



التیام

eltiam.ivsa@gmail.com

## تاندون، اختلالات تاندونی و سلول درمانی در تاندون

مهدی بهفر<sup>۱\*</sup>، محمد حسین فرجاه<sup>۲</sup>

۱. گروه جراحی و تصویربرداری تشخیصی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

۲. دستیار جراحی دامپزشکی، گروه جراحی و تصویربرداری تشخیصی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

\*[m.behfar@urmia.ac.ir](mailto:m.behfar@urmia.ac.ir)

### چکیده

تاندون یا زردپی یک باند محکم و مستحکم از جنس بافت همبند فیبروزی است، که عضله را به استخوان متصل می‌کند. این ساختار توانایی انتقال نیروهای مکانیکی حاصل از انقباض ماهیچه‌ها به سیستم اسکلتی را دارد. تندینایتیس یک واژه‌ی عمومی است، که اغلب برای توصیف موقعیت‌های دردناک تاندون ناشی از کشیدگی‌های مداوم، استفاده‌ی بیش از حد، دژنره شدن و یا بیومکانیسم ضعیف تاندون به کار می‌رود. تندینوپاتی اغلب ناشی از تلاش‌های بی‌نتیجه بدن جهت احیای مجدد تاندون است که یک درگیری پاتولوژیکی منجر به نقص در عملکرد آن شده است. روش‌های مختلف درمانی برای مدیریت اختلالات تاندونی به کار رفته است. سلول‌های بنیادی به دو دسته تقسیم می‌شوند. سلول‌های جنینی (که بسیار بالقوه هستند ولی به علت ملاحظات اخلاقی، مطالعات محدودی بر روی آن‌ها صورت گرفته است) و سلول‌های پس از تولد. سلول‌های پس از تولد خود به دو دسته تقسیم می‌شوند که شامل، سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های بنیادی مزانشیمی است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی تمایز یافتن به سلول‌های متعددی از جمله تنوسیت، کندروسیت و فیبروبلاست را دارند. بنابراین این سلول‌ها یک جایگزین بالقوه برای درمان ضایعات تاندونی هستند. این مقاله نگاهی کلی به ساختمان، بیومکانیک و اختلالات تاندونی داشته و ضمن اشاره به درمان‌های رایج امروزی، با معرفی سلول‌های بنیادی و مطالعات گذشته نگر، امکان استفاده از این سلول‌ها در درمان بهینه‌ی اختلالات تاندونی را بررسی می‌کند.

کلمات کلیدی: تاندون، سلول درمانی، کلاژن

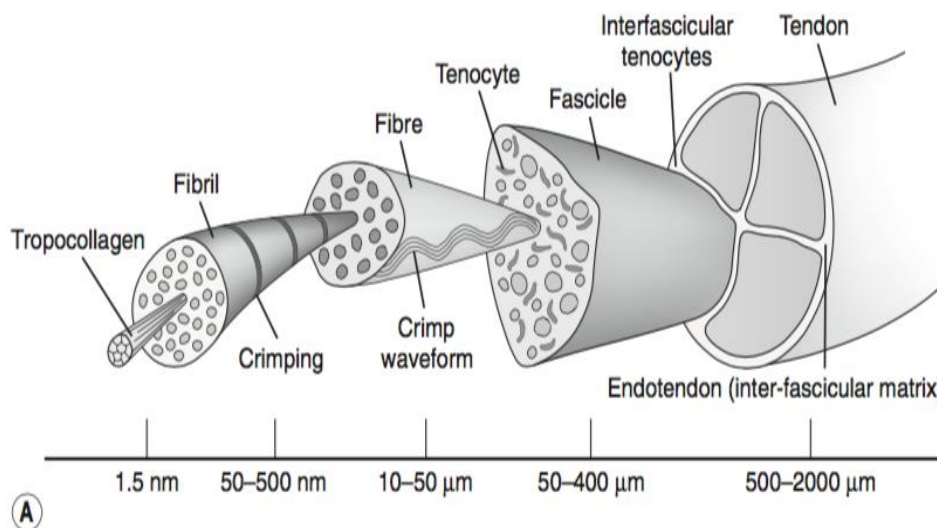
### آنانومی تاندون‌ها

محل اتصال تاندون به استخوان را اتصال تاندونی استخوانی (osteotendinous junction) می‌نامند. به پروگزیمال تاندون origin و به دیستال آن insertion نیز گفته می‌شود (۱). محل اتصال تاندون‌ها به استخوان و عضله از ۲ نیم کانال

هر عضله دو عدد تاندون دارد. یکی در موقعیت پروکسیمال و دیگری دیستال. از نظر بافت‌شناسی، تاندون‌ها از بافت همبند متراکم تشکیل شده‌اند. محل اتصال تاندون به عضله را اتصال تاندونی عضلانی (musculotendinous junction) و

تاندون وجود دارد که سلول‌ها از طریق اتصالات با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند و این تعامل به آنها توانایی تشخیص و پاسخ به بارهای مکانیکی را می‌دهد (۳). رگهای خونی ممکن است موازی با الیاف کلاژن در درون اندوتندون مشاهده شوند که بعضی مواقع با انشعابات عرضی خود آناستوموزهایی در عرض فیبرهای تاندونی ایجاد می‌کنند. تصور می‌شود که توده داخلی تاندون فاقد فیبر عصبی است، اما اپیتون و پارانتون دارای پایانه‌های عصبی هستند. طول تاندون در تمام انواع آن و از فردی به فرد دیگر متفاوت است. طول تاندون، عملاً عامل تعیین کننده در مورد اندازه واقعی و بالقوه عضلات است که با استعداد ژنتیکی تعیین می‌شود و بر خلاف ماهیچه‌ها که می‌توانند در اثر ضربه، استفاده نامتعادل و کمبود ریکاوری و کشش کوتاه شوند، طول تاندون در پاسخ به استرس‌های محیطی افزایش یا کاهش نمی‌یابد (۴).

تشکیل شده است که به آن *conexons* نیز گفته می‌شود. جزء اصلی تاندون‌ها نوعی فیبروبلاست است که آن را تنوسیت می‌نامند. تنوسیت‌ها مسئول تولید ماتریکس خارج سلولی (حاوی دسته‌های فراوان فیبرهای کلاژنی) هستند. فیبرهای کلاژنی نسبت به یک دیگر موازی بوده و در فاسیکل‌های تاندونی سازماندهی شده‌اند. هر فاسیکل به تنهایی توسط اندوتندینوم که یک بافت همبند نازک است، پوشیده می‌شود. فاسیکل‌ها به هم پیوسته و یک دسته از آنها توسط یک بافت همبند نامنظم متراکم تحت عنوان اپیتون محصور می‌شود. کل تاندون را فاسیا می‌پوشاند. فضای بین فاسیا و بافت تاندون توسط پارانتون پوشیده شده است (شکل ۱). تنوسیت‌ها مولکول‌های کلاژن را تولید می‌کنند، که از انتها به انتها و از پهلو به پهلو تجمع می‌یابند تا فیبرهای کلاژنی تولید کنند. از دسته‌های فیبریلی، فیبرهای تاندونی تشکیل می‌شود. یک ساختار سه بعدی از فرآیندهای سلولی مرتبط با کلاژن در



شکل ۱: طبقه بندی ساختار تاندون از فیبر کلاژنی تا یک تاندون کامل (منبع ۱)

### اجزای سلولی تاندون

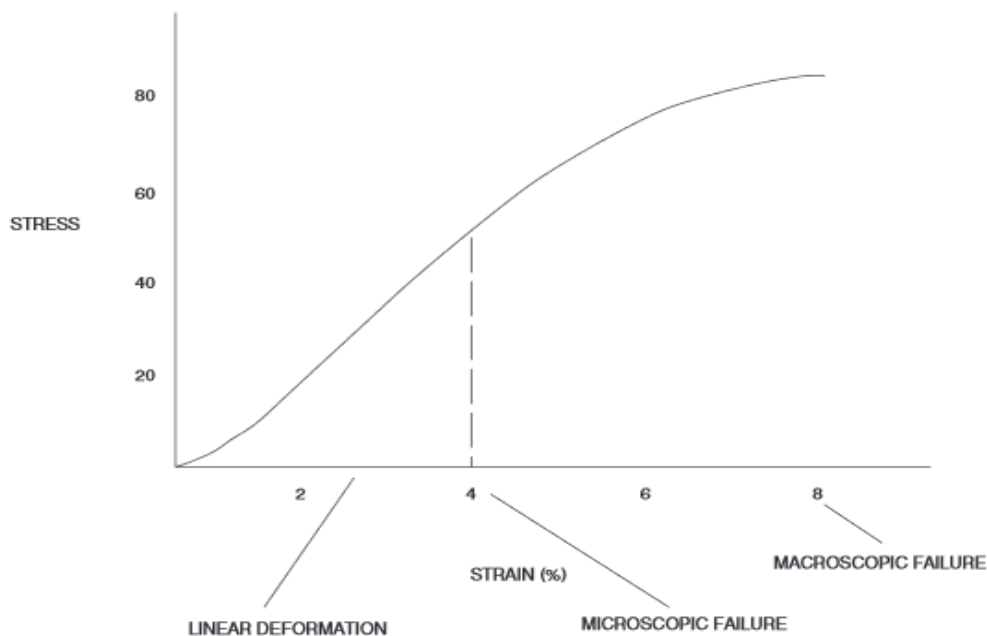
خونی، سلول‌های سینیوویال و کندروسیت‌ها هستند (۱). تنوبلاست یک سلول نابالغ است که نهایتاً از نظر شکل و اندازه تمایز پیدا کرده و با گذشت زمان طویل‌تر و دوکی شکل‌تر

سلول‌های تاندون تحت عنوان تنوبلاست و تنوسیت شناخته می‌شوند که تقریباً ۹۰-۹۵٪ سلول‌های داخل تاندون را تشکیل می‌دهند. باقی سلول‌های تاندون شامل سلول‌های

و مسیر خارجی از طریق غلاف سینوویال یا پاراتنون به تاندون خون‌رسانی می‌کند. خون‌رسانی نواحی خاص از طریق منابع مختلفی صورت می‌گیرد. شواهد نشان می‌دهد که اتصالات تاندونی عضلانی می‌تواند حداکثر تا یک سوم تاندون را خون‌رسانی کند در حالی که خون‌رسانی از طریق اتصالات تاندونی استخوانی فقط محدود به محل اتصال تاندون به استخوان است. در نتیجه خون‌رسانی قسمت وسیعی از تاندون خصوصاً قسمت میانی به عهده مسیر خارجی می‌باشد (۹و۸). بیومکانیک تاندون:

نقش اصلی تاندون‌ها انتقال نیرو از عضلات به استخوان و جذب نیروهای خارجی جهت پیشگیری از آسیب عضلات است. از آنجایی که تاندون‌ها پلی ما بین بافتی منعطف (عضله) و بافتی سفت و محکم (استخوان) هستند، نقش آن‌ها بسیار سخت و دشوار است. می‌توان نتیجه گرفت فشاری متمرکز در محل ادغام بافت‌ها همواره برقرار است که می‌تواند محل متداول آسیب‌ها باشد. به نظر می‌رسد ساختار تاندون‌ها متنوع است. به طور مثال در برخی قسمت‌ها تاندون‌ها سخت‌تر و در برخی دیگر منعطف‌تر هستند. هر تاندون بسته به میزان کشش در نواحی مختلف بدن متفاوت خواهد بود. رفتار کلاژن در داخل تاندون بستگی به نوع، کمیت و پیوند درون مولکولی دارد. فیبرهای کلاژنی تاندون در حالت استراحت به صورت چروکیده جمع می‌شوند و زمانی که تاندون تا ۲ درصد تحت فشار قرار می‌گیرد، فیبرها و فیبریل‌ها کشیده می‌شوند. اگر فشار کمتر از ۴ درصد باشد، نشان داده شده است که فیبرها و فیبریل‌ها به حالت استراحت خود بر می‌گردند اما زمانی که این کشیدگی و فشار بیش از ۸ تا ۱۰ درصد باشد، شواهد حاکی از بروز آسیب‌های میکروسکوپی است (شکل ۲). و زمانی که فاصله بین مولکول‌ها افزایش می‌یابد، هنگام استراحت به حالت طبیعی و یک دست خود باز نمی‌گردند و این موضوع سبب بی‌نظمی و بدشکلی فیبرهای تاندونی می‌شود (۵و۱۰).

شده و سرانجام به تنوسیت تبدیل می‌شود. تنوسیت‌ها مسئول تولید ماتریکس خارج سلولی هستند. تنوسیت‌ها با توجه به وزن مکانیکی روی تاندون خودشان را با شرایط سازگار می‌کنند. آن‌ها در ردیف‌های طولی منظم شده و از طریق اتصالات بینشان ارتباطات گسترده‌ای با سلول‌های مجاور برقرار می‌کنند (۵و۱). تاندون‌ها عمدتاً حاوی فیبرهای کلاژنی نوع ۱ و پروتئوگلیکان هستند. کلاژن نوع ۱ مسئول تحمل کشش تاندون است در حالی که پروتئوگلیکان، خاصیت ویسکوالاستیک تاندون را سبب می‌شود. فیبرهای کلاژنی در تاندون می‌توانند به صورت موازی، متقاطع ساده، دو فیبر متقاطع با یک فیبر مستقیم و یا حاوی سه رشته فیبر شامل دو فیبر موازی جهت‌گیری کنند. جهت‌گیری و سازماندهی الیاف کلاژن از تاندونی به تاندون دیگر و در موقعیت قرارگیری تاندون متفاوت است. این ویژگی بستگی به نیاز هر تاندون دارد (۶). مولکول‌های کلاژن از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی تشکیل شده، که سه عدد از این زنجیره‌ها با هم ترکیب شده و یک مولکول تروپوکلاژن ماریچ متراکم را تشکیل می‌دهند. پنج عدد از این مولکول‌ها در کنار هم میکروفیبریل را تشکیل داده و سپس میکروفیبریل‌ها در کنار هم فیبریل‌ها را تشکیل می‌دهند. سپس مجموع فیبریل‌ها را فیبر و گروهی از فیبرها را دستجات فیبری می‌گویند که در نهایت یک فاسیکل را می‌سازند. فاسیکل‌ها تا قبل از بلوغ قطر کمی دارند اما با افزایش سن رشد می‌کنند تا زمانی که به اوج اندازه خود برسند (به طور مثال برای انسان در سن ۲۰ تا ۲۹ سالگی) با ادامه‌ی افزایش سن قطر تاندون کوچکتر شده که احتمالاً با کاهش قدرت عضلات در ارتباط است. همچنین شواهدی مبنی بر کاهش قطر تاندون در صورت بروز آسیب دیدگی وجود دارد (۵و۷). خون‌رسانی تاندون برای التیام آن بسیار حائز اهمیت است. خون‌رسانی تاندون به صورت کلی به دو طریق صورت می‌گیرد. مسیر داخلی و مسیر خارجی. مسیر داخلی از طریق اتصالات عضلانی تاندونی و استخوانی تاندونی



شکل ۲: منحنی استرس - کشیدگی در تاندون طبیعی (منبع ۵)

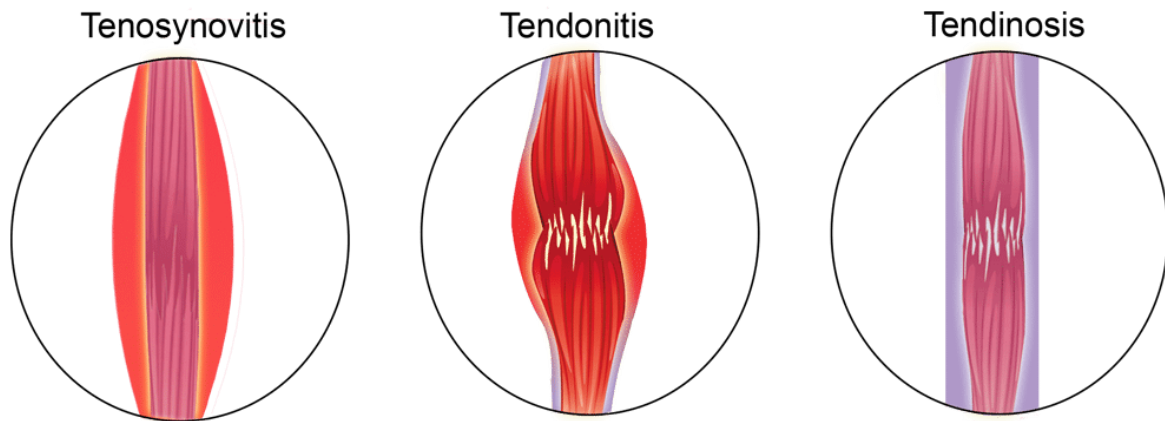
التهابی یک یافته‌ی بالینی بارز نبوده و از نظر هیستوپاتولوژی، تندینوزیس با مشخصه‌ی دژنراسیون، نامنظم شدن فیبرهای کلاژنی، افزایش سلولاریتی و عروقی شدن بدون حضور چشمگیر سلول‌های التهابی توصیف می‌شود (۱۸ و ۱۹ و ۲۰). فرایند طبیعی درمان تاندون آسیب دیده، به طور معمول از طریق تشکیل بافت اسکار صورت می‌گیرد، که ممکن است بلوغ آن ۱ تا ۲ سال طول بکشد (۲۴). در طی این دوره، سلولاریتی تاندون افزایش می‌یابد (۲۵) نوع و ویژگی‌های الیاف کلاژن در بافت اسکار ترمیمی با تاندون معمولی متفاوت است، زیرا به علت افزایش کلاژن نوع ۳ (۲۰ تا ۳۰ درصد) که در حالت معمول کمتر از یک درصد است، توهم رفتگی فیبرهای کلاژنی در بافت اسکار کاهش می‌یابد. اگرچه الیاف کلاژن نوع III خاصیت ارتجاعی بالایی نسبت به الیاف نوع I دارند، اما دارای خواص استحکامی پایین‌تری هستند. این امر در درجه اول به دلیل قطر کوچکتر کلاژن نوع III در مقایسه با نوع I است. کیفیت بافت اسکار با بلوغ ناشی از افزایش توهم رفتگی فیبرهای کلاژنی، افزایش نسبت کلاژن نوع ۱ به نوع ۳ و بزرگ‌شدگی قطر فیبرها بهبود می‌یابد. با این حال، خواص

## اختلالات تاندونی

التهاب یا تحریک تاندون ناشی از فعالیت مکرر و طولانی مدت را تندینایتیس یا تندونایتیس می‌گویند. این عارضه محدود به لایه‌های داخلی تاندون است و پاراتنون ملتهب نیست. تنوسینوویت عبارت است از التهاب غلاف سینویال تاندون. لایه داخلی غلاف، مایع سینویال تولید می‌کند که باعث لغزندگی تاندون می‌شود. در فعالیت‌های مکرر و طولانی مدت، کشیدگی بیش از حد تاندون، استرس‌های مکانیکی موضعی و پوزیشن ایستادن نامناسب، سیستم لغزندگی تاندون دچار اختلال شده که منتهی به التهاب و تورم غلاف تاندونی می‌شود. به التهاب پاراتنون، پری‌تندونیت گفته می‌شود. تغییرات دژنراتیو مزمن تاندون بدون واکنش التهابی حاد را تندینوزیس می‌نامند. (۱۵) (شکل ۳). در این شرایط تاندون ضخیم و نامنظم شده و خاصیت فیریکی خود را از دست می‌دهد. واسطه‌های سلولی آزاد شده و عروق زایی رخ می‌دهد. مجموع این موارد منجر به فرسودگی و در نهایت پارگی، درد و ناتوانی در عملکرد صحیح تاندون می‌شود (۱۷). تحقیقات علمی نشان داده که تغییرات

مکانیکی تاندون به دلیل عدم سازماندهی ساختاری مناسب و تشکیل ماتریکس ضعیف، در حد مطلوبی باقی نمی‌ماند. پس از آن، مقدار بیشتری از بافت فیبرینی برای جبران این نارسایی

مکانیکی تاندون به دلیل عدم سازماندهی ساختاری مناسب و تشکیل ماتریکس ضعیف، در حد مطلوبی باقی نمی‌ماند. پس از آن، مقدار بیشتری از بافت فیبرینی برای جبران این نارسایی



شکل ۳: نمای مقایسه‌ی ظاهری بین تنوسینوآیته‌س، تندینایتیس و تندینوزیس (منبع ۱۶)

متناقضی از آن گزارش شده است. درمان‌های با کمک دست در بهبود اختلالات تاندون رایج است که دو مورد رایج آن ماساژ اصطکاکی و حرکت دادن بافت نرم است. تحرک از طریق ماساژ ناحیه اطراف تاندون آسیب دیده باعث تحریک خون‌رسانی در مجاورت ناحیه مذکور می‌شود و تصور می‌شود که این امر سبب بهبودی تاندون آسیب دیده شود. استفاده از پد پاشنه برای درمان درگیری‌های تاندون آشیل از دیگر درمان‌های شایع اختلالات تاندونی است. انجام تکراری انقباضات عضلانی در جهت خارج از مرکز اخیراً مطرح شده است. از دید نظری تزریق هیپارین، خصوصاً در شرایط حاد می‌تواند سبب کاهش چسبندگی و ترشح فیبرین شود. در مطالعه‌ای تزریق دکستروز سبب آزاد سازی فاکترهای رشد در بیمار مبتلا به ضایعات تندینوس شده است. از دیگر روش‌های درمانی غیر متداول می‌توان به استفاده از تزریق گلبول‌های قرمز خود فرد، گلیسرین تری نیترات موضعی و گلیکوز آمینو گلیکان پلی سولفات اشاره کرد. با توجه به نقص و کاستی‌های درمان فعلی، بررسی پتانسیل درمانی سلول‌های بنیادی در آسیب‌های تاندونی مورد توجه قرار گرفته است (۱۱).

### مروری بر درمان‌های اختلالات تاندونی

اساس استفاده از ضد التهاب‌های غیر استروئیدی در درمان مرحله حاد و مزمن تندینوپاتی ضد و نقیض است. ضد التهاب‌های غیر استروئیدی، اثرات مستقل ضد دردی نسبت به عملکرد ضد التهابی خود دارند. تزریق کورتون‌ها درمانی رایج برای اختلالات تاندونی است. تمام عوارض جانبی کورتون‌ها مانند آتروفی پوست، هایپوپیگمانتاسیون، عفونت و ... در صورت استفاده از این درمان امکان پذیر است. از سرما درمانی برای مدیریت جراحات حاد تاندونی استفاده می‌شود. سرما درمانی باعث کاهش جریان خون شده و میزان سوخت و ساز تاندون را کاهش می‌دهد و در نتیجه در فاز حاد، التهاب و تورم را کاهش می‌دهد. درمان اولتراسونیک نیز یکی از درمان‌های رایج فیزیکی برای مشکلات تاندونی است که امواج فراصوت از طریق یک پراب به بیمار منتقل می‌شود. فراصوت اثر حرارتی روی بافت دارد که سبب گرمای موضعی ناحیه می‌شود. علی‌رغم محبوبیت بالای این روش درمانی شواهد بالینی تاثیرگذاری آن اندک است. استفاده از لیزرهای با شدت کم از دیگر روش‌های درمانی اختلالات تاندونی است که نتایج

## سلول‌های بنیادی

مشخص نیست اما به نظر می‌رسد انجام Transdifferentiation در این سلول‌ها می‌تواند در این رابطه تاثیرگذار باشد. Transdifferentiation فرآیندی است که طی آن فاکتورهای مشخصی از بافت‌های موضعی و اطراف همانند سیگنال، جهت تغییر ماهیت سلول‌های مولد به سلول‌های باقی مانده‌ی آن بافت، آزاد می‌شود. سلول‌های مزانشیمی و مولد به فراوانی در بافت‌های مغز استخوان، بافت چربی، فولیکول مو، لیگامنت‌های اطراف دندان، تیموس، خون بند ناف، ریه، کبد و طحال یافت می‌شوند. سلول‌های مزانشیمی همچنین در جریان خون محیطی نیز حضور دارند. این سلول‌ها می‌توانند به سلول‌های مختلفی مانند استخوان، غضروف و چربی تمایز پیدا کنند. مغز استخوان دارای سلول‌های بنیادی خون‌ساز و غیر خون‌ساز است که، مورد دوم تحت عنوان سلول‌های مولد مزانشیمی شناخته می‌شوند. این سلول‌ها می‌توانند به بافت‌های مزانشیمی مختلفی هم چون استخوان، غضروف، چربی، تاندون و عضله تمایز پیدا کنند. البته شواهد نشان می‌دهد با افزایش سن جمعیت این سلول‌ها رو به کاهش می‌رود (۱۷). در مطالعه‌ی Young و همکاران، ثابت شد که سلول‌های استرومای مغز استخوان می‌توانند تقریباً ۸ هفته پس از کارگذاری در تاندون آشیل خرگوش زنده مانده و ۵ هفته پس از کارگذاری به سلول‌های مشابه تنوسیت تمایز پیدا کنند (۱۲). Awad و همکاران تجربه‌ی مشابهی را در استفاده از سلول بنیادی مزانشیمی مغز استخوان در تاندون کشکک منتشر کردند. بررسی نتایج گروه‌های آزمایش نشان داد که استفاده از این سلول‌ها سبب افزایش تعداد سلول‌های بافت ترمیمی و افزایش میزان فیبر کلاژنی شده که نهایتاً سبب افزایش قدرت تحمل در برابر بیشترین فشار و استرس مکانیکی و بهبود مشخصه‌های بیومکانیکی و بافت شناسی تاندون می‌شود. این مطالعه ثابت کرد که فراهم کردن تعداد کثیری از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در محل زخم می‌تواند خصوصیات بیومکانیکی بافت ترمیمی ضایعه را به حد چشمگیری افزایش دهد (۲۷). مطالعه‌ی Hankemeier و همکاران نشان داد که تزریق با تکنیک پنجره‌ای در تاندون کشکک موش‌های صحرائی با سیستم ایمنی تضعیف شده با ترکیب سلول‌های

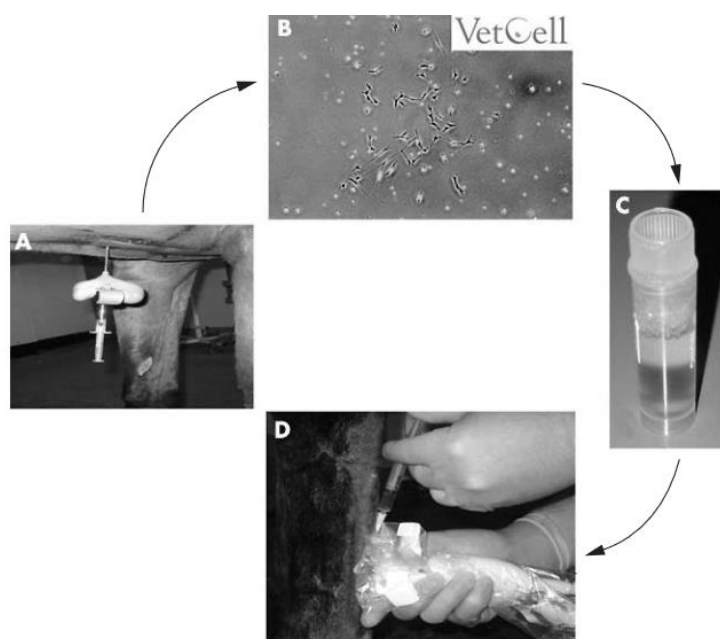
به طور معمول، التهاب تندینایتیس از طریق روش‌های درمانی شامل ضد التهاب‌های غیر استروئیدی و کورتون‌ها کنترل می‌شود که هیچ شواهد تایید کننده‌ای برای تاثیر این روش درمانی ذکر نشده است. اخیراً از تزریق خون کامل و پلاسما غنی شده از پلاکت برای بهبود التیام تاندون استفاده می‌شود. مکانیسم هدف استفاده از این روش درمانی، آزاد شدن فاکتورهای رشد ذاتی از پلاکت‌ها و تشویق تنوسیت‌ها به مهاجرت و تمایز در محل جراحت تاندون است. اگرچه شواهد علمی موافق با این فرآیند ضعیف است. سلول درمانی این پتانسیل را دارد که جهت بازسازی تاندون آسیب دیده با حداقل عوارض، سلول‌های اختصاصی بافت را ذخیره کند. این امر توجه زیادی را به استفاده از سلول‌های توانمند مولد مانند سلول‌های بنیادی جنینی (embryonic stem cells)، سلول‌های ضریع استخوان (periosteal cells) و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (mesenchymal stem cells) جلب کرده است. پیشرفت‌های اخیر در سلول درمانی، مسیر درمان اختلالات اسکلتی عضلانی را هموار کرده است. از نظر فنی امکان برداشت سلول و کشت آن‌ها جهت توسعه‌ی جمعیت سلولی فراهم شده است. این موضوع سبب استفاده از حامل‌های زیست سازگار توام با کشت سلولی جهت کمک به ترمیم بهینه بافت شده است. سلول‌های بنیادی بالقوه و توانمند را می‌توان جدا کرد، کشت داد و به تاندون آسیب دیده تزریق کرد. سلول بنیادی تحت تاثیر فاکتورهای داخلی و خارجی می‌تواند به سلول مناسب تمایز پیدا کند. این تکنولوژی در حال حاضر برای ترمیم ساختار تاندون و تحریک الحاق بافتی استفاده می‌شود (۲۱ و ۲۲ و ۲۳).

## استفاده از سلول‌های بنیادی در ضایعات تاندونی

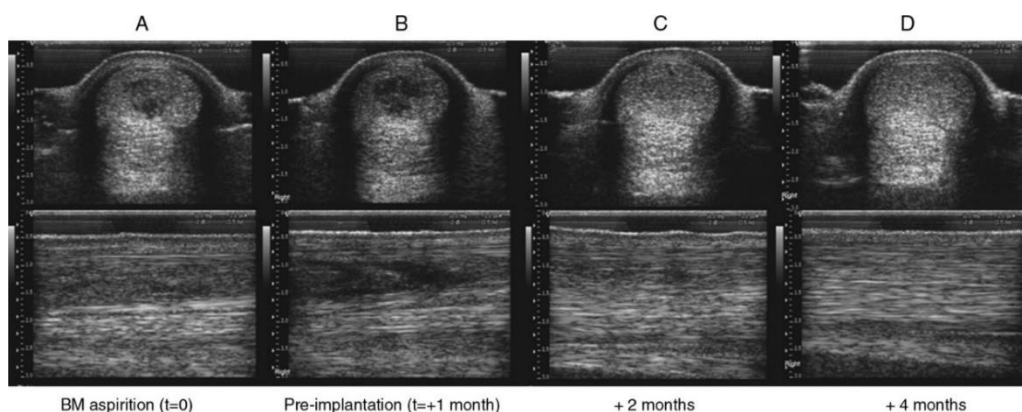
سلول مزانشیمی بنیادی برای توصیف سلول‌هایی به کار می‌رود که توانایی تکثیر و تولید به مولدهایی مزانشیمی بافت‌های مختلف را دارد. مکانیسم دقیق این که سلول بنیادی چه گونه می‌تواند به بازه‌ی وسیعی از سلول‌های مختلف تمایز پیدا کند

شدند سلول بنیادی مولدی را از لایه درم پوست پستانداران جدا کنند. این سلول‌ها توانایی تمایز به سلول‌های مغزی، گلیا، عضلانی و چربی را دارند. علاوه بر این در مطالعات و آزمایشات، توانایی بالایی از فیبروبلاست‌های درمی جهت ترمیم تاندون مشاهده شده است (۳۰). Connel و همکاران نشان دادند که تعداد فیبروبلاست‌ها در آزمایشگاه می‌تواند از نظر عددی بسط پیدا کرده و می‌توانند با قرارگیری در جهت طولی باعث کشش شده و مشابه تنوسیت‌ها کلاژن را ذخیره کنند. مطالعات علمی نشان داده که سلول‌های بنیادی مولدی ذاتا در تاندون و لیگامان وجود دارند (۲۹). در مطالعه ی BI و همکاران سلول‌های بنیادی تاندونی در ماتریکس خارج سلولی پیدا شد. آن‌ها از تاندون کشکک موش و تاندون همسترینگ انسان، سوسپانسیون سلولی تهیه کرده و سلول‌های بنیادی را از آن جدا نمودند. نویسندگان متوجه شدند که این سلول‌ها تمایز پیدا کرده و به سلول‌های مشابه تاندون تبدیل می‌شوند (۳۱). اسمیت و همکاران با استفاده از سلول‌های استرومایی مشتق از مغز استخوان برای مدیریت آسیب حاد تاندونی در اسب از درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی استفاده کردند. در این تکنیک سلول‌های بنیادی از مغز استخوان جدا و در شرایط آزمایشگاهی کشت داده شدند. سپس تحت هدایت سونوگرافی به هسته‌ی اصلی ضایعه در تاندون منتقل شدند (شکل ۳). بعد از اتمام پروسه، اسب‌ها تحت برنامه‌ی کنترل شده‌ای تمرین داده شدند. بررسی اولتراسونوگرافی نشان داد که نقیصه اصلی حیوانات سریعا پر شده است (۱۳ و ۱۴) (شکل ۴).

بنیادی مغز استخوان و ژل فیبرینی در مقایسه با گروه‌های التیام طبیعی، دریافت کننده فیبروبلاست و فیبرین انسانی، ژل فیبرینی به تنهایی و گروه کنترل سبب بلوغ بیشتر ساختمان بافت ترمیمی می‌شود. Chang و همکاران روی تاثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان روی ترمیم تاندون آشیل خرگوش‌های سفید کار کردند. در این مطالعه تاندون یک پا سلول مزانشیمی بنیادی همراه با حامل فیبرینی و تاندون آشیل پای مقابل صرفا حامل فیبرینی را بدون ترکیب با سلول بنیادی دریافت کرده است. در هفته‌های ۱، ۳، ۶ و ۱۲ نمونه‌های بافتی جمع‌آوری شد و از جهت ارزیابی مورفولوژیکی و بافت شناسی، رنگ آمیزی‌های ایمینو هیستوشیمی و آنالیزهای مکانیکی و مورفومتریک صورت گرفت. نویسندگان از نظر رشد و ظاهر بافت ترمیم تفاوتی بین دو گروه آزمایشی ندیدند منتها در گروه درمانی در هفته‌ی سوم سازمان دهی فیبرهای کلاژنی و پارامترهای مورفومتریک هسته‌ای نسبت به گروه کنترل برتری داشت. اگرچه در هفته ی ۶ و ۱۲ هیچ تفاوتی در این زمینه دیده نشد. نویسندگان نتیجه گرفتند که درمان داخل سلولی تاندون با سلول‌های مزانشیم بنیادی می‌تواند پارامترهای بیومکانیکی و بافت شناسی التیام تاندون را در فازهای اولیه ترمیم بهبود ببخشد (۲۸). اگرچه سلول بنیادی مزانشیمی مغز استخوان منبع خوبی برای اخذ سلول بنیادی است ولی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی به علت گستردگی و اخذ آسان‌تر گزینه‌ی جذاب‌تری پیش روی محققان فراهم کرده است. اگرچه کاربرد آن‌ها اکنون در التیام تاندون محدود است. Toma و همکاران در سال ۲۰۰۱ موفق



شکل ۳: (منبع ۱۴)، توضیح عکس: درمان تندینوپاتی تاندون خم کننده سطحی انگشتان اسب با رویکرد مبتنی بر استفاده از سلول‌های بنیادی. نمای A آسپیره کردن مغز استخوان از جناغ اسب، نمای B گسترش و کشت سلول‌های بنیادی (سلول‌های استرومای مغز استخوان)، نمای C فراوری سوسپانسیون مجدد با رقت فراتر از  $4 \times 10^6$ ، نمای D کارگذاری استریل سلول‌ها در ناحیه مرکزی ضایعه تحت هدایت سونوگرافی



شکل ۴: (منبع ۱۴)، توضیح عکس: نمای سونوگرافی (دیف بالا مقطع عرضی و ردیف پایین مقطع طولی) از تاندون تحت درمان یک اسب با تکنیک استفاده از سلول بنیادی. پرشدگی سریع ضایعه در مدت یک ماه پس از کارگذاری درمان مذکور، نمای A در زمان آسپیراسیون مغز استخوان، نمای B یک ماه پس از آسپیراسیون (قبل از جای گذاری سلول بنیادی)، نمای C یک ماه پس از جای گذاری سلول بنیادی، نمای D سه ماه پس از جای گذاری سلول بنیادی، به پر شدن سریع نقیصه طی یک ماه پس از جای گذاری سلول بنیادی در محل عارضه در مقایسه با تغییر کم آن طی یک ماه قبل از جای گذاری سلول بنیادی توجه کنید.

نقیصه است. در حالی که بسیاری از مطالعات تا به امروز، روی مغز استخوان به عنوان منبع سلولی جهت ترمیم تاندون تمرکز کرده اند، بسیاری از بافت‌های مزانشیمی خصوصا بافت

### بحث

زمانی که جمعیت سلول مقیم بافت آسیب دیده تاندون کم باشد، سلول درمانی یک گزینه‌ی جذاب برای ترمیم این



شرکت‌های دارو سازی مطلوب نیست زیرا این شرکت‌ها به دنبال تولید یک دارو از یک منبع برای بسیاری از بیماران هستند (۱۷).

### نتیجه گیری

مطالعات روی سلول‌های بنیادی طی سال‌های اخیر پیشرفت زیادی داشته است. به فواید و تاثیرات استفاده از این سلول‌ها در مشکلات و اختلالات تاندونی اشاره شد. با وجود شواهد محدود و ناکافی تاثیر بالینی این نوع درمان در انسان، نتایج مطالعات مورد اشاره در این مقاله مشوق و الهام بخش است. البته مطالعات بیشتر جهت مشخص شدن دقیق مکانیسم سلولی، بیولوژیکی و مولکولی التیام تاندون با استفاده از سلول درمانی ضروری است. در هر صورت، سلول درمانی در آینده‌ی درمان تاندون نقش مهمی خواهد داشت.

چربی و پوست غنی از سلول‌های بنیادی هستند. جهت اخذ سلول‌های بنیادی، دسترسی به این اندام‌ها آسان بوده و نیازی به روش‌های تهاجمی نیست (برعکس مغز استخوان). موانع باقی مانده کشت سلول و انتقال آن به محل عارضه است. در حال حاضر کشت و گسترش سلول‌ها برای رسیدن به تعداد کافی سلول‌ها چندین هفته زمان می‌برد. بهبود و پیشرفت تجهیزات می‌تواند منجر به کاهش این مدت زمان شود منتها همچنان فاصله‌ی زمانی قابل توجهی بین زمان رخداد عارضه، اخذ و کشت سلول بنیادی و کارگذاری آن در عارضه وجود دارد. با توجه به این که کشت این سلول‌ها نیازمند تجهیزات مخصوصی است، معمولاً پس از کشت این سلول‌ها باید از آزمایشگاه به درمانگاه منتقل شوند که در حالت انجماد صورت می‌گیرد. این موارد باعث صرف زمان و هزینه‌ی بیشتری نسبت به درمان‌های دیگر است. از طرفی سلول درمان یک نوع درمان بر اساس سلول‌های خود فرد است که چندان برای

### منابع

- 1- Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2000 Dec;10(6):312-20.
- 2- Ibsen C, Schiøttz-Christensen B, Vinther Nielsen C, Hørder M, Schmidt AM, Maribo T. Assessment of functioning and disability in patients with low back pain—the low back pain assessment tool. Part 1: development. Disability and rehabilitation. 2021 Jun 2:1-2.
- 3- McNeilly CM, Banes AJ, Benjamin M, Ralphs JR. Tendon cells in vivo form a three-dimensional network of cell processes linked by gap junctions. Journal of anatomy. 1996 Dec;189(Pt 3):593.
- 4- Young M, Michael L. A review on postural realignment and its muscular and neural components. British Journal of Sports Medicine. 2002;9(12):51-76.
- 5- Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. Journal of musculoskeletal and neuronal interactions. 2006 Apr 1;6(2):181.
- 6- Thomopoulos S, Marquez JP, Weinberger B, Birman V, Genin GM. Collagen fiber orientation at the tendon to bone insertion and its influence on stress concentrations. Journal of biomechanics. 2006 Jan 1;39(10):1842-51.
- 7- Benjamin M, Kaiser E, Milz S. Structure-function relationships in tendons: a review. Journal of anatomy. 2008 Mar;212(3):211-28.
- 8- Lephart SM, Pincivero DM, Giraido JL, Fu FH. The role of

- proprioception in the management and rehabilitation of athletic injuries. The American journal of sports medicine. 1997 Jan;25(1):130-7.
- 9- Ackermann PW, Li J, Finn A, Ahmed M, Kreicbergs A. Autonomic innervation of tendons, ligaments and joint capsules. A morphologic and quantitative study in the rat. Journal of Orthopaedic Research. 2001 May;19(3):372-8.
- 10- Paxton JZ, Baar K. Tendon mechanics: the argument heats up. Journal of Applied Physiology. 2007 Aug 1.
- 11- Rees JD, Wilson AM, Wolman RL. Current concepts in the management of tendon disorders. Rheumatology. 2006 May 1;45(5):508-21.
- 12- Young RG, Butler DL, Weber W, Caplan AI, Gordon SL, Fink DJ. Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for Achilles's tendon repair. Journal of orthopaedic research. 1998 Jul;16(4):406-13.
- 13- Smith, R.K.W., Korda, M., Blunn, G.W. and Goodship, A.E., 2003. Isolation and implantation of autologous equine mesenchymal stem cells from bone marrow into the superficial digital flexor tendon as a potential novel treatment. *Equine veterinary journal*, 35(1), pp.99-102.
- 14- Smith RK, Webbon PM. Harnessing the stem cell for the treatment of tendon injuries: heralding a new dawn. British journal of sports medicine. 2005 Sep 1;39(9):582-4.
- 15- Bass E. Tendinopathy: why the difference between tendinitis and tendinosis matters. International journal of therapeutic massage & bodywork. 2012;5(1):14.
- 16- Physioexperts, <https://www.physioexperts.ca/what-is-the-difference-between-tendinitis/>, 2021 Apr.
- 17- Obaid H, Connell D. Cell therapy in tendon disorders: what is the current evidence. The American journal of sports medicine. 2010 Oct;38(10):2123-32.
- 18- Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Åstrom M. Histopathology of common tendinopathies. Sports medicine. 1999 Jun;27(6):393-408.
- 19- Ljung BO, Forsgren S, Fridén J. Substance P and calcitonin gene-related peptide expression at the extensor carpi radialis brevis muscle origin: implications for the etiology of tennis elbow. Journal of orthopaedic research. 1999 Jul;17(4):554-9.
- 20- Soslowky LJ, Thomopoulos S, Tun S, Flanagan CL, Keefer CC, Mastaw J, Carpenter JE. Neer Award 1999: Overuse activity injures the supraspinatus tendon in an animal model: A histologic and biomechanical study. Journal of Shoulder and Elbow Surgery. 2000 Mar 1;9(2):79-84.
- 21- Juncosa-Melvin N, Boivin GP, Gooch C, Galloway MT, West JR, Dunn MG, Butler DL. The effect of autologous mesenchymal stem cells on the biomechanics and

- histology of gel-collagen sponge constructs used for rabbit patellar tendon repair. *Tissue engineering*. 2006 Feb 1;12(2):369-79.
- 22- Kryger GS, Chong AK, Costa M, Pham H, Bates SJ, Chang J. A comparison of tenocytes and mesenchymal stem cells for use in flexor tendon tissue engineering. *The Journal of hand surgery*. 2007 May 1;32(5):597-605.
- 23- Soon MY, Hassan A, Hui JH, Goh JC, Lee EH. An analysis of soft tissue allograft anterior cruciate ligament reconstruction in a rabbit model: a short-term study of the use of mesenchymal stem cells to enhance tendon osteointegration. *The American journal of sports medicine*. 2007 Jun;35(6):962-71.
- 24- Goodship AE, Birch HL, Wilson AM. The pathobiology and repair of tendon and ligament injury. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 1994 Aug 1;10(2):323-49.
- 25- McIlwraith CW. Diseases of joints, tendons, ligaments, and related structures. *Adams' lameness in horses*. 2002:459-79.
- 26- Wang JH. Mechanobiology of tendon. *Journal of biomechanics*. 2006 Jan 1;39(9):1563-82.
- 27- Young RG, Butler DL, Weber W, Caplan AI, Gordon SL, Fink DJ. Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for Achilles's tendon repair. *Journal of orthopaedic research*. 1998 Jul;16(4):406-13.
- 28- Awad HA, Boivin GP, Dressler MR, Smith FN, Young RG, Butler DL. Repair of patellar tendon injuries using a cell-collagen composite. *Journal of orthopaedic research*. 2003 May;21(3):420-31.
- 29- Hankemeier S, van Griensven M, Ezechiel M, Barkhausen T, Austin M, Jagodzinski M, Meller R, Bosch U, Krettek C, Zeichen J. Tissue engineering of tendons and ligaments by human bone marrow stromal cells in a liquid fibrin matrix in immunodeficient rats: results of a histologic study. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2007 Nov;127(9):815-21.
- 30- Connell D, Datir A, Alyas F, Curtis M. Treatment of lateral epicondylitis using skin-derived tenocyte-like cells. *British journal of sports medicine*. 2009 Apr 1;43(4):293-8.
- 31- Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ, Barnabé-Heider F, Sadikot A, Kaplan DR, Miller FD. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nature cell biology*. 2001 Sep;3(9):778-84.
- 32- Bi Y, Ehrichou D, Kilts TM, Inkson CA, Embree MC, Sonoyama W, Li L, Leet AI, Seo BM, Zhang L, Shi S. Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche. *Nature medicine*. 2007 Oct;13(10):1219-27.

Abstract in English

## Tendon, tendon disorders and Cell therapy in tendon

Mehdi Behfar<sup>1\*</sup>, Mohammad Hossein Farjah<sup>2</sup>

1.Department of Surgery and Diagnostic Imaging, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

2.Resident in Veterinary Surgery, Department of Surgery and Diagnostic Imaging, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

m.behfar@urmia.ac.ir

The tendon is a firm fibrous band of connective tissue that connects muscle to bone. This structure has the ability to transfer mechanical forces resulting from muscle contraction to the skeletal system. Tendinitis is a general term, often used to describe painful tendon situations due to constant stretching, overuse, degeneration, or poor tendon biomechanism. Tendinopathy is often the result of useless attempts by the body to regenerate a tendon, which a pathological conflict has led to a malfunction. Various treatments have been used to manage tendon disorders. Stem cells are divided into two categories. Embryonic cells (which are very potential but due to ethical considerations, limited studies have been done on them) and postnatal cells. Postnatal cells are divided into two categories, which include; Hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells. Mesenchymal stem cells have the ability to differentiate into multiple cells, including tenocytes, chondrocytes, and fibroblasts. these cells are a potential alternative to treating tendon lesions. This article presentan overview of the structure, biomechanics and disorders of tendon and, while pointing to the common therapies today, introduces stem cells, retrospective studies and possibility of using these cells in the optimal treatment of tendon disorders.

**Keywords:** Tendon, Cell therapy, Collagen