المجلة الطبية العربية

Arab Medical Journal

المجلد (7) العدد (1) (2024):1– 20

Vol. (7) No. (1) (2024): 1 -20

المجلة الطبية العربية
تصدر عن نقابة أطباء سورية

الغشاء الامنيوسي البشري في سورية بين الواقع النظري والتطبيق العملي

د. محفوظ مصطفى البشير

قسم تكنولوجيا الإشعاع في هيئة الطاقة الذرية، سورية، دمشق/ صندوق بريد 6091

الخلاصة

يستخدم الغشاء الامنيوسي كمادة حيوية في العديد من العمليات الجراحية، ويتفوق بخصائصه ومواصفاته على المواد الشائعة. ويستعمل الغشاء الامنيوسي البشري في العديد من التطبيقات خلال السنوات المائة الماضية، بكميات كبيره جداً في العديد من المجالات الطبية. يتمتع الغشاء الأمنيوسي البشري بخصائص ومواصفات طبيعية لعل من أهمها الرقة والنعومة وخفة الوزن واللدانة، وبأنه مصدر للخلايا الجذعية، وعجزه على توليد المضاد، وتأثيراته المضادة للالتهاب، والمضادة للميكروبات وتمتعه بالمرونة، والتكلفة المنافسة، وتوفره، وقدرته على إفراز عوامل النمو، وسهولة استخدامه وتخزينه، وسلامة استخدامه في العلاجات الطبية المختلفة. ويحتاج إلى تطوير وسائل وطرائق تخزين حديثه للمحافظة على خصائصه الحيوية لأطول فترة زمنيه ممكنة. تمتلك طعوم الغشاء الامنيوسي القدرة على ترميم الجروح، ومن التطبيقات المبكرة للغشاء الامنيوسي هو عندما تبين وجود فوائد له في معالجة التقرحات، والحروق، والأضرار الجلدية، ومنذ النصف الثاني من القرن العشرين، يستخدم أيضاً التطعيم الذاتي من النسيج الامنيوسي والنسيج المشيمي في معالجة الجروح العصبية المزمنة، وأضرار العين السطحية، والطفرة، واعتلالات الملتحمة، في طب الأسنان، وفي الجراحة العصبية. لقد كان الهدف من هذه الراجعة الممنهجة عرض وتقييم فوائد استعمال الغشاء الامنيوسي والمنتجات المشتقة عنه في المعالجات الطبية المختلفة في سورية. حيث تم في هذه المراجعة عرض النماذج التجارية المتاح من طعوم الغشاء الامنيوسي والتطبيقات الطبية المحضر لأجلها. يحضر الغشاء الامنيوسي في سورية باسم الامنيوغرافت القابل للاستخدام بهدف معالجة نماذج مختلفة من الاعتلالات العينية والعظمية والجراحة العامة، ومعالجة الحرق والجروح وتقرحات القدم السكرية. وتناولت الورقة أيضا إمكانية تطوير الامنيوغرافت ليصبح مناسباً لمعالجة اعتلالات أخرى. وأخيراً فان هذا العرض ربما يكون مناسبا لان يكون ورقة عمل ودليل عمل لكل من يرغب التحري عن مزيد من هذه التطبيقات العملية في المستقبل.

الكلمات المفتاحية: الغشاء الامنيوسي، الامنيوغراف، التطبيقات الطبية، سورية، شفاء الأضرار.

حقوق النشر: المجلة الطبية العربية - سورية
https://journal.syrma.org.sy

Human amniotic membrane in Syria reality and application

Mahfouz Mustafa Al-Bachir
Radiation technology department, atomic energy commission, Syria Damascus P.O. Box 6091

Abstract

Human amniotic membrane (HAM) has been used as a biomaterial in various surgical procedures and exceeds some qualities of common materials. HAM has been used clinically in a variety of applications for over the past 100 years and produced a significant amount of data in multiple areas of medicine. The amniotic membrane natural properties, including: elastic, flexibility, stem cells source, lack of anti-genicity, anti-inflammatory, antimicrobial, cost effectiveness, and availability, secretion of growth factors provide an easy to use, safe option for various medical applications. There is need to develop a method for storage of amniotic membrane which can retain the biological properties and as well have long shelf life too. HAM grafts have some therapeutic potential for wounds healing. Early application of amniotic membrane turned out as beneficial in healing ulcers, burns, and dermal injuries. Since the second half of the 20th century, the autotransplants of amniotic/chorion tissue have been also used for the treatment of chronic neuropathic wounds, cornea surface injuries, pterygium and conjunctivochalasis, and dental and neurosurgical applications. The objective of this systematic review was to assess the benefit of using AM and amniotic membrane-derived products for various medical applications in Syria. This review presents the common commercially available HAM substitutes and their clinical use. HAM is prepared in Syria as AmnioGraft. This AmnioGraft is intended for homologous use and can be used in a variety of ophthalmic, surgical, burn, diabetic ulcer, and wound covering applications. Moreover, we discuss different Amniograft substitute developments to meet different criteria for optimal burn, orthopedic, ulcer healing, and other medical application. Finally, this overview could be considered as a position paper to guide investigators to fulfill all the identified criteria in the future.

Keywords: amniotic membrane, AmnioGraft, medical applications, Syria, injury healing.

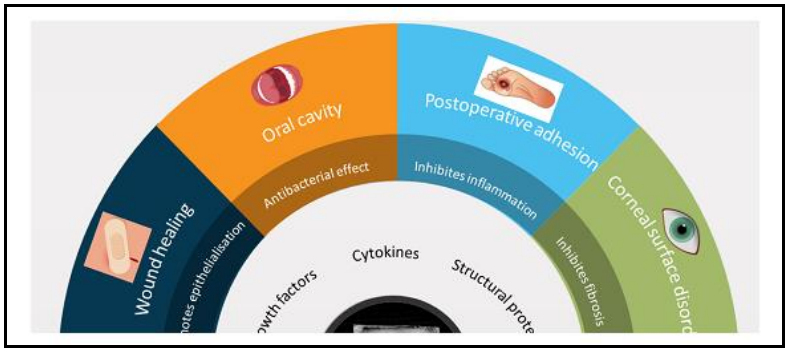
1- لمحة تاريخيه

تعرف الإنسان على الغشاء الامنيوسي Aminotic membrane، بكل ما يتمتع فيه من خصائص ومواصفات فريدة من نوعها، في البنية التشريحية والمكونات الأساسية، والتي تجعل منه مكونا متميزا في تركيبته، وفي مواصفاته الوظيفية وخصائصه العلاجية للعديد من الإصابات والحالات المرضية، حيث يتكون الغشاء الامنيوسي من عدة طبقات، تتمثل في النسيج الظهاري Epithetical tissues، والغشاء القاعدي Basement layer، والطبقة الصماء Compact layer، وطبقة الخلايا الليفية Fibroblast layer، والطبقة الاسفنجيه Spongy layer، ويدخل في تركيبها عدد كبير من الخلايا الجذعية، وخلايا النسيج الأوسط (الخلايا الميزانشيمية) الضامه، وخلايا الطهارة، والخلايا الجنينية الشبيهة بالخلايا الجذعية، والخلايا المولدة، وعلى تجمع ثانوي من الخلايا المتعددة النشاط [1-3].

وتحتوي الخلايا المكونة للنسيج الامنيوسي على مكونات مغذيه، ومركبات غير مولده للمناعة، وعلى عوامل نمو، و كولاجينات، وسيتوكينينات، وبروتينات، وكربوهيدرات، ودهون، وهرمونات، ولامينين، ولاستين، وفيبرونكتين، وبروتيوغليكا، والنيدوجينات Nidogens، والبرلسان Perlecan، والاغرين Agrin، وعلى مجموعة من المركبات والمكونات التي لها علاقة مباشرة بالتأثير العلاجي للغشاء الامنيوسي، بما في ذلك الانزيمات المعنية باصطناع البوستاغلاندين Prostaglandin synthesis، كأنزيمي الفوفسفوليباز، والسيكلو اكسجيناز [4-6].

ويتمتع الغشاء الامنيوسي بعدة مزايا وظيفية لعل من أهمها: انه مصدر للخلايا الجذعية، وعجزه على توليد الضاد، وتأثيراته المضادة للالتهاب، والمضادة للميكروبات، وتمتعه بالمرونة، والتكلفة المنافسة والفعالة، وسهولة الحصول عليه بوفرة، وسهولة استخدامه، وتخزينه، وقدرته على إفراز عوامل النمو. [7-9].

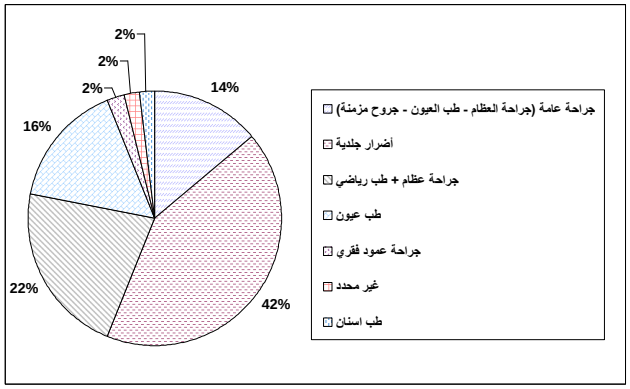
ويمكن الاستفادة من هذه التوليفة من المكونات والخصائص والمواصفات الوظيفية، التي يتمتع فيها الغشاء الامنيوسي البشري، في المعالجات العينية، وفي معالجة الجروح، والحروق، والتقرحات المزمنة، وفي جراحة اللثة، وترميم ملتحمة العين، وفي معالجة تقرحات القدم السكري، ومعالجة الالتهابات العظمية، وترميم الأعصاب، وفي المعالجات السنية، والنسائية، والبولية، والتجميل، وفي معالجة العديد من الاعتلالات الصحية الأخرى، عند البالغين والأطفال على حد سواء. دون وجود محددات أخلاقيه ربما تعيق هذا الاستعمال [10-14] (الشكل 1).



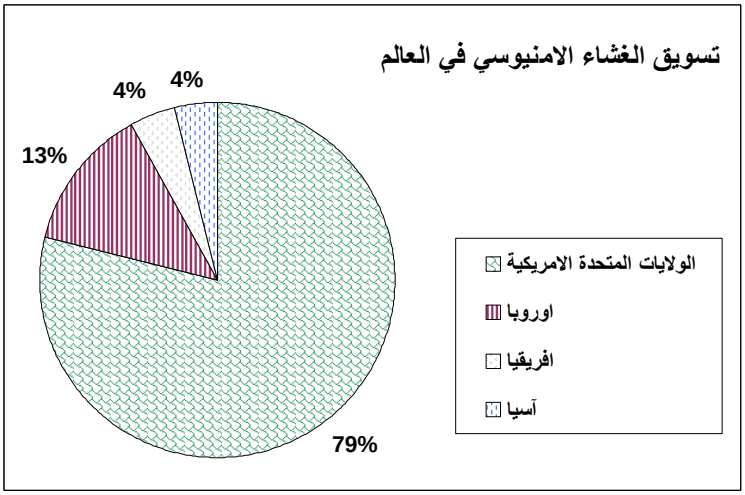
الشكل (1). المكونات الأساسية والخصائص الوظيفية للغشاء الامنيوسي واستخداماته الطبية الممكنة

وفي دراسة إحصائية عن توزع استخدام طعوم الغشاء الامنيوسي المتداولة عالميا على المعالجات الطبية المحضر لأجلها، فقد أتت معالجة الأضرار الجلدية باستخدام طعوم الغشاء الامنيوسي في المرتبة الأولى وبنسبة تصل إلى 42 %، ليأتي بعدها وفي المرتبة الثانية استخدام هذه الطعوم في الجراحة العظمية والطب الرياضي بنسبة تصل إلى 22 %، وفي المرتبة الثالثة استخدام الطعوم في المعالجات العينية بنسبة تصل إلى 16 %، وفي المرتبة الرابعة استخدام الطعوم في الجراحة العامة وبنسبة تصل إلى 14 %، ليأتي في المرتبة الخامسة والأخيرة استخدام الطعوم في جراحة العمود الفقري، وفي طب الأسنان، وفي معالجات أخرى غير محددة، وبنسبة من مرتبة 2 % لكل حالة علاجية من هذه الحالات الثلاث (الشكل 2) [15].

وقدرت قيمة مبيعات طعوم الغشاء الامنيوسي في عام 2017 عالميا بحوالي 2.26 مليار دولار أمريكي، ويتوقع أن تصل قيمة هذه المبيعات في عام 2025 إلى حوالي 5.81 مليار دولار أمريكي، معظمها يباع في أسواق الولايات المتحدة الأمريكية وبنسبة تصل إلى (79%)، يليها أوربا التي تصل حصة المبيعات في أسواقها إلى 13%، وتأتي في المرتبة الثالثة والأخيرة كل من أسيا وأفريقيا وبنسبة مبيعات من مرتبة 4% في أسواق كل قارة من هاتين القارتين من مجمل المسوق عالميا (الشكل 3) [16].



الشكل (2) النسب المئوية لتوزع استعمال طعوم الغشاء الامنيوسي قي المعالجات الطبية المختلفة



الشكل (3) النسب المئوية لتوزع المسوق من طعوم الغشاء الامنيوسي قي العالم

2- التجربة السورية في تحضير طعوم الغشاء الامنيوسي

أدرج موضوع دراسة واختبار الغشاء الامنيوسي البشري، واستخدامه في تحضير الطعوم القابلة للاستخدام، وتعقيم الطعوم المحضرة من الغشاء الامنيوسي بالأشعة المؤينة ضمن محاور عمل قسم تكنولوجيا الإشعاع في هيئة الطاقة الذرية في عام 2006، باعتباره أحد التطبيقات الممكنة لتكنولوجيا الإشعاع، وتم تحضير نماذج تجريبية من هذه الطعوم وتعقيمها بالأشعة، واختبار خصائصها وميزاتها، والتحقق من جودة تحضيرها وتعقيمها في مخابر القسم، وتم اختبار الطعوم المحضرة والمعقمة بالأشعة سريريا في المشافي والعيادات الحكومية. وتم تدوين نتائج التحاليل ألمخبريه والاختبارات ألسريريه لهذه النماذج من طعوم الغشاء الامنيوسي في تقارير علمية موثق أصولا. وكانت مخرجات الندوة الوطنية العلمية الأولى التي أعلنت عنها هيئة الطاقة الذرية، وعقدت في شهر تموز من عام 2019 بمثابة نقطة البدء وحجر الزاوية في مسيرة نقل هذه التقانة من نطاق الدراسة والبحث العلمي، إلى حيز التطبيق العملي، والتي كان من أهم مخرجاتها تشكيل لجنة وطنية، لطعوم الغشاء الامنيوسي ولجنة فنية لاختبار إمكانية استخدام هذه الطعوم في المعالجات الطبية المختلفة، وضمت هذه اللجان في عضويتها ممثلين عن هيئة الطاقة الذرية، ووزارة الصحة، ووزارة التعليم العالي والبحث العلمي، وإدارة الخدمات الطبية العسكرية، وإدارة الخدمات الطبية في وزارة الداخلية. حيث كانت المهام الأساسية لهذه اللجان، وضع الخطوات التنفيذية والواجبات المترتبة على كل طرف، وصولا إلى الاستثمار الأمثل للموارد والخبرات المتاحة لدى الأطراف المشاركة، والواجبات المترتبة في تحضير وإنتاج واستطبابات الغشاء الامنيوسي البشري، وكان من أهم مخرجات التوصيات التي تم توثيقها في محاضر اجتماعات هذه اللجان: تشكيل مجموعات عمل ميدانية، وتدريب العناصر الفنية في هذه المجموعات من قبل العناصر الفنية العاملة في قسم تكنولوجيا الإشعاع، والتي سبق وان تم تدريبها خارجيا،

ونفذ التدريب بإشراف مباشر من قبل أعضاء اللجنتين الوطنية والفنية، وقامت اللجنة الوطنية لطعوم الغشاء الامنيوسي بصياغة كافة إجراءات ووثائق ضبط الجودة المتداولة عالميا واعتمادها أصولا وتوثيقها في مكتب ضمان الجودة في هيئة الطاقة الذرية. وتجهيز وحدة لإنتاج طعوم الغشاء الامنيوسي البشري الجاف والمعقم بالأشعة [17].

3- الامنيوغرافت المحضر في وحدة الإنتاج في قسم تكنولوجيا الإشعاع وخصائصه العلاجية

يتم إنتاج طعوم الغشاء الامنيوسي البشري الجاف والمعقم بالأشعة، في وحدة إنتاج طعوم الغشاء الامنيوسي في قسم تكنولوجيا الإشعاع في هيئة الطاقة الذرية، على مستوى تجاري كمنتج مرخص بمسمى الامنيوغرافت بثلاث قياسات، 2 X 2 سم لمعالجة الاعتلالات العينية، و 5 X 5 سم لمعالجة تقرحات القدم السكري والخشكركا وتقرحات الفراش، و 10 X 10 سم لمعالجة الحروق والجروح والتقرحات العامة، ويمكن استخدام هذه الطعوم أيضا في معالجة اللثة ومعالجة الالتهابات العظمية وترميم الأعصاب والمعالجات السنية والنسائية والبولية وفي جراحة التجميل..... (الشكل 4)، وتم تنفيذ تحاليل مخبريه واختبارات سريريه على استخدام المنتج النهائي من هذه الطعوم (الامنيوغرافت) من قبل باحثي الهيئة والأطباء الاختصاصيين، وطلاب الدراسات العليا، وبإشراف أساتذه جامعيين مختصين في هذا المجال، في معالجة الأضرار المحضر لأجلها، وفي الأقسام المختصة في مشفى تشرين العسكري وفي مشفى العيون الجراحي بدمشق، وفي مشفى الزهراوي، وفي مشفى دمشق (المجتهد)، وفي مشفى المواساة، وفي مشفى الأسد الجامعي، وفي مشفى التوليد الجامعي بدمشق، وفي مشفى درعا الوطني، وفي مشفى العباسيين، وفي مشافي وعيادات طبية أخرى [15].

وحددت الخصائص العلاجية للامنيوغرافت، والتي تمت ملاحظتها وتدوينها من قبل الأطباء الاختصاصيين من مختبري ومستخدمي هذه الطعوم في المعالجات الطبية المختلفة [17]. والتي تضمنت:

- تسريع عملية شفاء الحروق والجروح والتقرحات.
- ترميم خلوي مع إغلاق سريع للمساحة المتضررة.
- توظيف الخلايا الجذعية اللحمية (البازانشيمية)
- المساعدة في تشكيل الروابط السريرية.
- تسريع عملية تزويد المكان المتضرر بالدم.
- حماية الجزء المصاب من العدوى الخارجية.
- منع إعادة ظهور الالتهاب.
- منع تشكل الندب وحدوث الالتهاب.
- الحد من فقد السوائل وحماية الجزء المصاب من الجفاف.
- خفض فقد البروتينات .
- امتصاص الإفرازات الزائدة.
- التخفيف من شدة الألم.

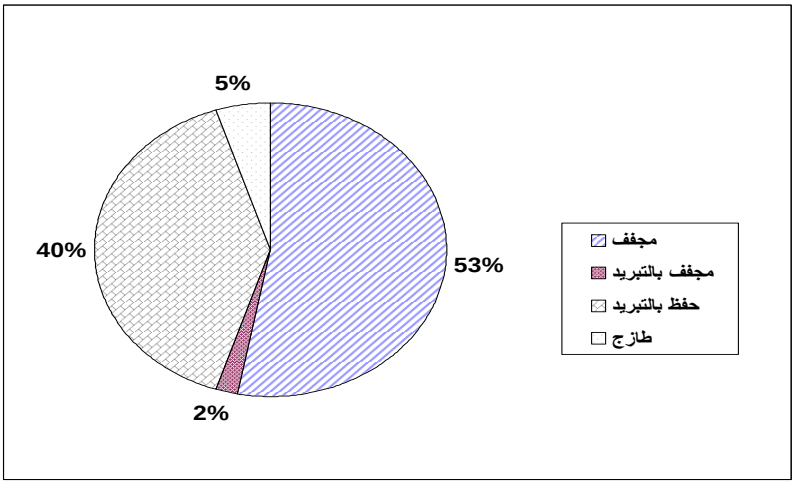
الشكل (4). الشكل النهائي المغلف لطعوم الغشاء الامنيوسي الجاف والمعقم بالاشعة (الامنيوغرافت)

4- المبررات الفنية لتحضير الامنيوغرافت بالشكل الجاف

يشار في الأدبيات العلمية إلى إمكانية استعمال الغشاء الامنيوسي الطري (الطازج) Fresh في الأعمال الجراحية وفي المعالجات الطبية، ويتميز الشكل الطري (الطازج) من الغشاء الامنيوسي بسهولة الاستعمال من قبل الطبيب المعالج، واحتفاظه بمجمل الخصائص الحيوية والوظيفية، التي قد تتأثر عند تعرضها لأي تدخل إضافي خلال عمليات التحضير أو المعالجة أو التسويق أو التداول، ومن محددات استخدام الغشاء الامنيوسي (الطري) طازجا هو احتمال انتقال الأمراض المعدية من الأم المتبرعة إلى الشخص المستقبل، وصعوبة الاحتفاظ بالغشاء الطازج لفترة زمنية طويلة، وصعوبة نقله إلى مكان بعيد حيث تكون الحاجة ماسه إليه. وعليه كان لزاما على المهتمين باستثمار هذه التقانة إيجاد الوسيلة الكفيلة بحفظ الغشاء الامنيوسي بالخصائص التي يتمتع فيها لأطول فترة زمنية ممكنة، وبالأسلوب الذي يضمن المحافظة ما أمكن على الخصائص الفيزيائية والكيميائية والحيوية التي يتمتع فيها، وبما يسمح بنقله من مكان تحضيره إلى المكان الذي نكون الحاجة ماسة إليه [15].

يذكر في الأدبيات العلمية عدد من الطرائق التي يتم استخدامها في معالجة الغشاء الامنيوسي الطازج، للحفاظ عليه صالحا للاستخدام في المعالجات الطبية لأطول فترة زمنية ممكنة، ومحافظا ما أمكن على اغلب ما يملكه من خصائص علاجية. ومن الطرائق المتبعة في معالجة الغشاء الامنيوسي بهدف الحفظ: التجفيف الحراري Heat dried، والتجفيف البارد Freeze dried، والحفظ بالغليسيرول البارد Col glycerol، والتبريد العميق أو التجميد Cryopresved or frozen. وتشير البيانات المدونة في المراجع العلمية إلى أن 53% من مجمل المنتج عالميا من طعوم الغشاء الامنيوسي يحفظ بطريقة التجفيف الحراري، و 40% يحفظ بطريقة التبريد، و 5% بحفظ بالتجفيد (التجفيف المبرد)، و 2% يستعمل طازجا Fresh (الشكل 5)، وتتمتع كل طريقة من طرائق الحفظ هذه بمزايا ومساوىء، مع وجود اختلاف في المدد الزمنية التي يمكن أن تحفظ فيها هذه الطعوم مع احتفاظها

بخصائصها الحيوية، وتختلف كلف الحفظ لهذه الأغشية باختلاف الطريقة المتبعة في الحفظ والتخزين [16].



الشكل (5). النسب المئوية لتوزع الكمية المحفوظة من طعوم الغشاء الامنيوسي حسب الطرائق المعتمدة في التخزين عالمياً.

ومن بين طرائق الحفظ المعتمدة عالميا والمشار إليها في الأدبيات العلمية، فقد تم اختيار طريقة الحفظ بالتجفيف الحراري في تحضير الامنيوغرافت السوري، باعتبارها طريقة سهلة، وواسعة الانتشار عالميا، ومنخفضة التكاليف، وفعالة في المحافظة على الخصائص الحيوية والعلاجية للغشاء الامنيوسي، وإمكانية حفظ الطعوم المحضرة بهذه الطريقة لفترات زمنية طويلة (تصل إلى خمس سنوات)، ولا تحتاج الطعوم المنتجة بهذه الطريقة إلى شروط حفظ وتخزين خاصة بعد التحضير وخلال مراحل التداول والتسويق. وعليه فقد استحوذ الامنيوغرافت كغشاء أمنيوسي بشري جاف ومعقم بالأشعة، على عدة مزايا لعل من أهمها الدور البارز الذي لعبة، والذي اهله لان يكون احد الوسائل المساعدة في تحقيق الأمن الصحي في سورية، لتحضيره بجودة عالية ومنافسة لما هو متوفر في الأسواق العالمية، ولتوفره في كل الأوقات على مدار العام (دون وجود شروط خاصة بالحفظ)، ولسهولة نقله إلى أي مكان تكون الحاجة أليه ضمن أراضي الجمهورية العربية السورية وخارجها (دون الحاجة إلى أي شروط خاصة في النقل)، ولتوفره في السوق المحلية بأسعار مقبولة نسبيا عند المقارنة بأسعار المنتج المستورد، وما يترتب على ذلك من وفر مادي على الفرد من خلال خفض تكاليف العلاج، وعلى الدولة من خلال الوفر المحقق من القطع الأجنبي اللازم لاستيراد مثل هذه الطعوم في حال عدم توفرها محليا[15].

5- تطوير منتجات الامنيوغرافت وتحسين خصائصها العلاجية

بالرغم من النتائج الجيدة التي حققها الامنيوغرافت، بعد إخضاعه لجملة من الاختبارات السريرية التي نفذت عليه في المشافي والعيادات الحكومية، ومشافي وعيادات القطاع الخاص، والسمعة الحسنة التي اكتسبها بعد إخضاعه للاختبار وطرحه للتداول، بدلالة أراء الأطباء الاختصاصيين منفذي هذه الاختبارات، واستجابة للآراء والمتطلبات الراجعة من قبل مستخدميه ومختبريه،

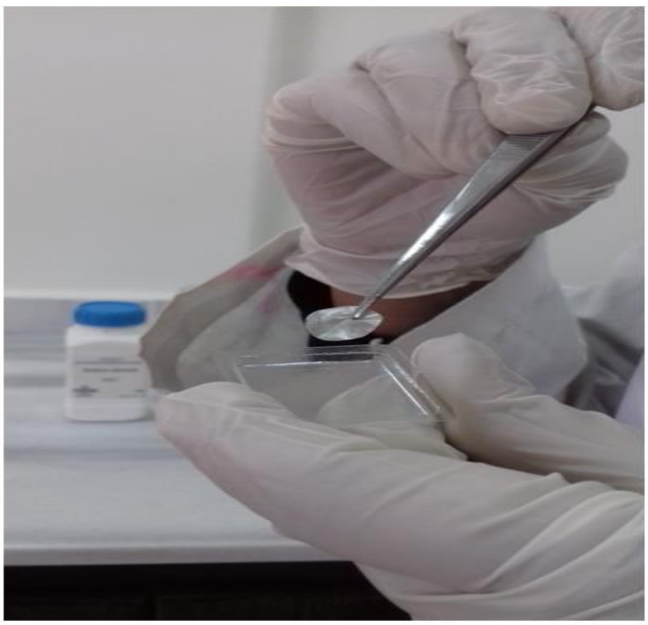
وكنتيجة للتفاعل الايجابي من قبل مجموعة العمل في وحدة إنتاج وتحضير الامنيوغرافت مع هذه الآراء والأفكار الراجعة من قبل المستخدمين والمستثمرين، من الأطباء الاختصاصيين، حول هذا المنتج المحلي الجديد، والذي اعتبر دافعا ومحرضا لمجموعة التحضير على تطوير منتجها ليبقى دائما في الصدارة من حيث قدرته على تلبية الحاجات والمتطلبات. فقد قامت مجموعة العمل في وحدة التحضير والإنتاج في قسم تكنولوجيا الإشعاع بإدخال بعض التعديلات على أسلوب تحضير الامنيوغرافت، بما يلبي رغبات ومتطلبات الأطباء المعالجين، وبما يحقق تحسين وتطوير جودة المنتج النهائي، ويزيد من فاعلية العلاج فيه وسهولة استخدامه، ويجعله منتجا منافسا لما هو محضر في الدول الأكثر تطورا والموجود في الأسواق العالمية، حيث تمثلت التعديلات التي أدخلت على المنتج، بعد مرور اقل من عام واحد على دخوله في الإنتاج على مستوى تجاري واختباره على مستوى واسع بالاتي: (1) تعديل شكل الامنيوغرافت الرباعي الأضلاع المخصص لمعالجة العيون، ليصبح شكلا دائريا ينسجم وشكل العين، ويسهل من عملية لصق وتثبيت الغشاء على السطح الخارجي للعين؛ (2) عزل السائل المخاطي اللاصق الموجود بين الغشاء الامنيوسي والغشاء المشيمي، وتجفيفه وتحويله إلى مسحوق جاف يمكن اعادة استخدامه كلاصق، او تحويله الى معلق قابل للحقن في العين أو في أي عضو مصاب اخر؛ (3) إنتاج امنيوغرافت مضاعف الطبقة لزيادة الفاعلية العلاجية في حالات الإصابة الشديدة، والتي تحتاج عادة إلى تكرار استخدام الغشاء الامنيوسي في عملية العلاج لأكثر من مرة، وسهولة تمييز السطح المقابل للجنين من الغشاء عن السطح الملتصق بالمشيمة، باعتبار أن كلا الوجهين في الامنيوغرافت المحضر بطبقتين سيكون بمثابة الوجه المقابل للجنين؛ (4) تحويل الأجزاء والقصاصات الزائدة من طعوم الغشاء الامنيوسي الجاف إلى مسحوق يمكن إدخاله في تحضير المراهم والمعلقات التي يمكن استخدامها في عمليات العلاج السريع والتجميل حقنا أو دهنا؛ (5) إنتاج نماذج جديدة كبيرة الحجم من الامنيوغرافت (15 X 20 سم و 15 X 25 سم) لاستخدامها في معالجة الحروق الواسعة الانتشار على سطح الجلد، بحيث يتم تثبيت كامل الغشاء على الحامل وتجفيفه وتغليفه تغليفاً مضاعفاً وتعقيمه بالأشعة (الشكل 6) [15].

الشكل (6). النماذج المطورة من الامنيوغرافت المنتج في وحدة الإنتاج في قسم تكنولوجيا الإشعاع

5-1- تحضير الامنيوغرافت بشكل دائري لاستخدامه في المعالجات العينية

يفضل أطباء العيون استخدام الشكل الدائري للامنيوغرافت والذي ينسجم مع شكل حدقة العين، وعليه فقد أخذت مجموعة التحضير في وحدة إنتاج الامنيوغرافت هذه الرغبة بالحسبان، بتحضير الطعوم الخاصة بمعالجة العيون بشكل دائري (الشكل 7)، وسيحقق هذا التطوير والتحسين سهولة في زرع الطعم في العين، من خلال إعطاء فرصة وخيار لان يقوم الطبيب المعالج بتحميل الامنيوغرافت على عدسة عينية (دائرية الشكل)، أو على إطار أو حلقة دائرية الشكل (البروكيرا)، ليقوم بعد ذلك بتثبيت الامنيوغرافت مع الحامل على السطح المصاب للعين بالوسيلة التي يراها مناسبة. ويشار في الأدبيات العلمية إلى إمكانية استخدام أدوات وتجهيزات خاصة بتثبيت طعوم الغشاء الامنيوسي كالبروكيرا ProKera، وذكر في هذه الأدبيات مزايا استخدام هذه الوسائل والتجهيزات التي يمكن باستخدامها الاستغناء عن العمل الجراحي [18-20]. ويشار في الأدبيات العلمية أيضاً إلى أسلوب جديد في استخدام العدسات اللاصقة، يعرف بتقانة العدسات اللاصقة غير الجراحية "Sutureless contact lens sandwich technique," والتي يتم فيها وضع الغشاء الامنيوسي بين عدستين لاصقتين، بحيث يتم قص وتفريغ العدسة الداخلية لتصبح على شكل إطار Ring، واعتبرت هذه الطريقة المركبة تقانة آمنه وسليمة في معالجة الاعتلالات العينية [21].

وتم اعتماد تحضير الشكل الدائري بقطر 12 مم لمعالجة القرنية، و2 مم لمعالجة الشبكية، وبحيث يكون السطح الملتصق بالمشيمة إلى الخارج لتسهيل عملية التصاق الطعم من إحدى الوجهين بسطح العين، وسهولة التصاق الجانب الأخر بالعدسة اللاصقة [15].



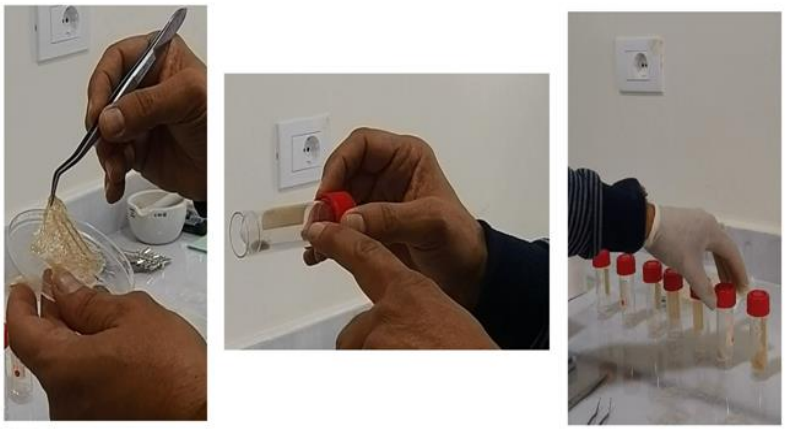
الشكل (7). النموذج الدائري من الامنيوغرافت المحضر للاستطبابات العينية

5-2- استخلاص المادة اللزجة الموجودة بين الغشاء الامنيوسي والغشاء المشيمي وتجفيفها وتحويلها إلى مسحوق

طرح بعض أطباء العيون من مختبري الامنيوغرافت، إمكانية لصق الطعم على سطح العين كبديل عن العمل الجراحي، الذي يتطلب تثبيت الطعم بقطب (خياطة)، وهو الأسلوب المتبع غالبا في عمليات الزرع. وقد قامت مجموعة تحضير طعوم الغشاء الامنيوسي في قسم تكنولوجيا الإشعاع بالتفاعل إيجابا مع هذا الطرح، حيث قامت بفصل السائل المخاطي اللزج الموجود بين الغشاء الامنيوسي والغشاء المشيمي، باعتباره مادة لاصقة طبيعية تؤمن الربط بين الغشاءين، وتم تجفيف هذه المادة المخاطية اللزجة، وتحويلها إلى بودرة يمكن حفظها بسهولة لفترة زمنية طويلة، ويمكن إعادة استخدامها في أي مجال طبي بعد تحويلها إلى معلق في السائل المناسب (الشكل 8)، وسيتم اختبار إمكانية استخدام هذا المستحضر الجديد في العلاجات الطبية الأخرى، التي يتوقع ان يكون لاستخدامها تأثيرا ايجابيا في شفائها، وأشارت نتائج الاختبارات ألسريريه الأولية المنفذة على هذا المستحضر في مستشفى العيون الجراحي في دمشق من قبل أطباء اختصاصيين، إلى إمكانية استخدامه في تثبيت الامنيوغرافت على سطح العين، باعتبار أن الوظيفة الطبيعية لهذه المادة اللزجة هو تامين الالتصاق المتوازن بين الغشاء الامنيوسي والغشاء المشيمي، كما أشارت نتائج هذه الاختبارات إلى إمكانية تحويل هذا المستحضر إلى معلق قابل للحقن أو القطر (قطرة عينية) في العين أو في أي مكان أخر مصاب للاستفادة من خصائصه العلاجية، حيث كانت نتائج هذه الاختبارات ايجابية من حيث إمكانية استخدام هذا المستحضر الطبي كمادة لاصقة، أو حقنه في العين بعد تحويله إلى معلق قابل للحقن، ويتوقع أن يكون لهذا

المستحضر استخدامات طبية واعدة في مجال معالجة الأضرار العينية، وفي معالجات طبية أخرى حسب رأي من اختبره من الأطباء المختصين [15].

جرت العادة أن يتم استخدام طعوم الغشاء الامنيوسي في معالجة الاعتلالات العينية بعمل جراحي، يتضمن تثبيت الطعم على سطح العين بقطب جراحية أي بالخياطة الجراحية Suturing. ويتسبب العمل الجراحي (الخياطة الجراحية) عادتا في إحداث الم Pain وإزعاج Discomfort شديدين للمريض يستمر حتى بعد تنفيذ العمل الجراحي Postoperative [22]. ويمكن أن يتسبب العمل الجراحي في إحداث تداعيات ومضاعفات جانبية تتمثل في الرضوض Trauma وتشكل ندب مكان القطب Suture abscesses [23,24]، وحدوث العدوى Infections [25,26]، وتشكل التورم الحبيبي Granuloma formation [27]، والتنكرز النسيجي الموضعي Tissue necrosis [28]، إضافة لذلك فان الأضرار الناتجة عن القطب يمكن أن تقلل من النتائج الايجابية للعمل الجراحي بسبب الأضرار التي تسببها عملية القطب، والتي ينتج عنها أحيانا تداعيات التهابيه Inflammatory effect [29]، لأجل كل ذلك كان هناك ضرورة للبحث عن تقانه أخرى، كبديل عن العمل الجراحي لتجاوز الأضرار المشار إليها أعلاه، ومن الخيارات المطروحة استعمال مواد لاصقة كالسيانو اكريلات cyanoacrylate glue [30].



الشكل (8). مراحل تحضير المستحضر الجاف من المادة اللزجة الموجدة بين الغشاء الامنيوسي والغشاء المشيمي

5-3- تحضير طعوم من الامنيوغرات مضاعف الطبقات

أشار بعض الأطباء إلى وجود صعوبة في التمييز بين الوجه المقابل للجنين من الطعم والوجه الملتصق بالمشيمه في الامنيوغرافت، للالتزام بتنفيذ ما ورد في بعض الأدبيات العلمية من ضرورة التأكد من زرع الطعم بحيث يلتصق الوجه اللمقابل للجنين مع السطح المصاب، كما أشار بعض الأطباء إلى وجود ضرورة في بعض الأحيان إلى استخدام الامنيوغرافت بأكثر من طبقة، أو لإعادة استخدام الطعم لأكثر من مرة لزيادة فاعلية العلاج في الإصابات الشديدة. ويشار في الأدبيات العلمية إلى ضرورة استخدام طعوم الغشاء الامنيوسي بأكثر من طبقة Multiple

layers من اجل معالجة التقرحات Ulcers أو الثقوب Perforation العميقة والشديدة في العين [31]. وأشير في تقارير أخرى إلى إمكانية استخدام طعوم الغشاء الامنيوسي بطبقتين تكون الطبقة الداخلية بمثابة الطعم Acting as graft والطبقة الخارجية بمثابة الغطاء acting as a patch وفي هذه الحالة يتوقع وينتظر ان يتم نمو وتطور Grow الخلايا الظهارية Epithelium بين الطبقتين [30.32]. ومن اجل تجاوز كلا الإشكالين المطروحين من قبل الأطباء الاختصاصيين في المشافي السورية، فقد قامت مجموعة العمل في وحدة إنتاج طعوم الغشاء الامنيوسي بتحضير الامنيوغرافت بطبقتين، بعملية طي وثني الغشاء الامنيوسي باتجاه الوجه المقابل للمشيمية وبقاء السطح المقابل للجنين كسطح خارجي (الشكل 9). وبذلك نكون قد تجاوزنا إشكالية صعوبة التمييز بين الوجهين للامنيوغرافت (المقابل للجنين أو الملتصق بالمشيمه)، ويصبح كلا الوجهين هما من النموذج الأكثر فاعلية باعتباره الوجه المقابل للجنين، وسيوفر هذا النموذج وقتا وسهولة لعدم وجود حاجة لتثبيت الطبقة الأولى ومن ثم إعادة تطبيق وتثبيت الطبقة الثانية، وما يمكن أن يترتب على ذلك من أخطاء وهدر في الوقت، وسيزيد هذا التعديل من الفاعلية العلاجية لاستخدام الامنيوغرافت. كما تم عملية طي وثني الغشاء الامنيوسي باتجاه السطح الاملس المقابل للجنين وبقاء الوجه المقابل للمشيمية كسطح خارجي، وبذلك نكون قد تجاوزنا إشكالية صعوبة تثبيت الغشاء على السطح الخارجي الرطب والأملس للعين، ليصبح كلا الوجهين هما من النموذج الخشن (المقابل للغشاء المشيمي) القابل للالتصاق بسطح العين بالوجه الأول والعدسة المثبتة للغشاء من الجانب الأخر [15].

الشكل (9). تحضير امنيوغرافت بطبقتين بطي وثني الغشاء باتجاه الوجه المقابل للمشيمية وبقاء السطح المقابل للجنين كسطح خارجي، أو بطي وثني الغشاء باتجاه الوجه المقابل للجنين وبقاء السطح المقابل للمشيمية كسطح خارجي

5-4- إنتاج مسحوق من الغشاء الامنيوسي يمكن إدخاله في تحضير المراهم والمعلقات الممكن استخدامها في المعالجات الطبية والتجميلية

ينتج عن تحضير طعوم الامنيوغرافت بالنماذج المعتمدة في وحدة الإنتاج والمسجلة في وزارة الصحة أجزاء غير مطابقة، وغير قابلة للتشكيل، ولا يمكن الاستفادة منها في إنتاج نماذج نظامية من الامنيوغرافت (وتسمى هذه الأجزاء عادتا بالتشاريك). وقد اجتهدت المجموعة بوضع إجراء يضمن الاستفادة من كل جزء من أجزاء الغشاء الامنيوسي المجفف من خلال طحن مجمل هذه الأجزاء الزائدة وتحويلها إلى مسحوق ميكروني أو حتى نانوي (بودرة) (الشكل 10)، يمكن الاستفادة منها لاحقا في تحضير أدوية أو مستحضرات طبية أو تجميليه، ومن النماذج والإشكال الدوائية التي يمكن انتاجها من هذه المساحيق (الميكرونية أو الثانوية): مراهم تصلح لمعالجة الجروح والحروق الخفيفة في المنزل، ويمكن إدخال المسحوق تحضير جيوب يمكن استخدامها في معالجة الأضرار والاعتلالات الداخلية بما في ذلك القرحه..... [15]. ويمكن إدخال هذه المساحيق في صناعة مستحضرات التجميل الخاصة بالعناية بالبشرة، ويمكن تحويل هذا المسحوق إلى دواء على شكل معلق يمكن حقنة لغايات علاجية من قبل الأطباء المختصين أسوة بما هو متبع في غير مكان من العالم. حيث تم تحضير منتج نهائي بشكل معلق سائل Suspension من مسحوق الغشاء، وأصبح هذا المنتج متداول في الأسواق العالمية منذ عام 2005. واستخدم هذا المنتج لأول مرة في طب العيون، وفي معالجة التقرحات العينية من خلال إعطائه كقطرة عينية بدلا عن العمل الجراحي المتمثل في خياطة الغشاء الامنيوسي على السطح المصاب للعين [33] وبينت نتائج تجارب واختبارات سريريه أخرى، فاعلية وإمكانية استخدام الغشاء الامنيوسي الميكروني المجفف Micronized dehydrated في معالجة التهابات القدم السكرية Diabetic foot ulcers، والتهاب اللفافة الاخمصية Plantar fasciitis، وهشاشة العظام Osteoarthritis (OA)، وبالحد الأدنى من العمل الجراحي وما يترتب عليه من تداعيات [34-37].

أشارت نتائج أعمال منفذه حديثا إلى إمكانية استخدام هذه النماذج الجديدة من منتج الغشاء الامنيوسي بفاعلية في معالجة تجاعيد الوجه [38]. وبينت التطبيقات التجميلية Cosmetic applications، إلى وجود تحسن سريع في تصحيح حالة الشيخوخة التي يمكن أن تظهر على الوجه، بما في ذلك ملء الطيات الأنفية والأخاديد وترهل جلد الجفن تحت الحافة المدارية [39].

الشكل (10). تحضير المسحوق (الميكروني أو النانوي) تحضر الجاف من بقيا وتشاريك الغشاء الامنيوسي

5-5- تحضير وإنتاج نماذج كبيرة من الامنيوغرافت للاستخدام في معالجة الحروق الواسعة

أشار معظم الأطباء الاختصاصيين والفنيين العاملين في أقسام معالجة الحروق إلى وجود حاجة لعدد كبير من الطعوم (الامنيوغرافت) لكل حالة من الحالات الموجودة في القسم أو الشعبة المعنية بمعالجة الحروق، خاصة بالنسبة للحالات التي تعرض جزء كبير من سح الجلد للتضرر بالحرق، باعتبار أن اكبر قياس يمكن إنتاجية في الوحدة هو 10 X 10 سم لا يمكن أن يغطي إلا جزء بسيط من بعض هذه الحالات، وباعتبار أن الكمية التي يمكن تحضيرها في الوحدة بهذه الحجوم التي تعتبر كبيرة نسبيا ضمن منتجات الوحدة هو محدود جدا، ولا يمكن أن يغطي حاجة السوق المحلية في حال الاستمرار بإنتاج هذه النماذج والقياسات فقط، وباعتبار أن وحدة انتاج طعوم الغشاء الامنيوسي ملزمة قانونا بتغطية حاجة السوق المحلية بعد صدور قرار السيد رئيس مجلس الوزراء بمنع استيراد هذه الطعوم وحصر إنتاجها في هيئة الطاقة الذرية. فقد أخذت المجموعة علما بهذا المطلب، وبعد التشاور بين أعضاء المجموعة، فقد تم الاتفاق على وضع آلية عمل تضمن تجاوز هذه الإشكالية، من خلال تحضير نماذج جديدة كبيرة الحجم لتلبية متطلبات العمل الجراحي التجميلي لمعالجة الحروق الكبيرة، والمنتشرة على مساحة واسعة من سطح الجلد، وبإدخال هذا الخيار في سلسلة الإنتاج، سيتم تغطية حاجة السوق المحلية من الامنيوغرافت المخصص لمعالجة الحروق الكبيرة المساحة، من خلال زيادة إنتاجية الوحدة بما يحقق تلبية متطلبات السوق المحلية، وسيتم تحقيق كل ذلك من خلال تثبيت الغشاء الامنيوسي الخام على حامل من البولي اثيلين، بعد تهذية وتشذيبه وإزالة الزوائد غير النظامية، ومن ثم تغليفه تغليفا مضاعفا بحيث يكون التغليف الداخلي شفاف والخارجي عاتم وكتيم، على أن يزود كل غشاء بمخطط على ورق ميليمتري، يبين شكل ومساحة الغشاء الامنيوسي الموجود داخل الغلاف، حيث يسمح هذا المخطط للطبيب بالتعامل مع الغشاء، واقتراح أفضل آلية للقص والتقطيع، بما ينسجم مع حجم وشكل الجزء المتضرر من الجلد، قبل أن يتم فتح الغشاء واستعماله في عملية الترقيع والتطعيم. وباعتبار أن إنتاج هذا النموذج لا يحتاج إلى مزيد من الوقت في القص والتثبيت والتغليف المتبع في تحضير

الطعوم النموذجية، فان ذلك سيسمح بزيادة إنتاجية الوحدة بما يضمن تلبية متطلبات السوق المحلية، بشرط تامين المزيد من الغشاء الامنيوسي الخام التي يتم الحصول عليها عادتا من دور التوليد. والذي أصبح محققا بعد صدور قرار من السيد رئيس مجلس الوزراء يمنع إتلاف المشائم في مشافي القطاع العام قبل العودة إلى هيئة الطاقة الذرية والاستفسار عن حاجتها لهذه المشائم (الشكل 11) [15].

الشكل (11). امنيوغرافتت كبير الحجم محضر في وحدة إنتاج الطعوم والية استخدامه

6 – الاستنتاجات والتوصيات

بينت نتائج الجهود المبذولة من قبل اللجان الوطنية والفنية لطعوم الغشاء الامنيوسي، ونتائج الأعمال العلمية والتقنية المنفذه من قبل مجموعات العمل المشكلة لهذا الغرض. وجود فجوة معرفية كبيرة، بين الواقع الذي هو عليه في سورية وبين ما تم التوصل إليه من نتائج علمية في هذا المجال في الدول الأكثر تطوراً. حيث لم يسجل وجود أي استثمار محلي في تحضير و تداول طعوم الغشاء الأمنيوسي، ولم يسجل أي استخدام واسع ولا حتى مقبول لمثل هذه الطعوم في المعالجات الطبية المختلفة محليا، ولم يلاحظ تداول مثل هذه الطعوم المستوردة من الخارج في الأسواق المحلية، والذي ربما يعود لأسباب عدة لعل من أهمها: عدم توفر الكوادر الفنية المؤهلة والمدربة على التعامل مع هذه التقانة ومخرجاتها، وعجز المنظومة التعليمية عن تلبية متطلبات المجتمع من حيث تزويده بالكوادر الفنية المؤهلة والمدربة على التعامل مع مخرجات هذه التقانة الحديثة، وعجز المنظومة البحثية عن مواكبة التطور العلمي وتلبية متطلبات استثمار هذه التقانة والتنافس في الاستثمار، وعدم وجود قوانين وتشريعات وضوابط تنظم الاستثمار وتضمن استمراره، وعدم وجود البنى التحتية اللازمة للاستثمار، وعدم وجود تناغم بين منظومة الرعاية الصحية والمنظومة الصحية الرسمية، ومنظومة الرقابة على البيئة والصحة، في ضبط الواقع والسيطرة عليه، و تأخر المنظومة الثقافية والإعلامية عن القيام بالدور الايجابي المطلوب، وأخيراً وليس آخراً، نجاح الغزو الدوائي في اختراق الأمن الصحي المحلي، والذي غايته تحويلنا إلى سوق لتصريف ما ينتجه من دواء.

وبينت نتائج هذا العمل المتواضع، إمكانية توطين هذه التقانة، بتوظيف ما هو متاح من إمكانات مادية وبشرية، بدلالة نتائج دراسة الجدوى التكنو اقتصادية، وأشارت الاستنتاجات العامة التي تم التوصل إليها خلال مسيرة العمل، إلى وجود ثغرات وهفوات يفترض تذليلها، من اجل مواصلة العمل في توطين وتطوير الاستثمار في هذه التقانة، ومن اجل ضمان استمرار العمل في هذا المجال، وتجاوز جميع العقبات التي يمكن ان تحول دون ذلك.

7 – التوصيات

بنتائج ومخرجات هذا المشروع الوطني، نقترح إحداث مؤسسة وطنية بمسمى بنك النسج، وإدخال مقرر دراسي بعنوان الغشاء الامنيوسي "مباديء اساسية وتطبيقات" ضمن المنهاج التدريسي لطلاب كليات الطب في الجامعات السورية، وإدراج المواضيع الخاصة بتقانة الغشاء الامنيوسي ضمن نشاطات وفعاليات البحث العلمي والتطوير التقني، واعتمادها ضمن المواضيع التي تحظى باهمية خاصة لارتباطها المباشر بالتنمية المستدامة، وإدراجها ضمن سياسات واستراتيجيات البحث العلمي المقرة أصولا. وتفعيل العمل الجماعي بين الأفراد والمؤسسات، والاستفادة من المهارات المبعثرة، وتفعيل عملية ربط البحث العلمية بالتنمية المستدامة من خلال إيجاد آليات الربط المناسبة التي تستطيع أن تنتقي وتختار ما يمكن تحويله من مخرجات البحث العلمي إلى أفكار قابلة للتطبيق، وتحويل هذه الأفكار القابلة للتطبيق الى مشاريع عمل، وأخيرا تحويل مشاريع العمل إلى برامج عمل استثمارية، والآلية المناسبة لهذا المسار هو إحداث حاضنات التقانة التي يكون من مهامها الأساسية هو تحويل مخرجات البحث العلمي إلى برامج عمل استثمارية تخدم مسار التنمية المستدامة.

كلمة شكر

نتوجه بالشكر الجزيل لكل من ساعد واسهم في إنجاز هذا العمل ونخص بالشكر كل من: السيد رئيس مجلس الوزراء الذي اصدر القرارات والتوجيهات الناظمة لسير العمل في هذا المشروع، والسادة وزراء الصحة والدفاع والداخلية والتعليم العالي والبحث العلمي على الدعم الذي قدموه للمشروع، باعتبارهم مشاركين في العمل في هذا المشروع من خلال ممثليهم الأعضاء في اللجنة الوطنية لطعوم الغشاء الامنيوسي، وسماحة المفتي العام في الجمهورية العربية السورية على الفتوى التي أصدرها بجواز ووجوب استخدام طعوم الغشاء الامنيوسي في المعالجات الطبية، والسيد الدكتور المدير العام لهيئة الطاقة الذرية، والسيد مدير إدارة الخدمات الطبية، والسادة مدراء المشافي (مشفى تشرين العسكري، ومشفى الشهيد يوسف العظمه، ومشفي الزهراوي، ومشفى التوليد الجامعي، ومشفي العيون الجراحي في دمشق، ومشفى المجتهد، ومشفى المواساة، ومشفى الشرطة بحرستا)، على التسهيلات التي قدموها لهذا المشروع من حيث الحصول على الغشاء الامنيوسي الخام، وتنفيذ الاختبارات السريرية على الامنيوغرافت، والسادة أعضاء اللجنة الوطنية لطعوم الغشاء الامنيوسي، والسادة أعضاء اللجنة الفنية لطعوم الغشاء الامنيوسي، والسادة أعضاء الفرق الطبية المساهمة في اختبار الامنيوغرافت سريريا، على الجهد المبذول والوقت المصروف من اجل إنجاح هذا المشروع وتحويله إلى برنامج عمل وطني. ونثمن دور الفنيين والمخبريين في كل من وحدة إنتاج الامنيوغرافت في قسم تكنولوجيا الإشعاع.

References

1. Farhadihosseinabadi B, Farahani M, Tayebi T, Jafari A, Biniazan F, Modaresifar K, Moravvej H, Bahrami S, Redl H, Tayebi L., Niknejad H. (2018). Amniotic membrane and its epithelial and mesenchymal stem cells as an appropriate source for skin tissue engineering and regenerative medicine, Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 46:sup2, 431-440, DOI: 10.1080/21691401.2018.1458730
2. Utheim TP, Utheim YS, Salvanos P, Jackson C, Schrader S, Geerling G, Sehic A. (2018). Altered Versus Unaltered Amniotic Membrane as a Substrate for Limbal Epithelial Cells. Stem Cells Translational Medicine. 7: 415–427. www.StemCellsTM.com.
3. Dietrich-Ntoukas T, Hofmann-Rummelt C, Kruse FE., et al. (2012). Comparative analysis of the basement membrane composition of the human limbus epithelium and amniotic membrane epithelium. Cornea, 31: 564–569.
4. Gholipourmalekabadi M, Bandehpour M, Mozafari M, Hashemi A, Ghanbarian H, et al. (2015). Decellularized human amniotic membrane: more is needed for an efficient dressing for protection of burns against antibiotic-resistant bacteria isolated from burn patients. Burns, 41: 1488-1497.
5. Reilly DA, Hickey S, Glat P, Lineaweaver WC, Goverman J. (2017). Using dehydrated human amnion/chorion membrane allgrafts for acut and recontructive bun care. Annals and plastic surgery, 78(1): S19-S26.
6. Bhattacharya N, Stubblefield P. (2015). Regenerative medicine using non-fetal sources of stem cells freshly collected amniotic fluid and Amniotic membrane as dressing material for leprosy patients: A preliminary case report on an Experience with six cases. Springer-Verlag London Limited. 26: 257-260.
7. 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.
8. Azizian S, Khatami F, Modaresifar K., et al. (2018). Immunological compatibility status of placenta-derived stem cells is mediated by scaffold 3D structure. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 1–9. DOI:10.1080/21691401.2018.1438452.
9. Klama-Baryla A, Labus W, Kitala D, Kraut M Kawecki M. (2017). Preparation amniotic membrane and its application in the treatment of skin loss and lyells syndrome (Toxic epidermal necrolysis): Current State and New Opportunities. J. Clin Exp Dermatol Res., 8: 422. Doi:0.4172/2155.9554.1000422.
10. Paggiaro AO, Menezes AG, Student SN, Ferrassi AD, De Carvalho VF, (2018). 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.
11. 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.
12. Zhang ZY, Yang J, Fan ZH, Wang DL, Wang YY, Zhang T, Yu LM., Yu CY. (2019). Fresh human amniotic membrane effectively promotes the repair of injured

common peroneal nerve. Neural Regen Res., 14(12): 2199-2208. doi:10.4103/1673-5374.262596.
13. Stafiej P. et al. (2017). Adhesion and metabolic activity of human corneal cells on PCL based nanofiber matrices. Mater Sci Eng C Mater Biol. Appl., 71: 764–770 https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.058 .
14. Jie J, Yang J, He H, Zheng J, Wang W, Zhang L, Li1 Z, Chen J, Jeyalatha MV, Dong, N, Huping Wu, H, Liu Z, Wei Li W. (2018). Tissue remodeling after ocular surface reconstruction with denuded amniotic membrane SCIEntIFIC ReporTs |8:6400|DOI:10.1038/s41598-018-24694-4
15. محفوظ البشير 2024 منشورات هيئة 2024 . الطاقة الذرية السورية. مكتب التاليف والترجمة والنشر.
16. Schmiedova, I.;Dembickaja, A.; Kiselakova, L.;Nowakova, B.; Slama, P. (2021). Using ofAmniotic Membrane Derivatives forthe Treatment of ChronicWounds.Membranes 2021, 11, 941. https://doi.org/10.3390/membranes11120941.
17. محفوظ البشير ومحمد عمار العدوي 2023. الغشاء الامنيوسي بين الواقع والتطبيق. منشورات هيئة الطاقة الذرية السورية. مكتب التأليف والترجمة والنشر
18. Ozcan A, Esen E, Ciloglu E. (2015). Sutureless amniotic membranetransplantation following excision of ocular surface neoplasia.Int J Ophthalmol2015;8:637–40.
19. Mimouni M, Trinh T, Sorkin N, Cohen E, Santaella G, Rootman DS, et al. (2021). Sutureless dehydrated amniotic membrane for persistent epithealial defects. Eur J Ophthalmol. 2021 Apr. 11206721211011354. doi: 10.1177/11206721211011354.[Epub ahead of print]. [CrossRef].
20. Ozcan AA, Ulas B, Ciloglu E. (2022). Tarsorrhaphy with Sutureless Amnion Transplantation: Practical Management of Ocular Surface Pathologies. Beyoglu Eye J 2022; 7(4): 313-319. DOI:10.14744/bej.2022.10327.
21. Luccarelli SV, Villani E, Lucentini S, Bonsignore F, Sacchi M, Martellucci, CA, Nucci P. (2022). Sutureless "contact lens sandwich" techniquefor amniotic membrane therapy of central corneal ulcers.Eur J Ophthalmol2022;32:2141–7. [CrossRef]
22. Uy HS, Reyes JM, Flores JD, Lim-Bon-Siong R. (2005). Comparison of fibrin glue and sutures for attaching conjunctival autograftsafter pterygium excision. Ophthalmology 2005, 112, 667–671. [CrossRef] [PubMed]
23. Leahey AB, Avery RL, Gottsch JD, Mallette RA, Stark WJ. (1993). Suture abscesses after penetrating keratoplasty. Cornea 1993, 12,489–492. [CrossRef]
24. Cameron JA, Huaman A. (1994). Corneoscleral abscess resulting from a broken suture after cataract surgery. J. Cataract Refract. Surg.1994, 20, 82–83. [CrossRef]
25. Mackool RJ. (2009). Suture-related corneal infections. J. Cataract Refract. Surg. 2009, 35, 2180–2181. [CrossRef]
26. Adler E, Miller D, Rock O, Spierer O, Forster R. (2018). Microbiology and biofilm of corneal sutures. Br. J. Ophthalmol. 2018, 102,1602–1606. [CrossRef]
27. Starck T, Kenyon KR, Serrano F. (1991). Conjunctival autograft for primary and recurrent pterygia: Surgical technique and problemmanagement. Cornea 1991, 10, 196–202. [CrossRef]
28. Soong HK, Kenyon KR. (1994). Adverse reactions to virgin silk sutures in cataract

surgery. Ophthalmology 1984, 91, 479–483. [CrossRef]
29. Ueta M, Koga A, Kikuta J, Yamada K, Kojima S, Shinomiya K, Ishii M, Kinoshita S. (2016). Intravital imaging of the cellulardynamics of LysM-positive cells in a murine corneal suture model. Br. J. Ophthalmol. 2016, 100, 432–435. [CrossRef] [PubMed].
30. Meduri A, Valastro A, Inferrera L, Oliverio GW, Ninotta I, Camellin U, Mancini M, Roszkowska AM, Aragona P. (2022). Sutureless Amniotic MembraneTransplantation in InflammatoryCorneal Perforations. Appl. Sci. 2022,12, 3924. https://doi.org/10.3390/app12083924
31. Eslami M, Benito-Pascual B, Goolam S, Trinh T, Moloney G. (2022). Case Report: Use of Amniotic Membrane for Tectonic Repair ofPeripheral Ulcerative Keratitis with Corneal Perforation. Front Med (Lausanne). 2022; 9:836873. doi: 10.3389/fmed.2022.836873pmid: 35572993.
32. Röck T, Bartz-Schmidt KU, Landenberger J, Bramkamp M, Röck D. (2018). Amniotic Membrane Transplantation in Reconstructiveand Regenerative Ophthalmology. Ann. Transplant. 2018, 23, 160–165.
33. Bonci P, Bonci P, Lia A. (2005). Suspension made with amniotic membrane:clinical trial. Eur J Ophthalmol. 2005;15(4):441–5.
34. Reece DS, Burnsed OA, Parchinski K, Marr EE, Salazar-Noratto GE,Lin ASP, et al. 2019). Reduced size profile of amniotic membrane particlesdecreases osteoarthritis therapeutic efficacy. Tissue Eng Part A.2019;26:28–37.
35. Salazar-Noratto GE, Nations CC, Stevens HY, Guldberg RE. (2019). Localizedosteoarthritis disease-modifying changes due to intra-articular injectionof micronized dehydrated human amnion/chorion membrane.Regen EngTransl Med. 2019;5(2):210–9.
36. Cazzell S, Stewart J, Agnew PS, Senatore J, Walters J, Murdoch D, et al. (2018). Randomized controlled trial of micronized dehydrated human amnion/chorion membrane (dHACM) injection compared to placebo for thetreatment of plantar fasciitis. Foot Ankle Int. 2018;39(10):1151–61.
37. Hawkins B. (2016). The use of micronized dehydrated human amnion/chorionmembrane allograft for the treatment of diabetic foot ulcers: a caseseries. Wounds. 2016;28(5):152–7.
38. Buday MC, Ozturk M. (2019). Evaluation of folded amniotic membrane andinjectable amniotic membrane pieces as soft tissue filler materials. AurisNasus Larynx. 2019;46(3):451–6.
39. Davis A, Augenstein A. (2019). Amniotic allograft implantation for midfaceaging correction: a retrospective comparative study with platelet-richplasma. AesthPlast Surg. 2019;43:1345–52.