



## Glukozamin kondroitin sülfatın onarılmış tenotomize sıçan Aşil tendonları üzerine etkisi

Effect of glucosamine chondroitine sulphate on repaired tenotomized rat Achilles tendons

Hamza Özer,<sup>1</sup> Anıl Taşkesen,<sup>1</sup> Oğuz Kul,<sup>2</sup> Hakan Y Selek,<sup>1</sup> Sacit Turanlı,<sup>1</sup> Kenan Köse<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye;

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye;

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Amaç:** Bu deneysel hayvan çalışmasında glukozamin kondroitin sülfatın (glcN-CS) sıçan Aşil tendonları üzerindeki etkisi değerlendirildi.

**Gereç ve yöntemler:** Otuz adet 300-350 g ağırlığında Wistar albino türü sıçan rastgele iki gruba ayrıldı. Grup A: Aşil tendonları tenotomize edildi, tamir yapıldı ve glcN-CS ağızdan verildi. Grup B: Aşil tendonları tenotomize edildi ve tamir yapıldı. Bütün sıçanlar pelet yem ile beslendi. Her gruptan beşer sıçan 4, 8. ve 12. haftalarda sakrifiye edildi. Her gruptan üç adet tendon örneğinin gerilme gücü biyomekanik olarak test edildi ve iki örnek de immünohistokimyasal boyama ve hematoksilen ve eozin boyama yapılarak histopatolojik açıdan analiz edildi. Karşı taraf Aşil tendonları da gruplandırıldı ve kontrol olarak analiz edildi (grup C ve D).

**Bulgular:** Histolojik sonuçlarda, grup A'da daha az enflamasyon ve daha düzgün kollajen oluşumu olduğu görüldü. Biyomekanik testlerde 8. haftada A grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek tendon güçleri kayıt edildi ( $55 \pm 4.84N$ ,  $p=0.078$ ). Glukozamin kondroitin sülfat verilen hayvanlarda tendon gerilim güçleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ( $50.01 \pm 5.62N$ ,  $p=0.014$ ).

**Sonuç:** Glukozamin kondroitin sülfat sıçanlarda Aşil tendonu iyileşme sonuçlarını geliştirmiştir. Bu sonuç enflamasyonu azaltması ve kollajen sentezini uyarması ile ilişkili olabilir. Her ne kadar glcN-CS sadece osteoartriti bulunan hastalarda semptom ve belirtileri geriletmesi için önerilse de spor yaparken oluşan yumuşak doku yaralanmalarının tedavisi için de tercih edilebilir.

**Anahtar sözcükler:** Aşil tendonu; enflamasyon; glukozamin; primer tamir.

**Objectives:** We evaluated the effects of glucosamine chondroitine sulphate (glcN-CS) on rat Achilles tendons in this experimental animal study.

**Materials and methods:** Thirty Wistar albino type rats weighing 300-350 g were randomly grouped into two. Group A: Achilles tendons were tenotomized, repaired and, glcN-CS given orally. Group B: Achilles tendons were tenotomized and repaired. All the rats were fed with pellet chow. Five rats in each group were sacrificed at 4, 8, and 12 weeks interval. Tensile strength of three tendon specimen from each group were tested biomechanically and two specimen were analysed histopathologically via immunohistochemical staining and hematoxylin and eosin staining. Contralateral side Achilles tendons were also grouped and analyzed as controls (group C and D).

**Results:** Histological results showed well organized collagen formation and less inflammation in group A. Biomechanical testing showed higher tendon strength in group A at eight weeks which is not statistically significant ( $55.3 \pm 4.84N$ ,  $p=0.078$ ). Rats which were given glcN-CS had greater tendon strength which is statistically significant ( $50.01 \pm 5.62$ ,  $p=0.014$ ).

**Conclusion:** Glucoseamine chondroitine sulphate improved results of Achilles tendon healing in rats. This result might be due to decreased inflammation and stimulation of collagen synthesis. Although glcN-CS is recommended only in osteoarthritic patients to relieve symptoms and signs it can also be preferred in treatment of soft tissue injuries formed during sports activities.

**Key words:** Achilles tendon; inflammation; glucoseamine; primary repair.

Genç erişkinlerde Aşil tendonunun akut tam kat yaralanmalarında seçilmesi gereken ilk tedavi seçeneği cerrahi onarımdır. Günümüzde bu onarım halen konvansiyonel cerrahi tedavi yöntemi olan açık cerrahi ile primer onarım sütür materyalleri yardımı ile yapılmaktadır.<sup>[1,2]</sup> Cerrahi sonrası yara yerinde ödem ve ağrıya yönelik antienflamatuar ilaçlar tercih edilebilmekle birlikte tamir sahasında skar dokusunun yapışıklığa neden olmaması için erken hareket ile fizik tedavi başlanmaktadır.<sup>[3]</sup> Sinoviyal eklemlerdeki kondropatinin tedavisi sırasında glukozamin kondroitin sülfat (glcN-CS) içerikli preparatların kullanımı giderek artmaktadır.<sup>[4,5]</sup> Kıkırdak doku içerisinde proteoglikan üretimini artıran molekül, dizlerinde osteoartrit bulunan hastaların semptomlarında düzelme sağlanan radyolojik olarak da iyileşme kaydedilmektedir.<sup>[4,6]</sup> Glukozamin kondroitin sülfat bileşiğinin sadece kıkırdak hücreleri üzerinde değil tenosit ve bağ doku hücreleri üzerinde uyarıcı etkileri de literatürde bildirilmiştir.<sup>[7]</sup>

Bu çalışmada, Aşil tenotomisi sonrasında primer tamir uygulandıktan sonra oral yolla glcN-CS verilen sıçanlarda ilacın enflamasyon ve onarım üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi ve biyomekanik dayanım ölçümlerinin test edilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınan onay ile çalışmaya başlandı. Çalışmamız, bakım ve laboratuvar hayvanları kullanımı (Care and Use of the Laboratory Animals) prensipleri doğrultusunda yapıldı ve hayvan hakları korundu.<sup>[8]</sup> Otuz adet 300-350 gr ağırlığında Wistar Albino türü sıçan rasgele iki gruba ayrıldı. Grup A; tenotomi ve tamir sonrası glcN-CS verilen, Grup B; tenotomi ve tamir sonrası glcN-CS verilmeyen sıçanlar.

### Cerrahi işlem

Intraperitoneal (ketamin-HCl 50 mg/kg ve ksilazine 5 mg/kg) anestezi ile hazırlanan hayvanların sağ arka bacakları cilt temizliği yapıldıktan sonra ameliyat edildi. Cilt, ciltaltı dokular geçildikten sonra 11 numara bistüri ile Aşil ve plantaris tendonları tam kat tenotomize edildi. Aşil tendonu tamiri, 3/0 polypropylene (Prolene, Ethicon, Somerville, New Jersey, USA) dikiş materyali ile modifiye Kessler dikiş tekniği kullanılarak uç uca yapıldı. Katlar daha sonra 2/0 polypropylene (Prolene, Ethicon, Somerville, New Jersey, USA) dikiş ile kapatıldı.

Hayvanların günlük beslenmeleri pelet yem ile yapılırken glcN-CS efferversan tabletleri [1875 mg/kg glcN+ 1500 mg/kg CS+ 50 mg/kg manganer glukonat/sıçan, Kondromin-S MSM eff.tb., Akatis AG, Switzerland] günlük kullanım suları içine karış-

tırıldı. Sıçanlar bir günlük su tüketimleri ile beraber glcN-CS kullandı.

Her gruptan beşer sıçan 4, 8. ve 12. haftalarda (100 mg/kg intraperitoneal ketamin-HCl) sakrifiye edildi. Gruplardaki beş örneğin üç adeti gerilim direncinin ölçülmesi için, ikisi ise histopatolojik inceleme için ayrıldı. Kontrol için sıçanların karşı taraf Aşil tendonları da C ve D olarak gruplandırıldı; Grup C: ilaç verilen gruptaki sıçanların karşı taraf Aşil tendonları, Grup D: ilaç verilmeyen gruptaki sıçanların karşı taraf Aşil tendonları alındı.

Örnekler paraformaldehit'in %4'lük çözeltisinde tespit yapıldıktan sonra 4-5 µm kalınlığında beşer adet kesit 3-aminopropyl triethoxysilane kaplı lamlara alındı. Hematoksilen ve eozin (H-E) ve Masson'un trichrome boyaması ile boyanan kesitler ışık mikroskopunda (Olympus-BX51, Tokyo, Japonya) histopatolojik yönden değerlendirildi. Endotelial nitrik oksit sentaz (e-NOS), indüklenebilir form (i-NOS) ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-β) antijenlerinin saptanmasına yönelik immünoperoksidaz test:

*İmmünohistokimyasal incelemeler için;* monoklonal fare antijeni anti-eNOS, anti-TGF-β ve anti-İNOS (NeoMarkers Fremont, CA, ABD) primer antikoları kullanıldı.

*Biyomekanik dayanım ölçümü:* Sakrifiye edilen sıçanlara ait Aşil tendonları bir uçlarında kalkaneusları sağlam olacak şekilde alındı. Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Mekanik Laboratuvarlarında, örnekler bir saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra Shimadzu AG-I/50N (Shimadzu Corp., Kyoto, Japonya) cihazında 1N yük ile 0,22 mm/sn koparma gücü ile tendonun azami dayanımı test edildi. Ölçümler Trapezium 2.0 (Version 2.23, Shimadzu Corp., Kyoto, Japonya) programı ile kayıt edildi.

### İstatistiksel analiz

İlaç kullanımı ve zamana göre gruplandırılan örneklerin biyomekanik dayanım ölçüm sonuçları, Windows için SPSS 11.5 versiyon (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Değerlendirmede; One-way ANOVA ve three way ANOVA bağımsız örneklem t-testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak p≤0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmanın süresi bitene kadar sıçanların hiçbiri kaybedilmedi. Sıçanların sakrifiye edilmeleri sırasında tendonların bütünlüğünde makroskobik olarak bir bozukluk görülmedi.

TABLO I

Tüm gruplarda incelenen sıçan Aşil tendonlarında gözlenen histopatolojik bulgular ile iNOS, eNOS ve TGF- $\beta$  ekspresyonlarının semikantitatif derecelendirilmesi

Grup	Süre (hafta)	Hiperemi	Yangı	Bağdoku	iNOS	eNOS	TGF- $\beta$
A	4	++	±	+++	±	-	++
A	8	±±	+	±±	±	++	+
A	12	±±	++	++	++	-	+++
B	4	+++	++	++	+	-	+
B	8	+++±	++++	++	++	+	+ -
B	12	±	++	+++	++++	++	-
C	4	+	-	-	+	+	+
C	8	-	-	-	-	-	+
C	12	-	-	±	-	-	-
D	4	±	-	-	-	-	-
D	8	+	-	±	-	-	+
D	12	+	-	-	-	-	-

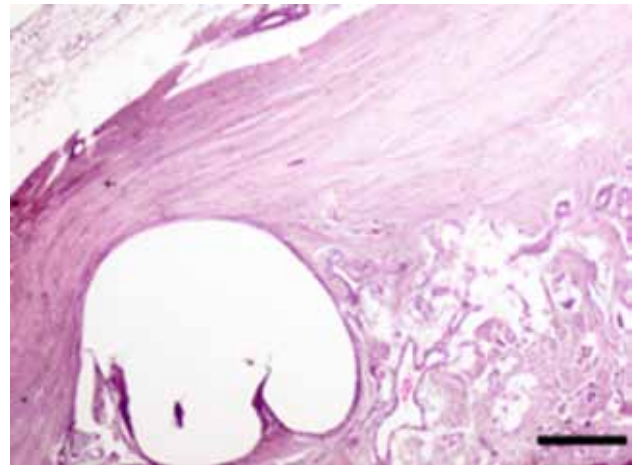
A: ilaç +, cerrahi +; B: ilaç -, cerrahi +; C: ilaç +, cerrahi -; D: ilaç -, cerrahi - (ilaç: glcN-CS); i-NOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz; e-NOS: Endotelial nitrik oksit sentaz.

Tüm gruplardaki i-NOS, e-NOS ve TGF- $\beta$  ekspresyonları Tablo I'de verilmiştir. Grup B; dördüncü haftada makrofaj, nötrofil ve yabancı dev cisim hücrelerinden oluşan enflamasyona rastlandı. Tanımlanan yangısal hücre infiltrasyonlarının merkezinde yer alan tendon dokusunda, büyük ve keskin sınırlı boşluklar dikkati çekti (Şekil 1). Tamir bölgesinde, fibroblastik aktivite ve yeni şekillenmiş kapillerler ile birlikte, Masson'un trikrom boyamalarında bağlar, bağdokusu içerisinde değişik yönlere seyreden, hücrel ve düzensiz kordonlar şeklinde idi. Sekizinci ve 12. haftada; hücrel ve gevşek bağ doku elemanları daha çok fibrositler ve çok sayıda neovaskülarizasyon alanlarından oluşan granülom benzeri daha kompakt yapılara dönüşmüş ve yine düzensizdi. Tendon içerisinde çoğu lenfosit, makrofaj ve yabancı dev cisim hücrelerinden oluşan multi-yersel infiltrasyonların çevrelediği geniş boşluklara 8. ve 12. haftada da rastlandı. İndüklenebilir-NOS ve TGF- $\beta$  immünoaktivitesi yangısal değişikliklerin bulunduğu alanlarda en üst seviyede görülürken, yabancı cisim dev hücre sitoplazmaları da belirgin şekilde immünopozitif idi (Şekil 2, 3). Endotelial NOS ekspresyonlarına ise kapiller damar duvarında rastlandı (Şekil 4; Tablo I).

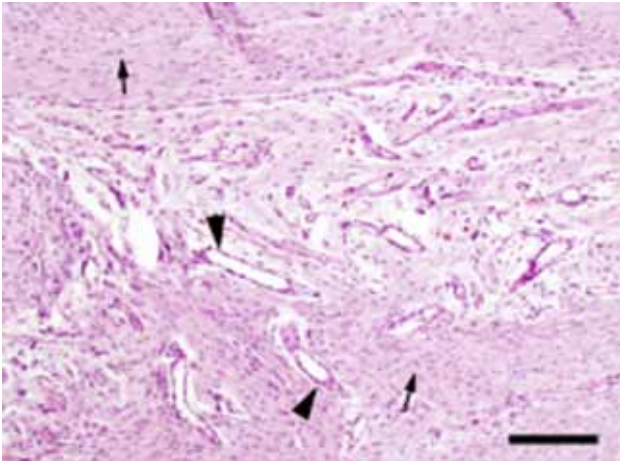
Grup A; tenotomi bölgesinde ameliyat sonrası 4. haftada genç tamir dokusu ve çok sayıda yeni şekillenmiş kapiller ağı ile birlikte kas doku sınırına yakın bölgede hücrel çekirdekleri küt ve oval şekilli fibroblastlardan oluşan alanlara rastlandı. Bağ dokusu proliferasyonu 8. ve 12. haftada da tamir alanında tendon ipliklerinin arasında ve yer yer etrafında yer alacak şekilde ve aynı yönde dizilerek destekler nitelikteydi (Şekil 5, 6). Bu grupta; enflamatuvar

değişiklikler bağdoku ipliklerinin arasında ve damarların etrafında bulunan sınırlı sayıda makrofajlar ve çok az sayıda nötrofil lökositlerden ibaretti. Sham grubunun aksine; bir örnekte tendon kılıfında tespit edilen yersel reaktif odak haricinde granülom oluşumuna ve tenotomi alanında boşluklara rastlanmadı. Kapiller endotelleri ve tenosit sitoplazmalarında belirgin TGF- $\beta$  pozitif reaksiyonların yanı sıra, bağdoku ve makrofajlar i-NOS pozitif reaksiyonlar gösterdi (Tablo I; Şekil 5, 6).

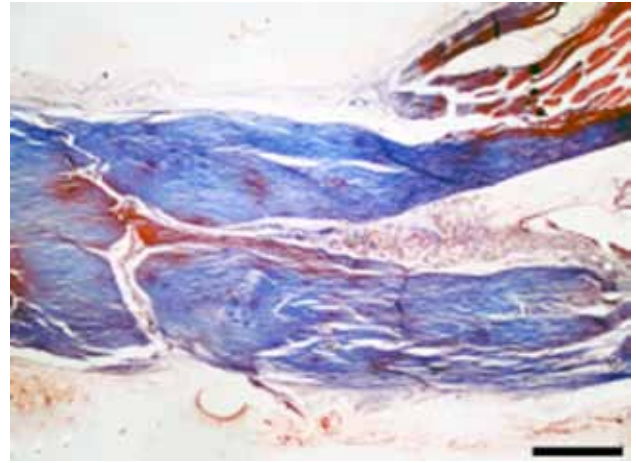
Cerrahi uygulanmayıp ilaç verilen grup örneklerinde (grup C) herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmaz iken tenositler, ekstraselüler matriks ve kapiller endotelde TGF- $\beta$  pozitif reaksiyonlar görüldü. Cerrahi uygulanmayan ve ilaç verilmeyen (grup D) sağlıklı



Şekil 1. Sham grubu, 12. hafta. Düzensiz bağdoku, rejenerasyon kapillerleri ve içi boş geniş boşluklarla karakterize tam olmayan iyileşme alanı. (H-E, Bar=300  $\mu$ m).



**Şekil 2.** Glukozamin kondroitin sülfat grubu, 8. hafta. Genç ve hüresel bağdoku (oklar) oluşumu ile çok sayıda kapillar damardan (ok başı) oluşan reparasyon bölgesi. (H-E, Bar=180 µm).

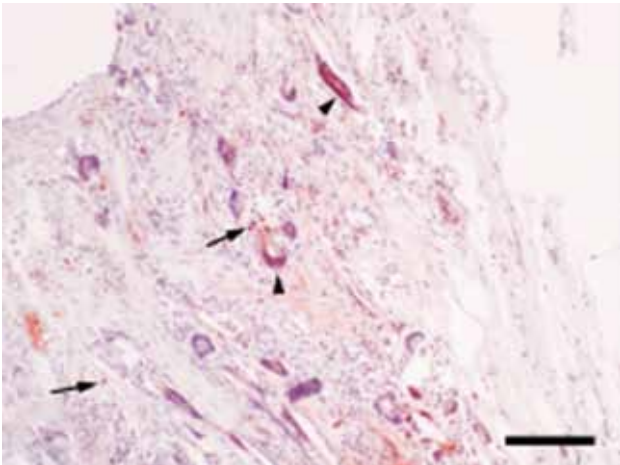


**Şekil 3.** Glukozamin kondroitin sülfat grubu, 8. hafta. Organize ve aynı yönde seyreden düzenli bağdoku oluşumu (Masson trikrom boyama, Bar=300 µm).

kontrol grubunda; 4, 8. ve 12. haftada histopatolojik olarak herhangi bir bulguya rastlanmadı ve normal histolojik yapı gözlemlendi (Tablo I; Şekil 2-4).

#### Biyomekanik dayanım ölçümleri

Cerrahi uygulanmış olan Aşillerin dayanımlarına baktığımızda; ilaç ve süre göz önüne alınmadığında cerrahi işlemin dayanım üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadı ( $p=0.117$ ). Fakat ilaç kullanılan gruptaki örnekler cerrahi ve süre göz önüne alınmaksızın değerlendirildiğinde dayanımın anlamlı düzeyde yükseldiği bulundu ( $p=0.014$ ). Dayanım süreye göre değerlendirildiğinde, cerrahi ve ilaç kullanımı göz önüne alınmaksızın, anlamlı bir değişim saptanmadı ( $p=0.611$ ; Tablo II; Şekil 7).



**Şekil 4.** Sham grubu, 8. hafta. Cerrahi ensizyon alanında aralarında yabancı cisim dev hücrelerinin de bulunduğu çok sayıda yangısal hücre infiltrasyonu. Makrofaj (oklar) ve dev hücrelerinde (ok başı) TGF-β ekspresyonu. İndirekt immunoperoksidaz test, monoklonal fare-anti TGF-β antikor, (Mayer's hematoksilen karşıt boyama, Bar=180 µm).

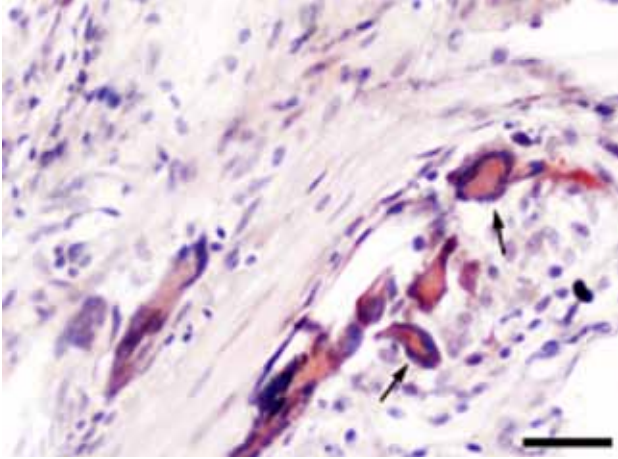
#### TARTIŞMA

Glukozamin kondroitin sülfat günümüzde kırık sorunu olan hastalar tarafından semptomları geriletmeleri nedeni ile tercih edilen bir moleküler bileşiktir. Semptomların gerilemesi ilacın kırık hücreleri üzerinde kollajen sentezini uyarıcı etkisi ve ilacın antiinflamatuvar özellikleri ile sağlanmaktadır.<sup>[6,9,10]</sup> Kırık hücreleri (kondrositler) üzerindeki etkisi hücreye özgün (spesifik) olmayıp yumuşak doku içerisinde bulunan bağ ve tenosit gibi hücreler üzerinde de uyarıcı etkisi vardır.<sup>[7]</sup>

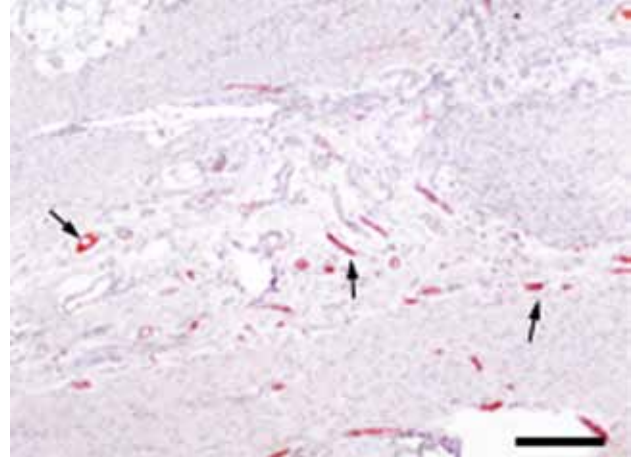
Çalışmamızda, diyetlerine glcN-CS eklediğimiz sıçanlarda Aşil tendonlarının tenotomi ve primer tamir sonrasında enflamasyonun, primer tamir uygulayıp glcN-CS vermediğimiz gruba göre daha az olduğu saptandı. Buna karşılık Sham grubunda (grup C) enflamasyonun ve neovaskülarizasyonun daha yüksek olduğu ve i-NOS aktivitesinin bu grupta 8. ve 12. haftada daha yüksek olduğu görüldü (Tablo I; Şekil 2).

Tamir dokusundaki yapıyı histopatolojik olarak değerlendirdiğimizde, glcN-CS verilen grupta kollajenlerin Masson'un trichrome boyama ile 8. haftadan sonra daha düzgün bir şekilde sıralandığı görüldü ayrıca tamir alanı içerisinde granülom oluşumu veya herhangi bir boş alana rastlanmadı (Şekil 6). Buna karşın glcN-CS verilmeyen grupta kollajenler düzensiz kordonlar halinde değişik yönlere seyreder bir şekilde idi, tendon içerisinde çoğu lenfosit olan makrofaj ve yabancı cisim dev hücrelerinden oluşan multifokal infiltrasyonların çevrelediği boşluklar da görüldü (Şekil 1).

Tendon iyileşmesi sırasında enflamatuvar aralıkta ekstrinsik alandan gelen fibroblastlar bölgede kollajen



**Şekil 5.** Sham grubu, 8. hafta. Dev hücreleri ve makrofajlarda (oklar) i-NOS immünoreaktivitesi. İndirekt immünoperoksidaz test, monoklonal fare-anti i-NOS antikor. (Mayer's hematoksilen karşıt boyama, Bar=120  $\mu$ m).



**Şekil 6.** Sham grubu, 8. hafta. Tamir bölgesinde neovaskülarizasyon ve kapiller endotellerinde e-NOS immünoreaktivitesi (oklar). İndirekt immünoperoksidaz test, monoklonal fare-anti e-NOS antikor. (Mayer's hematoksilen karşıt boyama, Bar=180  $\mu$ m).

sentezini başlatırken 5. haftadan sonra tenositler daha yoğun bir kollajen sentezi gerçekleştirir. Sekizinci hafta ile yoğunlaşan kollajen sentezi remodelling döneminde tendonun normal fizyolojik hareketleri ile olgunlaşır ve uygulanan kuvvet boyunca birbirine paralel bir şekilde dizilmeye başlar.<sup>[11-13]</sup>

Çalışmamızda kollajenlerin 8. haftadan itibaren daha yoğun bir şekilde, birbirine paralel ve düzenli bir seyir halinde olduğunu histopatolojik incelemelerde tespit ettik. Ayrıca yaptığımız immünohistokimyasal boyamalar ile TGF- $\beta$  ekspresyonlarının ilaç verilen hayvanlarda daha fazla olduğunu da tespit ettik (Şekil 1, 5, 6). Bu etkinin daha önce Chang ve ark.,<sup>[14]</sup> ile Varghese ve ark.nın<sup>[15]</sup> çalışmalarında göstermiş oldukları, glcN-CS'ın TGF- $\beta$  ekspresyonlarını artırdığı tezini de doğrular yönde idi. Ancak kollajenlerin çeşitlerini belirleyecek immünohistokimyasal bir yöntemi çalışmamızda uygulamadık.

**TABLO II**

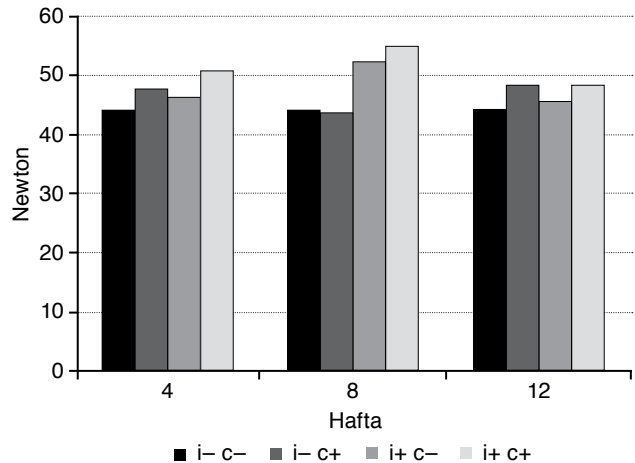
Biyomekanik gerilim ölçüm sonuçları. Tek yönlü ANOVA sonuçları

	n	Ort. $\pm$ SS	p
Cerrahi			
Yok	18	46.42 $\pm$ 4.17	0.117
Var	18	49.26 $\pm$ 6.22	
İlaç			
Yok	18	45.67 $\pm$ 4.34	0.014
Var	18	50.01 $\pm$ 5.62	
Süre			
4. hafta	12	47.43 $\pm$ 6.11	0.611
8. hafta	12	49.11 $\pm$ 6.42	
12. hafta	12	46.98 $\pm$ 5.41	

Ort. $\pm$ SS: Ortalama  $\pm$  standart sapma.

Biyomekanik ölçümlerde, cerrahi uygulama, süre ve ilacın gerilim kuvveti üzerindeki etkilerine baktığımızda; süre dikkate alınmaksızın cerrahi uygulanan ve ilaç verilen grupta gerilim kuvveti 8. haftada daha yüksek bulundu ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.792$ ; Tablo III). Cerrahi uygulama dikkate alınmadığında ise ilaç verilen gruplarda yine 8. haftada gerilim kuvveti daha yüksek bulundu ancak bu yükseklik de istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.078$ ; Tablo III).

Dönüştürücü büyüme faktörü-beta ekspresyonlarını da dikkate aldığımızda ilaç alan gruplarda ilk sekiz haftalık dönem içerisinde dayanımın da yüksek olması bu dönem içerisinde artan kollajen miktarının etkisi ile olabileceğini düşündürmektedir.<sup>[16]</sup> Hou ve ark.nın<sup>[17]</sup> çalışmalarında gösterdikleri gibi tendon iyileşmesi sırasında TGF- $\beta$  1'in ortamdaki



**Şekil 7.** Biyomekanik dayanım ölçümleri. Grup A: i+, c+; Grup B: i-, c+; Grup C: i+, c-; Grup D: i-, c- (i: ilaç (glcN-CS), c: cerrahi).

TABLO III

Dört grupta üç yönlü varyans analizi sonuçları

	sd*	f	p
Cerrahi	1	2.949	0.099
İlaç	1	6.858	0.015**
Süre	2	0.614	0.580
Cerrahi *ilaç	1	0.071	0.792
Cerrahi *süre	2	0.303	0.741
İlaç *süre	2	2.836	0.078***
Cerrahi *ilaç, *süre	2	0.146	0.865

\*: Serbestlik derecesi; \*\*: Süre ve cerrahiden bağımsız ilaç etkisi; \*\*\*: Cerrahiden bağımsız ilaç-süre etkileşimi.

mevcudiyeti kollajen üretimini müspet yönde etkilemektedir. Ancak kollajen türünün de, iyileşen doku içerisindeki dağılımı ve oranının tendonun dayanım kapasitesini etkileyeceği bilinmektedir.<sup>[18]</sup>

Yukarıda belirttiğimiz gibi diyetine glcN-CS eklediğimiz grupta elde ettiğimiz artmış TGF- $\beta$  ekspresyonları ve yüksek biyomekanik dayanım ölçüm değerleri bize bu gruptaki hayvan örneklerinde tamir dokusu içindeki kollajenin muhtemelen daha yoğun tip I kollajen içerdiğini düşündürmektedir.

Tendon iyileşmesi sırasında oluşan enflamasyon ile beraber fibroblastlar tamir dokusu içerisinde kollajen üretimi için kaynak oluştururken yaptıkları fibrozis ile de yapışıklıklara neden olmaktadır.<sup>[19]</sup> Birçok araştırmacı istenmeyen etkileri azaltmak amacı ile çalışmalar yapmışlardır.<sup>[20-24]</sup> Kocaoğlu ve ark.<sup>[20]</sup> tendon tamir ameliyatları sonrası mitomycin-C'nin kullanımı ile fibroblast aktivitesinin azaltılarak yapışıklıkların engellendiği ancak tendon dayanımlarına menfi bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Ancak onlar da oluşan tamir dokusu içerisindeki tendon tipini belirleyememişlerdir.

Sonuç olarak, glcN-CS preparatları halen yaygın olarak osteoartritin tedavisinde kullanılmakta ve eklem kıkırdağı dışındaki yapılara olan etkisi de araştırılmaktadır. Her ne kadar kıkırdak doku hastalıklarının semptomatik tedavisi konusunda tıbbi tedavide ek olarak kullanılan bileşikler olsalar da tenositler üzerindeki uyarıcı etkisinden ve antiinflamatuvar etkisinden yararlanılarak tendon yaralanmalarının cerrahi tedavisi sonrasında iyileşmeye müspet yarar sağlamak amacı ile kullanılabilirler. Antiinflamatuvar etkisi ile tamir dokusu çevresinde oluşabilecek non-kontraktıl yapıların azaltılacağı, kollajen miktarının ve düzeninin sağlanması ile de tendonun dayanım kuvvetinin artırılacağı, 8. haftada elde edilen azami dayanım kuvveti ile de rehabilitasyon döneminin daha başarılı geçebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda test ettiğimiz Aşil tendonlarının tamir yapısında oluşan kollajen tipinin belirlenmesi için spesifik immünohistokimyasal boyama, dayanım kuvveti konusunda da istatistiksel anlamlı bir sonuç için denek sayısının artırılması ile yapılacak yeni bir çalışma ile daha anlamlı sonuçlar alınabileceği kanısındayız.

### Teşekkür

Çalışmamızda biyomekanik dayanım ölçümlerinin yapılmasında yardımcı olan Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim Uslan'a, çalışmada kullandığımız glukozamin kondroitin sülfat etken maddesinin temininde Assos İlaç Kimya Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.'ye teşekkür ederiz.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde çalışmaları için "Bilimsel Araştırmalar Projesi" olarak Proje Kod No: 01/2010-02 ile maddi yardım aldıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. Atik OS, Tan J, Güler N. Agressive functiona rehabilitation after surgical treatment of acute rupture of the Achilles tendon. Eklem Hastalik Cerrahisi 1998;2:149-50.
2. Rettig AC, Liotta FJ, Klootwyk TE, Porter DA, Mielsing P. Potential risk of rerupture in primary achilles tendon repair in athletes younger than 30 years of age. Am J Sports Med 2005;33:119-23.
3. Pneumáticos SG, Phd PCN, McGarvey WC, Mody DR, Trevino SG. The effects of early mobilization in the healing of achilles tendon repair. Foot Ankle Int 2000;21:551-7.
4. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006;354:795-808.
5. Collier S, Ghosh P. Evaluation of the effect of antiarthritic drugs on the secretion of proteoglycans by lapine chondrocytes using a novel assay procedure. Ann Rheum Dis 1989;48:372-81.
6. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;357:251-6.
7. Lippiello L. Collagen Synthesis in tenocytes, ligament cells and chondrocytes exposed to a combination of Glucosamine HCl and chondroitin sulfate. Evid Based Complement Alternat Med 2007;4:219-24.
8. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/5140.html>
9. O'Grady C, Grande D, Marwin SE. Chondroprotection and gene expression effects of nutritional supplements on articular cartilage. Osteoarthr Cartil 2000;8(Suppl B):S34-5.

10. Jang BC, Sung SH, Park JG, Park JW, Bae JH, Shin DH, et al. Glucosamine hydrochloride specifically inhibits COX-2 by preventing COX-2 N-glycosylation and by increasing COX-2 protein turnover in a proteasome-dependent manner. *J Biol Chem* 2007;282:27622-32.
11. Peacock EE Jr. Biological principles in the healing of long tendons. *Surg Clin North Am* 1965;45:461-76.
12. Reddy GK, Stehno-Bittel L, Enwemeka CS. Matrix remodeling in healing rabbit Achilles tendon. *Wound Repair Regen* 1999;7:518-27.
13. Wang ED. Tendon repair. *J Hand Ther* 1998;11:105-10.
14. Chang J, Most D, Stelnicki E, Siebert JW, Longaker MT, Hui K, et al. Gene expression of transforming growth factor beta-1 in rabbit zone II flexor tendon wound healing: evidence for dual mechanisms of repair. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:937-44.
15. Varghese S, Theprungsirikul P, Sahani S, Hwang N, Yarema KJ, Elisseeff JH. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:59-68.
16. Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med* 2003;33:381-94.
17. Hou Y, Mao Z, Wei X, Lin L, Chen L, Wang H, et al. The roles of TGF-beta1 gene transfer on collagen formation during Achilles tendon healing. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;383:235-9.
18. Kashiwagi K, Mochizuki Y, Yasunaga Y, Ishida O, Deie M, Ochi M. Effects of transforming growth factor-beta 1 on the early stages of healing of the Achilles tendon in a rat model. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2004;38:193-7.
19. Harrison RK, Mudera V, Grobbelaar AO, Jones ME, McGrouther DA. Synovial sheath cell migratory response to flexor tendon injury: an experimental study in rats. *J Hand Surg Am* 2003;28:987-93.
20. Kocaoglu B, Agir I, Nalbantoglu U, Karahan M, Türkmen M. Effect of mitomycin-C on post-operative adhesions in tendon surgery: an experimental study in rats. *J Bone Joint Surg [Br]* 2010;92:889-93.
21. Jaibaji M. Advances in the biology of zone II flexor tendon healing and adhesion formation. *Ann Plast Surg* 2000;45:83-92.
22. Esenkaya I, Sakarya B, Unay K, Elmali N, Aydin NE. The influence of atorvastatin on tendon healing: an experimental study on rabbits. *Orthopedics* 2010;33:398.
23. Solakoğlu C, Mahiroğulları M, Cakmak S, Tamam C, Kuşkucu M. Fibrin sealant in the treatment of acute ruptures of the Achilles tendon: long-term results. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2010;21:124-9.
24. Walsh AJ, O'Neill CW, Lotz JC. Glucosamine HCl alters production of inflammatory mediators by rat intervertebral disc cells in vitro. *Spine J* 2007;7:601-8.