



## Resveratrolün diyabetik sıçanlarda tendon iyileşmesi üzerine etkileri

Kayhan ZEYTİN<sup>1</sup>, Nesibe Sinem ÇİLOĞLU<sup>2</sup>, Filiz ATEŞ<sup>3</sup>, Fugen VARDAR AKER<sup>4</sup>, Feriha ERCAN<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Manisa Devlet Hastanesi, Plastik Cerrahi Kliniği, Manisa;

<sup>2</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, İstanbul;

<sup>3</sup>Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendislik Enstitüsü, İstanbul;

<sup>4</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul;

<sup>5</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Amaç:** Bu çalışma streptozotosin ile diyabetik hale getirilmiş sıçanlarda resveratrolün tendon iyileşmesi üzerine etkilerini göstermek için planlandı.

**Çalışma planı:** Streptozotosin indüklemesi ile diyabet oluşturulan 16 adet Sprague-Dawley suşu erkek sıçanın Aşil tendonlarına bilateral tenorafı yapıldı. Cerrahi sonrası dönemde deney grubuna (n=8) intraperitoneal resveratrol, kontrol grubuna (n=8) intraperitoneal salin enjeksiyonu yapıldı. Sıçanlar 14 gün sonra sakrifiye edildi. Sağ taraf tendonları biyomekanik olarak, sol taraf tendonları ise histolojik olarak incelendi.

**Bulgular:** Tendonların kopmadan önce dayanabildikleri ortalama yük açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Histolojik incelemede ise tendon onarım bölgesinde yeni sentezlenen kollajen konfigürasyonunun deney grubunda daha düzenli olduğu görüldü. Yeni sentezlenen kollajen bölge oranının deney grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.01).

**Çıkarımlar:** Resveratrolün diyabetik koşullarda tendon iyileşmesi üzerine ilk 14 gün içinde pozitif etkisi olduğu bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Diyabetik; resveratrol; tendon iyileşmesi; kopma mukavemeti.

El ve ön kolda meydana gelen travmatik tendon yaralanmaları plastik cerrahi acil vakalarının önemli bir kısmını oluşturur. Tendon onarım tekniklerindeki gelişmeler ve cerrahi sonrası fizik tedavi protokollerinin öneminin artması sayesinde onarımlarda oldukça başarılı sonuçlar alınmaya başlamıştır.

Hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar ve hasta uyumu tendon iyileşmesi sürecinde oldukça önemlidir. Tendon iyileşmesi de yara iyileşmesiyle aynı prensipler doğrultu-

sunda gerçekleştiğinden, yara iyileşmesini hızlandıran ya da geciktiren durumlar tendon iyileşme sürecini de aynı şekilde etkiler.

Diyabetik hasta grubu plastik cerrahların daima temkinle yaklaştığı hasta gruplarıdır. Bozulmuş mikrosirkülasyona bağlı yara iyileşme sorunları gerçekleşebilir. Sıçan modellerinde tendon iyileşmesini inceleyen çalışmalar, diyabetik sıçanlarda tendon iyileşmesinin normal sıçanlara göre daha yavaş olduğunu göstermiştir.<sup>[1]</sup>

**Yazışma adresi:** Dr. Kayhan Zeytin, Manisa Devlet Hastanesi, Plastik Cerrahi Kliniği, Şehitler Mah., 45020 Manisa.

Tel: +90 236 – 231 45 96 e-posta: kayhanzeytin@gmail.com

**Başvuru tarihi:** 28.09.2013 **Kabul tarihi:** 07.12.2013

©2014 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu  
www.aott.org.tr adresinde  
doi: 10.3944/AOTT.2014.13.0096  
Karekod (Quick Response Code)



Resveratrol anti-diyabetik, anti-enflamatuvar, anti-karsinojenik ve nöroprotektif etkileri olan antioksidan bir ajandır.<sup>[2-5]</sup> Antioksidan maddelerin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Bununla birlikte, literatürde antioksidan maddelerin tendon iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren sadece bir kaç çalışma mevcuttur.<sup>[6,7]</sup>

Bu çalışmada resveratrolün tendon iyileşmesi üzerine etkilerinin histolojik ve biyomekanik olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Bu bağlamda, çalışma sonuçlarımızın diyabetik hastalarda klinikte kullanımı faydalı olabilir.

### Gereç ve yöntem

Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Hayvan Çalışmaları Etik Kurulu'nda onaylandı. Çalışmada ağırlıkları 250 ile 300 gram arasında değişen 16 adet erkek Sprague-Dawley suşu albino sıçan kullanıldı. Çalışma boyunca tüm sıçanlar oda sıcaklığında tekli kafeslere alındı ve yeterli su ve laboratuvar yemi ile beslendi.

Çalışmanın başlangıcında tüm deneklerin kuyruklarından alınan kan örnekleriyle bazal glikoz düzeyleri (1 mg/dL hassasiyet ile) ölçüldü ve kaydedildi. Kan glikoz

düzeyleri 80 ila 300 mg/dL olan denekler çalışmada kullanıldı.

Tüm sıçanlara -20°C'de saklanmış ve pH 4 sitrat tamponda çözülmüş 55 mg/kg streptozotisin (STZ; Sigma-Aldrich Corp., St Louis, MO, ABD) intraperitoneal olarak enjekte edildi.<sup>[8]</sup>

Enjeksiyondan 6 saat sonra tüm sıçanlara 2 ml %10'luk glikoz çözeltisi subkutan olarak verildi ve her gün 2-4 ml dengeli izotonik solüsyonu sıvı resüsitasyonunu sağlamak amacıyla enjekte edildi. Bu süreçte tüm hayvanlar aynı beslenme ve barınma koşullarına tabi tutuldu, günlük kafes temizlikleri yapıldı. İkinci haftanın bitiminde tüm hayvanların kan glikoz düzeyleri yeniden ölçüldü. Kan glikoz düzeyleri 300 mg/dL'nin altında olan denekler çalışmaya dahil edilmedi. Kan glikoz düzeyleri 300 mg/dL'nin üzerinde olan 16 adet sıçan deney grubu ve kontrol grubu olmak üzere rastgele iki eşit gruba ayrıldı.

Tüm cerrahi işlemler steril koşullar altında ve aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Deneklere intraperitoneal 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun; Bayer) ve 100 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar; Pfizer) enjeksiyonu yapılarak anestezi sağlandı. Bacakların posterio-



**Şekil 1.** (a) Aşil tendonunun diseksiyonu. (b) Aşil tendonunun kalkaneusa yapışma yerinin 0.5 cm proksimalinden tam kat kesilmesi. (c) Kesilen tendonun modifiye Kessler yöntemiyle onarılması. (d) Cildin kapatılması. [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

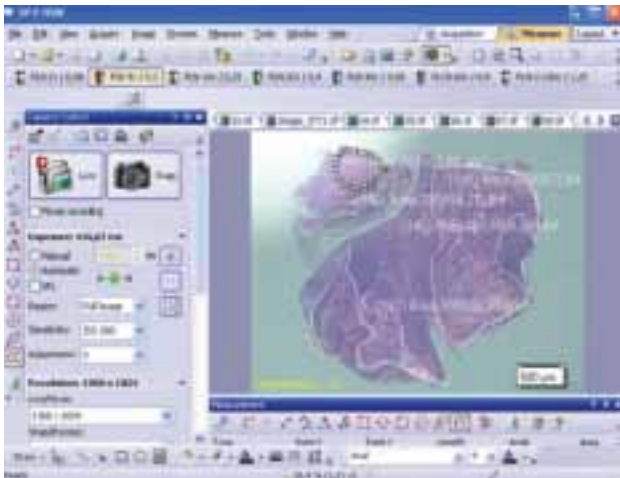
runa yapılan 2 cm'lik insizyonlarla gastroknemius kası ve Aşil tendonu diseke edildi. Tendon, kalkaneusa yapışma yerinin 0.5 cm proksimalinden bistüri yardımıyla tam kat kesildi. Hemen sonrasında kesik uçlar 6/0 yuvarlak polipropilen sütürle modifiye Kessler yöntemine uygun olarak onarıldı. Sonrasında cilt kapatıldı (Şekil 1). Uygulaması teknik açıdan zor olduğundan, onarılmış tendonları korumak amacıyla atel uygulanmadı.

Cerrahi sonrası 1. günden itibaren deney grubuna günlük 10 mg/kg resveratrol (Sigma-Aldrich Corp., St Louis, MO, ABD) 14 gün boyunca intraperitoneal olarak verildi. Kontrol grubuna ise aynı miktarda salin solüsyonu günlük ve intraperitoneal olarak verildi.

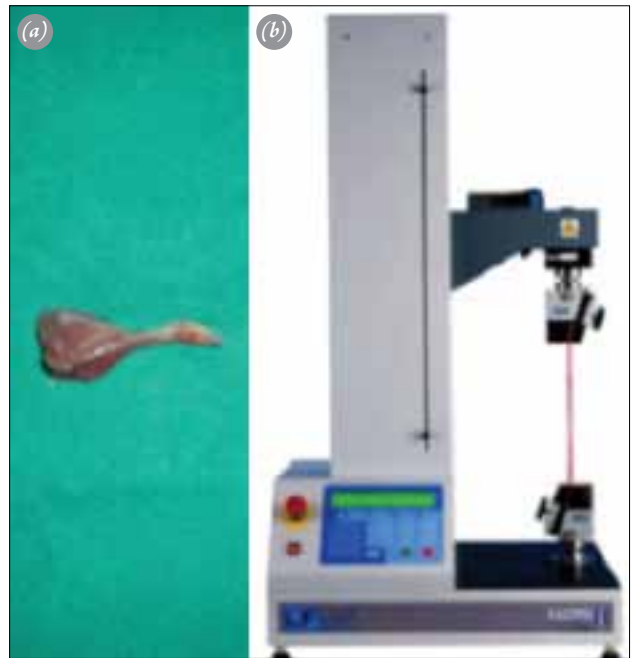
Sıçanlar 14. günde sakrifiye edildi. Sol Aşil tendonlarının anastomotik bölgelerinden biyopsiler alınarak histolojik incelemeleri yapıldı. Parafin bloklara yerleştirilen örneklerden 5µm kalınlığında kesitler alınarak hem Masson trikrom hem de hematoksilin-eozin ile boyandı. Parametreler yarı-kantitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi. Yarı-kantitatif değerlendirme aynı histolog tarafından ışık mikroskobu (Olympus BX51; Olympus Corp., Tokyo, Japonya) ile yapıldı. Kesitlerdeki histolojik bulguların dijital kamera (Olympus DP-2 BSW; Olympus Corp., Tokyo, Japonya) ile görüntüsü alındı.

Yarı-kantitatif incelemede enflamatuvar hücrelerin varlığı, fibroblast yoğunluğu ve kollajen fiberlerinin dizilimi gibi parametreler değerlendirildi.<sup>[1,9]</sup>

Kantitatif incelemeler aynı patolog tarafından polarize ışık altında aynı mikroskopla (Olympus BX51) yapıldı. Kesi alanının tamamını içine alan görüntülemelerde tendon iyileşme alanları ve yeni sentezlenen kollajen



**Şekil 2.** Onarım bölgesinin tamamının görüldüğü kesitlerde iyileşme bölgesi toplam alanı ve yeni sentezlenen kollajenin alanlarının mikroskop kamera programı yardımıyla ayrı ayrı hesaplanması. İç bölgelerde polarize ışık altında pembe-beyaz röfle veren kollajen alanları görülüyor. [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]



**Şekil 3.** (a) Gastroknemius kası ve kalkaneus ile birlikte eksize edilen Aşil tendonu. (b) Tensilometre cihazı. [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

alanları mikroskobun kamera programı (Olympus DP2-BSW) yardımıyla  $\mu\text{m}^2$  cinsinden hesaplandı ve oranları belirlendi (Şekil 2). Bu oranlar her iki grup için de hesaplanarak karşılaştırıldı.

Sıçanların sağ taraf Aşil tendonları bir miktar gastroknemius kasını da içerir şekilde eksize edildi. Birlikte eksize edilen gastroknemius kası ve Aşil tendonları proksimal ve distal bölümlerinden zımpara kağıdının düz tarafında yapıştırıcı ile tespit edilirken, zımparalı tarafı tensilometre cihazına (Lloyd Tensile Testing Machine; String Technology UK, Nottingham, İngiltere) yerleştirildi ve biyomekanik değerlendirmesi yapıldı (Şekil 3).

Tendon proksimal ve distal uçlarından cihaza yerleştirildi ve sabit hızda ve tek eksenli kuvvete tabi tutuldu. Kopmadan hemen önce dayanabildikleri maksimum yük Newton cinsinden hesaplandı. İyileşme sonrası tendon çaplarının ölçümü yapılmadı.

İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 istatistik yazılım programı (NCSS, LLC, Kaysville, UT, USA) ile yapıldı. Gruplar arasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kantitatif verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher'in kesin testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olacak şekilde belirlendi.

## Bulgular

Deney grubundan ve kontrol grubundan alınan kesitler hematoxilen-eozin ve Masson trikrom boyalariyla boyandı. Gruplara ait kesitlerdeki enflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblast yoğunluğu ve kollajen fiberlerinin dizilimleri incelendi (Tablo 1).

Kontrol grubuna ait hematoxilen-eozin ile boyalı kesitlerde kollajen fibrilleri arasına yerleşmiş bol miktarda polimorf nüveli lökosit gözlemlendi. Ayrıca, çalışılan tüm kesitlerde fibroblast hücrelerinde artış olduğu görüldü. Bu artışın deney grubunda daha baskın olduğu belirlendi. Kollajen demetlerinin dizilimleri incelenirken, anastomotik bölgedeki tendon kısımlarındaki paralel yapı da değerlendirildi. Kollajen fiberlerinin dizilimi incelendiğinde kontrol grubuna ait kesitlerde onarım bölgesinde fiber dizilimlerinin farklı yönlerde doğru olduğu görüldü (Şekil 4).

Gruplar arasında enflamatuvar hücre yoğunluğu bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bununla birlikte, kontrol grubunun yarısında ( $n=4$ ) enflamatuvar hücre yoğunluğu 'yüksek' iken, deney grubunda enflamatuvar hücre yoğunluğu 'yüksek' olan hiçbir kesite rastlanmadı ve bu fark anlamlılığa yakın olarak değerlendirildi. Deney grubundaki fibroblast yoğunluğu istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

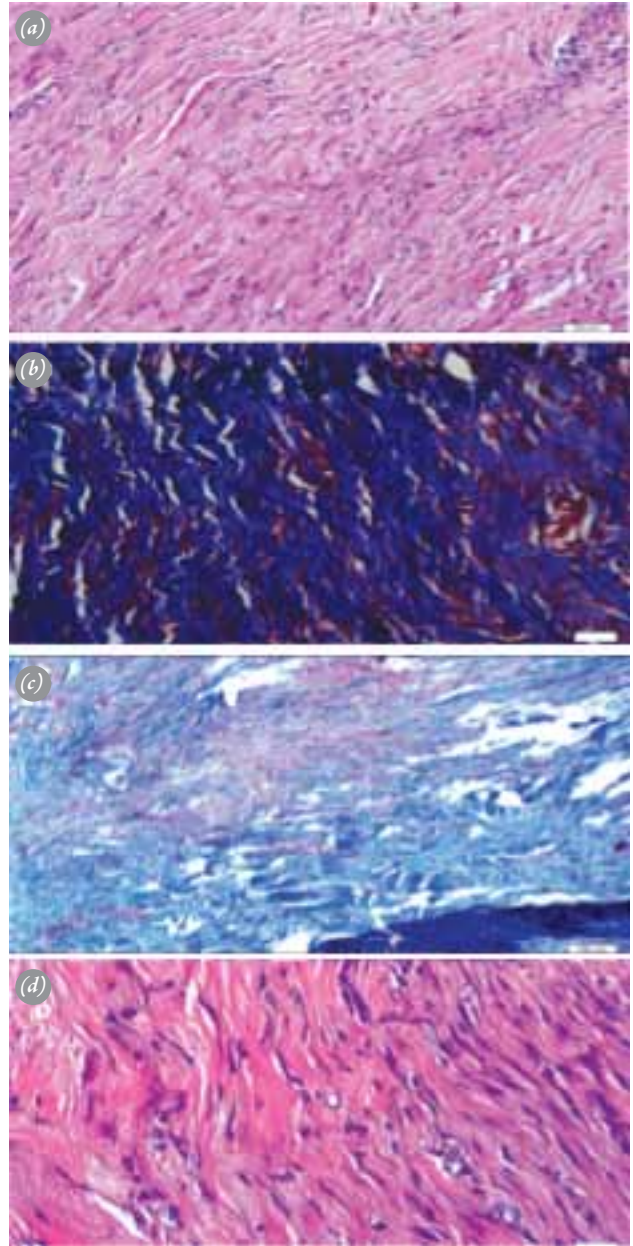
Onarım bölgesindeki skar dokusunun içerdiği yeni sentezlenen kollajen alanları ve skar dokusunun olduğu bölgeler her bir örnek için ayrı ayrı hesaplandı. Kesitlerdeki yeni sentezlenen kollajen alanlarının tüm iyileşme bölgesi alanına oranları elde edildi (Şekil 5). Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Deney grubundaki yeni sentezlenen kollajenin skar dokusuna oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ).

Tendonun maksimum kopma mukavemeti açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

## Tartışma

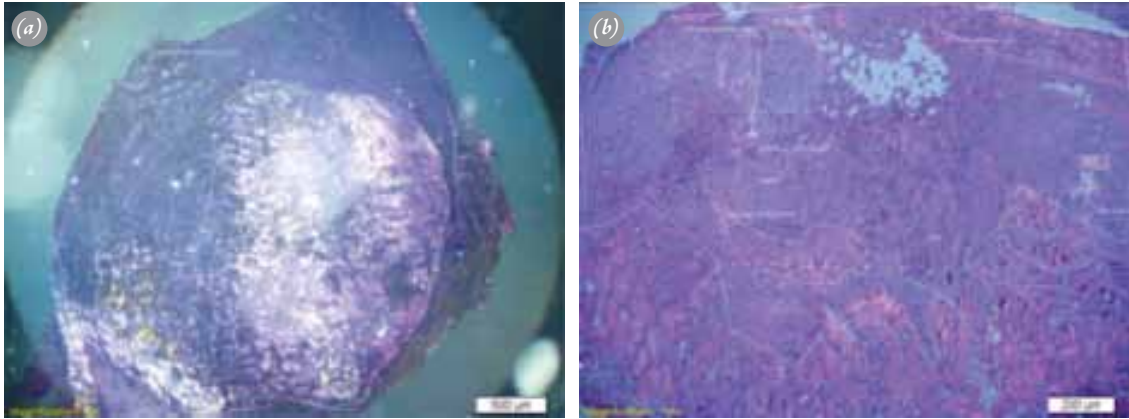
Diyabet olası dolaşım sorunları ve yara ayrışması nedeniyle yara iyileşmesini etkileyen en önemli sistemik hastalıkların başında gelir.<sup>[10]</sup> Diyabetin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerini inceleyen çalışmalarda ilk zamanlarda mikrovasküler okluzif hastalık üzerinde durulmuştur. Hiperglisemi varlığında glikozun toksik bir metabolit olan sorbitol renal ve vasküler hasara yol açar.<sup>[11]</sup> Bunun yanında, kollajenin enzimatik olmayan glikozilasyonu kollajenin yer aldığı yara iyileşme basamaklarını sekteye uğrattır. Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen



**Şekil 4.** (a) K6: Hematoxilen-eozin ile boyanmış kesitlerde düzensiz kollajen demetlerinin arasına yayılmış bol miktarda enflamatuvar hücreler (x20). (b) D6: Masson trikrom ile boyanmış kesitte artmış fibroblastik hücre yoğunluğu (x40). (c) K3: Masson trikrom ile boyanmış kesitte kollajen liflerinin düzensiz dizilimi ve yer yer boşluklar (x20) (d) D5: Hematoxilen-eozin ile boyanmış kesitte anastomoz bölgesinde artmış fibroblast yoğunluğu ve kollajen demetlerinin düzenli dizilimi (x40). (D: Deney Grubu, K: Kontrol Grubu). [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilmektedir.]

sistemik hastalıklar tendon iyileşmesini de aynı oranda etkiler.

Diyabetin tendon iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Egemen ve ark., diyabetik sıçanlarda tendon iyileşmesini değerlendirdik-



**Sekil 5. (a)** D5: Masson trikrom ile boyanmış kesitlerde iyileşme dokusu ve yeni sentezlenmeye başlayan kollajen alanları. **(b)** K5: Masson trikrom ile boyanmış kesitlerde iyileşme ve yeni sentezlenen kollajen alanları. (D: Deneysel Grubu, K: Kontrol Grubu). [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

leri çalışmalarında, diyabetik olmayan sıçanlarda 2., 4. ve 6. haftalardaki tendon iyileşme bulgularının diyabetik olanlara göre anlamlı olarak daha üstün olduğu göstermiştir.1 Babu ve ark., diyabete bağlı tendinopatinin kollajenin glikozilasyonundan kaynaklandığını, yeşil çayın ise bu yan etkileri azalttığını göstermişlerdir.<sup>[12]</sup> Diyabetin tendon iyileşme sürecine etkisini moleküler düzeyde detaylı bir şekilde ortaya koyan deneysel bir çalışmada Ahmed ve ark.<sup>[13]</sup> diyabetik sıçan modelinde tendon iyileşmesinde görülen bozuklukların, başlıca, kollajen ve matris metalloproteinaz ekspresyonunun farklılaşmasından kaynaklandığını, bunun da, matris proteinlerinin ve doku yenilenmesi sürecinde görülen bozulmaların azalmasına bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Kollajen veya matris metalloproteinazların terapötik modülasyonu, diyabet hastalığında görülen ve opere edilen, yaralanmış veya dejeneratif tendon hastalıklarının rejeneratif yak-

laşım ile tedavisinde hedeflenmesi gereken hususlardır. Streptozotosinle diyabetik hale getirilmiş sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, tenotomi uygulanmış Aşil tendonları daha sonra düşük seviye lazer uygulaması ile tedavi edilmiş ve uygulamanın tendonun mekanik kuvvetini hem diyabetik hem de normal sıçanlarda arttırdığı görülmüştür.<sup>[14]</sup> De Oliveira ve ark. tarafından yayımlanan ve kimyasal olarak diyabet oluşturulan sıçanların kullanıldığı başka bir deneysel çalışmada, orta yoğunlukta uygulanan egzersizin diyabetik sıçanlarda tendonun mekanik özelliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>[15]</sup>

Literatürde antioksidanların tendon iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren çalışmalar kısıtlıdır.<sup>[6,7]</sup> Bu çalışmamızda ise güçlü bir antioksidan olan ve aynı zamanda anti-diyabetik etkileri bulunan resveratrolün diyabetik sıçanlarda tendon iyileşmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir.

**Tablo 1.** Histolojik parametrelerin yarı-kantitatif incelemesi.

	Kontrol Grubu (n=8)		Deneysel Grubu (n=8)		p*
	n	%	n	%	
Enflamatuvar hücre yoğunluğu					
Düşük	1	12.5	5	62.5	0.119
Orta	3	37.5	3	37.5	1.000
Yüksek	4	50.0	0	0	0.077
Fibroblast yoğunluğu					
Düşük	3	37.5	0	0	0.200
Orta	5	62.5	3	37.5	0.619
Yüksek	0	0	5	62.5	0.026†
Kollajen fiberlerinin dizilimi					
Düzenli	2	25.0	6	75.0	0.132
Düzensiz	6	75.0	2	25.0	

\*Fisher kesin testi. †p<0.05.

**Tablo 2.** Gruplardaki kollajen sentez oranları.

	Kontrol Grubu (n=8)	Deney Grubu (n=8)	p*
Skar Dokusu ( $\mu\text{m}^2$ )			
Min	1383243.0	863905.0	0.834
Maks	31812641.0	31812641.0	
Ort	4533194.5	4641327.5	
Yeni Sentezlenen Kollajen ( $\mu\text{m}^2$ )			
Min	75619.0	335937.0	0.172
Maks	10088523.0	4480913.0	
Ort	240011.0	1792576.0	
Yeni Sentezlenen Kollajen / Skar Dokusu			
Min	0.022	0.228	0.009†
Maks	0.360	0.839	
Ort	0.080	0.393	

\*Mann-Whitney U testi. †p<0.01.

**Tablo 3.** Tendonların maksimum kopma mukavemetleri.

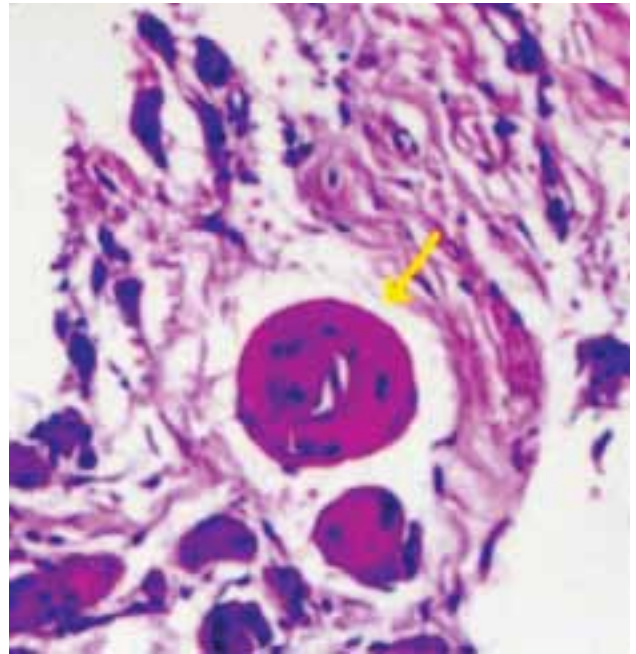
	Kontrol Grubu (n=8)	Deney Grubu (n=8)	p*
Maksimum Yük (Newton)			
Min	7.56	5.61	0.834
Maks	35.46	37.78	
Ort	17.91	23.97	

\*Mann-Whitney U testi.

Resveratrol son zamanlarda yaşam süresini uzatan bir gıda takviyesi olarak dikkat çekmektedir. Başlıca üzüm asması olmak üzere birçok bitkisel maddede bulunan fitoaleksinler, bitkilerde ultraviyole ışınlar, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı sentezlenen koruyucu maddelerdir.<sup>[16,17]</sup> Geniş spektrumlu faydaları güçlü antioksidan özelliğine bağlıdır ve kardiyoprotektif, nöroprotektif, anti-diyabetik, antitümöral, antiviral ve antikansejen etkileri bilinmektedir.<sup>[2-5]</sup>

Obez ve STZ ile diyabetik hale getirilen sıçan modellerinde resveratrolün glikoz düzeylerini düşürücü etkisi gösterilmiştir.<sup>[18,19]</sup> Bazı çalışmalarda resveratrolün uzamış gliseminin göstergesi olan HbA1C seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir.<sup>[20]</sup> Resveratrolün anti-diyabetik etkisi başlıca 3 mekanizma ile gerçekleşir; bir membran proteini olan GLUT-4'ün sayı ve aktivitesini artırır,<sup>[21]</sup> pankreatik  $\beta$  hücrelerini oksidatif stresten korur ve vücut yağ oranını düşürerek insülin direncini azaltır.<sup>[20]</sup>

Tendon onarımı sonrası resveratrol verilen ve verilmeyen diyabetik sıçanların 14. gün sonunda tendon iyileşmeleri histolojik ve biyomekanik olarak değerlendirildi. Resveratrol verilen grupta tendonların kopmadan



**Şekil 6.** Hematoksilen-eozin ile boyanmış cilt kesiti (x10). Diyabetin vasküler bir bulgusu olan hiyalin arteriyoskleroz okla gösterilmiştir. [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

önce dayanabildikleri maksimum yük ortalamasının ve-  
rilmeyenlerden daha yüksek olduğu, bununla birlikte, iki  
grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olma-  
dığı gözlemlendi. Benzer şekilde, resveratrol verilen grupta  
histolojik iyileşme bulgularının daha iyi olduğu görüldü.  
Bir çok tendon çalışmasında histolojik değerlendirmen-  
in ışık ya da elektron mikroskopunda yarı-kantitatif  
verilere dayanılarak yapılmıştır.<sup>[22]</sup> Literatüre bakıldığında  
kantitatif olarak histolojik değerlendirme yapılan bir  
çalışma olmadığı görülmektedir. Çalışmamızda, iyileşme  
bölgesinde yeni sentezlenen kollajen oranının resveratrol  
verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha  
yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda cerrahi işlemleri STZ enjeksiyonu  
sonrası 2. haftada gerçekleştirdik. Sıçanların diyabetik  
olarak kabul edildiği çalışmalarda özellikle 1., 2., 4. ve  
6. haftadaki kan glikoz düzeylerinin referans alınmıştır.  
<sup>[1,23,24]</sup> Bizim çalışmamızda ise kan glikoz düzeyleri cerra-  
hi öncesinde ölçüldü ve tüm deneklerde kan glikoz düze-  
yi 300 mg/dL'nin üzerinde olanlar çalışmaya alındı. Çalı-  
şmamızın protokolünde yer almasa da, rastgele alınan  
ve hematoksilen-eozin ile boyanan kesitlerin bazılarında  
diyabetin küçük bir damar hastalığı olan hiyalin arter-  
yosklerozla rastladık (Şekil 6).

Resveratrol tedavisinin öncesinde ve sonrası kilo öl-  
çümleri çalışmanın bir parçası olabildi ve resveratrolün  
etkileri ile ilgili klinik veriler sağlayabilirdi. Bunun yapıl-  
mamış olması çalışmamız için bir eksiklik olarak kabul  
edilebilir.

Tendon onarımları sonrasında maksimum fonksiyon  
geri kazanılmasını inceleyen, cerrahi teknikle ilgili  
iyileştirici çalışmalar, tendon iyileşmesini hızlandırmak  
adına dışarıdan eksojen madde verilmesine dair bilgiler  
ve hastaya ilişkin ek hastalıkların tendon iyileşmesine  
etkilerini gösteren yayınlar literatürde fazlasıyla mevcuttur.  
<sup>[25-29]</sup> Bunun aksine, çalışmamızda, tendon iyileşme-  
sini hızlandırabileceğine inandığımız eksojen bir madde  
verirken aynı zamanda eşlik eden diyabet gibi metabo-  
lik bir hastalığın da kontrol altına alınabileceğine ina-  
nıyoruz. Resveratrolün bilinen bir yan etkisi yoktur ve  
çalışmamızda tendon iyileşmesi üzerine oldukça pozitif  
etkileri olduğu saptanmıştır. Literatürde resveratrolün  
tendon hastalıkları üzerine etkilerini ortaya detaylıca  
koyan sadece bir tane çalışma bulunmaktadır. Bu çalış-  
mada resveratrolün insan tenositlerinde bulunan SIRT-1  
(Sirtuin) genini indükleyerek İL-1 $\beta$  gibi enflamatuvar  
medyatorların miktarını azalttığı gösterilmiştir.<sup>[30]</sup> Yük-  
sek maliyeti nedeniyle bu bitkisel ürün klinikte rutin ola-  
rak kullanılamayabileceği halde diyabetik hastalar gibi  
bazı seçilmiş hastalara kullanımı önerilebilir.

Sonuç olarak, bitkilerden elde edilen güçlü bir antiok-

sidan olan resveratrolün diyabetik koşullarda özellikle ilk  
14 günde tendon iyileşmesi üzerine olumlu etkileri vardır.

**Çıkar örtüşmesi:** Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Egemen O, Ozkaya O, Ozturk MB, Sen E, Akan M, Sakiz D, et al. The biomechanical and histological effects of diabetes on tendon healing: experimental study in rats. *J Hand Microsurg* 2012;4:60-4.
2. Fonseca-Kelly Z, Nassrallah M, Uribe J, Khan RS, Dine K, Dutt M, et al. Resveratrol neuroprotection in a chronic mouse model of multiple sclerosis. *Front Neurol* 2012;3:84.
3. Leon-Galicia I, Diaz-Chavez J, Garcia-Villa E, Uribe-Figueroa L, Hidalgo-Miranda A, Herrera LA, et al. Resveratrol induces downregulation of DNA repair genes in MCF-7 human breast cancer cells. *Eur J Cancer Prev* 2013;22:11-20.
4. Minakawa M, Miura Y, Yagasaki K. Piceatannol, a resveratrol derivative, promotes glucose uptake through glucose transporter 4 translocation to plasma membrane in L6 myocytes and suppresses blood glucose levels in type 2 diabetic model db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;422:469-75.
5. Rahal K, Schmiedlin-Ren P, Adler J, Dhanani M, Sultani V, Rittershaus AC, et al. Resveratrol has antiinflammatory and antifibrotic effects in the peptidoglycan-polysaccharide rat model of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:613-23.
6. Aiyegbusi AI, Duru FI, Awelimobor D, Noronha CC, Okanlawon AO. The role of aqueous extract of pineapple fruit parts on the healing of acute crush tendon injury. *Nig Q J Hosp Med* 2010;20:223-7.
7. Omeroğlu S, Peker T, Türközkan N, Omeroğlu H. High-dose vitamin C supplementation accelerates the Achilles tendon healing in healthy rats. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129:281-6.
8. İrer SV, Alper G. Experimental diabetes models. [Article in Turkish] *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2004;2:127-36.
9. Ozgenel GY, Samli B, Ozcan M. Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. *J Hand Surg Am* 2001;26:332-9.
10. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):1e-S-32e-S.
11. He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:215-38.
12. Babu PV, Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Effect of green tea extract on advanced glycation and cross-linking of tail tendon collagen in streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol* 2008;46:280-5.

13. Ahmed AS, Schizas N, Li J, Ahmed M, Östenson CG, Salo P, et al. Type 2 diabetes impairs tendon repair after injury in a rat model. *J Appl Physiol* (1985) 2012;113:1784-91.
14. Nouruzian M, Alidoust M, Bayat M, Akbari M. Effect of low-level laser therapy on healing of tenotomized Achilles tendon in streptozotocin-induced diabetic rats. *Lasers Med Sci* 2013;28:399-405.
15. de Oliveira RR, Bezerra MA, de Lira KD, Novaes KA, Teixeira MF, Chaves Cde C, et al. Aerobic physical training restores biomechanical properties of Achilles tendon in rats chemically induced to diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2012;26:163-8.
16. Langcake P, Pryce RJ. A new class of phytoalexins from grapevines. *Experientia* 1977;33:151-2.
17. Aribal-Kocatürk P, Kavas GO, Büyükkâğnici DI. Pre-treatment effect of resveratrol on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Biol Trace Elem Res* 2007;118:244-9.
18. Lekli I, Szabo G, Juhasz B, Das S, Das M, Varga E, et al. Protective mechanisms of resveratrol against ischemia-reperfusion-induced damage in hearts obtained from Zucker obese rats: the role of GLUT-4 and endothelin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H859-66.
19. Su HC, Hung LM, Chen JK. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1339-46.
20. Palsamy P, Subramanian S. Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 2008;62:598-605.
21. Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, Zhan L, Maulik G, Menon VP, Bagchi D, et al. Resveratrol enhances GLUT-4 translocation to the caveolar lipid raft fractions through AMPK/Akt/eNOS signalling pathway in diabetic myocardium. *J Cell Mol Med* 2008;12:2350-61.
22. Esen E, Cila E, Ozoğul C, Taşçi AG, Sipahioğlu S, Gemalmaz HC, et al. The effect of low-molecular-weight heparin on rat tendon healing. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009;43:54-61.
23. Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, Gueler F, Sann H, Husen B, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy. *Invest Radiol* 2012;47:430-7.
24. Isken T, Serdaroglu I, Ozgentas E. The effects of the pentoxifylline on survival of the skin flaps in streptozotocin-diabetic rats. *Ann Plast Surg* 2009;62:446-50.
25. Chan BP, Fu SC, Qin L, Rolf C, Chan KM. Supplementation-time dependence of growth factors in promoting tendon healing. *Clin Orthop Relat Res* 2006;448:240-7.
26. Lyras DN, Kazakos K, Georgiadis G, Mazis G, Middleton R, Richards S, et al. Does a single application of PRP alter the expression of IGF-I in the early phase of tendon healing? *J Foot Ankle Surg* 2011;50:276-82.
27. Majewski M, Betz O, Ochsner PE, Liu F, Porter RM, Evans CH. Ex vivo adenoviral transfer of bone morphogenetic protein 12 (BMP-12) cDNA improves Achilles tendon healing in a rat model. *Gene Ther* 2008;15:1139-46.
28. Majewski M, Ochsner PE, Liu F, Flückiger R, Evans CH. Accelerated healing of the rat Achilles tendon in response to autologous conditioned serum. *Am J Sports Med* 2009;37:2117-25.
29. Zhang F, Liu H, Stile F, Lei MP, Pang Y, Oswald TM, et al. Effect of vascular endothelial growth factor on rat Achilles tendon healing. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1613-9.
30. Busch F, Mobasheri A, Shayan P, Stahlmann R, Shakibaei M. Sirt-1 is required for the inhibition of apoptosis and inflammatory responses in human tenocytes. *J Biol Chem* 2012;287:25770-81.