

مقایسه فرایند التیام جراحی تجربی تاندون آشیل در موشهای سالم و دیابتی شده به وسیله استرپتوزوتوسین به روش ارزیابی بیومکانیکی

محمد جواد فریدونی^۱، *محمد بیات^۲، رضا ماستری فراهانی^۳، علی باسی^۴، رحمت اله ذوالفقاری^۵
اقدس بیات^۶، روح اله گازر^۷، فاطمه السادات رضایی^۸

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۱۳۹۰/۴/۱۸

تاریخ اعلام وصول: ۱۳۸۹/۱۲/۱۸

چکیده

سابقه و هدف: مقایسه فرایند التیام جراحی تجربی تاندون آشیل در موشهای سالم و دیابتی شده به وسیله استرپتوزوتوسین، به وسیله سنجش قدرت و استحکام تاندون در حال ترمیم از طریق روش ارزیابی بیومکانیکی کشش نمونه می باشد.

مواد و روش ها: ۱۴ سر موش صحرایی سالم نر بالغ در دو گروه شاهد (تعداد ۶ سر) و تجربی (تعداد ۸ سر) قرار گرفتند. دیابت نوع یک در موش های گروه تجربی به وسیله تجویز استرپتوزوتوسین به روش داخل صفاقی به میزان ۵۵ mg/kg طی یک نوبت القا شد. قند خون موش ها به وسیله دستگاه پرتابل، ۷ روز بعد از تزریق اندازه گیری شد و قند خون بالای ۲۵۰ mg/dl دیابتی محسوب شد. به موش های گروه شاهد آب مقطر تزریق شد. سی روز بعد از تزریق استرپتوزوتوسین، برش عرضی به تاندون آشیل اندام حرکتی عقبی سمت راست همه موش ها داده شد و دو قسمت پروگزیمال و دیستال تاندون از هم جدا و سپس دوباره به هم دوخته شد. ۱۰ روز بعد از عمل جراحی همه موش ها نمونه برداری شدند و قند خون و وزن آنها ثبت شد. نمونه ها تحت آزمایش تنسیومتری قرار گرفتند. داده ها به روش student t test تجزیه و تحلیل آماری شدند. این مطالعه برگرفته از پایان نامه دانشجویی می باشد.

یافته ها: سفتی نمونه (Young's modulus of elasticity) و نیرو در واحد سطح در گروه شاهد به ترتیب برابر $18/5 \pm 12/1$ MPa/mm و در گروه تجربی به ترتیب $3/04 \pm 1/83$ ، $5/2 \pm 2/269$ ، $0/975 \pm 0/269$ بود و میزان P value آنها بترتیب برابر $p=0/003$ و $p=0/004$ بود.

بحث و نتیجه گیری: القا دیابت تجربی نوع یک به مدت یک ماه در موش های صحرایی به وسیله استرپتوزوتوسین موجب کاهش معنی دار ویژگی های بیومکانیکی تاندون آشیل در حال ترمیم در مقایسه با گروه شاهد شد.

کلمات کلیدی: دیابت شیرین، موش صحرایی، استرپتوزوتوسین، تاندون آشیل، فرایند التیام تاندون، آزمایش تنسیومتری

هستند (۱).

مقدمه

دیابت نوع یک: یکی از دو نوع عمده دیابت است که به وسیله شروع ناگهانی علائم مشخص می شود؛ انسولین بدن کاهش می یابد

اصطلاح های دیابت نوع یک و دیابت نوع دو رایج ترین دسته بندی بیماری دیابت است که تعاریف دیابت نوع یک و دو از این قرار

- ۱- پژوهشگر، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی و بیولوژی، دانشجوی دکتری تخصصی آناتومی
- ۲- استاد، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی و بیولوژی (*نویسنده مسؤول)
تلفن: ۰۲۱- ۲۳۸۷۲۵۵۵ آدرس الکترونیک: bayat_m@yahoo.com
- ۳- دانشیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی و بیولوژی
- ۴- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه هماتولوژی
- ۵- پژوهشگر، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه هماتولوژی
- ۶- پژوهشگر، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، کارشناس علوم آزمایشگاهی
- ۷- استادیار، ایران، رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی
- ۸- پژوهشگر، ایران، تهران، کارشناس پژوهشگاه رویان

روی جراحی‌ها و اختلال‌های تاندونی (تاندونیت) را در مدل‌های حیوانی و بیماران بررسی کرده‌اند (۷-۱۵).

برخی گزارش‌ها حاکی از اثر سوء دیابت بر تاندون از جمله پارگی تاندون (۱۶، ۱۷) و بروز میزان بیشتری از سفتی مفصل شانه (۱۸) بوده است. اما به هر حال به‌منظور رفع دفورمیتی‌های ناشی از اثرات دیابت بر دستگاه عضلانی اسکلتی انجام جراحی‌های ترمیمی به‌منظور برطرف کردن پای درون چرخیده (claw hand) و افزایش طول تاندون آشیل به‌منظور اصلاح بیومکانیک پا (foot) و بهبود زخم‌های پا و پیشگیری از ایجاد و عود آنها پیشنهاد شده است که در بهبود عملکرد آن اعضا موثر بوده است (۲۳-۱۹) اما افزایش طول تاندون آشیل در همه موارد کارساز نبوده است (۲۴) و همچنین نتایج تحقیقات نشان داده است که در پی جراحی روی تاندون‌های مفصل شانه بیماران دیابتی در ۱۷ درصد بیماران عوارضی مشاهده شد و محققان نتیجه گرفتند که جراحان باید متوجه باشند که حین عمل روی تاندون‌های اطراف مفصل شانه بیماران دیابتی، با عوارض بیشتری نسبت به بیماران سالم مواجه می‌شوند (۱۸). به‌منظور آگاهی از نحوه تاثیر دیابت روی تاندون‌های دچار جراحی محققان به‌وسیله تزریق استرپتوزوتوسین دیابت نوع یک را در موش القأ کردند و یک مدل جراحی تاندون را به روش تزریق کلاژناز در اطراف تاندون آشیل بوجود آوردند. آنها تجمع سلول‌های التهابی را در اطراف تاندون مبتلا گزارش کردند (۲۵).

نظر به اهمیت شناخت دقیق تاثیرات دیابت روی فرایند ترمیم تاندون که قطعاً روی برنامه درمانی آتی آن هم اثر می‌گذارد و از آنجا که تاکنون تحقیقی روی فرایند ترمیم تاندون آشیل برش خورده مدل حیوانی دیابتی انجام نشده است. در تحقیق حاضر دیابت نوع یک در موش صحرائی القأ شد سپس تاندون آشیل به روش جراحی عمود بر محور طویل تاندون قطع شد و اثرات دیابت روی فرایند التیام تاندون از جنبه روش ارزیابی بیومکانیکی در مقایسه با گروه شاهد بررسی شد.

پرسش تحقیق این است که آیا دیابت القأ شده در موش‌های تحقیق حاضر باعث کاهش قدرت و استحکام تاندون در حال ترمیم می‌شود؟ فرضیه تحقیق از این قرار است که دیابت القأ شده در موش‌های تحقیق حاضر قدرت و استحکام تاندون در حال ترمیم را به میزان قابل ملاحظه و از نظر آماری معنی‌داری کاهش می‌دهد؟ مرور منابع

و شخص برای ادامه حیات به انسولین با منشأ خارج بدن وابسته می‌شود. این بیماری ناشی از فقدان ترشح انسولین به‌وسیله سلول‌های بتای پانکراس است که علت آن ممکن است عفونت ویروسی، واکنش‌های اتوایمون و احتمالاً فاکتورهای ژنتیکی باشد. وقتی بیماری بطور مناسب کنترل نشود فقدان انسولین باعث هیپر گلیسیمیا، ادرار اسمزی (diuresis osmotic)، هیپر اسمولاریتی، از دست رفتن آب و کتواسیدوسیس دیابتی می‌شود. دیابت نوع یک با آنژیوپاتی عروق خونی بویژه عروق کوچک همراه است (microangiopathy) که شبکه چشم و کلیه و غشأ پایه آرتریول‌های همه بدن را تحت تاثیر قرار می‌دهد. به این نوع دیابت، دیابت وابسته به انسولین، دیابت جوانان و یا دیابت شروع در جوانی هم گفته می‌شود.

دیابت نوع دو: یکی از دو نوع اصلی دیابت است. شروع آن تدریجی است و علائم آن اختلال متابولیک یعنی قند در ادرار (glycosuria) است و احتیاجی به انسولین با منشأ خارجی نیست و کنترل رژیم غذایی یا با بدون هیپو گلیسمیک دهانی اغلب موثر است. چاقی و فاکتورهای ژنتیک اغلب وجود دارند. تشخیص بیماری بر اساس تست‌های آزمایشگاهی است که نشانگر تست عدم تحمل گلوکز است. ترشح انسولین پایه در حد طبیعی یا حداقل حفظ می‌شود اما آزاد شدن انسولین در واکنش به گلوکز به تاخیر می‌افتد یا کاهش می‌یابد نام‌های دیگر آن دیابت بالغ، دیابت شیرین، دیابت شیرین بالغین، دیابت غیر وابسته به انسولین است (۲). افزایش مبتلایان به دیابت نوع یک در جهان بویژه در کودکان زیر ۵ سال گزارش شده است (۲). دیابت یکی از بیماری‌های نسبتاً شایع در جهان است که مشکلات عدیده‌ای را بر سر راه سلامت جامعه ایجاد کرده است و اگر چه تحقیقات زیادی در خصوص تظاهرات بالینی، درمان و پاتو فیزیولوژی بیماری انجام شده است اما همچنان دیابت یک مشکل عمده است که میزان شیوع آن در حال افزایش است (۳).

اختلال‌های تاندون در ورزش و محیط کار مشکلات زیادی را تولید می‌کند که علی‌رغم درمان مناسب عوارض آن ماه‌ها طول می‌کشد (۴). از طرفی مشکلات مزمن به‌دلیل استفاده بیش از حد از تاندون‌ها بروز می‌کند و عامل بیش از ۳۰ درصد جراحات مرتبط با دوندگان است (۵). بیولوژی سلولی تاندون‌ها هنوز کاملاً شناخته نشده است و درمان جراحی تاندون چالش بزرگ متخصصان پزشکی است (۶) و محققان در سال‌های اخیر اثر عوامل مختلف را

کالکانتوس تاندون آشیل بطور عرضی قطع شد و تاندون پلانناریس هم قطع شد. سپس دو انتهای قطع شده به روش اصلاح شده کسلر با نخ نایلون ۰۴ سر به سر شد. سپس پوست با نخ بخیه نایلون ۰۳ دوخته شد. آنتی بیوتیک سفتریاکسون محصول شرکت جابرابن حیان واقع در تهران ایران در روز عمل جراحی و ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت بعد از جراحی به میزان 50 mg/kg به موش ها به صورت داخل عضلانی تزریق شد روز جراحی روز صفر محسوب شد. در این تحقیق دو گروه تجربی و شاهد تعریف شد که هر دو این گروه ها تحت جراحی قطع تاندون آشیل قرار گرفتند. در گروه تجربی موشها علاوه بر جراحی دیابت تجربی را هم تحمل کردند (۷-۱۵) موشهای گروه شاهد فقط به میزان حجمی موشهای تجربی آب مقطر دریافت کردند و یک ماه نگهداری شدند سپس تحت عمل جراحی قرار گرفتند. در پژوهش حاضر مطابق سایر تحقیقات انجام شده از گروه های پلاسبو و یا شام (placebo or sham) استفاده نشد.

آزمایش بیو مکانیکی

ده روز بعد از جراحی موش ها به وسیله استنشاق کلروفورم در فضای بسته کشته شدند و مجموعه استخوان پاشنه و تاندون آشیل از عناصر اطراف جدا شدند و درون گاز آغشته به محلول نمکی ۰/۹ درصد گذاشته و درون فریزر منهای 20°C نگهداری شد. در زمان آزمایش، نمونه در دمای آزمایشگاه گذاشته شد تا ذوب شود. قطرهای جلویی - عقبی و عرضی تاندون در محل ترمیم به وسیله میکرومتر دیجیتال ثبت شد و به کامپیوتر دستگاه سنجش استحکام مواد داده شد. سپس دو انتهای نمونه به گیره های دستگاه سنجش استحکام مواد (Zwick, Germany) فیکس شد. سپس آزمایش با سرعت 1 mm/sec انجام شد و کامپیوتر متصل به دستگاه منحنی load/deformation را رسم و سفتی نمونه (Young's modulus MPa/mm of elasticity) نیرو بر واحد سطح (MPa/mm^2) و نیرو (N) را ارائه داد. کارشناس مجری تست نسبت به گروهبندی موشها بی اطلاع بود.

آنالیز آماری

توزیع طبیعی داده ها به روش اسمیر نوف کومولوف (one-sample kolmogorov-smirnov test) آزمون شد. سپس داده های مربوط به وزن و قند خون موشهای گروه های شاهد و

در دسترس نشان داد که علی رغم بررسی تاندون آشیل قطع شده در مدل های حیوانی سالم، چنین تحقیقی تا کنون روی مدل های حیوانی دیابتی انجام نشده است.

مواد و روش ها

حیوان مورد بررسی

۱۴ سر موش های صحرائی نر بالغ نژاد ویستار (Wistar) که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند حیوان مورد بررسی را تشکیل دادند. موش ها ابتدا حداقل ۲ هفته نگهداری شدند تا به شرایط حیوانخانه خوب بگردند و بعد از آنکه به حدود وزنی $350-220$ گرم رسیدند تحت بیهوشی سبک از گوشه چشم آنها خون گرفته شد و در صورتی که قند خون طبیعی (کمتر از 110 mg/dl) داشتند، وارد برنامه تحقیق شدند.

نحوه القا دیابت

موشها ابتدا بطور تصادفی در دو گروه شاهد و تجربی توزیع شدند. در گروه تجربی، موش ها ابتدا از شب قبل از دسترسی به غذا محروم شدند. سپس به وسیله اتر تحت بیهوشی سبک قرار گرفتند. محلول تازه ساخته شده استرپتوزوتوسین درون آب مقطر محصول شرکت Upjohn Pharmacia, USA به میزان 55 mg/kg بصورت داخل صفاقی طی یک مرحله تزریق شد. در ۶ ساعت اول بعد از تزریق محلول گلوکز ۱۰ درصد در دسترس موشها قرار گرفت. ۷ روز بعد از تزریق، قند خون موش ها اندازه گیری شد. سپس هر ۱۵ روز قند خون موش ها کنترل و ثبت شد. وزن موش ها در ابتدا و انتهای تحقیق اندازه گیری و ثبت شد. در صورتی که قند خون موشها بیش از 250 mg/dl باشد (۲۵) دیابتی قلمداد شدند برای اندازه گیری قند خون از دستگاه پرتابل قند خون Biomine, Swiss استفاده شد.

جراحی

سی روز بعد از تزریق موفقیت آمیز استرپتوزوتوسین همه موشها سالم و دیابتی به وسیله تزریق داخل عضلانی 50 mg/kg کتامین هیدروکلراید و 5 mg/kg دیاپام بیهوش شدند سپس تحت شرایط استریل برش کوچکی به پوست روی تاندون آشیل اندام حرکتی عقبی سمت راست داده شد. و تاندون آشیل در معرض دید قرار گرفت. و از عضلات و عناصر اطراف جدا شد و بالای 5 mm استخوان

سایر تحقیقات هم نشان داده است این روز بهترین زمان برای نشان دادن تاثیر عوامل خارجی روی تسريع بخشي احتمالي فرايند التيام تاندون است (۱۳). محققان ديگر هم پيشنهاده کرده اند مداخله های درمانی باید روی وقایع اختصاصی هر مرحله از التيام اثر بگذارند (۲۶). در این خصوص نشان داده شده است که التهاب اولیه، تکثیر فیبروبلاست ها و زایش فیبریل ها (fibrilligenesis) و امتداد یابی (alignment) و سازماندهی فیبریل های کلاژن به دسته ها که می بایست در امتداد محور طولی تاندون جهت پیدا کنند در مراحل اولیه التيام رخ می دهند. Yuan و همکاران نشان دادند که نیرو در نقطه شکست تاندون های جراحی شده بیش از نصف تاندون های طبیعی در ده روز بعد از ایجاد جراحی بود. بنابراین روز ده موقعیت زمانی مهمی در طی التيام است زیرا در این برهه زمانی، تاندون در حال ترمیم ۵۰ الی ۶۰ درصد قدرت تاندون طبیعی را بدست می آورد (۲۶). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که دیابت تجربی القا شده به وسیله استرپتوزوتوسین فرايند التيام تاندون را با وقفه و اختلال مواجه کرد که این با آزمایش بیومکانیکی تاندون های در حال ترمیم آشکار شد. نتایج آزمایش بیومکانیکی نشان داد که قدرت تاندون های در حال ترمیم گروه تجربی ضعیف تر از تاندون های در حال ترمیم گروه شاهد بودند. و این بویژه وقتی سطح مقطع تاندون های در حال ترمیم هم وارد محاسبه شد و نیروی حاصله بر سطح مقطع بافت در حال ترمیم تقسیم گردید بیشتر نمایان شد و اختلاف بین گروه های شاهد و تجربی از نظر آماری هم معنی دار گردید. علاوه بر این سفتی نمونه گروه تجربی هم به طور معنی داری نسبت به گروه شاهد کاهش معنی دار آماری پیدا کرد.

از آنجا که مرور منابع نشان داده است که تاکنون تاثیر دیابت روی التيام تاندون بررسی نشده است. بنابراین در این قسمت نتایج تحقیقات راجع به تاثیر دیابت روی تاندون برش نخورده ارائه می شود.

تجربی به روش تی تست زوج (paired t test) در ابتدای تحقیق و زمان جراحی با یکدیگر مقایسه شدند. داده های آزمایش بیومکانیکی گروه های شاهد و تجربی به روش تی تست مستقل (Independent Sample t test) با یکدیگر مقایسه شدند. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار محسوب شد. داده ها به صورت $Mean \pm SD$ ارائه شدند.

یافته ها

در تمامی موشهای گروه تجربی با تزریق اول استرپتوزوتوسین دیابت القا شد و همه موشها در طی دوره تحقیق زنده ماندند. قند خون اول موشهای گروه شاهد $107/8 \pm 10/3$ mg/dl و قند آخر آنها $312/9 \pm 56/4$ بود. قند اول موشهای گروه تجربی $312/9 \pm 56/4$ و قند آخر آنها $313/1 \pm 58$ بود. اختلاف بین وزن اول موشهای گروه شاهد $3/23 \pm 9/6$ gram و وزن آخر آنها $268/7 \pm 32$ از نظر آماری معنی دار بود. (Paired t test و $p = 0.019$)

اختلاف بین وزن اول موشهای گروه تجربی ($328/6 \pm 57/5$) و وزن آخر آنها ($304/21 \pm 62/7$) از نظر آماری معنی دار بود. (Paired t test و $p = 0.001$)

معیارهای بیومکانیکی سفتی نمونه و نیرو در واحد سطح گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر از گروه تجربی بود (جدول ۱) در گروه شاهد میزان سفتی نمونه ($18/5 \pm 12/1$) و نیرو در واحد سطح $3/04 \pm 1/83$ MPa/mm² به طور معنی دار بیش از سفتی نمونه ($2/5 \pm 2$) و نیرو در واحد سطح (0.975 ± 0.269) در گروه تجربی بود.

بحث

در مدل حیوانی تحقیق حاضر فرايند التيام تاندون آشیل انتخاب روز دهم بعد از برش در تاندون مناسب به نظر می رسد، زیرا نتایج

جدول ۱-

گروه و تعداد نمونه	سفتی نمونه MPa/mm ²	نیرو بر واحد سطح MPa/mm ²	نیرو N	سطح مقطع mm ²
شاهد	$18/5 \pm 12/1$	$3/04 \pm 1/38$	$16/79 \pm 5/6$	$5/487 \pm 1/1$
تجربی	$2/5 \pm 2$	$0/975 \pm 0/269$	$13/76 \pm 8/7$	$1/6 \pm 7/16$
سطح معنی داری	$P = 0.003$	$P = 0.004$	$P = 0.476$	$P = 0.001$

عوارض جدی در بیماران دیابتی معیوب شدن روند التیام زخم در آنها است (۳۱) و فقدان سیگنال‌های مولکولی و سلولی که لازمه انجام موفقیت آمیز اجزای فرایند التیام زخم در شرایط نظیر رگزایی، تشکیل بافت گرانولاسیون و تجدید ساختار می‌باشد ممکن است فاکتور مهم و عمده در گیر در التیام زخم ضعیف بیماران دیابتی باشد (۳۲-۳۴).

نتیجه‌گیری

القاء دیابت تجربی نوع یک به مدت یک ماه در موش‌های صحرایی به وسیله استرپتوزوتوسین موجب کاهش معنی‌دار ویژگی‌های بیومکانیکی تاندون آشیل در حال ترمیم در مقایسه با گروه شاهد شد. تحقیقات بیشتر در زمینه‌های سلولی و مولکولی پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از نتایج پایان نامه کارشناسی ارشد آناتومی است که حوزه معاونت محترم دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به آن کمک مالی کرده است. نویسندگان این مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را به معاونت محترم و کارکنان آن حوزه و ریاست محترم دانشکده پزشکی دانشگاه متبوع اعلام می‌دارند. همچنین از پرسنل و مدیریت محترم گروه فیزیوتراپی دانشگاه تربیت مدرس به ویژه سرکار خانم غیائی که در انجام آزمایش‌های بیومکانیکی همکاری کردند تقدیر و تشکر می‌شود.

Grant و همکاران گزارش کردند تاندون‌های آشیل بیماران مبتلا به بیماری پای شارکوت (Charcot's foot) کاهش معنی‌داری را در ویژگی‌های قدرت کشش و ارتجاعیت (Young's moduly) در مقایسه با شاهد‌های غیر مبتلا به این بیماری نشان دادند (۲۷). از طرف دیگر Lancaster و همکاران تاثیر دیابت جوانان در مدل حیوانی (Juvenile diabetic animals) را که تحت کنترل با انسولین بودند روی مجموعه استخوان تیبیا، تاندون پاتالار و استخوان پاتالار بررسی کردند. مدت دوره بیماری بین ۴-۹ سال بود. آنها گزارش کردند سفتی نمونه‌های دیابتی بطور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود در حالیکه قدرت نمونه‌های تاندون جمعیت دیابتی با شاهد تفاوتی نداشت اما مدل شکست (failure) ساختمانی گروه شاهد از نوع شکستگی avulsion و ماده (substance) بود ولی شکست دیابتی‌ها از نوع شکستگی کششی (tensile) پاتالار بود (۲۸). تحقیقات دیگر نشان داده است که نسبت سنتز کلاژن نوع III به کلاژن نوع I در پوست موش‌هایی که به طور ژنتیکی دیابتی بودند تغییر کرده است و محققان اعلام کردند این یافته می‌تواند دلیل تغییر در تنظیم بیوسنتز کلاژن باشد و این ممکن است در ارتباط با تغییرات ساختمانی مشاهده شده ماتریکس بین سلولی دیابتی‌ها باشد (۲۹). همچنین نتایج تحقیق دیگری نشان داد که در فیبروبلاست‌ها یی که از پوست بیماران دیابتی استخراج شده و کشت داده شدند کاهش قدرت تکثیری و مورفولوژی غیر طبیعی وجود دارد (۳۰).

بررسی‌ها روی زخم‌های پوستی دیابتی نشان داده است یکی از

References

- 1- Pozzilli P, Guglielmi C, Pronina E, Petraikina E. Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youths. *Pediatric Diabetes* 2007; 8 (suppl 9) 88-95.
- 2- Dorlands illustrated medical dictionary: 30th edn. Saunders. Philadelphia, 2003.
- 3- Perkins I, Diabetes mellitus epidemiology – classification, determinants, and public health impacts. *J Miss State Med Assoc* 2004; 45: 355-62.
- 4- Daniel RK, Breidenbach WC, Tendon: structure, organization, and healing. In the musculoskeletal system, embryology, biochemistry, and physiology. Cruess RL (editor) Churchill Livingstone. New York, 1982, 383-399.
- 5- Byers PD, Histological features of connective tissue. In diseases of bones and joints: cell biology, mechanism and pathology. Salisbury JR, Woods CG, Byres PD (editors). Chapman and Hall Medical: London. 1994, pp, 476-508.
- 6- Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendonopathy: healing and repair. *The J of Bone Joint Surg (Am)* (incorporated) 2005; 87: 187-202.
- 7- Ng GY, Fung DTC. The combined treatment effects of therapeutic laser and exercise on tendon repair. *Photomed Laser Surg*. 2008; 26: 137-141.
- 8- Chan HK, Fung DT, Ng GY. Effects of low-voltage micro amperage stimulation on tendon healing in rat. *J Orthop Sports Phys Ther* 2007; 37: 399-403.

- 9- Virchenko O, Grengard M, Aspenberg P. Independent and additive stimulation of tendon repair by thrombin and platelets. *Acta Orthopaedica* 2006;77: 960-966.
- 10- Carrinho PM, Renno ACM, Koeke P, Salate ACB, Parizotto NA, Vidal BC. Comparative study using 685-nm and 830-nm lasers in the tissue repair of tenotomized tendons in mouse. *Photomed Laser Surg.* 2006;24: 754-758.
- 11- Fillipin LH, Mauriz JL, Vedovelli K, et al. Low-level laser therapy (LLLT) prevents oxidative stress and reduces fibrosis in rats traumatized Achilles tendon. *Lasers Surg Med* 2005;37: 293-300.
- 12- Ozkan N, Altan L, Bingol V, Akin S, Yortkuran M. Investigation of the rehabilitation of human digital flexor tendons. *J of Clin Laser Med & Surg.* 2004;22: 105-110.
- 13- Yuan J, Murrel GAC, Wei A-Q, Appleyard RC, del Soldato P, Wang M-X. Addition of nitric oxide via nitroflurbiprofen enhances the material properties of early healing of young rat Achilles tendon. *Inflammation Res.* 2003;52: 230-237.
- 14- Tatari H, Skaik E, Deston H, Ulukus C, Ozer E, Satorglus. Effect of hylan G-F20 in Achilles tendonitis; an experimental study in rats. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85: 1470-4.
- 15- Korz CA, Loebig TG, Anderson DD, Demeo PJ, Campbell PG. Insulin-like growth factor I accelerates functional recovery from Achilles tendon injury in a rat model. *Am J Sport Med* 1999;27: 363-9.
- 16- Stern RE, Harwin SF. Spontaneous and simultaneous rupture of both quadriceps tendons. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;147: 188-189.
- 17- Truong DT, Dussault RG, Kaplan PA. Fracture of the os perneum and rupture of the perneus longus tendon as a complication of diabetic neuropathy. *Skeletal Radiol.* 1995;24: 626-8.
- 18- Chen AL, Shapiro JA, Ahn AK, Zuckerman JD, Cuomo F. Rotator cuff repair in patients with type 1 diabetes. *J Shoulder Elbow Surg.* 2003;12: 416-21.
- 19- Tamir E, McLaren A-M, Godgil A, Daniels TR. Out patients percutaneous flexor tenotomies for management of diabetic claw toe deformities with ulcers: a preliminary report. *Can J Surg.* 2008;51: 41-44.
- 20- Willrich A, Angirasa AK, Sag RA. Percutaneous tendon Achilles lengthening to promote healing of diabetic plantar foot ulceration. *J Am Podiat Med Asso.* 2005;95: 281-4.
- 21- Holstin P, Lohmann M, Bitsch M, Jorgensen B. Achilles tendon lengthening, the panacea for plantar foot ulceration. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20 (S-1): 537-40.
- 22- Mueller MJ, sinacore DR, Hastings MK, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulcers. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A: 1436-1445.
- 23- Nishimoto GS, Attinger CE, Cooper PS. Lengthening the Achilles tendon for the treatment of diabetic fore foot ulceration. *Surg Clin North Am* 2003;83: 707-26.
- 24- Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Loot DJ, Strobe MJ, Johnson JE. Impact of Achilles tendon lengthening on functional limitations and perceived disability in people with neuropathy plantar ulcer. *Diabetes Care* 2004;27: 1559-64.
- 25- Carvalho PTC, Mazzer N, Reis FA, Belchior ACG, Silva IS. Analysis of the influence of low-power He Ne laser on the healing of skin wounds in diabetic and non-diabetic rats. *Acta Cir Bras* 21;177-183.
- 26- Enwemeka CS. Inflammation, cellularity, and fibrillogenesis in regeneration tendon: implications for tendon rehabilitation. *Phys Ther* 1989;69: 816-825.
- 27- Grant WP, Foreman EJ, Wilson AS, Jacobus DA, Kukla RM. Evaluation of Young's modulus in Achilles tendons with diabetic neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005; 95: 242-60
- 28- Lancaster RL, Haut RC, Decamp CE. Changes in the mechanical properties of patellar tendon preparations of spontaneously diabetic dogs under long-term insulin therapy. *J Biomech.* 1994, 27: 1105-8.
- 29- Kern P, Moczar M, Robert L. Biosynthesis of skin collagens in normal and diabetic mice. *Biochem J.* 1979, 182: 337-345.
- 30- Loots MA, Lamme EM, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res.* 1999; 291: 93-99.
- 31- Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *The J. of Clinical Investigation,* 2007; 117: 1219-1222.
- 32- Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, Boulton AJ, Ferguson MW. Lack of insulin-like growth factor I (IGF-1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J. of Pathology* 2000; 190:589-594.
- 33- Jude EB, Blakytyn R, Bolmer J, Boulton AJ, Ferguson MW. Transforming growth factor-beta 1,2,3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 440-447.
- 34- Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes, *Diabetic Medicine* 2006;23: 594-608.

A Comparative Study of an Experimental Model of Tendon Healing Process between Healthy Rats and Streptozotocin Induced-Diabetic Rats by a Biomechanical Evaluating Method

Feridoni. MJ¹, *Bayat. M², Farahani RM³, Basi. A⁴, Zolfaghari. R⁵, Bayat. A⁶, Gazor. R⁷, Rezaie. FS⁸

Received: 10 Mar 2011

Accepted: 9 Jul 2011

Abstract

Background: The aim of the present investigation was to compare the healing process of repaired Achilles tendons of healthy rats and streptozotocin induced diabetic (STZ-D) rats by evaluating strength and toughness of repaired tendons via tensiometrical test.

Materials and Methods: 14 healthy male adult rat were divided into control (n=6) and experimental rats (n=8). Type 1 diabetes was induced in experimental rats by an injection of 55 mg/kg STZ intraperitoneally. Control rats were received distilled water. Blood Sugar of all rats was recorded after seven days. Animals of experimental group that failed to develop average blood glucose concentration greater than 250mg/dc were excluded from the study. Right Achilles tendon of all rats was transected completely 30 days after STZ injection. Repairing Achilles tendons were extracted and were submitted to a tensiometrical examination 10 days after surgery. Data were compared by student t test.

Results: Independent sample t test analysis showed that Young's modulus of elasticity (18.5 ± 12.1 MPa/mm) and stress high load (3.04 ± 1.38 , MPa/mm) of control group were significantly higher than those of experimental group (2.5 ± 2 and 0.975 ± 0.269 respectively), ($p=0.003$ and $p=0.004$ respectively).

Conclusion: It is concluded that induction of type one diabetes by STZ in rats after 30 days reduced significantly tensiometrical parameters of repairing Achilles tendon in comparison with control rats

Keywords: Diabetes mellitus, Rat, Streptozotocin, Achilles tendon Healing process, Tensiometrical examination

1- Researcher, Phd student, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Dept. of Anatomy and Biology, Tehran, Iran.

2- (*Corresponding Author) Professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Dept. of Anatomy and Biology, Tehran, Iran. Tel: +98 21 23872555 E-mail: bayat_m@yahoo.com

3- Associate Professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Dept. of Anatomy and Biology, Tehran, Iran.

4- Assistant Professor, Tehran University of Medical Sciences, Hematology Dept., Firoozgar Hospital, Tehran, Iran.

5- Researcher, Medical Student, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Tehran, Iran.

6- Researcher, Expert of Laborator Medicine, Amir Alam Hospital, Lab, Tehran, Iran.

7- Assistant Professor, Guilan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Dept. of Anatomy, Rasht, Iran.

8- Researcher, Expert, Royan Institue, Tehran, Iran.