

APLIKIMI KLINIK I INDEVE NGA TRUPI I NJERIUT - BANKAT INDORE DHE BIOBANKAT



Ramadan Jashari
Emeritus kardiokirurg

Specialist i Kardiokirurgjisë
European Homograft Bank
(EHB), Universiteti Katolik i
Leuven-it, Bruksel, Belgjikë

Përdorimi i indeve me prejardhje nga trupi i njeriut ka një histori të gjatë. Fillimisht, indet përdoren në gjendje të freskët, disa ditë deri disa javë pas vjeljes. Në rast të mospërdorimit të tyre në afat të shkurtër, ato duhej eliminuar për shkak të shkatërrimit të strukturës qelizore dhe matricës, dhe rrezikut për pasoja të rënda për pacientin pranues të allograftit.

Në vitin 1905 oftalmologu nga Austria, Eduard Zirm bëri transplantimin e parë të kornesë (1), ndërsa Carrel raporton në 1902 teknikën e suturës së indeve vaskulare (2). Në eksperimentet me inde vaskulare, ai përdori tretjen fiziologjike dhe Ringer për ruajtjen e enëve të gjakut në temperaturë 0 deri +4°C gjatë disa javëve para transplantimit të tyre në kafshë eksperimentale (3). Në vitin 1903, Wentscher raporton për ruajtjen e allografteve kutane me prezervim të viabilitetit gjatë 3-14 ditëve në +4°C (4).

Hyat, në Bethesda në SHBA, themelon në vitin 1949 bankën e parë të strukturuar për trajtimin dhe ruajtjen e kockave. Ai krijon dhe zbaton rregulla dhe standarde të larta për indet, disa nga të cilat janë aktuale edhe në ditët e sotme (5).

Marc O'Brian (nga Brisbane në Australi) raporton për krioprezervimin e indeve kardiovaskulare, të kryer gjatë vitit 1975, duke përdorur azotin e lëngët dhe teknikën e zbritjes së temperaturës në mënyrë të kontrolluar (deri në -150°C).

Me anë të kësaj metode, indet kardiovaskulare mund të ruhen në avull të azotit për një periudhë më të gjatë kohore, me qëllim të implantimit të planifikuar ose tek rastet urgjente me infeksion ose indikacione tjera. Artikulli i tij përshkruan ruajtjen e viabilitetit të valvulave të zemrës, duke garantuar sukses pas implantimit tek pacientët (6).

Bankën e parë të indeve në Evropë e themelon dhe regjistron Rudolf Klen në Çekë në 1952 (7). Shumë Banka të indeve do të krijohen gjatë viteve 1960 në SHBA, Australi, Kanada dhe në disa nga shtetet evropiane, të cilat kishin krijuar rrjetet e tyre për dhurim të organeve (8).

Bazuar në kërkesat e shumta nga komuniteti i kirurgëve, gjatë viteve 1990 në Unionin Evropian krijohen disa banka të indeve për të mundësuar trajtimin e disa pacientëve, ku përdorimi i allografteve ishte preferencë e kirurgëve shpresë për rezultate të mira.

Në vitin 1988 në Bruksel themelohet Banka Evropiane e homografteve kardiovaskulare (EHB), me një rrjetë të gjerë të bashkëpunimit ndërkombëtar (Belgjikë, Francë, Gjermani, Mbretëri e Bashkuar, Itali dhe Zvicër), me dhurime nga i tërë rrjeti, si dhe me implantime të valvulave të zemrës dhe enëve të gjakut në shumë vende të Unionit Evropian dhe më larg (9, Fig. 1 dhe 10, Fig.2).

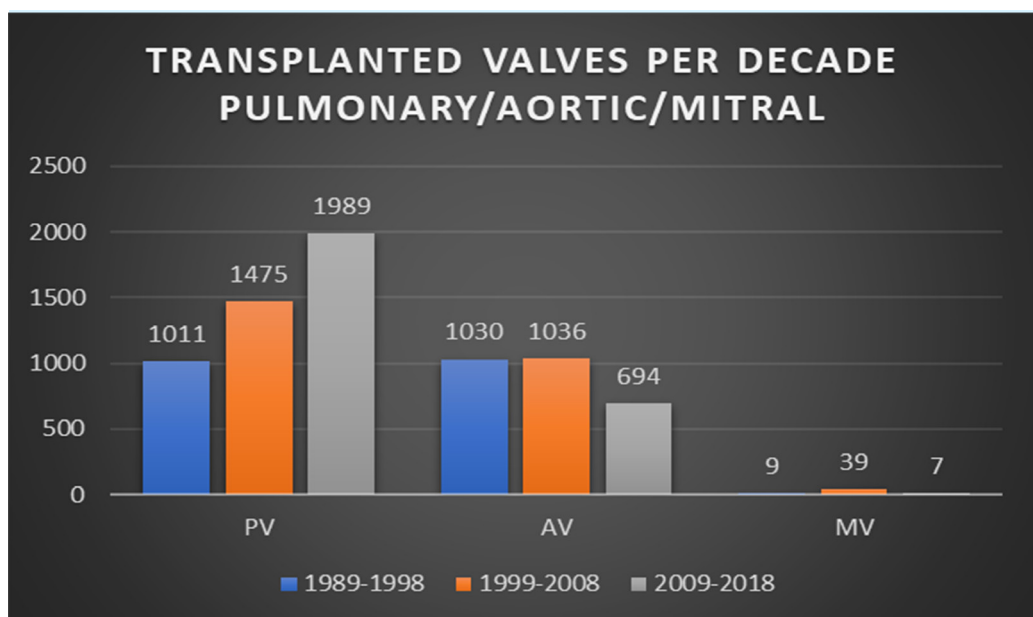


Figura 1. Transplantimi i valvulave të zemrës për dekadë (1989-2018) PV: valvulat pulmonare; AV: valvulat aortike; MV: Valvulat Mitrale

Legjisllacioni për bankat e indeve dhe bio-bankat në Evropë

Komisioni Evropian ka krijuar dhe publikuar në vitin 2004 Direktivën bazë për indet (2004/23/EC) dhe dy direktiva teknike (2006/17/EC dhe 2006/86/EC) rreth seleksionimit të dhuruesit, vjeljes, përpunimit, testimit për kualitet, ruajtjes, alokimit dhe aplikimit klinik apo për qëllim të kërkimit shkencor të indeve (11), të cilat transponohen në legjisllacione kombëtare nga vendet anëtare të Unionit (12). Këshilli i Evropës ka publikuar në 2013 Udhërrëfyesin për kualitetin dhe sigurinë e indeve dhe qelizave për aplikim klinik, të ndarë nga Organet, me botimin e edicionit të 5-të të tij në vitin 2022 (13).

Dy direktiva të reja janë publikuar në 2015 lidhur me zbatimin e Kodit Unik Evropian për indet (SEC, 2015/565) (14), si dhe direktiva për eksport/importin e indeve (2015/566) (15).

Banka e indeve

Është strukturë e organizuar që merret me seleksionimin e dhuruesit, vjeljen, përpunimin, testimin dhe ruajtjen e indeve me qëllim të aplikimit klinik ose për kërkim shkencor. Pas kontrollit të kualitetit dhe eliminimit të gjitha risqeve për pacientin (pranuesin), personi përgjegjës i bankës jep leje për përdorimin e indit (allografit) për aplikacion klinik, duke kompletuar dhe nënshkruar dokumentin, në të cilin shënohen konkluzionet e kontrolleve.

Varësisht nga legjisllacioni vendorë, banka e indeve mund të jetë institucion i pavarur apo e integruar në një spital të akredituar.

Kushtet e domosdoshme për eksplotimin e bankës së indeve janë:

1. Autoriteti kompetent autorizon formimin dhe funksionimin e bankës, të cilën e inspekton periodikisht, në bazë të legjisllacionit vendor dhe rregullave të praktikës së mirë (GTP, GMP).

2. Spitali eksploaton bankën, e cila është strukturë jofitimprurëse. Duhet të jetë i akredituar dhe të marrë përgjegjësinë për seleksionimin e dhuruesit dhe gjurmueshmërinë e indit prej dhuruesit e deri te pranuesi.

3. Personi përgjegjës i bankës: duhet të jetë doktor i mjekësisë me eksperiencë të mjaftueshme në lëminë e transplantimit të substancave të trupit të njeriut. Është përgjegjës për tërë aktivitetin e bankës, prej seleksionimit dhe testimit të dhuruesit, vjeljes, transportit, pranimit, përpunimit, testimit, ruajtjes dhe lirimimit final për aplikim klinik të allografit. Ai vendos së kujt do ti propozohet cili allograft, duke u bazuar në indikacionin medikal dhe statusin e urgjencës për pacientin. Njëherit, është

personi i vetëm që ka obligim të ruajë të dhënat e dhuruesit të indeve të cilat janë regjistruar në bankë.

4. Personi përgjegjës për kualitet: duhet të jetë me shkolluar/kualifikim në sistemin e kualitetit apo i formuar gjatë një periudhe të mjaftueshme në një bankë të indeve. Duhet të shkruajë (në bashkëpunim me mjekun përgjegjës) të gjitha procedurat standarde të operimit (SOP), të bëjë zbatimin e tyre dhe të analizojë dhe raportojë për të gjitha evenimentet e padëshirura. Në rast të evenimenteve serioze, duhet të informojë autoritetin kompetent vendor (pas diskutimit me mjekun përgjegjës). Gjithashtu, duhet të merret me formimin e personelit të ri dhe të planifikojë formacionet tjera jashtë institucionit. Njëherit, duhet të ketë regjistrin e të gjitha aparatave, si dhe raportet validimit të tyre, si dhe të planifikojë dhe realizojë kontrollet periodike të infrastrukturës dhe aparateve kritike. Duhet të përgatitë dhe finalizojë kontratat me të gjitha organizatat e jashtme me të cilat banka bashkëpunon (qendrat për dhurim, laboratorët, furnizuesit e materialeve dhe aparatave, me qendrat për transplantim, etj.). Njëherit, duhet të përpilojë raportin vjetor të aktivitetit, të cilin duhet t'ia dërgojë autoritetit kompetent vendor në fund të çdo viti.

5. Infrastruktura: Lokalet duhet të jenë të krijuara dhe të mirëmbahen në përputhshmëri me rregulltar e praktikave të mira medikale dhe të indeve (GMP, GTP). Duhet të ekzistojë zona josterile e adaptuar për pjesën administrative, zona e stokimit të materialit josteril dhe atij steril, zona ku pranohen indet e vjela për përgatitjen e allografteve, zona e stokimit të materialit të ngrirë (krio-zona) si dhe zona ku përkohësisht mbahen materialet e rrezikshme (që kanë qenë në kontakt me indet).

Zona sterile duhet të jetë e konstruktuar në atë mënyrë që garanton siguri të lartë në të gjitha pjesët e saj, sipas rregullave GMP dhe, të klasifikuar në katër nivele, varësisht nga prezenca e grimcave dhe kontaminimit bakterial (në ajër, në dysHEME si dhe në nivel të sipërfaqeve ku bëhet manipulimi i indeve, si zona D, C, B dhe A) (16). Salla e pastër ("Cleanroom") duhet të jetë plotësisht e ndarë nga zona administrative dhe me qasje të kufizuar (vetëm për personat e autorizuar dhe me kualifikime adekuate). Këto zona janë të monitoruara në mënyrë permanente për presion (kaskadë presioni nga zona A drejt zonës D), lagështi dhe për grimca. Pjesa ku bëhet manipulimi i indeve ("Salla e pastër" ose "Salla e bardhë") duhet të jetë e klasifikuar si gradë A me prapavijë B ose C, me filtrim të ajrit me filtra "Hepa", të instaluar në tavan dhe në muret anësore, në mënyrë që të parandalohet çdo lloj kontaminimi të ambientit sallës dhe in-

deve. Duhet të kontrollohet rregullisht për prezencë të baktereve dhe grimcave (ajri dhe sipërfaqet), si gjatë aktivitetit, ashtu dhe në qetësi. Të gjitha rezultatet duhet të analizohen dhe, varësisht nga gjetja, personi përgjegjës jep urdhrin për veprimet e duhura.

Instrumentet dhe aparatat e nevojshme duhet të jenë të kualitetit të lartë, të mirëmbajtura rregullisht dhe të siguruar për raste aksidenti ose çfarëdo lloj dështimi. Për aparatat kritike duhet siguruar një aparat tjetër rezervë, për ta zëvendësuar në rast dështimi gjatë procedurave, kur mund të shkaktohen humbje të mëdha të indeve. Duhet të nënshkruhen kontrata me organizatat për kualifikim dhe kontrollim të aparatave kritike.

6. Personeli teknik me numër dhe kualifikime të mjaftueshme, varësisht nga tipi i aktivitetit që bëjnë. Duhet të kenë formacion adekuat dhe të testohen para se të fillojnë punën e pavarur. Gjithashtu, duhet të bëjnë formacione komplementare gjatë tërë aktivitetit profesional (edukim të vazhdueshëm profesional).

7. Personeli administrativ: me numër të mjaftueshëm dhe me njohuri adekuate për aktivitetin që kryhet në bankë. Duhet të flasin disa gjuhë, nëse banka ka aktivitet ndërkombëtarë, si dhe të krijojnë bazën e të dhënave të të gjitha institucioneve me të cilat banka bashkëpunon, si të koordinatorëve të transplanteve, ashtu edhe të shërbimeve implantuese të allografteve.

8. Personeli ndihmës (i mirëmbajtjes): duhet të informohet se në çfarë periodiciteti duhet bërë pastrimin e lokaleve administrative, atyre të stokimit të materialit dhe atyre kritike ("salla e pastër", frigoriferët, zona e stokimit dhe lokalet tjera). Gjithashtu, duhet dita dhe ora e mirëmbajtjes së lokaleve kritike dhe emri i personit që e ka kryer atë.

Në vendet e Unionit Evropian në këtë moment janë aktive 3.492 banka të indeve dhe qelizave, të cilat dërgojnë mbi 1 milion inde për transplantim në qendra të ndryshme klinike, me qëllim të aplikimit klinik (kocka, lëkurë, kornea, valvula dhe enë të gjakut, placenta, si dhe qeliza të tipeve të ndryshme) (17).

Implantimet e allografteve do të rezultojnë me përmirësimin e kualitetit të jetës të një numri të madh të pacientëve, ndërsa tek disa të tjerë edhe do të jenë shpëtues të jetës (valvulat e zembrës tek disa situata specifike) (9).

Aspektet etike të Bankave të Indeve

Personi i cili dhuron mund të jetë i gjallë apo pas vdekjes (kadaver). Pavarësisht tipit të dhuruesit, trajtimi i indeve dhe i trupit të

dhuruesit duhet të jetë në përputhshmëri me të drejtat fundamentale njerëzore dhe për trupin e njeriut. Këto duhet të jenë në pajtueshmëri me Konventën e Oviedos për të drejtat e njeriut dhe Biomedicinën (1997), me Protokollin plotësues lidhur me transplantimin e organeve dhe indeve me prejardhje nga trupi i njeriut (2002), Principet Udhërrëfyese të OBSH (2010) dhe me Deklaratën e Stambollit kundër trafikimit të organeve dhe qenieve njerëzore me qëllim të transplantimit (2018). Principet e dhurimit falas dhe pa përfitim material duhet respektuar me rigorozitet.

implantojë në trupin e tij, për atë se çfarë natyre ka dhe si është trajtuar, përparësitë dhe rreziqet.

Seleksionimi i dhuruesit dhe vjelja e indeve

Dhurimi dhe vjelja e indeve bëhet ose nga ekipet e vjeljes së organeve, ose nga personeli i bankave të indeve. Pas konsultimit të detajuar të dosjes së dhuruesit, nëse plotësohen kriteret për praninë (mosha, historia e sëmundjeve ngjithëse dhe malinje, sëmundjet autoimmune dhe degjenerative, testet serologjike preliminare dhe rreziku

që përmban informatat për dhuruesin dhe indet. Çdo lloj parregullsie duhet notuar në dosje. Njëherit, dhuruesi anonimizohet dhe kodifikohet me kodin lokal të bankës. Informatat lidhur me dhuruesin ruhen në zyrën e përgjegjësit të bankës dhe, në rast nevojë, mund të përdoren vetëm nga administratori i bankës. Deri në momentin e fillimit të përpunimit, indet ruhen në temperaturë të ulët dhe të zhytura në tretje fiziologjike. Përpunimi, përshkrimi i morfologjisë dhe i përmasave, trajtimi me antibiotikë, dhe marrja e mostrave për teste bakteriologjike dhe histologjike bëhet në "sallën e pastër". Pas inkubimit në antibiotike gjatë 24-48h, indet kontrollohen rishtas, merren mostrat e reja bakteriologjike dhe behet paketimi definitiv, para se të prezervohet (9,10). Ruajtja e indeve bëhet në kushte të ndryshme, varësisht nga tipi i indeve (në frigorifer -20°C, -80°C, në azot të lëngët ose avull të azotit në -178 ose -196°C). Për secilin tip të indeve ekzistojnë rregulla specifike të mënyrës së përgatitjes, manipulimit, sterilizimit, testimit dhe kushteve në të cilat ruhen, varësisht nga struktura dhe brishtësia e indeve.

Kualiteti, siguria dhe efikasiteti i indeve të transplantuara

Procedurat e zbatuara për testimin e dhuruesit, vjeljen, paketimin, kushtet e transportit, manipulimin në bankën e indeve, sterilizimin dhe prezervimin dhe ruajtjen, si dhe metodat e përgatitjes së indit për transplantim, duhet të garantojnë kualitet, siguri dhe efikasitet të indit, para se ky të kualifikohet si adekuat për aplikim klinik. Këto masa nënkuptojnë sigurimin e të kaluarës klinike dhe ekzaminimin fizik të dhuruesit, testimin e tij për sëmundje infektive, si dhe testimin e allograftit për prezencë të kontaminimit bakterial dhe mikotik, e njëherit analizën histologjike të indit për të konstatuar gjendjen e strukturës mikro-morfologjike si dhe prezencën e infeksionit apo infiltrimit eventual me qeliza malinje (9,10).

Biobankat

Biobanka është institucion që grumbullon, përpunon (sipas nevojës) dhe ruan mostrat biologjike të grumbulluara nga trupi i njeriut (gjakun, indet, qelizat, lëngjet dhe substancat tjera trupore, ADN-në, ARN-në, etj.) si dhe informacionet përkatëse të dhuruesit, me qëllim të përdorimit të tyre për kërkim shkencor. OECD (organizata evropiane për bashkëpunim ekonomik dhe zhvillim) definojnë biobankën si "grumbullim i materialit biologjik, bashkë me informacionet përkatëse të deponuara në sistem të organizuar për popullatën ose grupe të madhe të popullatës" (18).

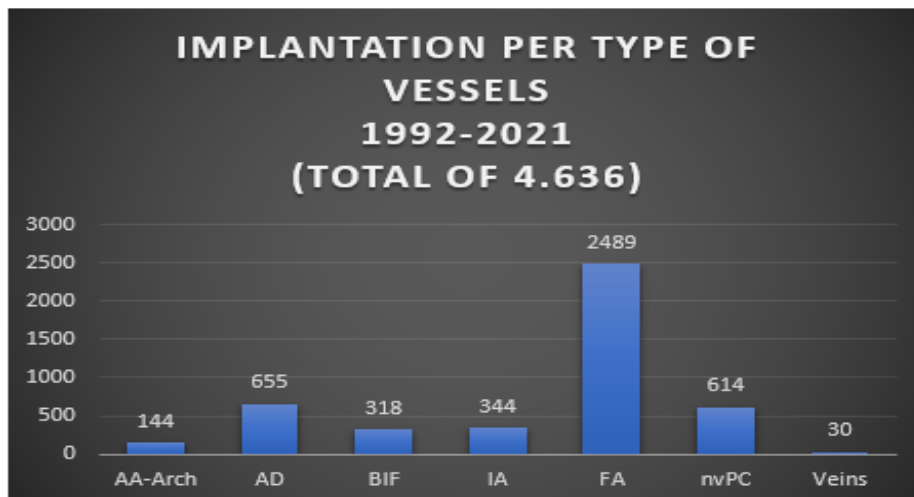


Figura 2. Transplantimi i enëve të gjakut gjatë 3 dekadave të aktivitetit të EHB-së (gjithsej 4.636 allograft vaskulare të implantuara) AA-Arch - aorta ascendens me harkun e aortës; AD - aorta descendens; Bif - bifurkacioni i aortës; IA - arteriet iliakale; FA - arteriet femurale; nvPC - conduit pulmonar pa valvulë; veins - venat

Gjatë fazës së evaluimit të dhuruesit, kontrolli i statusit të deklarimit të pëlqimit të personit për të dhuruar pjesët e trupit të tij, duhet verifikuar paraprakisht në përputhshmëri me ligjin vendor dhe principet etike ndërkombëtare dhe të OBSH. Në rastet kur nuk ka asnjë lloj informacioni lidhur me këtë çështje, mendimi i familjarëve ose i personit bashkëjetues, duhet të konsiderohet si relevant.

Pas vjeljes së indeve, trupi i kufomës duhet trajtuar me respekt dhe rekonstrukcioni të duhet të bëhet me kujdes maksimal.

Dhuruesit e gjallë duhet të trajtohen me respektin më të madh dhe t'u sqarohet qëllimi i marrjes së indeve, por edhe tu ofrohen të dhëna maksimale për atë se çfarë do bëhet me pjesët e dhuruara. Njëherit, në rast të dëshirës së dhuruesit, mund ti jepën informacione për statusin final të indit, duke respektuar rregullat e anonimitetit për transplantatet. Në rastet e dhuruesve pas vdekjes, duhet siguruar informacione të mjaftueshme për familjarët e dhuruesit.

Në të kundërtën, edhe pacienti i cili trajtohet me allograft duhet të informohet për natyrën e indit, të cilin kirurgu do të

i hemodilucioni me transfuzion deri në 50% nga vëllimi total i gjakut, koha e arrestit kardiak dhe momenti i ftohjes së

indeve), dhe ekzaminimit fizik të detajuar të dhuruesit potencial, përgjegjësi i bankës merr vendimin për praninë e dhuruesit, duke autorizuar vjeljen e indeve.

Vjelja e indeve, të cilat janë të destinuara për krijimin e allografteve për aplikim klinik, për shumicën e indeve, bëhet në sallë standarde të operacionit, duke përdorur materiale dhe instrumente sterile. Mirëpo, disa qendra kanë krijuar zona të veçanta për eksplantimin e indeve (posaçërisht për dhurues pas vdekjes cirkulatore), si për shembull në mortore, mirëpo edhe në kësi lloj "salle të vjeljes së indeve" respektohen dhe kontrollohen me rigorozitet kushtet e ambientit dhe përdoren materiale sterile gjatë aktit të eksplantimit dhe paketimit.

Pas eksplantimit dhe shpëlarjes me tretje fiziologjike sterile, indet paketohen për tu transportuar drejtë bankës së indeve. Aty, materiali i vjelje kontrollon për kushtet e paketimit dhe temperaturën, po ashtu kontrollohet edhe gjendja e mostrave të gjakut, që shoqërojnë dhurimin. Njëherit, kontrollohet dokumentacioni shoqëruar

Në SHBA, biobankat quhen "biorepository" dhe kanë këto funksione: grumbullimin, katalogimin dhe ruajtjen e mostrave të materialit biologjik, si të urinës, gjakut, indeve, qelizave, ADN, ARN, si dhe proteinave me prejardhje nga qeniet njerëzore, kafshët dhe bimët për hulumtime laboratorike. Për mostrat nga qeniet njerëzore, informatat medikale duhet të ruhen bashkë me dokumentin me shkrim të dhuruesit që përmban pëlqimin për përdorim të mostrave për hulumtim laboratorik (13).

Biobanka i nënshtrohet ligjit për ruajtjen e të dhënave personale, ligjit nacional për Indet (11), ligjit për eksperimente në njerëz (19) dhe dekretit për biobankat (20).

Për themelimin e biobankës nevojitet aprovimit paraprak i një komisionit etik të akredituar. Për ekzistimin e biobankës duhet të informohet autoriteti kompetent nacional për indet. Grumbullimin (vjeljen) e substancave të trupit të njeriut mund ta bëjnë ose personi me diplomë të mjekut (si përgjegjës i biobankës), ose personat e autorizuar nga ai, si stomatologu, infermieri, mamia, teknologu i laboratorit apo farmacisti, nën përgjegjësinë e tij.

Obligimet dhe autorizimet e biobankës janë:

- mban regjistrin e të gjitha mostrave që i posedon,
- dhurimi bëhet falas, pa kompensim material,
- dhuruesi ka të drejtë të informohet për rezultatet e kërkimit, nëse dëshiron,
- materiali i dhuruar mund të përdoret vetëm për kërkimin për të cilin dhuruesi ka nënshkruar në formularin e pëlqimit; teprica e materialit të dhuruar mund të përdoret për kërkime tjera, përveç nëse dhuruesi ka deklaruar ndryshe,
- mostrat e dhuruara duhet të anonimizohen dhe të kodifikohen, duke ruajtur të dhënat e dhuruesit në zyrën e administratorit të biobankës,
- për mostrat e eksportuara në një vend tjetër, duhet të njoftohet autoriteti kompetent nacional dhe duhet të nënshkruhet kontratë me përdoruesin e indeve,
- mostrat që importohen nga një vend tjetër u nënshtrohen rregullave të njëjta si indet e vjela në vend; njëherit për këto inde duhet të ekzistojë aprovimi i një komisioni etik i vendit ku janë vjelë ato; gjithashtu duhet pasur kontratë me institucionin e vjeljes. Kompensim material për dhurim nuk lejohet, përveç kostove të transportit deri në biobankën që i pranon indet dhe të shërbimeve tjera eventuale.

Përfundim

Bankat e indeve, si struktura spitalore ose të pa-varura, bëjnë seleksionimin, trajtimin, testimin për kualitet, ruajtjen dhe vënien në dispozicion të indeve me prejardhje nga trupi i njeriut për aplikim klinik, duke garantuar kualitetin, sigurinë

dhe efikasitetin e indit për pacientin. Falë kontributit shumë të vlefshëm të dhuruesve, çdo vit trajtohen me sukses mbi një milion pacientësh të moshave të ndryshme dhe me indikacione të llojllojshme anembanë kontinentit tonë.

Biobankat janë struktura të organizuara, të cilat grumbullojnë dhe ruajnë substancat me prejardhje nga trupi i njeriut për kërkimit shkencor me qëllim të përmirësimit të shëndetit publik.

Referencat:

- 1.Armitage JW. The first successful full-thickness corneal transplant: A commentary on Eduard Zirm's landmark paper of 1906. *The British journal of ophthalmology* 2006;90(10):1222-3
- 2.Carel A. Anastomose bout à bout de la jugulaire et de la carotide primitive. *Lyon Med* 1902;99:114
- 3.Carrel A. Results of transplantation of blood vessels, organs and limbs. *JAMA*1908;51:1662
- 4.Wentscher J. A further contribution about the survivability of human epidermal cells. *Dtsch Z Chir* 1903;70:21-44
- 5.Strong M. The US Navy Tissue Bank: 50 years on the cutting edge. *Cell and Issue Banking* 1: 9-16, 2000
- 6.O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, McGiffin DC. A comparison of aortic valve replacement with viable cryopreserved and fresh allograft valves, with a note on chromosomal studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:812-823
- 7.Klen, R. Tkáňová ústředna (TÚ). *Čs. nemocnice*, 1952, 20, s.120-121
- 8.Narayan RP. Development of tissue bank. *Indian Journal of Plastic Surgery May-August 2012 Vol 45 Issue 2*
- 9.Jashari R. Transplantation of cryopreserved human heart valves in Europe: 30 years of banking in Brussels and future perspectives. *Cell Tissue Bank* (2021) 22:519-537; doi.org/10.1007/s10561-021-09902-2
- 10.Jashari R et al. Vascular allografts for clinical application in Europe: assessment of 30 years of experience with vascular tissue banking in Brussels. *Cell Tissue Bank*. 2023 Sep;24(3):613-625. doi: 10.1007/s10561-022-10063-z
- 11.Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. *Official Journal L 102, 07/04/2004 P. 0048 - 0058*
- 12.Act on the acquisition and use of human body material for the purpose of medical application to humans or scientific research <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/wet/2008/12/19/2008018385>
- 13.EDQM Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 5-th edition, 2022. www.edqm.eu