



Amniyotik membran ve sıvı kaynaklı tedaviler – kök hücre tedavisi

Amniotic membrane and fluid derived treatments – stem cell therapy

H. Atıl Atilla^{1,2}, Allston J. Stubbs²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

²Wake Forest Üniversitesi Ortopedi Bölümü, Spor Cerrahisi ve Kalça Merkezi, ABD

Tüm alanlarda olduğu kadar kas iskelet sisteminde de, doku mühendisliği ve hücre tedavileri gibi rejeneratif tıp uygulamaları bilimsel araştırma sahasında kendine geniş yer bulmuş ve hızla gelişmektedir. Bu tedaviler için ideal kaynak ve donör arayışı devam etmektedir. Amniyotik membran, amniyotik sıvı ve bunlardan kaynaklanan kök hücreler ile tedavi ve doku mühendisliği, invaziv olmayan izolasyon, multipotensi, kolay kendini yenileyebilme, düşük immünojenite, anti-inflamatuar etki, non-tümörjenik özellik ve sınırlı etik sorun ile, rejeneratif tıp ve kas iskelet sistemi uygulamalarında yeni bir potansiyel olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar sözcükler: amniyotik kök hücre; rejeneratif tıp; kas-iskelet sistemi

In accordance with other medical branches, regenerative medicine applications as tissue engineering and cell therapies have found a wide range of scientific research opportunities and grows rapidly in the musculoskeletal field. The search for the ideal source and donor site of these treatments is still going on. Treatment and tissue engineering with amniotic membrane and amniotic fluid derived stem cells emerges as a new potential in regenerative medicine and the treatment of musculoskeletal system, with the advantages of non-invasive isolation, multipotency, rapid self regeneration, low immunogenicity, anti-inflammatory effect, non-tumorigenic feature, and limited ethical problems.

Key words: amniotic stem cell; regenerative medicine; musculoskeletal system

Son 20-25 yılda, gelişmiş laboratuvar olanakları sayesinde, insan kök hücrelerinin doku mühendisliği ve hastalıkların tedavisinde kullanımı hızla arttı. Tedavisi çok zor veya imkansız denilebilecek bazı hastalıklar için umut kaynağı olan bu gelişmelerde önemli yollar kat edilmekle beraber, bu tedavilerin vaat ettiği geniş spektrumu göz önüne aldığımızda, henüz yolun başında olduğumuzu söylememiz daha doğru olur.

Kök hücreler, farklılaşmadan kendi kendini kopyalama özelliğine sahip, bölünmeyle özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilen anaç hücrelerdir. Kök hücrelerin üç önemli kaynağı, embriyonik, fetal ve erişkin dokulardır.^[1] İnsanda, embriyonik dokulardaki kemik iliğinde ve yağ dokusunda buldukları bilinmektedir. Ayrıca umbilikal kordon ve kanı, plasenta, amniyotik membranlar, amniyotik sıvı, periferik kan ve somatik dokular da diğer bilinen kaynaklardır.^[2] Kök hücreler, birkaç soya farklılaşma özelliği gösteren multipotent, birçok soya farklılaşma özelliği gösteren pluripotent ve

sınırsız farklılaşma özelliği gösteren totipotent kök hücreler olarak sınıflandırılabilir. Embriyonik kök hücreler totipotent özelliğe sahip olmakla beraber, *in vivo* hayvan çalışmalarında tümör oluşumuna neden oldukları gösterilmiştir.^[3] Bu hücreler, teratokarsinomalar üretir ve sıklıkla kromozomal aberasyonlar kazanır.^[3] Bunun yanında, embriyoların kullanımı ve kök hücrelerin alımı sırasında zarar görmesi gibi çok ciddi etik sorunlar mevcut olup şu an için klinik kullanım yeri bulamamıştır.^[3,4] Kordon kanı hücreleri hızlı bir şekilde çoğalabilmekle beraber, temel olarak hematopoetik soy hücrelerdir ve multipotent hücre oranı %1'in altındadır.^[5] Umbilikal kord ve plasental kök hücreler de, embriyonik ve erişkin kök hücreler arasında bir spektrumda yer alır ve tümör oluşturmadan çoğalabilir. Bunlarla ilgili de çok fazla çalışma mevcut olamamakla beraber, gelecek vaat eden bir kök hücre kaynağıdır.^[5] Kemik iliği ve yağ dokusu, erişkin kök hücrelerin klinik uygulamaları için en elverişli kaynaklardır. Sınırlı nesil, nispeten düşük proliferasyon

oranları ve sınırlı farklılaşma potansiyellerine rağmen, embriyonik kök hücrelere göre daha az tümörojen olmaları ve etik problemlerin olmaması nedeni ile, klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır.^[2]

Bir diğer kaynak ise amniyotik sıvı ve membran kaynaklı hücrelerdir. Bunlar, rutin olarak amniyosentezle veya doğum sonrası temin edilebilir ve kolayca kültüre edilip, çoğaltılıp, birçok pasaj sonrası bile hayatta kalabilir. Ayrıca, dondurularak saklanmaya da uygun olup, hazır allogreft olarak temin edilebilmektedir.^[6,7] Bu derlemede, amniyon ve amniyotik sıvı ile bunlardan kaynaklı kök hücrelerinin, kas iskelet sistemi kaynaklı hastalıklarda uygulanabilirliği ve mevcut klinik uygulamaları incelenmiştir.

AMNİYON VE AMNİYOTİK SIVI KAYNAKLI HÜCRELER

Amnion, ilk defa bir asır önce cilt yaralarının biyolojik olarak kapatılması için, daha sonraları da açık yaralarda ısı ve sıvı kaybını önleyecek şekilde temiz ve kapalı bir ortam yaratmak için kullanılmıştır.^[8,9] Yaklaşık 20 yıl önce, amniyotik sıvıdan miyosit differansiye edilmesi, amniyotik sıvının çeşitli hücre tedavileri için de bir kaynak olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır.^[10]

Amniyotik sıvı (AS), amniyotik kavitede fetüsü saran, fetüsün rahatça hareket edip büyümesine olanak sağlayan, aynı zamanda da tampon ve bariyer görevi gören fetüsü dış etken ve travmalardan koruyan bir

sıvıdır; fetüs ve anne arasında vücut kimyasallarının geçişine de olanak tanır.^[11] AS temel olarak su ve elektrolitlerden oluşur. Bunun yanında, %1–2’lik kısmını da glukoz, lipidler, proteinler, enzim ve hormonlar ve hücrelerden oluşturur.^[11] AS hücreleri, plasenta ve fetal membran gibi embriyon dışı yapılardan köken aldığı gibi, embriyo ve fetal dokulardan da kaynaklanır. AS’deki hücreler, morfolojik ve büyüme karakteristiklerine göre epiteloid (%33,7), AS hücreleri (%60,8) ve fibroblastik hücreler (%5,5)’den oluşur.^[11] AS kaynaklı kök hücreler ise temel olarak iki ana başlık altında incelenir: AS kaynaklı mezenkimal kök hücreler ve AS kök hücreleri (Tablo 1).^[11]

Mezenkimal kök hücreler, mezoderm kaynaklı dokular olan adipojenik, kondrojenik, miyojenik ve osteojenik hücrelere farklılaşabilen multipotent bir hücre grubudur. Kemik iliği, adipoz dokular, iskelet kası, karaciğer ve beyin gibi erişkin dokulardan olduğu gibi, fetal ve embriyon dışı dokular olan plasenta ve amniyondan da izole edilmiştir. In’t Anker ve arkadaşları, kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler ile benzer fenotip ve multipotent farklılaşma potansiyeli olan hücreler tespit etmişler ve bunlara “Amniyotik Sıvı Mezenkimal Kök Hücreler” (ASMKH) adını vermişlerdir.^[13] Bu hücrelerin, *in vitro* ortamda fetüs ve erişkin kaynaklı mezenkimal kök hücrelerden çok daha hızlı çoğalabildikleri tespit edilmiştir.^[14]

Diğer AS kaynaklı kök hücreler ise amniyotik sıvı kök hücreler (ASKH). AS’nin pluripotent kök hücreler

Tablo 1. Embriyonik kök hücreler, amniyotik membran ve ASKH’nin özelliklerinin karşılaştırılması^[12]

	Embriyonik Kök Hücre	Amniyotik Epitelial Hücre	Amniyotik Mezenkimal Kök Hücre	Amniyotik Sıvı Kök Hücre
Kaynak	Preimplante Embriyo	Amniyotik Membran	Amniyotik Membran	Amniyotik Sıvı
Hücre Dışı Yaşam Döngüsü	300+ nesil bölünme	14 nesil Bölünme	27 nesil bölünme	250+ nesil bölünme
Farklılaşma potansiyeli	Ektodermal Mezodermal Endodermal	Ektodermal Mezodermal Endodermal	Ektodermal Mezodermal Endodermal	Ektodermal Mezodermal Endodermal
Tümör oluşumu	Evet	Yok	Bilinmiyor	Yok
Etik Sorun	Evet	Yok	Yok	Sınırlı*
Klinik Çalışma	Var	Var	Yok	Yok

*Doğum sonrası amniyotik dokunun alınması veya amniyosentez sırasında alınan dokunun otogreft olarak kullanılmasında etik sorun bulunmamaktadır; ancak, amniyosentez ile alınan dokuların allogreft olarak kullanımında etik sorunlardan bahsedilebilir.

içerdiği, pluripotentlik belirteci olan Oct 4'ün bulunması ile ortaya çıkarılmıştır.^[15] Bu hücreler, AS'de bulunan hücrelerin %0,1 ile 0,5'i arasındadır.^[15] ASKH, hem embriyonik hem de erişkin hücre yüzey belirteçlerine sahiptir ve hızla çoğalır.^[15] Otuz altı saatte iki katına varan çıkma hızları tespit edilmiştir. Öte yandan, pluripotent olmalarına rağmen tümör oluşumuna neden olmadıkları da gösterilmiştir.^[16] Klinik olarak amniyotik kök hücre transplantasyonu yapılan, lizozomal depo hastalığı olan hasta serisinde tümör oluşumu izlenmemiştir.^[17] İmmün sistemi baskılanmış farelerde dahi tümör oluşumuna neden olmadıkları, ayrıca doku kültürlerinde de genetik olarak stabil oldukları gösterilmiştir.^[18] ASKH'nin, telomer boyunu ve normal karyotipini koruyarak 250 soy ikiye katlanmasını devam ettirdiği gösterilmiştir.^[19] ASKH'nin, pluripotensite belirteçlerinin yanı sıra, mezenkimal, nöral ve epitelial belirteçlere de sahip olduğu gösterilmiştir (Tablo 2).^[20] Embriyonik kök hücrelerde olan etik sorunlar, imha edilecek bir dokudan greftin alınması nedeni ile, yok denilecek kadar azdır. Mevcut ticari allogreftlerin hemen tamamı, doğum sonrası imha edilecek dokuları greft olarak kullanmaktadır. İkinci trimester'da amniyosentez ile AS'nin temininde ise, otogreft olarak kullanılması gereken bir hastalık varsa yine etik sorun olmamakta, ancak allogreft olarak kullanılacak dokunun amniyosentez ile temin edilmesi, embriyonik kök hücre teminine nispeten az da olsa etik bir sorun teşkil edebilir (Tablo 1).

AMNİYOTİK MEMBRAN VE SIVI KAYNAKLI DOKU VE HÜCRE PRE-KLİNİK VE KLİNİK UYGULAMALARI

Amniyotik membran ve sıvı kaynaklı allogreftler, sıklıkla oftalmolojide kullanım alanı bulmuş olup korneal

yaralanmalarda rejeneratif skafold olarak kullanılmaktadır.^[21] Yine bir diğer yaygın kullanımı ise, plastik cerrahide yanık ve yara iyileşmesine katkı sağlaması nedeniyledir.^[22] Amniyotik membran ve sıvı allogreftleri, diyabetik ayak ülserlerinde veya enfekte ve iyileşmeyen yaralarda da kendilerine klinik kullanım alanı bulmuştur.^[23,24] Gerek ASMKH gerekse ASKH ile ilgili olarak kas iskelet sistemini ilgilendiren pre-klinik çalışmalar yapılarak, bunların etkinlikleri araştırılmıştır.

Eklemler kıkırdak dokusu mühendisliğinde mezenkimal kök hücrelerin kullanımı giderek artmaktadır. Adipoz doku, AS, kan, kemik iliği, dermis, embriyonik kök hücreler, infrapatellar yağ dokusu, kas, periost, plasenta, sinoviyum, trabeküler kemik ve umbilikal kord gibi çeşitli kaynaklardan elde edilebildiği gösterilen mezenkimal kök hücrelerin, kemik iliği ve umbilikal korddan elde edilenleri çeşitli klinik çalışma aşamalarındadır.^[25] Diğer kaynaklarla ilgili sıklıkla pre-klinik çalışmalar mevcuttur. *In vitro* ve *in vivo* olarak amniyotik sıvı ve mezenkimal kök hücreler, karşılaştırılabilir oranlarda kondrosite differansiye olur. Gerek doğum sırasında AS'den fibroblastoid tipte hücreler olarak temin edilsin gerekse C-kit pozitif hücrelerin manyetik olarak toplanması ile elde edilen hücreler olsun, ASKH TGFβ1 ve IGF-1 ile muamele edildiğinde, artmış Tip 2 kollajen yapımı ve GAG üretimi gösterir.^[26] Kolambkar ve arkadaşları, ASKH'nin kondrojenik soya differansiye olabildiğini ve kıkırdak tamirinde kullanılabileceğini göstermişlerdir.^[27] Park ve arkadaşları, TGF-β3 ile karıştırılmış fibrin bir hidrojel içinde, kemik iliği, yağ dokusu ve AS kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin kondrojenik farklılaşma kapasitelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, *in vivo* ve *in vitro* olarak tüm kaynaklarda benzer sonuçlar bulmuşlardır.^[28] Kunusaki ve arkadaşları, AS kaynaklı mezenkimal kök hücrelerden kıkırdak greftleri üreterek, bunları koyun fetüsü trakeal defektlerinin

Tablo 2. Amniyotik kök hücrelerin sahip oldukları yüzey belirteçleri

MEZENKİMAL	NÖRAL	EPİTELİYAL	PLURİPOTENSİTE
CD90	≤3-tubulin	Keratin 19	Oct4
CD73	Nestin	P 63	Nanog
CD105	Pax6		Rex-1
CD13			
CD29			
CD44			
CD146			

tamirinde kullanmışlardır.^[29] Nadri ve arkadaşları, fare kemik iliği ve AS kaynaklı kök hücreleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, ASKH'nin daha kolay elde edilebildiğini ve kemik iliğine kıyaslandığında adipojenik dokuya farklılaşmasının hiç olmadığını tespit etmişlerdir.^[30] AS kaynaklı kök hücrelerin kas rejenerasyonunda da etkili olduğu gösterilmiştir. Pisciotta ve arkadaşları, Duschenne musküler distrofisi olan farelerde, miyojenik olarak differansiye ettikten sonra kas içine enjekte ettikleri ASKH ve bunların parakrin etkileri ile, anjiyogenezin tetiklenmesi, fibrozisin azalması ile distrofik kasın histopatolojisinde bir gelişme sağladıklarını tespit etmişlerdir.^[31] AS'den başarılı şekilde osteojenik hücre farklılaşması yapıldığını gösteren çeşitli protokoller bildirilmiştir.^[32] Steigman ve arkadaşları, *in vitro* ortamda nanofibröz skafold üzerinde osteojenik olarak differansiye edilen ASMKH'lerle, tavşan sternal defektlerinin tamirini sağlamışlardır.^[33] Sun ve arkadaşları, daha önceleri erişkin mezenkimal kök hücrelerinin osteojenik transformasyonu için kullanılan rhBMP7'ye ASKH'nin çok daha kuvvetli bir şekilde cevap verdiğini ve bu yolla osteojenik transformasyon ve doku mühendisliği yapılabildiğini göstermişlerdir.^[34] Peister ve arkadaşları, *in vitro* doku mühendisliğinde kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin hızlı matris oluşturması açısından üstün olduğunu, ancak uzun dönemde ASKH'nin daha sağlam bir mineralizasyon oluşturduğunu göstermişlerdir.^[35] Rodriques ve arkadaşları, hayvan deneyi çalışmalarında, ASKH'nin kaynamamış kemik defektlerinde kemik rejenerasyonunu ve anjiyogenezi arttırabileceğini göstermişlerdir.^[36] Amniyotik doku kaynaklı kök hücrelerden kondrojenik ve osteojenik transformasyon ile olduğu kadar, tendon ve bağ transformasyonu ve rejenerasyonu ile ilgili de pre-klinik çalışmalar mevcuttur.^[37]

Genel bilimsel odaklanma AS kaynaklı doku mühendisliği ve hücre tedavisi olsa da, amniyotik membran ve AS'nin, hasarlı dokuların korunması ve doku tamirinin stimüle edilmesi gibi parakrin etkileri de olabilir ve bunlar ekzojen faktörlerin salınımı için vektör görevi görebilir.^[12] AS epidermal büyüme faktörü, IGF-I, IGF-II, FGF, fibronektin, laminin hiyaluronik asit, kondroitin sülfat ve hiyaluronik asit aktive edici faktör gibi bazı kemik ve kıkırdak tamir mekanizmalarında yerleri olan ekstrasellüler makromoleküller yönünden de zengindir.^[38] Özgenel ve arkadaşları, fare kulak perikondriumunda AS'nin kondrojenizi arttırdığını tespit etmişlerdir. Kavaklı ve arkadaşları, tavşan kostal kıkırdağında insan AS'sinin kondrojenizi arttırdığını tespit etmişlerdir.^[39] Öner ve arkadaşları da, yine bir hayvan deneyinde, AS'nin posterior füzyona katkı sağladığını tespit etmişlerdir.^[40] Gerek amniyotik membran ve sıvı içerisinde bulunan kök hücre etkisi gerekse bu parakrin etkiden yola çıkılarak, kas-iskelet sistemi tedavilerinde



Şekil 1. Dondurulmuş AS allogrefti (karboksi buz içindeki ambalajı açıldıktan sonra eklem içi enjeksiyon için hazırlanmış 'Flograft Freedom').

çeşitli AS allogreftleri ticari olarak kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 1).

Bu greftlerin dondurularak saklanabilmesi, canlılık oranlarını koruyabilmelerinin mümkün olması ve immünojenitesinin düşük olması, allogreft olarak ASKH ve büyüme faktörlerine ulaşımı kolay kılmaktadır (Tablo 3).^[41]

AS mezenkimal kök hücreleri ve ASKH'nin kolay elde edilip hızla çoğaltılabilmesi, tümör oluşturmaması, embriyonik kök hücrelerdeki etik sorunların olmaması, düşük immünojenitesi ile allogreft olarak kullanılabilmesi, donör saha morbiditesi yaratmaması, dondurularak saklanabilmesi gibi çeşitli özellikleri nedeni ile, rejeneratif tıpta kullanılabilecek yeni bir kaynak olabileceği değerlendirilmiş ve amniyotik doku kaynaklı allogreftlerin rejeneratif ortopedik uygulamalarda kullanımını ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup, az sayıda klinik çalışma ile de etkinliği denenmiştir.^[42,43]

SONUÇ

AS kaynaklı mezenkimal kök hücreler, erişkin mezenkimal kök hücreler gibi yüksek proliferasyon ve diferansiyasyon kapasitesine sahiptir. AS'den elde edilen bir başka kök hücre grubu olan ASKH de, embriyonik ve erişkin kök hücre arasında kalan yepyeni bir kök hücre sınıfıdır. ASKH, üç germ yaprağına da diferansiyasyon kapasitesi olan, öte yandan embriyonik kök hücreler gibi *in vivo* ortamda tümör oluşumuna neden olmayan yapısıyla, doku mühendisliği ve çeşitli hastalıkların kök hücre ile tedavisinde kullanılabilecek büyük bir potansiyele sahiptir. Ayrıca,

Tablo 3. Ticari olarak temin edilebilen çeşitli amniyon ve amniyon sıvısı kaynaklı allogreftler ve kullanım alanları

Firma	Ürün	Kaynak Doku ve İşlem	İçerik	Kullanım Alanı	Üretim Yapılan Ülke ve Regülasyon
Amnio ReGen Solutions	PalinGen® Flow PalinGen® XPlus Membrane	İnsan Amniyotik Membran ve Sıvı Sezaryen	Dondurulmuş enjekte edilebilir amniyotik sıvı kaynaklı allogreft	Yaralanmış Doku İyileşmesi Ortopedik ve Spor Hekimliği	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)
AMNIOX® Medical	NEOX®	İnsan Amniyotik Membran ve veya Umbilikal Kordon Sezaryen	Dondurulmuş İnsan Amniyotik Membranı	Küçük ve yüzeysel dermal yaralanma, Oftalmolojik uygulamalar	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)
	CLARIX® 100	İnsan Amniyotik Membran ve veya Umbilikal Kordon Sezaryen	Dondurulmuş İnsan Amniyotik Membran kaynaklı rejeneratif Matriks	Yanık ve Skar dokusu önleme	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)
	NEOX FLO® VE CLARIX FLO®	İnsan Amniyotik Membran ve veya Umbilikal Kordon Sezaryen	Dondurulmuş Enjekte edilebilir Amniyotik sıvı kaynaklı Allogreft	Yaralanmış Doku İyileşmesi Ortopedik ve Spor Hekimliği dahil	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)
APPLIED BIOLOGICS™	FLÖGRAFT®	İnsan Amniyotik Sıvı Sezaryen	Dondurulmuş Enjekte edilebilir Amniyotik sıvı kaynaklı Allogreft	Ortopedik Yaralanmalar Spor Hekimliği Genel Cerrahi	ABD FDA-CBER Regülasyonu
	XWRAP® – AMNIOTIC MEMBRANE-DERIVED ALLOGRAFT	İnsan Amniyotik Membran Sezaryen	Amniyotik membran kaynaklı emilebilir yara örtüsü	Yara yeri Onarımı	ABD FDA-CBER Regülasyonu
ASG LLC	ASGFluid™ AmnioFLEX™ ASGBarrier™	İnsan Amniyotik Membran Sezaryen	Dondurulmuş enjekte edilebilir Amniyotik sıvı kaynaklı Allogreft	Yara bakımı	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)
DERMA SCIENCES®	AMNIOEXCEL®	İnsan Amniyotik Membran ve Sıvı Sezaryen	Kurutulmuş İnsan amniyon kaynaklı Allogreft	Yara bakımı	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)
	AMNIOMATRIX®		Dondurulmuş enjekte edilebilir amniyotik sıvı kaynaklı allogreft	Derin Yara bakımı	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)
In2Bones USA, LLC.®	AlloAid®	İnsan Amniyotik Membran ve Sıvı Sezaryen	Dondurulmuş enjekte edilebilir Amniyotik sıvı kaynaklı Allogreft	Yara yeri onarımı	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)
MiMedx®	OrthoFlo®	İnsan Amniyotik Sıvı Sezaryen	Liyofilize Amniyotik Sıvı allogrefti	Eklem içi Enjeksiyon	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)
SURGILOGIX®	AmnioFLEX™ SXFluid™ SXMatrix™ SXBarrier™	İnsan Amniyotik Membran ve Sıvı Sezaryen	Dondurulmuş topikal uygulanabilir veya Enjekte edilebilir Amniyotik sıvı kaynaklı Canlı Hücre içeren, Koriyon içermeyen, Allogreft	Spor Hekimliği, Omurga ve Podiatri, Jinekoloji, Üroloji ve Genel Cerrahi uygulamaları, Yara ve hasarlı doku onarımı	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)
Vivex	AlloGen™	İnsan Amniyotik Sıvı Sezaryen	Dondurulmuş Amniyotik Sıvı allogrefti	Spor Hekimliği, Faset Eklem İnflamasyonu, Kronik Nörit, Doku onarımın güçlendirilmesi	ABD FDA (21 CFR 1270, 1271)

ASKH'nin immünojenitesinin çok düşük olması nedeni ile, allojenik olarak kullanımının kolay olması, amniyosentez veya doğum gibi işlem sonrası kullanılmayan bir dokunun döner saha morbiditesi yaratmadan allogreft olarak kullanılabilir olması da, bu sahada heyecan veren bir başka gelişmedir. Artan pre-klinik ve klinik çalışmalarla beraber, bu kök hücre ve büyüme faktörü kaynağının etkinlik ve güvenlik sahası daha iyi anlaşılacak ve klinik kullanım alanı ve sınırları netleşecektir.

KAYNAKLAR

1. Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Pashaei-Asl F, Fardiyazar Z, Pashaiasl M. Isolation, Characterization, Cryopreservation of Human Amniotic Stem Cells and Differentiation to Osteogenic and Adipogenic Cells. PLoS One 2016;11(7):e0158281. [Crossref](#)
2. Dziadosz M, Basch RS, Young BK. Human amniotic fluid: a source of stem cells for possible therapeutic use. Am J Obstet Gynecol 2016;214(3):321-7. [Crossref](#)
3. Cowan CA, Klimanskaya I, McMahon J, Atienza J, Witmyer J, Zucker JP, Wang S, Morton CC, McMahon AP, Powers D, Melton DA. Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts. N Engl J Med 2004;350(13):1353-6. [Crossref](#)

4. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981;292(5819):154-6.
5. Sun JM, Kurtzberg J. Cord blood for brain injury. *Cytotherapy* 2015;17(6):775-85. [Crossref](#)
6. Da Sacco S, De Filippo RE, Perin L. Amniotic fluid as a source of pluripotent and multipotent stem cells for organ regeneration. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16(1):101-5. [Crossref](#)
7. Da Sacco S, Sedrakyan S, Boldrin F, Giuliani S, Parnigotto P, Habibian R, Warburton D, De Filippo RE, Perin L. Human amniotic fluid as a potential new source of organ specific precursor cells for future regenerative medicine applications. *J Urol* 2010;183(3):1193-200. [Crossref](#)
8. Davis, JS. Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital. *JHH Report* 1910;15:307.
9. Gruss JS, Jirsch DW. Human amniotic membrane: a versatile wound dressing. *Can Med Assoc J* 1978;118(10):1237-46.
10. Streubel B, Martucci-Ivessa G, Fleck T, Bittner RE. In vitro transformation of amniotic cells to muscle cells--background and outlook. *Wien Med Wochenschr* 1996;146(9-10):216-7.
11. Cananzi M, Atala A, de Coppi P. Stem Cells Derived from Amniotic Fluid. In: Lanza R, Atala A, editors. *Essentials of Stem Cell Biology*, 3rd ed. USA: Academic Press, Elsevier Inc.; 2014. p.141-56.
12. Rennie K, Gruslin A, Hengstschlager M, Pei D, Cai J, Nikaido T, Bani-Yaghoub M. Applications of amniotic membrane and fluid in stem cell biology and regenerative medicine. *Stem Cells Int* 2012;2012:721538. [Crossref](#)
13. In't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE, Kanhai HH. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells* 2004;22(7):1338-45. [Crossref](#)
14. Kaviani A, Perry TE, Dzakovic A, Jennings RW, Ziegler MM, Fauza DO. The amniotic fluid as a source of cells for fetal tissue engineering. *J Pediatr Surg* 2001;36(11):1662-5.
15. Prusa AR, Marton E, Rosner M, Bernaschek G, Hengstschlager M. Oct-4-expressing cells in human amniotic fluid: a new source for stem cell research? *Hum Reprod* 2003;18(7):1489-93.
16. De Coppi P, Bartsch G Jr, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, Mostoslavsky G, Serre AC, Snyder EY, Yoo JJ, Furth ME, Soker S, Atala A. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol* 2007;25(1):100-6. [Crossref](#)
17. Miki T. Amnion-derived stem cells: in quest of clinical applications. *Stem Cell Res Ther* 2011;2(3):25. [Crossref](#)
18. Miki T, Strom SC. Amnion-derived pluripotent/multipotent stem cells. *Stem Cell Rev* 2006;2(2):133-42. [Crossref](#)
19. Joo S, Ko IK, Atala A, Yoo JJ, Lee SJ. Amniotic fluid-derived stem cells in regenerative medicine research. *Arch Pharm Res* 2012;35(2):271-80. [Crossref](#)
20. Davydova DA, Vorotelyak EA, Smirnova YA, Zinovieva RD, Romanov YA, Kabaeva NV, Terskikh VV, Vasiliev AV. Cell phenotypes in human amniotic fluid. *Acta Naturae* 2009;1(2):98-103.
21. Gheorghe A, Pop M, Burcea M, Serban M. New clinical application of amniotic membrane transplant for ocular surface disease. *J Med Life* 2016;9(2):177-9.
22. Fairbairn NG, Randolph MA, Redmond RW. The clinical applications of human amnion in plastic surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(5):662-75. [Crossref](#)
23. Swan J. Use of Cryopreserved, Particulate Human Amniotic Membrane and Umbilical Cord (AM/UC) Tissue: A Case Series Study for Application in the Healing of Chronic Wounds. *Surg Technol Int* 2014;25:73-8.
24. Werber B, Martin E. A prospective study of 20 foot and ankle wounds treated with cryopreserved amniotic membrane and fluid allograft. *J Foot Ankle Surg* 2013;52(5):615-21. [Crossref](#)
25. Ahmed TA, Hincke MT. Mesenchymal stem cell-based tissue engineering strategies for repair of articular cartilage. *Histol Histopathol* 2014;29(6):669-89. [Crossref](#)
26. Preitschopf A, Zwickl H, Li K, Lubec G, Joo G, Rosner M, Hengstschlager M, Mikula M. Chondrogenic differentiation of amniotic fluid stem cells and their potential for regenerative therapy. *Stem Cell Rev* 2012;8(4):1267-74. [Crossref](#)
27. Kolambkar YM, Peister A, Soker S, Atala A, Guldberg RE. Chondrogenic differentiation of amniotic fluid-derived stem cells. *J Mol Histol* 2007;38(5):405-13. [Crossref](#)
28. Park JS, Shim MS, Shim SH, Yang HN, Jeon SY, Woo DG, Lee DR, Yoon TK, Park KH. Chondrogenic potential of stem cells derived from amniotic fluid, adipose tissue, or bone marrow encapsulated in fibrin gels containing TGF-β3. *Biomaterials* 2011;32(32):8139-49. [Crossref](#)
29. Kunisaki, SM, Freedman, DA, Fauza DO. Fetal tracheal reconstruction with cartilaginous grafts engineered from mesenchymal amniocytes. *J Pediatr Surg* 2006;41:675-82. [Crossref](#)
30. Nadri S, Soleimani M. Comparative analysis of mesenchymal stromal cells from murine bone marrow and amniotic fluid. *Cytotherapy* 2007;9(8):729-37. [Crossref](#)
31. Pisciotta A, Riccio M, Carnevale G, Lu A, De Biasi S, Gibellini L, La Sala GB, Bruzzesi G, Ferrari A, Huard J, De Pol A. Stem cells isolated from human dental pulp and amniotic fluid improve skeletal muscle histopathology in mdx/SCID mice. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:156. [Crossref](#)
32. Pipino C, Pandolfi A. Osteogenic differentiation of amniotic fluid mesenchymal stromal cells and their bone regeneration potential. *World J Stem Cells* 2015;7(4):681-90. [Crossref](#)
33. Steigman SA, Ahmed A, Shanti RM, Tuan RS, Valim C, Fauza DO. Sternal repair with bone grafts engineered from amniotic mesenchymal stem cells. *J Pediatr Surg* 2009;44(6):1120-6. [Crossref](#)
34. Sun H, Feng K, Hu J, Soker S, Atala A, Ma PX. Osteogenic differentiation of human amniotic fluid-derived stem cells induced by bone morphogenetic protein-7 and enhanced by nanofibrous scaffolds. *Biomaterials* 2010;31(6):1133-9. [Crossref](#)
35. Peister A, Woodruff MA, Prince JJ, Gray DP, Huttmacher DW, Guldberg RE. Cell sourcing for bone tissue engineering: amniotic fluid stem cells have a delayed, robust differentiation compared to mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res* 2011;7(1):17-27. [Crossref](#)
36. Rodrigues MT, Lee BK, Lee SJ, Gomes ME, Reis RL, Atala A, Yoo JJ. The effect of differentiation stage of amniotic fluid stem cells on bone regeneration. *Biomaterials* 2012;33(26):6069-78. [Crossref](#)
37. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Cole BJ. Human Amniotic Membrane-Derived Products in Sports Medicine: Basic Science, Early Results, and Potential Clinical Applications. *Am J Sports Med* 2016;44(9):2425-34. [Crossref](#)
38. Ozgenel GY, Filiz G, Ozcan M. Effects of human amniotic fluid on cartilage regeneration from free perichondrial grafts in rabbits. *Br J Plast Surg* 2004;57(5):423-8. [Crossref](#)

39. Kavakli K, Gurkok S, Caylak H, Genc O, Gamsizkan M, Yucel O, Karasahin E, Gozubuyuk A, Tasci C. Effects of human amniotic fluid on costal cartilage regeneration (an experimental study). *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59(8):484-9. [Crossref](#)
40. Oner M, Dulgeroglu TC, Karaman I, Guney A, Kafadar IH, Erdem S. The effects of human amniotic fluid and different bone grafts on vertebral fusion in an experimental rat model. *Curr Ther Res Clin Exp* 2015;77:35-9. [Crossref](#)
41. Janz Fde L, Debes Ade A, Cavaglieri Rde C, Duarte SA, Romão CM, Morón AF, Zugaib M, Bydlowski SP. Evaluation of distinct freezing methods and cryoprotectants for human amniotic fluid stem cells cryopreservation. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:649353. [Crossref](#)
42. Hanselman AE, Tidwell JE, Santrock RD. Cryopreserved human amniotic membrane injection for plantar fasciitis: a randomized, controlled, double-blind pilot study. *Foot Ankle Int* 2015;36(2):151-8. [Crossref](#)
43. 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](#)