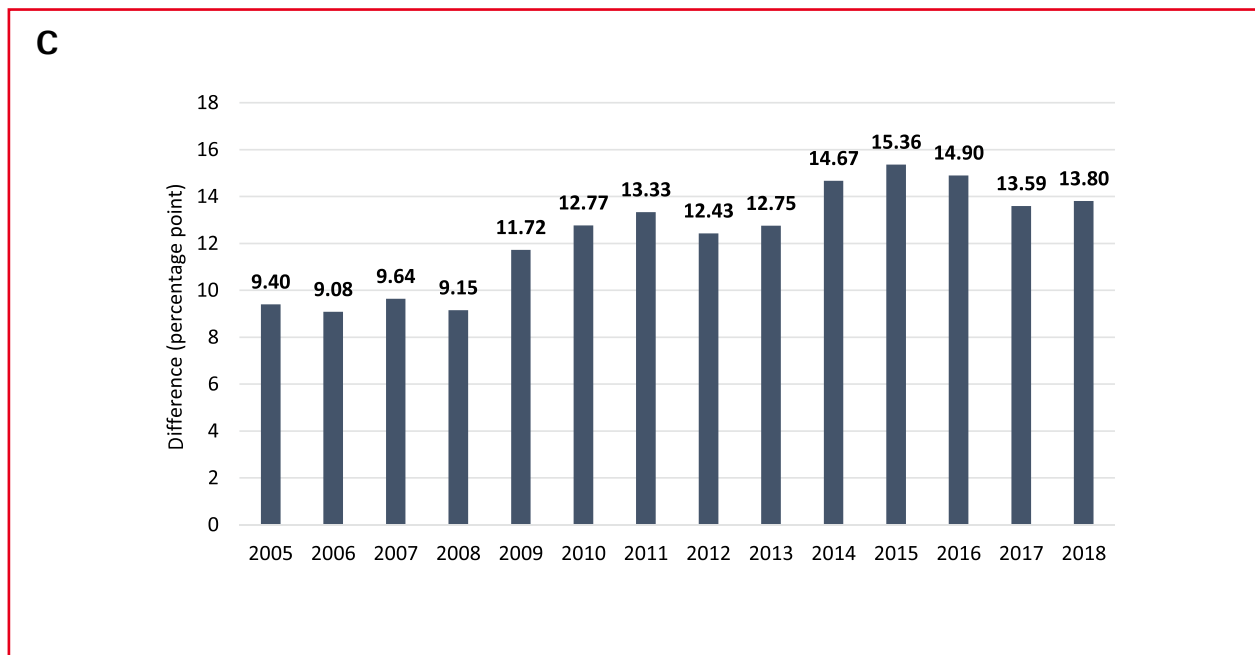


Figure 2. Sex structure (%) of Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018): (A) first-time donors (FTD), (B) repeat donors (RD) and (C) difference in the frequency of females among first-time donors (FTD) and repeat donors (RD)

in the analysed period (2005 vs. 2018 $p < 0.05$) (Fig. 3). The largest increment was recorded in the 41–50 age group — by 13.05 p.p., from 12.68% in 2005 to 25.73% in 2018 ($p < 0.05$). The smallest reported increment, by 3.72 p.p. from 12.62% in 2011 up to 16.34% in 2018 ($p < 0.05$) referred to the oldest donors (> 60 years). In the other age groups, significant increase ($p < 0.05$) was always observed in: the youngest age group (≤ 20) by 10.53 p.p. (from 2005 to 2017), 31–40 age group by 7.95 p.p. (from 2005 to 2015), 51–60 age group by 7.91 p.p. (od 2005 to 2018) and 21–30 age group by 7.9 p.p. (from 2005 to 2015). The increase in the percentage of women donors continued throughout the observation period for 41–50 age group ($R = +1$; $p < 0.05$), and for 51–60 age group (2005–2018: $R = +0.96$; $p < 0.05$) with a temporary reversal of trend in 2010 (2005–2008: $R = +1$; 2008–2010: $R = -1$; 2010–2018: $R = +1$; $p < 0.05$). An increase in the percentage of women donors was observed in the youngest group of donors (≤ 20) until 2017 ($R = +0.99$; $p < 0.05$), while for donors of the next two age groups, the trend was evident until 2015 (21–30: $R = +1$; 31–40: $R = +0.97$; $p < 0.05$), with a temporary decrease in the 31–40 age group in 2013. The percentage of women in the oldest group of blood donors was relatively stable

and ranged from 12.62% in 2011 to 14.80% in 2017 ($R = 0.29$, $p > 0.05$).

Demographic changes; men vs. women by region

In individual Blood Transfusion Centers (BTCs) the reported percentage of men and women in the donor population varied. In BTC in Racibórz, 20.78% of blood donors eligible for donation were women and in Białystok — 32.18% (difference of 11.4 p.p.; $p < 0.05$). In all BTCs the percentage of men eligible for donation was higher than of women ($p < 0.05$) (Fig. 4).

Percentage of first-time and repeat donors in the population of donors eligible for donation (2005–2018)

Most Polish blood donors in the period 2005–2018 were repeat blood donors — 66.78%, vs. 33.22% (first-time donors). There is a noticeable increase in the percentage of repeat blood donors in the analysed period ($R = +0.97$; $p < 0.05$) (Fig. 5). The lowest frequency of repeat blood donors was observed in 2007 — 55.39% [55.26–55.53%], and in the later years this parameter continuously increased until 2016 up to 75.22% [75.11–75.32%]. The largest difference in the percentage of repeat blood donors among blood

Tabela 2. Frequency (%) of first-time (FTD) and repeat (RD) donors by age groups among Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018) (cumulative data)

Age group	Numer of donors			Donor frequency (%)	
	All	Men	Women	Men [95% CI]	Women [95% CI]
≤ 20	1 831 885	1 172 267	659 618	63.99 [63.92–64.06]	36.01 [35.94–36.08]
21–30	3 015 039	849 769	2 165 270	28.18 [28.13–28.24]	71.82 [71.76–71.87]
31–40	1 793 221	387 053	1 406 168	21.58 [21.52–21.64]	78.42 [78.36–78.48]
41–50	987 250	194 744	792 506	19.73 [19.65–19.80]	80.27 [80.20–80.35]
51–60	424 922	79 741	345 181	18.77 [18.65–18.88]	81.23 [81.12–81.35]
> 60	40 255	5162	35 093	12.82 [12.50–13.15]	87.18 [86.85–87.50]

CI — confidence interval

donors (19.83 p.p.) was observed between 2007 and 2016 ($p < 0.05$).

An upward trend in the percentage of repeat donors in the population of donors eligible for donation was reported for both women ($R = +0.99$, $p < 0.05$) and men ($R = +0.97$, $p < 0.05$) (Fig. 6). The percentage of repeat donors increased by 21.15 p.p. for women — from 44.76% [44.44–45.08%] in 2005 to 65.91% [65.68–66.13%] in 2018 and for men — by 20.6 p.p. from 58.49% [58.33–58.64%] in 2007 to 79.09% [78.97–79.20%] in 2016. The change was statistically significant for both groups ($p < 0.05$).

There were always more first-time blood donors among women than among men, the difference ranged from 12.33 p.p. (52.36% vs. 40.03%) to 15.02 p.p. (46.62% vs. 31.60%), depending on the year of analysis (always $p < 0.05$).

First-time and repeat blood donors in the individual age groups of Polish donors (2005–2018)

With the exception of the youngest group (≤ 20), in all age groups repeat blood donors were the majority. The percentage of repeat donors successively increased in the subsequent age groups from 36% in the youngest (≤ 20 years) to 87% in the oldest (> 60 years), ($R = +0.94$; $p < 0.05$). The largest difference in the number of repeat donors was observed between the ≤ 20 and 21–30 age groups (35.81 p.p.; $p < 0.05$). The reported increase in the percentage of repeat blood donors in the subsequent age groups was by several percent ($p < 0.05$) (Table 2).

Change in the percentage of first-time and repeat blood donors in the individual age groups of Polish blood donors (2005–2018)

Higher percentage of repeat blood donors in the individual years of the analysed period, was recorded for all age groups, although the dynamics

of change differed. The largest increment was recorded in the oldest age group (> 60) by 28 p.p. (from 66.18% in 2005 to 94.18% in 2017), in the 21–30 age group by 19.54 p.p. (from 61.23% in 2008 to 80.77% in 2015) and in the 51–60 age group by 19.01% — from 70.25% in 2005 to 89.26% in 2017 ($p < 0.05$).

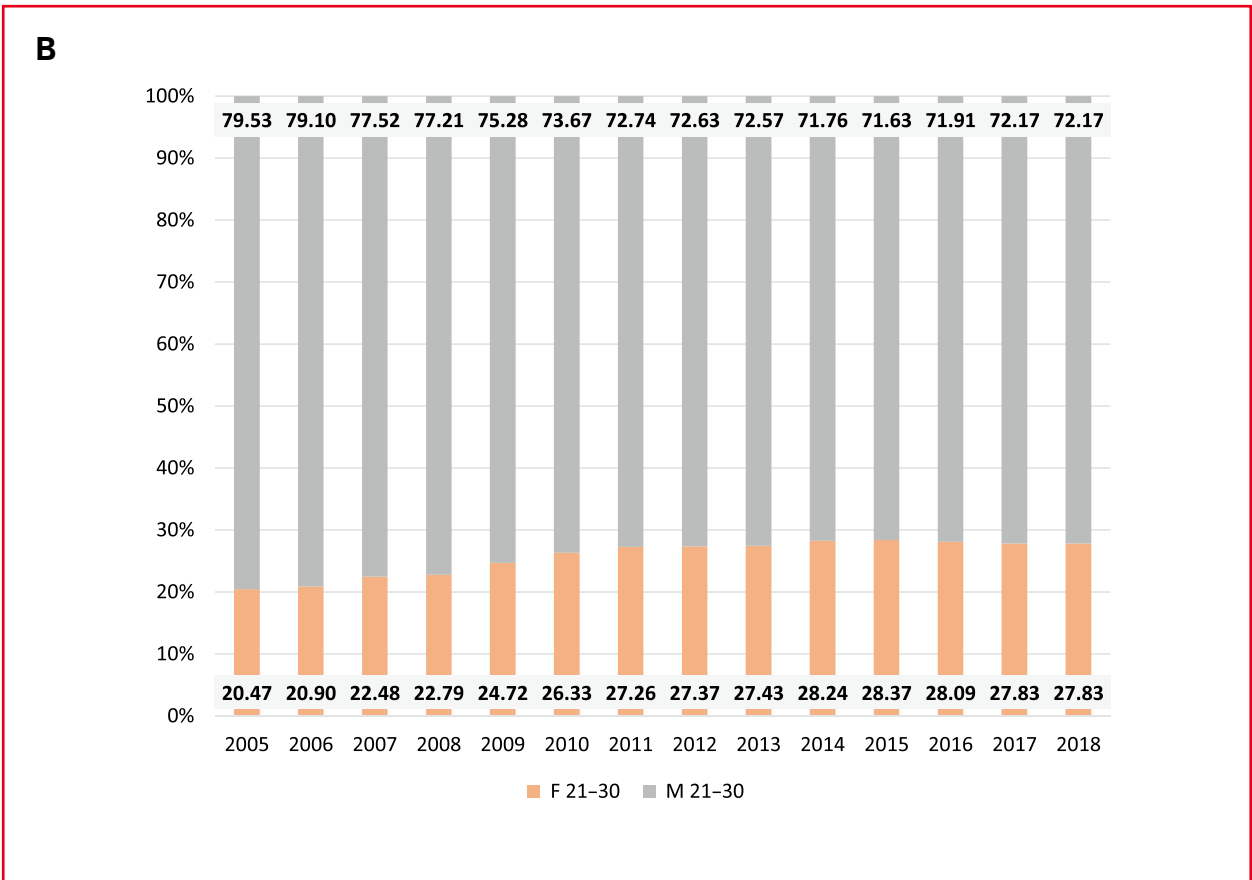
The smallest increment in the percentage of repeat blood donors was observed in the youngest age group — from 29.03% in 2005 to 40.36% in 2013, i.e. by 11.33 p.p. ($p < 0.05$). In the 41–50 age group, the percentage of repeat blood donors increased by 14.21 p.p. — from 72.14% in 2007 to 86.35% in 2016 ($p < 0.05$); in the 31–40 age group by 15.75 p.p. — from 69.07% in 2005 to 84.82% in 2016 ($p < 0.05$). In most age groups, the greatest changes were observed for the years 2009–2014 (Fig. 7).

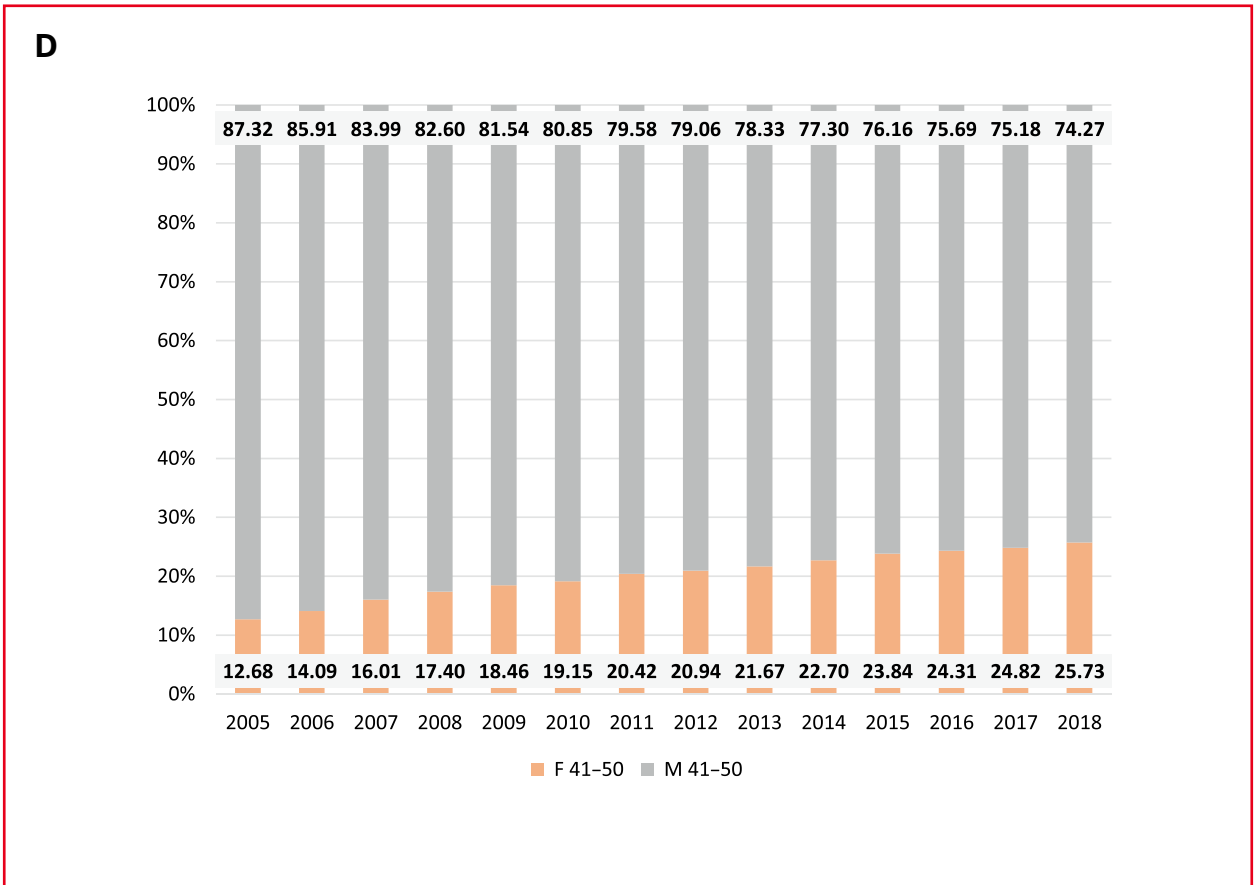
The proportion of first-time donors to repeat donors varied between BTCs. During the 14-year period, the proportion was the largest in BTC of Racibórz and Białystok (76.5% and 75.93% respectively), and the lowest in BTC of the Ministry of Internal Affairs and Administration (50.45%) and the Military BTC (45.54 %) (Fig. 8).

Analysis of donor age

Figure 9 presents the structure of donor age. According to the data referring to the analysed period, most Polish blood donors were young — most of them (60%) under the age of 31.

In the period 2005–2018, differences were observed between first-time and repeat blood donors as regards age structure. First-time donors were younger than repeat donors ($p < 0.05$); 75.20% of first-time donors belonged to the two youngest age groups (≤ 30), while only 52.28% of repeat donors were ≤ 30 years old ($p < 0.05$). In the 31–50 age group there were 21.64% of first-time blood donors and more than 40.69% of repeat





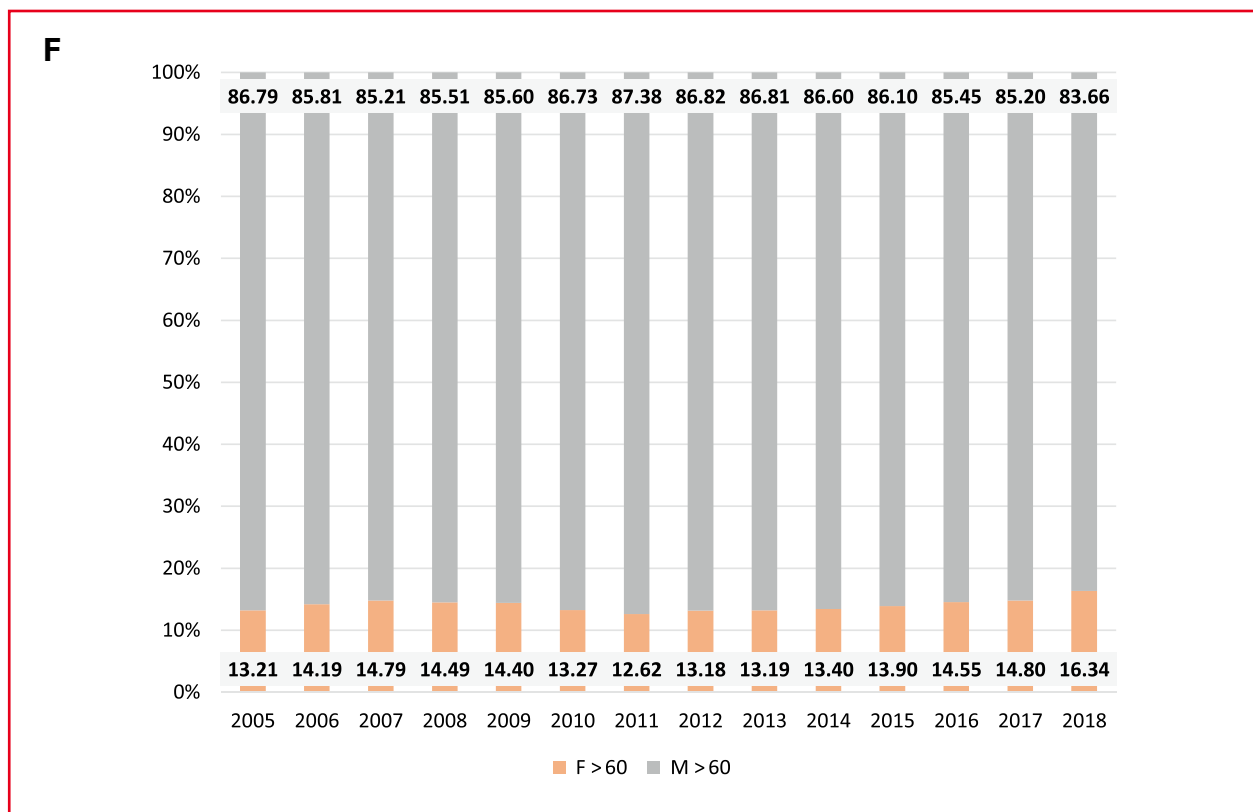
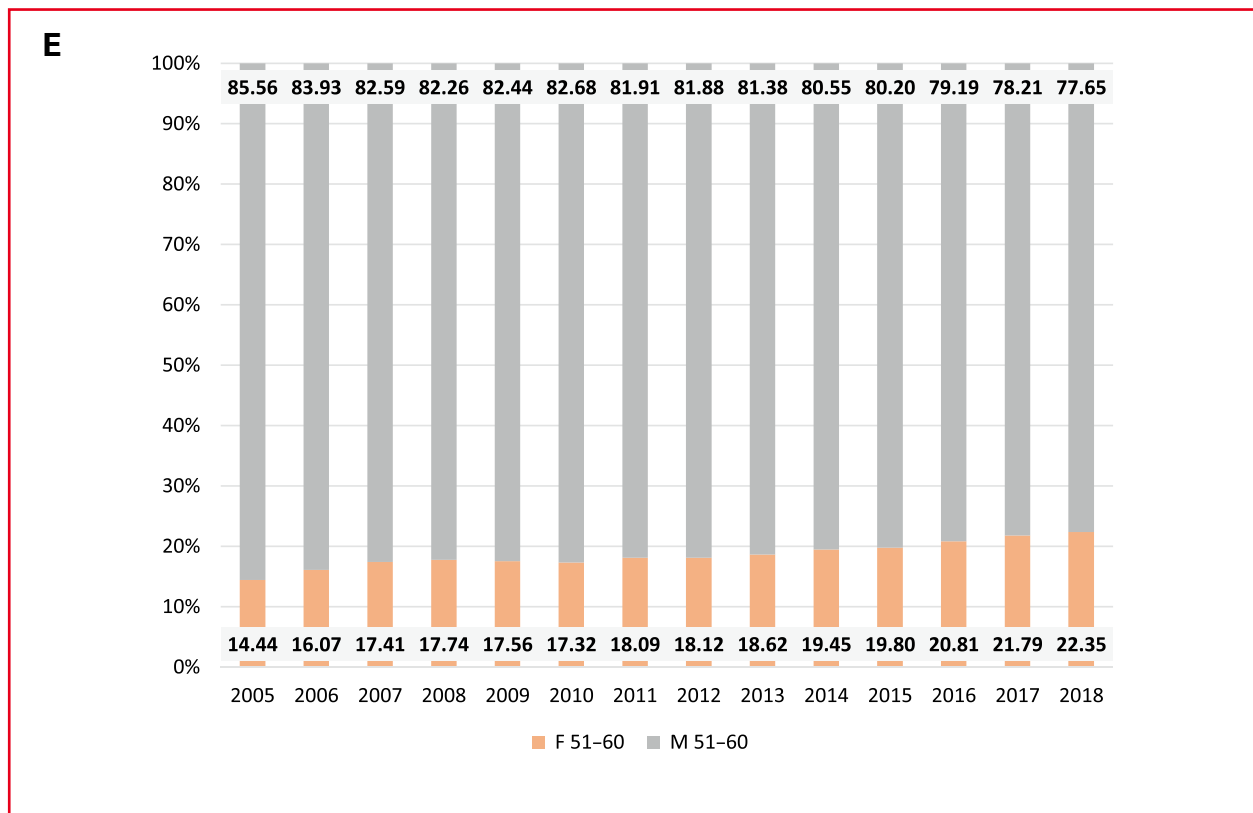


Figure 3. Change (%) in sex structure (F — females and M — males) in the following age groups: (A) ≤ 20, (B) 21–30, (C) 31–40, (D) 41–50, (E) 51–60, (F) > 60 of Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018)

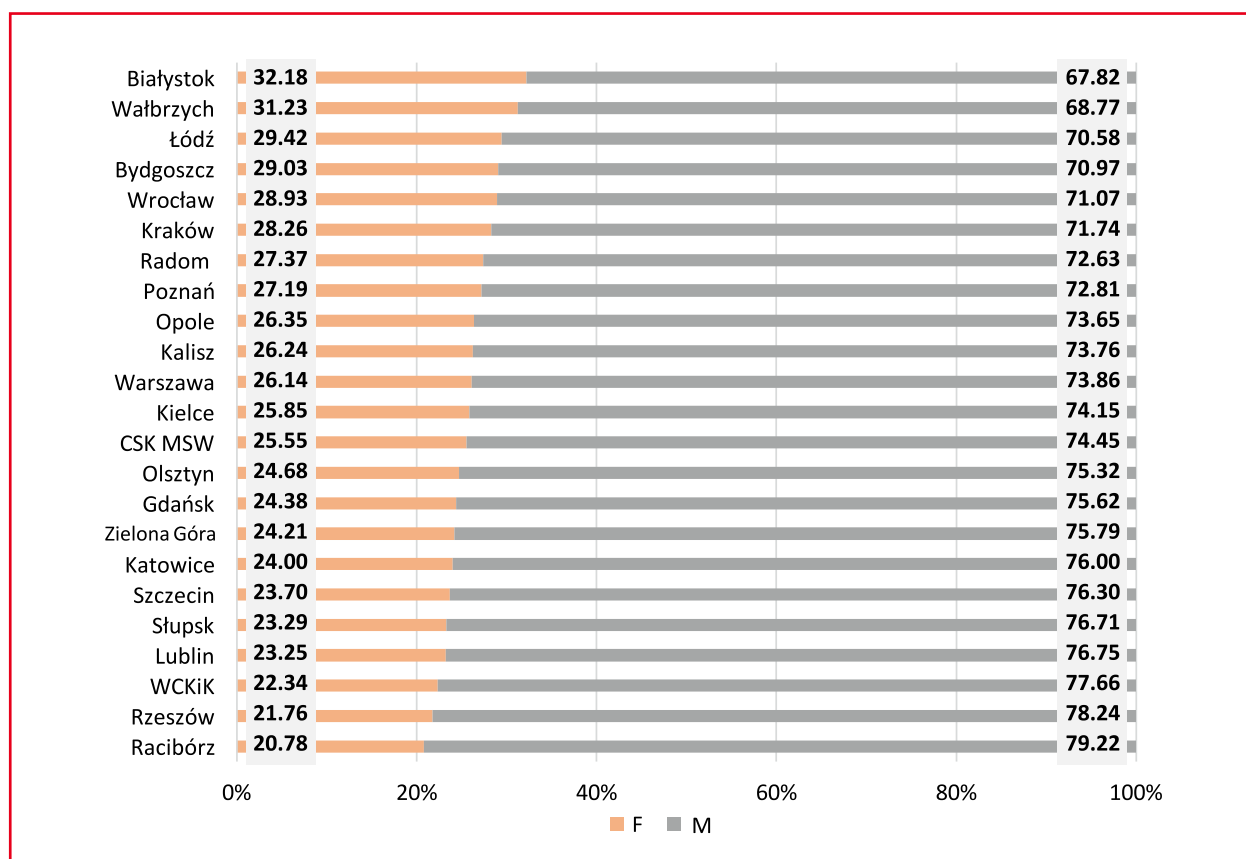


Figure 4. Frequency (%) of females (F) and males (M) among Polish blood donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018) in individual BTCs (cumulative data)

blood donors ($p < 0.05$). Only 3.16% of first-time donors and 7.04% of repeat donors were > 50 years old (Fig. 10A).

There were also differences in the age structure of men and women donors (Fig. 10B). In the total donor population, women were younger than men; 68% of women and only 57% of men were from the two youngest age groups ($p < 0.05$). The percentage of women ≤ 20 was 11.6 p.p. higher than that of the youngest men ($p < 0.05$), while the percentage of men and women donors in the 21–30 age group was similar (36.90% vs. 37.38%) ($p < 0.05$). Among donors aged > 40 , there were fewer women (13.55%) than men (19.50%) ($p < 0.05$).

In the 2005–2018 period, there occurred changes in the age structure of all donors, in the subpopulation of first-time and repeat donors, as well as in the number of men and women donors. The data presented in Figures 11 A–E demonstrate the “aging” trend in the whole population of Polish blood donors and its subpopulations, particularly in the last years of the period.

Figure 11A presents the changes in the percentage of individual age groups in the whole population of donors for each year of the period under analysis. In the consecutive years, the percentage of donors from the 31–40, 41–50 and > 60 age groups increased from 17.59% to 28.28%, 10.48% to 15.27% (since 2011) and 0.28% to 0.72% respectively. The greatest changes were recorded in the percentage of the age groups ≤ 20 (decrease from 23.45% to 16.19%) and 31–40 (increase from 17.59% to 28.28%). Alternatively, these two age groups, were the second and third most numerous. In the period 2005–2010, a decrease in the percentage of blood donors aged 21–30 ($p < 0.05$ for $R = -0.89$, changes by 1.93 p.p.) and 41–50 ($p < 0.05$ for $R = -1$; change by 3.43 p.p.) was observed and an increase of 2–3 p.p. in the 31–40 age group ($R = +1$; $p < 0.05$) and the youngest group ($R = +0.75$; $p = 0.052$). The years 2012–2018, witnessed an increase in 31–40 age group ($p < 0.05$ for $R = +1$ and a change of 6.78 p.p.) and the 41–50 age group ($p < 0.05$ for $R = +1$ and a change of 4.74 p.p.) with a simultaneous decrease in

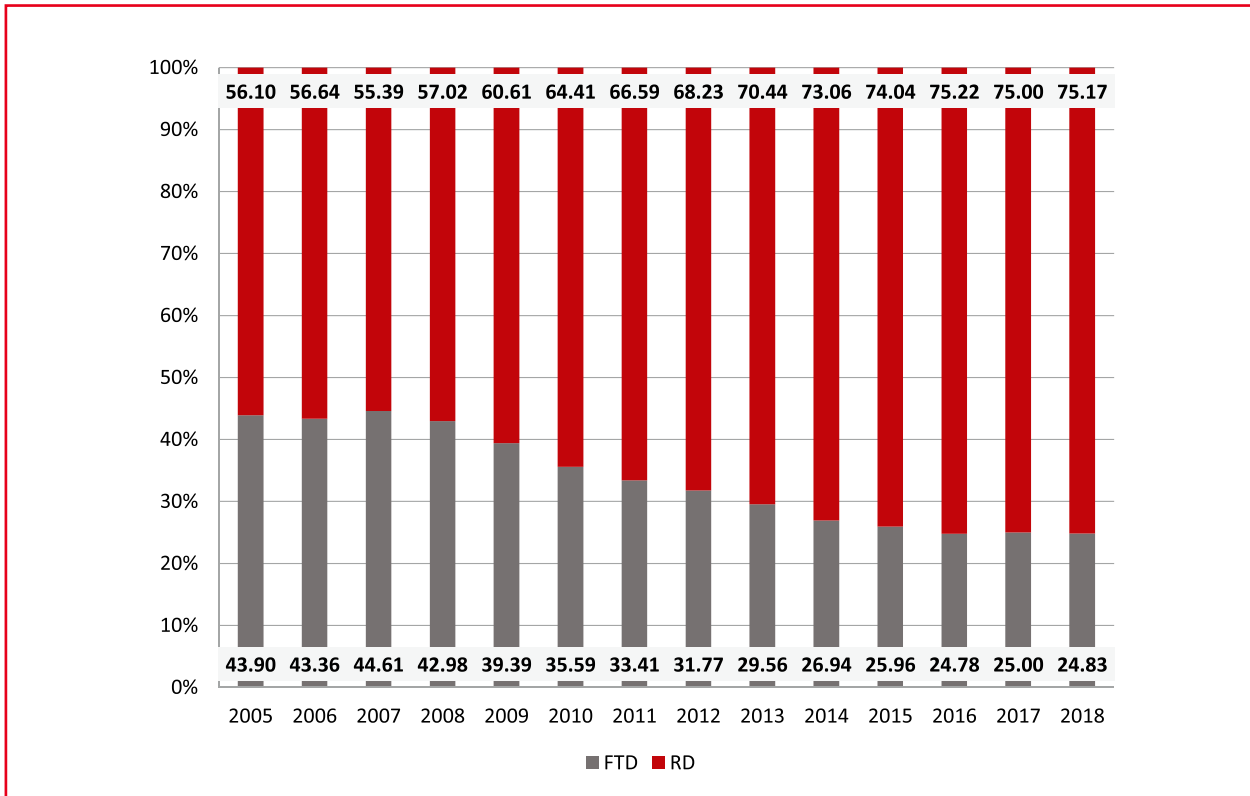


Figure 5. Frequency (%) of first-time donors (FTD) and repeat donors (RD) among Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018)

the percentage of the 21–30 age group ($p < 0.05$ for $R = -0.96$ and a change by 3.03 p.p.) and the youngest group ($p < 0.05$ for $R = 1$ and changes by 8.18 p.p.). During the 14 years of observation, the highest increase in the percentage of donors was recorded in the 31–40 age group (from 17.59% in 2005 to 28.28% in 2018), and the lowest in the > 60 age group (from 0.28% to 0.72%) (for both groups $p < 0.05$ and $R = +1$). The largest decrease was observed for the youngest age group — from 25.83% in 2010 to 16.19% in 2018.

In the group of first-time donors (Fig. 11B), every year of the period under analysis marked the highest participation of the youngest age group of donors (from 37.9% in 2005 to 48.8% in 2014, $p < 0.05$), the lowest of the oldest age group (from 0.15% in 2011 and 2017 to 0.23% in 2007, $p < 0.05$). The age structure in this subpopulation changed with the consecutive years. Between 2005 and 2011, there was a noticeable decrease in the percentage of blood donors aged 21–30 ($p < 0.05$ for $R = -1$; change by 7.8 p.p.), 41–50 ($p < 0.05$ for $R = -1$; change by 2.66 p.p.) and 51–60 ($p < 0.05$ for $R = -0.78$; change by 0.84 p.p.), while an increase was recorded in the group of donors aged 31–40 ($p < 0.05$ for $R = +0.85$

a change by 1.26 p.p.) and the youngest donors ($p < 0.05$ for $R = +1$ and a change by 10.1 p.p.). In the years 2012–2018, there was an increase in the percentage of donors aged 31–40 ($p < 0.05$ for $R = +0.89$; change by 3.25 p.p.) and 41–50 ($p < 0.05$ for $R = +0.89$; change by 2.63 p.p.). At the same time, a decrease in the number of donors aged 51–60 was reported ($p < 0.05$ for $R = -0.89$; change by 0.51 p.p.). In the youngest group of donors, statistically significant changes ($p < 0.05$ for a change by 5.95 p.p.) were observed with no significant trend ($R = -0.6$ and $p > 0.05$). The smallest — though statistically significant — fluctuations were recorded in the oldest group of donors ($p < 0.05$).

Unlike in the subpopulation of first time donors, for repeat blood donors, each year of the 2005–2018 period, marked the highest percentage of donors aged 21–30 (from 36.30% in 2018 to 41.61% in 2012 vs. 27.41% in 2015 to 37.15% in 2005, $p < 0.05$). Between 2005 and 2018, there was a regular increment in the percentage of 31–40 age group ($p < 0.05$ for $R = +1$ and changes by 10.14 p.p.). In the other age groups, no regular increase or decrease was observed. In the period 2005–2010, the percentage of the

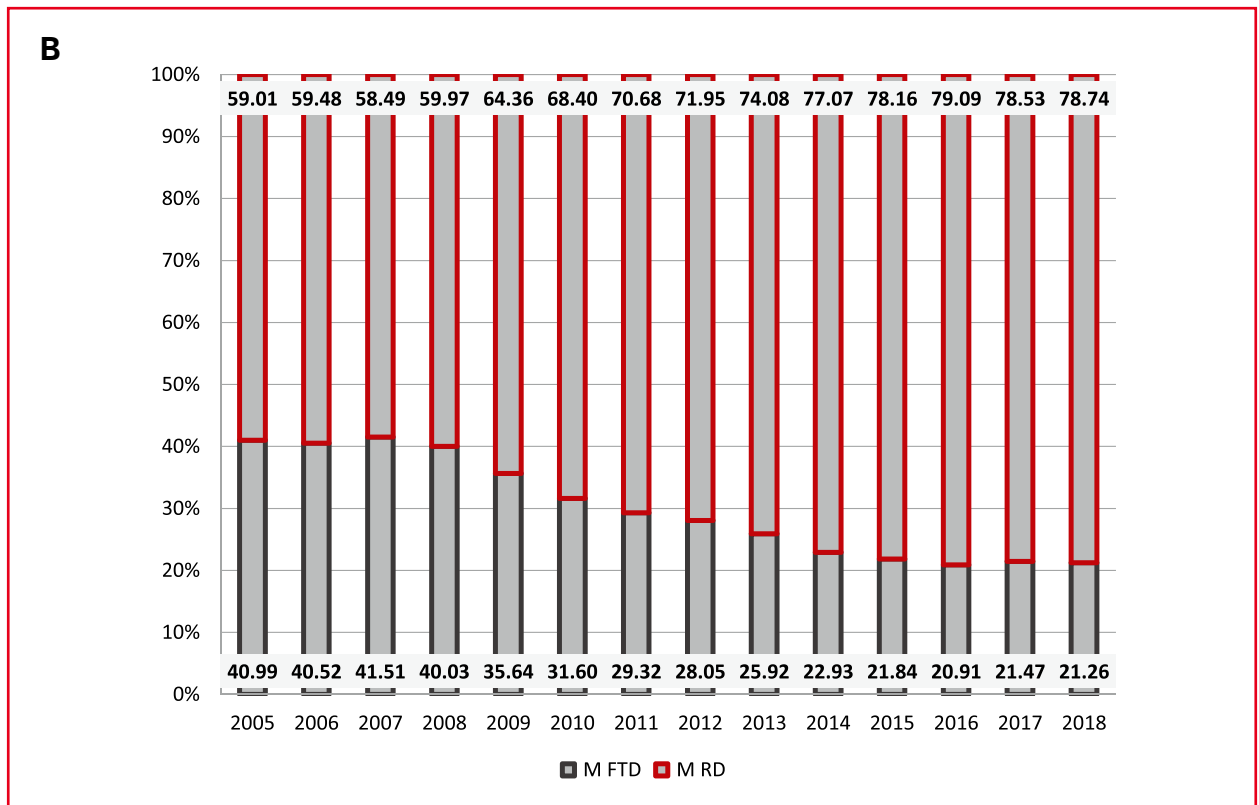
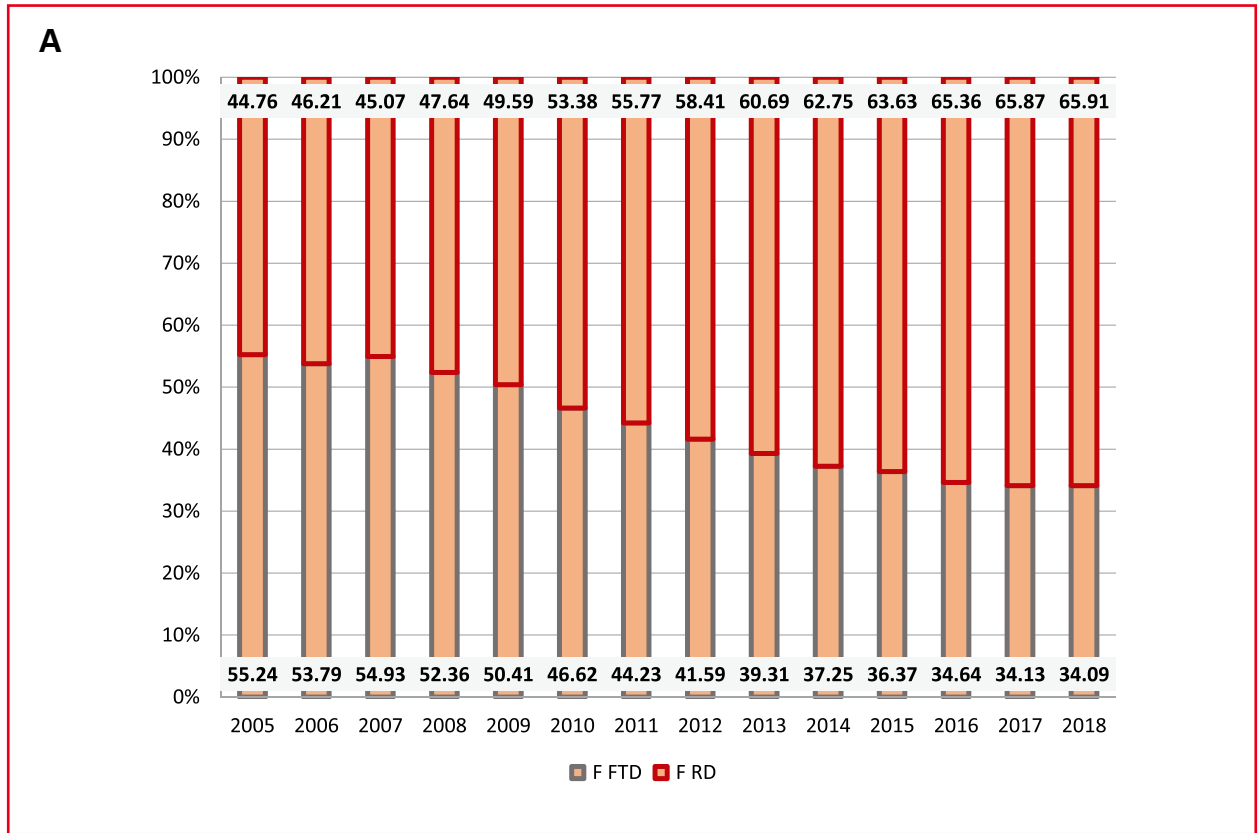
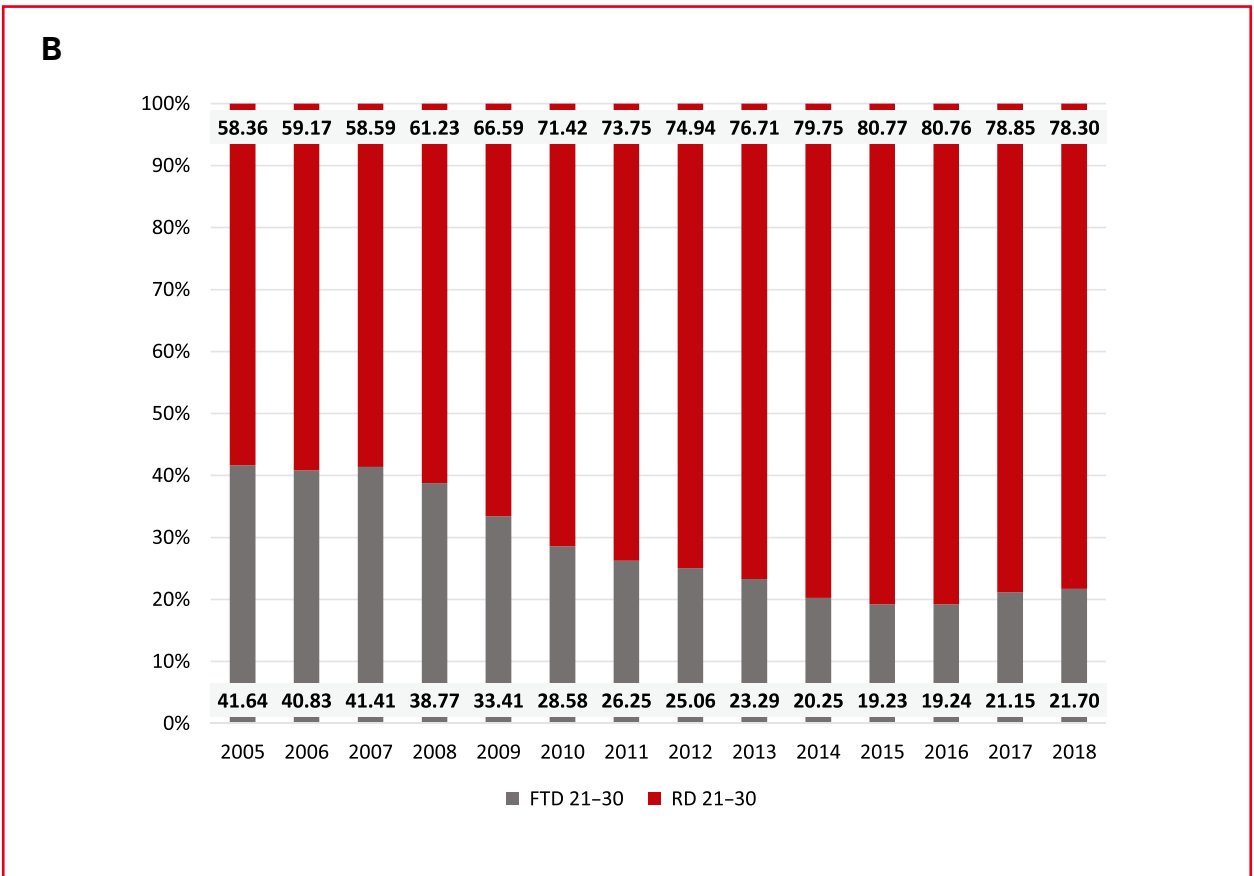
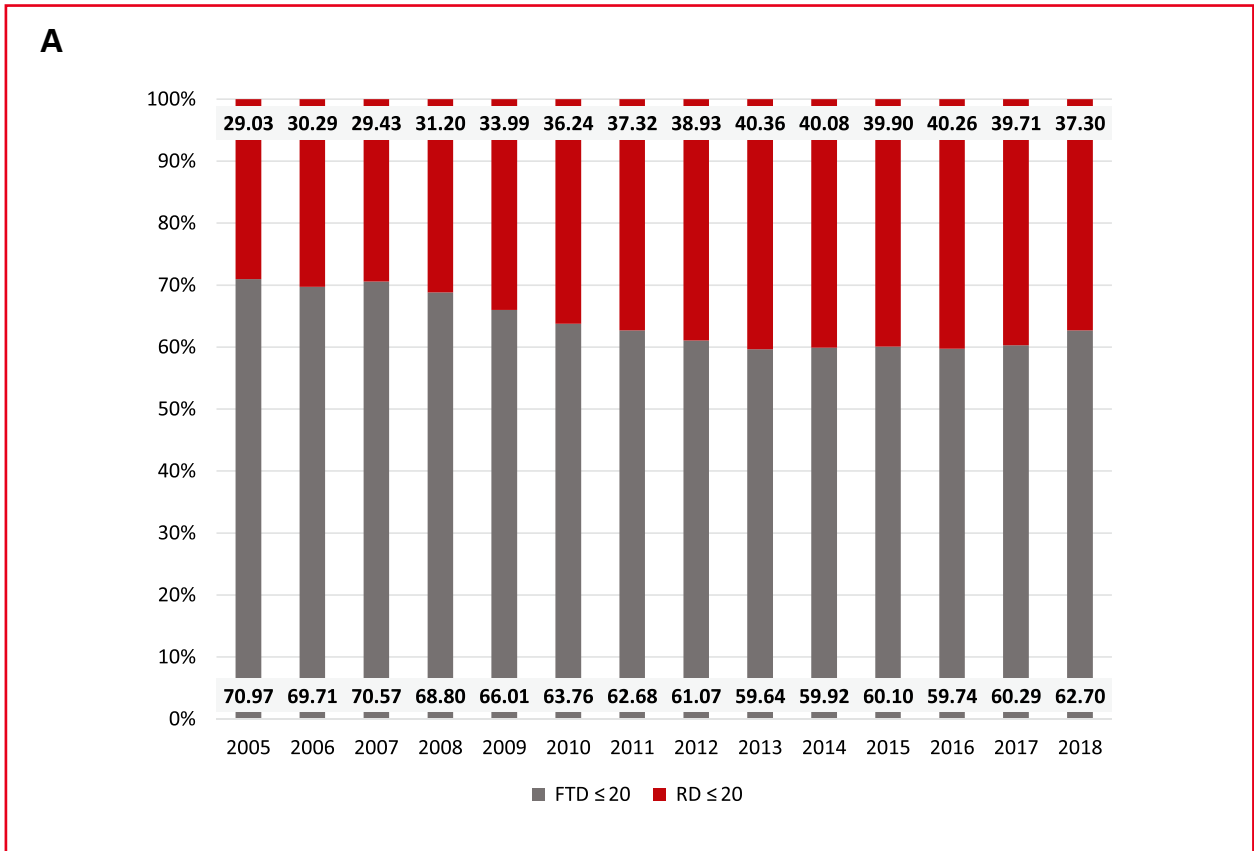
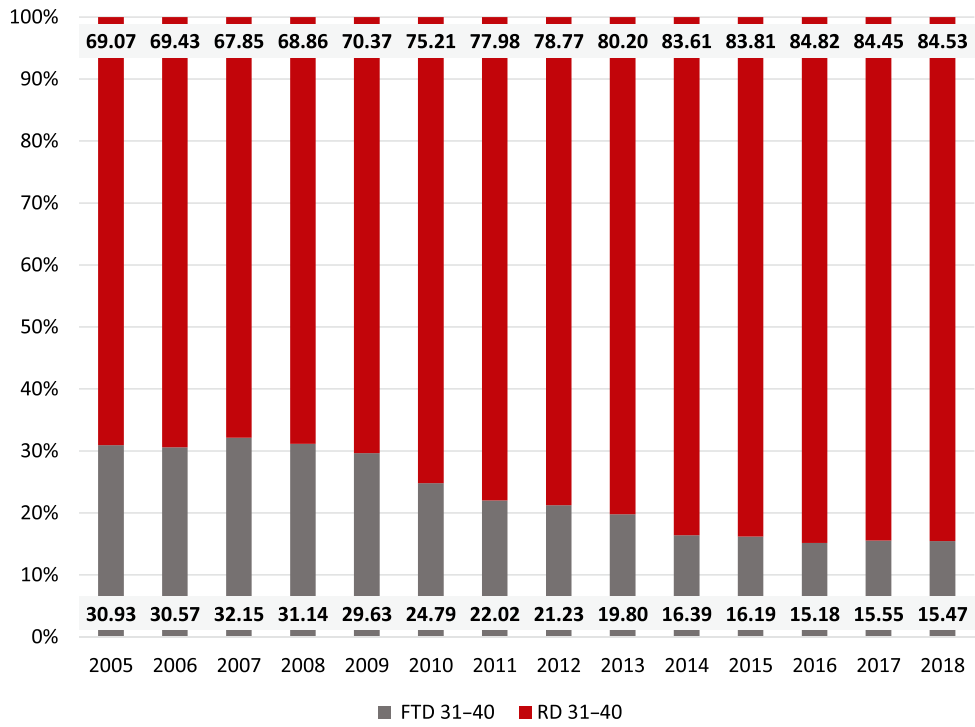


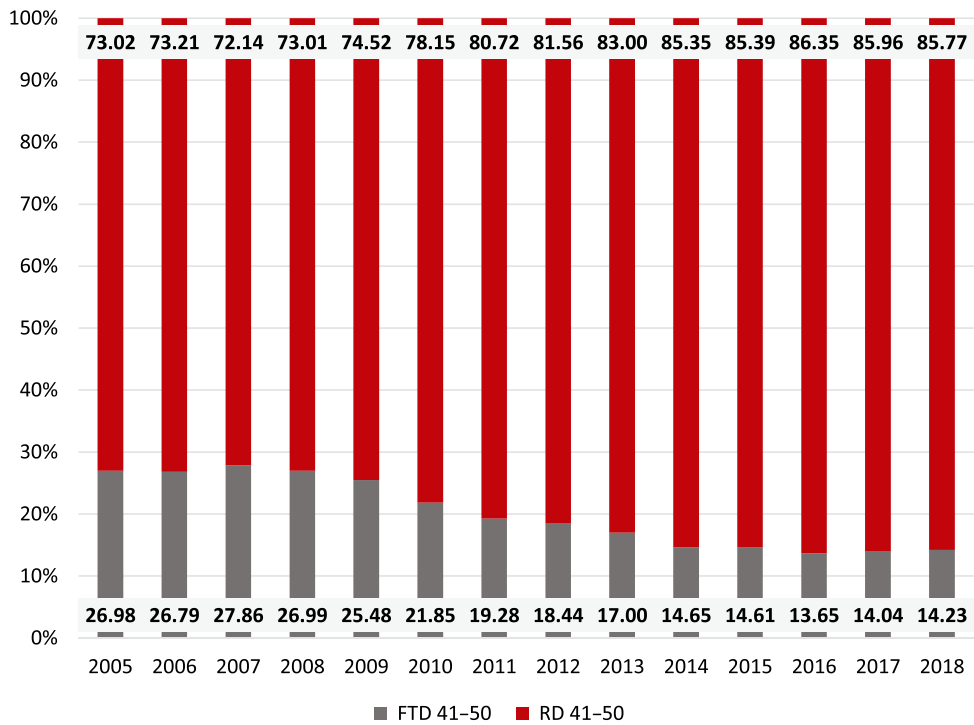
Figure 6. Frequency (%) of first-time donors (FTD) and repeat donors (RD) among Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018) among (A) females (F) and (B) males (M)



C



D



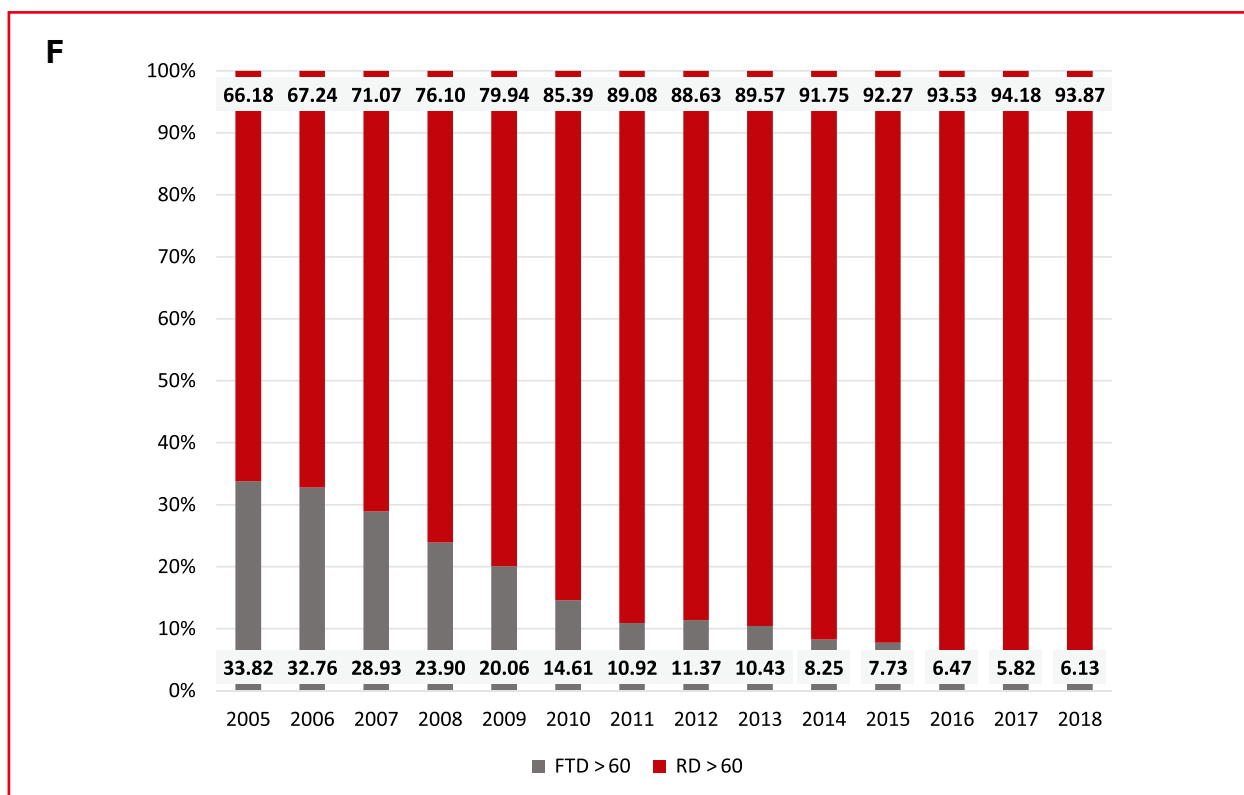
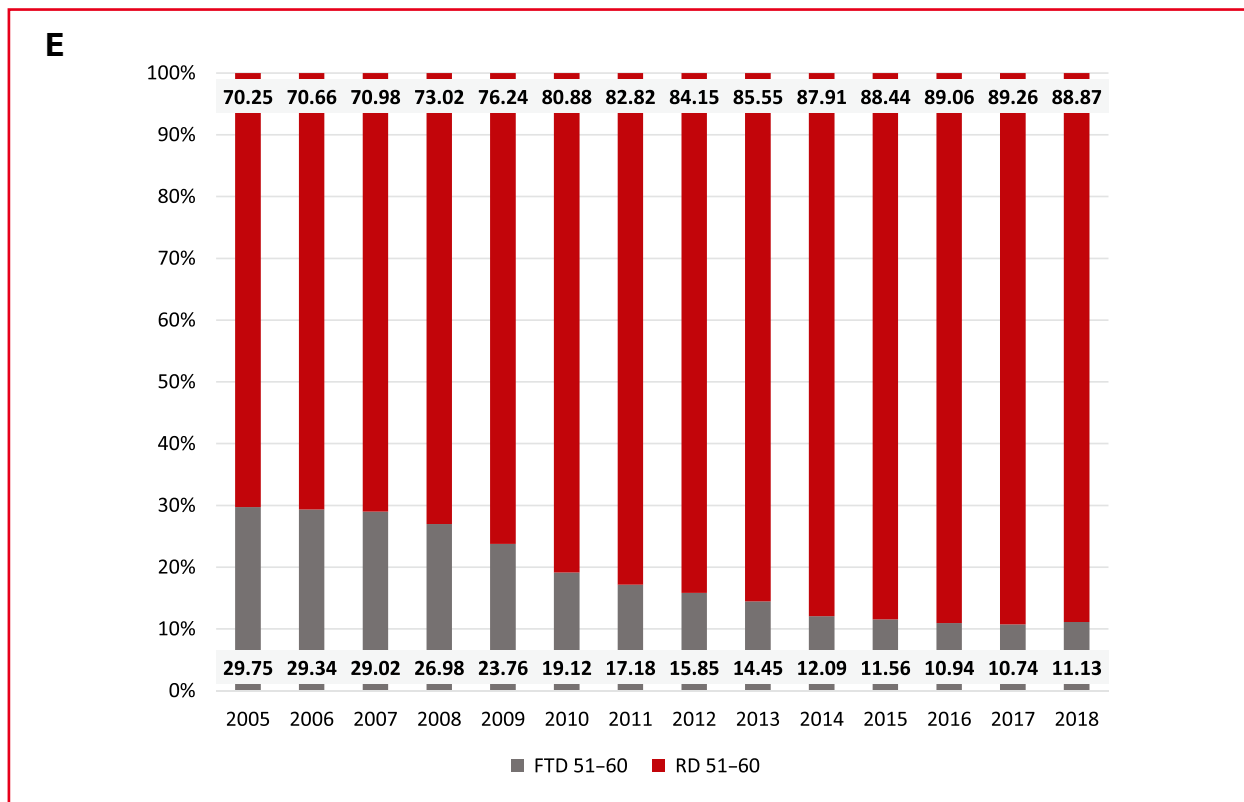


Figure 7. Frequency (%) of first-time (FTD) and repeat (RD) Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018) by age groups: (A) ≤ 20, (B) 21–30, (C) 31–40, (D) 41–50, (E) 51–60, (F) > 60

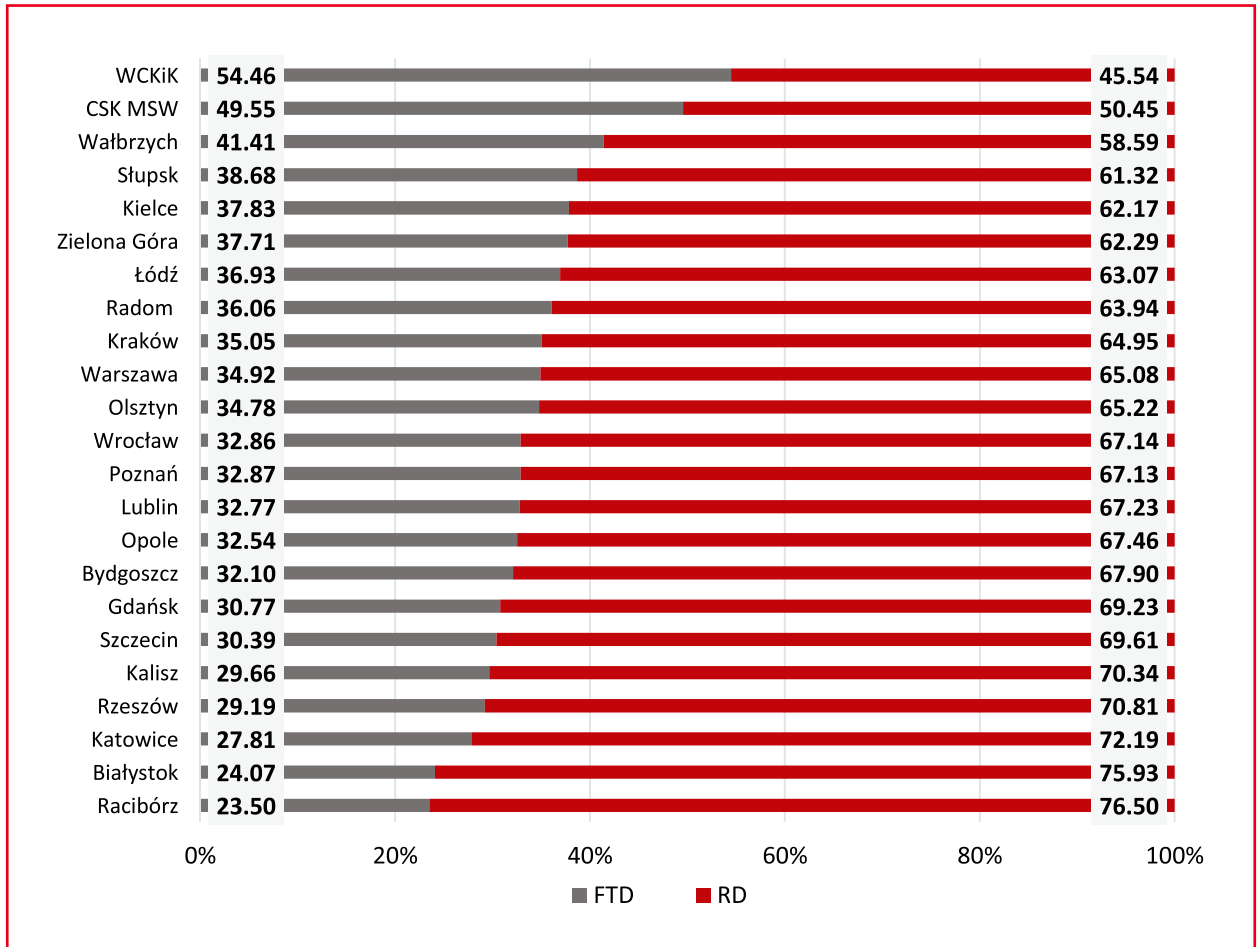


Figure 8. Frequency (%) of first-time (FTD) and repeat (RD) donors among Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018) — analysis by regions

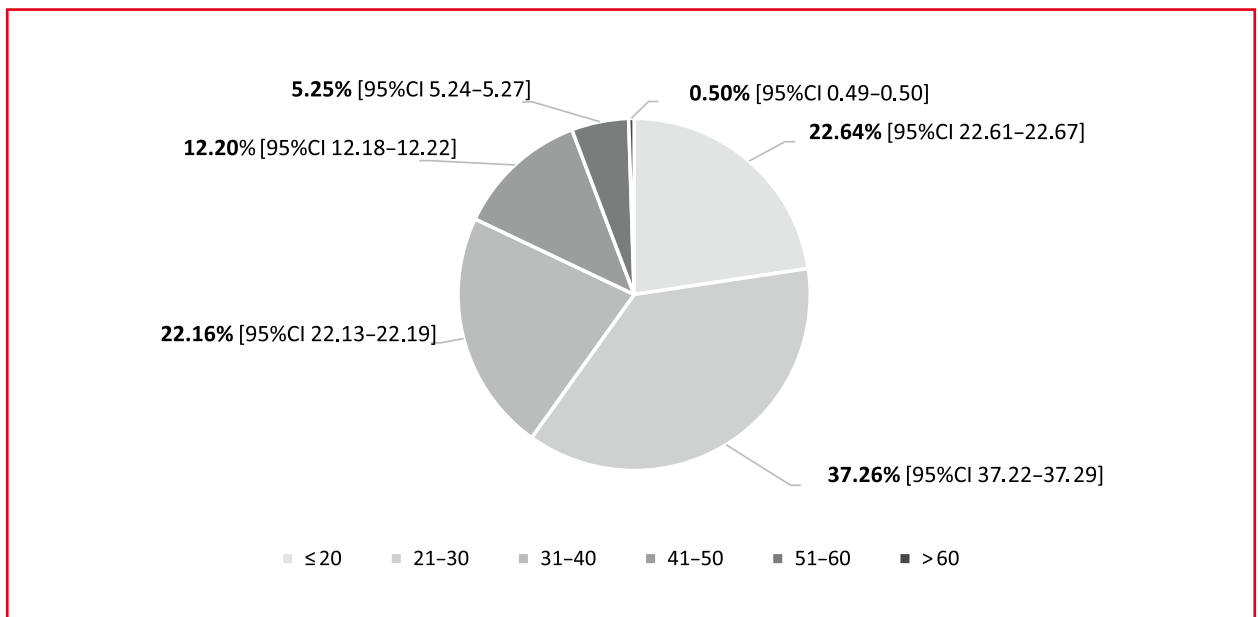


Figure 9. Frequency (%) of age groups in the population of Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018) (cumulative data); CI — confidence interval

youngest donors increased by 2–3 p.p. ($R = +1$; $p < 0.05$). At that time, a decrease was reported in the percentage of donors aged 41–50 ($p < 0.05$ for $R = -1$ and a decrease by 5.42 p.p.). After 2010, a reverse of trend was observed in the 41–50, 21–30 and ≤ 20 age groups: the percentage of the two youngest age groups decreased: ≤ 20 ($p < 0.05$ for $R = -1$; decrease by 6.3 p.p.) and 21–30 ($p < 0.05$ for $R = -0.9$; decrease by 5.3 p.p.), while an increase was reported for the 41–50 age group ($p < 0.05$ for $R = +0.9$; an increase of 4.84 p.p.). In the years 2005–2018, the changes that occurred in the two oldest age groups — 51–60 and > 60 — were the smallest, though significant ($R = -0.87$; $p < 0.05$ and $R = +1$; $p < 0.05$) respectively (Fig. 11C).

Regardless of the observation year, in men and women donors the percentage of the 21–30 age group was the highest (from 35% in 2018 to 39% in 2005). In the years 2005–2018, a decrease in the percentage of men was recorded in this age group ($p < 0.05$; $R = -0.87$), while for women the changes were insignificant ($R = -0.4$; $p > 0.05$). In the period 2005–2018, a downward trend was observed for the youngest donor group — for both for men and women donors ($p < 0.05$ for $R = -0.75$ and $p < 0.05$ for $R = -0.89$ respectively). The tendency was even more evident after 2010 ($R = -1$; $p < 0.05$ for both men and women). During each year of the observation period, the number of women donors was higher in the youngest age group than in the 31–40 age group, while for men donors this was true only until the year 2011. The percentage of 31–40-year-old blood donors systematically increased throughout the observation period, both among both men and women — by 11.51 p.p. ($p < 0.05$ for 2005 vs. 2018) and 10.05 p.p. ($p < 0.05$ for 2005 vs. 2018) respectively. The percentage of donors in the 41–50 age group decreased until 2010; for women (from 8.91% in 2006 to 7.75% in 2010) and until 2012 for men (from 15.55% in 2005 to 11.47% in 2012), then steadily increased until 2018 — to 14.12% for women and 15.71% for men. An upward trend was reported for the oldest age group of donors (both men and women) ($p < 0.05$ for $R = +1$ in men and $p < 0.05$ for $R = +0.98$ in women). In the > 60 age group, an increase in the number was reported for men ($p < 0.05$ for a change of 0.53 p.p. from 0.3% to 0.83%) and for women ($p < 0.05$ for a change of 0.24 p.p. from 0.18% to 0.42%) (Fig. 11D–E).

In the period 2005–2018, the distribution of age groups in individual BTCs was similar. With the exception of BTC in Wałbrzych and the

BTC of the Ministry of Internal Affairs and Administration, in all BTCs most donors ($> 50\%$) were ≤ 30 years old and the largest percentage of donors (31.69–44.51%) were 21–30 years old. In BTC in Radom, the highest number of blood donors, i.e. 33.92%, was ≤ 20 years old, and the second largest age group were 21–30 year olds — 29.21% ($p < 0.05$). In the BTC of the Ministry of Internal Affairs and Administration and in BTC in Wałbrzych, the percentage of blood donors in the 21–30 and 31–40 age groups was similar (29.62% and 30.13%, $p > 0.05$ and 28.20% and 28.21% $p > 0.05$ respectively). In 13/23 BTCs, the second most frequently represented age group of donors was the ≤ 20 age group (from 22.88% in Military BTC to 28.52% in Słupsk). In the remaining 7 BTCs, it was the 31–40 age group (from 22.13% in Szczecin to 25.51% in Katowice). The percentage of blood donors in the 41–50 age group ranged from 8.9% to 18.9% ($p < 0.05$), and for 51–60, from 3.8% to 8.8% in the Military BTC and BTC of the Ministry of Internal Affairs and Administration, respectively ($p < 0.05$). The lowest percentage was recorded for the eldest donors; the highest number of the eldest donors were recorded in the BTC of the Ministry of Internal Affairs and Administration (1.6%), and the lowest (0.28%) in BTC in Poznań ($p < 0.05$) (Fig. 12).

Discussion

Demographic analysis for the years 2005–2018 demonstrates that within the population of Polish donors eligible for donation there were more repeat blood donors (67%) than first-time donors, more men (74%) than women and more young people (60% aged 18–30) than older. However, over the period of the last 14 years significant changes have occurred: the percentage of women increased (Fig. 1), as did that of repeat blood donors (Fig. 5), and persons above 30 (Fig. 9). The up to date epidemiological analyses performed in the Polish BTS demonstrate significant differences between the frequency of infections in first-time donors vs. repeat donors, between men vs women donors, and between age groups. Therefore it seems that demographic changes may affect the frequency of detection of viral markers of infections in the population of blood donors [1, 9–11]. As in the USA and many European countries, also in Poland seropositive HBV, HCV and HIV infections were more often detected in first-time donors than in repeat donors [1, 3–5, 9–12]. According to WHO recommendations, the safety of transfusion

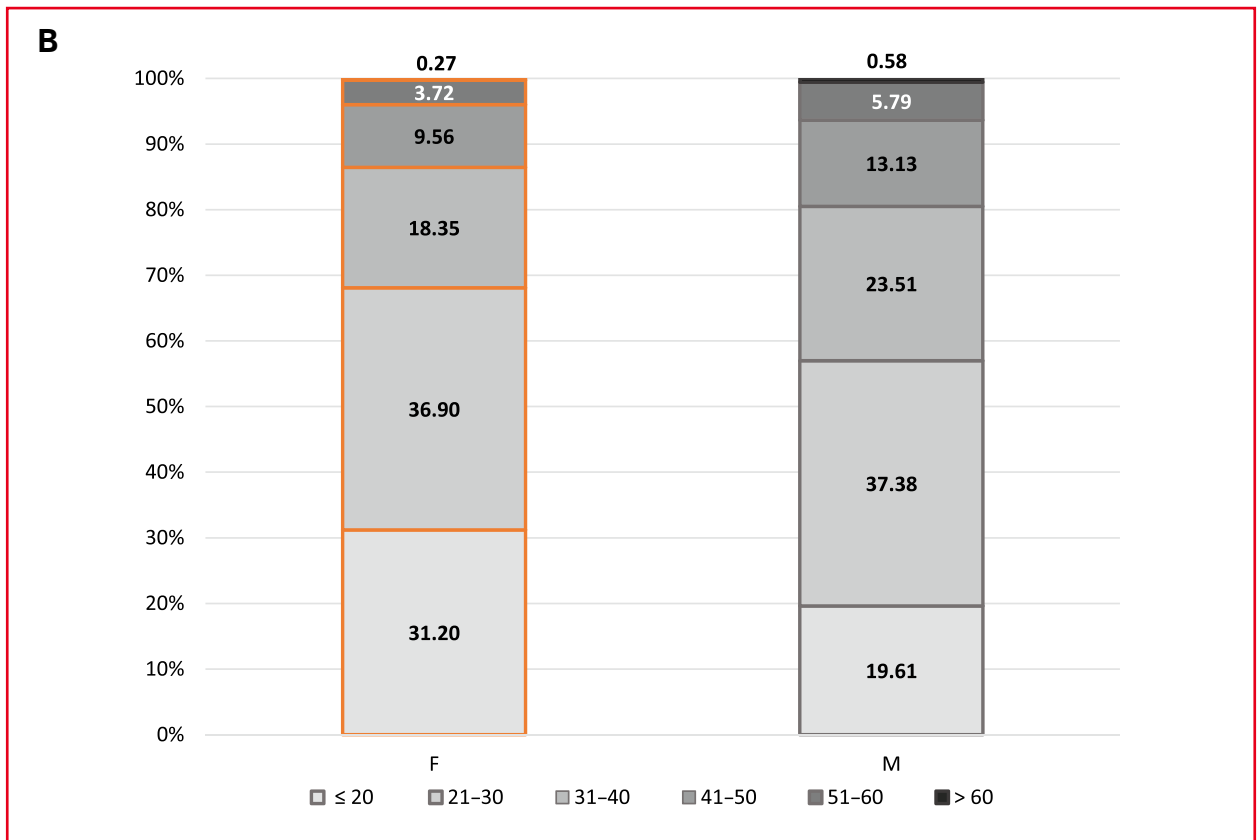
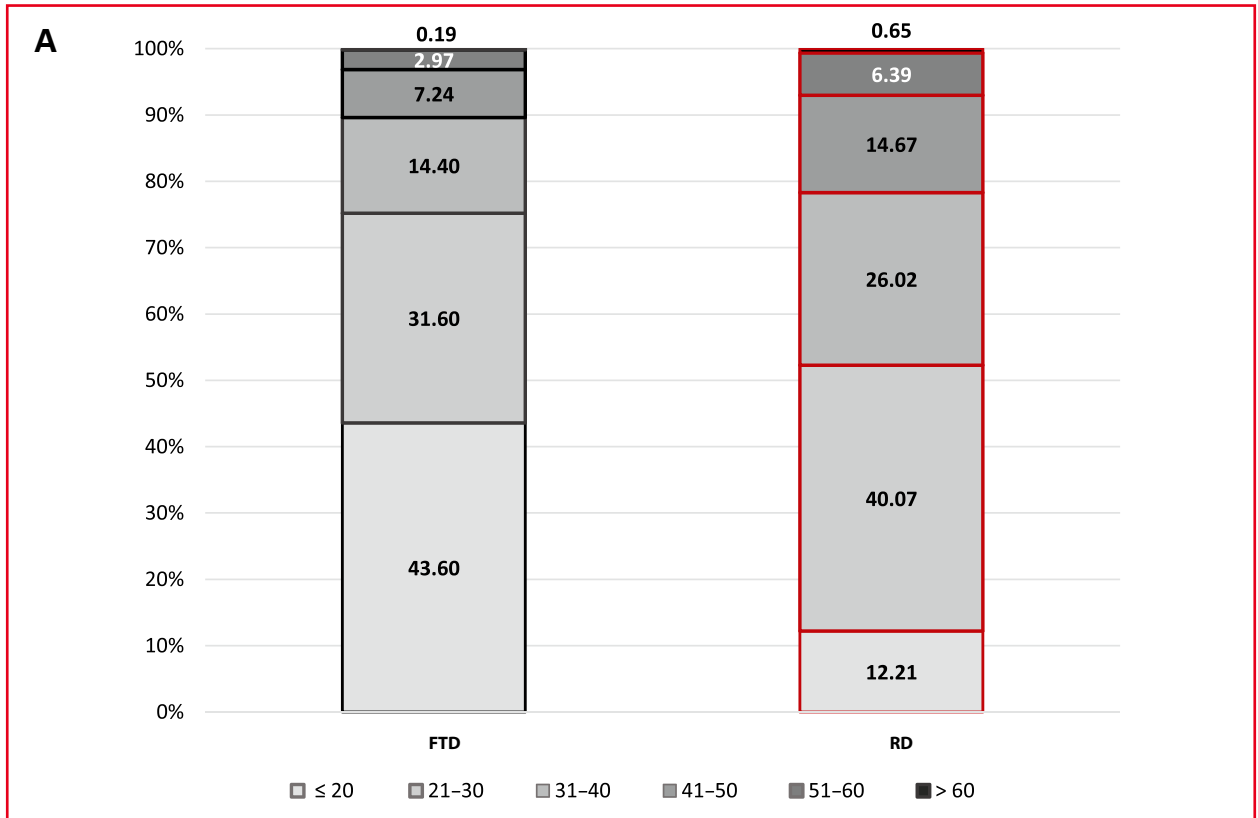
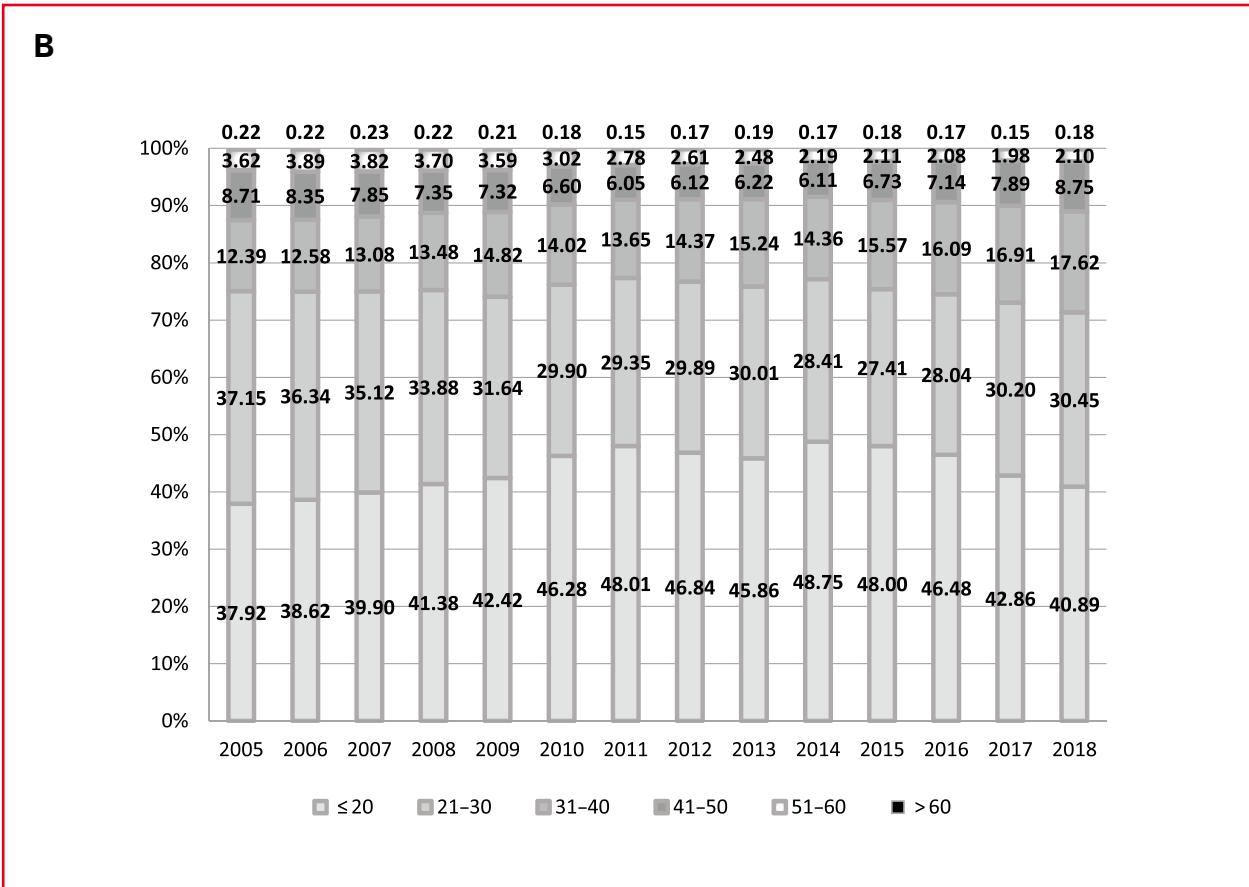
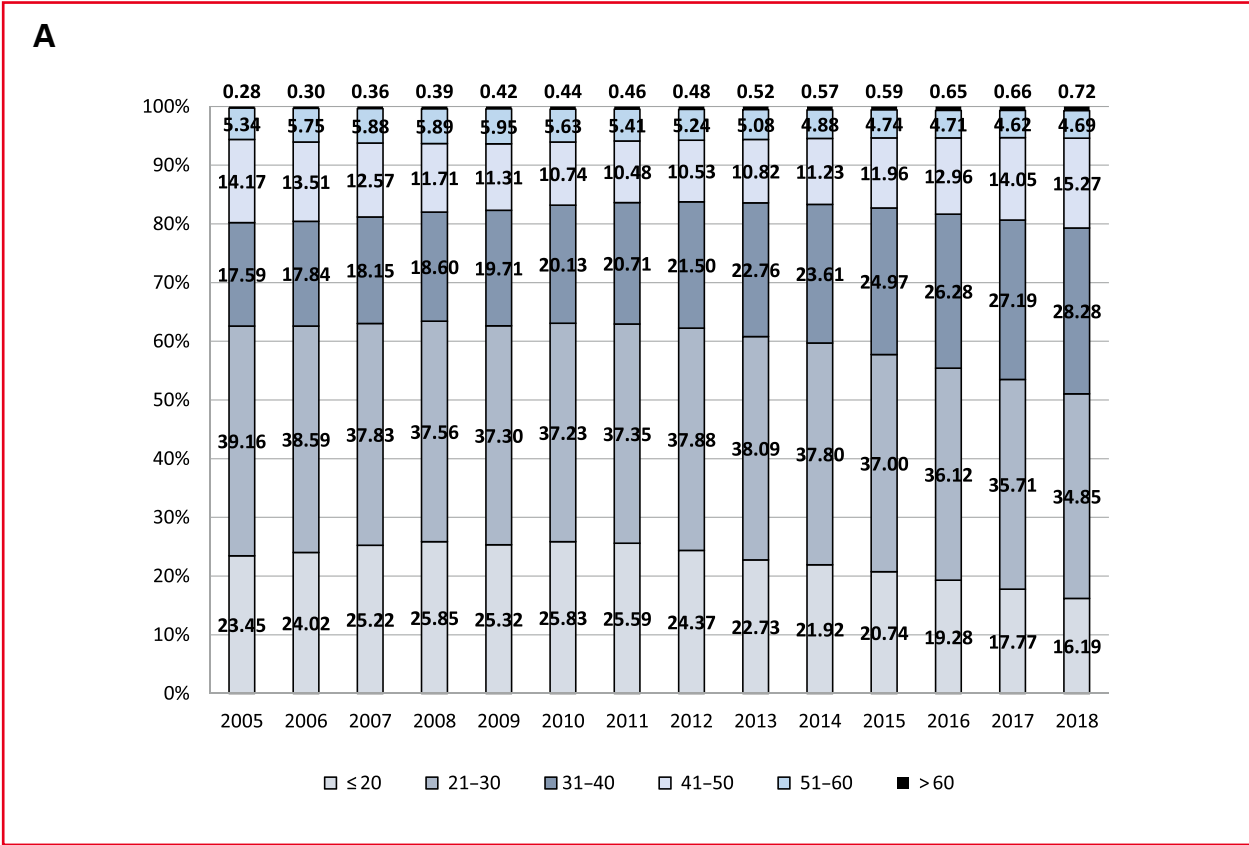
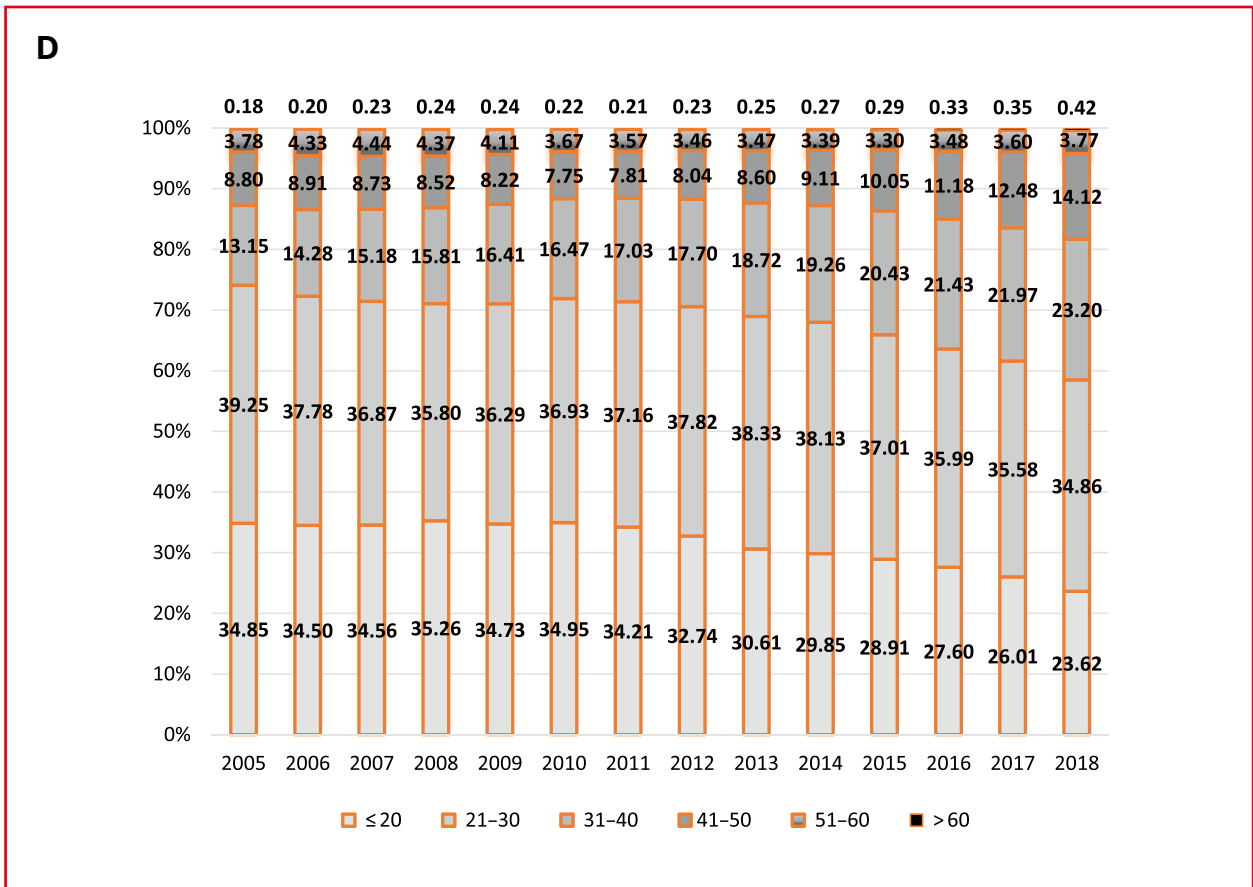
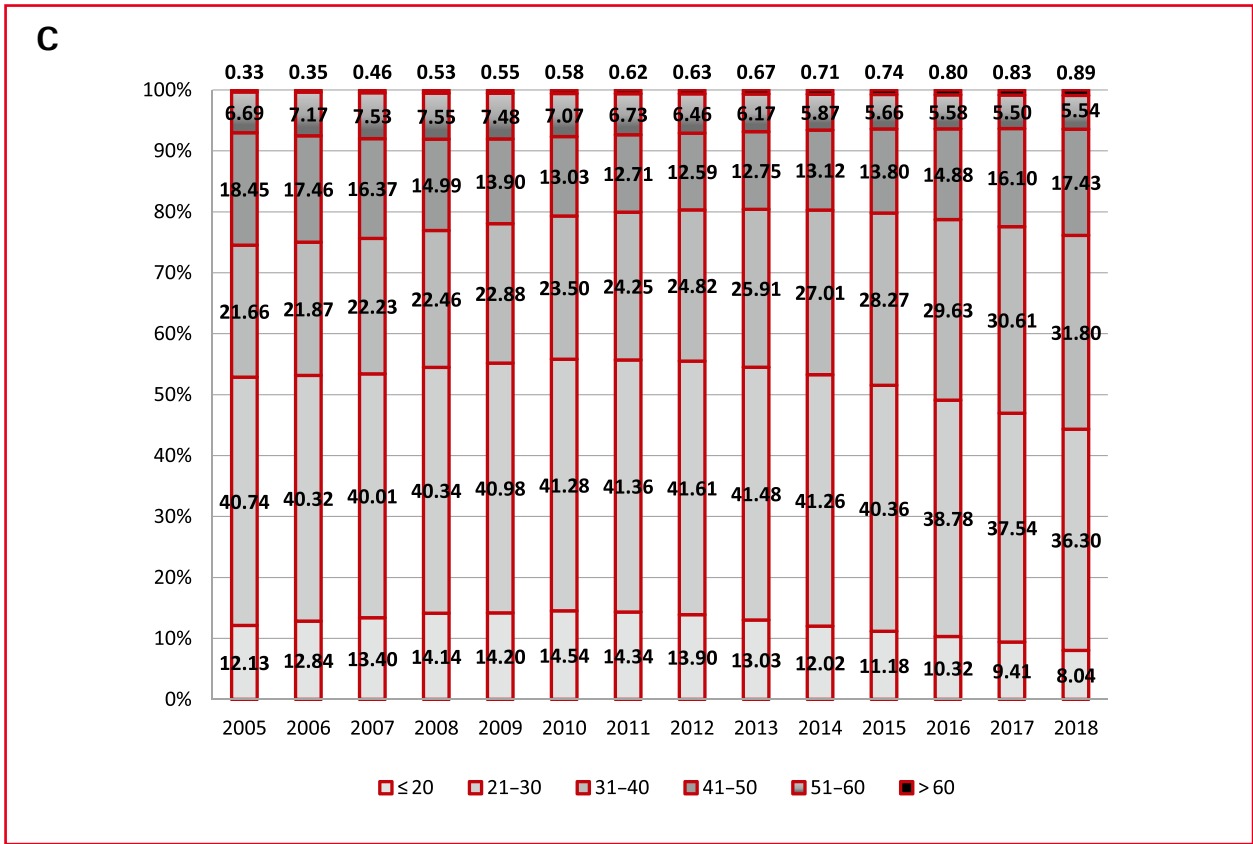


Figure 10. Age structure (%) of Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018) among: **(A)** first-time (FTD) and repeat (RD) donors as well as **(B)** females (F) and males (M)





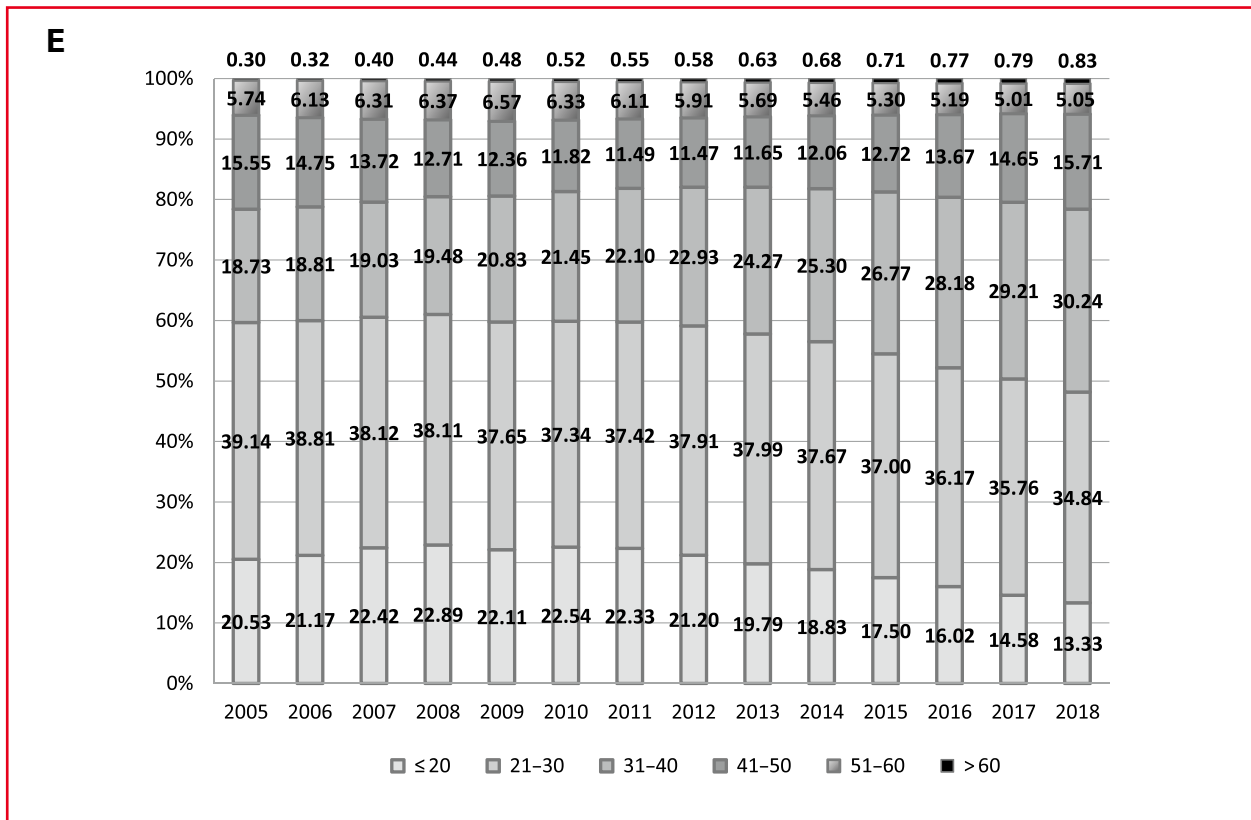


Figure 11. Change (%) in the age structure of Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018) among: (A) all donors, (B) first-time donors (FTD), (C) repeat donors (RD), (D) females (F), (E) males (M)

is strengthened through implementation of effective measures to increase the number of repeat donors [2, 13–14]. Our own results referring to the period 2005–2018, confirm the increment of this subpopulation of blood donors by 19.8 p.p. Detailed multi-center analyses also demonstrate the relationship between the epidemiological status of the region and the demographics of blood donors [3–5]. So far, there have been no analyses of the impact of demographic changes on the frequency of transfusion-transmitted infections in the Polish BTS.

In 2005–2015, the average frequency of seropositive HBV and HIV infections was higher for men than for women donors (OR = 1.38 [1.32–1.45], $p < 0.05$ and OR = 3.7 [2.7–5.2], respectively, $p < 0.05$). The rate of seropositive infections was higher for first-time donors than repeat blood donors as regards HBV (OR = 90.9 [79.3–104.4]), HCV (OR = 22.5 [20.6–24.5]), and HIV (OR = 1.3 [1.1–1.6]) [9–11]. The downward trend in the percentage of men qualified for donation observed in this study may, at least partially, explain the improvement in the epidemiological situation in

terms of HBV and HIV [10–11]. The observed lower frequency of infection for all three viruses may in turn be attributed to the decrease in the number of first-time donors.

It is worth mentioning that the relationship between demographics of blood donors and the epidemiology of transfusion-transmitted infections may result from preventive measures targeted at specific age groups. For instance, we believe that the decrease in the rate of seropositive HBV infection from 264.5/100,000 in 2005 to 53.1/100,000 in 2015 [11] resulted, mainly from implementation of mandatory vaccination against hepatitis B (EPI, *Expanded Program on Immunization*). In Poland, vaccines against HBV infection, have been administered since 1994 to professionals in everyday contact with human blood. Since 1996 vaccines became obligatory for all newborns and since 2000 to 2011 for person aged 14 [15]. As observed by Kopacz et al, the protective effect of HBV vaccine is demonstrated by the highest (21-fold) decrease in the frequency of HBV infections in the ≤ 20 age group of blood donors [11]. For this youngest group of donors hepatitis B vaccine was obligatorily at the

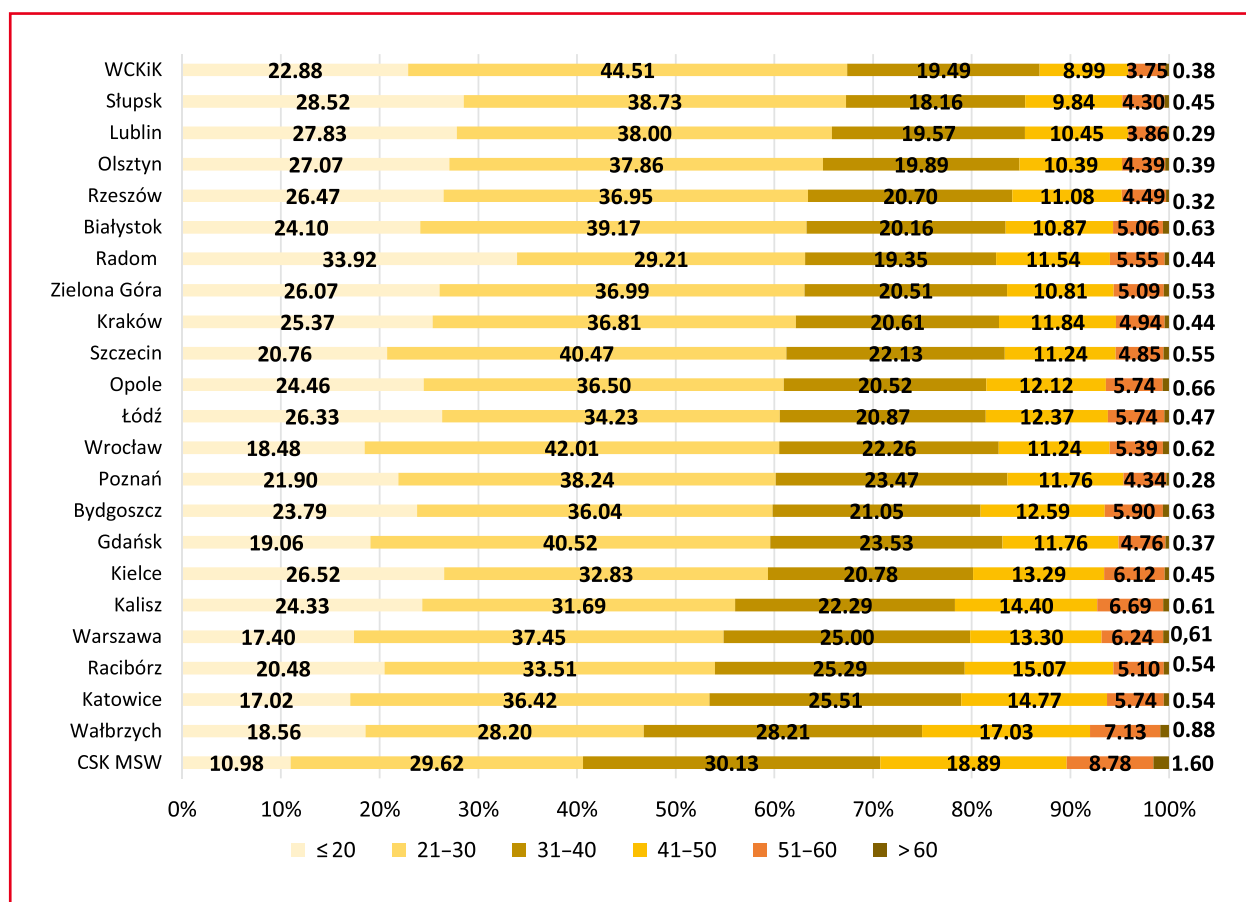


Figure 12. Age structure (%) of Polish donors found eligible for donation and subjected to screening for transfusion-transmitted infectious markers (2005–2018) in individual BTCs (cumulative data)

age of 14, and since 2014, at infancy. The hepatitis HBV vaccine significantly reduced the risk of HBV infection as confirmed by the decrease in the frequency of HBV infections in the general population of Poland (analogous period of observation) and this is particularly true for the youngest [16]. A similar reduction in the incidence rate and prevalence of HBV has been reported in other countries where HBV vaccination is obligatory [17]. All newborns have been vaccinated against hepatitis B as of 1996, it should therefore be expected that the younger the population of blood donors, the lower the frequency of HBsAg detection. Unfortunately, our own analyses as well as the study of A. Mikołowska et al. referring to the years 2012 and 2011 point to a downward trend for the frequency and the number of donors from the age groups that were obligatorily vaccinated with hepatitis B vaccine in infancy (0–1–6 months) [18, 19].

On the other hand, the increase in the frequency of seropositive HCV infections observed in Poland in the years 2005–2009 (from 146 to

367/100,000 blood donors), and then the decrease to 49/100,000 in 2015 [9] may have been caused by the initial increase in the percentage of the youngest age group of first-time blood donors (until 2010, HCV infections were most often detected in these donors), and then the decrease (Fig. 11B). The thesis may be supported by the fact that in the 2005–2018 period, there was no significant decrease in the incidence rate in the Polish population (the level of 5–7/100,000 is maintained), while the frequency of infections detected in people below 24 was observed to decrease [20–22]. The likely reason for the decrease in the frequency of HCV infections in blood donors seems to be the implementation (since 1980ies) of strategies effective for interrupting the transmission routes of HBV and HCV viruses (i.e. the use of disposable equipment, sterilization of medical devices, identification and treatment of patients with hepatitis C) as well as the observed decrease in the number of first-time blood donors.

In the years 2005–2015, Kubicka-Russel et al. demonstrated a statistically insignificant upward trend for the frequency of seropositive HIV infections [10]. This epidemiological tendency may be related to the increase in the percentage of blood donors aged 21–40, where the highest number of HIV infections were detected. In turn, no decrease in the incidence rate of HIV infections along with a decrease in the number of first-time blood donors may be explained by the fact that the largest decrease was recorded in the youngest age group, in which HIV infections are not as frequent as in people from the next two age groups.

The observed relationship between donor demographics and the frequency of infections in Polish BTS [1, 9–11] may help to encourage to donate the groups of blood donors with the lowest TT-risk. Keeping in mind that seropositive HBV and HIV infections are most common in first-time blood donors and in men, it seems that increasing the percentage of repeat blood donors and women would contribute to the reduction of infection frequency with these viruses in blood donors. The higher rate of HCV, HBV and HIV infection in first-time donors vs. repeat donors confirms that BTS should be based on repeat blood donation. Unlike HBV and HIV, HCV infections have been detected more frequently in women, so increasing the number of women-donors may not necessarily contribute to strengthening blood safety. Polish epidemiological analyses indicate that the highest infections rate were in age groups of donors: HCV ≤ 20 , HIV 21–40, HBV ≤ 20 until 2014; from 2015, the rate of HBV infection was the lowest in the

≤ 20 age group. The highest rates of HBV, HCV and HIV infection for individual age groups might suggest that the transfusion-transmission safety of donated blood could be strengthened by encouraging particular age groups to donate. It is however, very difficult to identify age groups that are “free” for all three viruses, therefore it is extremely important to ensure blood safety through: educating donors to avoid risky behaviour and exposure to infection, rigorous eligibility procedure as well as serological and molecular screening tests.

The data reported by The Chief Statistical Office (GUS) for the consecutive years of the 2010–2018 period shows a similar percentage of men (approximately 49.7%) and women (approximately 50.3%) in the Polish population of 18–65 (age of most blood donors). (Supplementary material Fig. 13). GUS data present the following distribution of 18–65 years old Polish population 25%, 65% and 10% in age groups 18–30, 31–60 and 61–65 age groups, respectively [23] (Supplementary material Fig. 14). When we compare the GUS statistical data with our own observations (74% men, 26% women, 60% donors ≤ 30 ; donors by age groups: from 37% in 21–30 age group to 0.5% in the > 60 age group, Fig. 9), it follows that the population of blood donors screened for infectious diseases is not representative for the general Polish population of 18–65 year olds. In her study A. Mikołowska reports that only about 3% of the general working-age population volunteered to donate blood in the period under analysis [21]. According to GUS, in the period 2010–2018, the percentage of Polish citizens aged > 60 , 41–50 and

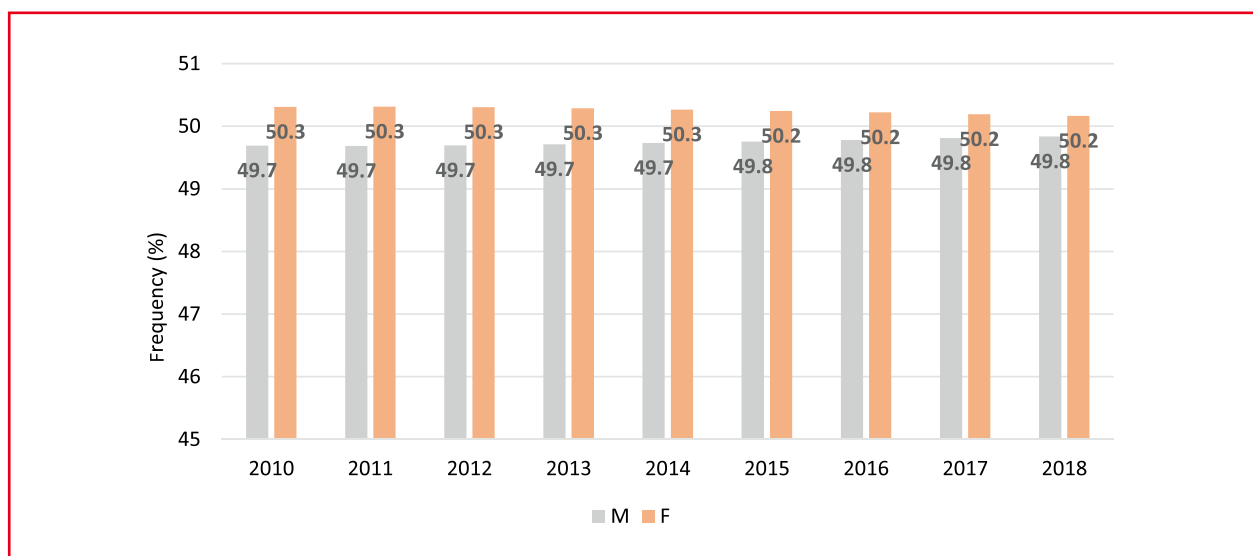


Figure 13. Frequency (%) of females (F) and males (M) in the Polish population aged 18–65 in the years 2010–2018 (RAPORTDEM_GUS [23])

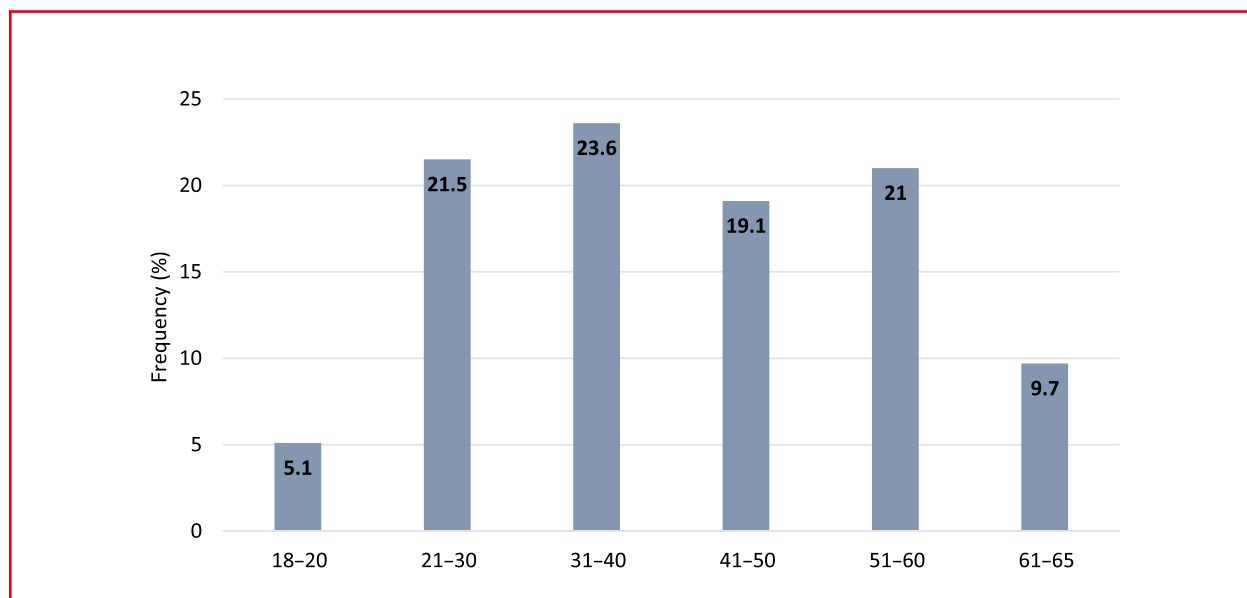


Figure 14. Frequency (%) of age groups in the Polish population aged 18–65 in the years 2010–2018 (RAPORTDEM_GUS [23])

31–40 years increased, while the percentage of citizens decreased in the age groups 51–60, 21–30 and 18–20. Trends in the general population are consistent with the trends observed in BTS (Fig. 11A), they do not however reflect the scale of change. For example, the increment in the percentage of the Polish population aged > 60 was estimated at 3 p.p., while that of donors in this age group at < 0.3 p.p. It may therefore seem that the trends observed for the general population may be predictive for the demographic trends in BTS. However, the trends observed in BTS can be translated to the general population with utmost caution taking into account the differences in the percentage of men and women as well as age groups between the general population and the population of blood donors screened for transfusion-transmitted infections.

Conclusions

The 2005–2018 period witnessed significant demographic changes in the population of Polish donors found eligible for donation of blood and blood components i.e. the number of women donors and repeat donors increased, with benefit for transfusion safety. The percentage of donors ≤ 30 oscillated around 61% until 2013, then decreased by about 2 p.p./year. This points to the aging trend in the population.

Conflict of interest: none declared

References

1. Grabarczyk P, Kopacz A, Sulkowska E, et al. Ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez transfuzje w Polsce. *Acta Haematol Pol.* 2017; 48(3): 174–182, doi: [10.1016/j.achaem.2017.07.006](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.006), indexed in Pubmed: [32226060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226060/).
2. World Health Organization. Guidelines on Estimation of Residual Risk of HIV, HBV or HCV Infections via Cellular Blood Components and Plasma. WHO. 2017; (www.who.int).
3. Bruhn R, Lelie N, Custer B, et al. International NAT Study Group. Prevalence of human immunodeficiency virus RNA and antibody in first-time, lapsed, and repeat blood donations across five international regions and relative efficacy of alternative screening scenarios. *Transfusion.* 2013; 53(10 Pt 2): 2399–2412, doi: [10.1111/trf.12299](https://doi.org/10.1111/trf.12299), indexed in Pubmed: [23782054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782054/).
4. Bruhn R, Lelie N, Busch M, et al. International NAT Study Group. Relative efficacy of nucleic acid amplification testing and serologic screening in preventing hepatitis C virus transmission risk in seven international regions. *Transfusion.* 2015; 55(6): 1195–1205, doi: [10.1111/trf.13024](https://doi.org/10.1111/trf.13024), indexed in Pubmed: [25727549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25727549/).
5. Dodd RY, Crowder LA, Haynes JM, et al. Screening blood donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-year trends in prevalence, incidence, and residual risk, 2007 to 2016. *Transfus Med Rev.* 2020; 34(2): 81–93, doi: [10.1016/j.tmr.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.001), indexed in Pubmed: [32178888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178888/).
6. Goldman M, Steele WR, Di Angelantonio E, et al. Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative (BEST) Investigators. Comparison of donor and general population demographics over time: a BEST Collaborative group study. *Transfusion.* 2017; 57(10): 2469–2476, doi: [10.1111/trf.14307](https://doi.org/10.1111/trf.14307), indexed in Pubmed: [28871601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871601/).
7. Główny Urząd Statystyczny. Obszary tematyczne. Ludność. Ludność w gminach według stanu w dniu 31.12.2011 r. – bilans

- opracowany w oparciu o wyniki NSP 2011. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-w-gminach-wedlug-stanu-w-dniu-31-12-2011-r-bilans-opracowany-w-oparciu-o-wyniki-nsp-2011,2,1.html> [online].
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2021 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi. (Dz. U. z 2021r. poz. 28).
 9. Sulowska E, Kubicka-Russel D, Kopacz A, et al. i Polska Grupa ds. Badań Czynniki Zakaźnych u Dawców Krwi w Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Wykrywanie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) w trakcie badań przeglądowych dawców krwi w latach 2005-2015. *Acta Haematol Pol.* 2017; 1: 187.
 10. Kubicka-Russel D, Kopacz A, Tkaczuk K, et al. Wykrywanie zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) u dawców krwi w Polsce w latach 2005-2015. *Acta Haematol Pol.* 2017; 1: 188.
 11. Kopacz A, Kubicka-Russel D, Tkaczuk K, et al. Wykrywanie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B u dawców krwi w Polsce w latach 2005-2015. *Acta Haematol Pol.* 2017; 1: 187.
 12. Seyfried H, Brojer E, Grabarczyk P, et al. Analiza częstości wykrywania markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u polskich dawców krwi w latach 1994-2003. *Przegl Epidemiol.* 2005; 59(4): 807–814, indexed in Pubmed: [16729421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16729421/).
 13. Rosiek A, Dzieciatkowska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2008 roku. *J Transf Med.* 2009; 2(4): 243–252.
 14. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku. *J Transf Med.* 2019; 12(4): 127–143.
 15. Brojer E, Grabarczyk P. Czynniki zakaźne istotne w transfuzjologii. Fundacja Pro Pharmacia Futura. 2015; 4: 26.
 16. Wiktor A, Stępień M, Piwowarow K, et al. [Hepatitis B in Poland in 2010]. *Przegl Epidemiol.* 2012; 66(2): 277–285, indexed in Pubmed: [23101217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23101217/).
 17. Ginzberg D, Wong RJ, Gish R. Global HBV burden: guesstimates and facts. *Hepato Int.* 2018; 12(4): 315–329, doi: [10.1007/s12072-018-9884-8](https://doi.org/10.1007/s12072-018-9884-8), indexed in Pubmed: [30054801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054801/).
 18. Mikołowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospective analysis of selected aspects of public blood transfusion service as a starting point for assessment of the status of transfusion medicine in Poland Part 1: Demographic characteristics of the donor population reporting for blood donation. *J Transf Med.* 2020; 13(1): 67–103, doi: [10.5603/jtm.2020.0002](https://doi.org/10.5603/jtm.2020.0002).
 19. Mikołowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospective analysis of selected aspects of public blood transfusion service activities as a starting point for assessment of the status of transfusion medicine in Poland. Part 2: Demographic characteristics of the population who donated blood/blood com. *J Transf Med.* 2021; 14(3): 93–110, doi: [10.5603/jtm.2021.0007](https://doi.org/10.5603/jtm.2021.0007).
 20. Rosińska M, Czarkowski MP. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2005 roku. *Przegl Epidemiol.* 2007; 61(2): 281–286, indexed in Pubmed: [17956043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17956043/).
 21. Rosińska M, Stępień M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2009 roku. *Przegl Epidemiol.* 2011; 65(2): 265–269, indexed in Pubmed: [21913472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21913472/).
 22. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2018. *Przegl Epidemiol.* 2020; 74(2): 209–222, doi: [10.32394/pe.74.17](https://doi.org/10.32394/pe.74.17), indexed in Pubmed: [33112105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33112105/).
 23. Główny Urząd Statystyczny. Bazy danych. Demografia. Platforma Analityczna SWAiD. Ludność według płci i pojedynczych roczników wieku (stan na dzień 31.12.2010-31.12.2018) http://swaid.stat.gov.pl/Demografia_dashboards/Raporty_predefiniowane/RAP_DBDEM_2.aspx [online].

Zmiany demograficzne obserwowane w grupie polskich dawców zakwalifikowanych do oddania krwi i objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych w latach 2005–2018

Dorota Kubicka-Russel¹ , Aneta Kopacz¹ , Ewa Sulkowska¹ ,
 Magdalena Łętowska² , Piotr Grabarczyk¹ 

¹Zakład Wirusologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kubicka-Russel D, Kopacz A, Sulkowska E et al. Demographic changes in the Polish blood donors eligible for blood donation and screened for transfusion-transmitted infections (2005–2018). *J Transf Med* 2023; 16 (2): 39–64. DOI: 10.5603/JTM.2023.0005.
 Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Wstęp: *Dotychczas wykazano, że częstość zakażeń wśród dawców zakwalifikowanych do oddania krwi i objętych badaniami przeglądowymi, a w konsekwencji ryzyko powikłań potransfuzyjnych wiążą się z charakterystyką demograficzną dawców.*

Celem pracy było ustalenie zmian demograficznych wśród polskich dawców zakwalifikowanych w latach 2005–2018 do oddania krwi i objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych. Uzyskane wyniki interpretowano w kontekście bezpieczeństwa transfuzji, a zwłaszcza ryzyka przenoszenia czynników zakaźnych przez krew.

Materiał i metody: *Analizowano dane gromadzone między innymi do oceny epidemiologii czynników zakaźnych przenoszonych przez krew: liczbę przebadanych dawców zakwalifikowanych do oddania krwi z podziałem na płeć, dawców pierwszorazowych i wielokrotnych oraz grupy wiekowe (≤ 20 , 21–30, 31–40, 41–50, 51–60 i > 60 lat). Częstość (frakcję) wyrażano w procentach z 95-procentowym przedziałem ufności [95%CI], a różnice za pomocą punktu procentowego (p.p.). Istotność różnic ($p < 0,05$) weryfikowano za pomocą testu Chi-kwadrat, do oceny trendu stosowano współczynnik korelacji Spearmana (R).*

Wyniki: *Większość dawców stanowili mężczyźni (średnio 74,07%), jednak w latach 2005–2012 udział kobiet wzrósł o 7 p.p. do 27,42% [27,30–27,53%] ($p < 0,05$); wśród dawców pierwszorazowych o 10,58 p.p., a wielokrotnych o 7,19 p.p. Największy udział kobiet obserwowano wśród najmłodszych dawców (36,02% [35,95–36,09%]), a najniższy wśród najstarszych dawców (14,14% [13,80–14,48%]) (różnica 21,88 p.p.; $p < 0,05$). Większość dawców krwi*

Adres do korespondencji: mgr Dorota Kubicka-Russel, Zakład Wirusologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Chocimska 5, 00–791 Warszawa, e-mail: drussel@ihit.waw.pl

Nadesłano: 13.01.2023

Przyjęto do druku: 11.05.2023

Data pierwszej publikacji: 28.06.2023

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

stanowili dawcy wielokrotni (średnio 66,78%). Udział dawców wielokrotnych wzrósł łącznie o 19,83 p.p. ($p < 0,05$): o 20,6 p.p. u mężczyzn i 21,15 p.p. u kobiet (dla obu grup $p < 0,05$). We wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem dawców najmłodszych, większość ($p < 0,05$) stanowili dawcy wielokrotni. Udział dawców wielokrotnych rósł w kolejnych grupach wiekowych — od 36% u najmłodszych (≤ 20 lat) do 87% u dawców najstarszych (> 60 lat). Udział dawców w wieku > 40 lat zwiększył się o 11,58 p.p. od 37,38% do 48,96%.

Wnioski: W latach 2005–2018 obserwowano istotne zmiany demograficzne w grupie polskich dawców zakwalifikowanych do oddania krwi i objętych badaniami przeglądowymi, m.in. wzrósł udział kobiet oraz dawców wielokrotnych, co z punktu widzenia bezpieczeństwa transfuzji jest zjawiskiem korzystnym.

Słowa kluczowe: dawcy zakwalifikowani do oddania krwi, zmiany demograficzne, struktura wiekowa, dawcy pierwszorazowi, dawcy wielokrotni, płeć, badania przeglądowe

J. Transf. Med. 2023; 16: 65–90

Wstęp

W celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych wraz z krwią i jej składnikami w krwiodawstwie wprowadzono badania markerów zakażeń wirusowych przed każdą donacją. Tego typu działania w Polsce rozpoczęto na początku lat 70. XX wieku wraz z sukcesywnym wprowadzaniem badań antygeny HBs u dawców krwi. Od 1987 roku wszyscy dawcy są badani na obecność przeciwciał anti-HIV, a od 1994 roku — anti-HCV. Przełom minionego i początek obecnego stulecia stał pod znakiem wprowadzania badań przeglądowych metodami biologii molekularnej. W 1999 roku rozpoczęto badania RNA HCV u dawców osocza przeznaczonego do frakcjonowania, a od 2002 roku objęto nimi wszystkich dawców. W 2005 roku wprowadzono obowiązkowe badania RNA HIV i DNA HBV u wszystkich dawców [1]. Charakterystyka demograficzna dawców krwi ma istotny związek z bezpieczeństwem przetoczeń krwi i jej składników. Wiadomo, że częstość wykrywania czynników zakaźnych przenoszonych przez krew jest inna w zależności od płci, wieku, a także kategorii dawcy — zazwyczaj u dawców pierwszorazowych jest wyższa niż u dawców wielokrotnych [1–5]. Dlatego zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) krwiodawstwo powinno głównie polegać na dawcach wielokrotnych, których krew jest uznawana za bezpieczniejszą [2]. Jednocześnie wiadomo, że charakterystyka demograficzna w różnych krajach jest odmienna, a różni się nawet w zależności od regionu [5–7]. Należy również brać pod uwagę, że parametry demograficzne dawców, proporcja dawców pierwszorazowych do wielokrotnych mogą

ulegać zmianie. Przykładem związku demografii z epidemiologią czynników zakaźnych u dawców są wyniki analiz częstości zakażeń w grupach wiekowych. Na przykład zauważono, że w Polsce w latach 2005–2015 zakażenia HBV i HCV najczęściej wykrywano u najmłodszych dawców, a HIV w grupie 21–40 lat, istotnie częściej wśród dawców pierwszorazowych niż wielokrotnych oraz częściej u mężczyzn niż u kobiet [1]. Charakterystyka demograficzna dawców oraz znajomość trendów może ułatwić zachęcanie do oddawania krwi osób zaliczanych do grup obciążonych mniejszym ryzykiem zakażenia czynnikiem zakaźnym przenoszonym przez krew.

Cel pracy

Celem pracy była ocena zmian parametrów demograficznych polskich dawców krwi objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych w Polsce w latach 2005–2018. Uzyskane wyniki interpretowano w kontekście bezpieczeństwa transfuzji, a zwłaszcza ryzyka przenoszenia czynników zakaźnych przez krew.

Materiał i metody

Analizę demograficzną przeprowadzono z wykorzystaniem danych gromadzonych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHiT) do monitorowania epidemiologii czynników zakaźnych przenoszonych przez krew obowiązkowo badanych w Polsce. Wszystkie 23 Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (CKiK) sprawozdawały liczbę donacji oraz dawców przebadanych w kierunku obecności czynników zakaźnych z roku minionego

z podziałem na płeć oraz 6 grup wiekowych: ≤ 20 , 21–30, 31–40, 41–50, 51–60 i > 60 lat. Analizy prowadzono u wszystkich dawców z podziałem na dawców pierwszorazowych i wielokrotnych oraz w poszczególnych CKiK. Zgodnie z obowiązującym prawem dawcy w wieku < 18 i > 65 lat mogą oddać krew w wyjątkowych sytuacjach, pod warunkiem wyrażenia każdorazowo zgody przez lekarza, a w przypadku dawców poniżej 18 roku życia także po wyrażeniu zgody przez opiekunów prawnych. Jako dawców pierwszorazowych definiowano osoby, które w roku sprawozdawczym oddały krew pierwszy raz w swoim życiu, niezależnie od liczby donacji oddanych przez dawców w roku, w którym po raz pierwszy zgłosili się w celu oddania krwi, a do grupy dawców wielokrotnych zaliczano dawców oddających krew także w latach poprzednich. Sprawozdanie przygotowano na podstawie jednolitego formularza rozesłanego w 2016 roku do CKiK w piśmie IHiT, a następnie umieszczonego w Obwieszczeniu MZ (Tabele 16.8.1–16.8.3) [8]. W 2016 roku CKiK przekazywały do IHiT wypełnione formularze dla poszczególnych lat okresu 2005–2015, a następnie, zgodnie z Obwieszczeniem MZ, po każdym zakończonym roku sprawozdawczym [8]. W latach 2005–2018 uzyskano dane dotyczące łącznie 8 092 572 dawców krwi, którzy oddali 16 411 450 donacji.

Dane były przekazywane przez każde z CKiK w postaci wypełnionego arkusza xls. Dane były agregowane w programie Excel pakietu Office (Microsoft), a następnie analizowane w programie Statistica (wersja 13.3, Tibco, Palo Alto, CA, USA). Częstości wyrażano w procentach z 95-procentowym przedziałem ufności [95% CI]. Istotność różnic ($p < 0,05$) weryfikowano testem Chi-kwadrat. Do analizy trendu zastosowano korelację Spearmana, z wyliczeniem współczynnika R i istotności zmian ($p < 0,05$). Gdy współczynnik korelacji Spearmana $R = 0$, przyjmowano, że zmienne nie są skorelowane, jeśli „ $0 < R \leq +1$ ” oraz $p < 0,05$ stwierdzano istotny statystyczny trend wzrostowy, a gdy „ $-1 \geq R > 0$ ” oraz $p < 0,05$ stwierdzano istotny statystyczny trend malejący. W pozostałych sytuacjach (inne wartości R) oraz $p > 0,05$ nie stwierdzano istotnego trendu (wzrostowego lub malejącego). Różnice oraz obserwowane zmiany w czasie uznawano za istotne statystycznie przy $p < 0,05$. Różnicę między dwiema wartościami procentowymi wyrażano jako punkt procentowy (p.p.). Autorzy niniejszego artykułu w dalszej części posługują się terminami „dawcy krwi”, „krwiodawcy” rozumianymi jako podgrupa osób, która zgłosiła się oddać krew i poddana była badaniom przeglądowym.

Wyniki

Zmiana struktury płci wśród dawców krwi w latach 2005–2018

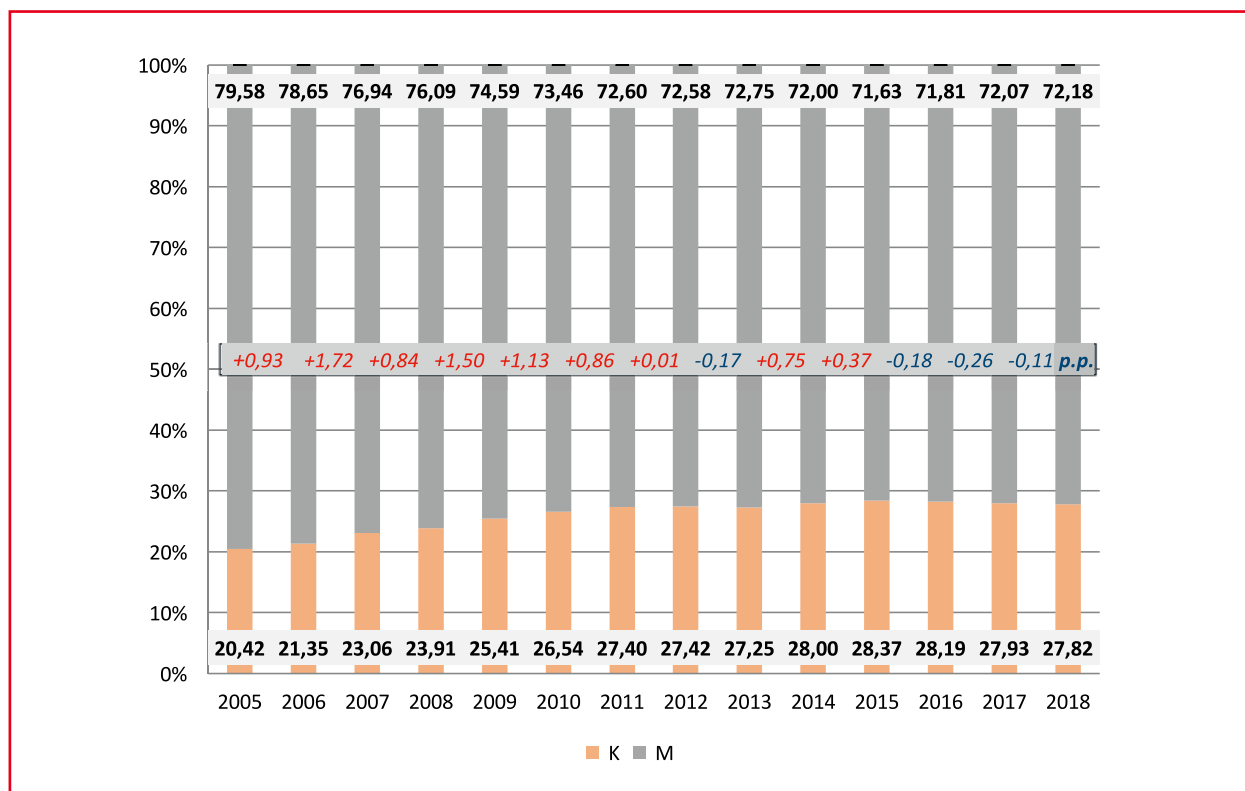
Większość dawców krwi w Polsce w okresie 2005–2018 stanowili mężczyźni — 74,07%, jednak struktura płci ulegała istotnej zmianie (ryc. 1). Udział populacji kobiet systematycznie rósł: od 20,42% [20,31–20,54%] w pierwszym roku obserwacji do 28,37% [28,25–28,48%] w 2015 roku, $p < 0,05$. Nieprzerwany wzrost udziału populacji kobiet wśród dawców obserwowano w latach 2005–2012 ($R = +1$; $p < 0,05$) i wynosił on licząc rok do roku od 0,93 p.p. do 1,72 p.p. W okresie 2012–2018 struktura płci nie uległa istotnej zmianie ($R = +0,35$; $p > 0,05$), jednak zauważalne są wahania odsetka kobiet wśród dawców, który w ostatnim roku analizy wynosił 27,82% [27,71–27,93%].

Płeć dawców pierwszorazowych i wielokrotnych

W obu grupach dawców (pierwszorazowych i wielokrotnych) dominowali mężczyźni, którzy stanowili statystycznie istotną większość w grupie dawców wielokrotnych — 77,60% [77,56–77,63%] w porównaniu z grupą dawców pierwszorazowych — 66,38% [66,32–66,44%], $p < 0,05$.

W latach 2005–2018 struktura płci i dynamika zmian w tym zakresie była odmienna w obu grupach dawców (ryc. 2A i 2B). Wśród dawców pierwszorazowych występował istotny ($p < 0,05$) wzrost odsetka kobiet, licząc rok do roku, od 0,72 p.p. (2008/2007) do 3,39 p.p. (2009/2008). Łącznie w latach 2005–2011 udział kobiet w populacji dawców pierwszorazowych wzrósł o 10,58 p.p. z 25,70% [25,52–25,88%] do 36,28% [36,07–36,49%], $p < 0,05$. W okresie późniejszym obserwowano maksymalnie o 2,5 p.p. wahania odsetka kobiet, licząc rok do roku (do 2017 r. $p < 0,05$; 2017 r./2018 r. $p > 0,05$). Najwyższy odsetek kobiet odnotowano w 2015 roku (39,74%), a w 2018 roku wyniósł on 38,20% (ryc. 2A).

W przypadku dawców wielokrotnych struktura płci zmieniała się nieco inaczej. Nieprzerwany, istotny wzrost odsetka kobiet, licząc rok do roku, obserwowano do 2012 roku ($p < 0,05$), a późniejsze zmiany, poza okresem 2013–2015, nie były istotne ($p > 0,05$). W grupie dawców wielokrotnych odnotowano wzrost odsetka kobiet minimum o 0,01 p.p. (2013 r. vs. 2012 r.), a maksymalnie o 1,35 p.p. (2007 r. vs. 2006 r.). W latach 2005–2012 częstość populacji kobiet wzrosła łącznie o 7,18 p.p., z 16,29% [16,15–16,44%] do 23,47% [23,35–23,60%]



Rycina 1. Udział (%) kobiet (K) i mężczyzn (M) wśród dawców objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w Polsce w latach 2005–2018; p.p. — punkt procentowy

Tabela 1. Struktura (%) płci w grupach wiekowych polskich dawców objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w latach 2005–2018 (dane skumulowane)

Grupa wiekowa	Liczba dawców			Częstość (%) dawców	
	Wszystkich	Kobiet	Mężczyzn	Kobiet [95% CI]	Mężczyzn [95% CI]
≤ 20	1 831 885	659 790	1 172 095	36,02 [35,95–36,09]	63,98 [63,91–64,05]
21–30	3 015 039	780 298	2 234 741	25,88 [25,83–25,93]	74,12 [74,07–74,17]
31–40	1 793 221	387 957	1 405 264	21,63 [21,57–21,69]	78,37 [78,31–78,43]
41–50	987 250	202 230	785 020	20,48 [20,40–20,56]	79,52 [79,44–79,60]
51–60	424 922	78 738	346 184	18,53 [18,41–18,65]	81,47 [81,35–81,59]
> 60	40 255	5691	34 564	14,14 [13,80–14,48]	85,86 [85,52–86,20]

CI (confidence interval) — przedział ufności

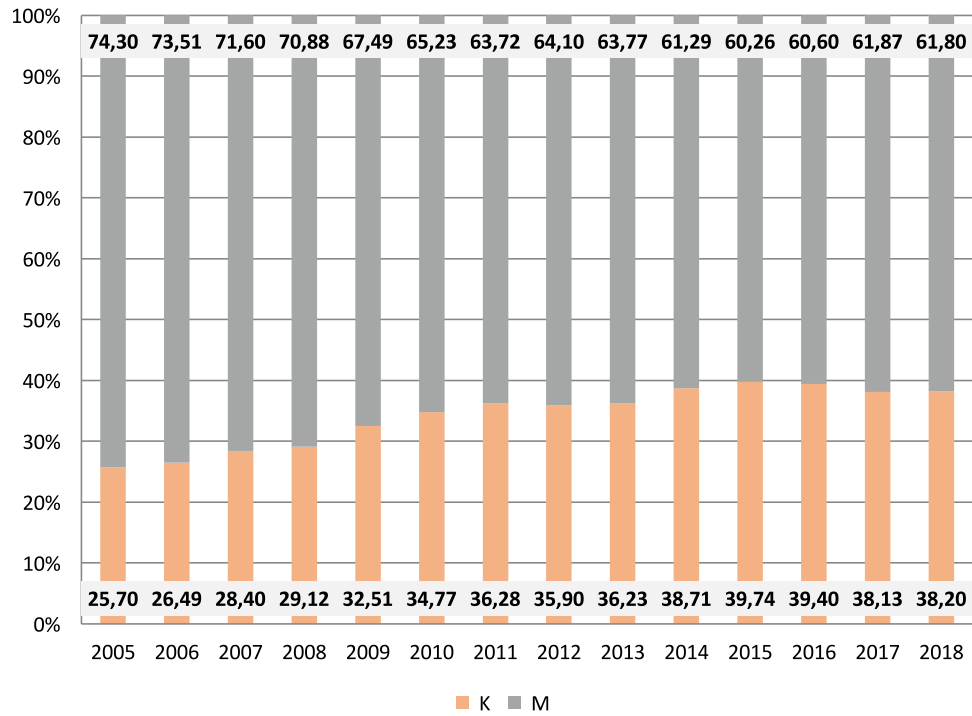
($p < 0,05$) (ryc. 2B). Była to zmiana o 3,4 p.p. mniejsza w porównaniu z wartością obserwowaną u dawców pierwszorazowych.

Przez cały okres obserwacji utrzymywała się różnica częstości udziału kobiet między dawcami pierwszorazowymi i wielokrotnymi — od 9,08 p.p. w 2006 roku do 15,36 p.p. w 2015 roku. Różnice w udziale kobiet oddających krew po raz pierwszy oraz po raz kolejny były istotnie większe w kolejnych przedziałach czasowych (lata 2005–2008, 2009–2013 i 2014–2018) ($p < 0,05$) (ryc. 2C).

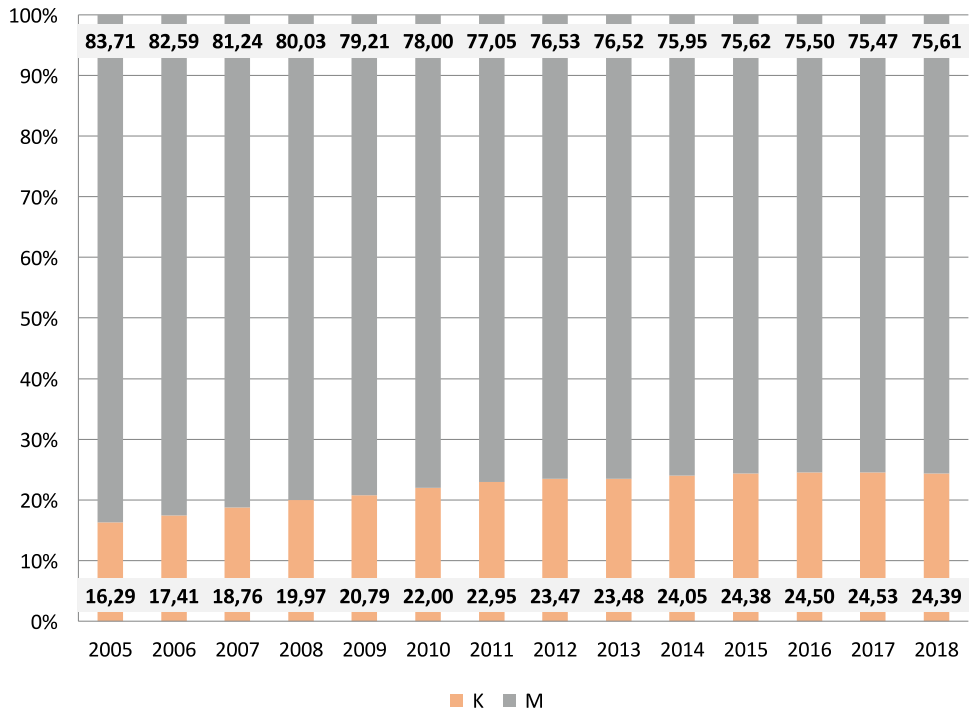
Płeć dawców w grupach wiekowych

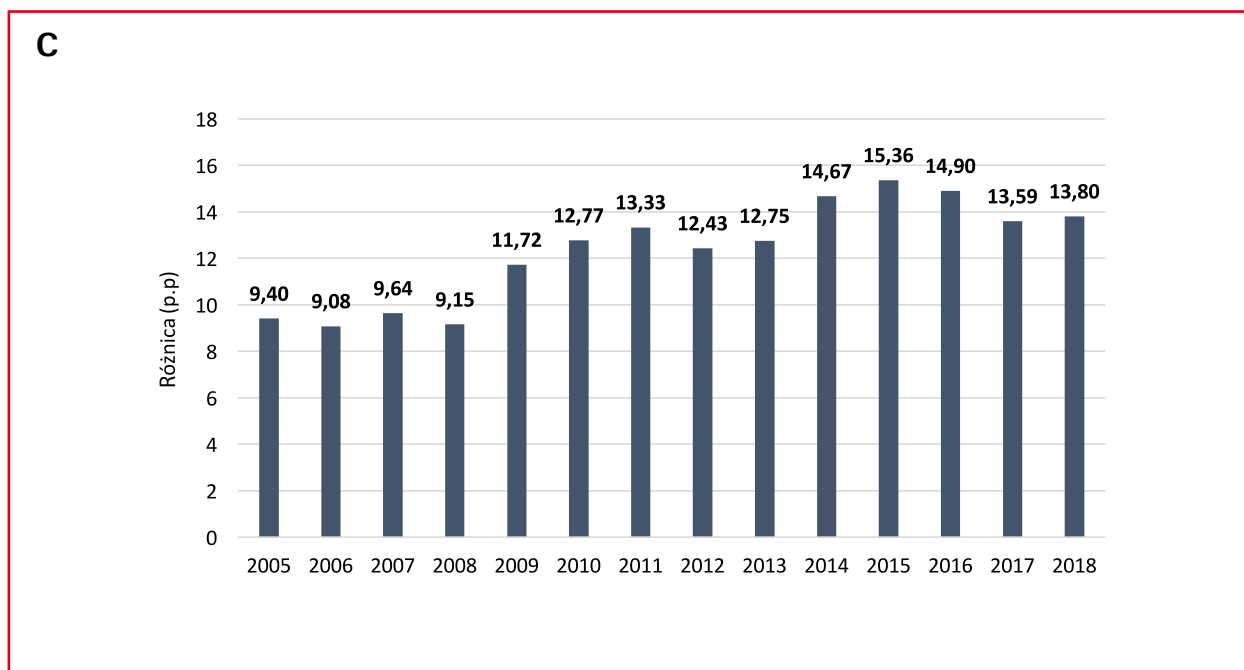
Odsetek mężczyzn i kobiet w poszczególnych grupach wiekowych dawców krwi w Polsce w latach 2005–2018 przedstawiono w tabeli 1. Najwyższy odsetek kobiet (36,02% [35,95–36,09%]) obserwowano wśród najmłodszych dawców w wieku ≤ 20 lat, a najniższy (14,14% [13,80–14,48%]) wśród dawców w wieku > 60 lat — różnica pomiędzy grupami najmłodszymi i najstarszymi dawców krwi pod względem udziału kobiet wynosiła 21,88 p.p. ($p < 0,05$).

A



B





Rycina 2. Struktura (%) płci wśród dawców objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w Polsce w latach 2005–2018: **(A)** pierwszorazowych (P), **(B)** wielokrotnych (W) oraz **(C)** różnica udziału kobiet między dawcami pierwszorazowymi (P) i wielokrotnymi (W); p.p. — punkt procentowy

W każdej z sześciu grup wiekowych udział mężczyzn był wyższy niż kobiet i rósł wraz z wiekiem od 63,98% w grupie najmłodszych dawców (≤ 20) do 85,86% w grupie najstarszej ($p < 0,05$; $R = +0,94$). Odwrotny trend obserwowano dla kobiet — ich udział nieprzerwanie malał wraz z wiekiem od 36,02% w grupie dawców ≤ 20 lat do 14,14% w grupie > 60 lat ($p < 0,05$; $R = -0,94$) (tab. 1).

Istotny wzrost udziału kobiet wśród osób oddających krew był widoczny w analizowanym okresie we wszystkich grupach wiekowych (2005 r. vs. 2018 r. $p < 0,05$) (ryc. 3). Największy wzrost nastąpił w grupie wiekowej 41–50 lat — o 13,05 p.p., z 12,68% w 2005 roku do 25,73% w 2018 roku ($p < 0,05$). Najmniejszy wzrost, o 3,72 p.p., z 12,62% w 2011 roku do 16,34% w 2018 roku ($p < 0,05$) i dotyczył najstarszych dawców krwi > 60 lat. W pozostałych grupach wiekowych istotny wzrost (zawsze $p < 0,05$) obserwowano u dawców: najmłodszych (≤ 20) o 10,53 p.p. (2005–2017), 31–40-letnich o 7,95 p.p. (2005–2015), 51–60-letnich o 7,91 p.p. (2005–2018) oraz 21–30-letnich o 7,9 p.p. (2005–2015). Wzrost udziału kobiet wśród dawców krwi miał miejsce nieprzerwanie przez cały okres obserwacji w przypadku dawców w wieku 41–50 lat ($R = +1$; $p < 0,05$), a w grupie 51–60 lat (2005–2018: $R = +0,96$; $p < 0,05$) z przejściowym odwróceniem trendu w 2010 roku

(2005–2008: $R = +1$; 2008–2010: $R = -1$; 2010–2018: $R = +1$; $p < 0,05$). Wzrost udziału kobiet obserwowano u najmłodszych dawców (≤ 20) do 2017 roku ($R = +0,99$; $p < 0,05$), natomiast w przypadku dawców kolejnych dwóch grup wiekowych taki trend zauważalny był do 2015 roku (21–30 lat: $R = +1$; 31–40 lat: $R = +0,97$; $p < 0,05$), przy czym u dawców w wieku 31–40 lat w 2013 roku wystąpił przejściowy spadek. W grupie najstarszych dawców poziom udziału kobiet był względnie stabilny i wahał się od 12,62% w 2011 roku do 14,80% w 2017 roku ($R = 0,29$, $p > 0,05$).

Płeć dawców w regionach

Odsetek kobiet i mężczyzn wśród krwiodawców był różny w zależności od Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (CKiK). W Raciborzu kobiety stanowiły 20,78% dawców oddających krew, a w Białymstoku 32,18% (różnica 11,4 p.p.; $p < 0,05$). We wszystkich CKiK udział mężczyzn oddających krew był wyższy niż udział kobiet ($p < 0,05$) (ryc. 4).

Udział dawców pierwszorazowych i wielokrotnych w oddawaniu krwi w latach 2005–2018

Większość dawców krwi w Polsce w latach 2005–2018 stanowili dawcy wielokrotni — średnio 66,78%, natomiast pierwszorazowi 33,22%.

Tabela 2. Udział (%) dawców pierwszorazowych (P) i wielokrotnych (W) w grupach wiekowych polskich dawców krwi objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w latach 2005–2018 (dane skumulowane)

Grupa wiekowa	Liczba dawców			Częstość [%] dawców	
	Wszystkich	P	W	P [95% CI]	W [95% CI]
≤ 20	1 831 885	1 172 267	659 618	63,99 [63,92–64,06]	36,01 [35,94–36,08]
21–30	3 015 039	849 769	2 165 270	28,18 [28,13–28,24]	71,82 [71,76–71,87]
31–40	1 793 221	387 053	1 406 168	21,58 [21,52–21,64]	78,42 [78,36–78,48]
41–50	987 250	194 744	792 506	19,73 [19,65–19,80]	80,27 [80,20–80,35]
51–60	424 922	79 741	345 181	18,77 [18,65–18,88]	81,23 [81,12–81,35]
> 60	40 255	5162	35 093	12,82 [12,50–13,15]	87,18 [86,85–87,50]

CI (confidence interval) — przedział ufności

Zauważalny jest rosnący udział dawców wielokrotnych w analizowanym czasie ($R = +0,97$; $p < 0,05$) (ryc. 5). Najniższy udział dawców wielokrotnych obserwowano w 2007 roku — 55,39% [55,26–55,53%], a w późniejszych latach udział ten rósł nieprzerwanie do 2016 roku i osiągnął 75,22% [75,11–75,32%]. Największą różnicę w udziale dawców wielokrotnych w grupie osób oddających krew (19,83 p.p.) obserwowano między rokiem 2007 a 2016 ($p < 0,05$).

Wzrostowy trend udziału populacji dawców wielokrotnych obserwowano zarówno w przypadku kobiet oddających krew ($R = +0,99$; $p < 0,05$), jak i mężczyzn ($R = +0,97$; $p < 0,05$) (ryc. 6). Udział dawców wielokrotnie oddających krew zwiększył się o 21,15 p.p. wśród kobiet — z 44,76% [44,44–45,08%] w 2005 roku do 65,91% [65,68–66,13%] w 2018 roku i o 20,6 p.p. u mężczyzn — z 58,49% [58,33–58,64%] w 2007 roku do 79,09% [78,97–79,20%] w 2016 roku, w obu grupach była to zmiana istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Dawców pierwszorazowych było zawsze więcej wśród kobiet niż wśród mężczyzn, różnica udziału wahała się od 12,33 p.p. (52,36% vs. 40,03%) do 15,02 p.p. (46,62% vs. 31,60%), w zależności od analizowanego roku (zawsze $p < 0,05$).

Dawcy pierwszorazowi i wielokrotni w grupach wiekowych osób oddających krew w Polsce w latach 2005–2018

We wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem dawców najmłodszych (≤ 20 lat), większość oddających krew stanowili dawcy wielokrotni. Udział populacji dawców wielokrotnych sukcesywnie rósł w kolejnych grupach wiekowych od 36% u najmłodszych dawców (≤ 20 lat) do 87% u dawców najstarszych (> 60 lat), ($R = +0,94$; $p < 0,05$). Największą różnicę między kolejnymi grupami wiekowymi w udziale dawców wielokrot-

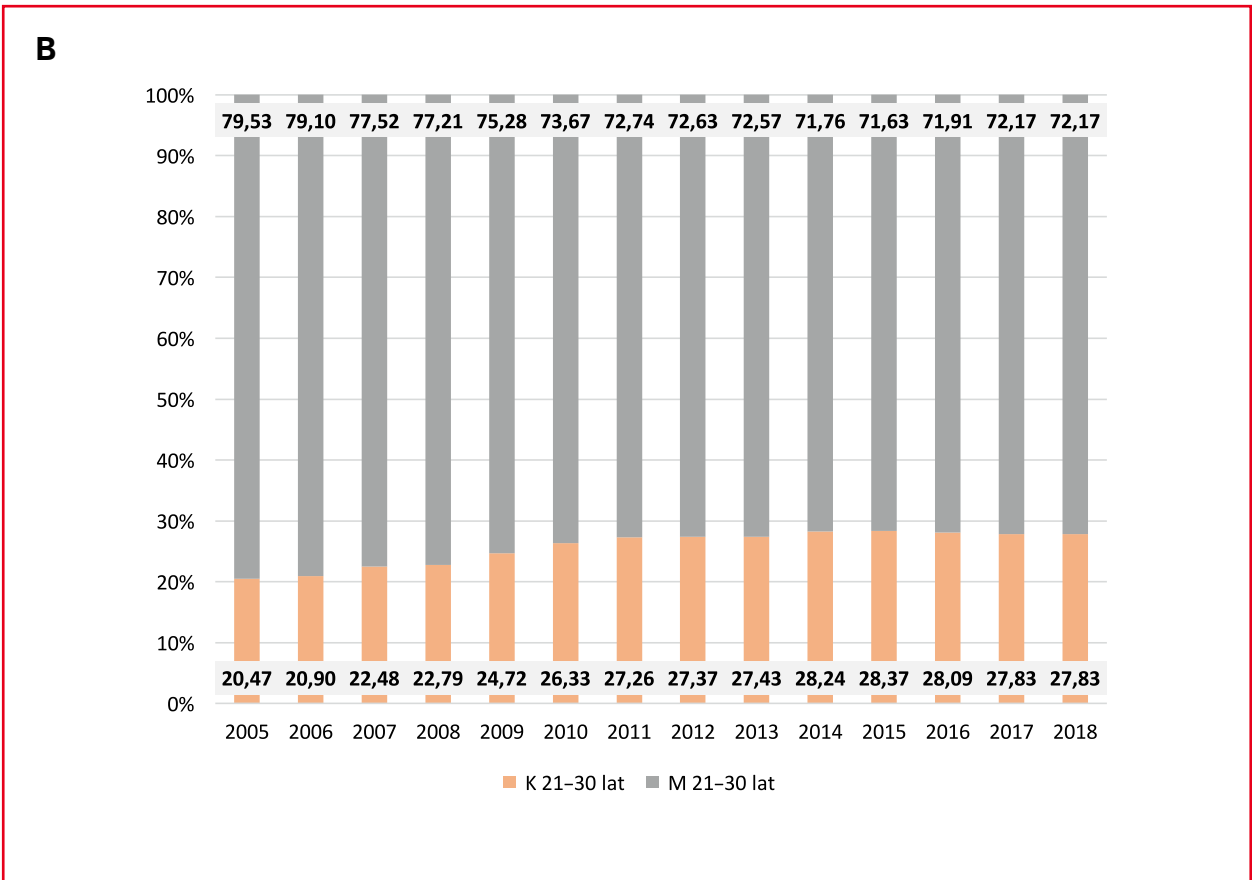
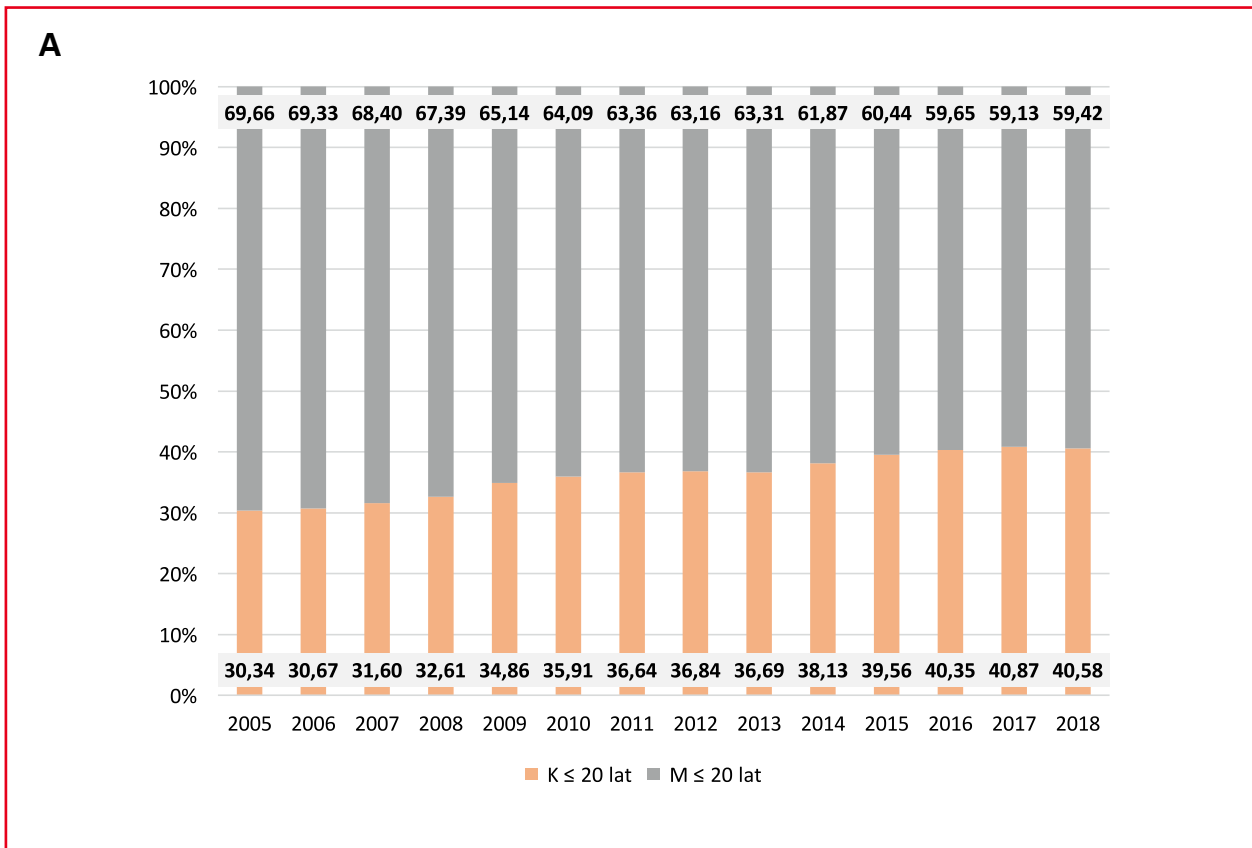
nych obserwowano między grupą wiekową ≤ 20 lat a 21–30 lat (35,81 p.p.; $p < 0,05$). Wzrost udziału dawców wielokrotnych wśród oddających krew w kolejnych grupach wiekowych był kilkuprocentowy ($p < 0,05$) (tab. 2).

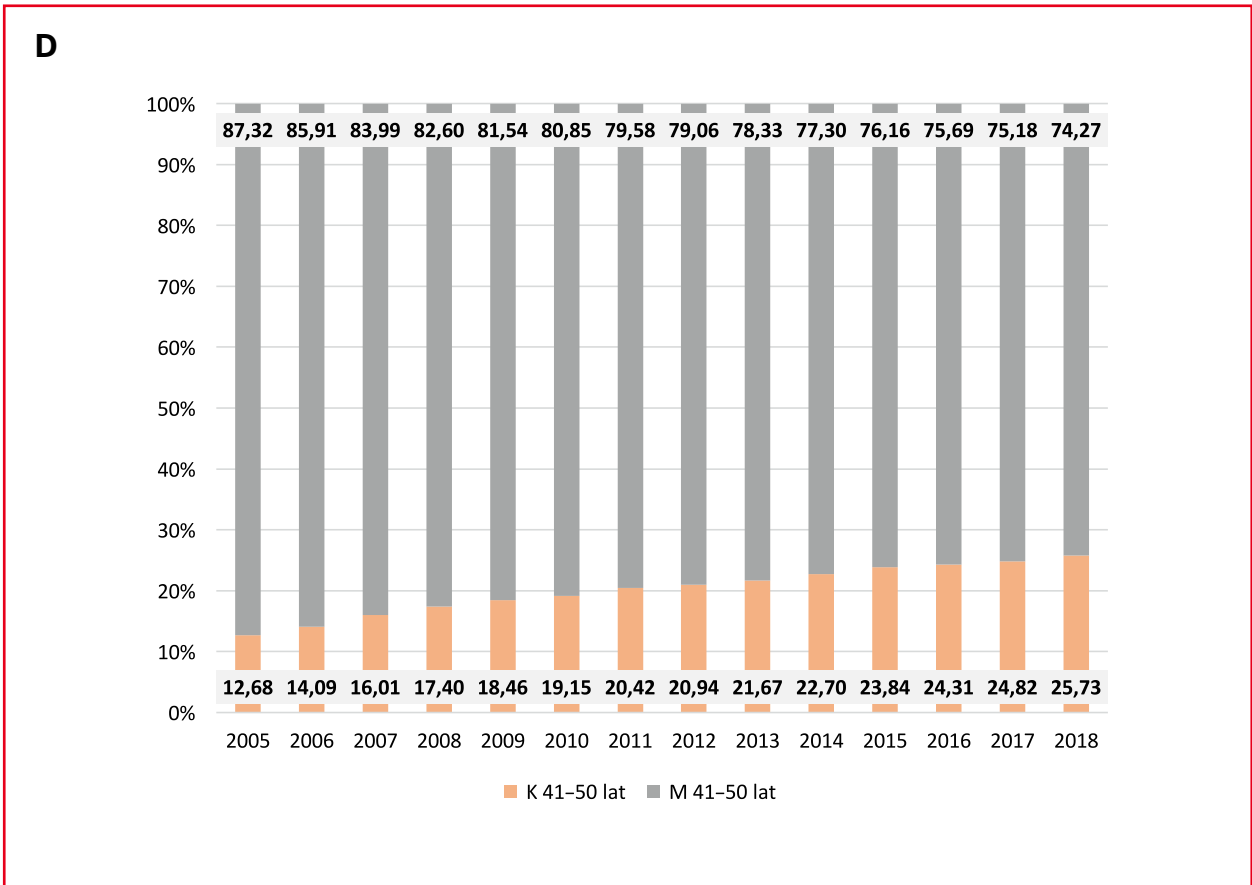
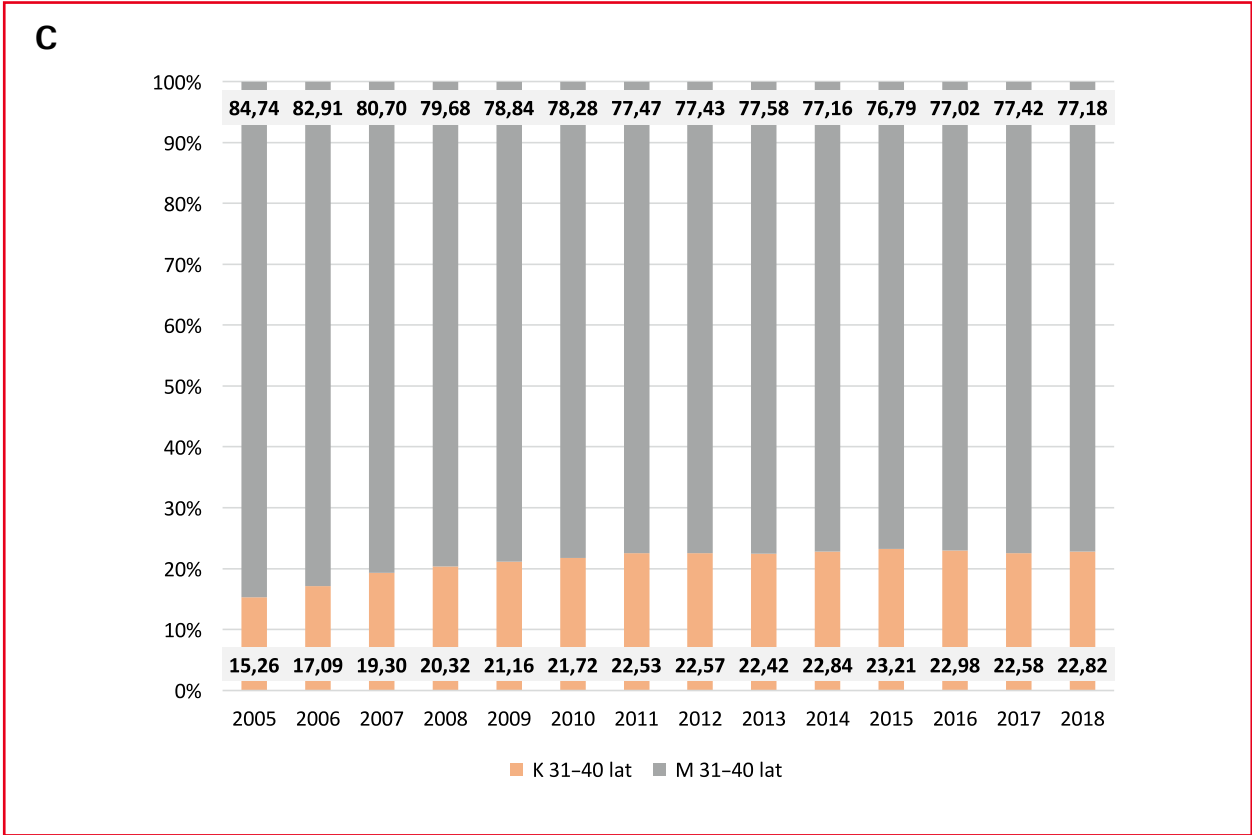
Zmiana udziału pierwszorazowych i wielokrotnych dawców krwi w grupach wiekowych osób oddających krew w Polsce w latach 2005–2018

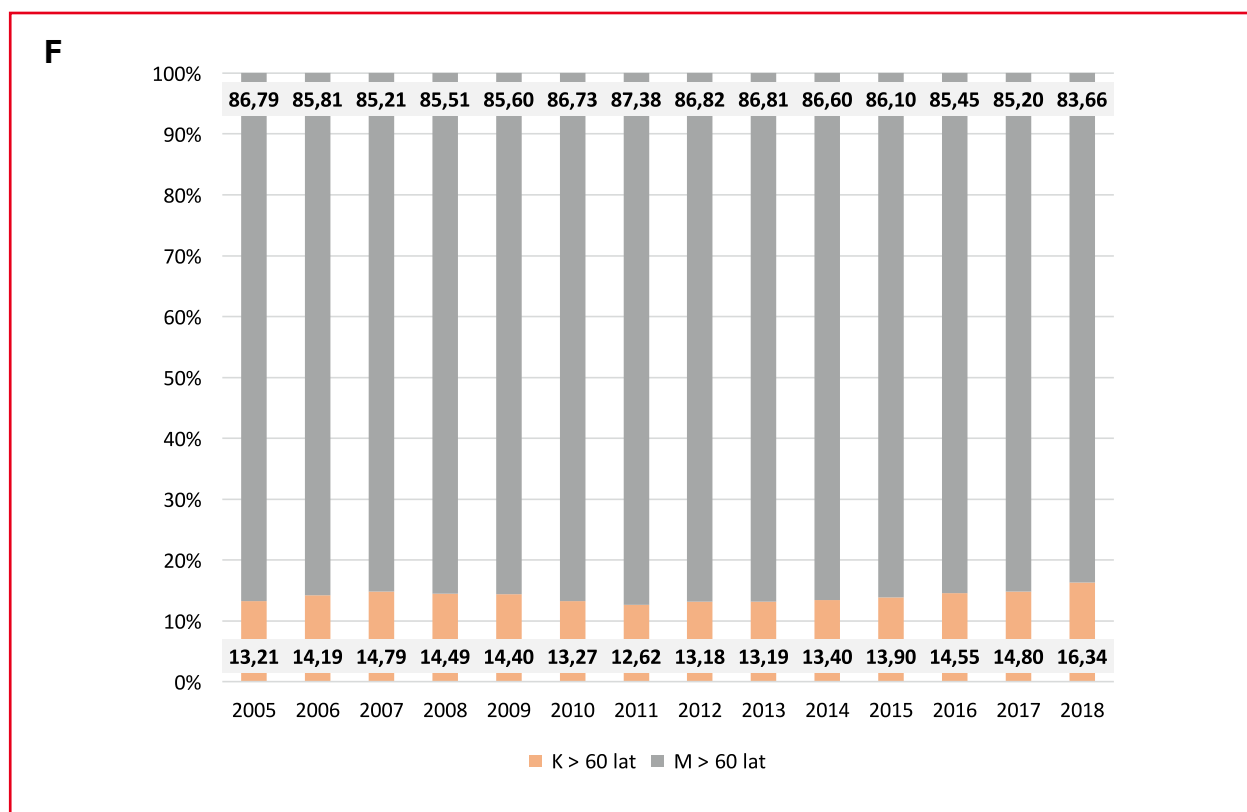
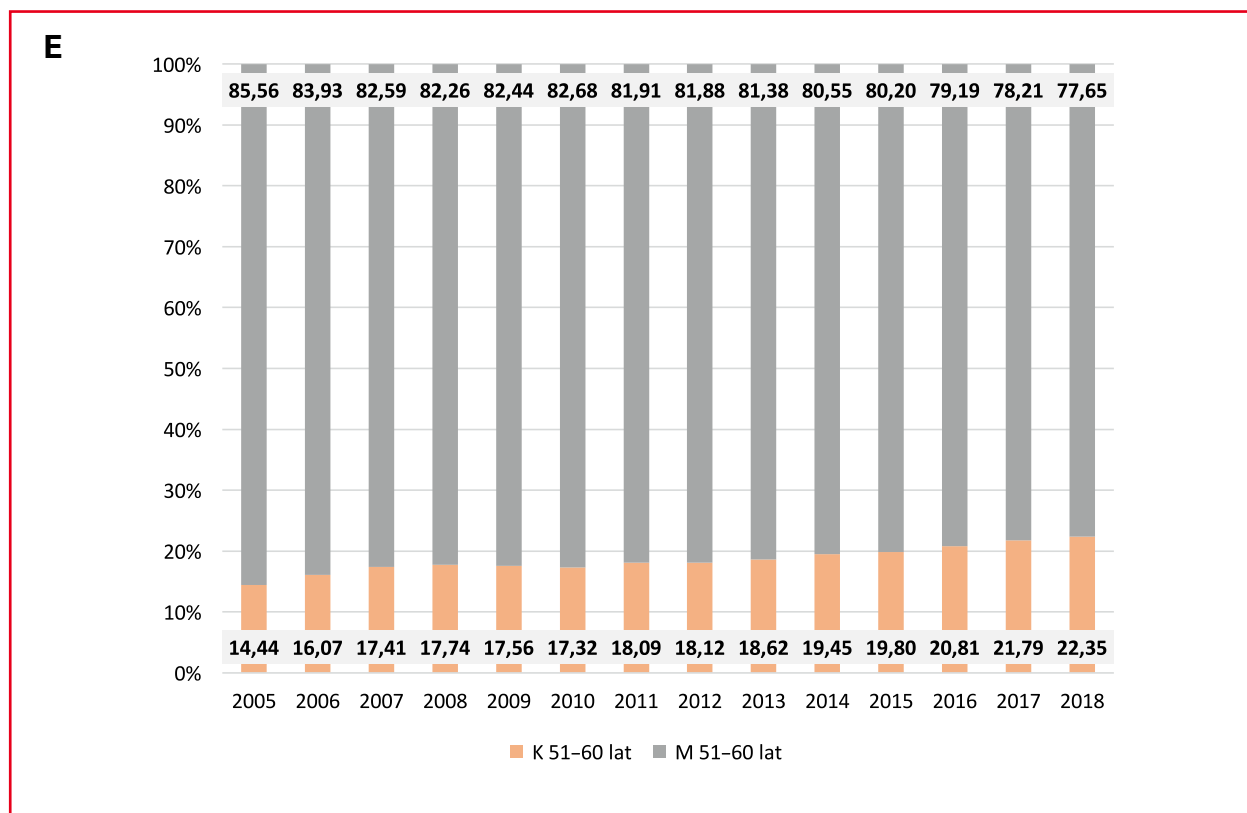
Wzrost udziału populacji dawców wielokrotnych w kolejnych latach obserwowano we wszystkich grupach wiekowych, jednak należy zauważyć, że dynamika zmian była różna. Największy wzrost udziału dawców wielokrotnych nastąpił wśród dawców najstarszych (> 60 lat) o 28 p.p. (z 66,18% w 2005 r. do 94,18% w 2017 r.) oraz w grupie wiekowej 21–30 lat o 19,54 p.p. (z 61,23% w 2008 r. do 80,77% w 2015 r.) i wśród dawców 51–60 lat o 19,01% — z 70,25% w 2005 roku do 89,26% w 2017 roku ($p < 0,05$).

Najmniejszy wzrost udziału dawców wielokrotnych obserwowano wśród dawców najmłodszych — z 29,03% w 2005 roku do 40,36% w 2013 roku, tj. o 11,33 p.p. ($p < 0,05$). U dawców w wieku 41–50 lat udział dawców wielokrotnych wzrósł o 14,21 p.p. — z 72,14% w 2007 roku do 86,35% w 2016 roku ($p < 0,05$), wśród dawców 31–40-letnich o 15,75 p.p. — z 69,07% w 2005 roku do 84,82% w 2016 roku ($p < 0,05$). W większości grup wiekowych największe zmiany nastąpiły w latach 2009–2014 (ryc. 7).

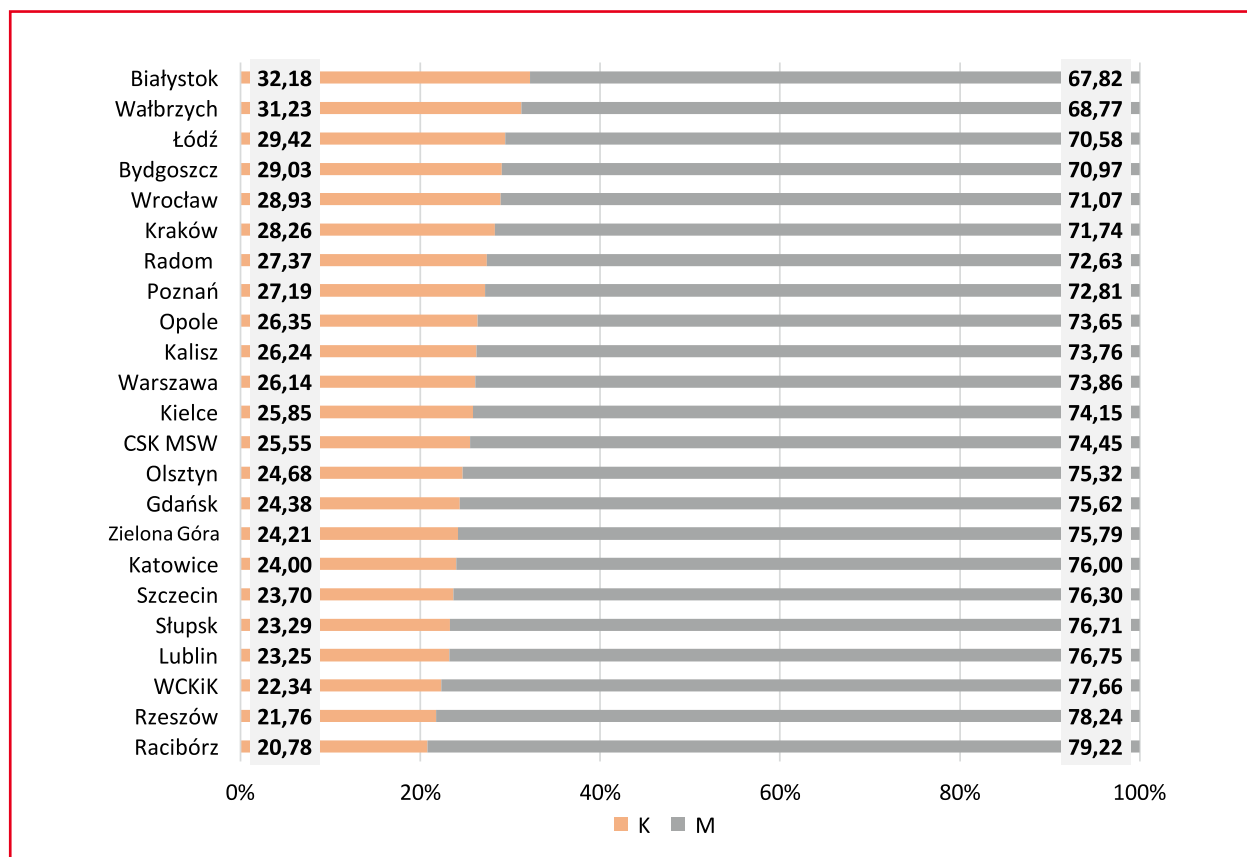
Udział dawców pierwszorazowych w stosunku do wielokrotnych był zróżnicowany także w różnych CKiK. W 14-letnim okresie analizy największy udział wśród dawców mieli dawcy wielokrotni w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) w Raciborzu (76,5%) oraz w Białymstoku (75,93%), a najmniejszy w CKiK







Rycina 3. Zmiana (%) struktury płci (K — kobiet i M — mężczyzn) w grupach wiekowych: (A) ≤ 20, (B) 21–30, (C) 31–40, (D) 41–50, (E) 51–60, (F) > 60 lat dawców krwi objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w Polsce w latach 2005–2018



Rycina 4. Udział (%) kobiet (K) i mężczyzn (M) wśród dawców krwi objętych badaniami przegładowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w poszczególnych CKiK w latach 2005–2018 (dane skumulowane)

Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji (MSWiA) (50,45%) oraz Wojskowym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (WCKiK) (45,54%) (ryc. 8).

Analiza wieku dawców

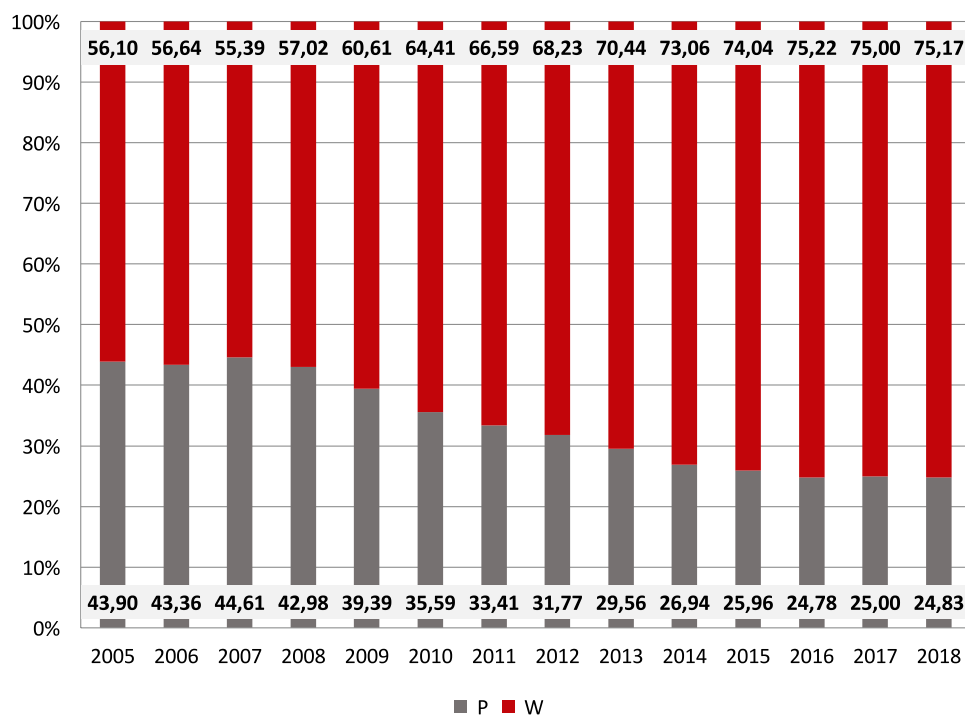
Struktura wiekowa dawców krwi została przedstawiona na rycinie 9. Z danych wynika, że w analizowanym okresie polscy dawcy krwi byli młodzi — większość (60%) była w wieku do 30 roku życia (ryc. 9).

W latach 2005–2018 stwierdzono różnice pomiędzy strukturą wiekową dawców pierwszorazowych a strukturą dawców wielokrotnych. Dawcy pierwszorazowi byli młodszy niż dawcy wielokrotni ($p < 0,05$); 75,20% dawców pierwszorazowych należało do dwóch najmłodszych grup wiekowych, ≤ 30 lat miało tylko 52,28% dawców wielokrotnych ($p < 0,05$). Dawców pierwszorazowych w wieku 31–50 lat było 21,64%, a wielokrotnych ponad 40,69% ($p < 0,05$). Ponad 50 lat miało tylko 3,16% dawców pierwszorazowych i 7,04% dawców wielokrotnych (ryc. 10A).

Obserwowano także różnice w strukturze wiekowej kobiet i mężczyzn (ryc. 10B). W ogólnej populacji dawców kobiety były młodsze od mężczyzn — z dwóch najmłodszych grup wiekowych pochodziło 68% kobiet i tylko 57% mężczyzn ($p < 0,05$). Odsetek kobiet w wieku ≤ 20 lat był o 11,6 p.p. wyższy niż odsetek najmłodszych mężczyzn ($p < 0,05$). Z kolei udział grupy wiekowej 21–30 lat był zbliżony (36,90% vs. 37,38%) u dawców i dawczyń ($p < 0,05$). Wśród dawców w wieku powyżej 40 lat kobiet było mniej (13,55%) niż mężczyzn (19,50%) ($p < 0,05$).

W okresie 2005–2018 zmianie ulegała struktura wiekowa zarówno wszystkich dawców, jak i subpopulacji dawców pierwszorazowych i wielokrotnych oraz kobiet i mężczyzn. Dane przedstawione na rycinach 11 A–E wskazują na „starzenie się” ogólnej populacji dawców krwi w Polsce oraz jej poszczególnych subpopulacji, zwłaszcza w ostatnich latach analizowanego okresu.

Zmiany udziału grup wiekowych w populacji dawców w poszczególnych latach przedstawiono na rycinie 11A. W kolejnych latach zwiększała się frakcja osób należących kolejno do grupy

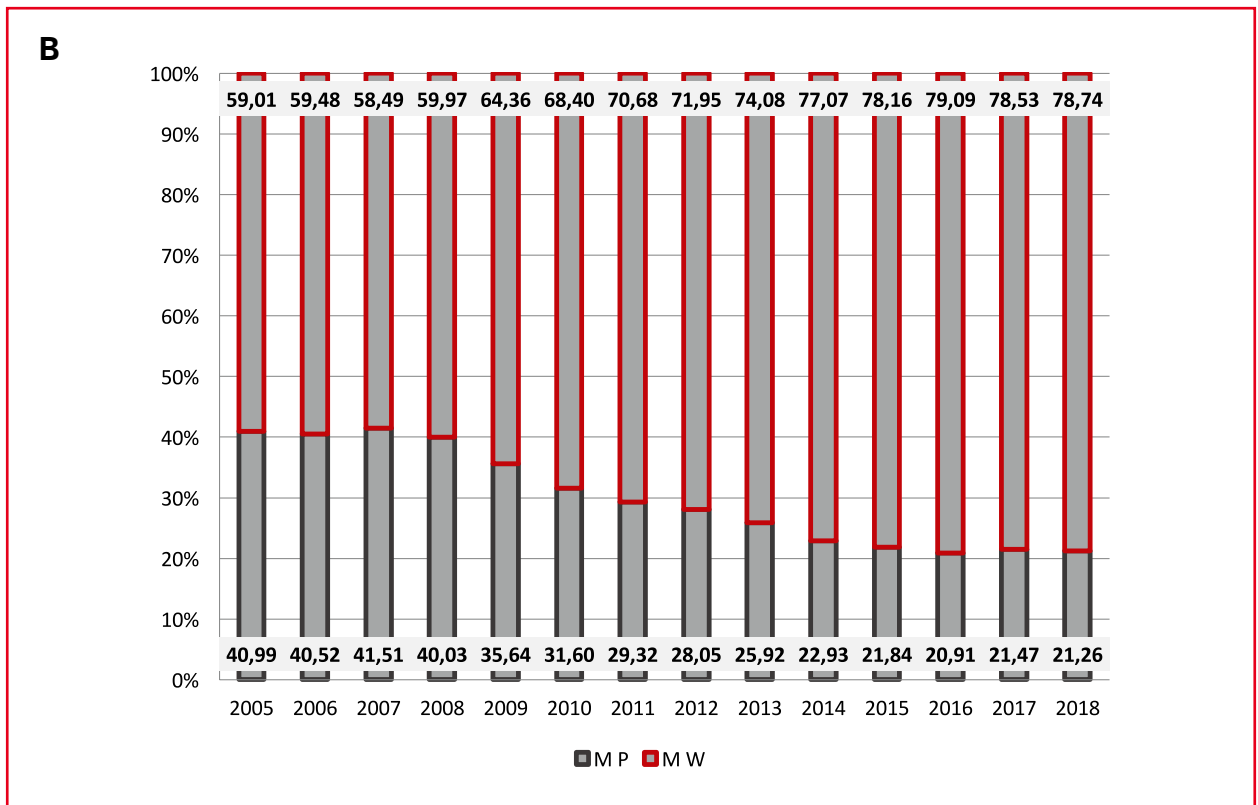
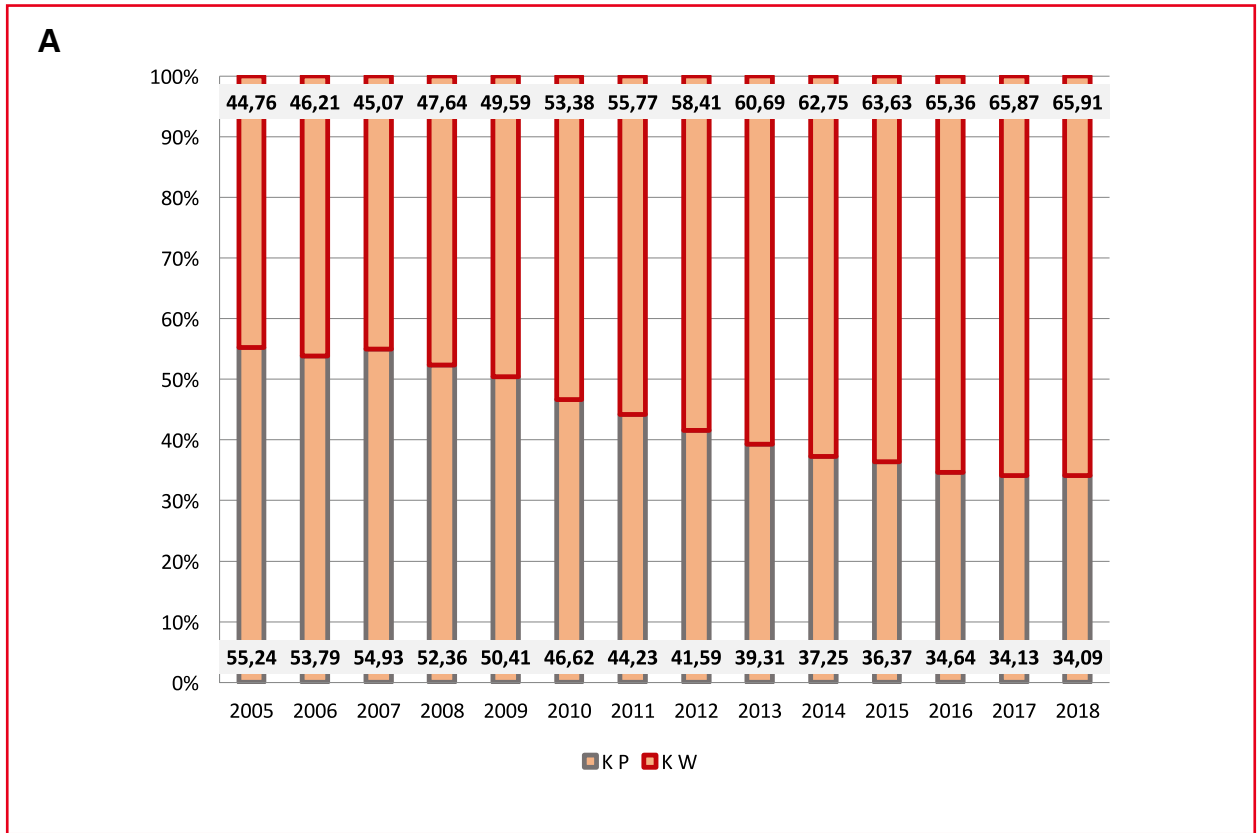


Rycina 5. Udział (%) dawców pierwszorazowych (P) i wielokrotnych (W) wśród dawców objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew oddających krew w Polsce w latach 2005–2018

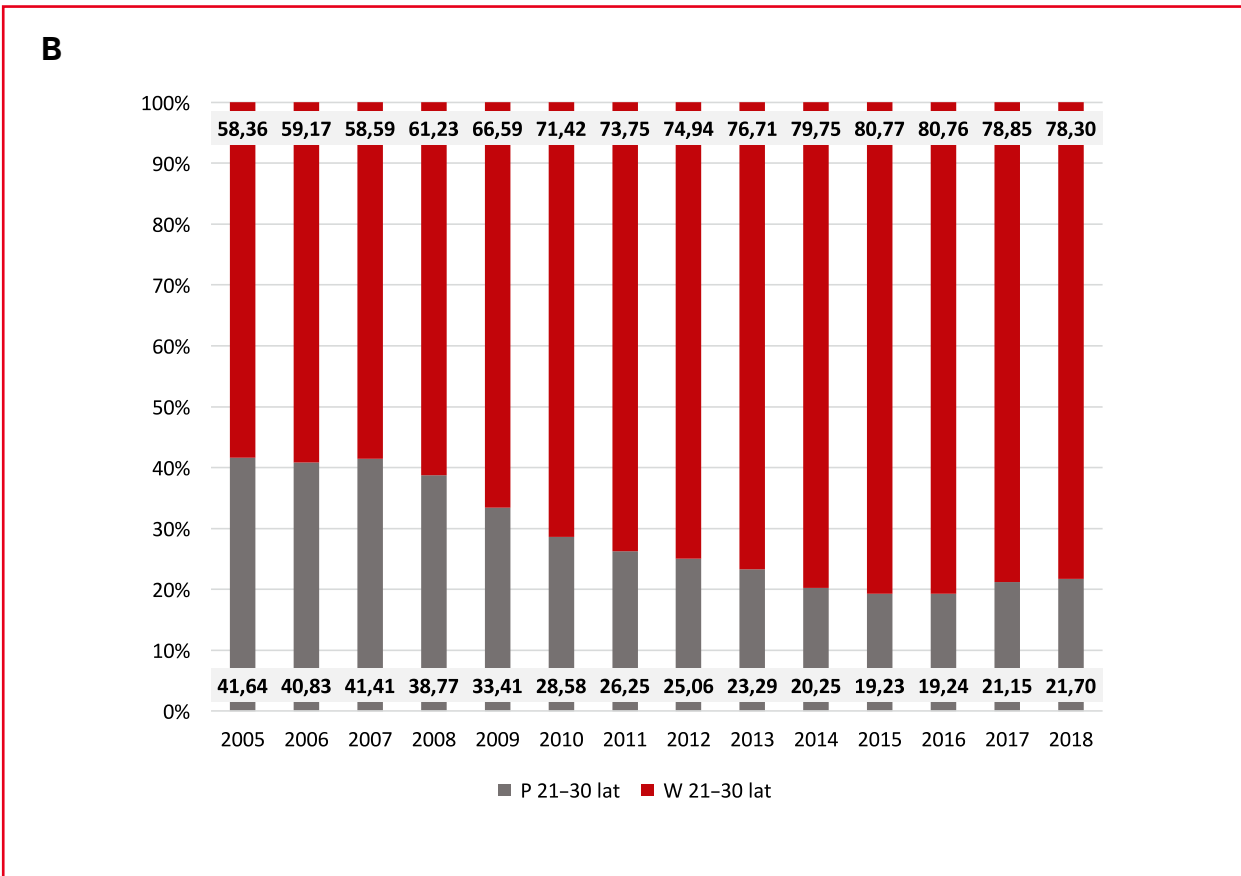
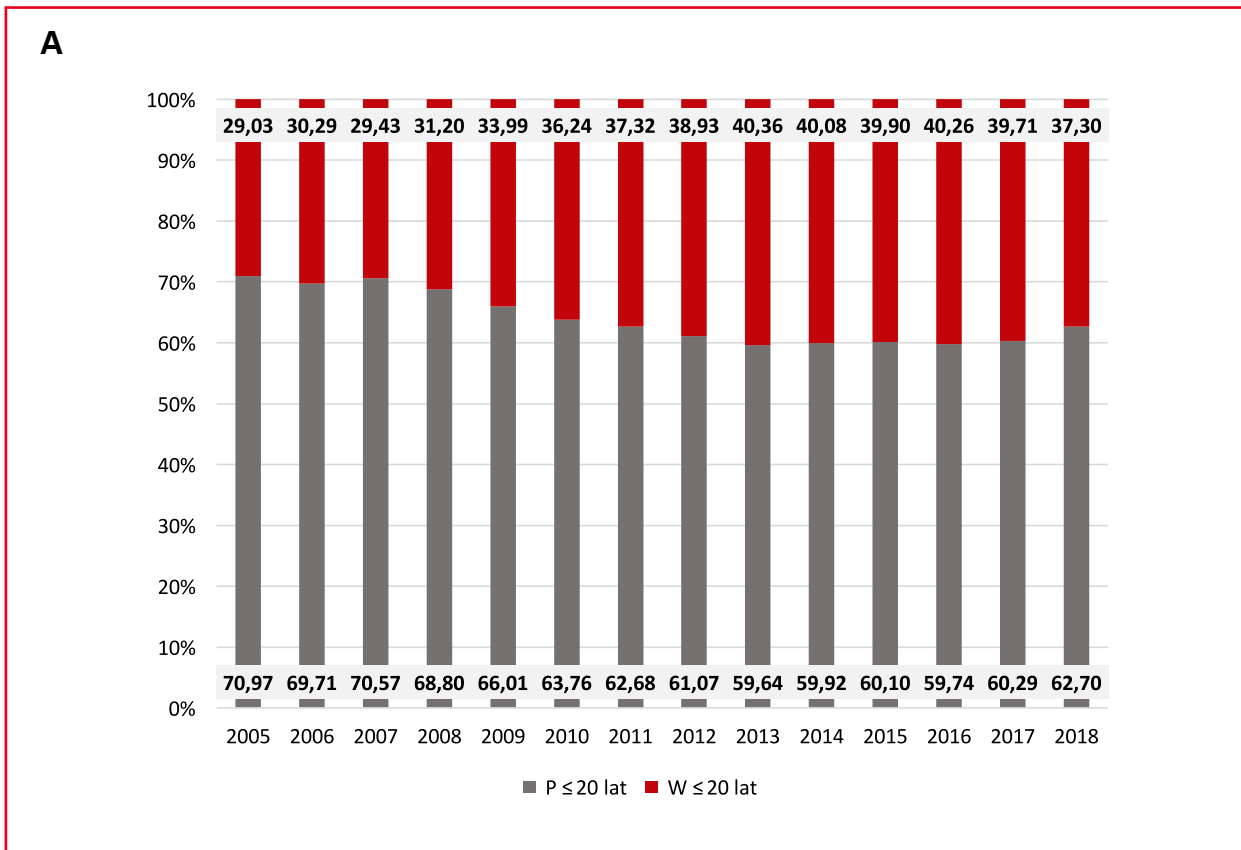
wiekowej 31–40 lat (17,59–28,28%), 41–50 lat (od 2011 r. z 10,48% do 15,27%) i > 60 lat (wzrost z 0,28% do 0,72%). W latach 2005–2018 największe zmiany nastąpiły w udziale grup wiekowych ≤ 20 lat (spadek z 23,45% do 16,19%) i 31–40 lat (wzrost z 17,59% do 28,28%), te grupy wiekowe zamiennie były drugą i trzecią najbardziej liczną grupą dawców. W pierwszej części okresu 2005–2018 (od 2005 r. do 2010 r.) obserwowano spadek udziału dawców w wieku 21–30 lat ($p < 0,05$ dla $R = -0,89$ i zmiany o 1,93 p.p.) i 41–50 lat ($p < 0,05$ dla $R = -1$ i zmiany o 3,43 p.p.), a wzrost o 2–3 p.p. udziału grupy w wieku 31–40 lat ($R = +1$; $p < 0,05$) i najmłodszej ($R = +0,75$; $p = 0,052$). Z kolei w latach 2012–2018 nastąpił dalszy wzrost udziału grupy w wieku 31–40 lat ($p < 0,05$ dla $R = +1$ i zmiany o 6,78 p.p.) i grupy w wieku 41–50 lat ($p < 0,05$ dla $R = +1$ i zmiany o 4,74 p.p.) z równoczesnym zmniejszeniem udziału grupy w wieku 21–30 lat ($p < 0,05$ dla $R = -0,96$ i zmiany o 3,03 p.p.) i najmłodszej ($p < 0,05$ dla $R = 1$ i zmiany o 8,18 p.p.). W trakcie 14 lat obserwacji najbardziej wzrósł udział grupy w wieku 31–40 lat (z 17,59% w 2005 r. do 28,28% w 2018 r.), a najmniej grupy > 60 lat (z 0,28% do 0,72%) (dla obu grup $p < 0,05$ i $R = +1$). Największy spadek dotyczył

udziału najmłodszej grupy wiekowej — z 25,83% w 2010 roku do 16,19% w 2018 roku.

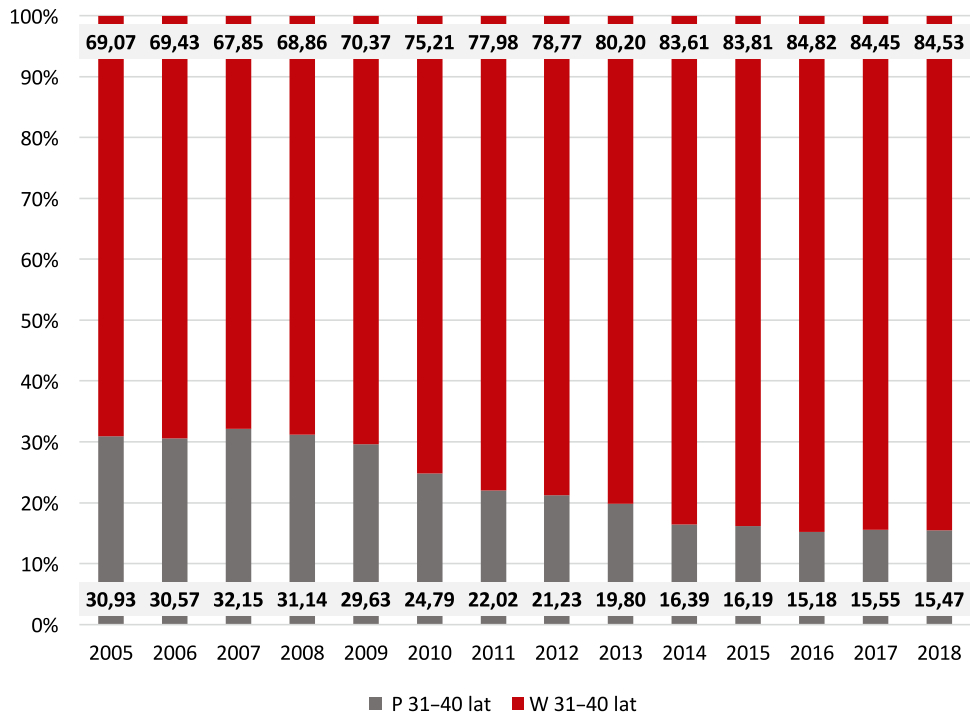
W grupie dawców pierwszorazowych (ryc. 11B) w każdym roku analizowanego okresu największy udział mieli dawcy najmłodszy — od 37,9% w 2005 roku do 48,8% w 2014 roku ($p < 0,05$). Najmniejszy udział mieli dawcy najstarsi — od 0,15% w 2011 roku i 2017 roku do 0,23% w 2007 roku ($p < 0,05$). Struktura wiekowa w grupie dawców pierwszorazowych ulegała zmianom w kolejnych latach. W latach 2005–2011 odnotowano zauważalne zmniejszenie udziału dawców w wieku 21–30 lat ($p < 0,05$ dla $R = -1$ i zmiany o 7,8 p.p.), 41–50 lat ($p < 0,05$ dla $R = -1$ i zmiany o 2,66 p.p.) i 51–60 lat ($p < 0,05$ dla $R = -0,78$ i zmiany o 0,84 p.p.), natomiast zwiększał się udział dawców w wieku 31–40 lat ($p < 0,05$ dla $R = +0,85$ i zmiany o 1,26 p.p.) i osób najmłodszych ($p < 0,05$ dla $R = +1$ i zmiany o 10,1 p.p.). W latach 2012–2018 wzrastał udział dawców 31–40-letnich ($p < 0,05$ dla $R = +0,89$ i zmiany o 3,25 p.p.) oraz 41–50-letnich ($p < 0,05$ dla $R = +0,89$ i zmiany o 2,63 p.p.). Jednocześnie spadał systematycznie udział dawców 51–60-letnich ($p < 0,05$ dla $R = -0,89$ i zmiany o 0,51 p.p.). Zmiany istotne statystycznie ($p < 0,05$ dla zmiany o 5,95 p.p.), lecz bez



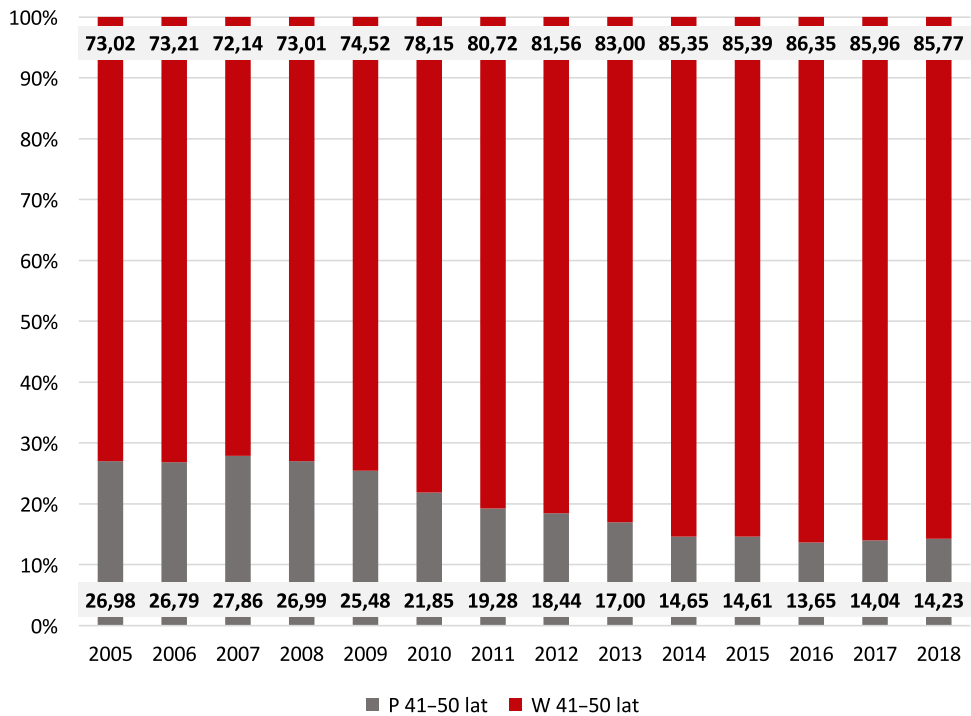
Rycina 6. Udział (%) dawców pierwszorazowych (P) i wielokrotnych (W) objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w Polsce w latach 2005–2018, wśród (A) kobiet (K) oraz (B) mężczyzn (M)

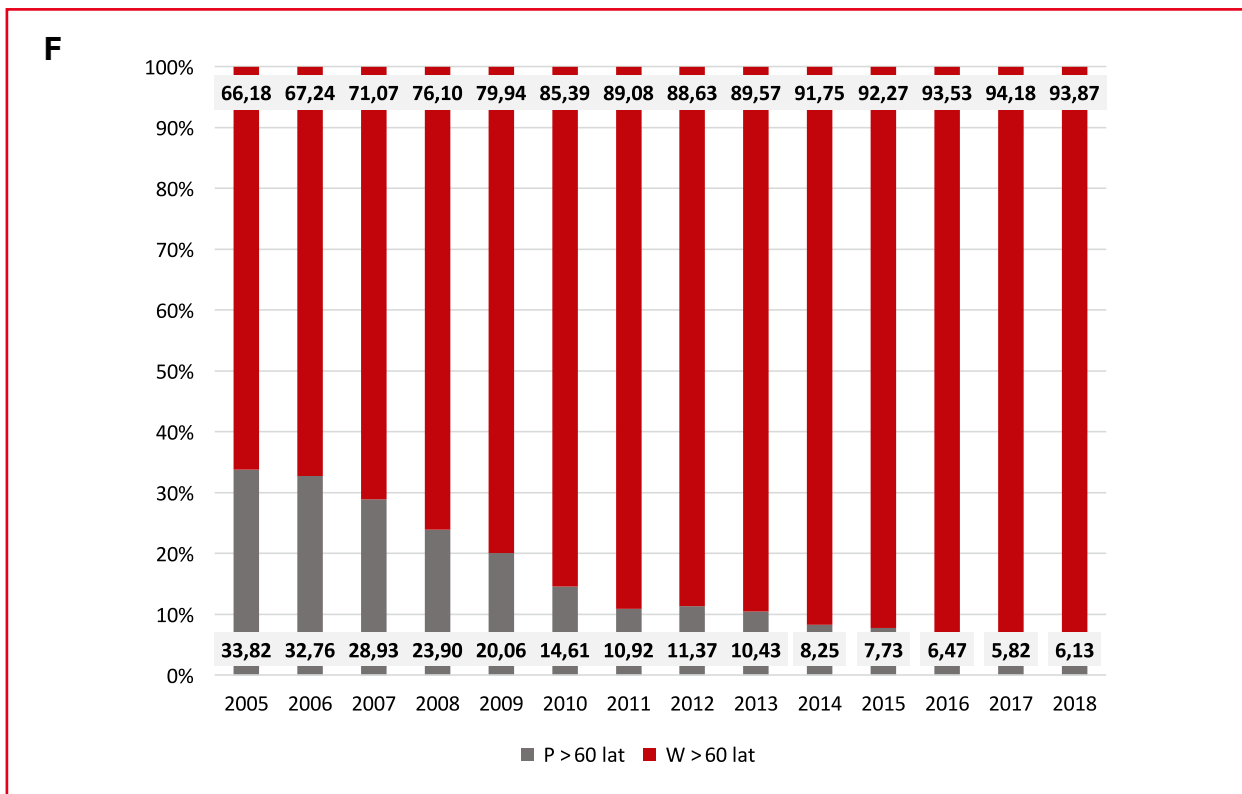
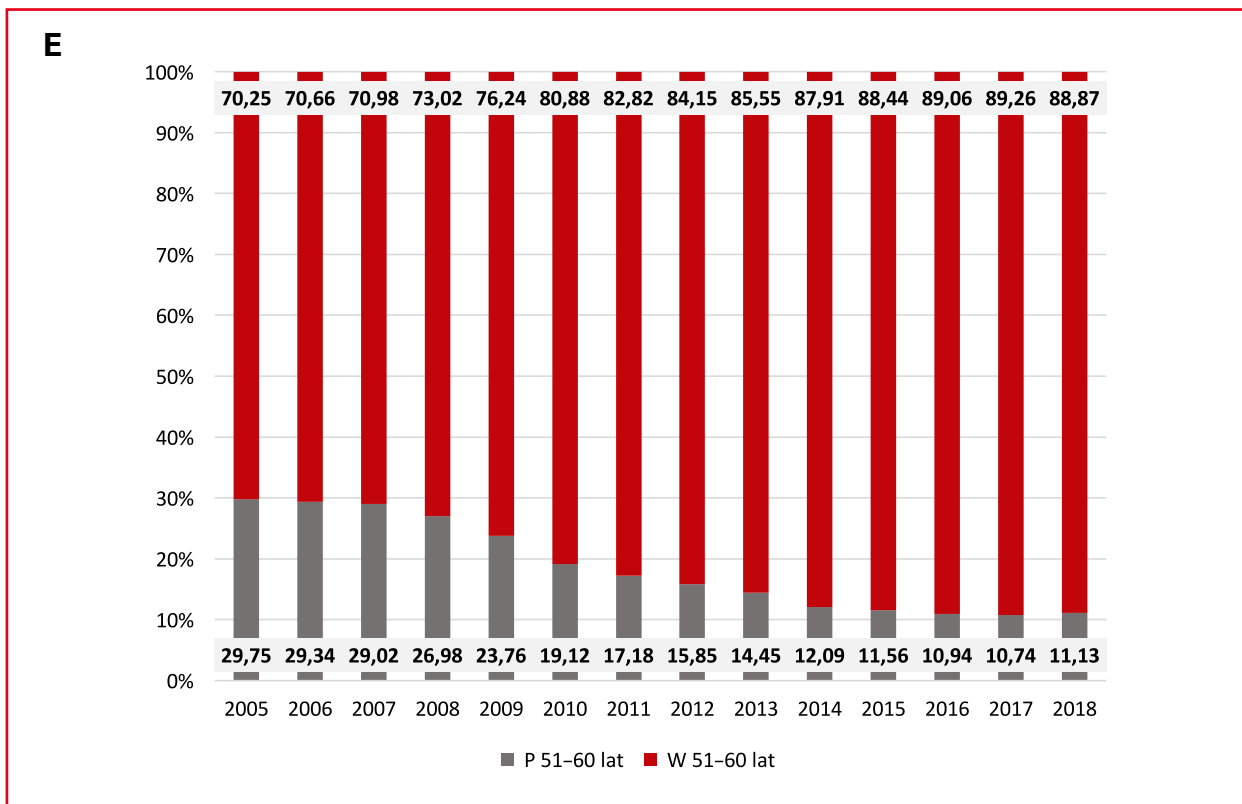


C

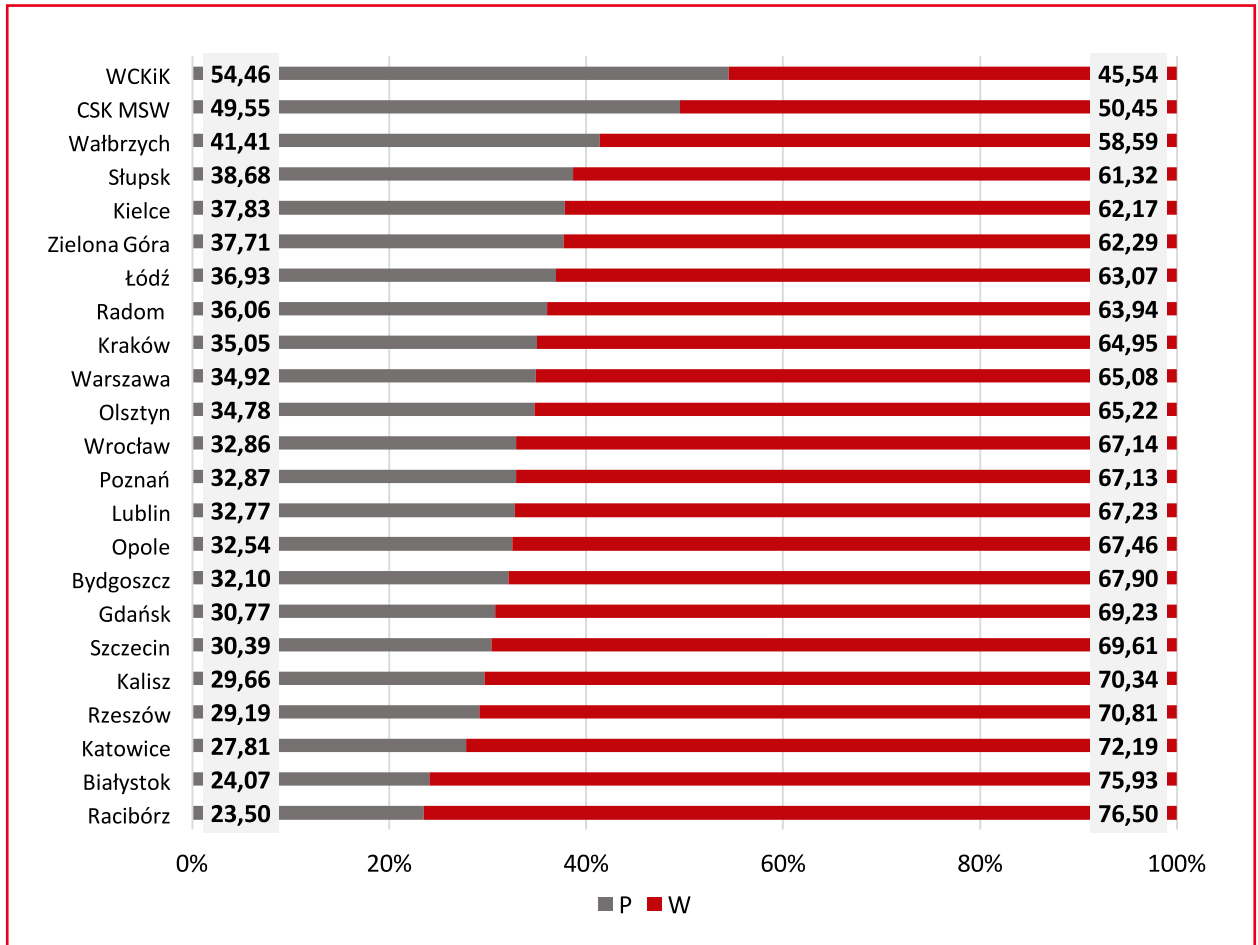


D

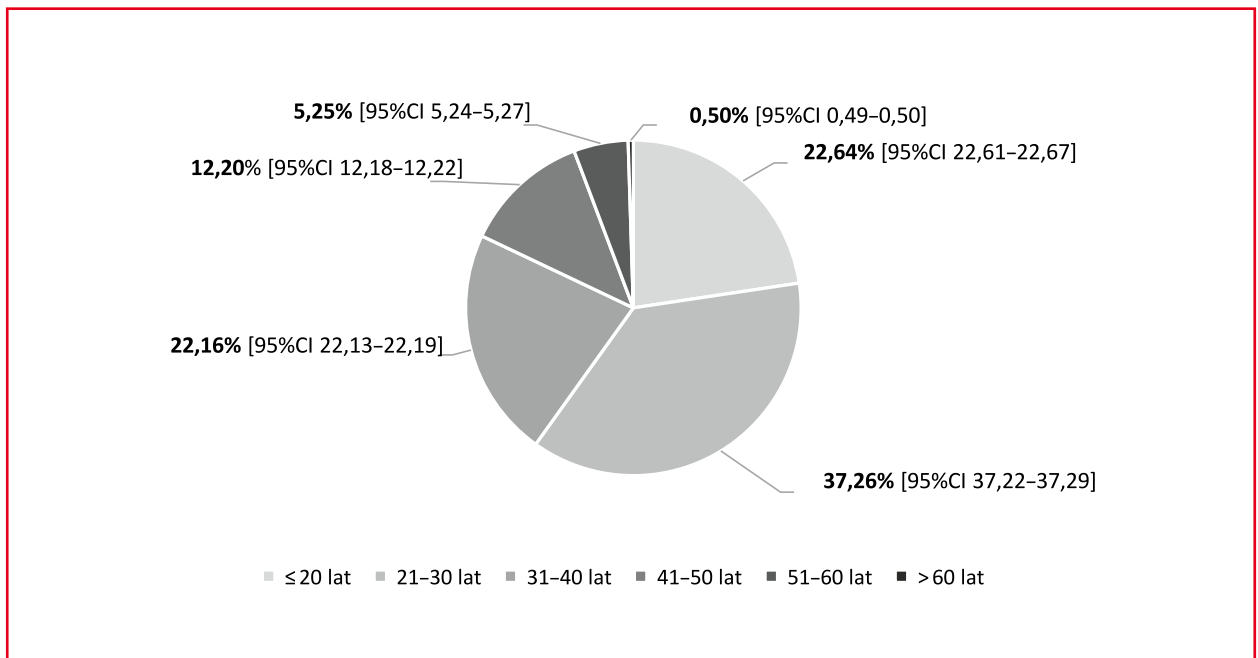




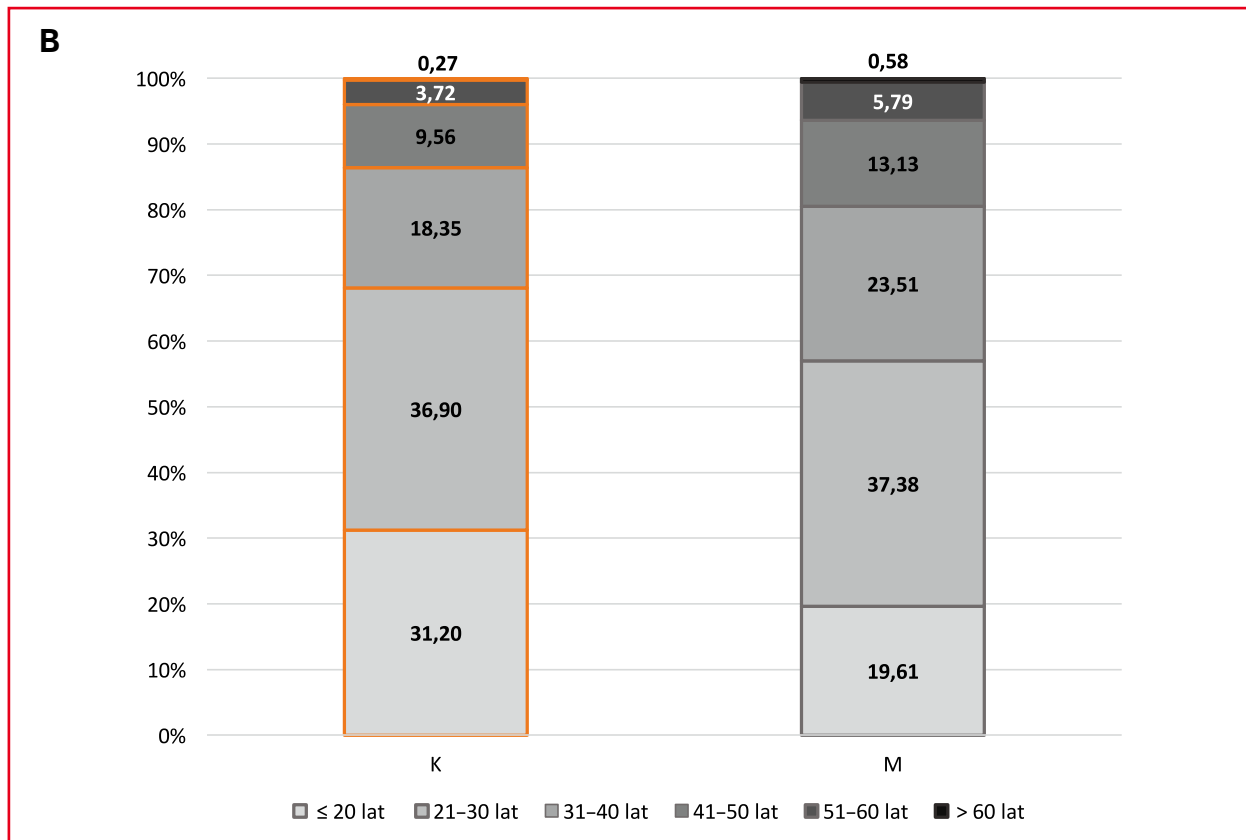
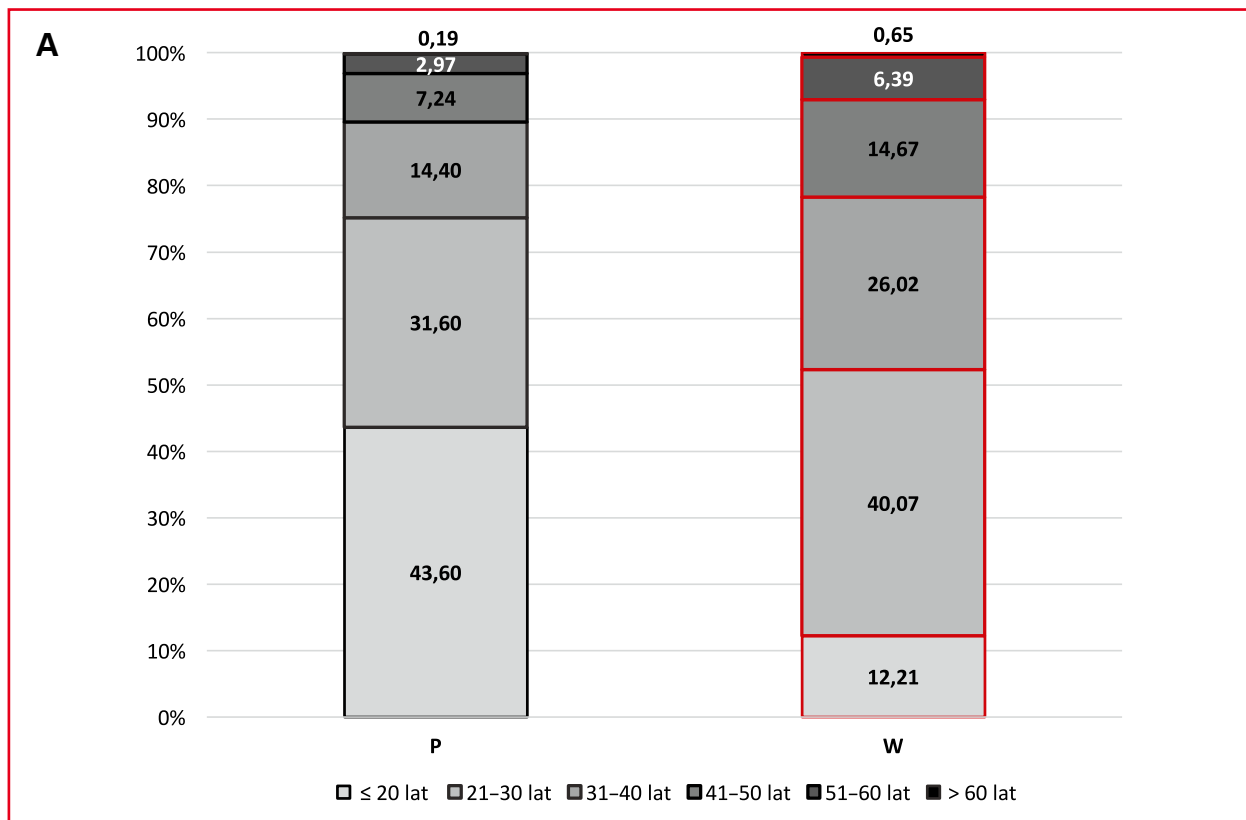
Rycina 7. Udział (%) dawców pierwszorazowych (P) i wielokrotnych (W) objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w Polsce w latach 2005–2018 w grupach wiekowych: (A) ≤ 20, (B) 21–30, (C) 31–40, (D) 41–50, (E) 51–60, (F) > 60 lat



Rycina 8. Udział (%) dawców pierwszorazowych (P) i wielokrotnych (W) wśród dawców objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew — analiza regionami



Rycina 9. Udział (%) grup wiekowych w populacji dawców objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w Polsce w latach 2005–2018 (dane skumulowane); CI (*confidence interval*) — przedział ufności



Rycina 10. Struktura (%) wiekowa dawców objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w Polsce w latach 2005–2018: **(A)** pierwszorazowych (P) i wielokrotnych (W) oraz **(B)** kobiet (K) i mężczyzn (M)

istotnego trendu ($R = -0,6$ i $p > 0,05$) obserwowano dla grupy najmłodszej. Najmniejsze wahania, jednak istotne statystycznie, dotyczyły dawców najstarszych ($p < 0,05$).

W każdym roku okresu 2005–2018 w grupie dawców wielokrotnych, w odróżnieniu od pierwszorazowych, największy udział mieli dawcy w wieku 21–30 lat (od 36,30% w 2018 r. do 41,61% w 2012 r. *vs.* 27,41% w 2015 r. do 37,15% w 2005 r., $p < 0,05$). Od 2005 roku do 2018 roku obserwowano systematyczny wzrost udziału grupy w wieku 31–40 lat ($p < 0,05$ dla $R = +1$ i zmiany o 10,14 p.p.). W pozostałych grupach wiekowych nie odnotowano systematycznych wzrostów i spadków. W latach 2005–2010 udział dawców najmłodszych wzrósł o 2–3 p.p. ($R = +1$; $p < 0,05$) przy jednoczesnym spadku udziału dawców w wieku 41–50 lat ($p < 0,05$ dla $R = -1$ i spadku o 5,42 p.p.). Po 2010 roku w grupach 41–50 lat, 21–30 lat i ≤ 20 lat obserwowano odwrócenie trendu: nastąpił spadek udziału dwóch najmłodszych grup wiekowych: grupy ≤ 20 lat ($p < 0,05$ dla $R = -1$ i spadku o 6,3 p.p.) oraz 21–30 lat ($p < 0,05$ dla $R = -0,9$ i spadku o 5,3 p.p.), a wzrost udziału grupy w wieku 41–50 lat ($p < 0,05$ dla $R = +0,9$ i wzrostu o 4,84 p.p.). Najmniejsze, lecz istotne zmiany występowały w latach 2005–2018 w dwóch najstarszych grupach wiekowych (51–60 lat: $R = -0,87$; $p < 0,05$ i > 60 lat: $R = +1$; $p < 0,05$) (ryc. 11C).

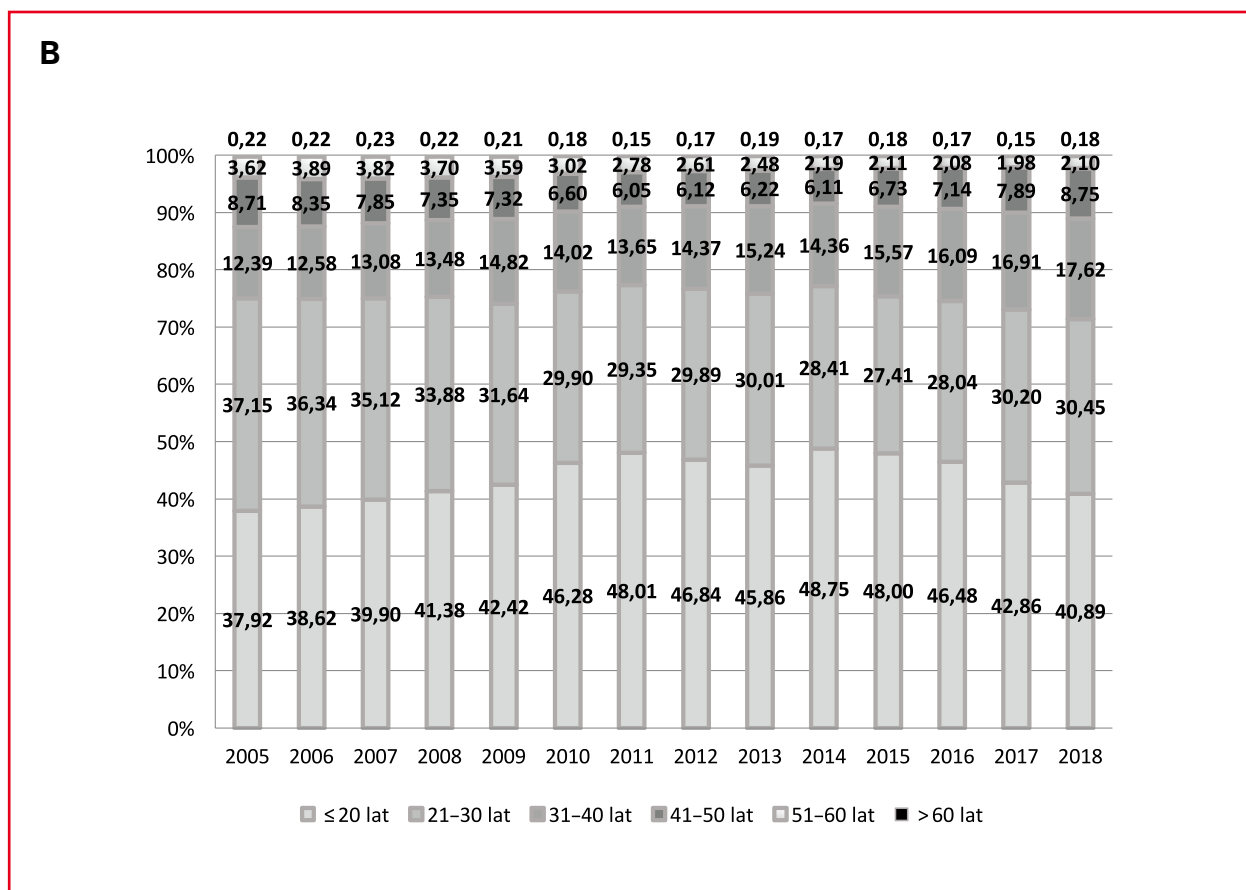
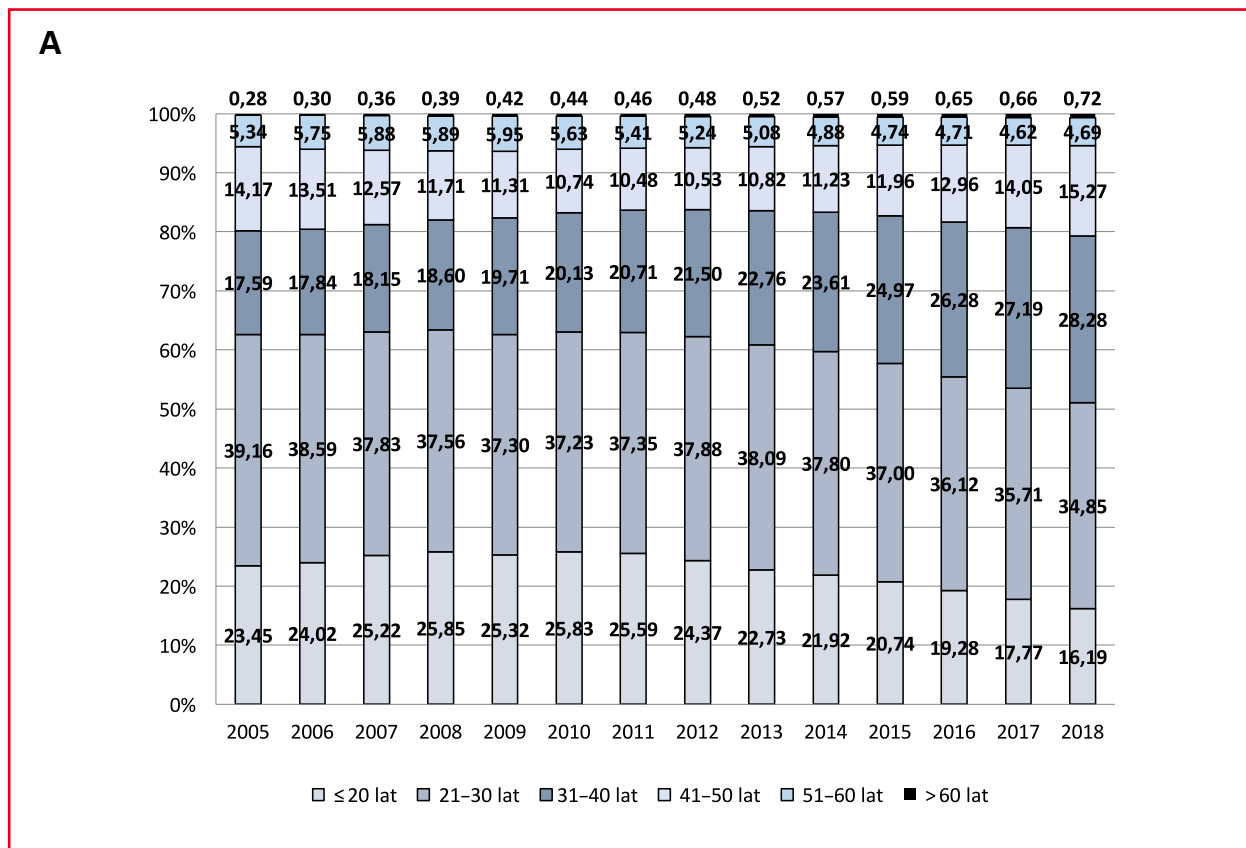
U obu płci niezależnie od roku obserwacji dominował udział dawców 21–30-letnich (od 35% w 2018 r. do 39% w 2005 r.). W latach 2005–2018 w tej grupie wiekowej obserwowano spadek udziału mężczyzn ($p < 0,05$; $R = -0,87$), natomiast zmiany w zakresie udziału kobiet nie były istotne ($R = -0,4$; $p > 0,05$). W latach 2005–2018 tendencją spadkową obserwowano również dla najmłodszych dawców obu płci ($p < 0,05$ dla $R = -0,75$ u mężczyzn i $p < 0,05$ dla $R = -0,89$ u kobiet). Tendencja ta była jeszcze bardziej wyraźna po 2010 roku ($R = -1$; $p < 0,05$ dla obu płci). W każdym roku analizowanego okresu udział najmłodszych dawców był wyższy niż w grupie 31–40 lat wśród kobiet, natomiast u mężczyzn taka zależność była zauważalna jedynie do 2011 roku. Udział dawców w wieku 31–40 lat systematycznie wzrastał w całym okresie obserwacji, zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet — odpowiednio o 11,51 p.p. ($p < 0,05$ dla 2005 r. *vs.* 2018 r.) i 10,05 p.p. ($p < 0,05$ dla 2005 r. *vs.* 2018 r.). Udział dawców w wieku 41–50 lat w obu grupach malał do 2010 roku u kobiet (z 8,91% w 2006 r. do 7,75% w 2010 r.) oraz do 2012 roku u mężczyzn (z 15,55% w 2005 r. do 11,47% w 2012 r.), a następnie systematycznie rósł do 14,12% u kobiet

i 15,71% u mężczyzn w 2018 roku. Udział najstarszej grupy wiekowej u obu płci miał tendencję wzrostową ($p < 0,05$ dla $R = +1$ u mężczyzn i $p < 0,05$ dla $R = +0,98$ u kobiet). W grupie dawców > 60 lat nastąpił wzrost udziału mężczyzn ($p < 0,05$ dla zmiany o 0,53 p.p. od 0,3% do 0,83%) i kobiet $p < 0,05$ dla zmiany o 0,24 p.p. od 0,18% do 0,42%) (ryc. 11 D–E).

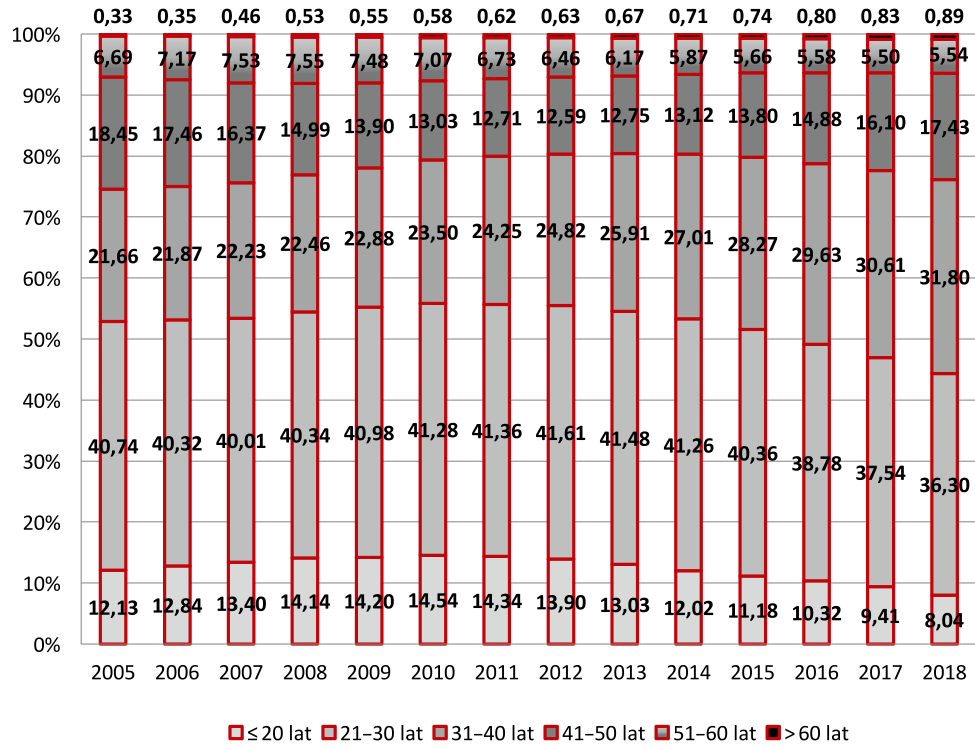
Rozkład grup wiekowych krwiodawców w poszczególnych CKiK w latach 2005–2018 kształtował się podobnie. We wszystkich CKiK, z wyjątkiem RCKiK Wałbrzych i CKiK MSWiA, większość (tj. ponad 50%) dawców miało nie więcej niż 30 lat, przy czym największy odsetek dawców (31,69–44,51%) stanowiły osoby w wieku 21–30 lat. W Radomiu najwięcej, tj. 33,92% dawców, miało ≤ 20 lat, podczas gdy udział kolejnej najbardziej licznej grupy wiekowej dawców 21–30-letnich wynosił 29,21% ($p < 0,05$). Z kolei w CKiK MSWiA i RCKiK w Wałbrzychu udział dawców z grupy w wieku 21–30 lat był zbliżony do grupy w wieku 31–40 lat (odpowiednio 29,62% i 30,13%, $p > 0,05$ oraz 28,20% i 28,21%, $p > 0,05$). Drugą, po grupie w wieku 21–30 lat, najczęściej reprezentowaną grupą wiekową dawców w 13 z 23 CKiK była grupa ≤ 20 lat (od 22,88% w WCKiK do 28,52% w Słupsku), a w kolejnych 7/23 CKiK grupa wiekowa 31–40 lat (od 22,13% w Szczecinie do 25,51% w Katowicach). Odsetek dawców w wieku 41–50 lat wahał się w zakresie 8,9–18,9% ($p < 0,05$), a w wieku 51–60 lat w zakresie 3,8–8,8% odpowiednio w WCKiK i CKiK MSWiA ($p < 0,05$). Najmniejszy udział mieli dawcy najstarsi, których najwięcej było w CKiK MSWiA (1,6%), a najmniej (0,28%) w RCKiK Poznań ($p < 0,05$) (ryc. 12).

Dyskusja

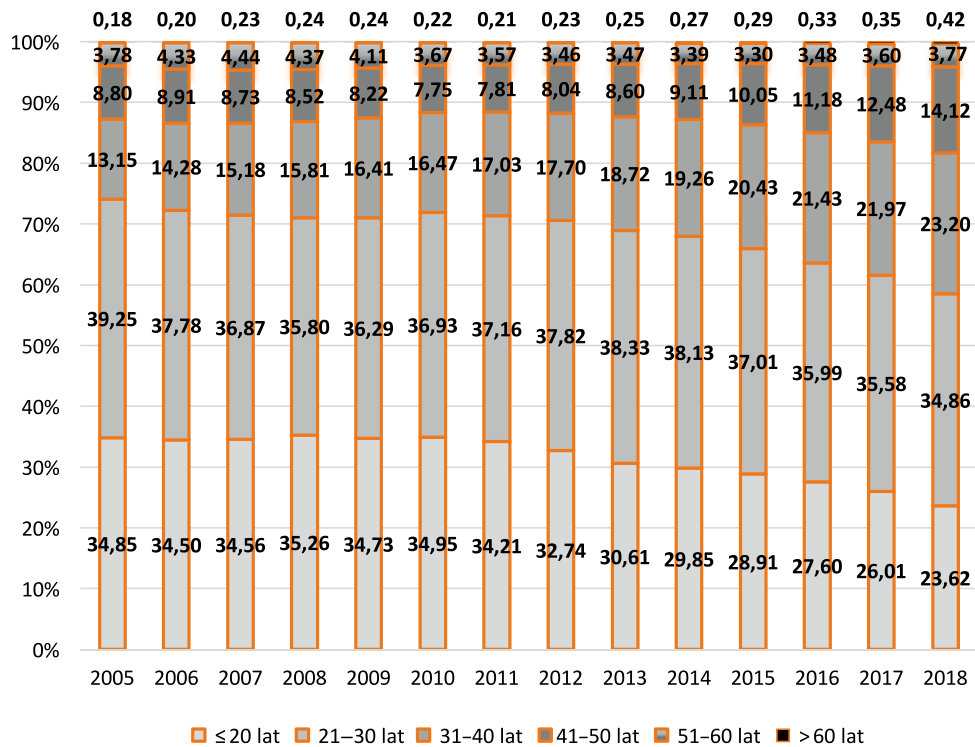
Na podstawie przeprowadzonej analizy danych demograficznych dla lat 2005–2018 wykazano, że w Polsce wśród krwiodawców zakwalifikowanych do oddawania krwi było więcej dawców wielokrotnych (67%) niż pierwszorazowych, dawców płci męskiej (74%) niż żeńskiej oraz więcej było osób młodych (60% dawców było w wieku 18–30 lat). Jednak w okresie 14 lat następowały istotne zmiany w strukturze demograficznej dawców: wzrastał udział kobiet (ryc. 1), dawców wielokrotnych (ryc. 5), osób powyżej 30 roku życia (ryc. 9). Z dotychczasowych analiz epidemiologicznych w polskim krwiodawstwie wynika, że między częstością zakażeń u dawców pierwszorazowych i wielokrotnych, u mężczyzn i kobiet oraz w grupach wiekowych występują istotne różnice. Wydaje się zatem, że

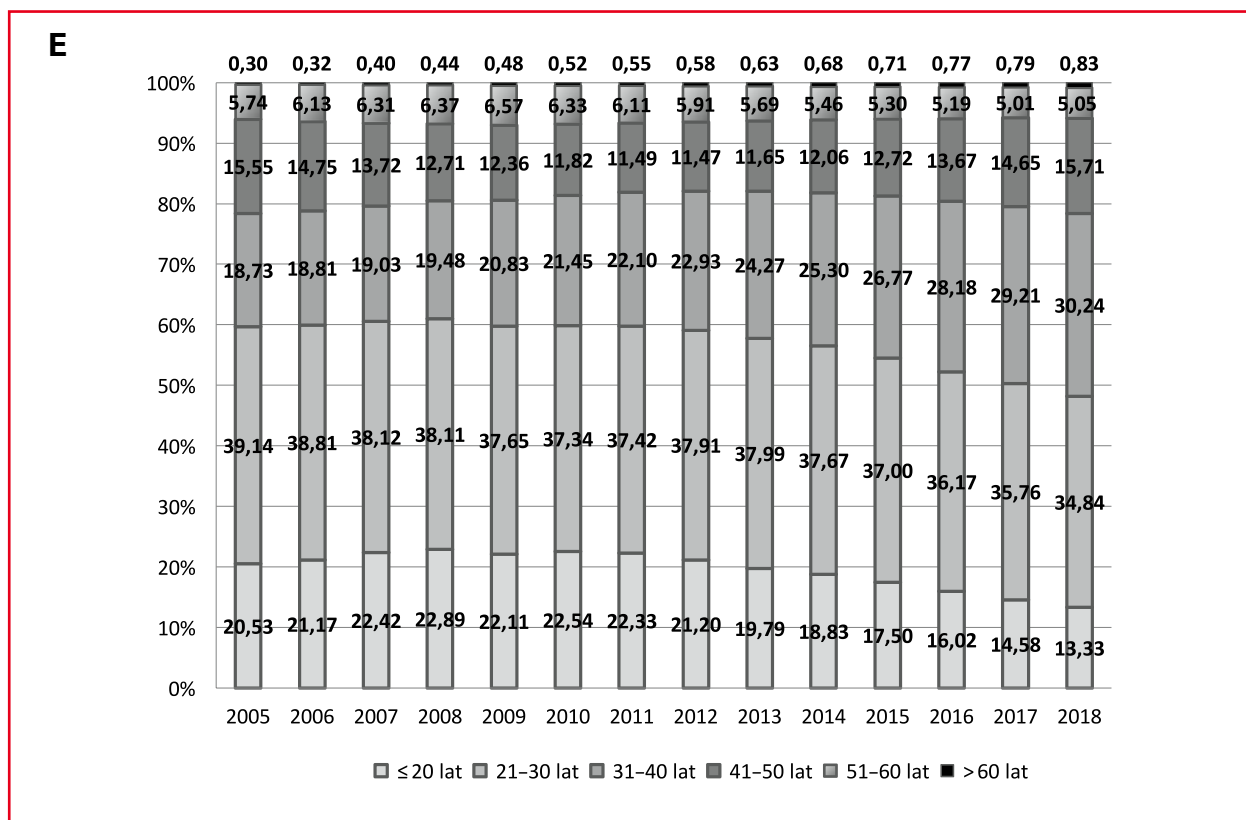


C



D





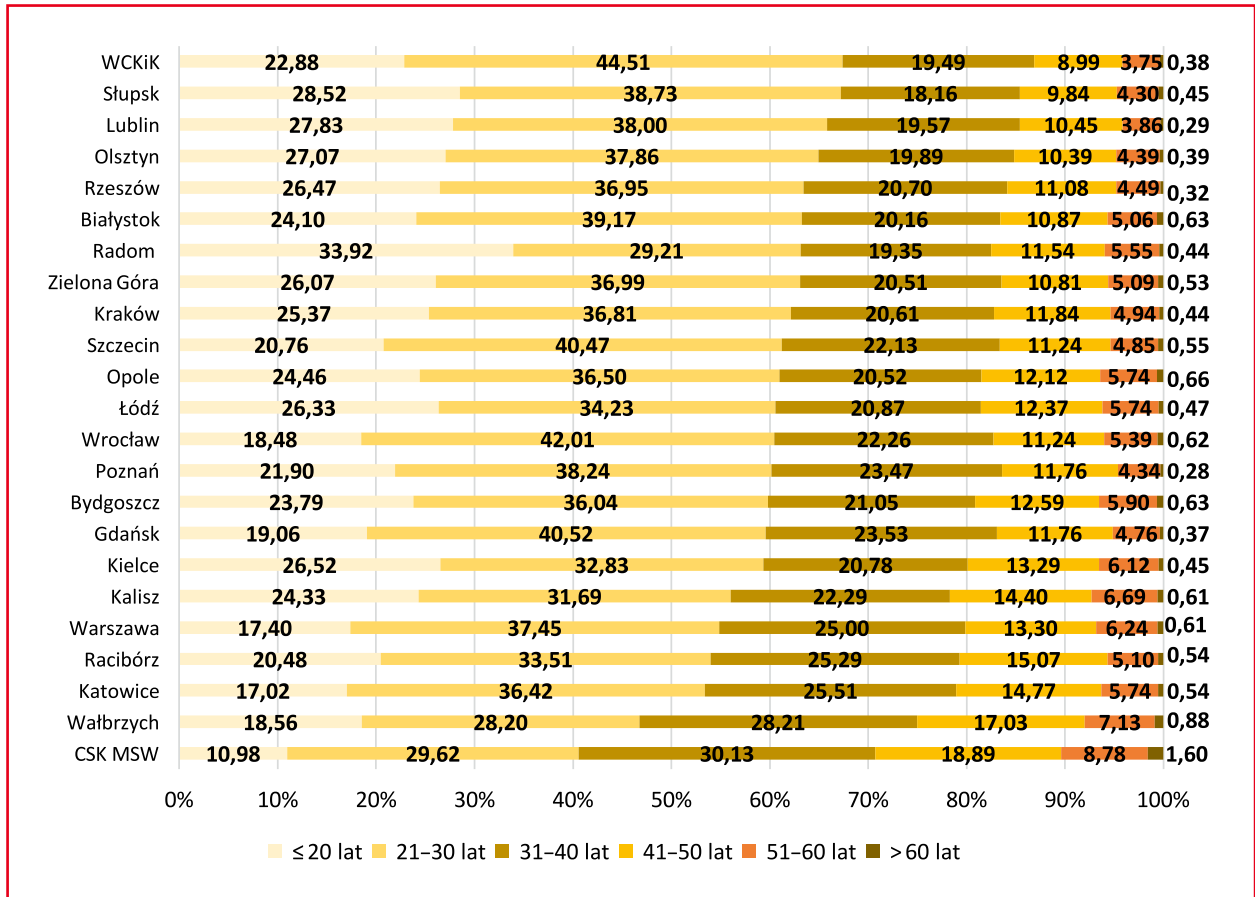
Rycina 11. Zmiana (%) struktury wiekowej dawców objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w Polsce w latach 2005–2018: (A) wszyscy dawcy, (B) dawcy pierwszorazowi (P), (C) dawcy wielokrotni (W), (D) kobiety (K), (E) mężczyźni (M)

zmiany demograficzne mogą mieć wpływ na częstość wykrywania markerów czynników zakaźnych w populacji dawców [1, 9–11]. W Polsce, podobnie jak w Stanach Zjednoczonych i w wielu krajach Europy, serododatnie zakażenia HBV, HCV i HIV częściej wykrywano u dawców pierwszorazowych niż wielokrotnych [1, 3–5, 9–12]. Zgodnie z zaleceniami WHO, w celu zwiększenia bezpieczeństwa krwi stosuje się skuteczne działania prowadzące do wzrostu udziału dawców wielokrotnych [2, 13–14]. Wyniki autorów niniejszego artykułu potwierdzają wzrost udziału tej grupy krwiodawców w latach 2005–2018 (nastąpił wzrost o 19,8 p.p.). Szczegółowe wielośrodkowe analizy wykazują również związek sytuacji epidemiologicznej regionu z charakterystyką demograficzną dawców [3–5]. Dotychczas nie analizowano, czy i w jaki sposób zmiany demograficzne wpłynęły na zmiany częstości zakażeń w polskim krwiodawstwie.

W latach 2005–2015 średnia częstość serododatnich zakażeń HBV i HIV była wyższa u mężczyzn–dawców niż u kobiet–dawców (odpowiednio OR = 1,38 [1,32–1,45], $p < 0,05$ i OR = 3,7 [2,7–5,2], $p < 0,05$). Jednocześnie częstość

serododatnich zakażeń była wyższa u dawców pierwszorazowych niż wielokrotnych, zarówno w odniesieniu do HBV (OR = 90,9 [79,3–104,4]), HCV (OR = 22,5 [20,6–24,5]), czy HIV (OR = 1,3 [1,1–1,6]) [9–11]. Obserwowany w niniejszej pracy spadkowy trend udziału mężczyzn wśród dawców zakwalifikowanych do oddania krwi może, przynajmniej częściowo, wyjaśniać poprawę sytuacji epidemiologicznej w zakresie HBV i HIV [10–11]. Z kolei spadek częstości zakażeń wszystkimi wyżej wymienionymi wirusami może być związany ze spadkiem udziału dawców pierwszorazowych.

Należy zauważyć, że związek charakterystyki demograficznej z epidemiologią zakażeń u dawców może wynikać z działań profilaktycznych skierowanych do określonych grup wiekowych. Autorzy niniejszego artykułu uważają, że spadek częstości serododatnich zakażeń HBV z 264,5/100 000 dawców w 2005 roku na 53,1/100 000 dawców w 2015 roku [11] był przede wszystkim konsekwencją wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (ospwzwB). Szczepionki przeciw wzwB, między innymi chroniące przed zakażeniem HBV, podawano w Polsce od



Rycina 12. Struktura (%) wiekowa dawców objętych badaniami przeglądowymi w kierunku czynników zakaźnych przenoszonych przez krew w poszczególnych CKiK w latach 2005–2018 (dane skumulowane)

1994 roku osobom, które ze względu na wykonywany zawód miały kontakt z ludzką krwią. Od 1996 roku szczepionkę podawano wszystkim noworodkom, a w latach 2000–2011 wszystkim 14-latkom [15]. Na ochronny wpływ ospwzwB wskazuje obserwowany przez Kopacz i wsp. najwyższy (21-krotny) spadek częstości zakażeń HBV w grupie wiekowej dawców ≤ 20 lat [11]. W analizowanym okresie najmłodszą grupę wiekową krwiodawców stanowią osoby obowiązkowo szczepione przeciw wzvB w wieku 14 lat, a od 2014 roku szczepione od wieku noworodkowego. Wpływ szczepienia ospwzwB na częstość występowania HBV potwierdza spadek częstości zakażeń HBV w populacji Polski w analogicznym okresie, szczególnie w najmłodszych grupach wiekowych [16]. Podobnie zmniejszenie zapadalności i rozpowszechnienia HBV odnotowano w krajach, które wprowadziły ospwzwB [17]. Uwzględniając fakt, że szczepieniom noworodków przeciw wzvB nieprzerwanie podlegają roczniki od 1996 roku, należy się spodziewać, że częstość wykrywania HBsAg w krwiodawstwie będzie tym niższa, im

młodsza będzie populacja dawców. Niestety, zarówno wyniki analiz autorów niniejszego artykułu, jak i Mikołowskiej odpowiednio od 2012 roku i 2011 roku wskazują na spadkowy trend częstości i liczby dawców z grup wiekowych, które podlegały obowiązkowym szczepieniom przeciw wzvB w okresie niemowlęcym (0–1–6 miesięcy) [18, 19].

Z kolei na wzrost częstości serododatnich zakażeń HCV z 146 do 367/100 000 dawców, obserwowany w Polsce w latach 2005–2009, a następnie spadek do 49/100 000 dawców w 2015 roku [9], mógł wpływać opisany w niniejszej pracy początkowy wzrost udziału najmłodszej grupy wiekowej dawców pierwszorazowych (w której do 2010 r. najczęściej wykrywano zakażenia HCV), a następnie jego spadek (ryc. 11B). Za taką tezę może przemawiać fakt, że w latach 2005–2018 w polskiej populacji nie odnotowano istotnych spadków zapadalności (utrzymuje się na poziomie 5–7/100 000 mieszkańców Polski), natomiast częstość zakażeń wykrywanych u osób poniżej 24 roku życia spadała [20–22]. Prawdopodobną przyczyną spadku częstości zakażeń HCV

w krwiodawstwie wydaje się wprowadzanie, od lat 80. XX wieku, skutecznych strategii przerywania dróg przenoszenia wirusów HBV i HCV (m.in. prowadzenie procedur medycznych z zastosowaniem sprzętu jednorazowego użytku, sterylizacja narzędzi i urządzeń, identyfikacja i leczenie chorych na wzwc) oraz obserwowane zmniejszanie udziału dawców pierwszorazowych.

W latach 2005–2015 Kubicka-Russel i wsp. wykazali nieistotny statystycznie trend wzrostu częstości serododatnich zakażeń HIV [10]. Ta tendencja epidemiologiczna może mieć związek z obserwowanym wzrostem udziału dawców w wieku 21–40 lat, w której to grupie wiekowej wykrywano najwięcej zakażeń HIV. Z kolei brak spadku częstości zakażeń HIV wraz z obniżaniem udziału dawców pierwszorazowych może tłumaczyć obserwacja, że największy spadek odnotowano w najmłodszej grupie wiekowej, w której zakażenia HIV nie są tak częste, jak u osób z dwóch kolejnych grup wiekowych.

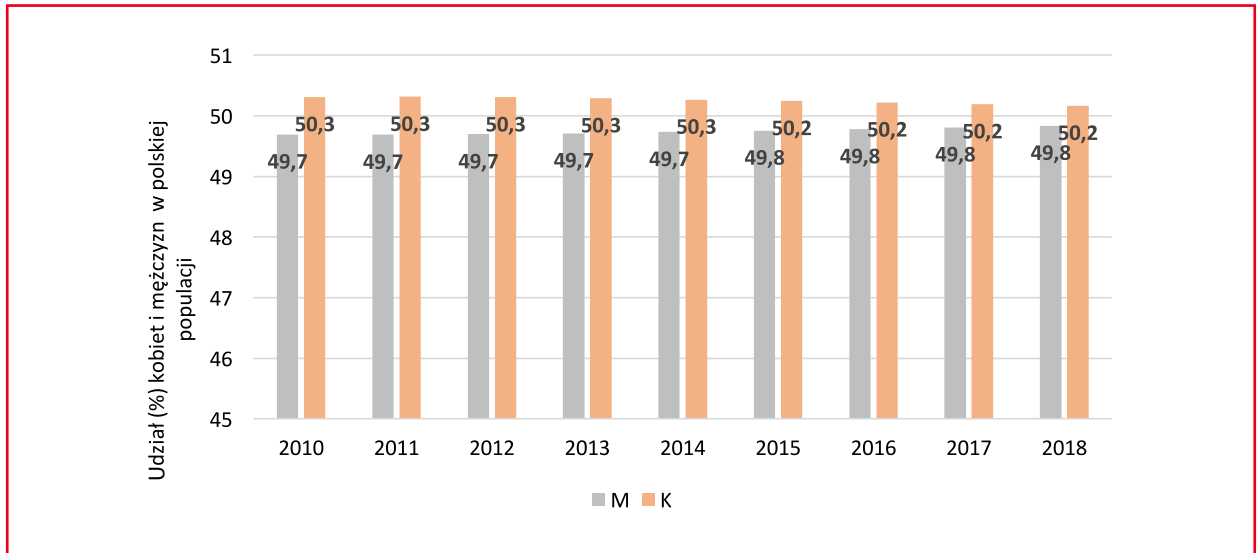
Na podstawie obserwowanego związku charakterystyki demograficznej dawców z częstością zakażeń w polskim krwiodawstwie [1, 9–11] można podejmować próby zwiększania udziału najbardziej bezpiecznych grup krwiodawców w celu podniesienia bezpieczeństwa krwi. Uwzględniając fakt, że serododatnie zakażenia HBV i HIV najczęściej występują u dawców pierwszorazowych i u mężczyzn, zwiększanie udziału dawców wielokrotnych oraz kobiet mogłoby wpłynąć na zmniejszenie częstości zakażeń tymi wirusami u dawców zakwalifikowanych do oddania krwi i składników krwi. Wyższa częstość zakażeń HCV oraz HBV i HIV u dawców pierwszorazowych w porównaniu z wielokrotnymi potwierdza słuszność dążenia do tego, aby krwiodawstwo działało w głównej mierze na podstawie dawców wielokrotnych. Jednak, w odróżnieniu od zakażeń HBV i HIV, zakażenia HCV częściej wykrywano u kobiet, zatem zwiększanie udziału kobiet prawdopodobnie nie przyczyni się do poprawy bezpieczeństwa krwi w kontekście HCV. Na podstawie polskich analiz epidemiologicznych wykazano, że zakażenia wykrywano najczęściej u dawców w wieku: HCV \leq 20 lat, HIV 21–40 lat, HBV do 2014 roku \leq 20 lat, a od 2015 roku w grupie wiekowej \leq 20 lat częstość zakażeń HBV była najniższa. Wykrywanie najwyższych częstości zakażeń HBV, HCV i HIV w różnych grupach wiekowych oznacza, że dla zwiększenia bezpieczeństwa krwi pod kątem poszczególnych wirusów korzystne byłoby zwiększenie udziału poszczególnych grup wiekowych dawców. Ustalenie wspólnych grup wiekowych jest niezwykle trudne, w związku

z tym szczególnie istotnego znaczenia nabierają: edukacja dawców pod kątem unikania ryzykownych zachowań niosących ryzyko zakażenia, właściwa procedura kwalifikacji dawców oraz prowadzenie serologicznych i molekularnych badań przeglądowych.

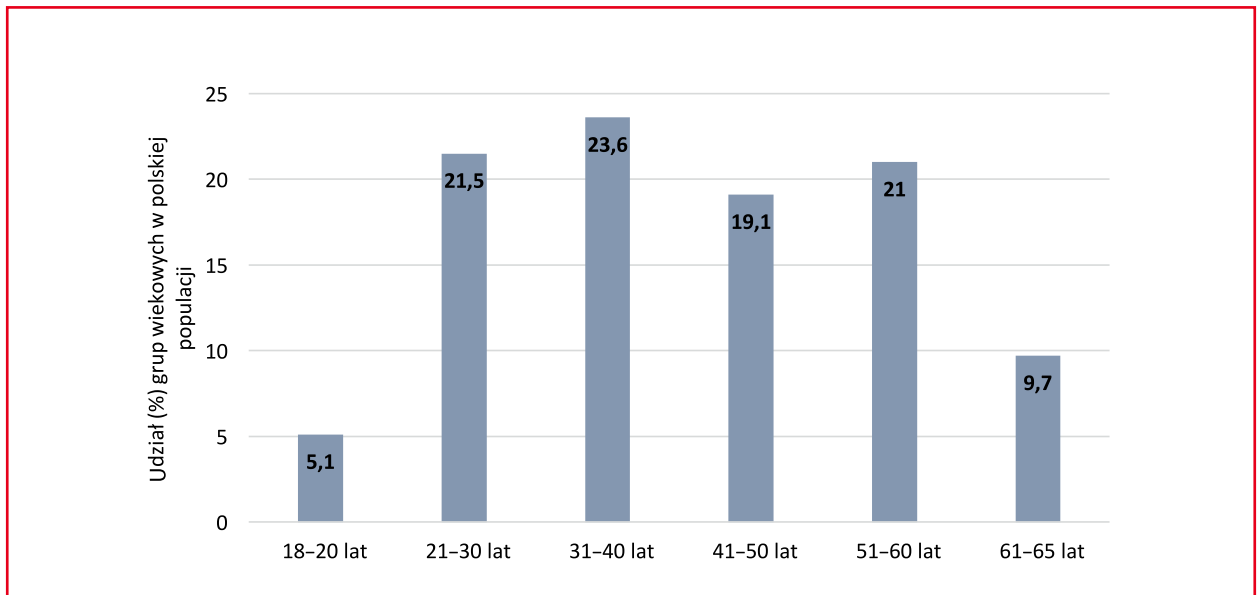
Z analizy danych prezentowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) dla poszczególnych lat okresu 2010–2018 wynika, że w polskiej populacji osób będących w wieku krwiodawców (18–65 lat), udział kobiet (ok. 50,3%) był zbliżony do udziału mężczyzn (ok. 49,7%) (materiały dodatkowe — ryc. 13). Około 25%, 65% i 10% ludności Polski było w wieku odpowiednio 18–30 lat, 31–60 lat i 61–65 lat [23] (materiały dodatkowe — ryc. 14). Porównanie przytoczonych danych GUS i obserwacji autorów niniejszego artykułu (74% stanowili mężczyźni, 26% kobiety, 60% dawców miało \leq 30 lat; udział grup wiekowych: od 37% grupy w wieku 21–30 lat do 0,5% grupy $>$ 60 lat (ryc. 9) wskazuje, że populacja krwiodawców objętych badaniami przeglądowymi nie jest reprezentatywna dla mieszkańców Polski w wieku 18–65 lat. Mikołowska podaje, że w analizowanym okresie tylko około 3% społeczeństwa w wieku produkcyjnym zgłosiło się do oddania krwi [18]. Z danych GUS wynika, że w latach 2010–2018 wzrastał odsetek Polaków w wieku $>$ 60 lat, 41–50 lat i 31–40 lat, a malał odsetek grupy w wieku 51–60 lat, 21–30 lat i 18–20 lat. Tendencje zmian zachodzących w populacji Polski są zbieżne z trendami obserwowanymi w krwiodawstwie (ryc. 11A), nie odzwierciedlają jednak skali zachodzących zmian. Na przykład wzrost udziału ludności Polski w wieku $>$ 60 lat wyniósł 3 p.p., a wzrost udziału krwiodawców tej samej grupy wiekowej mniej niż 0,3 p.p. Zgodnie z powyższym, wydaje się, że tendencje zmian zachodzących w populacji Polski mogą prognozować trendy demograficzne w krwiodawstwie. Z wielką ostrożnością natomiast dane z krwiodawstwa należy przekładać na populację ogólną (ludność Polski), biorąc pod uwagę różnice w zakresie udziału płci i grup wiekowych między populacją ogólną a populacją krwiodawców objętych badaniami przeglądowymi.

Wnioski

W latach 2005–2018 nastąpiły istotne zmiany w strukturze demograficznej dawców zakwalifikowanych do oddania krwi i jej składników, między innymi wzrósł udział kobiet oraz dawców wielokrotnych, co jest korzystne z punktu widzenia bezpieczeństwa transfuzji. Udział dawców \leq 30 lat



Rycina 13. Udział (%) kobiet (K) i mężczyzn (M) w polskiej populacji w wieku 18–65 lat w latach 2010–2018 (na podstawie danych GUS: RAPORTDEM_GUS [23])



Rycina 14. Udział (%) grup wiekowych w polskiej populacji w wieku 18–65 lat w latach 2010–2018 (na podstawie danych GUS: RAPORTDEM_GUS [23])

do 2013 roku oscylował wokół 61%, a później spadł o około 2 p.p./rok, co wskazuje na trend starzenia się populacji.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Grabarczyk P, Kopacz A, Sulkowska E, et al. Ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez transfuzje w Polsce. *Acta Haematol Pol.* 2017; 48(3): 174–182, doi: [10.1016/j.achaem.2017.07.006](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.006), indexed in Pubmed: [32226060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226060/).
2. World Health Organization. Guidelines on Estimation of Residual Risk of HIV, HBV or HCV Infections via Cellular Blood Components and Plasma. WHO. 2017; (www.who.int).
3. Bruhn R, Lelie N, Custer B, et al. International NAT Study Group. Prevalence of human immunodeficiency virus RNA and antibody in first-time, lapsed, and repeat blood donations across five international regions and relative efficacy of alternative screening scenarios. *Transfusion.* 2013; 53(10 Pt 2): 2399–2412, doi: [10.1111/trf.12299](https://doi.org/10.1111/trf.12299), indexed in Pubmed: [23782054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782054/).
4. Bruhn R, Lelie N, Busch M, et al. International NAT Study Group. Relative efficacy of nucleic acid amplification testing and serologic screening in preventing hepatitis C virus transmission risk in seven international regions. *Transfusion.*

- 2015; 55(6): 1195–1205, doi: [10.1111/trf.13024](https://doi.org/10.1111/trf.13024), indexed in Pubmed: [25727549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25727549/).
5. Dodd RY, Crowder LA, Haynes JM, et al. Screening blood donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-year trends in prevalence, incidence, and residual risk, 2007 to 2016. *Transfus Med Rev.* 2020; 34(2): 81–93, doi: [10.1016/j.tmr.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.001), indexed in Pubmed: [32178888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178888/).
 6. Goldman M, Steele WR, Di Angelantonio E, et al. Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative (BEST) Investigators. Comparison of donor and general population demographics over time: a BEST Collaborative group study. *Transfusion.* 2017; 57(10): 2469–2476, doi: [10.1111/trf.14307](https://doi.org/10.1111/trf.14307), indexed in Pubmed: [28871601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871601/).
 7. Główny Urząd Statystyczny. Obszary tematyczne. Ludność. Ludność w gminach według stanu w dniu 31.12.2011 r. – bilans opracowany w oparciu o wyniki NSP 2011. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-w-gminach-wedlug-stanu-w-dniu-31-12-2011-r-bilans-opracowany-w-oparciu-o-wyniki-nsp-2011,2,1.html> [online].
 8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2021 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi. (Dz. U. z 2021r. poz. 28).
 9. Sulowska E, Kubicka-Russel D, Kopacz A, et al. i Polska Grupa ds. Badań Czynn timer Zakaźnych u Dawców Krwi w Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Wykrywanie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) w trakcie badań przeglądowych dawców krwi w latach 2005-2015. *Acta Haematol Pol.* 2017; 1: 187.
 10. Kubicka-Russel D, Kopacz A, Tkaczuk K, et al. Wykrywanie zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) u dawców krwi w Polsce w latach 2005-2015. *Acta Haematol Pol.* 2017; 1: 188.
 11. Kopacz A, Kubicka-Russel D, Tkaczuk K, et al. Wykrywanie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B u dawców krwi w Polsce w latach 2005-2015. *Acta Haematol Pol.* 2017; 1: 187.
 12. Seyfried H, Brojer E, Grabarczyk P, et al. Analiza częstości wykrywania markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u polskich dawców krwi w latach 1994-2003. *Przegl Epidemiol.* 2005; 59(4): 807–814, indexed in Pubmed: [16729421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16729421/).
 13. Rosiek A, Dzieciatkowska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2008 roku. *J Transf Med.* 2009; 2(4): 243–252.
 14. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku. *J Transf Med.* 2019; 12(4): 127–143.
 15. Brojer E, Grabarczyk P. Czynn timer zakaźne istotne w transfuzjologii. *Fundacja Pro Pharmacia Futura.* 2015; 4: 26.
 16. Wiktor A, Stępień M, Piwowarow K, et al. [Hepatitis B in Poland in 2010]. *Przegl Epidemiol.* 2012; 66(2): 277–285, indexed in Pubmed: [23101217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23101217/).
 17. Ginzberg D, Wong RJ, Gish R. Global HBV burden: guesstimates and facts. *Hepatol Int.* 2018; 12(4): 315–329, doi: [10.1007/s12072-018-9884-8](https://doi.org/10.1007/s12072-018-9884-8), indexed in Pubmed: [30054801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054801/).
 18. Mikołowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospective analysis of selected aspects of public blood transfusion service as a starting point for assessment of the status of transfusion medicine in Poland Part 1: Demographic characteristics of the donor population reporting for blood donation. *J Transf Med.* 2020; 13(1): 67–103, doi: [10.5603/jtm.2020.0002](https://doi.org/10.5603/jtm.2020.0002).
 19. Mikołowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospective analysis of selected aspects of public blood transfusion service activities as a starting point for assessment of the status of transfusion medicine in Poland. Part 2: Demographic characteristics of the population who donated blood/blood com. *J Transf Med.* 2021; 14(3): 93–110, doi: [10.5603/jtm.2021.0007](https://doi.org/10.5603/jtm.2021.0007).
 20. Rosińska M, Czarkowski MP. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2005 roku. *Przegl Epidemiol.* 2007; 61(2): 281–286, indexed in Pubmed: [17956043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17956043/).
 21. Rosińska M, Stępień M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2009 roku. *Przegl Epidemiol.* 2011; 65(2): 265–269, indexed in Pubmed: [21913472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21913472/).
 22. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2018. *Przegl Epidemiol.* 2020; 74(2): 209–222, doi: [10.32394/pe.74.17](https://doi.org/10.32394/pe.74.17), indexed in Pubmed: [33112105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33112105/).
 23. Główny Urząd Statystyczny. Bazy danych. Demografia. Platforma Analityczna SWAiD. Ludność według płci i pojedynczych roczników wieku (stan na dzień 31.12.2010-31.12.2018) http://swaid.stat.gov.pl/Demografia_dashboards/Raporty_predefiniowane/RAP_DBDEM_2.aspx [online].

Impact of proliferative stress on both adaptive and innate immune response

Michał Cezary Czarnogórski¹ , Jacek M. Witkowski² , Jan M. Zaucha¹ 

¹Department of Hematology and Transplantology, Medical University of Gdańsk, Poland

²Department of Physiopathology, Medical University of Gdańsk, Poland

Summary

Human ageing is by far one of the most complex biological phenomena which affects all cells and tissues, leading to gradual loss of function, decrement in proliferative activity, and impaired cellular response. One of the key mechanisms of cellular ageing is proliferative stress which results in telomeric attrition, DNA damage, and deposition of senescence-associated proteins. Allogeneic hematopoietic cells transplantation (allo-HCT) serves as a good model for cellular ageing. Here we review the ageing of the immune system and the impact of proliferative stress on both innate and adaptive immune response, reflected by immunosenescence and inflammaging phenomena, in the context of iatrogenic proliferative stress induced by allo-HCT.

Key words: immunosenescence, inflammaging, allo-HCT, proliferative stress,

J. Transf. Med. 2023; 16: 91–96

Introduction

Ageing is a universal biological phenomenon that affects almost all cells in most living organisms. However, no universal definition of ageing exists due to its complexity. It can be described as a highly heterogeneous process that affects all tissues and systems, leading to a gradual loss of function. In the context of cellular ageing, it is characterized by dysregulation of the mitochondria, following increased reactive oxygen species (ROS) production, DNA damage, and telomeric shortening. Nowadays, there is a growing tendency to perceive ageing not only as a detrimental process but also as a constant adaptation to changing internal environment of the organism (“adaptage theory”) [1]. The notion of “adaptage theory” was developed by prof. Tamas Fulop and encompasses

all age-associated changes of the immune system which serves as an adaptation to changing internal conditions of the organism in contrast to traditional conception of those changes, perceived as mainly detrimental [1, 2].

To better understand that concept we need to go back to the first studies that originated the field of ageing on a molecular level. Since the 1960’s we know that cells divide until they reach so-called Hayflick limit, which is a certain, finite number of cellular divisions, before entering senescence. This is caused by telomeric shortening occurring with each cellular division [3, 4]. When telomeres shorten to a certain length, measured in base pairs (bp), further divisions are impossible without damaging the cell’s coding DNA. Reaching the Hayflick limit is therefore considered parallel with entering cellular senescence or apoptosis

Correspondence address: prof. dr hab. n. med. Jan M. Zaucha, Center of Non-invasive Medicine, ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk, Poland, phone: 58 584 43 40, faks: 58 584 43 50, e-mail: jzaucha@gumed.edu.pl
 Translation: lek. Michał Czarnogórski

Received: 11.03.2023

Accepted: 03.04.2023

Early publication date: 27.04.2023

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

[5]. One of the well-established explanations of this phenomenon may be the impaired repair of telomeric DNA, due to high demand on the repair machinery, caused by damage to DNA by ROS. This is consistent with the assumption of Olovnikov [6] who proposed the “theory of marginotomy” which postulates shortening of the replica as compared to the DNA template. This has directly led to the discovery of telomeres. The two studies were a molecular basis for the discovery of the cellular senescence phenomenon.

In this review, we would like to focus on the ageing of one of the crucial regulatory systems, namely the immune system. A thorough understanding of the ageing of the immune system is crucial for adjustment of the treatment for aged individuals in the future and further development of personalized treatment that takes into consideration not only genomics but also the immune profile. However, the main purpose of our review is not to find the potential therapeutic molecular targets but to better understand how proliferative stress, which is the common denominator of many stressors, influences the immune system, leading to ageing and age-related changes.

The ageing of the immune system consists of two phenomena, mutually connected, namely immunosenescence and inflammageing. The immunosenescence is a plain decline in many immune parameters predominantly concerning the adaptive immunity, among others, the number of TCD4⁺, expression of CD28, and naïve TCD4⁺ cells, whereas inflammageing is a chronic, sterile, non-infectious, low-grade inflammation characteristic for the elderly [7]. It is caused by the accumulation of proinflammatory factors and the change of the cell’s (T-cells included) phenotype to proinflammatory one, which occurs with ageing [8]. Both inflammageing and immunosenescence play major role in the development of age-related diseases [9], however, recent findings suggest that they may also serve as an adaptation process in the life of an individual. Moreover, it remains unclear whether quantitative and qualitative changes in the immune cells are the result of the ageing process or an adaptation to life-long exposure to pathogens [10]. Until recently, it was assumed that ageing leads to age-related diseases (ARD’s), such as cardiovascular and neurodegenerative diseases. Their occurrence was correlated with age-related changes in the immune system (immunosenescence).

Vaccine response of the elderly remains adequate when compared with young subjects [11] as well as response to immune checkpoint inhibitors

even in old age [12]. Therefore, age-related changes in the immune system reflect rather its adaptation [7] to the pressure of environmental factors.

Almost all aforementioned changes in the immune parameters seem to have one common denominator, which is the proliferative stress. It can be simply described as the increased demand for cellular replication due to the need to fight pathogens, autoimmune processes, wound healing, growth, replacement of senescent cells and regeneration of hematopoiesis in case of allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT).

The allo-HCT creates an immense demand for cellular replication since a very small population of hematopoietic progenitors must reconstitute functional hematopoiesis in the transplant recipient. It implicates immense proliferative stress to hematopoietic cells in general and specifically to lymphocytes. Therefore, in theory, it must lead to telomeric shortening and should increase senescence.

Innate immune response and inflammageing

Inflammageing is considered to be the physiological response to antigenic stress over the lifespan of an individual and might be considered beneficial as long as it remains balanced by anti-inflammatory mechanisms (such as lipoxin A4, prostanoids, adenosine, nitric oxide and annexin) as shown in some recent studies [13, 14]. Low-grade proinflammatory state is not only commonly found in centenarians but also correlates strongly with longevity as shown by Arrai et al. [15], Witkowski et al. [16] and Fulop et al. [17]. It is suggested that it is epigenetically regulated [18]. The consequence of chronic low-grade inflammation is a decrease in the function of the innate immune system called immune paralysis [19], which leads to increased protection against self-inflicted damage (e.g. autoimmune diseases) at the expense of decreased protection against PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) and DAMPs (danger-associated molecular patterns).

With ageing, the need for more economical energy expenditure increases, as reflected by changes in the innate immune system, which gradually becomes more important than senescing adaptive immunity. In aged individuals, this can be reflected by the phenotype shift from macrophages M1 (pro-inflammatory) to M2, which promotes angiogenesis and cancer growth [20]. A gradual decrement in antigen presenting cells (APC’s) in aged individuals

is observed, which in addition are characterized by impaired antigen presentation and TCD4⁺ activation [21]. There is evidence that those innate immunity cells, even in the quiescent state, are able to produce proinflammatory cytokines, which would contribute to increased inflammaging, portraying the mutual interplay between innate and adaptive immune systems. Moreover, it would indirectly account for significant basal activation of APC's in older individuals [22]. There is also some data on the impact of the innate response on adaptive immune response with ageing which could be well exemplified by the down-regulation of CD28 expression in CD4⁺T cells, which results in decreased clonal expansion of those cells [23].

Therefore, inflammaging may be interpreted not only as increased concentrations of proinflammatory cytokines (Il-1, Il-4, Il-6, TNF- α , Il-17F and others) but as a complex interplay between proinflammatory and anti-inflammatory proteins and qualitative and quantitative changes in innate immune cells phenotype.

Adaptive immune system and immunosenescence

Immunosenescence is a decline in many immune parameters of aged individuals when compared to young healthy subjects. It is considered detrimental due to the accumulation of proinflammatory factors as well as the development of inflammaging [2]. However, from the evolutionary perspective, those changes can be considered adaptive (among others, increment in central memory and effector memory T-cells counts and increased percentage of T cytotoxic cells). The most important changes in adaptive immunity occurring with ageing are decrement in the proportion of naïve TCD8⁺ and TCD4⁺ due to thymic involution, loss of CD28 antigen, and an increase of the number of T central memory (Tcm) and T effector memory (Tem) expressing either CD8 or CD4 antigens [24, 25]. Especially terminally differentiated effector memory (TEMRA) CD8⁺ T cells increase in number and percentage. That shift is commonly explained as a result of chronic antigenic stimulation throughout the lifespan of an individual, with the pivotal role of CMV infection [26]. Inverted CD4⁺/CD8⁺ ratio is also a common finding in the elderly [27, 28].

Ageing of the immune system is associated with gradual involution of the thymus [29, 30]. Thymic involution is an evolutionary adaptation since its high metabolic activity is energy-consuming. However, it leads to a decrease in the production of

naïve T cells [31] and, therefore, a decrease in TCR repertoire although, decrease in TCR repertoire is also affected by clonal selection of the T-cells. Recent findings, however, are contradictory [32]. It has been postulated that aged organism is well adapted to fight mainly known pathogens which it had encountered over the years, whereas the demand for new pathogens recognition is scarce. Furthermore, an increased percentage of Tcm and Tem cells serve the purpose of ameliorating antipathogenic response [33].

As mentioned above, with ageing, the percentage of TCD8⁺ cells increases (though their count decreases). Those cells play a pivotal role in direct response against pathogens by elimination of virally-infected and cancer cells in the elderly. Surprisingly, recent data suggest that the increment of naïve TCD8⁺ percentage is not associated with prolonged lifespan [34].

Another factor that influences the immunophenotype of aged individuals is cytomegalovirus (CMV) infection. CMV is not only detrimental, as it was thought to be the main cause of age-related immune changes, but according to novel studies, it may be the main stimulatory factor that sustains immune response for e.g. vaccination [35]. However, it has been proven that CMV infection does not influence the longevity of the aged individuals [36].

With ageing, considerable change in the secretory phenotype of the T-cells occurs. It is characterized by the secretion of pro-inflammatory molecules, which stimulates inflammaging [37]. Senescent T-cell presenting with the above mentioned SASP (senescence-associated secretory phenotype) [38] could also be detrimental due to their decreased ability to proliferate as well as impaired response to antigen stimulation [39]. TCD8⁺ CMV-specific memory cells, which were previously considered to be inactive, have the SASP and contribute to the development of inflammaging [40] which emphasizes the aforementioned relationship between immunosenescence and inflammaging.

Hematopoietic stem-cell transplantation as a model for studying senescence of the immune system

Chronic stress (eg. serial bone marrow transplantations (BMT's)) may lead to the decline of function of hematopoietic stem cells (HSC's) and exhaustion [41]. In the murine model, the use of chemotherapy like 5-fluorouracil (5-FU) promotes quiescent HSC's proliferation resembling that found in the ageing process [42]. Proliferative stress

may also be triggered by infections (bacterial, viral or fungal) through stimulation of Toll-like receptors (TLR) on HSC's or respective receptors for certain proinflammatory cytokines [43]. This however, is acute stress usually promptly resolved and does not lead to HSC exhaustion [44]. One of the likely reasons of resolving acute stress at only slight loss of HSC, may be the innate immune system's dominant role in response to acute stimuli [45].

Therefore, HSCT, which induces prolonged proliferative stress, might be a good model for studying hematopoietic cell senescence. Transplanted HSC' undergo extensive proliferative stress for a span of a few months after transplantation (Tx) [46]. In addition, transplant recipients may suffer from chronic GvHD and increased incidence of infections, due to immune suppression after transplantation. It is a well-established fact that allo-HCT leads to telomeric shortening in recipients as compared to their donors and that this phenomenon persists decades after transplantation, as proven in humans by Mathioudakis et al., de Pauw et al. and Wynn et al. [47–49] and in canines by Zaucha et al. [50]. In turn, telomeric attrition results in a similar phenotype to that occurring in the cellular senescence [51]. We recently enquired whether the senescence of the immune system in allo-HCT recipients is higher compared to the senescence of their respective family donors. We have compared the immune parameters such as telomeric length in main lymphocyte subsets, immunophenotype, and proinflammatory cytokines concentrations between recipients and donors of allo-HCT after more than a decade following transplantation. Our results were not clearly conclusive to support the hypothesis of faster senescence of the immune system in transplant recipients. We found shorter telomeres in recipients but only in TCD8⁺ subpopulation and subtle changes in the numbers of certain immune cells — TCD8⁺, B-cells, and TCD4⁺/TCD8⁺ ratio [52]. All those changes resembled an ageing immune phenotype but do not clearly indicate that the immune system of allo-HCT recipients ages faster compared to their respective donors [52].

Summary

Successful ageing is complex and still not a well-understood phenomenon. Ageing of the immune system includes two mutually interconnected phenomena: inflammageing and immunosenescence. The common denominator of the ageing of the immune system is chronic proliferative stress which results in the shortening of telomeres,

qualitative and quantitative changes in the immune cells, and shift to the proinflammatory phenotype of the immune cells. The allo-HCT was thought to be an excellent platform for studying the ageing of the immune system. However, our recently published findings indicate the presence of only few quantitative changes in lymphocyte subpopulations in long-term allo-HCT survivors when compared to their donors, which resemble those found in aged individuals. This indirectly indicates that the elasticity of the immune system exposed to the immense proliferative stress at the time of allo-HCT is big enough to prevent the significant and clinically relevant acceleration of the immune system's ageing.

Conflict of interest: none declared

References

1. Fulop T, Larbi A, Hirokawa K, et al. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. *Semin Immunopathol.* 2020; 42(5): 521–536, doi: [10.1007/s00281-020-00818-9](https://doi.org/10.1007/s00281-020-00818-9), indexed in Pubmed: [32930852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32930852/).
2. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Front Immunol.* 2017; 8: 1960, doi: [10.3389/fimmu.2017.01960](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960), indexed in Pubmed: [29375577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375577/).
3. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science.* 2015; 350(6265): 1193–1198, doi: [10.1126/science.aab3389](https://doi.org/10.1126/science.aab3389), indexed in Pubmed: [26785477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26785477/).
4. Blackburn EH. The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annu Rev Biochem.* 1984; 53: 163–194, doi: [10.1146/annurev.bi.53.070184.001115](https://doi.org/10.1146/annurev.bi.53.070184.001115), indexed in Pubmed: [6383193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6383193/).
5. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961; 25: 585–621, doi: [10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6), indexed in Pubmed: [13905658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13905658/).
6. Olovnikov AM. The role of incomplete terminal repair of chromosomal DNA in the aging of neurons and postmitotic organisms. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 1995(4): 504–507, indexed in Pubmed: [7496320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7496320/).
7. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908: 244–254, doi: [10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x), indexed in Pubmed: [10911963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911963/).
8. Bektas A, Schurman SH, Sen R, et al. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J Leukoc Biol.* 2017; 102(4): 977–988, doi: [10.1189/jlb.3RI0716-335R](https://doi.org/10.1189/jlb.3RI0716-335R), indexed in Pubmed: [28733462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733462/).
9. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, et al. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol.* 2018; 40: 17–35, doi: [10.1016/j.smim.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.09.003), indexed in Pubmed: [30287177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287177/).
10. Franceschi C, Monti D, Sansoni P, et al. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. *Immunol Today.* 1995; 16(1): 12–16, doi: [10.1016/0167-5699\(95\)80064-6](https://doi.org/10.1016/0167-5699(95)80064-6), indexed in Pubmed: [7880382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7880382/).
11. Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, et al. Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine

- for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14(6): 1370–1377, doi: [10.1080/21645515.2018.1442162](https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1442162), indexed in Pubmed: [29461919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461919/).
12. Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M, et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer*. 2017; 82: 155–166, doi: [10.1016/j.ejca.2017.05.044](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.044), indexed in Pubmed: [28689093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689093/).
 13. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92–105, doi: [10.1016/j.mad.2006.11.016](https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.11.016), indexed in Pubmed: [17116321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116321/).
 14. Morrisette-Thomas V, Cohen AA, Fülöp T, et al. Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev*. 2014; 139: 49–57, doi: [10.1016/j.mad.2014.06.005](https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.06.005), indexed in Pubmed: [25011077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011077/).
 15. Arai Y, Martin-Ruiz CM, Takayama M, et al. Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age: a longitudinal study of semi-supercentenarians. *EBioMedicine*. 2015; 2(10): 1549–1558, doi: [10.1016/j.ebiom.2015.07.029](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.07.029), indexed in Pubmed: [26629551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629551/).
 16. Witkowski JM. Immune system aging and the aging-related diseases in the COVID-19 era. *Immunol Lett* 2022;243:19–27. , doi: [10.1016/j.imlet.2022.01.005](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2022.01.005), indexed in Pubmed: [35108570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108570/).
 17. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, et al. Immunology of aging: the birth of inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023; 64(2): 109–122, doi: [10.1007/s12016-021-08899-6](https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6), indexed in Pubmed: [34536213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536213/).
 18. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY)*. 2015; 7(12): 1159–1170, doi: [10.18632/aging.100861](https://doi.org/10.18632/aging.100861), indexed in Pubmed: [26678252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678252/).
 19. Fulop T, Dupuis G, Baehl S, et al. From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation. *Biogerontology*. 2016; 17(1): 147–157, doi: [10.1007/s10522-015-9615-7](https://doi.org/10.1007/s10522-015-9615-7), indexed in Pubmed: [26472173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472173/).
 20. Geeraerts X, Bolli E, Fendt SM, et al. Macrophage metabolism as therapeutic target for cancer, atherosclerosis, and obesity. *Front Immunol*. 2017; 8: 289, doi: [10.3389/fimmu.2017.00289](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00289), indexed in Pubmed: [28360914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360914/).
 21. Magrone T, Jirillo E. Disorders of innate immunity in human ageing and effects of nutraceutical administration. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014; 14(4): 272–282, doi: [10.2174/1871530314666141010105540](https://doi.org/10.2174/1871530314666141010105540), indexed in Pubmed: [25307109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307109/).
 22. Fulop T, Larbi A, Douzich N, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell*. 2004. ; 3(4): 217–226, doi: [10.1111/j.1474-9728.2004.00110.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00110.x), indexed in Pubmed: [15268755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15268755/).
 23. Bryl E, Witkowski JM. Decreased proliferative capability of CD4(+) cells of elderly people is associated with faster loss of activation-related antigens and accumulation of regulatory T cells. *Exp Gerontol*. 2004; 39(4): 587–595, doi: [10.1016/j.exger.2003.10.029](https://doi.org/10.1016/j.exger.2003.10.029), indexed in Pubmed: [15050294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050294/).
 24. Akbar AN, Terry L, Timms A, et al. Loss of CD45R and gain of UCHL1 reactivity is a feature of primed T cells. *J Immunol*. 1988; 140(7): 2171–2178, doi: [10.4049/jimmunol.140.7.2171](https://doi.org/10.4049/jimmunol.140.7.2171).
 25. Willinger T, Freeman T, Hasegawa H, et al. Molecular signatures distinguish human central memory from effector memory CD8 T cell subsets. *J Immunol*. 2005; 175(9): 5895–5903, doi: [10.4049/jimmunol.175.9.5895](https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.9.5895), indexed in Pubmed: [16237082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16237082/).
 26. Fülöp T, Larbi A, Pawelec G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. *Front Immunol*. 2013; 4: 271, doi: [10.3389/fimmu.2013.00271](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00271), indexed in Pubmed: [24062739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062739/).
 27. Muller GC, Gottlieb MG, Correa BL et al. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with gender-related changes in oxidative stress during aging. *Cell Immunol* 2015;296(2): 149–154, doi: [10.1016/j.cellimm.2015.05.006](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.05.006), indexed in Pubmed: [26051633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051633/).
 28. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. *AIDS*. 2013; 27(9): 1513–1516, doi: [10.1097/QAD.0b013e32835faa72](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835faa72), indexed in Pubmed: [23435292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435292/).
 29. Gui J, Mustachio LM, Su D-M, et al. Thymus size and age-related thymic involution: early programming, sexual dimorphism, progenitors and stroma. *Aging Dis*. 2012; 3(3): 280–290, indexed in Pubmed: [22724086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22724086/).
 30. Aspinall R, Andrew D. Thymic involution in aging. *J Clin Immunol*. 2000; 20(4): 250–256, doi: [10.1023/a:1006611518223](https://doi.org/10.1023/a:1006611518223), indexed in Pubmed: [10939712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10939712/).
 31. Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM, et al. Naive T cell maintenance and function in human aging. *J Immunol*. 2015; 194(9): 4073–4080, doi: [10.4049/jimmunol.1500046](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500046), indexed in Pubmed: [25888703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888703/).
 32. Pawelec G. Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*. 2017; 18(4): 717–721, doi: [10.1007/s10522-017-9682-z](https://doi.org/10.1007/s10522-017-9682-z), indexed in Pubmed: [28220304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220304/).
 33. Saule P, Trauet J, Dutriez V et al. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: Central and effector memory cells in CD4+ versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8+ compartment. *Mech Ageing Dev* 2006;127(3):274–281, doi: [10.1016/j.mad.2005.11.001](https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.11.001), indexed in Pubmed: [16352331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16352331/).
 34. Derhovanessian E, Maier AB, Hähnel K, et al. Lower proportion of naïve peripheral CD8+ T cells and an unopposed pro-inflammatory response to human Cytomegalovirus proteins in vitro are associated with longer survival in very elderly people. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1387–99, doi: [10.1007/s11357-012-9425-7](https://doi.org/10.1007/s11357-012-9425-7), indexed in Pubmed: [22661297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22661297/).
 35. McElhaney JE, Garneau H, Camous X, et al. Predictors of the antibody response to influenza vaccination in older adults with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015; 3(1): e000140, doi: [10.1136/bmjdr-2015-000140](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000140), indexed in Pubmed: [26504526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26504526/).
 36. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni FF, et al. New advances in CMV and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2014; 55: 54–62, doi: [10.1016/j.exger.2014.03.020](https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.03.020), indexed in Pubmed: [24703889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703889/).
 37. Cuollo L, Antonangeli F, Santoni A, et al. The Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in the Challenging Future of Cancer Therapy and Age-Related Diseases. *Vol. Biology (Basel)*. 2020; 9(12): 485, doi: [10.3390/biology9120485](https://doi.org/10.3390/biology9120485), indexed in Pubmed: [33371508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33371508/).
 38. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2008; 6(12): 2853–2868, doi: [10.1371/journal.pbio.0060301](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301), indexed in Pubmed: [19053174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19053174/).
 39. Campisi J. Cellular senescence and lung function during aging. Yin and Yang. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13 Suppl 5(Suppl 5): S402–S406, doi: [10.1513/AnnalsATS.201609-703AW](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-703AW), indexed in Pubmed: [28005423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28005423/).

40. Akbar AN, Henson SM, Lanna A. Senescence of T lymphocytes: implications for enhancing human immunity. *Trends Immunol.* 2016; 37(12): 866–876, doi: [10.1016/j.it.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.it.2016.09.002), indexed in Pubmed: [27720177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720177/).
41. Rossi DJ, Jamieson CHM, Weissman IL. Stems cells and the pathways to aging and cancer. *Cell.* 2008; 132(4): 681–696, doi: [10.1016/j.cell.2008.01.036](https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.036), indexed in Pubmed: [18295583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295583/).
42. Schoedel KB, Morcos MNF, Zerjatke T, et al. The bulk of the hematopoietic stem cell population is dispensable for murine steady-state and stress hematopoiesis. *Blood.* 2016; 128(19): 2285–2296, doi: [10.1182/blood-2016-03-706010](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-706010), indexed in Pubmed: [27357698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27357698/).
43. Schuettpeitz LG, Link DC. Regulation of hematopoietic stem cell activity by inflammation. *Front Immunol.* 2013; 4: 204, doi: [10.3389/fimmu.2013.00204](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00204), indexed in Pubmed: [23882270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23882270/).
44. Singh S, Jakubison B, Keller JR. Protection of hematopoietic stem cells from stress-induced exhaustion and aging. *Curr Opin Hematol.* 2020; 27(4): 225–231, doi: [10.1097/MOH.0000000000000586](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000586), indexed in Pubmed: [32398455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398455/).
45. Baldrige MT, King KY, Goodell MA. Inflammatory signals regulate hematopoietic stem cells. *Trends Immunol.* 2011; 32(2): 57–65, doi: [10.1016/j.it.2010.12.003](https://doi.org/10.1016/j.it.2010.12.003), indexed in Pubmed: [21233016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233016/).
46. Rodrigues-Moreira S, Moreno SG, Ghinatti G, et al. Low-dose irradiation promotes persistent oxidative stress and decreases self-renewal in hematopoietic stem cells. *Cell Rep.* 2017; 20(13): 3199–3211, doi: [10.1016/j.celrep.2017.09.013](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.013), indexed in Pubmed: [28954235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954235/).
47. Mathioudakis G, Storb R, McSweeney P, et al. Polyclonal hematopoiesis with variable telomere shortening in human long-term allogeneic marrow graft recipients. *Blood.* 2000; 96(12): 3991–3994, doi: [10.1182/blood.v96.12.3991](https://doi.org/10.1182/blood.v96.12.3991).
48. Pauw EDE, Otto S, Wijnen J, et al. Long-term follow-up of recipients of allogeneic bone marrow grafts reveals no progressive telomere shortening and provides no evidence for haematopoietic stem cell exhaustion. *Br J Haematol.* 2002; 116(2): 491–496, doi: [10.1046/j.1365-2141.2002.03283.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03283.x).
49. Wynn R, Thornley I, Freedman M, et al. Telomere shortening in leucocyte subsets of long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 1999; 105(4): 997–1001, doi: [10.1046/j.1365-2141.1999.01450.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01450.x), indexed in Pubmed: [10554813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10554813/).
50. Zaucha JM, Yu C, Mathioudakis G, et al. Hematopoietic responses to stress conditions in young dogs compared with elderly dogs. *Blood.* 2001; 98(2): 322–327, doi: [10.1182/blood.v98.2.322](https://doi.org/10.1182/blood.v98.2.322), indexed in Pubmed: [11435299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435299/).
51. Hewitt G, Jurk D, Marques FDM, et al. Telomeres are favored targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nat Commun.* 2012; 3: 708, doi: [10.1038/ncomms1708](https://doi.org/10.1038/ncomms1708), indexed in Pubmed: [22426229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426229/).
52. Czarnogórski MC, Sakowska J, Maziewski M, et al. Ageing-resembling phenotype of long-term allogeneic hematopoietic cells recipients compared to their donors. *Immun Ageing.* 2022; 19(1): 51, doi: [10.1186/s12979-022-00308-6](https://doi.org/10.1186/s12979-022-00308-6), indexed in Pubmed: [36324179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36324179/).

Wpływ stresu proliferacyjnego na nabytą i wrodzoną odpowiedź immunologiczną

Michał Cezary Czarnogórski¹ , Jacek M. Witkowski² , Jan M. Zaucha¹ 

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²Katedra i Zakład Fizjopatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czarnogórski MC, Witkowski JM, Zaucha JM. Impact of proliferative stress on both adaptive and innate immune response. *J Transf Med* 2023; 16 (2): 91–96. DOI: 10.5603/JTM.2023.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Starzenie się człowieka jest wciąż uznawane za jedno z najbardziej złożonych zjawisk w biologii. Dotyka wszystkich komórek i tkanek, prowadząc do stopniowej utraty ich funkcji, spadku ich aktywności podziałowej oraz wadliwej odpowiedzi komórkowej na bodźce. Jednym z głównych mechanizmów starzenia komórkowego jest stres proliferacyjny, który skutkuje skracaniem się telomerów, uszkodzeniem DNA oraz odkładaniem się w komórkach białek wtęretowych. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek progenitorowych (allo-HCT) może służyć jako dobry model starzenia komórkowego. W niniejszej pracy podsumowano proces starzenia się układu immunologicznego i wpływ stresu proliferacyjnego na wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną, której wykładnikami są zjawiska immunosenescencji oraz inflammagingu, w kontekście jatrogennego stresu proliferacyjnego, indukowanego przez allo-HCT.

Słowa kluczowe: immunosenescencja, inflammaging, allo-HCT, stres proliferacyjny

J. Transf. Med. 2023; 16: 97–102

Wstęp

Starzenie się jest powszechnym biologicznym zjawiskiem, które dotyka niemal wszystkich komórek większości żywych organizmów. Z uwagi na złożoność tego zjawiska nie istnieje uniwersalna definicja procesu starzenia. Można je opisać jako wysoce heterogeny proces, który dotyka wszystkich tkanek i układów organizmu, prowadząc do stopniowej utraty ich funkcji. Starzenie na poziomie komórkowym charakteryzuje się zaburzoną funkcją mitochondriów, następczym wzrostem produkcji

wolnych rodników (ROS, *reactive oxygen species*), uszkodzeniem DNA i skracaniem telomerów. Obecnie starzenie zaczyna być postrzegane nie tylko jako proces szkodliwy, ale jako adaptacja organizmu do zmieniających się warunków środowiska wewnętrznego oraz bodźców zewnętrznych (teoria adaptacyjna — „adaptagę theory”) [1]. Pojęcie to zostało opracowane przez prof. Tamasa Fulopa i obejmuje wszystkie zmiany ilościowe i jakościowe układu immunologicznego związane z wiekiem, które służą adaptacji do zmieniających się warunków wewnętrznego mikrośrodowiska organizmu,

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jan M. Zaucha, Centrum Medycyny Nieinwazyjnej, ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk, tel.: 58 584 43 40, faks: 58 584 43 50, e-mail: jzaucha@gumed.edu.pl

Nadesłano: 11.03.2023

Przyjęto do druku: 03.04.2023

Data pierwszej publikacji: 27.04.2023

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

co pozostaje w kontraście z tradycyjną koncepcją starzenia jako procesu szkodliwego i związanego z utratą funkcji całego układu [1, 2].

Pojęcie to można lepiej zrozumieć, jeśli cofniemy się do pierwszych badań, które zapoczątkowały dziedzinę starzenia się na poziomie molekularnym/komórkowym. Od lat 60. XX wieku wiadomo, że komórki dzielą się do momentu osiągnięcia tak zwanego limitu Hayflicka, czyli pewnej, skończonej liczby podziałów komórkowych, zanim wejdą w stan senescencji. Wynika to ze skracania telomerów, zachodzącego z każdym podziałem komórkowym [3, 4]. Gdy telomery skracają się do określonej długości, mierzonej w parach zasad (bp, *base pairs*), dalsze podziały komórkowe są niemożliwe bez uszkodzenia kodującego DNA komórki. Osiągnięcie limitu Hayflicka jest więc uważane za równoległe z wejściem na drogę senescencji lub apoptozy (samobójczej śmierci komórki) [5]. Jednym z ugruntowanych wyjaśnień tego zjawiska może być upośledzona naprawa telomerowego DNA z powodu zwiększonej aktywności mechanizmów naprawy DNA, wtórnej do uszkodzeń DNA spowodowanych przez ROS. Jest to zgodne z założeniem przedstawionym w pracy Olovnikova [6], który zaproponował tak zwaną teorię marginotomy (*theory of marginotomy*), postulującą skrócenie repliki w stosunku do szablonu DNA. Ta obserwacja doprowadziła bezpośrednio do odkrycia telomerów, a oba powyższe badania dały molekularne podstawy do odkrycia zjawiska senescencji komórkowej (starzenia się komórek).

W niniejszej pracy skupiono uwagę na starzeniu się jednego z kluczowych systemów regulacyjnych, jakim jest układ immunologiczny. Dokładne zrozumienie procesu starzenia się układu immunologicznego jest niezbędnym warunkiem dostosowania procesu leczenia osób w podeszłym wieku w przyszłości i dalszego rozwoju spersonalizowanego leczenia, które uwzględnia nie tylko genomikę, ale również profil immunologiczny. Jednak głównym celem niniejszej pracy pogładowej nie jest znalezienie molekularnych punktów uchwytu dla leków, ale lepsze zrozumienie, jak stres proliferacyjny wpływa na układ odpornościowy, prowadząc do starzenia się i zmian związanych z wiekiem.

Na starzenie się układu odpornościowego składają się dwa wzajemnie ze sobą powiązane zjawiska — immunosenescencja i inflammaging. Immunosenescencja oznacza zmiany ilościowe w subpopulacjach limfocytów, między innymi liczby komórek TCD4⁺, ekspresji CD28 i liczby limfocytów TCD4⁺ naiwnych. Inflammaging natomiast to przewlekły, jałowy, nieinfekcyjny stan zapalny o nieznacznym

nasileniu występujący u osób starszych [7]. Jest spowodowany nagromadzeniem czynników prozapalnych oraz zmianą fenotypu komórek (w tym limfocytów T) [8]. Zarówno zapalenie, jak i immunosenescencja odgrywają istotną rolę w rozwoju chorób związanych z wiekiem (ARD, *age-related diseases*) [9], jednak ostatnie odkrycia sugerują, że mogą one również służyć jako proces adaptacyjny w przebiegu życia jednostki. Co więcej, nadal nie jest jasne, czy jakościowe i ilościowe zmiany w komórkach odpornościowych są wynikiem procesu starzenia, czy też adaptacją do trwającej całe życie ekspozycji na czynniki zakaźne [10]. Do niedawna zakładano, że starzenie się prowadzi do rozwoju ARD, takich jak choroby sercowo-naczyniowe i choroby neurodegeneracyjne. Ich występowanie korelowano ze związanymi z wiekiem zmianami w układzie odpornościowym (immunosenescencja).

Odpowiedź na szczepionki u osób starszych pozostaje adekwatna w porównaniu z osobami młodymi [11], podobnie jak odpowiedź na inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych nawet w wieku podeszłym [12]. Zatem związane z wiekiem zmiany w układzie odpornościowym odzwierciedlają raczej jego adaptację [7] do presji czynników środowiskowych.

Prawie wszystkie wspomniane zmiany parametrów immunologicznych wydają się mieć jeden wspólny mianownik, którym jest stres proliferacyjny. Można go w uproszczeniu opisać jako zwiększone zapotrzebowanie na replikację komórkową wynikające z konieczności zwalczania czynników zakaźnych, procesów autoimmunologicznych, gojenia się ran, wzrostu, zastępowania komórek starzejących się oraz regeneracji hematopoezy w przypadku przeszczepu allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HCT, *allogeneic hematopoietic cells transplantation*).

Przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych stwarza ogromne zapotrzebowanie na replikację komórkową, ponieważ bardzo mała populacja progenitorów hematopoetycznych musi odtworzyć funkcjonalną hematopoezę u biorcy przeszczepu. Wiąże się to z ogromnym stresem proliferacyjnym komórek krwiotwórczych w ogóle, a w szczególności limfocytów. Dlatego, teoretycznie, musi to prowadzić do skrócenia telomerów i powinno zwiększać senescencję.

Wrodzona odpowiedź immunologiczna i zapalenie

Zapalenie jest uważane za fizjologiczną odpowiedź na stres antygenowy w ciągu całego życia

i może być uważane za korzystne, dopóki pozostaje zrównoważone przez mechanizmy przeciwzapalne (takie jak lipoksyna A4, prostanoidy, adenozyne, tlenek azotu i aneksyna), jak wykazano w niektórych ostatnich badaniach [13, 14]. Niski stan prozapalny jest nie tylko powszechnie spotykany u stulatków, ale także silnie koreluje z długowiecznością, jak wykazali Arrai i wsp. [15], Witkowski i wsp. [16] oraz Fulop i wsp. [17]. Sugeruje się, że jest on regulowany epigenetycznie [18]. Konsekwencją przewlekłego stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia jest obniżenie funkcji wrodzonego układu odpornościowego zwane paraliżem immunologicznym [19], co prowadzi do zwiększenia ochrony przed uszkodzeniami własnymi (np. choroby autoimmunologiczne) kosztem zmniejszenia ochrony przed wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*) i wzorcami molekularnymi związanymi z niebezpieczeństwem (DAMPs, *danger-associated molecular patterns*).

Wraz ze starzeniem się wzrasta zapotrzebowanie na bardziej ekonomiczny wydatek energetyczny, co znajduje odzwierciedlenie w zmianach wrodzonego układu odpornościowego, który stopniowo staje się ważniejszy od starzejącej się odporności adaptacyjnej. U osób starszych może to być odzwierciedlone przez zmianę fenotypu z makrofagów M1 (prozapalnych) na M2, które promują angiogenezę i wzrost nowotworów [20]. Obserwuje się stopniowy spadek liczby komórek prezentujących antygen (APC's) u osób starszych, które dodatkowo charakteryzują się upośledzoną prezentacją antygeny i aktywacją TCD4+ [21]. Istnieją dowody, że te komórki odporności wrodzonej, nawet w stanie spoczynku, są zdolne do produkcji cytokin prozapalnych, co przyczyniłoby się do nasilenia procesu zapalnego, obrazując wzajemne oddziaływanie wrodzonego i adaptacyjnego układu odpornościowego. Ponadto, pośrednio odpowiadałoby to za znaczną podstawową aktywację APC u osób starszych [22]. Istnieją również dane dotyczące wpływu odpowiedzi wrodzonej na adaptacyjną odpowiedź immunologiczną wraz z wiekiem, czego dobrym przykładem może być obniżenie ekspresji CD28 w komórkach CD4+T, co skutkuje zmniejszeniem ekspansji klonalnej tych komórek [23].

Dlatego zapalenie może być interpretowane nie tylko jako zwiększone stężenie cytokin prozapalnych (Il-1, Il-4, Il-6, TNF- α , Il-17F i innych), ale jako złożone współdziałanie białek prozapalnych i przeciwzapalnych oraz jakościowe i ilościowe zmiany fenotypu komórek odporności nieswoistej.

Adaptacyjny układ odpornościowy i immunosenescencja

Immunosenescencja to spadek wartości wielu parametrów immunologicznych u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi, zdrowymi osobami. Uważa się ją za szkodliwą ze względu na nagromadzenie czynników prozapalnych, jak również rozwój zapalenia [2]. Z perspektywy ewolucyjnej zmiany te można jednak uznać za adaptacyjne (m.in. wzrost liczby limfocytów T pamięci centralnej i efektorowej oraz wzrost odsetka komórek T cytotoksycznych). Najważniejszymi zmianami w odporności adaptacyjnej zachodzącymi wraz ze starzeniem się jest zmniejszenie odsetka naiwnych limfocytów TCD8+ i TCD4+ w wyniku inwolucji grasicy, utrata antygeny CD28 oraz wzrost liczby limfocytów T pamięci centralnej (Tcm) i pamięci efektorowej (Tem) prezentujących antygeny CD8 lub CD4 [24, 25]. Szczególnie terminalnie zróżnicowane komórki T pamięci efektorowej (TEMRA) CD8+ zwiększają swoją liczbę i odsetek. To przesunięcie jest powszechnie tłumaczone jako wynik przewlekłej stymulacji antygenowej w ciągu całego życia osobnika, z kluczową rolą infekcji CMV [26]. Odwrócony stosunek CD4+/CD8+ jest również częstym zjawiskiem u osób starszych [27, 28].

Starzenie się układu odpornościowego wiąże się ze stopniową inwolucją grasicy [29, 30]. Inwolucja grasicy jest adaptacją ewolucyjną, ponieważ jej wysoka aktywność metaboliczna jest energochłonna. Prowadzi jednak do zmniejszenia produkcji naiwnych limfocytów T [31], a tym samym do zmniejszenia repertuaru TCR, chociaż na zmniejszenie repertuaru TCR wpływa również selekcja klonalna komórek T. Ostatnie wyniki badań mówią jednak coś odwrotnego [32]. Postuluje się, że starzejący się organizm jest dobrze przystosowany do zwalczania głównie znanych czynników zakaźnych, z którymi zetknął się na przestrzeni lat, natomiast zapotrzebowanie na rozpoznawanie nowych czynników zakaźnych jest znikome. Ponadto, zwiększony odsetek komórek Tcm i Tem służy wzmocnieniu odpowiedzi immunologicznej na czynniki zakaźne [33].

Jak wspomniano wyżej, wraz ze starzeniem zwiększa się odsetek komórek TCD8+ (choć zmniejsza się ich liczba). Komórki te odgrywają kluczową rolę w bezpośredniej odpowiedzi na czynniki zakaźne poprzez eliminację komórek zakażonych wirusami i komórek nowotworowych u osób starszych. Zaskakujące jest to, że ostatnie dane sugerują, iż wzrost odsetka naiwnych TCD8+ nie ma związku z wydłużeniem się życia [34].

Kolejnym czynnikiem wpływającym na immunofenotyp osób w podeszłym wieku jest zakażenie wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). Według najnowszych badań może być ono głównym czynnikiem stymulującym, który podtrzymuje odpowiedź immunologiczną w wieku podeszłym (np. na szczepienie) [35]. Udowodniono jednak, że zakażenie CMV nie wpływa na długowieczność [36].

Wraz ze starzeniem się dochodzi do znacznych zmian w fenotypie wydzielniczym komórek T. Charakteryzuje się on wydzielaniem cząsteczek prozapalnych, co stymuluje proces zapalny [37]. Senescentne limfocyty T prezentujące wspomniany wyżej fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem (SASP, *senescence-associated secretory phenotype*) [38] mogą być również szkodliwe ze względu na ich zmniejszoną zdolność do proliferacji, jak również upośledzoną odpowiedź na stymulację antygenową [39]. Limfocyty T CD8+ pamięci, specyficzne wobec CMV (TCD8+ CMV, *specific memory cells*), które wcześniej uważano za nieaktywne, mają SASP i przyczyniają się do rozwoju zapalenia [40], co podkreśla wspomniane wcześniej powiązanie między immunosenescencją a zapaleniem.

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jako model do badania starzenia się układu odpornościowego

Przewlekły stres (np. seryjne przeszczepy szpiku kostnego (BMT, *bone marrow transplantations*) może prowadzić do pogorszenia funkcji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC, *hematopoietic stem cells*) i doprowadzić do ich wyczerpania u ludzi [41]. W modelu mysim użycie chemioterapii jak 5-fluorouracil (5-FU) promuje proliferację HSC w stanie spoczynku, co skutkuje akceleracją procesu starzenia komórek [42]. Stres proliferacyjny może być również wywołany przez infekcje (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) poprzez stymulację receptorów *toll-like* (TLR, *toll-like receptors*) na HSC lub odpowiednich receptorów dla niektórych cytokin prozapalnych [43], jest to jednak ostry stres, który ze względu na krótką ekspozycję, nie prowadzi do wyczerpania HSC [44]. Jednym z prawdopodobnych powodów, dla którego krótkotrwały stres proliferacyjny może być rozładowany z niewielką stratą HSC, jest dominująca rola wrodzonego układu odpornościowego w odpowiedzi na ostre bodźce [45].

Dlatego HSCT, który wywołuje przedłużony stres proliferacyjny, może być dobrym modelem do

badania starzenia komórek krwiotwórczych. Przeszczepione HSC podlegają nasilonemu stresowi proliferacyjnemu przez kilka miesięcy po transplantacji (Tx) [46]. Ponadto, biorcy przeszczepów rozwijają przewlekłą chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft-versus-host disease*) i doświadczają zwiększonej zapadalności na infekcje, w porównaniu ze zdrową populacją, z powodu supresji immunologicznej po przeszczepie. Przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych prowadzi do skrócenia telomerów u biorców w porównaniu z ich dawcami a zjawisko to utrzymuje się nawet po kilkudziesięciu latach od przeszczepu, co wykazali Mathioudakis i wsp., de Pauw i wsp. oraz Wynn i wsp. u ludzi [47–49], a Zaucha i wsp. u psów [50]. Skracanie telomerów skutkuje natomiast zbliżonym fenotypem limfocytów, jak w procesie fizjologicznego starzenia komórkowego [51]. Niedawno autorzy niniejszego artykułu zadali pytanie, czy układ immunologiczny biorców allo-HCT po przeszczepieniu wykazuje molekularne cechy starzenia komórkowego w porównaniu z ich dawcami. Porównali parametry immunologiczne, takie jak długość telomerów w głównych subpopulacjach limfocytów, immunofenotyp i stężenia cytokin prozapalnych między biorcami i dawcami allo-HCT po ponad dekadzie od transplantacji. Wyniki autorów nie były jednoznaczne dla poparcia hipotezy o szybszym starzeniu się układu odpornościowego u biorców przeszczepu. Stwierdzili oni krótsze telomery u biorców, ale tylko w subpopulacji TCD8+ oraz subtelne zmiany w liczbie niektórych komórek odpornościowych — TCD8+, limfocytów B i stosunku TCD4+/TCD8+ [52]. Wszystkie te zmiany przypominały senescentny fenotyp immunologiczny, ale nie wskazywały jednoznacznie, że układ odpornościowy biorców allo-HCT starzeje się szybciej w porównaniu z układem odpornościowym dawcy [52].

Podsumowanie

Korzystne starzenie się jest zjawiskiem złożonym i nadal nie do końca poznany. Starzenie się układu immunologicznego obejmuje dwa wzajemnie powiązane zjawiska: inflammageing i immunosenescencję. Wspólnym mianownikiem starzenia się układu odpornościowego jest przewlekły stres proliferacyjny, który skutkuje skróceniem telomerów, zmianami jakościowymi i ilościowymi w komórkach odpornościowych oraz przesunięciami w kierunku prozapalnego fenotypu komórek odpornościowych. Uważano, że allo-HCT jest doskonałą platformą do badania starzenia się układu

odpornościowego. Jednak niedawno opublikowane przez autorów wyniki wskazują na obecność tylko kilku zmian ilościowych w subpopulacjach limfocytów u długoterminowych biorców allo-HCT w porównaniu z ich dawcami, które przypominają te, które występują u osób w podeszłym wieku. To pośrednio wskazuje, że elastyczność układu odpornościowego narażonego na ogromny stres proliferacyjny w czasie allo-HCT jest wystarczająco duża, aby zapobiec znacznemu i klinicznie istotnemu przyspieszeniu starzenia się układu odpornościowego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Fulop T, Larbi A, Hirokawa K, et al. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. *Semin Immunopathol.* 2020; 42(5): 521–536, doi: [10.1007/s00281-020-00818-9](https://doi.org/10.1007/s00281-020-00818-9), indexed in Pubmed: [32930852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32930852/).
- Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Front Immunol.* 2017; 8: 1960, doi: [10.3389/fimmu.2017.01960](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960), indexed in Pubmed: [29375577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375577/).
- Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science.* 2015; 350(6265): 1193–1198, doi: [10.1126/science.aab3389](https://doi.org/10.1126/science.aab3389), indexed in Pubmed: [26785477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26785477/).
- Blackburn EH. The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annu Rev Biochem.* 1984; 53: 163–194, doi: [10.1146/annurev.bi.53.070184.001115](https://doi.org/10.1146/annurev.bi.53.070184.001115), indexed in Pubmed: [6383193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6383193/).
- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961; 25: 585–621, doi: [10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6), indexed in Pubmed: [13905658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13905658/).
- Olovnikov AM. The role of incomplete terminal repair of chromosomal DNA in the aging of neurons and postmitotic organisms. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 1995(4): 504–507, indexed in Pubmed: [7496320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7496320/).
- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908: 244–254, doi: [10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x), indexed in Pubmed: [10911963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911963/).
- Bektas A, Schurman SH, Sen R, et al. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J Leukoc Biol.* 2017; 102(4): 977–988, doi: [10.1189/jlb.3RI0716-335R](https://doi.org/10.1189/jlb.3RI0716-335R), indexed in Pubmed: [28733462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733462/).
- Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, et al. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol.* 2018; 40: 17–35, doi: [10.1016/j.smim.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.09.003), indexed in Pubmed: [30287177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287177/).
- Franceschi C, Monti D, Sansoni P, et al. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. *Immunol Today.* 1995; 16(1): 12–16, doi: [10.1016/0167-5699\(95\)80064-6](https://doi.org/10.1016/0167-5699(95)80064-6), indexed in Pubmed: [7880382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7880382/).
- Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, et al. Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14(6): 1370–1377, doi: [10.1080/21645515.2018.1442162](https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1442162), indexed in Pubmed: [29461919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461919/).
- Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M, et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 155–166, doi: [10.1016/j.ejca.2017.05.044](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.044), indexed in Pubmed: [28689093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689093/).
- Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007;128(1):92–105, doi: [10.1016/j.mad.2006.11.016](https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.11.016), indexed in Pubmed: [17116321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116321/).
- Morrisette-Thomas V, Cohen AA, Fülöp T, et al. Inflammaging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev.* 2014; 139: 49–57, doi: [10.1016/j.mad.2014.06.005](https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.06.005), indexed in Pubmed: [25011077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011077/).
- Arai Y, Martin-Ruiz CM, Takayama M, et al. Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age: a longitudinal study of semi-supercentenarians. *EBioMedicine.* 2015; 2(10): 1549–1558, doi: [10.1016/j.ebiom.2015.07.029](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.07.029), indexed in Pubmed: [26629551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629551/).
- Witkowski JM. Immune system aging and the aging-related diseases in the COVID-19 era. *Immunol Lett* 2022;243:19–27. , doi: [10.1016/j.imlet.2022.01.005](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2022.01.005), indexed in Pubmed: [35108570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108570/).
- Fulop T, Larbi A, Pawelec G, et al. Immunology of aging: the birth of inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023; 64(2): 109–122, doi: [10.1007/s12016-021-08899-6](https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6), indexed in Pubmed: [34536213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536213/).
- Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY).* 2015; 7(12): 1159–1170, doi: [10.18632/aging.100861](https://doi.org/10.18632/aging.100861), indexed in Pubmed: [26678252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678252/).
- Fulop T, Dupuis G, Baehl S, et al. From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation. *Biogerontology.* 2016; 17(1): 147–157, doi: [10.1007/s10522-015-9615-7](https://doi.org/10.1007/s10522-015-9615-7), indexed in Pubmed: [26472173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472173/).
- Geeraerts X, Bolli E, Fendt SM, et al. Macrophage metabolism as therapeutic target for cancer, atherosclerosis, and obesity. *Front Immunol.* 2017; 8: 289, doi: [10.3389/fimmu.2017.00289](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00289), indexed in Pubmed: [28360914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360914/).
- Magrone T, Jirillo E. Disorders of innate immunity in human ageing and effects of nutraceutical administration. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014; 14(4): 272–282, doi: [10.2174/1871530314666141010105540](https://doi.org/10.2174/1871530314666141010105540), indexed in Pubmed: [25307109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307109/).
- Fulop T, Larbi A, Douziech N, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell.* 2004. ; 3(4): 217–226, doi: [10.1111/j.1474-9728.2004.00110.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00110.x), indexed in Pubmed: [15268755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15268755/).
- Bryl E, Witkowski JM. Decreased proliferative capability of CD4(+) cells of elderly people is associated with faster loss of activation-related antigens and accumulation of regulatory T cells. *Exp Gerontol.* 2004; 39(4): 587–595, doi: [10.1016/j.exger.2003.10.029](https://doi.org/10.1016/j.exger.2003.10.029), indexed in Pubmed: [15050294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050294/).
- Akbar AN, Terry L, Timms A, et al. Loss of CD45R and gain of UCHL1 reactivity is a feature of primed T cells. *J Immunol.* 1988; 140(7): 2171–2178, doi: [10.4049/jimmunol.140.7.2171](https://doi.org/10.4049/jimmunol.140.7.2171).
- Willinger T, Freeman T, Hasegawa H, et al. Molecular signatures distinguish human central memory from effector memory CD8 T cell subsets. *J Immunol.* 2005; 175(9): 5895–5903, doi: [10.4049/jimmunol.175.9.5895](https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.9.5895), indexed in Pubmed: [16237082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16237082/).
- Fülöp T, Larbi A, Pawelec G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. *Front Immunol.* 2013; 4: 271, doi: [10.3389/fimmu.2013.00271](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00271), indexed in Pubmed: [24062739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062739/).

27. Muller GC, Gottlieb MG, Correa BL et al. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with gender-related changes in oxidative stress during aging. *Cell Immunol* 2015;296(2): 149–154, doi: [10.1016/j.cellimm.2015.05.006](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.05.006), indexed in Pubmed: [26051633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051633/).
28. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. *AIDS*. 2013; 27(9): 1513–1516, doi: [10.1097/QAD.0b013e32835faa72](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835faa72), indexed in Pubmed: [23435292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435292/).
29. Gui J, Mustachio LM, Su D-M, et al. Thymus size and age-related thymic involution: early programming, sexual dimorphism, progenitors and stroma. *Aging Dis*. 2012; 3(3): 280–290, indexed in Pubmed: [22724086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22724086/).
30. Aspinall R, Andrew D. Thymic involution in aging. *J Clin Immunol*. 2000; 20(4): 250–256, doi: [10.1023/a:1006611518223](https://doi.org/10.1023/a:1006611518223), indexed in Pubmed: [10939712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10939712/).
31. Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM, et al. Naive T cell maintenance and function in human aging. *J Immunol*. 2015; 194(9): 4073–4080, doi: [10.4049/jimmunol.1500046](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500046), indexed in Pubmed: [25888703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888703/).
32. Pawelec G. Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*. 2017; 18(4): 717–721, doi: [10.1007/s10522-017-9682-z](https://doi.org/10.1007/s10522-017-9682-z), indexed in Pubmed: [28220304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220304/).
33. Saule P, Trauet J, Dutriez V et al. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: Central and effector memory cells in CD4+ versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8+ compartment. *Mech Ageing Dev* 2006;127(3):274–281, doi: [10.1016/j.mad.2005.11.001](https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.11.001), indexed in Pubmed: [16352331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16352331/).
34. Derhovanessian E, Maier AB, Hähnel K, et al. Lower proportion of naïve peripheral CD8+ T cells and an unopposed pro-inflammatory response to human Cytomegalovirus proteins in vitro are associated with longer survival in very elderly people. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1387–99, doi: [10.1007/s11357-012-9425-7](https://doi.org/10.1007/s11357-012-9425-7), indexed in Pubmed: [22661297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22661297/).
35. McElhaney JE, Garneau H, Camous X, et al. Predictors of the antibody response to influenza vaccination in older adults with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015; 3(1): e000140, doi: [10.1136/bmjdr-2015-000140](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000140), indexed in Pubmed: [26504526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26504526/).
36. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni FF, et al. New advances in CMV and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2014; 55: 54–62, doi: [10.1016/j.exger.2014.03.020](https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.03.020), indexed in Pubmed: [24703889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703889/).
37. Cuollo L, Antonangeli F, Santoni A, et al. The Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in the Challenging Future of Cancer Therapy and Age-Related Diseases. Vol. *Biology (Basel)*. 2020; 9(12): 485, doi: [10.3390/biology9120485](https://doi.org/10.3390/biology9120485), indexed in Pubmed: [33371508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33371508/).
38. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2008; 6(12): 2853–2868, doi: [10.1371/journal.pbio.0060301](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301), indexed in Pubmed: [19053174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19053174/).
39. Campisi J. Cellular senescence and lung function during aging. Yin and Yang. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13 Suppl 5(Suppl 5): S402–S406, doi: [10.1513/AnnalsATS.201609-703AW](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-703AW), indexed in Pubmed: [28005423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28005423/).
40. Akbar AN, Henson SM, Lanna A. Senescence of T lymphocytes: implications for enhancing human immunity. *Trends Immunol*. 2016; 37(12): 866–876, doi: [10.1016/j.it.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.it.2016.09.002), indexed in Pubmed: [27720177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720177/).
41. Rossi DJ, Jamieson CHM, Weissman IL. Stems cells and the pathways to aging and cancer. *Cell*. 2008; 132(4): 681–696, doi: [10.1016/j.cell.2008.01.036](https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.036), indexed in Pubmed: [18295583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295583/).
42. Schoedel KB, Morcos MNF, Zerjatke T, et al. The bulk of the hematopoietic stem cell population is dispensable for murine steady-state and stress hematopoiesis. *Blood*. 2016; 128(19): 2285–2296, doi: [10.1182/blood-2016-03-706010](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-706010), indexed in Pubmed: [27357698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27357698/).
43. Schuettelpelz LG, Link DC. Regulation of hematopoietic stem cell activity by inflammation. *Front Immunol*. 2013; 4: 204, doi: [10.3389/fimmu.2013.00204](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00204), indexed in Pubmed: [23882270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23882270/).
44. Singh S, Jakubison B, Keller JR. Protection of hematopoietic stem cells from stress-induced exhaustion and aging. *Curr Opin Hematol*. 2020; 27(4): 225–231, doi: [10.1097/MOH.0000000000000586](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000586), indexed in Pubmed: [32398455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398455/).
45. Baldrige MT, King KY, Goodell MA. Inflammatory signals regulate hematopoietic stem cells. *Trends Immunol*. 2011; 32(2): 57–65, doi: [10.1016/j.it.2010.12.003](https://doi.org/10.1016/j.it.2010.12.003), indexed in Pubmed: [21233016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233016/).
46. Rodrigues-Moreira S, Moreno SG, Ghinatti G, et al. Low-dose irradiation promotes persistent oxidative stress and decreases self-renewal in hematopoietic stem cells. *Cell Rep*. 2017; 20(13): 3199–3211, doi: [10.1016/j.celrep.2017.09.013](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.013), indexed in Pubmed: [28954235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954235/).
47. Mathioudakis G, Storb R, McSweeney P, et al. Polyclonal hematopoiesis with variable telomere shortening in human long-term allogeneic marrow graft recipients. *Blood*. 2000; 96(12): 3991–3994, doi: [10.1182/blood.v96.12.3991](https://doi.org/10.1182/blood.v96.12.3991).
48. Pauw EDe, Otto S, Wijnen J, et al. Long-term follow-up of recipients of allogeneic bone marrow grafts reveals no progressive telomere shortening and provides no evidence for hematopoietic stem cell exhaustion. *Br J Haematol*. 2002; 116(2): 491–496, doi: [10.1046/j.1365-2141.2002.03283.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03283.x).
49. Wynn R, Thornley I, Freedman M, et al. Telomere shortening in leucocyte subsets of long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1999; 105(4): 997–1001, doi: [10.1046/j.1365-2141.1999.01450.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01450.x), indexed in Pubmed: [10554813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10554813/).
50. Zaucha JM, Yu C, Mathioudakis G, et al. Hematopoietic responses to stress conditions in young dogs compared with elderly dogs. *Blood*. 2001; 98(2): 322–327, doi: [10.1182/blood.v98.2.322](https://doi.org/10.1182/blood.v98.2.322), indexed in Pubmed: [11435299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435299/).
51. Hewitt G, Jurk D, Marques FDM, et al. Telomeres are favored targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nat Commun*. 2012; 3: 708, doi: [10.1038/ncomms1708](https://doi.org/10.1038/ncomms1708), indexed in Pubmed: [22426229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426229/).
52. Czarnogórski MC, Sakowska J, Maziewski M, et al. Ageing-resembling phenotype of long-term allogeneic hematopoietic cells recipients compared to their donors. *Immun Ageing*. 2022; 19(1): 51, doi: [10.1186/s12979-022-00308-6](https://doi.org/10.1186/s12979-022-00308-6), indexed in Pubmed: [36324179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36324179/).



dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl

VI Kongres Onkologii Polskiej

Warszawa,
17–19 października 2024 roku



www.kongres.pto.med.pl



23-0308.001.012

ORGANIZATOR



ORGANIZATOR
TECHNICZNY



30
LAT

Kongres jest skierowany do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).