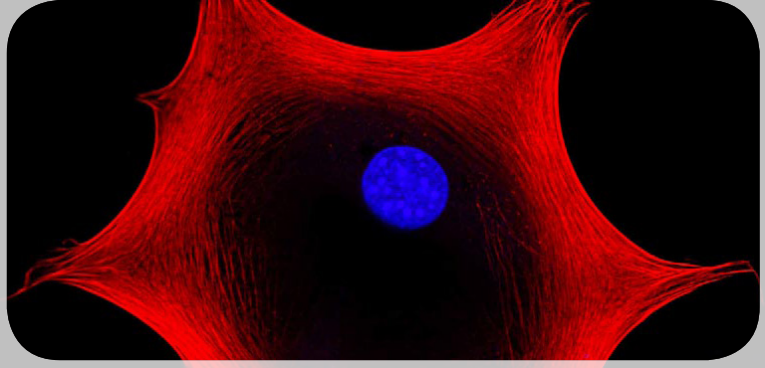


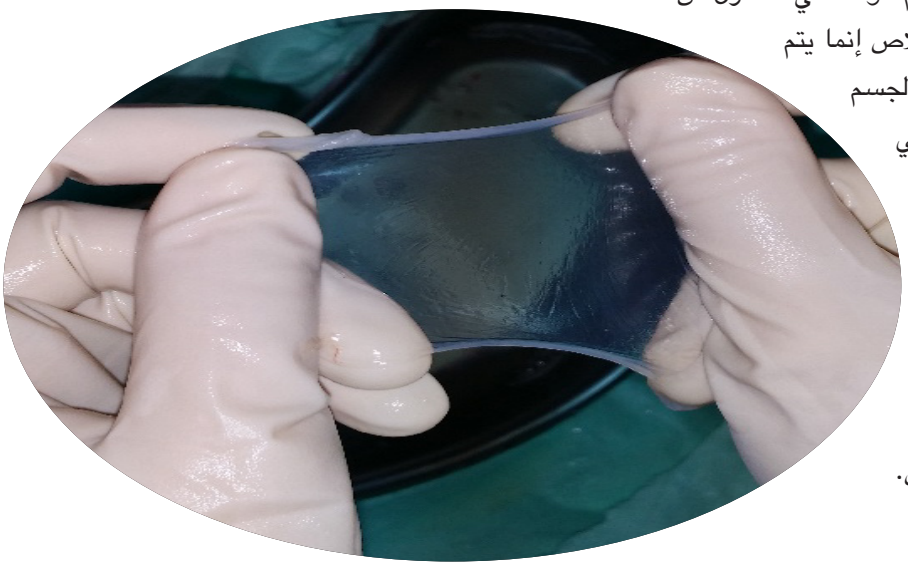
التطبيقات الممكنة لطعوم الغشاء الأمنيوسي البشري في المعالجات الطبية

يزداد الاهتمام باستعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي البشري في الاستطبابات العينية ومعالجة الجروح والحروق والتقرحات المزمنة وفي ترميم الأجزاء المتضررة من النسج البشرية human tissues، داخلياً وخارجياً ولغايات علاجية أو تجميلية على حد سواء؛ حيث يحتوي الغشاء الأمنيوسي على عدد كبير من الخلايا الفعالة القادرة على إعادة التوالد كالخلايا الجذعية stem cells، وخلايا النسيج الأوسط (الخلايا الميزانشيمية) الضامة mesenchymal stromal cells وخلايا الظهارة epithelial cells والخلايا الجنينية الشبيهة بالخلايا الجذعية embryonal like stem cells والخلايا المولدة progenitor cells والخلايا المتعددة النشاط multipotent cells، ويحتوي الغشاء الأمنيوسي على كمية كبيرة من المركبات المساعدة على الشفاء؛ أهمها الكولاجين collagen واللامينين laminin واللاستين elastin والسيتوكينات cytokines والفيبرونكتين fibronectin والبروتيوغليكانات kproteoglycans والنيدوجين nidogen والبرلسان perlecan، والأغرين agrin، ويتمتع الغشاء الأمنيوسي بعدة مزايا وظيفية أخرى من أهمها: عجزه على توليد الضاد lack of anti-genicity، وتأثيراته المضادة للالتهاب anti-inflammatory والمضادة للميكروبات antimicrobial وقدرته على إفراز عوامل النمو secretion of growth factors. وقد تمت الإشارة منذ أكثر من قرن إلى إمكانية استعمال الغشاء الأمنيوسي البشري في معالجة الحروق والجروح، وذلك بصدور أول تقرير في عام 1910 يتضمن المزايا التي يتمتع فيها الغشاء الأمنيوسي، وأشير أيضاً إلى إمكانية استعمال الغشاء الأمنيوسي في علاج الإصابات العينية منذ عام 1940، وانتشر بشكل واسع استعمال الغشاء الأمنيوسي في العيادات الطبية للاستفادة من خصائصه الوظيفية في المعالجة البيولوجية دون أن يسجّل مواقف أخلاقية معارضة لاستعماله في المعالجات الطبية، ويستعمل الغشاء الأمنيوسي البشري في وقتنا الحاضر في أكثر من مجال طبي كمعالجة اللثة وترميم ملتحمة العين وفي معالجة تقرحات القدم السكري ومعالجة الالتهابات العظمية وفي ترميم الأعصاب والمعالجات السنية والنسائية والبولية وفي جراحة التجميل...إلخ. ويعد تحضير طعوم الغشاء الأمنيوسي في سورية من اهتمامات هيئة الطاقة الذرية التي قامت باستكمال مجمل المتطلبات الإدارية والفنية والتشريعية للوصول إلى منتج نهائي يتماشى مع المعايير المذكورة في المدونات الدولية ويمكن استعماله في المجالات المشار إليها آنفاً، ومن المتوقع أن يتم إنتاج هذه الطعوم في الوحدة المخصصة لذلك وعلى مستوى تجاري في بداية عام 2022.

الكلمات المفتاحية: الغشاء الأمنيوسي البشري، خصائص الغشاء الأمنيوسي، تحضير طعوم الغشاء الأمنيوسي، تطبيقات طعوم الغشاء الأمنيوسي.

مقدمة

يعرف الغشاء الأمنيوسي البشري human amniotic membrane (HAM) بأنه نسيج التكاثر reproductive tissue، وهو الكيس الذي يحيط بالجنين بسماكة تقدر بحوالي 0.5 مم، كما هو موضح في الشكل 1، ويعد جزءاً من المشيمة chorion التي يبدأ تشكلها بعد بضعة أيام من التلقيح (الإخصاب)، والمشيمة عضو في غاية الأهمية من حيث دورها الوظيفي في حماية الجنين وضمان تطوره، وبقائه على قيد الحياة، وتتراوح سماكة المشيمة بين 10 و 15 مكرومتر (ميكرون)، وتتكون من غشاءين جنينيين fetal membranes؛ داخلي يدعى الغشاء الأمنيوسي، وخارجي هو الغشاء المشيمي، وتحتوي المشيمة على السائل الأمنيوسي الذي يحمي الجنين fetus في الرحم terus ويشكل الغشاء الأمنيوسي والمشيمة والسائل الأمنيوسي ما يطلق عليه عرفاً عند العامة في المجتمع السوري بالخلاص الذي ينتج عن عملية الولادة، وتختلف أساليب التعامل مع الخلاص باختلاف الأعراف والعادات والتقاليد والقيم الأخلاقية والمعتقدات الدينية السائدة في كل مجتمع؛ ففي التجمعات الريفية المحلية حيث تتم الولادة في المنازل من قبل قابلة قانونية (الداية)، فإن التعامل مع مجمل الخلاص إنما يتم بعناية فائقة، إذ يتم التعامل معه كجثة أو كجزء من الجسم البشري الذي يجب دفنه في المقابر دون طقوس، وفي التجمعات البشرية المحلية الأكثر تطوراً والأكثر تحرراً من الأعراف والتقاليد يعدّ التوليد اختصاصاً مهنياً والولادة عملاً طبياً ينجز في المستشفيات ومراكز التوليد بإشراف مختصين، وعندها يكون التعامل مع الخلاص كنفاية بيولوجية biological waste يتم التخلص منها وفق قواعد وإجراءات خاصة تضمن عدم التسبب في أي تلوث للبيئة أو أي ضرر لصحة الإنسان.



الشكل 1. الغشاء الأمنيوسي البشري بعد التنظيف وتجهيزه لتحضير الطعوم.

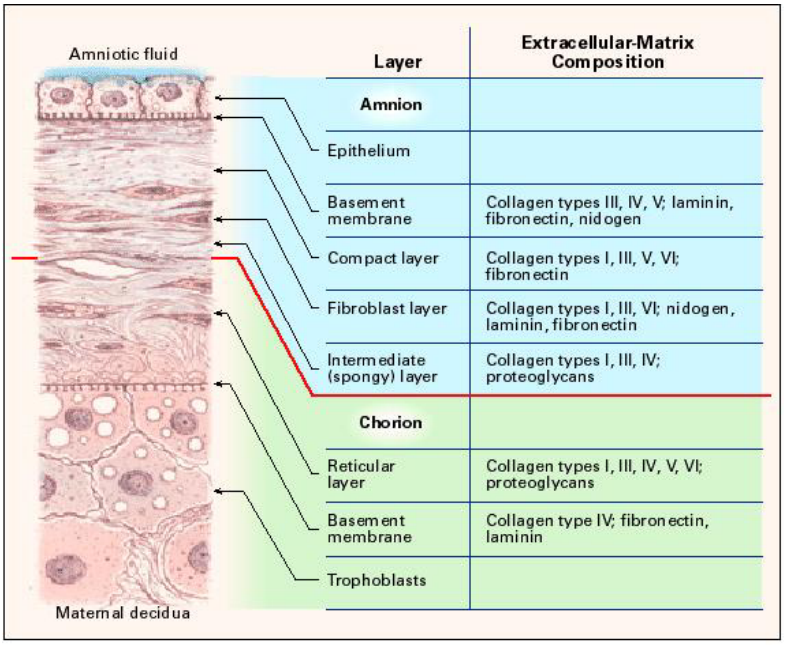
البنية التشريحية للغشاء الأمنيوسي

الغشاء الأمنيوسي هو نسيج لاوعائي non-vascular tissue. يتوضع في الطبقة الداخلية العميقة innermost layer، من الغشاء المشيمي placental membrane، ويتكون من طبقة أحادية monolayer والسدى stroma، ويتولد هذا الغشاء البيولوجي من طبقة الأديم الظاهر ectoderm، ويشبه ببنيته التشريحية histological structure إلى حد كبير بنية الجلد الذي يتكون من عدة طبقات من النسيج الظهاري epithetical tissues والغشاء القاعدي basement layer، ويمنحه هذا التشابه ميزة في أن يكون طعماً نموذجياً للجلد؛ أي طعماً جلدياً skin allograft، لقدرته السريعة على إعادة الخلايا الظهارية في الجلد المزال denuded skin مع انخفاض في المكون المناعي low immunogenicity. ويتكون الغشاء الأمنيوسي بشكل عام من خمس طبقات كما هو موضح في الشكل 2 طبقة الظهارة epithelium layer وطبقة غشاء القاعدة الظهاري basement membrane والطبقة الصماء compact layer وطبقة الخلايا الليفية fibroblast layer والطبقة الإسفنجية spongy layer. ويحتوي الغشاء الأمنيوسي على عدد كبير من الخلايا الجذعية stem cells وخلايا النسيج الأوسط (الخلايا الميزانشيمية) الضامة mesenchymal stromal cells وخلايا الظهارة epithelial cells والخلايا الجنينية الشبيهة بالخلايا الجذعية embryonal like stem cells والخلايا المولدة progenitor cells وعلى تجمع ثانوي subpopulations من الخلايا المتعددة النشاط multipotent cells.

المكونات الأساسية للغشاء الأمنيوسي

يتميز النسيج الأمنيوسي aminotic tissue باحتوائه على كمية كبيرة من المركبات المغذية nutrients والمركبات غير المولدة للمناعة non-immunogenic التي تؤدي دوراً ايجابياً في علاج الجروح من خلال مساهمتها في ترميم الجلد. ويحتوي نسيج الغشاء الأمنيوسي على كمية معتبرة من المركبات المساعدة على الشفاء أهمها نماذج الكولاجين 1 و3 و4 و5 و6 واللامينين واللاستين والفيبرونكتين

والبروتيوغليكانات والنيدوجين 1 و2 والبرلسان والأغرين، ويبين الشكل 2 توزع هذه المركبات ضمن طبقات الغشاء الأمنيوسي وطبقات المشيمة. ويحتوي الغشاء الأمنيوسي على مجموعة من المكونات التي لها علاقة مباشرة بالتأثير العلاجي للغشاء الأمنيوسي بما في ذلك الأنزيمات المعنية باصطناع البوستاغلاندين prostaglandin synthesis كأنزيمي الفوسفوليباز phospholipases، والسيكلو أكسجيناز Cyclo-oxygenase، ويحتوي الغشاء الأمنيوسي أيضاً على السيتوكينات وعلى عوامل النمو growth factors.



الشكل 2. مقطع عرضي في الغشاء الأمنيوسي البشري يبين توزع المكونات الفعالة في طبقات الغشاء الأمنيوسي الخمس وطبقات المشيمة الثلاث.

الخصائص الميكانيكية والوظيفية للغشاء الأمنيوسي

يتصف الغشاء الأمنيوسي البشري بالرقة والنعومة وخفة الوزن واللدانة elastic، ويتمتع بعدة مزايا وظيفية لعل من أهمها: أنه مصدر للخلايا الجذعية وعجزه على توليد الضاد وتأثيراته المضادة للالتهاب والمضادة للميكروبات وتمتعه بالمرونة flexibility والتكلفة المنافسة cost effectiveness وتوافره availability وسهولة استعماله وتخزينه وقدرته على إفراز عوامل النمو. وتسمح مجمل هذه الخصائص والمواصفات باستعمال الغشاء الأمنيوسي كضماد بيولوجي مناسب للاستفادة من ميزة عمله الوظيفي الجيدة كمضاد ميكروبي ومضاد للالتهاب ومزيل لآثار الحروق والجروح والندب.

تحضير الغشاء الأمنيوسي

يتم الحصول على الغشاء الأمنيوسي من أم حامل بعد الولادة بعد إخضاع الأم إلى جملة من الاختبارات السريرية للتحقق من خلوها من جميع محددات الاستفادة من غشائها الأمنيوسي بما في ذلك إجراء التحاليل المصلية serological tests المنصوص عليها في المدونات الطبية وبما يضمن الحصول على طعوم فعالة في المعالجة والاستشفاء والحد ما أمكن من مخاطر انتقال الأمراض الناتجة عن النقل والزرع. ويفترض أن يتم الحصول على المشيمة من أم سبق أن وافقت على التبرع بالمشيمة المترافقة مع ولادة طفلها، بعد أن تأكدت من أن هذا التبرع لا يشكل خطورة على حياتها ولا على حياة وليدها، ويفضل أن يتم الحصول على المشيمة الممكن استعمال غشائها في تحضير الطعوم من قسم الولادة القيصرية cesarean section بشروط صحية من متبرع خال من الأمراض المعدية المدونة في دليل التبرع بما في ذلك خلوها من فيروس نقص المناعة human immunodeficiency virus (HIV) وفيروسات التهابات الكبد hepatitis C virus (HCV) والسيفلس syphilis، ويتم التعامل مع المشيمة المختارة للاستفادة من غشائها الأمنيوسي من قبل عناصر مدربة على العمل الجراحي والتشريحي وملتزمة بقواعد ضبط الجودة بما يضمن المحافظة على الخصائص الحيوية للغشاء وضمان عدم حدوث تحلل

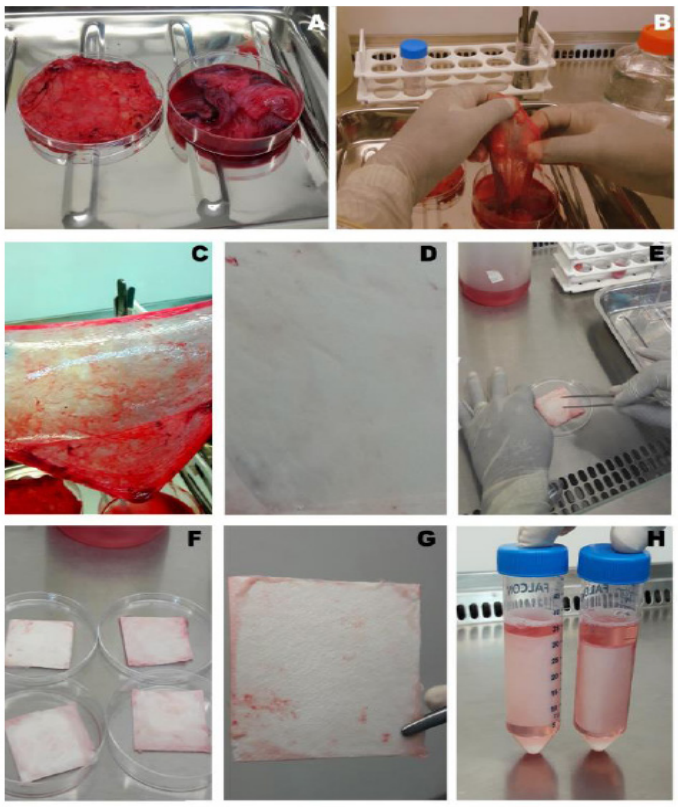
أنزيمي أو كيميائي أو ميكروبي إلى حين نقلها ضمن حاويات نظيفة ومخصصه لذلك وبشروط مناسبة إلى وحدة تحضير وتجهيز طعوم الغشاء الأمنيوسي (بنك النسج)، كما هو موضح في الشكل 3.

تجهيز وتصنيع طعوم الغشاء الأمنيوسي

يتم تحضير وتجهيز طعوم الغشاء الأمنيوسي البشري عادة من قبل جهات ومؤسسات مختصة معنية بموضوع التحضير والتوزيع يطلق عليها اسم بنوك النسج tissue banks؛ حيث يتم التجهيز والتصنيع بتطبيق مخرجات هندسة النسج tissue engineering ومخرجات ضمان الجودة quality assurance، ويتم عملياً تعقيم الطعوم بعد تحضيرها في بنوك النسج للتخلص من مجمل ما تحمله من كائنات حية دقيقة وضمان عدم انتقال العدوى من المانح إلى المستقبل، ويتم التعقيم الإشعاعي بتطبيق مجال من الجرع الإشعاعية يتراوح بين 15 و35 كيلو غراي، ويتم عادة تعقيم طعوم النسج بجرع إشعاعية من مرتبة 25 كيلو غراي حسب توصية كل من الوكالة الدولية للطاقة الذرية IAEA ومنظمة الصحة العالمية WHO. ويستخدم في بولونيا كل من أشعة غاما والحزم الإلكترونية بجرعة من مرتبة 35 كيلو غراي لضمان تعقيم طعوم النسج مهما كانت حمولتها الميكروبية مرتفعة.

التطبيقات الممكنة لطعوم الغشاء الأمنيوسي في العلاج الطبي

تمت الإشارة منذ أكثر من قرن إلى إمكانية استعمال الغشاء الأمنيوسي البشري في معالجة الحروق والجروح، وفي علاج الإصابات العينية، وقد انتشر بشكل واسع استعمال الغشاء الأمنيوسي في العيادات الطبية للاستفادة من خصائصه الوظيفية في المعالجات البيولوجية دون أن يسجل مواقف أخلاقية معارضة لاستعمال الغشاء الأمنيوسي البشري في العلاجات الطبية. ويستخدم الغشاء الأمنيوسي البشري في وقتنا الحاضر في أكثر من مجال طبي؛ منها على سبيل المثال لا الحصر معالجة اللثة ومعالجة تقرحات القدم السكري ومعالجة الالتهابات العظمية وترميم الأعصاب، والمعالجات السنية والنسائية والبولية وفي جراحة التجميل...إلخ.



الشكل 3. تصوير توضيحي لخطوات العمل المنفذة في عزل الغشاء الأمنيوسي وحفظه. **A-** المشيمة مع الغشاء الأمنيوسي قبل التنظيف من الدم. **B-** الغشاء الأمنيوسي بعد نزعه من المشيمة. **C-** الغشاء الأمنيوسي المنزوع من المشيمة قبل تنظيفه. **D-** غشاء أمنيوسي معالج بالمضادات الحيوية ومنظف بمحلول ملحي ومنظف بشكل كامل من الدم. **E-** غشاء أمنيوسي ممدد بشكل موحد دون تجاعيد أو تمزق على حامل (فلم) معقم. **F-** غشاء أمنيوسي محمل على فلم عقيم مجهز بأبعاد 5×5 سم. **G-** غشاء أمنيوسي مقصوص الحواف ليتطابق مع الحامل. **H-** الغشاء الأمنيوسي المثبت على حامل ضمن أنبوب واسع الفتحة ومزود بسدادة.

معالجة الحروق والجروح باستعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي

وردت الإشارة في الأدبيات العلمية إلى استعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي البشري في معالجة الجروح منذ أكثر من قرن، وقد اعتبر الغشاء الأمنيوسي البشري في ذلك الوقت مصدراً مناسباً لتطعيم الجلد، واستخدم أول مرة في مجال معالجة الجروح والحروق وترميم الجلد في عام 1910؛ حيث تمت المعالجة بوضع طعم الغشاء الأمنيوسي على المساحة المتضررة بالحروق والجروح كضماد وتركها على المكان المتضرر لمده تتراوح بين 3 و7 أسابيع. وبالرغم من الإشارات المبكرة لاستعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي في معالجة الحروق والجروح إلا أن هذا الاستعمال بقي محدوداً وعلى نطاق ضيق حتى تاريخ 1965 بسبب عدم توافر التقنيات المناسبة في تحضير وتعقيم وتخزين هذه الطعوم. وتمت الإشارة في تلك الفترة إلى ضرورة إيجاد وسائل أكثر تطوراً لعزل الغشاء الأمنيوسي من المشيمة بشكل آمن وسليم، وتم تحضيره بطرق تضمن المحافظة على خصائصه النوعية والوظيفية وتعقيمه بما يكفل تخليصه من مجمل الملوثات المحتمل وجودها في الطعم خلال مراحل الإعداد والتحضير، ليبدأ بعد ذلك إنجاز العديد من البحوث في مجال تحضير الطعوم وتعقيمها وتوضيح آلية عمل هذه الطعوم من الغشاء، ثم توسّع البحث في هذا المجال بعد الحرب العالمية الثانية وتحديداً في السنوات التي تلت الحرب، حيث تناولت هذه الدراسات إمكانية استعمال الغشاء الأمنيوسي كضماد بيولوجي طبيعي لمعالجة الجروح والحروق عالمياً، وتم نشر نتائج الاختبارات السريرية لهذه الأعمال في الأدبيات العلمية كما هو موضح في الشكلين 4 و5.

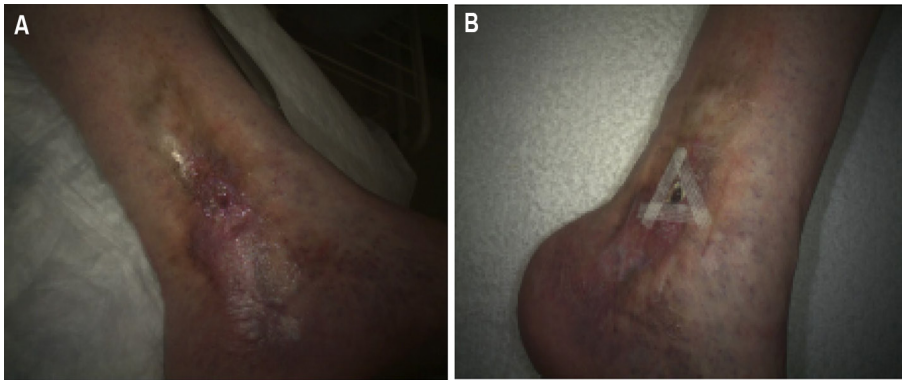
يمتلك الغشاء الأمنيوسي بعض الخصائص الوظيفية الفريدة التي تجعل منه ضماداً مميزاً يمكن استعماله بنجاح في علاج الجروح والحروق من خلال سرعة التصاقه والمحافظة على التوازن والتفاعل وضمان عدم إعادة تلوث المكان المصاب بالبكتريا المحتمل انتقالها من المحيط الخارجي والتخفيف من شدة الألم وخفض فقد البروتينات وحماية الجزء المصاب من الجفاف dehydration وتسريع عملية الشفاء وامتصاص الإفرازات الزائد extra exudates، ويعد الغشاء الأمنيوسي طعماً بسيطاً ملائماً وقابلاً للاستعمال applicable والإزالة detachable من السطوح المصابة بالجروح والحروق دون أن يتسبب في أي أذى أو ضرر trauma؛ وطعم الغشاء الأمنيوسي هو ضماد متناغم حيوياً biocompatible واقتصادي وغير سام ومتجاوب وغير تحسسي non-allergenic. وتمت الإشارة في العديد من الأعمال العلمية المنشورة إلى مجمل هذه الخصائص التي يتمتع فيها الغشاء الأمنيوسي والتي تجعل منه ضماداً حيوياً واقياً من التلوث ومخففاً من شدة الألم ومساعداً على الشفاء.

الشكل 4. حالة يد محروقة تمت معالجتها بطعوم الغشاء الأمنيوسي ليسجل شفاء بنسبة 99% بعد مرور 15 يوماً.

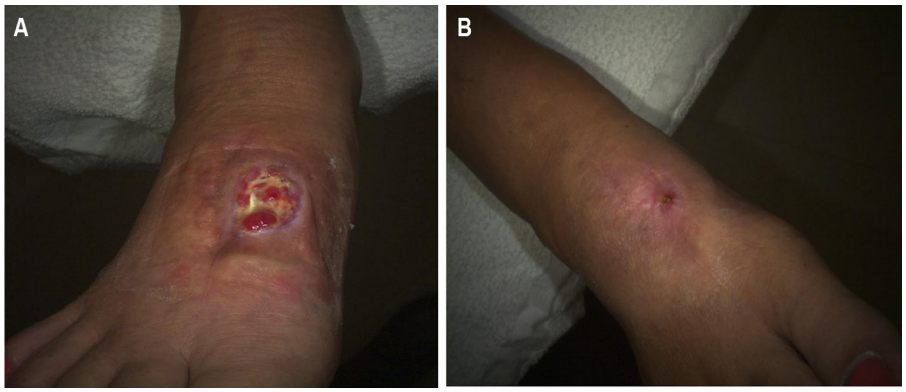
الشكل 5. حالة وجه محروق تمت معالجته بطعوم الغشاء الأمنيوسي ليسجل شفاء بعد مرور 14 يوماً.

معالجة التقرحات المزمنة وتقرحات القدم السكري باستعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي

يعرف عن المصابين بداء السكري سهولة إصابتهم بالجروح وسرعتها وتكرارها وتحول هذه الجروح إلى تقرحات مزمنة، وصعوبة شفاء هذه الجروح والتقرحات وتدهور حالتهم الصحية. ويعاني من تقرحات القدم السكري في بلد كالولايات المتحدة الأمريكية حوالي 4.3 مليون شخص من بين الأشخاص المصابين بالداء السكري، وتتراوح الكلفة السنوية لعلاج هذه الحالات من الإصابة بين 9 و13 مليار دولار أمريكي. ويشار في الأدبيات العلمية إلى إمكانية استعمال الغشاء الأمنيوسي البشري في معالجة تقرحات القدم السكري كما هو موضح في الشكلين 6 و7، حيث يتمتع الغشاء الأمنيوسي البشري كمادة حيوية بمواصفات وخصائص وظيفية سحرية قادرة على معالجة الأضرار الجلدية، لذا يمكن أن يساهم الغشاء الأمنيوسي البشري في المعالجة وتسريع شفاء القروح المزمنة chronic ulcers بما في ذلك تقرحات القدم السكري. وبينت نتائج الأعمال المنفذة في هذا المجال قدرة الغشاء الأمنيوسي على إغلاق التقرحات المفتوحة للقدم السكري عند جميع المرضى المختبرين في هذه الأعمال بما في ذلك من مضى على إصابتهم بهذه القروح أكثر من عام ولم يتحسن وضعهم الصحي ولم يمتثلوا للشفاء بالمعالجات النظامية standard treatments المتبعة؛ فالغشاء الأمنيوسي منتج قابل للتحلل البيولوجي، ويتمتع بخصائص ممتازة في الربط الحيوي والميكانيكي وإعادة توليد الخلايا وتمايزها، ومن ثم المساهمة في ترميم القروح وإغلاقها. وأشارت نتائج هذه الأعمال إلى سرعة شفاء تقرح القدم السكري المعالجة بالغشاء الأمنيوسي عند المقارنة باستعمال العلاج بالطرائق التقليدية المستخدمة، وقد سجلت حالات لشفاء تقرح القدم السكري بعد مرور 6 و12 أسبوعاً من زرع طعوم الغشاء الأمنيوسي.



الشكل 6. A- حالة تقرح بمساحة 0.3 سم^2 قبل المعالجة و**B-** تقرح بمساحة 0 سم^2 بعد مرور 7 أيام على المعالجة بطعوم الغشاء الأمنيوسي.



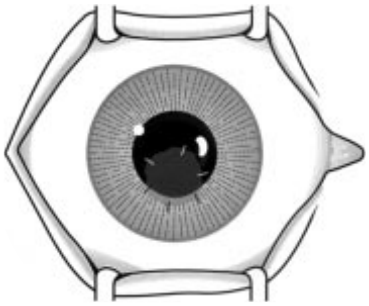
الشكل 7. A- حالة تقرح بمساحة 3.3 سم^2 قبل المعالجة و**B-** تقرح بمساحة 0 سم^2 بعد مرور 71 يوماً على المعالجة بطعوم الغشاء الأمنيوسي.

معالجة الإصابات العينية باستعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي البشري

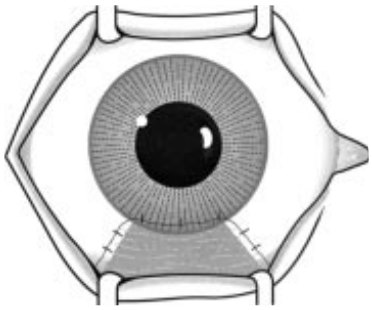
تم البدء باستعمال الغشاء الأمنيوسي البشري في تطبيقات طب العيون ophthalmological practices أول مرة في عام 1940، وقد استعمل بعد ذلك وتحديداً في الفترة الواقعة بين عامي 1946 و1947 الغشاء الأمنيوسي المعالج كيميائياً والجاف في علاج الأضرار الميكانيكية للعين. وصدر في تلك الحقبة الزمنية مجموعة من التقارير العلمية التي أشارت إلى فوائد استعمال الغشاء الأمنيوسي في معالجات عينية مختلفة في كل من الاتحاد السوفييتي وجنوب إفريقيا، وأدخل استعمال الغشاء الأمنيوسي في المعالجات العينية في أمريكا الشمالية في عام 1990. واستخدمت طعوم زرع من الغشاء الأمنيوسي amniotic membrane transplantation (AMT) في علاج

تقرحات القرنية corneal ulcers أول مرة في عام 1993، ثم استعمل بعدها الغشاء الأمنيوسي على نطاق واسع في إعادة ترميم مختلف أجـــزاء سطح العين كما هو مبين في الأشكال 8 و9 و10.

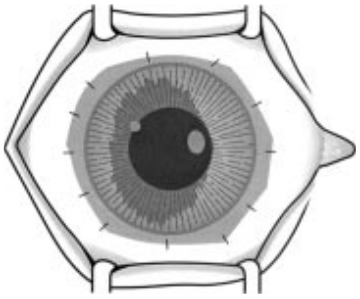
تتمثل الميزة الفريدة للغشاء الأمنيوسي الممكن استعماله في ترميم العين بوجود كمية معقولة من مزيج عوامل النمو والسيتوكينات الفعالة والمتوالدة وخلايا ظهارية متمايزة وقدرته على خفض مسببات الالتهاب بإعاقة نشاط أنزيم البروتاز protease وخفض النشاط الالتهابي للخلية، وقد أشارت نتائج الاختبارات السريرية إلى أن نسبة نجاح معالجة تقرحات القرنية بزرعات الغشاء الأمنيوسي قد تجاوزت 80%، بالمقابل وصلت نسبة نجاح معالجة ثقب القرنية cornea perforation بالغشاء الأمنيوسي العديد الطبقات إلى حوالي 73%. وتصل فترة معالجة أمراض العين بشكل عام والقرنية بشكل خاص بالغشاء الأمنيوسي إلى حوالي 4 أسابيع، ويزداد حالياً استعمال الغشاء الأمنيوسي في هذا المجال من عام إلى عام؛ حيث يوجد في الأدبيات العلمية ما يزيد عن 500 ورقة علمية منشورة يشير معظمها إلى التأثير الايجابي لهذا التطبيق. وقد سجل حماس كبير للتوسع في استعمال الغشاء الأمنيوسي كمنتج جديد وتقانة حديثة في المعالجات العينية. وازداد استعمال زرعات الغشاء الأمنيوسي في علاج أضرار السطح الخارجي للعين بأنواعها وفي مجالات علاجيه مختلفة منذ حوالي مئة عام وفق معايير ضبط الجودة وبشكل روتيني في مجمل الاستطبابات العينية كما هو موضح في الشكل 11.



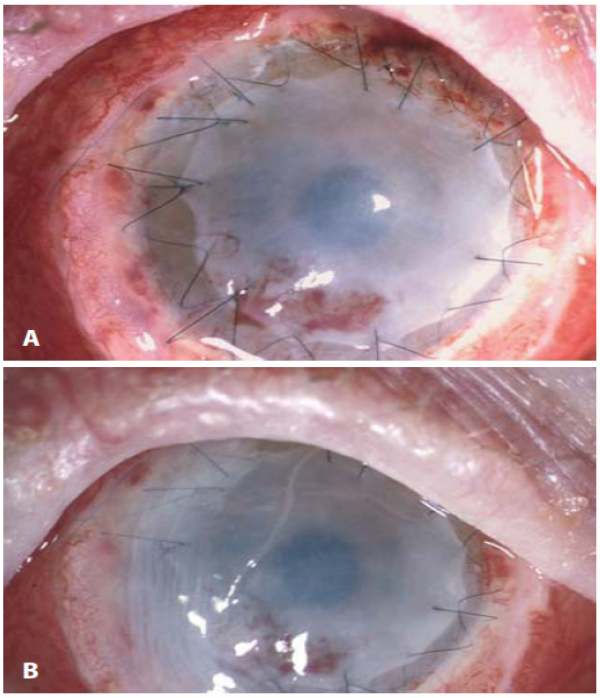
الشكل 8. رسم تخطيطي لطريقة عمل جراحي يستخدم الغشاء الأمنيوسي في تغطية إصابة الخلايا الظهارية في قرنية العين.



الشكل 9. رسم تخطيطي لطريقة عمل جراحي لإمكانية استعمال الغشاء الأمنيوسي في تغطية الملتحمة المتضررة بعد تحرير اللصاقات خلال التصاق الجفن الملتحمي.



الشكل 10. رسم تخطيطي لطريقة عمل جراحي يبين الغشاء الأمنيوسي الملتصق في الجزء المتضرر من النسيج الضام وحافة الملتحمة وتغطية كامل سطح العين.



الشكل 11. A- إعادة ترميم السطح الخارجي للعين بزرع طعم خارجي واستعمال غشاءين؛ الداخلي بقطر 9 مم يعمل كطعم والخارجي يعمل للوقاية ومنع الخلايا الظاهرية للملتحمة من الاختلاط مع الخلايا المشتقة عن الحواف المزروعة والنمو في الغشاء الداخلي. **B-** قطع الغشاء الخارجي من خلال التخلص من الخيوط وإزالتها واعتبار ذلك نجاحاً للعملية بامتياز.

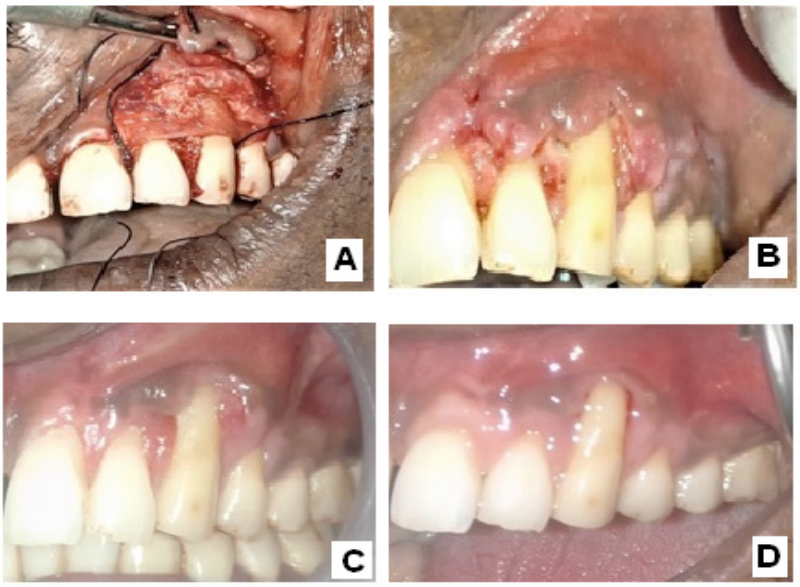
استعمال الغشاء الأمنيوسي البشري في المعالجات السنية

يمكن أن تنتقل الأمراض التي تصيب الأجزاء المحيطة بالسن periodontal disease إلى داخل الجزء العظمي، ويمكن أن تتسبب الإصابة بحسب حجمها وموقعها في فقد الأسنان. يتوافر طيف واسع من المواد الحيوية التي يمكن أن يساعد استعمالها في العمليات

الجراحية في إعادة توليد النسج الصلبة والرخوة والالتئام وشفاء الحالة، ومن هذه المركبات الحيوية الغشاء الأمنيوسي الذي يعد إجراءً طبياً حديثاً في معالجة عيوب الجزء الداخلي من عظم السن intra-bony defects. وتتمتع هذه النماذج من الأغشية بجملة من المزايا كسهولة الاستعمال والميول إلى تشكل روابط متصالبة cross-linking والقدرة على اختصار زمن المعالجة، كل ذلك يمنح الغشاء الأمنيوسي ميزة إضافية تخوله أن يكون بديلاً واعداً، يمكن استعماله في المعالجات السنية.

يستخدم الغشاء الأمنيوسي في طب الأسنان لمعالجة بعض الاعتلالات السنية التي أشير إلى بعضها في الأدبيات العلمية، ومنها على سبيل المثال لا الحصر الإجراءات المتبعة في تغطية الجذور root coverage procedures وتقنية الشريحة التاجية المتطورة coronally advanced flap technique وطعم الحليمة المضاعفة double papilla graft، ويمكن أن يستعمل الغشاء الأمنيوسي في معالجة عيوب مفترق الجذور furcation defects، ويمكن أن يساهم في إعادة توليد الجيوب العظمية Infrabony pockets بوصفه غشاءً عالقاً، ولذا يمكن اعتبار الغشاء الأمنيوسي مصدراً جيداً للخلايا الجذعية التي ربما تكون مصدراً جيداً لإعادة توليد النسج المنصوص عليها في دليل المعالجات السنية كما هو موضح في الشكل 12.

يترتب على عملية اقتلاع السن جملة من التداعيات تتمثل بجروح في النسيج الطري كما هو موضح في الشكل 12. وتجاويف في النسيج الصلب، ويتطلب كل ذلك إيجاد الطريقة المناسبة لعلاج هذه الأضرار. ويمكن معالجة كل هذه التداعيات في النسج الطرية وفي النسج الصلبة باستعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي.



الشكل 12. حالة إصابة عظمية في منطقة الأسنان. **A-** المعالجة بوضع غشاء أمنيوسي فوق الجزء المصاب. **B-** بعد مرور أسبوع على المعالجة. **C-** بعد مرور شهر على المعالجة. **D-** بعد مرور 6 أشهر على العلاج.

استعمال الغشاء الأمنيوسي البشري في معالجة السرطان

أشارت نتائج الدراسات المنفذة خارج الكائن الحي إلى فوائد استعمال الغشاء الأمنيوسي في معالجة الإصابات السرطانية بالاستفادة من الخصائص التي يتمتع فيها هذا الغشاء، وتناولت الدراسات المنفذة في هذا المجال تقييم قدرة الغشاء الأمنيوسي على قتل الخلايا السرطانية واختبار خصائص طعوم الغشاء الأمنيوسي المؤثرة في منع تشكل الخلايا السرطانية، حيث بينت نتائج هذه الدراسات وجود تأثير للمعالجة بغشاء أمنيوسي طري أو مجمد أو حتى جاف في قدرة الخلايا السرطانية المزروعة على البقاء على قيد الحياة، وفي قدرة الغشاء الأمنيوسي على خفض تأثير العوامل المسرطنة. وتعد نتائج الأعمال العلمية المنفذة خارج الكائن الحي واعدة ومبشرة في إمكانية استعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي في معالجة الأمراض السرطانية، وربما يعود دور الغشاء الأمنيوسي الإيجابي والواعد في معالجة الأورام السرطانية إلى غنى الغشاء الأمنيوسي بالخلايا الجذعية الميزانشيمية mesenchymal stem cells (MSCs) التي تشكل عامل كبح لنمو الأورام السرطانية وتطورها.

استعمالات طعوم الغشاء الأمنيوسي في الجراحة العظمية

بفضل الخصائص البيولوجية التي يتمتع بها الغشاء الأمنيوسي أصبحت الطعوم المحضرة منه بديلاً علاجياً مفضلاً في ترميم الأجزاء المتضررة من العظام، ويشار في الأدبيات العلمية إلى وجود استراتيجيات عدة في استعمال الطعوم البيولوجية وحوامل عوامل النمو والخلايا الجذعية في ترميم الأضرار العظمية، وفي هذا السياق فإن طعوم الغشاء الأمنيوسي هو خيار جذاب للغاية ومصدر متاح للنسيج الحيوي الفعال المحتوي على عوامل النمو والخلايا الجذعية، ويشار في الأدبيات العلمية أيضاً إلى وجود إمكانية لاستعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي في المعالجات العظمية، وقد نوقش في هذه الأدبيات طرائق الاستعمال المثلى ونتائج هذا الاستعمال وخلصت هذه الأعمال إلى الاستنتاج بإمكانية استعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي في الجراحة العظمية بنتائج شفائية مبشرة وواعدة.

استعمال السائل الأمنيوسي في معالجة التهاب المفاصل العظمية

يعد التهاب المفاصل العظمية من الأمراض الشائعة عند كبار السن والتي تزيد من الوهن والضعف عند عدم وجود علاج لهذا المرض. ويركز العلاج الطبي الحالي لهذا المرض على المسكنات والنصح بعدم حمل الأشياء الثقيلة، وقد بينت نتائج الأعمال المنفذة في هذا المجال إمكانية معالجة التهاب المفاصل العظمية بالحقن بالسائل الأمنيوسي.

السمات الأخلاقية والتنظيمية لتحضير وتداول طعوم الغشاء الأمنيوسي

تتناول دراسات الجدوى السياسية political feasibility لتحضير وتصنيع وتداول طعوم الغشاء الأمنيوسي السمات الأخلاقية ethical aspects والاعتبارات الدينية religious considerations والاعتبارات القانونية legal considerations والتوصيات والمواصفات القياسية المعمول فيها محلياً ودولياً والشروط التي تضعها المؤسسات الحكومية وغير الحكومية والمحددات والمتطلبات المفروضة على الطعوم المحضرة حتى تكون صالحة للتداول والاستعمال في الاستطبابات البشرية والتي تنظم عمليات تحضير وتجهيز وتعقيم وتداول طعوم الغشاء الأمنيوسي، حيث صدر في عام 1977 عن هيئة الغذاء والدواء في الولايات المتحدة الأمريكية US Food and Drug Administration (FDA) مقترحاً يتضمن إمكانية استعمال الخلايا والنسج البشرية ومادة الخلية والمنتجات التي يدخل في تكوينها النسج بما في ذلك الخلايا والنسج غير النظامية في التطبيقات العلاجية، وأصبح هذا المقترح ساري المفعول اعتباراً من 25 نيسان 2005، ويتم في يومنا هذا تحضير طعوم الغشاء الأمنيوسي ومعالجتها وتوزيعها طبقاً لمعايير ومواصفات قياسية معتمدة أصولاً، بعد أن أصبح تحضير طعوم الغشاء الأمنيوسي صناعة رائجة وبعد أن تم تأسيس العديد من المراكز المعنية بهذا النشاط والتي يشار إليها في الأدبيات العلمية بتسمية بنوك النسج.

يهتم العديد من المنظمات الدولية والهيئات والمؤسسات المحلية بمواضيع تحضير وتداول طعوم الغشاء الأمنيوسي ومن المنظمات الدولية المعنية بطعوم الغشاء الأمنيوسي كل من الوكالة الدولية للطاقة الذرية ومنظمة الصحة العالمية، ويهتم محلياً بطعوم الغشاء الأمنيوسي جميع الهيئات والمؤسسات والمنظمات الحكومية والمنظمات غير الحكومية المعنية بالرعاية الصحية للفرد والمجتمع على حد سواء.

لا يوجد حتى الان قانون دولي عام ينظم عمليات تحضير وتجهيز وتوزيع وتداول طعوم الغشاء الأمنيوسي ليطبق في كل دول العالم، ولا يوجد حتى تاريخه في دول العالم الأقل تطوراً نموذج لمدونة أخلاقية ethical code على غرار المدونة الأخلاقية المعتمدة في المجموعة الأوروبية لبنوك النسج على سبيل المثال، ومن جهة أخرى يوجد في بعض دول العالم الأقل تطوراً تشريعات محلية تنظم هذه العملية هي في أغلب الأحيان نصوص منقولة عن القوانين والتشريعات الصادرة في الدول الأكثر تطوراً كالولايات المتحدة الأمريكية والدول الأوروبية.

الاعتبارات الدينية تجاه تداول طعوم الغشاء الأمنيوسي

تعد الاعتبارات الدينية من الأمور المؤثرة بشكل مباشر في برامج تأسيس بنوك النسج، حيث تؤثر المعتقدات الدينية السائدة في أي مجتمع من المجتمعات البشرية بالقيم الثقافية والقيم الأخلاقية، ويسود عند كل جماعة من جماعات المجتمع البشري مجموعة من القيم والمعتقدات الدينية، وتختلف هذه القيم والمعتقدات ودرجة الالتزام فيها من مجتمع بشري إلى مجتمع بشري آخر.

موقف الشريعة الإسلامية من التبرع بالنسج

يعد المسلمون من أكثر المجموعات البشرية جدلاً في موضوع التبرع بالنسج حيث يجيز الدين الإسلامي زرع الأعضاء أو النسج إذا كان هدف الزرع علاجياً لإنقاذ حياة إنسان من الموت العاجل، ويأتي في هذا السياق جواز زرع الكلى شرعاً، ويختلف الموقف الديني في الشريعة الإسلامية إذا لم يكن الهدف من الزرع علاجياً بل تجميلياً، إذ لا يوجد في الدين الإسلامي ما يستدل من خلاله على جواز الزرع بهدف التجميل، ولا يوجد في القرآن الكريم أي إشارة إلى منع التبرع بالنسج. ومع ذلك يوجد في كل دولة مسلمة مفتٍ رسمي معين من قبل الحكومة يفتي بكل المواضيع الجدلية، وتعد الفتوى الشرعية الصادرة عن المفتي العام أو عن هيئة الإفتاء وثيقة رسمية معتمدة من قبل الحكومة؛ لذا يحتاج موضوع التبرع بالأعضاء والنسج كموضوع جدلي في المجتمعات الإسلامية لإصدار فتوى شرعية، وبالرغم من اعتماد الفتوى كوثيقة رسمية إلا أنها لا تعد صكاً قانونياً ملزماً، ورغم صدور فتاوى شرعية في نهاية القرن الماضي تجيز التبرع بالنسج والأعضاء في العديد من الدول الإسلامية كماليزيا وأندونيسيا والسعودية وسنغافورا بقي موضوع التبرع بالنسج موضوعاً جدلياً عند العديد من المسلمين لعدم وجود قوة قانونية ملزمة للفتوى، وبقي موضوع التبرع عند المسلمين خاضعاً للاجتهاد والآراء والخيارات الشخصية، حيث يسود عند بعض المسلمين اعتقادات خاطئة تفيد بعدم جواز التبرع بالأعضاء والنسج، وربما يكون التوجه العام السائد عند المسلمين الذي يقول بضرورة الإسراع بدفن الجثة بعد الموت من العوامل الإضافية المؤثرة سلباً في عملية التبرع التي تحتاج إلى زمن قد يؤخر من الدفن غير المرغوب عند المسلمين. يضاف إلى ذلك اعتقاد المسلمين بالبعث بعد الموت، لذا يفضل المسلم أن يبعث حياً بعد موته غير منقوص الأعضاء، ويعتقد بعض المسلمين بضرورة دفن الأجزاء المبتورة أو المفصولة عن الجسم بما في المشيمة والغشاء الأمنيوسي، ومع أن هذا الاعتقاد ليس من ضمن الفرائض الدينية ولا ينفذه كل المسلمين. وهنالك موضوع آخر يرتبط بالحلال والحرام، حيث يوجد اعتقاد عند بعض المسلمين بعدم جواز الاستفادة من عضو أو نسيج أخذ من شخص تربى على الحرام أو تغذى على طعام محرم.

موقف الشريعة المسيحية من التبرع بالنسج

لا يوجد في الديانة المسيحية ما يمنع التبرع بالأعضاء والنسج بدليل أن المسيحية هي الديانة السائدة في كل من أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية التي أصدرت تشريعات تجيز التبرع بالأعضاء والنسج، ولم يسجل أي اعتراض من قبل الكنيسة على ذلك.

الوضع الدولي ودور الوكالة الدولية للطاقة الذرية في إنشاء بنوك النسج

تعرف عملية حفظ النسج بالبنوك بأنها مجمل النشاطات المعنية بقطاف وتجهيز ومعالجة وتخزين وتوزيع النسج البشرية القابلة للزرع كطعوم، حيث بدأ تطبيق إجراءات عملية حفظ النسج بالبنوك خلال الفترة الممتدة بين عام 1930 وعام 1940 بعد توافر الوسائل المعيارية القياسية الكفيلة بتجهيز وتخزين النسج إلى فترات زمنية طويلة مع المحافظة على خصائصها الوظيفية، ونذكر على سبيل المثال لا الحصر تجربة بنوك النسج في الولايات المتحدة الأمريكية التي بدأت في عام 1949 والتجربة التشيكية التي بدأت في عام 1952 وتجربة المملكة المتحدة التي بدأت في عام 1953 والتجربة الألمانية التي بدأت في عام 1956، وانتشرت بنوك النسج في بقية الدول الأوروبية خلال الفترة الممتدة بين 1970 و1980، كما انتشرت بنوك النسج في الدول الأقل تطوراً، وتمتلك كل من البرازيل والمكسيك بنوكاً للنسج منذ عام 2003، وأشيد أول بنك للنسج في كل من الهند و إفريقيا في عامي 2010 و2016 على التوالي، وأبدت المؤسسات المعنية بالرعاية الصحية في الدول الأقل تطوراً اهتماماً محدوداً بعملية تحضير ومعالجة النسج واستعمالها في العلاج، ورافق هذا التطور وضع قوانين خاصة بتنظيم عملية حفظ النسج بالبنوك بما في ذلك عمليات التحضير والمعالجة والتوزيع والاسترجاع reimbursement كما هو الحال في بلجيكا أو اعتماد الإرشادات والقوانين المتوافرة في دول أخرى، نذكر على سبيل المثال هنا أستراليا التي اعتمدت وطبقت القانون الألماني، بالمقابل فقد خضع موضوع تنظيم عملية حفظ النسج بالبنوك لنقاش في بعض الدول مثل كندا التي توصلت في هذه النقاشات إلى تثبيت إجراءات خاصة فيها. ومن أجل مساعدة الدول الأقل تطوراً قامت الوكالة الدولية للطاقة الذرية بدعم عقود لمشاريع تعاون فني إقليمية، ومن مشاريع التعاون الفني المدعومة من قبل الوكالة الدولية للطاقة الذرية في منطقة آسيا نذكر على سبيل المثال لا الحصر مشروعاً بعنوان "التعقيم الإشعاعي لطعوم النسج (1988-1998) RAS/7/003: "Radiation sterilization of tissue grafts، ومشروعاً إقليمياً بعنوان: ضبط جودة التعقيم الإشعاعي لطعوم النسج RAS/7/008: Quality assurance in radiation sterilization of tissue graft

INT/6/049: Interregional center of excellence in tissue banking ومشروع مركز دولي ممتاز لبنك النسج (RCA) (1997-2003)، INT/6/052: Improving the ومشروع تحسين جودة الإنتاج والمنتج وطعوم النسج المعقمة بالأشعة (Interregional) (1997-2003) quality of production and uses of radiation sterilized tissue graft (Interregional) (2002-2004).

تابعت الوكالة الدولية للطاقة الذرية منذ عام 1980 دعمها لمشاريع استعمال الأشعة المؤينة في تعقيم النسج التي بلغ عددها 36 مشروع تعاون فني وطنياً أو إقليمياً أو شبه إقليمي، وتضمنت المساعدات المقدمة من قبل الوكالة في هذا المجال إقامة دورات تدريبية وتقديم منح تدريبية للكادر الفني ووضع برامج لضبط الجودة، ونتج عن هذه المشاريع إنشاء أكثر من 70 بنك نسج موزعة في 31 دولة، وقدر حجم الدعم المالي المقدم من قبل الوكالة في هذا المجال بـ 7 ملايين دولار أمريكي، وبمساعدة الوكالة الدولية للطاقة الذرية تم إنشاء عدة بنوك للنسج في دول العالم الثالث، منها بنك النسج الذي أحدث في بنغلاديش لحفظ الغشاء الأمنيوسي الطازج والمجمد والمعالج بالأشعة، وصدر عن هذه الوكالة مجموعة من المنشورات الخاصة بمواضيع حفظ النسج لعل من أهمها المنشورات الخمسة التالية:

- IAEA International Standards for Tissue Banks 2002.
- IAEA Code of Practice for the Radiation Sterilization of Tissues with latest edition in 2007.
- Handbook for Public and Professional Awareness 2000.
- IAEA Modules for Distance Learning Program on Tissue Banking.
- Advances in Tissue Banking Volume 1 to 7.

وصدر أيضاً عن الوكالة الدولية للطاقة الذرية مواصفات قياسية دولية حول بنك النسج، حيث اعتمدت هذه المواصفات بعد مناقشتها في الاجتماعات وورشات العمل التي عقدت خلال تنفيذ نشاطات مشاريع التعاون الفني للوكالة الدولية وبعد الاستئناس بمحتوى المواصفات القياسية المعتمدة في كل من أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية، كما صدر عن الوكالة أيضاً دليل التعقيم الإشعاعي للنسج البيولوجية IAE code of practice for the radiation sterilization of biological tissues.

التجربة السورية في تحضير وتعقيم واستعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي

أدرج موضوع تحضير وتجهيز وتعقيم طعوم الغشاء الأمنيوسي بالأشعة المؤينة ضمن محاور عمل قسم تكنولوجيا الإشعاع في هيئة الطاقة الذرية السورية في عام 2006 باعتباره أحد التطبيقات الممكنة لتكنولوجيا الإشعاع، وتم تدريب العناصر الفنية على هذه التقنية خارجياً مستفيدين من منح مقدمة من الوكالة الدولية للطاقة الذرية، وتم اختبار الطعوم المحضرة والمعقمة بالأشعة سريرياً من قبل مجموعة من المختصين في هذا المجال في المشافي الحكومية، وتم توثيق نتائج الاختبارات السريرية لهذه النماذج من طعوم الغشاء الأمنيوسي في بداية عام 2014.

وقد عقدت الندوة الوطنية الأولى حول طعوم الغشاء الأمنيوسي والتعقيم الإشعاعي بين الواقع والتطبيق في قسم تكنولوجيا الإشعاع في هيئة الطاقة الذرية بتاريخ 2019/7/22، وكانت بمثابة نقطة البداية في مسيرة نقل موضوع استعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي في المعالجات الطبية من مجال البحث والدراسة إلى حيز التطبيق، وكمخرجات لهذه الندوة تم تشكيل لجنة وطنية بقرار من السيد الدكتور المدير العام لهيئة الطاقة الذرية لوضع الخطوات التنفيذية والواجبات المترتبة على كل طرف وصولاً إلى الاستثمار الأمثل للموارد والخبرات المتاحة، حيث ضمت اللجنة في عضويتها ممثلين عن هيئة الطاقة الذرية ووزارة الصحة ووزارة التعليم العالي والبحث العلمي وإدارة الخدمات الطبية، وقد نتج عن نشاط هذه اللجنة صياغة دليل الجودة والإجراءات العيارية ونظام جودة وصياغة مراحل العمل وتحديد الواجبات المترتبة على كل طرف من الجهات المشاركة في اللجنة للوصول إلى منتج نهائي يرقى في الجودة إلى المستوى الذي وصل إليه في الدول الأكثر تطوراً، وتم الحصول على ترخيص من وزارة الصحة لإنتاج طعوم الغشاء الأمنيوسي في قسم تكنولوجيا الإشعاع في هيئة الطاقة الذرية، كما تم الحصول على السماح من لجنة أخلاقيات البحث العلمي بإجراء البحوث على استعمال هذه الطعوم في المعالجات البشرية، وتم الحصول على فتوى شرعية من سماحة المفتي العام في الجمهورية العربية السورية بجواز استعمال طعوم الغشاء الأمنيوسي في المعالجات الطبية، ويتم حالياً إنتاج الطعوم في الوحدة وفقاً لإجراءات ضبط الجودة المعتمدة من قبل اللجنة الوطنية

والموثقة في مكتب ضمان الجودة في هيئة الطاقة الذرية الخاصة بشروط تخزين ونقل وتحضير طعوم الغشاء الأمنيوسي ووفقاً للطرق المعيارية المدونة في المراجع العلمية ويتم تعقيم المنتج النهائي من هذه الطعوم بجرع إشعاعية من مرتبة 35 كيلو غراي في محطة تشعيع مستثمرة في قسم تكنولوجيا الإشعاع، وهي محطة روسية الصنع (ROBO, Russia) مستثمرة منذ عام 1996 بنشاط إشعاعي أولي قدره 100 كيلو كوري من الكوبالت 60 المشع 60Co وبتصميم يسمح بزيادة نشاط المنبع ليصل حتى 500 كيلو كوري، ومن المتوقع أن يتم إنتاج هذه الطعوم تجارياً في بداية عام 2022.

المراجع

- Arasteh S, Khanjani S, Golshahi H, Mobini S, Jahed MT, Heidari-Vala H, Edalatkhah H, Kazemnejad S (2020). Efficient wound healing using a synthetic nanofibrous bilayer skin substitute in murine model. Journal of Surgical Research 245: 31-44.
- Chulpanova DS, Kitaeva KV, Tazetdinova LG, James V, Rizvanov AA, Solovyeva VV (2018). Application of mesenchymal stem cells for therapeutic agent delivery in anti-tumor treatment. Front Pharmacol 9: 259.
- Etchebarne M, Fricain J-C, Kerdjoudj H, Di Pietro R, Wolbank S, Gindraux F, Fenelon M (2021). Use of amniotic membrane and its derived products for bone regeneration: A Systematic Review. Front Bioeng Biotechnol 9: 661332.
- Marino-Martiz IA, Martinez-Castro AG, Pena-Martinez VM, Acosta-Olivo CA, Vilchez-Cavazos F, Guzman-Lopez A, Edelmiro PR, Romero-Diaz VJ, Ortega-Blanco JA, Lare-Arias (2019). Human amniotic membrane intra articular injection prevents cartilage damage in an osteoarthritis model. Experimental and Therapeutice 17: 11-16.
- Mimouni M, Trinh T, Sorkin N, Cohen E, Santaella G, Rootman DS, Slomovic, AR, Chan CC (2021). Sutureless dehydrated amniotic membrane for persistent epithelial defects. EJO European Journal of Ophthalmology. DOI: 10.1177/11206721211011354.
- Nagaveni NB, Poornima P, Meghna B, Mathew MG, Soni, AJ (2019). Revascularization of a nonvital, immature permanent tooth using amniotic membrane: a novel approach. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry 12(2): 150–152.
- Paggiaro AO, Menezes AG, Student SN, Ferrassi AD, De Carvalho VF, Gemperli R, Surgery P (2018). Biological effects of amniotic membrane on diabetic foot wounds: a systematic review. Journal of Wound Care Wuwhs Supplement 27(1): S19-S25.
- Rahman MS, Akhtar N, Hasan MZ, Asaduzzaman SM (2019). Human tissue banking in bangladesh: hope for the patients of massive burns, surgical wound and bone associated complications. Int J Burn Trauma 9(2): 23-27.
- Reilly DA, Hickey S, Glat P, Lineaweaver WC, Goverman J (2017). Using dehydrated human _/chorion membrane allgrafts for acut and recontructive bun care. Annals and Plastic Surgery 78(1): s19-s26.
- Rozaliya H, Yani Z, Georgi M, Davide B, Alexander O, Iva P (2021). Comparison of amniotic membrane transplantation with and without cultured limbal epithelium for persistent corneal ulcers. Biotechnology and Biotechnological Equipment 35(1): 739-745.
- Stahl A, Yang YP (2020). Regenerative approaches for the treatment of large bone defects. Tissue Eng. Part B Rev. DOI: 10.1089/ten.TEB.2020.0281.
- Tavakoli S, Klar AS (2021). Bioengineered skin substitutes: advances and future trends. Appl Sci 11: 1493.
- Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N et al. (2018). Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. Int J Med Sci 15: 36–45.

تأليف: **د. محفوظ البشير**، قسم تكنولوجيا الإشعاع، هيئة الطاقة الذرّية السورية.