

Pismo uredništvu/Letter to the editor

POMEN OČESNE BANKE ZA TRANSPLANTACIJO ROŽENICE

EYE BANKING FOR CORNEAL TRANSPLANTATION

Vladimir Pfeifer

Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29 A, 1525 Ljubljana

Ključne besede: *dajalec; roženica; očesna banka*

Izvleček – Izhodišča. Prispevek opisuje pomen ugotavljanja primernosti dajalca za odvzem roženice, minimalna merila za odvzem roženice in postopek odvzema roženice. Za uspeh transplantacije roženice je poleg kirurške tehnike potrebno bistveno zmanjšati možnost prenosa virusnih kot tudi bakterijskih in glivičnih okužb in s pravilnim pooperativnim zdravljenjem preprečiti zavrnitveno reakcijo.

Zaključki. Očesna banka s standardizacijo minimalnih meril za odvzem dajalčeve roženice in strogim izborom dajalcev zagotavlja minimalno tveganje za prenos bolezni preko presadka.

Key words: *donor; cornea; eye bank*

Abstract – Background. The paper describes the importance of donor tissue quality, minimum criteria for donor acceptance and procedures for taking the cornea from donor. As important as surgical quality for successful grafting is tissue quality regarding viral, bacterial and fungal contamination. We have to take care about proper postoperative care to prevent graft rejection.

Conclusions. By standardization of minimal criteria for donor acceptance and careful donor selection the Eye banks are providing minimal risk for transmission of infective disease through corneal transplantation.

Uvod

Očesna banka je najstarejša formalno organizirana transplantacijska mreža. Prvo očesno banko je ustanovil dr. R. Townley 1944 v New Yorku (1).

Danes se očesne banke med seboj povezujejo in so razširjene po vsem razvitem in nerazvitem svetu.

Evropsko združenje očesnih bank – European eye bank association (EEBA) je bilo ustanovljeno leta 1989 in se sestaja enkrat letno. Leta 2001 je bilo v EEBA 66 očesnih bank iz 21 držav, opravili pa so prek 36000 odvzemov roženic in jih 52% tudi transplantirali. Ostale so zaradi neustreznosti zavrgli. Evropske očesne banke so različno velike. Merijo se po številu oddanih roženic, primernih za presaditev. Leta 1997 je bilo v EEBA 11 očesnih bank, ki so letno oddale pod 50 roženic, 18 očesnih bank je oddalo od 50 do 100 roženic, 29 od 100 do 500 roženic, 7 od 500 do 1000 roženic ter 3 očesne banke, ki so oddale več kot 1000 roženic, primernih za presaditev v enem letu (2). Trenutno se večja števila očesnih bank z večjim številom oddanih roženic, primernih za presaditev, saj so bile leta 2001 v EEBA le 4 očesne banke, ki so oddale manj kot 50 roženic letno, kar 37 očesnih bank je leta 2001 oddalo od 100 do 500 roženic (2). Najmanjše število transplantacij, ki še opravičuje oblikovanje očesne banke, je po mnenju EEBA 25 (1, 2).

Danes v EEBA več kot 80% odvzetih roženic shranijo v organski kulturi ali v hipotermičnih pogojih (2).

Medicinski standardi v evropskih očesnih bankah

Izbira dajalca

Prvo uspešno transplantacijo človeške roženice je leta 1906 opravil Zirm (3). Dajalci so bili običajno bolniki po poškodbi

očesa z nepoškodovano roženico, ki so jo presadili takoj po odvzemu, tako da shranjevanje ni bilo potrebno.

Leta 1935 je Filatov objavil prvi standard za odvzem zrkla, katerega roženico so kasneje presadili (4). Odtlej se uporablja presejanje dajalcev (5).

Najhujša zabeležena primera prenosa bolezni iz dajalca s transplantacijo roženice sta prenos stekline, ki je povzročila smrt prejemnika 7 tednov po transplantaciji (6), in prenos Creutzfeldt Jakobove bolezni, ki je povzročila smrt prejemnika 26 mesecev po transplantaciji roženice (7).

Prenosu virusnih bolezni se danes posveča posebna pozornost. Serološko testiranje za virus HIV in viruse hepatitisa skupaj z natančno anamnezo o dajalcu s strani svojcev in iz drugih virov glede tveganosti dajalca je močno zmanjšalo tveganje za prenos virusa HIV ter hepatitisa B in C. Pri transplantaciji roženice od serološko negativnega s HIV okuženega dajalca (tveganosti v zgodnji fazi okužbe pred serokonverzijo) ni prišlo do prenosa virusa HIV na prejemnika (8).

Ker roženični transplantiranci običajno niso sistemsko imunsko oslabljeni, prenos drugih virusov, kot na primer CMV, ni tako zaskrbljujoč kot pri transplantaciji drugih organov. Tako dajalec, serološko pozitiven za CMD, ni specifična kontraindikacija za transplantacijo roženice.

Znan je prenos sistemskih malignomov s transplantacijo organov (9). Opisana sta le dva primera prenosa maligne bolezni po transplantaciji roženice – retinoblastom in adenokarcinom irisa (10, 11).

Retinoblastom in drugi tumorji sprednjih očesnih delov dajalca so zato kontraindikacija za transplantacijo roženice.

Dajalčeve roženice iz oči, odstranjenih zaradi horoidalnega malignega melanoma, se za transplantacijo roženice lahko uporabijo, če sprednji očesni deli niso prizadeti (12).

Potencialne dajalce, ki so umrli zaradi limfoma ali akutne levkemije, je EEBA izključila kot dajalce, čeprav do sedaj ni opisane primera prenosa teh bolezni s transplantacijo roženice. EEBA ne izključuje dajalcev umrlih zaradi sistemskih malignomov, razen če se ti razsevajo v sprednje ali zadnje očesne dele. Do sedaj je bilo transplantiranih že več tisoč roženic dajalcev s sistemskimi malignomi.

Možen, vendar doslej še ne opisan, je tudi primer prenosa akanthamoebnega keratitisa.

Do sedaj so opisani le 4 primeri prenosa stekline, 1 primer prenosa Creutzfeldt Jakobove bolezni, 2 prenosa virusa hepatitisa B, 1 primer retinoblastoma in 1 primer adenokarcinoma s transplantacijo roženice po vsem svetu.

Številne pa so primarne zavrnitve dajalčevega presadka. Visok odstotek je povezan z dajalčevim materialom (13).

Še številnejši so primeri okužbe po presaditvi kot posledica bakterijske ali glivične bolezni v povezavi z dajalcem (14). Zato je danes pozornost usmerjena tudi na ta področja.

Čas od smrti do odvzema roženice in starost dajalca

Vodilno pravilo glede časa odvzema roženice po smrti dajalca je »čim krajše tem boljše«. Površina očesa ni sterilna. Po smrti število bakterij na površini očesa hitro narašča (15). Hkrati s površinsko kolonizacijo dajalčevega očesa je možen prodor bakterij skozi mikroepitelne poškodbe s stromalno invazijo kot posledica pred- in posmrtno mikro travme roženice. Z znižanjem temperature roženice blizu 0 °C (a ne pod, saj zmrzovanje poškoduje celice roženice) se zmanjšajo metabolične zahteve roženice in hitrost razmnoževanja bakterij.

Natančen čas je nemogoče predpisati in je odvisen od mnogih dejavnikov. Incidenca endoftalmitisa po presaditvi je zelo nizka, zato so kulture bakterij vzorcev tkiva po operaciji zaželeni, niso pa obvezne (ostanki roženičnega tkiva, ki se ne porabi pri transplantaciji).

Pri nas velja priporočilo, da se odvzema roženica v okviru 12 ur po smrti dajalca. V EEBA je povprečen čas od smrti dajalca do odvzema roženice, če se ta hrani v organski kulturi, 16 ur, če pa v hipotermičnih pogojih 7 ur.

Pri natančnem pregledu roženičnega endotela tudi ni omejitev glede starosti dajalca. Spodnja starostna meja ni določena in je odvisna od kirurških potreb. Če je dajalec velik, smo pri izbiri seveda bolj selektivni in raje izberemo mlajšega kot starejšega dajalca.

Roženice dajalcev, mlajših od 2 let, imajo pričakovano večje število endotelni celic, vendar je le malo kirurgov, ki tako roženico transplantirajo, razen za otroške keratoplastike, saj sta ukrvljenost roženice in pojavljanje kratkovidnosti po transplantaciji zelo nepredvidljiva (16).

Večina očesnih bank ima pravila, po katerih vsaj nekateri bolniki dobe roženico od mlajšega dajalca, zaradi potrebe po izrazito visokem številu endotelni celic (monokulusi, bolniki z boleznimi zunanjih očesnih delov).

Priporočljivo je tudi usklajevanje starosti dajalca s starostjo prejemnika, ki naj bi bila v okviru 10 let. Mladi prejemniki naj ne bi dobili roženice zelo starih dajalcev. Čim večje so zahteve kirurga (nekateri transplantirajo izključno roženice mladih dajalcev), tem daljša je čakalna doba na roženico.

Nekatere očesne banke v EEBA imajo postavljeno tudi zgornjo mejo starosti dajalca, ki je v 22 očesnih bankah od 65–93 let, in spodnjo starostno mejo, ki je v 33 očesnih bankah od 3 mesecev do 18 let.

V 31 očesnih bankah je omejen tudi čas od smrti dajalca do odvzema roženice od 5–72 ur.

Pri nas ne odvezemamo roženic (razen izjemoma) pri dajalcih, starejših od 75 let, ter dajalcih, mlajših od 1 leta.

Pomemben je tudi način shranjevanja roženic. V EEBA je povprečen čas shranjevanja roženic v organski kulturi 6–26 dni, v hipotermičnih pogojih pa 2–8 dni.

EEBA je torej sprejela minimalna medicinska merila, ki morajo biti izpolnjena s strani dajalca za odvzem roženice.

Minimalna merila za odvzem roženice (17)

A. Mikrobiološka testiranja dajalca

- protitelesa za HIV 1 in 2
- Hbs Ag
- protitelesa za HCV

Odvzem krvi

- Čimprej po smrti.
- Izključiti hemodializo.
- Če je v 48 urah pred smrtjo prejel infuzijo, se količina upošteva pri izračunu hemodilucije po posebnem algoritmu.
- Kri, odvzeta do 1 teden pred smrtjo (pred infuzijo ali transfuzijo), se lahko uporabi za serološka testiranja.
- Kronična imunosupresija lahko onemogoči serološka testiranja.

B. Starost dajalca in čas po smrti do odvzema

- Priporočilo je čim prej oziroma do 12 ur po smrti dajalca.
- Če je roženični endotel pregledan, ni omejitve v starosti dajalca, sicer od 1 leta do 75 let.

C. Kontraindikacije za odvzem roženice

Okužbe:

- HIV/ AIDS;
- aktivni virusni hepatitis (A, B, C);
- seropozitivnost: HIV, Hbs Ag, HCV;
- steklina;
- kongenitalne rdečke;
- TBC (aktivna ali v prvih 6 mes. zdravljenja);
- veliko tveganje za okužbo s HIV ali virusi hepatitisov zaradi načina življenja, sum moške homoseksualnosti ali biseksualnosti, prostitutke, hemofiliki, otroci mater, okuženih z virusom HIV, narkomani, spolni kontakti z osebami iz skupine z visokim tveganjem;
- virusni encefalitis ali encefalitis neznane etiologije;
- Reyesov sindrom;
- progresivna večžariščna levkoencefalopatija;
- septikemija;
- zlatenica neznane etiologije;
- okužbe s HTLV 1 in 2.

Bolezni CŽS in neznani vzrok smrti:

- Creutzfeld-Jakobova bolezen in dejavniki s tveganjem za to bolezen (družinska anamneza o obolevosti, prejemniki dure mater, prejemniki humanih pituitarnih hormonov).
- bolezni CŽS neznane etiologije (multipla skleroza, Alzheimerjeva bolezen...).
- subakutni sklerozantni panencefalitis.

Maligne bolezni:

- levkemija,
- limfom,
- mielom.

Očesne bolezni in očesne operacije;

- očesna vnetja,
- retinoblastom,
- maligni tumorji sprednjega segmenta očesa,
- prirojene očesne anomalije ali očesne operacije (tudi LASIK in drugi laserski posegi na roženici), ki bi lahko vplivale na presadek.

D. Podatki o dajalcu:

- identiteta dajalca,

- starost dajalca,
- čas, vzrok in okoliščine smrti,
- anamneza (pretekla in sedanja)
- način življenja, ki lahko poveča tveganje za prenos okužbe.

Podatke je potrebno pridobiti iz medicinske dokumentacije, od medicinskega osebja, ki je dajalca zdravilo in negovalo, družinskih članov in osebnih prijateljev, družinskega zdravnika, pregleda dajalca in izvidov avtopsi-je, če je bila opravljena.

Postopek odvzema dajalčeve roženice

Z opisanim postopkom odvezemamo roženico od dajalca na Očesni kliniki v Ljubljani. Postopek je v skladu z mednarodnimi pravili za odvzem roženice.

1. Pripravimo kirurško polje (zaprte veke očistimo 3-krat s povidon jodirano raztopino [3,75%] v Na Cl in 3-krat s tinkturo hibi-septa, ki ne sme priti v oko, razkužimo samo kožo).
2. Pokrijemo s sterilno očesno kompreso.
3. Razpremo veko in izperemo z:
 - povidon jodirana raztopina (3,75%) v NaCl (0,45%) (cela steklenička), kapljice ciloxan (cela steklenička), intraokularna raztopina 500 ml (BSS)
4. Skozi sklero ob limbusu pri 12. uri fiksiramo kratek šiv, s katerim označimo pozicijo, ki je pomembna pri presaditvi.
5. 4 mm za limbusom (pars plana) zarezemo z ostrim nožem, dokončamo z levimi in desnimi kornealnimi škarkami. S skleralno pinceto primemo za sklero in s t. i. pinceto fass odstranimo iris.
6. Roženico damo takoj v Optisol GS in sicer vsako roženico v svojo stekleničko, in čimprej v hladilnik!
7. V očesno vrečko vstavimo leseno okroglo protezo.
8. Veke zašijemo.
9. Na etiketo optisola napišemo:
 - datum in uro odvzema,
 - datum smrti,
 - ime in priimek dajalca, datum rojstva,
 - kraj odvzema,
 - označimo obrise roženice iz levega in desnega očesa. Izpolnimo obrazec o dajalcu.
10. Če pacient nima opravljenih preiskav za virusne markerje mu odvezemamo kri.

Metode shranjevanja roženice

Uspešno lahko za presaditev roženice uporabimo roženico dajalca brez shranjevanja (transplantacija takoj po odvzemu) ali s shranjevanjem zrkla dajalca v vlažni komori (odvzamemo celotno zrklo dajalca in ga na šivih pričvrstimo v zaprti posodi z vodo v spodnji tretjini posode, zrklo namestimo nad vodo), kot tudi po shranjevanju roženično skleralnega dela očesa (dajalcu odvezemamo roženico skupaj s 3-milimetrskim obročkom beločnice) v različnih medijih. Poznamo kratkoročne medije za shranjevanje, npr. McCarey-Kaufmannov medij (MK), in srednjeročne medije npr. hondroitin-sulfatno bazo, organske kulture za shranjevanje na sobni ali višji temperaturi in krioprezervacijo.

Vlažna komora se še vedno z uspehom uporablja kot primarna metoda za shranjevanje roženice v mnogih, predvsem nerazvitih deželah po svetu.

Zaradi enostavnosti izdelave in nizkih stroškov so tudi mediji MK ponekod še vedno v uporabi.

Trenutno najpogostejše uporabljeni medij na bazi hondroitin-sulfata za srednjeročno uporabo (1-7 dni) je komercialno dostopen kot Optisol-GS (18). Optisol se najpogostejše uporab-

lja kot shranjevalni medij za dajalčeve roženice v Ameriki kot tudi za mednarodni izvoz iz ZDA.

V zahodni Evropi in v Eurotransplantu je najpogostejši medij za shranjevanje donorske roženice organska kultura (19, 20). Na Očesni kliniki v Ljubljani za shranjevanje dajalčeve roženice uporabljamo Optisol GS, transplantiramo čim prej, najpozneje pa v petih dneh po odvzemu roženice.

S pomočjo medijev za shranjevanje transplantacija roženice ni več urgentna operacija, ki bi jo izvrševali takoj po odvzemu na klic kirurga. S programsko operacijo je tudi uspeh operacije večji, saj imamo tudi vse potrebne izvide dajalca.

Opravljene so bile tudi številne študije, ki primerjajo uporabo različnih načinov shranjevanja roženic dajalcev. Primerjali so uporabo vlažne komore, medija na osnovi hondroitin-sulfata (21) in roženične organske kulture pri 31 °C z mediji MK pri 4 °C (22).

Slovenska zakonodaja in Slovenija Transplant

V Sloveniji trenutni zakon omogoča odvzem roženice umrlemu s soglasjem svojcev ali če je umrl še za časa življenja izrazil to željo in zpolnil izjavo, da je dajalec. Če umrli svojcev nima, odvzem ni možen. Če svojci umrlega odvzema ne želijo, odvzem ni možen.

V mnogih tujih državah velja nekoliko drugačen zakon, ki omogoča odvzem roženice pri vsakem umrlem brez privolitve svojcev, razen če svojci odvzemu izrecno nasprotujejo; le takrat odvzem ni možen. V času stare Jugoslavije je tak zakon veljal tudi v Sloveniji in je bila s tem pridobitev roženice dajalca bistveno lažja.

Glede na zakonske omejitve pri odvzemu roženic v Sloveniji deluje v okviru Slovenija Transplanta posebna skupina zdravnikov koordinatorjev, ki ob smrti potencialno ustreznega dajalca opravijo pogovor s svojci. V primeru strinjanja svojcev z odvzemu roženice le-tega opravi zdravnik oftalmolog.

Pri celotnem postopku pred odvzemu je kritičen čas, ki je omejen na nekaj ur po smrti potencialnega dajalca, zato je delo koordinatorjev v Slovenija Transplantu izredno zahtevno tako organizacijsko kot psihično. Privolitev svojcev je potrebna v zelo kratkem času po smrti, ko se svojci odzivajo čustveno in nekateri privolitve za odvzem ne dajo.

V veliki večini pa ob primernem načinu privolitve za odvzem zgolj roženice ni problematična.

Sprejeti pravilniki in podzakonski akti, ki urejajo področje transplantacij, so objavljeni v Uradnem listu RS, na izrecno željo vam jih posredujejo tudi na Slovenija Transplantu.

Predlogi za izdajo predpisov se nanašajo na Zakon o odvzemu in presaditvi delov človeškega telesa zaradi zdravljenja (ZOPDCT). Pravilniki so sledeči:

- Pravilnik o načinu testiranja dajalcev glede bolezni, ki se prenašajo s presaditvijo (ZOPDCT).
- Pravilnik o medicinskih merilih, načinu in postopku ugotavljanja možganske smrti ter sestavi komisije za ugotavljanje možganske smrti (ZOPDCT) 12. člen, UL RS 70/2001.
- Pravilnik o postopku obveščanja oseb, ki pridejo v poštev kot dajalci delov človeškega telesa zaradi presaditve (ZOPDCT) 22. člen, UL RS 85/2002.
- Pravilnik o sestavi, načinu imenovanja in pravilih za delovanje Etične komisije za presaditev (ZOPDCT) 22. člen, UL RS 30/2002.
- Navodilo o postopkih in aktivnostih na področju pridobivanja darovalcev delov človeškega telesa zaradi presaditve (ZOPDCT) (13., 14. člen).
- Pravilnik o načinu povezovanja s sorodnimi tujimi in mednarodnimi organizacijami in izmenjavi delov človeškega telesa z drugimi državami (ZOPDCT), UL RS 70/2003.
- Pravilnik o načinu shranjevanja in prevoza delov človeškega telesa, namenjenih za presaditev (ZOPDCT), UL RS 70/2003.

- Pravilnik o načinu vodenja evidenc opravljenih odvzemov in presaditev (ZOPDCT), UL RS 70/2003.
- Pravilnik o načinu varstva osebnih podatkov dajalcev in prejemnikov (ZOPDCT), UL RS 75/2003.
- Pravilnik o načinu vodenja čakalnih list ter imunogenetska in medicinska merila za določitev vrstnega reda in izbiri prejemnika delov človeškega telesa (ZOPDCT), UL RS 70/2003.

Zaključki

Evropsko združenje očesnih bank (EEBA) je strokovno združenje z glavno nalogo opredeliti minimalne standarde za odvoz roženice in spodbujati očesne banke k enotnemu protokolu za vse postopke, potrebne za transplantacijo roženice v določeni državi.

S stalnim spremljanjem novih dosežkov in vključevanjem le-teh v rutinsko delo ob natančni kontroli s strani koordinatorjev je uspeh transplantacij roženic vedno večji.

Literatura

1. Danefeld MA, Heck EL, Requard JJ, Dubord PJ et al. Cornea. Part IV. Eye banking. New York: Mosby, 1997.
2. Anon. Medical standards. Bruxelles: European Eye Bank Association, 2003.
3. Zirm ZN. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik, Albrecht von Graefes. Arch Klin Exp Ophthalmol 1906; 64: 580-93.
4. Filatov VP. Transplantation of the cornea. Arch Ophthalmol 1935; 13: 321-47.
5. Day DM. Diseases potentially transmitted through corneal transplantation. Ophthalmology 1989; 96: 1133-8.
6. Center for Disease Control. Human to human transmission of rabies by a corneal transplant - Idaho. MMWR 1979; 28: 109-11.
7. Duffy P et al. Possible person to person transmission of Creutzfeldt Jakob disease. N Engl J Med 1974; 290: 692-3.
8. Simonds RJ et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. N Engl J Med 1992; 326: 726-32.
9. Penn I. Development of cancer as a complication of clinical transplant. Transplant Proc 1977; 9: 1121-7.
10. Matta B. The uses of cornea from gliomatous eyes in corneal transplantation. Acta Soc Ophthalmol Jpn 1939; 43: 1963-5.
11. McGeorge AJ et al. Adenocarcinoma of the iris transmitted by corneal transplantation. EBAA Abstract. Cornea 1994; 13:102-2.
12. Harrison DA, Hodge DO, Bourne WM. Outcome of corneal grafting with donor tissue taken from eyes with choroidal melanomas: a retrospective cohort comparison. EBAA Abstract. Cornea 1994; 13: 102-2.
13. Wilhelmus Primary corneal graft failure. A national reporting system. Am J Ophthalmol 1995; 113: 1497-502.
14. Farrell PL et al. Donor cornea bacterial contamination. Cornea 1991; 10: 381-6.
15. Pardos GJ, Gallagher MA. Microbial contamination of donor eyes. Arch Ophthalmol 1982; 100: 1611-3.
16. Koenig SB. Myopic shift in refraction following penetrating keratoplasty with pediatric donor tissue. Am J Ophthalmol 1986; 101: 740-1.
17. Alvarez J, Armitage WJ, Ponizin D, Tullo A. Agreements on minimum standards. EEBA Special Interest Group on Donor Selection. 2003.
18. Lass JH et al. Optisol containing streptomycin. Am J Ophthalmol 1993; 116: 503-4.
19. Volker-Dieben HJ et al. The survival of organ-cultured donor corneas. In: Brightbill FS. Corneal surgery: theory, technique, and tissue. St Louis: Mosby, 1993.
20. Armitage WJ et al. Supply of corneal tissue in the United Kingdom. Br J Ophthalmol 1990; 74: 685-7.
21. Shimazaki J, Yamada M, Tsubota K. Corneal transplantation with donor corneas stored in moist chamber and chondroitin sulfate - containing medium. Cornea 1993; 12: 104-8.
22. Rijnveld WJ et al. Clinical comparison of grafts stored in McCarey-Kaufman medium at 4 °C and in corneal organ culture at 31 °C. Arch Ophthalmol 1992; 110: 203-5.