



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان

شناسنامه و استاندارد خدمت

آلوکرفت سلول های بنیادی لیمبال

بهار ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر کیانا حسن پور

فلوشیپ بیماری های سطح چشم

هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر فرید کریمیان

فلوشیپ بیماری های قرنیه و سطح چشم

هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر محمد علی جوادی

فلوشیپ بیماری های قرنیه و سطح چشم

هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر محمد مهدی صدوقی

دبیر بورد رشته تخصصی چشم پزشکی

دکتر سید هاشم دریاباری

فلوشیپ بیماری های قرنیه و سطح چشم

هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

و

انجمن علمی چشم پزشکی ایران

دکتر جلالی دبیر بورد رشته تخصصی بیهوشی

تحت نظر: دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

مقدمه:

سلول‌های بنیادی لیمبال، منشا تمام سلول‌های بافت اپیتلیال قرنیه هستند که در ناحیه لیمبال محلی که مرز قرنیه و اسکلا را تشکیل می‌دهند، قرار دارند. این سلول‌ها به عنوان سلول‌های بنیادی در نظر گرفته می‌شوند زیرا قادرند خود را تکثیر داده و همزمان سلول‌های تمایز یافته منشعب از خود را تولید کنند تا در نهایت اپیتلیوم قرنیه را تشکیل دهند. حفظ و تعادل سلول‌های بنیادی لیمبال برای سلامت قرنیه حیاتی است. کراتولیمبال آلوگرافت (KLAL) نوعی پیوند سلول بنیادی ۱ می‌باشد که نقص سلول‌های بنیادی را درمان می‌کند. اولین روش آلوگرافت برای بیماری شدید سطح چشم در سال ۱۹۸۴ توسط تافت توصیف شد که آن را کراتو اپیتلیوپلاستی نامگذاری کرد. در این روش از بافتی که از قسمت حاشیه‌ای قرنیه یک دهنده فوت کرده برای ساختار اپیتلیوم استفاده شد و از سلول‌های لیمبال استفاده نشد. در سال ۱۹۹۰، تورژون و همکارانش، از جمله تافت، این تکنیک را با اضافه کردن بافت لیمبال تغییر دادند. این اولین روش ثبت شده برای پیوند کراتولیمبال آلوگرافت است. روش‌های دیگری که در زمان اوایل توسط تسائی و تسنگ در سال ۱۹۹۴، تسویوتا در سال ۱۹۹۵ و هالند در سال ۱۹۹۶ ثبت شده‌اند، درباره KLAL گزارش شده‌اند.

الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین) به همراه کد ملی:

آلوگرافت سلول‌های بنیادی لیمبال

Keratolimb Allograft

کد خدمت: ۶۰۲۰۴۵

ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی:

پیوند KLAL شامل پیوند بافت لیمبال آلوژنیک با یک بافت کورئوئواسکلرال از یک دهنده فوت کرده است. این گزینه از پیوند سلول‌های بنیادی چشمی برای بیمارانی که دچار نقص سلول‌های بنیادی لیمبال دو طرفه هستند و دارای دهنده زنده نیستند یا نقص سلول‌های بنیادی لیمبال یک طرفه دارند و چشم سالم برای اهدای سلول مناسب نیست، در نظر گرفته می‌شود. KLAL همچنین برای بیمارانی که علت نقص سلول‌های بنیادی لیمبال آنها شامل ملتحمه نمی‌شود، مانند آنیریدیا، نیز مفید است.

KLAL یک روش مناسب برای آسیب نقص سلول‌های بنیادی لیمبال چشم در موارد زیر است:

۱. نقص سلول‌های بنیادی لیمبال دو طرفه بدون وجود دهنده زنده و مرتبط

ocular surface stem cell transplantation^۱

۲. نقص سلول بنیادی لیمبال یک طرفه که چشم غیرتحت تأثیر برای پیوند اتوگرفت لیمبال کانژنکتیوال (CLAU) مناسب نیست (مانند استفاده قبلی از لنز تماسی، جراحی چشم و غیره)

۳. نقص سلول بنیادی لیمبال که در آن اصلی‌ترین ناحیه آسیب دیده لیمبال است و مشارکت ملتحمه به حداقل رسیده یا کم است (مانند آنیریדיا، نقص سلول بنیادی لیمبال مرتبط با استفاده از لنز تماسی و ناشی از عوامل یا تروژنیک)

ج) اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت درمان بیماری:

• ارزیابی قبل از انجام پروسیجر

• بیماران باید درباره تاریخچه آسیب چشم، عمل جراحی، استفاده بلندمدت از داروها یا استفاده از لنز تماسی مورد بررسی قرار گیرند. معاینات کامل چشمی ضرورت دارد. باید بسته شدن مناسب پلک، عدم وجود التهاب در ملتحمه، لوپریکاسیون مناسب، عدم کراتینیزاسیون ملتحمه پالپیرال و وجود فورنیکس‌های خوب به عنوان یک مخزن برای اشک‌ها وجود داشته باشد. برای چشم‌هایی با عدم شفافیت شدید مدیا، اولتراسونوگرافی B-scan برای بررسی بیماری‌های سگمان خلفی مورد نیاز است.

• قبل از انجام روش KLAL، باید گلوکوم به طور مناسب درمان شود. در حالی که درمان دارویی معمولاً درمان اولیه است، مداخلات جراحی از جمله استفاده از Glaucoma Drainage Devices معمولاً در مراحل اولیه در این بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین، در مواردی با کمبود وسیع ملتحمه و تشکیل اسکار، سایکلوپوتوکواگولاسیون نیز ممکن است مورد نیاز باشد.

• به طور کلی، تمام ناهنجاری‌های پلک و فورنیکس باید چند ماه قبل از انجام هرگونه جراحی لیمبال یا قرنیه اصلاح شوند. کمبود اشک، فیروز زیراپیتلیال، تریکیازیس، سیمبلفارون، آنکیلوبلفارون، کوتاه شدن فورنیکس‌های ملتحمه و در موارد شدیدتر، کراتینیزاسیون سطح چشم موجب محدودیت قابل توجهی در موفقیت بلندمدت OSST خواهند شد. کنترل التهاب سطح چشمی که فرآیند سیکاتریزان را راه اندازی می‌کند، برای موفقیت در بازسازی پلک و فورنیکس بسیار مهم است.

- جراحی باید تا جایی که ممکن است به تأخیر افتد تا جراحی روی چشم ملتهب انجام نشود. استفاده از استروئیدهای موضعی در کنترل التهاب حاد و کاهش آسیب التهابی به سطح چشم مهم است. درمان موضعی بلافاصله پس از آسیب شیمیایی شروع می‌شود و براساس پاسخ بالینی ادامه می‌یابد. در چشم‌هایی با التهاب مزمن، باید توجهی به ایمنوساپرسیو خوراکی شود. پردنیزولون خوراکی با دوز کاهشی به همراه میکوفنولات مفتیل و تاکرولیموس ممکن است چند هفته قبل از جراحی شروع شود استفاده از استروئیدهای سیستمیک قبل از عمل جراحی به کاهش التهاب پس از عمل کمک کرده و نرخ موفقیت جراحی را بهبود می‌بخشد. انجام آزمایش‌های سیستمیک برای ارزیابی از نظر مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی. در شروع جراحی به گلوب دهنده باید توجه شود که دارای ملتحمه باشد و از تهیه آن کمتر از ۲۴ ساعت گذشته باشد و بهتر است از یک دهنده زیر ۵۰ سال گرفته شود.

• ارزیابی حین انجام پروسیجر

- کنترل فشار و وضعیت سیستمیک بیمار
- کنترل خونریزی در محل انجام جراحی

• ارزیابی بعد از انجام پروسیجر

- بیماران ممکن است ناخواسته حین عمل دچار عارضه (complication) چشمی و یا گرفتار عارضه جسمی حین عمل یا بعد از عمل بعلت بیماری جسمی زمینه ای آشکار یا پنهان می‌شوند که بایستی توسط متخصص بیهوشی و یا متخصص مربوطه درمان شوند و در صورت لزوم به CCU یا ICU یا مرکز درمانی با امکانات بهتر ارجاع داده شوند. لذا زمان ترخیص بیماران متفاوت خواهد بود. بیماران غیر عارضه دار در حالت عادی بعد از تثبیت stable شدن مرخص می‌شوند و در ۴۸ ساعت اول و یک هفته بعد و سپس دو هفته بعد تحت معاینه و پیگیری قرار می‌گیرند. در صورتی که عمل بیمار عارضه دار شده باشد زمان ترخیص و نحوه پیگیری با صلاحدید پزشک معالج خواهد بود. چنانچه طی معاینات بعد از عمل، در فرایند بهبود چشم بیمار مشکلاتی مشاهده گردد، برنامه معاینات بعدی و پیگیری بیمار طبق نظر جراح ممکن است متفاوت باشد.

- در این بیماران طبق پروتکل پس از پیوند سلول های بنیادی از داروهای سرکوب کننده ی سیستم ایمنی به مدت طولانی استفاده می گردد. این دارو ها در انتخاب اول شامل میکوفنولات مفتیل با دوز ۲ گرم در روز و تاکرولیموس با دوز ۴ میلی گرم در روز می باشد. در صورت عدم تحمل این داروها و پیدایش عوارض از داروهای جایگزین مانند سیکلوسپورین یا سرولیموس استفاده خواهد شد. پیگیری بیماران بعد از شروع این دارو ها با همکاری متخصصین پیوند مانند نفرولوژیست با تجربه ی درمان بیماران با پیوند کلیه و در این مراکز خواهد بود.
- انجام آزمایش های دوره ای و کنترل فشار خون از نظر سطح داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و عوارض آن و بررسی دوره ای سطح تاکرولیموس و بررسی وایرال مارکرها

• **کنترل عوارض جانبی انجام پروسیجر**

- پرهیز از دستکاری بیش از حد سلول های بنیادی لیمبال گلوب دهنده در هنگام آماده سازی برای پیوند.
- پرهیز از پرفوره شدن قرنیه در حین برداشتن بافت های ملتحمه و آزاد سازی سیمبلفارون ها.
- انجام آزمایش های دوره ای و چک فشار خون از نظر سطح داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و عوارض آن

د) تواتر ارائه خدمت (تعداد دفعات مورد نیاز / فواصل انجام)

بین دو نوبت جراحی آلوگرفت کراتولیمبال و پیوند قرنیه حداقل نیاز به ۶ ماه فاصله می باشد.
در موارد دارای فوریت مانند بیماران یک چشمی فاصله ی حداقل سه ماهه تا پیوند قرنیه.
در مواردی این پروسیجر می تواند همزمان با پیوند قرنیه بر اساس نظر پزشک معالج صورت گیرد.

ه) افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) و پیگیری پس از جراحی ها/ خدمت مربوطه و استاندارد تجویز:

فلوشیپ بیماری های سطح چشم و فلوشیپ بیماری های قرنیه و خارج چشمی

و) افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

فلوشیپ بیماری های سطح چشم و فلوشیپ بیماری های قرنیه و خارج چشمی

ز) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

ردیف	عنوان تخصص	تعداد مورد نیاز به طور استاندارد به ازای ارائه هر خدمت	میزان تحصیلات مورد نیاز	سابقه کار و یا دوره آموزشی مصوب در صورت لزوم	نقش در فرایند ارائه خدمت
۱	یک تکنیسین بیهوشی	۱	مقطع کاردانی یا بالاتر		کنترل علائم حیاتی و دادن داروی بیهوشی بیمار در حین عمل تحت نظر متخصص بیهوشی
۲	دو تکنیسین اتاق عمل	۲	مقطع کاردانی یا بالاتر		آماده سازی وسایل و تجهیزات قبل، حین و پس از عمل

ح) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

اتاق عمل که مجهز به وسایل تامین استریلیزاسیون و فیلترهای محافظ باشد .

ط) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

تخت مخصوص اعمال جراحی، و میکروسکوپ مخصوص اعمال جراحی چشم. خدمات ارائه شده توسط بانک چشم جمهوری اسلامی ایران برای آماده سازی گلوب دهنده و بافت های مورد نیاز برای پیوند سلولهای بنیادی

ی) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

ردیف	اقلام مصرفی مورد نیاز	میزان مصرف (تعداد یا نسبت)
۱	گلوب دهنده	۱ یا ۲ عدد
۲	دستکش جراحی	۵ جفت
۳	ماسک جراحی	۳ عدد
۴	سرنگ ۱۰ سی سی	۱ عدد
۵	سرنگ ۵ سی سی	۴ عدد
۶	سرنگ انسولین	۱ عدد
۷	چاقوی جراحی ۱۵ درجه	۳ عدد
۸	چاقوی جراحی کرسنت	۳ عدد
۹	محلول BSS	۲ عدد ۵۰۰ سی سی
۱۰	گاز ۴ در ۴	۱۵ عدد
۱۱	بتادین ۵٪	۱۰۰ سی سی
۱۲	چسب	۱ عدد

یک عدد	پک یکبار مصرف مخصوص جراحی چشمی	۱۳
۱ آمپول	اپی نفرین	۱۴
۱ عدد	آنتی بیوتیک (سفازولین یا ونکومايسين)	۱۵
۱ یا دو عدد	شان پرفوره دو طرفه	۱۶
۱ عدد	قطره ه تتراکابین	۱۷
۱ عدد	دستگاه کوتر باپیولار	۱۸
۱ عدد	دستگاه کوتر مونوپولار	۱۹
۱ یا ۲ عدد	نخ نایلون ۱۰-۰	۲۰
۱ یا ۲ عدد	نخ نایلون ۹-۰	۲۱
۱ عدد	نخ سیلک ۴-۰	۲۲
۱ آمپول	دگزامتازون و تراپامسینولون	۲۳
به مدت سه تا پنج سال	قرص مایکوفنولات مفتیل	۲۴
به مدت یک تا سه سال	قرص تاکرولیموس	۲۵

لازم به ذکر است که در صورت نیاز به عمل همزمان با سایر جراحی ها مانند جراحی کاتاراکت یا پیوند قرنیه و... نیاز به وسایل مصرفی آن جراحی نیز می باشد.

ک) استانداردهای ثبت:

بیماریهای چشمی و سیستمیک همراه ، دید قبل از عمل در هر دو چشم ، داروهای مصرفی و وجود عوارض حین عمل و شرح عمل می بایست در پرونده بیمار ثبت گردد. در صورت قابل مشاهده نبودن شبکه سونوگرافی از چشم بایست در پرونده بیمار ثبت گردد. در مورد استفاده از داروهای سیستمیک مشاوره با یک متخصص نفرولوژی با تجربه در زمینه ی پیوند اعضا توصیه می گردد.

ل) اندیکاسیون های دقیق جهت تجویز خدمت:

وجود نقص سلول بنیادی دو طرفه

نقص سلول بنیادی دو طرفه به دلایل مختلفی می تواند رخ دهد که شامل سوختگی شدید آسیب شیمیایی یا حرارتی چشمی یا بیماری های مادرزادی مانند انیریدیا (که سلولهای بنیادی بطور مادرزادی کم یا تشکیل نشده اند) یا بیماری های سیستمیک مانند سندرم استیونس جانسون ، جانبازان شیمیایی و مصدومین چشمی گاز خردل در جنگ تحمیلی (که سلولهای بنیادی را از دست داده اند) می باشد. مصدومین چشمی گاز خردل سالها بعد از مواجهه علایم کاهش سلولهای بنیادی را نشان می دهند.

(م) کنترل اندیکاسیون های دقیق خدمت:

بیماری سیستمیک که منع مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی دارد.

عفونتهای فعال سطح چشم و مجاری اشکی

ایریت فعال

هرگونه هرپس زوستر یا هرپس سیمپلکس چشمی فعال

پمفیگویید چشمی فعال

سندروم شوگرن با خشکی چشم شدید

کراتوپاتی اکسپوژر شدید

(ن) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

ردیف	عنوان تخصص	میزان تحصیلات	مدت زمان مشارکت در فرایند ارائه خدمت	نوع مشارکت در قبل، حین و بعد از ارائه خدمت
۱	فلوشیپ بیماری های سطح چشم و فلوشیپ بیماری های	فلوشیپ بعد از تخصص چشم پزشکی	از زمان ویزیت بیمار تا انتهای درمان که غالباً سال ها به طول می انجامد	معاینه ی قبل از عمل بیمار و تعیین اندیکاسیون جراحی جراحی بیمار معاینه و پیگیری بیمار بعد از جراحی (هر ۱- ۲ ماه)

			قرنیه و خارج چشمی	
بیهوش نمودن و رانیماسیون بیمار	در زمان جراحی	تخصص بیهوشی	متخصص بیهوشی	۲
تنظیم دوز تشخیص عوارض درمان عوارض	در دوره ی مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی (به مدت ۱ تا ۲ سال)	نفرولوژیست در مراکزی که پیوند کلیه انجام می شود یا فرد صاحب صلاحیت	متخصص در داروهای پیوند	۳

س) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:

همان گونه که در بخش (ج) قسمت ارزیابی بعد از انجام پروسیجر ذکر شد، بسته به عارضه دار شدن جسمی بیماران حین عمل و یا بعد از عمل، زمان ترخیص بیماران متفاوت خواهد بود. کلیه بیماران بعد از ۲۴ ساعت می توانند مرخص شوند.

بیمار با بیماری سیستمی و با عارضه حین عمل و عدم کنترل بیماری سیستمی، مشاوره های لازم صورت گرفته و ادامه بستری در بخش بر اساس شرایط بیمار صورت می گیرد.

ع) موارد ضروری جهت آموزش به بیمار (موارد آموزشی که باید به بیمار-همراه- به صورت شفاهی، کتبی در قالب فرم آموزش به بیمار، پمفلت آموزشی، CD و ... آموزش داده شود تا روند درمان را تسریع نموده و از عوارض ناشی از درمان جلوگیری نماید):

نحوه استفاده از قطره های چشمی و زمان شستشوی سر و صورت و استفاده از محافظ چشمی و زمان انجام فعالیتهای روزمره پس از عمل و زمان مراجعه بعدی برای معاینات لازم به بیمار ان آموزش داده شود. در مورد داروهای سرکوب کننده ی سیستم ایمنی و مراقبت های لازم نیز توضیح داده خواهد شد.

منابع:

1. Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Elsevier Health Sciences; 2021 Mar 5.
2. Holland EJ, Mannis MJ, Lee WB. Ocular surface disease: cornea, conjunctiva and tear film: expert consult-online and print. Elsevier Health Sciences; 2013 May 17.
3. Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP, Pellegrini G, Shimmura S, Kruse FE; and The International Limbal Stem Cell Deficiency Working Group. Global Consensus on Definition, Classification, Diagnosis, and Staging of Limbal Stem Cell Deficiency. Cornea

