



Yumuşak doku patolojilerinde rejeneratif yöntemlerin kullanımı

Use of regenerative techniques in soft tissue pathologies

Erdoğan Genç¹, Muhammed Uslu²

¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağıcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Rejeneratif yöntemler eklem kıkırdığı, menisküs, tendon, bağ doku gibi iyileşme kabiliyeti nispeten zayıf olan dokuların iyileşme sürelerini ve kabiliyetlerini artırmaya yönelik olarak yine insan kaynaklı hücrelerin kullanılması olarak tanımlanabilir. Son yıllarda bu konularda yapılan çalışmalarda artış mevcuttur. Bu yöntemler içinde özellikle trombositten zengin plazmanın lateral epikondilit üzerindeki etkinliği kuvvetli şekilde gösterilmiş olsa da klinikteki diğer uygulamaları için çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Mezenkimal kök hücrelerin ve trombositten zengin plazmanın yaygın kullanımı için kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır ve uygulamalarda hasta seçimine dikkat edilmelidir.

Anahtar sözcükler: rejeneratif tıp; mezenkimal kök hücre; yumuşak doku; trombositten zengin plazma

Regenerative methods can be defined as the use of human-derived cells to improve the healing times and capabilities of tissues with relatively weak healing abilities such as articular cartilage, meniscus, tendon, and connective tissue. In recent years, there has been an increase in studies on these issues. Although the efficacy of platelet-rich plasma on lateral epicondylitis has been strongly demonstrated among these methods, conflicting results have been reported for other clinical applications. Comprehensive studies should be conducted for the widespread use of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma, as patient selection should be considered in applications.

Key words: regenerative medicine; mesenchymal stem cell; platelet rich plasma; soft tissue

Rejeneratif yöntemler; trombositten zengin plazma (TZP) enjeksiyonu ve kemik iliği, amniyon veya yağ dokusundan türetilen progenitor kök hücrelerin toplanması ve enjeksiyonu gibi teknikleri kapsar. Bu tekniklerin kullanılmasının altında yatan mantık, semptomları iyileştirme, kıkırdak, tendon, bağ, kemik, kas ve menisküs gibi nispeten zayıf iyileşme kabiliyetine sahip dokuların iyileşmesini artırma potansiyelidir. Histopatolojik çalışmalar bu yaklaşımların doku iyileşmesini geliştirmesi için güçlü bir potansiyel olduğunu öne sürse de şu anda bu tekniklerin kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının tedavisi için kullanımını destekleyen yalnızca sınırlı klinik veriler bulunmaktadır.^[1]

Çeşitli yumuşak doku patolojilerinin tedavisinde rejeneratif yöntemler klinik olarak çok sık uygulanan ve ilgi gören uygulamalardır.^[1,2] Doku iyileşmesinin biyolojik yönlerini geliştirmeye yönelik teknikler ve yaklaşım-

lar, bu tip yaralanmaların tedavisi için büyük umut vaat etmektedir. Optimal tedavi seçeneklerini belirlemek, gerçekçi beklentiler sağlamak ve komplikasyon riskini en aza indirmek için tedavide hangi ortobiyojik preparatların etkili ve güvenli olduğunu ayırt etmek çok önemlidir. Uygun endikasyonlara ve titiz hazırlık protokollerine bağlılık, üstün sonuçlara ulaşmanın ve komplikasyon ihtimalini en aza indirmenin anahtarıdır.

TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA

Trombositten zengin plazma (TZP), tendon ve bağ iyileşmesini artırmak amacıyla rejeneratif ortopedik girişimlerde kullanılan en yaygın otolog kaynaktır.^[3] Trombositten zengin plazma, geniş anlamda trombosit konsantrasyonu tam kandan daha yüksek olan plazma olarak tanımlanır.^[4] Trombositten zengin plazma terimi, 1970'lerde hematologlar tarafından trombo-

İletişim / Contact: Doç. Dr. Erdoğan Genç • **E-posta / E-mail:** erdincgenc@hotmail.com

ORCID iD: Erdoğan Genç, 0000-0002-1260-6443 • Muhammed Uslu, 0000-0002-1810-2713

Geliş / Received: 1 Haziran 2022 • **Revizyon / Revised:** 4 Temmuz 2022 • **Kabul / Accepted:** 31 Temmuz 2022

sitopenili hastaları tedavi etmek için bir transfüzyon ürünü olarak kullanılmakla beraber kas-iskelet sistemi patolojilerinde kullanılması 2000'li yılların başından itibaren başlamıştır.^[3] Trombositlerin mitokondrilerinden ve içerdiği üç granülden (alfa, dens ve lizozomal) kaynaklanan çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler yoluyla enflamasyonun ve iyileşmenin düzenlenmesinde rol oynamaktadır.^[4] İçerdiği büyüme faktörleri trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF-b, b1 ve b2 izomerleri), trombosit faktör 4 (PF4), interlökin-1 (IL-1), trombosit kaynaklı anjiogenez faktörü (PDAF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktör (EGF), trombosit kaynaklı endotelial büyüme faktörü (PDEGF), epitelyal hücre büyüme faktörü (ECGF) ve insülin benzeri büyüme faktörüdür (IGF).^[3] Trombositten zengin plazma, hücrel bileşimine göre, en yaygın olarak lökositten zengin TZP veya lökositten fakir TZP olarak kategorize edilebilir.^[4] Son klinik ve deneysel çalışmalar lökositten fakir TZP'nin lökositten zengin TZP'ye göre daha iyi klinik sonuçlar verdiğini ve ağrıya karşı daha etkin olduğunu göstermiştir.^[5]

Lateral Epikondilit

Tendinopati için TZP enjeksiyonları ile tedaviyi destekleyen en sağlam veriler lateral epikondilit ile ilgilidir. Birden fazla randomize kontrollü çalışma TZP'nin lateral epikondilit tedavisinde etkin sonuç verdiğini belirtmiştir.^[4] Enjeksiyon doğruluğunu artırmak amacıyla ultrasonografik kılavuz kullanımı da tercih edilebilir. İki farklı çalışma lateral epikondilitte TZP'nin etkinliğini otolog kan enjeksiyonu ile karşılaştırmış ve iki çalışmanın sonucunda TZP'nin ağrı ve fonksiyonel iyileşme açısından daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir.^[5] Bazı çalışmalar ise TZP'nin mevcut tedavilerle benzer sonuçlar verdiğini ve üstünlüğünün olmadığını belirtmiştir.^[6]

Miyotendinoz Yaralanmalar

Kas yaralanmalarında TZP'nin etkinliği ile ilgili çalışmaların çoğu hamstring kas yaralanmaları ile ilgilidir. Histopatolojik çalışmalar, TZP'nin özellikle miyoblast farklılaşmasını uyararak kas rejenerasyonuna pozitif etki gösterdiğini belirtmişlerdir.^[2] Ancak mevcut güncel literatüre baktığımızda TZP'nin klinik iyileşme, ağrı ve spora dönüşte diğer tedavilerden üstünlüğü saptanamamıştır.^[4]

Aşil Tendinopatileri

Çeşitli deneysel çalışmalar aşil tendon yaralanmalarında ve aşil tendinopatilerinde TZP'nin etkinliğini gösterse de klinik çalışmalarda fikir birliği yoktur.^[7,8] Trombositten zengin plazmanın kronik aşil tendinopatilerinin tedavisinde pozitif klinik sonuçlar verdiğini bildiren

yayınlar varsa da, ağrı skorlamasında, tendon kalınlığında ve neo-vaskülarizasyonda salin enjeksiyonuna göre farkının olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur.^[7] Enjeksiyonun, içeriğinden bağımsız olarak, aşil tendinopatisinde etkisi olduğu düşünülmektedir.^[8]

Plantar Fasiit

Kısıtlı kohort çalışmaları plantar fasiitin TZP ile tedavisinde fonksiyonel sonuç ve ağrı iyileşmesinde umut verici sonuçlar göstermiştir.^[6] Mahindra ve ark. TZP'nin en az kortikosteroid tedavisi kadar etkin olduğunu ve salinden daha iyi sonuç verdiğini saptamışlardır.^[9] Çok sayıda prospektif çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derleme ve meta-analizde TZP'nin ağrı iyileşmesinde kortikosteroidden daha etkin sonuç verdiği tespit edilmiştir.^[10] Aynı şekilde TZP'nin proloterapi ve şok dalga terapisinden daha yararlı olduğu farklı çalışmalar da vurgulanmıştır.^[11]

Rotator Manşet Yaralanmaları

Trombositten zengin plazmanın rotator manşet yaralanmalarındaki etkinliği ile ilgili en güncel çalışma 2021 yılında yayınlanan 19 çalışmanın değerlendirildiği sistematik derleme ve meta-analizdir. De Clercq ve ark. yaptığı analizde mevcut klinik çalışmaların tam kat yırtıklarda TZP'nin etkinliği ile ilgili tutarsız ve yetersiz veriler sunduğu belirtilmiştir.^[12] Ancak 2019 yılında yayınlanan bir başka meta-analizde Hurley ve ark. rotator manşet tamirine ek olarak uygulanan TZP tedavisinin azalmış ağrı seviyesi ve gelişmiş klinik sonuçlar sağlayabileceğini belirtmişlerdir.^[13] Mevcut literatürü değerlendirdiğimizde TZP'nin rotator manşet tedavisindeki etkinliği için net sonuçlara varılamamaktadır.

KEMİK İLİĞİ KAYNAKLI MEZENKİMAL KÖK HÜCRE

Tıbbın birçok dalında kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerin (KİK-MKH) kullanımının yaygınlaşması ile birlikte, kemik iliği aspiratından türetilen mezenkimal kök hücrelerinin yumuşak doku patolojilerinin tedavisinde kullanımı da artmaktadır. Kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerin temel özelliği, proliferasyon, çeşitli hücrelere farklılaşma ve dolayısıyla onarımı başlatma yetenekleridir.^[14] Kemik iliği aspirat konsantresi (KİAK) tek adımlı bir süreçte üretilir ve potansiyel olarak onarıcı potansiyelinden yararlanmak için mononükleer hücreleri konsantre etmeye çalışır. İn vitro çalışmalar, aşil tendon onarımı için bir güçlendirme olarak KİAK kullanımı ile umut verici sonuçlar ortaya koymuştur.^[15] Cerrahi onarımdan 28 gün sonra KİAK uygulanan sıçan aşıllarında kopma riskinin, yaralanmamış tendonunkine eşdeğer hale geldiği gösterilmiştir.^[15]

Ellera Gomez ve ark.'nın KİK-MKH'nin rotator manşet yırtıkları üzerine etkisini araştırdıkları vaka seri çalışmasında, mini açık tamire ek olarak uygulanan KİK-MKH tedavisinin bir yıllık takip sonucunda fonksiyonel skorlarda anlamlı iyileşme sağlandığı bildirilmiştir.^[16] Stein ve ark. sporla ilişkili aşıl tendon yırtıklarının tedavisinde KİK-MKH'nin etkisini araştırmış, 30 aylık takip sonrasında re-rüptürün olmadığı ve mükemmel fonksiyonel sonuçların olduğunu belirtmişlerdir.^[17] Moon ve ark.'nın yayınladığı çalışmada dirençli epikondilitte KİK-MKH uygulaması sonrasında anlamlı fonksiyonel iyileşme görüldüğü not edilmiştir.^[18]

Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre tedavisinin etkinliği dışında tartışılan bir diğer konu olası komplikasyonlardır. Özellikle yumuşak doku uygulamalarında rutin profilaktik antibiyotik uygulamaların enfeksiyona karşı yeterli koruma sağlayacağı görüşü belirtilmiştir.^[19] Bir diğer korkulan konu olası tümörögenezdir. Hernigou ve ark. yaptıkları 10 yılı aşkın takipli 1873 hastayı değerlendiren çalışmada KİK-MKH uygulamasının tümör riskini artırmadığı saptanmıştır.^[20] Yumuşak doku patolojilerinde KİK-MKH tedavisinin umut veren sonuçları olmasına karşın etkinliği hakkında sınırlı çalışma ve kanıt mevcuttur.

ADİPOZ DOKU KAYNAKLI MEZENKİMAL KÖK HÜCRE

Mezenkimal kök hücreler (MKH), kemik, yağ, kıkırdak, tendon ve kas dahil olmak üzere çeşitli mezenkimal doku tiplerine farklılaşma potansiyelleri nedeniyle doku mühendisliğinde giderek daha popüler hale gelmektedir.^[21] Öyle ki Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği Mezenkimal ve Doku Kök Hücre Komitesi MKH'ler için CD 73-90-105 gibi hücre yüzey moleküllerine sahip olma, in vitro osteoblast, kondroblast ve adipositlere dönüşebilme şartı gibi çeşitli standartlar getirmiştir.^[22]

Mezenkimal kök hücreler sinovyum, periost, iskelet kasından elde edilebildiği gibi en sık olarak kemik iliği ve yağ dokudan elde edilmektedir. Kemik iliğinden elde etme işlemi oldukça invaziv ve ağrılı bir girişim olduğundan ötürü artık bu uygulamalar yerini adipoz dokudan elde etmeye bırakmıştır.^[23] Adipoz doku bol MKH içermesi, kolay ulaşılabilir olması ve daha az donör saha morbiditesi oluşturması sebebiyle günümüzde daha çok tercih edilmektedir.^[24]

Adipoz doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler (ADK-MKH) kemik iliği kaynaklı olanlara kıyasla hipoksiye bağlı apoptoza daha dirençlidir ve kıkırdak dokuya dönüşüm potansiyelleri daha yüksektir.^[22] Bu durum MKH'lerin osteoartrit gibi kıkırdak dejenerasyonu ile giden süreçlerde kullanılmasını artırmıştır.^[25,26]

Osteoartritteki uygulamaları inceleyen 18 çalışmayı içeren bir sistematik derlemede ADK-MKH uygulamala-

rının uygulama sonrası ilk 24 aylık süreçte ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı, sonrasında ise bu etkinin azaldığı gösterilmiştir.^[27] Bu uygulamaların kısa süreli analjezi sağladığı ve hastalığın gidişatını yavaşlattığı düşünülmüştür. Ancak bu çalışmaların sonrasında altın standart olan ikinci bakı artroskopik çoğu çalışmada yapılmadığı için ve aynı zamanda osteoartrit sınıflaması yapılarak erken ve geç osteoartrite olan etkiler ayrı ayrı incelenmediği için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.^[27]

Adipoz doku kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulamaları kemik kaynamaları ve kemik defektlerinde de kaynamaya olan etkileri açısından araştırılmıştır. Üç çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede farklı ulusal sağlık otoritelerinin kök hücre uygulamaları konusundaki farklı ve kısıtlayıcı kuralları sebebiyle çalışma sayısının az olduğu, kaynamama durumunda rutin olmasa da osteoindüksiyon amacıyla kullanımının güvenli olduğu ve yeni çalışmaların aynı zamanda bu çalışmaların yapılabilmesi için gelişmiş kök hücre laboratuvarlarının gerekliliği vurgulanmıştır.^[28]

AMNİYOTİK KAYNAKLI ÜRÜNLER

Son yıllarda ilgi duyulan diğer bir alan ise yumuşak doku iyileşmesini arttırmak için amniyotik dokunun kullanılmasıdır. Amniyotik membran, sezaryen ile doğurtulan bir plasentadan alınabilir, böylece pluripotent hücre özellikleri elde edilebilir. Amniyotik dokunun immünojenitesi düşüktür ve enflamasyonu, fibrozisi, skarlaşmayı engellediği gösterilmiştir.^[29]

Amniyotik membran-insan mezenkimal stromal hücrelerinin ayak ve ayak bileği patolojisinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.^[30] Amniyotik membran-insan mezenkimal stromal hücrelerinin kullanımının güvenli olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, etkinliğine ilişkin literatür yetersizdir.^[30] Aşıl tendonu onarımının bir sıçan modelinde, onarımın insan amniyotik membran ile güçlendirilmesi, kontrol grubunda görülen %20 re-rüptüre kıyasla 28 günde %0 re-rüptür oranı göstermiştir. İnsan amniyotik membran ile güçlendirilen örneklerde, onarım bölgelerine hücre göçünün arttığı ve tendon lifi organizasyonunun iyileştirildiği tespit edilmiştir.^[31] Zelen ve ark. tarafından 2013 yılında yayınlanan prospektif randomize bir çalışmada, plantar fasiit için mikronize dehidrate amniyotik/koryonik membran allogrefti ve salin enjeksiyonları karşılaştırılmış, allogreft uygulanan vakalarda birinci ve sekizinci haftalarda AOFAS skorlarının önemli ölçüde iyileştiği bildirilmiştir.^[32] Hanselman ve ark. tarafından yapılan prospektif, randomize kontrollü çalışmada, dondurularak saklanan insan amniyotik membran enjeksiyonlarının sonuçlarının kortikosteroid

enjeksiyonları ile karşılaştırılabilir olabileceği belirtilmiştir.^[33] Amniotik kaynaklı ürünlerin fleksör tendon ikinci bölge yaralanmaları üzerine olan etkisinin araştırıldığı 2019 yılında yayınlanan çalışmada kontrol grubuna kıyasla distal ve proksimal interfalangial eklem hareket açıklığının arttığı, fonksiyonel skorların daha iyi olduğu saptanmıştır.^[34] Mevcut literatürdeki çalışmaların azlığı ve genellikle yetersiz hasta grupları ile oluşturulmasından dolayı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Rodeo SA, Bedi A. 2019-2020 NFL and NFL Physician Society Orthobiologics Consensus Statement. *Sports Health* 2020;12(1):58-60. [Crossref](#)
- Cole BJ, Gilat R, DiFiori J, Rodeo SA, Bedi A. The 2020 NBA Orthobiologics Consensus Statement. *Orthop J Sports Med* 2021;9(5):232596712111002296. [Crossref](#)
- Brown MN, Shiple BJ, Scarpone M. Regenerative Approaches to Tendon and Ligament Conditions. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2016;27(4):941-84. [Crossref](#)
- Finnoff JT, Awan TM, Borg-Stein J, Harmon KG, Herman DC, Malanga GA, et al. American Medical Society for Sports Medicine Position Statement: Principles for the Responsible Use of Regenerative Medicine in Sports Medicine. *Clin J Sport Med* 2021;31(6):530-41. [Crossref](#)
- Dhillon MS, Behera P, Patel S, Shetty V. Orthobiologics and platelet rich plasma. *Indian J Orthop* 2014;48(1):1-9. [Crossref](#)
- Van Schaik KD, Lee KS. Orthobiologics: Diagnosis and Treatment of Common Tendinopathies. *Semin Musculoskelet Radiol* 2021;25(6):735-44. [Crossref](#)
- Genç E, Yüksel S, Çağlar A, Beytemur O, Güleç MA. Comparison on effects of platelet-rich plasma versus autologous conditioned serum on Achilles tendon healing in a rat model. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2020;54(4):438-44. [Crossref](#)
- West TA, Williams ML. Orthobiologics. *Clin Podiatr Med Surg* 2019;36(4):609-26. [Crossref](#)
- Mahindra P, Yamin M, Selhi HS, Singla S, Soni A. Chronic plantar fasciitis: effect of platelet-rich plasma, corticosteroid, and placebo. *Orthopedics* 2016;39(02):e285-e289. [Crossref](#)
- Mohammed W, Farah S, Nassiri M, McKenna J. Therapeutic efficacy of platelet-rich plasma injection compared to corticosteroid injection in plantar fasciitis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthopaedics* 2020;22:124-34. [Crossref](#)
- Chew KTL, Leong D, Lin CY, Lim KK, Tan B. Comparison of Autologous conditioned plasma injection, extracorporeal shockwave therapy, and conventional treatment for plantar fasciitis: a randomized trial. *PM R* 2013;5(12):1035-43. [Crossref](#)
- DeClercq MG, Fiorentino AM, Lengel HA, Ruzbarsky JJ, Robinson SK, Oberlohr VT, et al. Systematic Review of Platelet-Rich Plasma for Rotator Cuff Repair: Are We Adhering to the Minimum Information for Studies Evaluating Biologics in Orthopaedics? *Orthop J Sports Med* 2021;9(12):232596712111041971. [Crossref](#)
- Hurley ET, Lim Fat D, Moran CJ. The efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in arthroscopic rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med* 2019;47:753-61. [Crossref](#)
- Imam MA, Holton J, Horriat S, Negida AS, Grubhofer F, Gupta R, et al. A systematic review of the concept and clinical applications of bone marrow aspirate concentrate in tendon pathology. *SICOT J* 2017;3:58. [Crossref](#)
- Okamoto N, Kushida T, Oe K, Umeda M, Ikehara S, Iida H. Treating Achilles tendon rupture in rats with bone marrow-cell transplantation therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(17):2776-84. [Crossref](#)
- Ellera Gomes JL, da Silva RC, Silla LM, Abreu MR, Pellanda R. Conventional rotator cuff repair complemented by the aid of mononuclear autologous stem cells. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20(2):373-7. [Crossref](#)
- Stein BE, Stroh DA, Schon LC. Outcomes of acute Achilles tendon rupture repair with bone marrow aspirate concentrate augmentation. *Int Orthop* 2015;39(5):901-5. [Crossref](#)
- Moon YL, Jo SH, Song CH, Park G, Lee HJ, Jang SJ. Autologous bone marrow plasma injection after arthroscopic debridement for elbow tendinosis. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37(7):559-63.
- Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity: review of 2003. *J Clin Pathol* 2005;58(4):406-8. [Crossref](#)
- Hernigou P, Homma Y, Flouzat-Lachaniette CH, Poignard A, Chevallier N, Rouard H. Cancer risk is not increased in patients treated for orthopaedic diseases with autologous bone marrow cell concentrate. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(24):2215-21. [Crossref](#)
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284(5411):143-7. [Crossref](#)
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315-7. [Crossref](#)
- Aust L, Devlin B, Foster SJ, Halvorsen YD, Hicok K, du Laney T, et al. Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates. *Cytotherapy* 2004;6(1):7-14. [Crossref](#)
- Si Z, Wang X, Sun C, Kang Y, Xu J, Wang X, et al. Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies. *Biomed Pharmacother* 2019;114:108765. [Crossref](#)
- El-Badawy A, Amer M, Abdelbaset R, Sherif SN, Abo-Elela M, Ghallab YH, et al. Adipose Stem Cells Display Higher Regenerative Capacities and More Adaptable Electro-Kinetic Properties Compared to Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells. *Sci Rep* 2016;6:37801. [Crossref](#)
- Beane OS, Fonseca VC, Cooper LL, Koren G, Darling EM. Impact of aging on the regenerative properties of bone marrow-, muscle-, and adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells. *PLoS One* 2014;9(12):e115963. [Crossref](#)

27. Agarwal N, Mak C, Bojanic C, To K, Khan W. Meta-analysis of adipose tissue derived cell-based therapy for the treatment of knee osteoarthritis. *Cells* 2021;10(6):1365. [Crossref](#)
28. Smakaj A, De Mauro D, Rovere G, Pietramala S, Maccauro G, Parolini O, et al. Clinical Application of Adipose Derived Stem Cells for the Treatment of Aseptic Non-Unions: Current Stage and Future Perspectives-Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2022;23(6):3057. [Crossref](#)
29. Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater* 2008;7:88-99. [Crossref](#)
30. DeMill SL, Granata JD, McAlister JE, Berlet GC, Hyer CF. Safety analysis of cryopreserved amniotic membrane/umbilical cord tissue in foot and ankle surgery: a consecutive case series of 124 patients. *Surg Technol Int* 2014;25:257-61.
31. McQuilling JP, Sanders M, Poland L, Sanders M, Basadonna G, Waldrop NE, et al. Dehydrated amnion/chorion improves Achilles tendon repair in a diabetic animal model. *Wounds* 2019;31:19-25.
32. Zelen CM, Poka A, Andrews J. Prospective, randomized, blinded, comparative study of injectable micronized dehydrated amniotic/chorionic membrane allograft for plantar fasciitis-a feasibility study. *Foot Ankle Int* 2013;34(10):1332-9. [Crossref](#)
33. Hanselman AE, Tidwell JE, Santrock RD. Cryopreserved human amniotic membrane injection for plantar fasciitis. *Foot Ankle Int* 2015;36(2):151-8. [Crossref](#)
34. Özgenel GY. The effects of a combination of hyaluronic and amniotic membrane on the formation of peritendinous adhesions after flexor tendon surgery in chickens. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:301-7. [Crossref](#)