

(68)

Zastosowanie autologicznej surowicy krwi w leczeniu chorób powierzchni oka

The use of autologous serum in the treatment of the ocular surface diseases

Michał Wilczyński

Z Kliniki Chorób Oczu I Katedry Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Omulecki

Summary:

In the literature, there is evidence suggesting that autologous serum eyedrops can be helpful in the treating various ocular conditions. Using eyedrops containing the 20-100% solution of patient's own serum, centrifuged 3000-4000 rpm, diluted in either saline, BSS or chloramphenicol solution, is a relatively new therapeutic strategy. Nevertheless, in some publications, a positive influence of using autologous serum topically has been proven in numerous ocular diseases.

It has been found, that using autologous serum eyedrops is safe, such eyedrops can be stored in temperature ranging from -30°C to +4°C. Moreover, effectiveness of this treatment has been proven for many diseases, e.g.: keratoconjunctivitis sicca, superior limbal keratoconjunctivitis, recurrent erosion syndrome and persistent epithelial defects.

Although, complications of the treatment are possible, according to available data from the literature, they are not frequent.

A unified standard of preparing the autologous serum eyedrops has not been elaborated and in various publications different modes of preparation of the solution have been used. It is important to document indications for this treatment appropriately, as well as to be cautious while preparing and using the solution.

Słowa kluczowe:

surowica autologiczna, zespół suchego oka, ubytki nabłonka rogówki.

Key words:

autologous serum, dry eye, corneal epithelial defects.

Wstęp

Pomimo szybkiego rozwoju okulistyki nadal istnieją choroby przewlekłe, których leczenie sprawia wiele trudności. Do chorób takich należą m.in. niektóre choroby powierzchni oka, w tym zespół suchego oka.

W literaturze istnieją doniesienia sugerujące, że krople zawierające autologiczną surowicę mogą być pomocne w leczeniu wielu schorzeń narządu wzroku. Stosowanie kropli do oczu zawierających roztwór surowicy własnej pacjenta jest względnie nową strategią terapeutyczną. Badania, w których wykazano korzystny wpływ podawania roztworu surowicy autologicznej do worka spojówkowego w następstwie różnych schorzeń narządu wzroku, nie są jeszcze liczne.

Dotychczas ukazały się publikacje sugerujące przydatność podawania roztworu surowicy w leczeniu chorób okulistycznych, takich jak zespół suchego oka oraz niegojące się ubytki nabłonka rogówki (1).

Glukozę, elektrolity i aminokwasy do komórek rogówki dostarcza ciecz wodnista. Witaminy, czynniki wzrostu i neuropeptydy (wpływające na migrację i proliferację komórek nabłonkowych obecnych na powierzchni oka) są wydzielane przez gruczoł łzowy (2,3,4,5). Film łzowy odgrywa istotną rolę w utrzymaniu prawidłowego stanu nabłonka rogówki. Łzy mają właściwości przeciwbakteryjne, odżywcze, mechaniczne i optyczne (1,2). Znajdują się w nich bowiem substancje działające przeciwbakteryjnie, zapobiegające wysychaniu powierzchni rogówki oraz inne, które wpływają na stan rogówki, takie jak np. naskórko-

wy czynnik wzrostu (epidermal growth factor – EGF), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor – bFGF) i fibronektyna. We łzach zdrowego człowieka wyżej wymienione substancje występują w niewielkich ilościach, jednak we łzach osób z niektórymi schorzeniami (np. w zespole suchego oka) ich stężenia są znacznie obniżone (1).

Zmniejszenie działania troficznego łez prowadzi do licznych powikłań, w tym do utrudnionego gojenia się ubytków nabłonka rogówki. Z tego powodu substytut łez powinien mieć nie tylko właściwości nawilżające komórki powierzchni oka, lecz także je odżywiający. Różne substancje farmakologiczne są stosowane w celu zastąpienia filmu łzowego bądź jego uzupełnienia w przypadkach występowania różnego rodzaju zaburzeń łez – ilościowych i jakościowych. U większości pacjentów środki te dobrze spełniają swe zadanie, jednak w przypadkach znacznego niedoboru łez lub ich zupełnego braku środki stosowane standardowo nie zawsze są skuteczne. Ponadto należy pamiętać, że środki te powodują lepsze nawilżenie powierzchni oka, nie poprawiając jej odżywienia. Podejmowane dotychczas próby stworzenia środka idealnie naśladującego łzy – ich skład i działanie – koncentrowały się głównie na jonowym składzie łez. Środki farmakologiczne, w porównaniu z surowicą o złożonym składzie, działają odżywczo w dosyć ograniczony sposób (1).

W literaturze są dostępne doniesienia mówiące o próbach wykorzystywania różnych substancji pobudzających gojenie się ubytków nabłonka w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*. Do substancji tych należy między innymi surowica własna pacjenta,

która jako substancja autologiczna nie prowokuje reakcji immunologicznych skierowanych przeciw jej składnikom (6,7).

Surowica jest częścią płynną krwi, pozbawioną elementów komórkowych i czynników krzepnięcia. Wiele jej składników (np. immunoglobuliny i albuminy) wykorzystuje się w leczeniu różnych chorób (2). Surowica zawiera także wiele substancji, takich jak np. witaminy, czynniki wzrostu czy immunoglobuliny, często w stężeniach wyższych niż stężenia substancji obecnych we łzach (np. IgA). Występują w niej także czynniki wzrostu (EGF, FGF, TGF- β), witamina A, lizozym i składniki dopełniacza, które skutecznie przeciwdziałają rozwojowi bakterii w roztworze surowicy (2,8). Wykazano, że 50% roztwór surowicy (z chloramfenikolem) zapewnia przeżycie komórek nabłonka rogówki w hodowli komórek *in vitro*, co wskazuje na istotne działanie odżywcze tego roztworu (1).

Nie zostało dotąd wyjaśnione, co powoduje, że krople z surowicą są skuteczne i korzystnie wpływają na powierzchnię oka. Przypuszcza się, że wpływ na to ma wiele czynników. Stwierdzono, że występujący zarówno w surowicy, jak i we łzach naskórkowy czynnik wzrostu EGF przyspiesza gojenie się erozji rogówki powstałych po urazie, prawdopodobnie dzięki temu, że wykazując działanie antyapoptotyczne, ułatwia epitelializację i tym samym gojenie się erozji nabłonka rogówki (1,2,9). Podobne działanie wykazują inne składniki surowicy, np. czynniki wzrostu fibroblastów (aFGF, bFGF), fibronektyna i witamina A. Surowica wpływa na zwiększenie produkcji mucyny, co częściowo wyjaśnia jej ważną rolę w leczeniu zespołu suchego oka. Z kolei antyproteazy surowicy krwi (np. α_2 -makroglobulina) hamując kolagenazy, działają korzystnie w leczeniu oparzeń powierzchni oka. Ponadto czynniki, takie jak substancja P, pobudzając migrację komórek nabłonka rogówki, działają korzystnie w przypadkach owrzodzeń neurotroficznych (1).

W wielu badaniach wykazano korzystny wpływ podawania roztworu surowicy autologicznej do worka spojówkowego w przypadkach różnych schorzeń narządu wzroku (1,6,9). W badaniach *in vitro* Tsubota i wsp. (6) wykazali, że surowica wzmacnia migrację komórek nabłonka rogówki. Z kolei Fox (9) po raz pierwszy wykorzystał surowicę własną pacjenta do leczenia zespołu suchego oka, donosząc, że 3-tygodniowy cykl leczenia kroplami z surowicą własną rozcieńczoną roztworem soli fizjologicznej w stosunku 1: 2 spowodował istotną poprawę u wszystkich badanych chorych.

Wskazania do stosowania kropli z roztworem surowicy krwi

Obecnie krople z surowicą autologiczną można stosować u pacjentów z różnymi schorzeniami, takimi jak np.: zespół suchego oka i objawowa epiteliopatia, w przypadku których czas przerwania filmu łzowego (ang. break-up time – BUT) wynosi < 5 sekund, test Schirmera I (bez użycia kropli miejscowo znieczulających) zaś < 5 mm po 5 minutach, lub wówczas, gdy powierzchnia gałki ocznej barwi się różem bengalskim i fluoresceiną, a także w przypadkach ubytków nabłonka rogówki trwających dłużej niż 2 tygodnie, gdy stosowanie konwencjonalnej terapii nie przyniosło pożądanych rezultatów (1) (tab. I).

Roztwór surowicy własnej stosowano z powodzeniem u pacjentów po zabiegu keratoplastyki, u których doszło uprzednio do zaburzeń epitelializacji przeszczepu z powodu chorób po-

wierzchni oka (np. zespołu suchego oka, zespołu Sjögrena czy pemfigoidu bliznowaciejącego) (1).

Stwierdzono ponadto, że stosowanie kropli z surowicą własną wpływa korzystnie na zatrzymanie patologicznego przecieku z pęcherzyka filtracyjnego we wczesnym okresie pooperacyjnym po trabekulektomii (10).

Zgodnie z poglądami wyrażanymi w literaturze światowej do leczenia kroplami z surowicą autologiczną nie kwalifikują się chorzy z zaburzeniami o podłożu autoimmunologicznym (np. z wrzodem Moorena) oraz aktywnym procesem infekcyjnym (ostрым owrzodzeniem rogówki na tle *Herpes simplex* lub *Herpes zoster*) czy niedoborem witaminy A (1).

W literaturze wymieniane są różne stężenia roztworów surowicy krwi używanych jako krople do oczu. Fox i wsp. (9) stosowali roztwór 30%, osiągając sukces terapeutyczny (w sensie zarówno subiektywnym, jak i obiektywnym) u wszystkich badanych chorych. Tsubota (6) z kolei używał roztworu o stężeniu 20%, rozcieńczonego roztworem soli fizjologicznej. Wymieniane są także roztwory 100% surowicy oraz 50% surowicy zmieszanej z roztworem chloramfenikolu (najlepiej bez konserwantów) (1).

Użycie surowicy autologicznej:	Applications of autologous serum:
– Zespół suchego oka i objawowa epiteliopatia (o różnym podłożu)	– Dry eye syndrome and symptomatic epitelopathy (of various etiology)
– Długotrwałe ubytki nabłonka rogówki	– Persistent epithelial defects
– Zaburzenia epitelializacji po keratoplastyce	– Defective epitelialisation after keratoplasty
– Choroby powierzchni oka (zespół Sjögrena, pemfigoid bliznowaciejący)	– Ocular surface diseases (Sjögren syndrome, pemfigoid)
– Zatrzymanie patologicznego przecieku z pęcherzyka filtracyjnego po trabekulektomii	– Stopping pathologic outflow from the filtering bleb after trabeculectomy
– Górne rąbkowe zapalenie spojówki i rogówki	– Superior limbal keratocconjunctivitis
– Zespół nawracających ubytków nabłonka rogówki	– Recurrent erosion syndrome

Tab. I. Wskazania do stosowania surowicy autologicznej.

Tab. I. Indications for using autologous serum.

Przygotowanie kropli z surowicą

Dotychczas nie ustalono jednolitego obowiązującego standardu przygotowywania kropli z surowicą autologiczną. W różnych publikacjach podawane są różne schematy przygotowywania roztworu (tab. II).

Schemat według Poon i wsp.

Poon i wsp. ze szpitala okulistycznego Moorfields (Londyn) zaproponowali następujący protokół przygotowywania kropli z surowicą autologiczną (1):

1. wykonanie wenesekcji i pobranie krwi – objętość krwi zależy od docelowego stężenia kropli, do sporządzenia roztworu 50% surowicy pobiera się 25 ml krwi, do sporządzenia roztworu 100% – 50 ml;
2. krew jest przelewana do probówki niezawierającej koagulantów i odstawiana na 2 godziny w temperaturze pokojowej, aby doszło do wytworzenia skrzepu;

3. krew zostaje odwirowana z prędkością 4000 obrotów/ minutę przez 10 minut;
4. w pomieszczeniu z laminarnym przepływem powietrza za pomocą sterylnej pipety odpowiednią ilość surowicy przelewa się do sterylnych butelek z kroplomierzem. W przypadku roztworu 50% do butelki wlewa się objętość 3 ml surowicy i następnie dodaje się 3 ml roztworu chloramfenikolu, w przypadku roztworu 100% wlewa się 6 ml surowicy.

Zalecana przez autorów częstość stosowania roztworu to 8 razy dziennie. Krople z surowicą należy przechowywać w temperaturze 5°C. Ewentualne zapasowe buteleczki powinny być przechowywane w temperaturze -4°C w zamrażalniku. Ze względów bezpieczeństwa zaleca się używanie kropli z danej butelki do 1 tygodnia, choć wcześniej wykazano, że stężenia 100% roztworu surowicy przechowywanego w temperaturze +4°C pozostają stabilne przez 1 miesiąc, a przechowywane w temperaturze -20°C – nawet do 3 miesięcy (1,6,11).

Schemat według Geerling i wsp.

Geerling i wsp., autorzy z Uniwersytetu w Lubece (Niemcy), zaproponowali nieco inny schemat przygotowania kropli z surowicą (2):

1. przed pobraniem krwi pacjenci są poddawani badaniom w kierunku zakażenia wirusem HBV, HCV, HIV oraz zakażenia kiłką – gdy wyniki są pozytywne, świadczą o zakażeniu, pacjenci nie są kwalifikowani do leczenia surowicą autologiczną;
2. po uzyskaniu zgody pacjenta jest wykonywana wenesekcja w warunkach antyseptycznych i do sterylnych pojemników pobiera się krew w ilości 100 ml;
3. pojemniki zostawia się na 2 godziny w temperaturze pokojowej, w celu utworzenia skrzepu;
4. krew zostaje odwirowana z prędkością 3000 obrotów/ minutę przez 15 minut;

5. z ilości 100 ml krwi pełnej uzyskuje się około 30 ml surowicy – surowicę rozcieńcza się roztworem BSS w proporcji 1: 5. Po wstrząśnięciu buteleczki uzyskany 20% roztwór jest rozlewany do sterylnych (wcześniej odpowiednio podpisanych) buteleczek na krople do oczu o pojemności 2 ml. Na buteleczkach umieszcza się także dane osobowe pacjenta wraz z datą urodzenia oraz datą sporządzenia roztworu.

Dodatkowo 20 ml roztworu wysyła się do badania mikrobiologicznego. Krople do oczu są gotowe po około 4 godzinach od pobrania krwi. Są one dopuszczone do użycia jedynie w przypadku ujemnych wyników badań serologicznych i mikrobiologicznych. Autorzy zalecają stosowanie kropli z częstością 8 razy dziennie. Codziennie używane są krople z innej buteleczki. Aktualnie używana buteleczka jest przechowywana w temperaturze 4°C, buteleczki zapasowe zaś są przechowywane w stanie zamrożonym (autorzy zalecają temperaturę -20°C).

Schemat według Narodowej Służby Krwi (National Blood Service) Anglii i Walii

Geerling i wsp. również podali ten schemat (2), wg którego przed pobraniem krwi wskazane jest wykluczenie infekcji ogólnoustrojowej, zakażenia bakteryjnego oraz anemii (Hb <11 g/dl) (2):

1. przed pobraniem krwi pacjenci są poddawani badaniom w kierunku zakażenia wirusem HBV, HCV, HIV, HTLV oraz zakażenia kiłką – gdy wyniki są pozytywne, świadczą o zakażeniu, pacjenci nie są kwalifikowani do leczenia surowicą autologiczną;
2. po uzyskaniu zgody pacjenta wykonuje się wenesekcję w warunkach antyseptycznych i do sterylnych pojemników niezawierających antykoagulantu pobiera się krew w ilości 250-470 ml;
3. pojemniki są pozostawiane w temperaturze +4°C na okres 2 dni, w celu utworzenia skrzepu;
4. krew zostaje odwirowana;

Czynnik/ Factor	Opublikowane wersje/ Published versions		
	Poon i wsp. (1)	Geerling i wsp. (2)	Geerling i wsp. (2) Narodowa Służba Krwi
Czas krzepnięcia/ Clotting time	2 godziny/ 2 hours	2 godziny/ 2 hours	2 dni/ 2 days
Siła wirowania krwi/ Centrifugal force	4000 obrotów/minutę/ 4000 rotations per minute	3000 obrotów/minutę/ 3000 rotations per minute	3000 obrotów/minutę/ 3000 rotations per minute
Czas wirowania krwi/ Centrifugal time	10 minut/ 10 minutes	15 minut/ 15 minutes	15 minut/ 15 minutes
Rozcieńczenie kropli/ Dilution	50%, 100%	20%	50%
Rozpuszczalnik/ Solvent	0,5% roztwór chloramfenikolu/ 0.5% chloramphenicol solution	roztwór BSS (1: 5)/ BSS (1: 5)	0,9% roztwór NaCl/ 0.9% saline solution
Pojemnik/ Container	Sterylna buteleczka na krople do oczu/ Sterile dropper bottle	Sterylna buteleczka na krople do oczu/ Sterile dropper bottle	Sterylna buteleczka na krople do oczu/ Sterile dropper bottle
Temperatura przechowywania/ Storage temperature	+5°C (zapasowe butelki w -4°C)/ (additional bottles in -4°C)	+4°C (zapasowe butelki w -20°C)/ (additional bottles in -20°C)	+4°C (zapasowe butelki w -30°C)/ (additional bottles in -30°C)

Tab. II. Różnice w publikowanych danych dotyczących przygotowania kropli z surowicy autologicznej.

Tab. II. Differences in published data regarding modes of preparation of autologous serum eyedrops.

5. uzyskaną surowicę rozcieńcza się roztworem soli fizjologicznej w proporcji 1: 1 – uzyskany w ten sposób 50% roztwór jest rozlewany do sterylnych buteleczek na krople do oczu o pojemności 3 ml. Na buteleczkach umieszcza się dane osobowe pacjenta oraz datę sporządzenia roztworu.

Dodatkowo część roztworu jest wysyłana do badania mikrobiologicznego. Buteleczki z roztworem surowicy natychmiast po przygotowaniu są zamrażane i przechowywane w temperaturze -30°C przez okres do 6 miesięcy. Roztwór z danej buteleczki jest używany 3-6 razy dziennie przez jeden dzień, a następnie jest zastępowany nowym (wcześniej zamrożonym) roztworem.

Zespół suchego oka

Stan powierzchni oka zależy od wielu czynników, takich jak np. odruch mrugania, ustawienie powiek, produkcja łez i odpływ łez, i stanu tkanek tworzących powierzchnię oka (8).

W zespole suchego oka (keratoconjunctivitis sicca – KCS) można zaobserwować punktowate ubytki nabłonka rogówki barwiące się roztworem fluoresceiny, zapalenie rogówki, filamenty rogówkowe, barwienie się rogówki różem bengalskim, a w zaawansowanych przypadkach z powodu niedoboru łez może także się rozwinąć owróżnienie rogówki.

Pacjenci z nasilonym zespołem suchego oka mogą odczuć poprawę dzięki zastosowaniu terapii konwencjonalnej, na którą składa się miejscowe podawanie do worka spojówkowego substancji nawilżających, stosowanie terapeutycznych soczewek kontaktowych czy też zamknięcie (okluzja) punktów łzowych (1,8). Niestety, u części chorych, pomimo intensywnej terapii, nadal występują dolegliwości związane z zespołem suchego oka. Nie istnieje też forma leczenia powodująca wzmoczoną produkcję własnych łez (10).

Literatura udostępnia wiele badań wykazujących korzystny wpływ podawania roztworu surowicy własnej do worka spojówkowego w przypadku zespołu suchego oka. W badaniu przeprowadzonym przez Fox i wsp. (9) zaobserwowano poprawę stanu miejscowego u wszystkich badanych chorych z zespołem suchego oka. U 15 leczonych pacjentów nastąpiła poprawa – zarówno w odczuciu subiektywnym pacjenta, jak i wobec oceny stanu klinicznego.

Tsubota (11) opublikował wyniki badania, w którym uzyskał istotną poprawę w odczuwaniu dolegliwości i poprawę stanu klinicznego (ocenianego m.in. za pomocą barwienia fluoresceiną i różem bengalskim) u chorych z zespołem Sjögrena stosujących 20% roztwór surowicy 6-10 razy dziennie w czasie 4 tygodni.

W badaniu przeprowadzonym przez Poon i wsp. (1) sprawdzano, jaki jest wpływ podawania kropli zawierających roztwór surowicy autologicznej na leczenie zespołu suchego oka oraz przewlekłych, niegojących się erozji nabłonka rogówki. W przebadanej grupie pacjentów (15 oczu) w 9 przypadkach doszło do szybkiego wygojenia się zmian, których nie udało się wcześniej wyleczyć, stosując terapię konwencjonalną.

Podobnie korzystny efekt działania surowicy wystąpił u wszystkich badanych chorych z zespołem suchego oka powstałym na tle choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. graft versus host disease) po przeszczepie szpiku kostnego (1,12). U chorych z nasilającym się schorzeniem o umiarkowanym stopniu (test Schirmera < 10 mm) po cyklu leczenia kroplami z surowicą poprawa trwała ponad 6 miesięcy.

U pacjentów ze znacznie nasilającym się zespołem suchego oka (test Schirmera < 5 mm) poprawa zarówno w sensie subiektywnym, jak i obiektywnym nastąpiła u wszystkich chorych stosujących 100% surowicę i jedynie u 37% chorych stosujących roztwór surowicy o stężeniu 50% (1).

Badania opublikowane przez Takamurę i wsp. (13) wykazały, że zmniejszenie nasilenia objawów suchego oka wystąpiło u 94% pacjentów stosujących roztwór surowicy 8 razy w ciągu doby oraz u 58% chorych stosujących roztwór surowicy 4 razy na dobę.

W pracy opublikowanej przez Noble i wsp. (8) badano losowo utworzone 2 grupy chorych z zespołem suchego oka, u których po konwencjonalnym leczeniu nie nastąpiła poprawa. W pierwszej grupie przez 3 miesiące stosowano 50% roztwór surowicy autologicznej, a następnie przez 3 miesiące leczenie konwencjonalne środkami nawilżającymi. W grupie drugiej przez pierwsze 3 miesiące stosowano preparaty nawilżające, następnie zaś przez 3 miesiące 50% roztwór surowicy własnej. Zaobserwowano, że w grupie stosującej aktualnie roztwór surowicy nastąpiła istotna statystycznie poprawa stanu klinicznego, co potwierdziło skuteczność miejscowego stosowania surowicy autologicznej.

Również w pracy opublikowanej przez Noda-Tsuruya i wsp. (14) stwierdzono, że u pacjentów po zabiegach laserowej chirurgii refrakcyjnej po 6 miesiącach stosowania kropli z surowicą własną wystąpił znaczący wzrost czasu przzerwania filmu łzowego BUT (ang. break-up time), a jednocześnie zmniejszyło się nasilenie barwienia różem bengalskim – poprawy takiej nie zaobserwowano u pacjentów stosujących jedynie krople nawilżające.

W pracy Ogawy i wsp. (15) stwierdzono, że u chorych po przeszczepie allogenicznych komórek hematopoetycznych szpiku kostnego, u których rozwinął się zespół suchego oka niereagujący na konwencjonalne leczenie preparatami nawilżającymi, zastosowanie 20% sterylnego roztworu surowicy pod postacią kropli do worka spojówkowego, 10 razy na dobę, spowodowało znaczącą poprawę. Poprawa ta była wyrażona odczuciami subiektywnymi chorych i potwierdzona obiektywnie zmniejszeniem nasilenia barwienia różem bengalskim i fluoresceiną, a także wydłużeniem czasu BUT. U części chorych konieczne było zastosowanie zatyczek do punktów łzowych jednocześnie z roztworem surowicy.

Wnioski przedstawione powyżej były zgodne z obserwacjami Tarnawskiej i wsp. (16), którzy zaobserwowali, że u chorych z PED po keratoplastyce, powstałym na skutek zespołu suchego oka wynikającego z choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” po przeszczepie szpiku kostnego, terapia zawierająca m.in. krople z surowicy autologicznej przynosi wymierne korzyści.

Górne rąbkowe zapalenie spojówki i rogówki

Górne rąbkowe zapalenie spojówki i rogówki (ang. superior limbal keratoconjunctivitis – SLK) jest rzadką, przewlekłą chorobą o charakterze zapalnym, prawdopodobnie wynikającym z lokalnego niedoboru filmu łzowego, w którym można zaobserwować barwienie się różem bengalskim nabłonka rogówki w obszarze przyrąbkowym i nabłonka spojówki. W badaniu przeprowadzonym przez Goto i wsp. (17) stwierdzono, że krople z surowicą spowodowały poprawę subiektywną u 80% chorych, jednocześnie powodując ustąpienie cech epiteliopatii u wszystkich badanych.

Zespół nawracających ubytków nabłonka

Zespół nawracających ubytków nabłonka (ang. recurrent erosion syndrome – RES) może być powikłaniem urazu lub też może wynikać z dystrofii błony podstawnej, wskutek których dochodzi do nieprawidłowego, osłabionego przylegania komórek nabłonka rogówki do błony podstawnej. W chorobie tej obserwuje się nawracające epizody podrażnienia gałki ocznej, jej bólu, łzawienia i przekrwienia.

W badaniu del Castillo i wsp. (18) obserwowano grupę 11 chorych z pourazowym zespołem nawracających ubytków nabłonka. Podczas 9-miesięcznego okresu obserwacji autorzy stwierdzili, że dzięki zastosowaniu 20% roztworu surowicy własnej, podawanego 3 razy dziennie przez 3 miesiące, osiągnięto zmniejszenie częstości nawrotów schorzenia ze średniej 2,2 na miesiąc do 0,028 na miesiąc.

Kęcik i wsp. (19) zbadali 22 chorych, u których z powodu zespołu suchego oka i niegojących się ubytków nabłonka rogówki zastosowano krople z autologiczną surowicą. Autorzy zaobserwowali istotną poprawę stanu klinicznego, stwierdzając, że krople z surowicy autologicznej są wartościowe w leczeniu zespołu suchego oka o różnej etiologii.

Trudno gojące się ubytki nabłonka rogówki

Zgodnie z definicją za trudno gojące się ubytki nabłonka rogówki (ang. persistent epithelial defects – PED) uważane są ubytki utrzymujące się ponad 2 tygodnie, niereagujące na konwencjonalne leczenie, niewykazujące cech infekcji (20).

Trudno gojące się ubytki nabłonka rogówki mogą powstawać z różnych przyczyn, np. wskutek zespołu suchego oka, zaburzeń o charakterze neurotroficznym, zaburzeń komórek pnia (ang. stem cells), reumatoidalnego zapalenia stawów oraz owrzodzeń poinfekcyjnych. Dowody płynące z badań klinicznych sugerują, że stosowanie roztworu surowicy krwi może być w tych przypadkach bardzo korzystne (1).

Tsubota i wsp. (6) badając grupę 16 chorych, wykazali, że w 62% przypadków PED całkowite wygojenie zmian nastąpiło w czasie 1 miesiąca od momentu rozpoczęcia leczenia surowicą autologiczną, jednocześnie zaś średni czas trwania PED u chorych nieleczonych kroplami z surowicą wynosił około 7 miesięcy.

W badaniu przeprowadzonym przez Poon i wsp. (1) stwierdzono, że stosując 50-100% roztwór surowicy własnej w oczach, w których PED utrzymywały się dłużej niż 7 tygodni, w 60% oczu gojenie rozpoczęło się w czasie 2 tygodni i trwało średnio 3,6 tygodnia. Jednocześnie zaobserwowano, że większość ubytków nabłonka nawróciła po odstawieniu kropli z surowicą i zastąpieniu ich kroplami nawilżającymi.

Young i wsp. (20) stwierdzili, że w grupie chorych z PED nie stosujących roztworu surowicy średni czas gojenia się ubytków nabłonka wynosił 22 dni \pm 69, podczas gdy w grupie chorych stosujących krople z surowicą u 60% pacjentów ubytki zagoiły się w czasie 2 tygodni.

Z kolei Schrader i wsp. (21) stwierdzili, że w leczeniu PED korzystnie działa połączenie miejscowego podawania roztworu surowicy własnej pacjenta z miękkimi hydrożelowymi soczewkami kontaktowymi. We wspomnianym badaniu, dzięki połączeniu obu terapii, do zagojenia ubytków nabłonka doszło u wszystkich pacjentów. Jednocześnie autorzy zaobserwowali, że po około dwóch tygodniach doszło do odkładania się złogów

białkowych na powierzchni soczewki kontaktowej – zjawisko to nie było związane z żadnymi powikłaniami leczenia.

Powikłania wynikające ze stosowania roztworu surowicy i problemy z nim związane

W piśmiennictwie są opisywane możliwe powikłania wynikające ze stosowania kropli z surowicą autologiczną, są to: reakcje nadwrażliwości na antybiotyki dodawany do niektórych roztworów surowic, zakażenie bakteryjne spojówek i rogówki, które prawdopodobnie jest związane z zanieczyszczeniami butelki, w której roztwór jest przechowywany, oraz owrzodzenie rogówki (1).

Możliwość zakażenia, np. z powodu zanieczyszczenia bakteriami pojemnika zawierającego roztwór surowicy, gdy jego stosowanie jest przewlekłe, to jedno z potencjalnych powikłań stosowania kropli z surowicą własną (2). Chociaż uważa się, że surowica wykazuje właściwości przeciwbakteryjne (m.in. dzięki zawartości składników dopełniacza, lizozymu i immunoglobulin), to jednak nie zostały one potwierdzone w odniesieniu do surowicy rozcieńczonej i zamrożonej (11). Dlatego też wydaje się, że właściwym postępowaniem byłoby przygotowywanie świeżych porcji roztworu na dany dzień. Uważa się także, że poprzez podanie roztworu surowicy w postaci kropli do oczu niewłaściwemu pacjentowi możliwe jest przeniesienie zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby czy HIV (2).

Wspomina się także o możliwości odkładania się złogów immunoglobulin w rogówce. Teoretycznie możliwość taka istnieje także w przypadku chorób autoimmunologicznych, w których przeciwciała obecne w surowicy mogłyby tworzyć kompleksy immunologiczne z autoantygenami, odkładając się następnie w rogówce i powodując wtórnie stan zapalny (1).

Fox (9) stwierdził, że u niektórych chorych, stosujących roztwór surowicy własnej i chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów, może dochodzić do zapalenia naczyń twardówki i rozmiękania twardówki, a także potwierdził odkładanie się złogów kompleksów immunologicznych w rogówce. Stwierdzono ponadto, że u nielicznych chorych z zespołem suchego oka po włączeniu kropli z surowicą własną może dochodzić do nasilenia się objawów.

W większości badań autorzy podkreślają jednak, że powikłania po zastosowaniu roztworu surowicy autologicznej podawanego w postaci kropli do worka spojówkowego nie są częste (1,6,11,12,20).

To, że przygotowywanie kropli roztworu surowicy dotąd nie zostało poddane standaryzacji, a także to, że zgodnie z obecnym prawodawstwem roztwór ten jest produktem medycznym, który może być wyprodukowany z pominięciem procesu rejestracji wymaganego dla leków, jeśli jest sporządzony dla konkretnego pacjenta ściśle według zaleceń lekarza i jest stosowany wyłącznie przez lekarza, który preparat przepisał (2), stwarza niedogodności w procesie leczenia kroplami z roztworem surowicy.

Ponadto pacjent po dokładnym poinformowaniu o potencjalnych korzyściach, które daje terapia roztworem surowicy własnej, i możliwym ryzyku, jakie ona ze sobą niesie, powinien wyrazić pisemnie świadomą zgodę na jej zastosowanie. Przed użyciem roztworu surowicy powinno się także zbadać krew chorego pod kątem zakażenia HIV, HBV, HCV i kiły i nie stosować surowicy pochodzącej od pacjentów, u których jed-

no z ww. zakażeń zostałyby potwierdzone (2). Ważne jest także zachowanie warunków aseptycznych podczas pobierania krwi oraz podczas przygotowywania preparatu, a także przebadanie mikrobiologiczne próbki gotowego roztworu.

Podsumowanie

Stwierdzono, że stosowanie kropli z surowicą autologiczną jest dosyć bezpieczne, a ponadto wykazano skuteczność tego leczenia w przypadkach z zespołem suchego oka i niegojącymi się ubytkami nabłonka rogówki, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie.

Należy jednak pamiętać, że leczenie kroplami z surowicą własną nadal jest traktowane jako terapia eksperymentalna, i – co z tego wynika – szczególnie ważne stają się odpowiednie udokumentowanie szczegółów dotyczących wskazań do tego leczenia oraz zachowanie niezbędnych środków ostrożności podczas przygotowywania preparatu i jego stosowania.

Dopóki jednak nie zostanie opracowany lek posiadający zalety roztworu surowicy własnej i zawartych w niej składników, który jednocześnie będzie pozbawiony wad, z którymi mamy do czynienia podczas jego stosowania, terapia miejscowa roztworem surowicy pozostaje leczeniem z wyboru wielu schorzeń powierzchni oka, leczeniem o sprawdzonej i udokumentowanej skuteczności.

Piśmiennictwo:

- Poon AC, Geerling G, Dart JKG, Fraenkel GE, Daniels JT: *Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies*. Br J Ophthalmol 2001, 85, 1188-1197.
- Geerling G, MacLennan S, Hartwig S: *Autologous serum eye drops for ocular surface disorders*. Br J Ophthalmol 2004, 88, 1467-1474.
- Barton K, Nava A, Monroy DC et al.: *Cytokines and tear function in ocular surface disease*. Adv Exp Med Biol 1998, 438, 461-469.
- Fredj-Reygrobelle D, Plouet J, Delazre T et al.: *Effects of aFGF and bFGF on wound healing in rabbit corneas*. Curr Eye Res 1987, 6, 1205-1209.
- Pastor JC, Calonge M: *Epidermal growth factor and corneal wound healing: a multicenter study*. Cornea 1992, 11, 311-314.
- Tsubota K, Goto E, Shimmura S et al.: *Treatment of persistent epithelial defect by autologous serum application*. Ophthalmology 1999, 106, 1984-1989.
- Geerling G, Daniels JT, Dart JK et al.: *Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001, 42, 948-956.
- Noble BA, Loh RSK, MacLennan S, Pesudovs K, Reynolds A, Bridges LR, Burr J, Stewart O, Quereshi S: *Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomized controlled crossover trial for ocular surface disease*. Br J Ophthalmol 2004, 88, 647-652.
- Fox RI, Chan R, Michelson J et al.: *Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca*. Arthritis Rheum 1984, 29, 577-583.
- Matsuo H, Tomidokoro A, Tomita G, Araie M: *Topical application of autologous serum for the treatment of late-onset aqueous oozing or point-leak through filtering bleb*. Eye 2005, 19, 23-28.
- Tsubota K, Goto E, Fujita H et al.: *Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome*. Br J Ophthalmol 1999, 83, 390-395.
- Fernando AI, Burton BJL, Smith GT, Corbett MC: *Autologous serum drop-dependent re-epithelialisation following penetrating keratoplasty in chronic graft vs host disease*. Eye 2005, 19, 823-825.
- Takamura E, Shiozaki K, Hata H et al.: *Efficacy of autologous serum treatment in patients with severe dry eye*. In: Sullivan DA, ed. Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes 3. Amsterdam: Kluwer Academic/ Plenum Publishers, 2002, 1247-1250.
- Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K: *Autologous Serum Eye Drops for Dry Eye After LASIK*. Journal of Refractive Surgery 2006, 22, 61-66.
- Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, Kuwana M, Tsubota K, Ikeda Y, Oguchi Y: *Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease*. Bone Marrow Transplantation 2003, 31, 579-583.
- Tarnawska D, Wylęgała E: *Corneal grafting and aggressive medication for corneal defects in graft-versus-host disease following bone marrow transplantation*. Eye 2007, 21, 1493-1500.
- Goto E, Shimmura S, Shimazaki J et al.: *Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum*. Cornea 2001, 20, 807-810.
- Del Castillo JM, de la Casa JM, Sardina RC et al.: *Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum*. Cornea 2002, 21, 781-783.
- Kęcik T, Stanisławska A, Portacha A, Dróbecka-Brydak E, Kucharska M, Dzieciatkowska A, Lachert E, Sabliński J: *Ocena preparatu surowicznych autologicznych kropli do oczu*. Okulistyka 1999, 2, 57-59.
- Young AL, Cheng ACO, Ng HK, Cheng LL, Leung GYS, Lam DSC: *The use of autologous serum tears in persistent corneal epithelial defects*. Eye 2004, 18, 609-614.
- Schrader S, Wedel T, Moll R, Geerling G: *Combination of serum eye drops with hydrogel bandage contact lenses in the treatment of persistent epithelial defects*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006, 244, 1345-1349.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.08.2008 r. (1071)
Zakwalifikowano do druku 30.10.2009 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Michał Wilczyński
Klinika Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Szpital Kliniczny Nr 1 im. N. Barlickiego
ul. Kopcińskiego 22
90-153 Łódź
e-mail: michalwilczynski@wp.pl