



# Enoksaparin ve rivaroksabanın cilt degloving yaralanmalarında doku sağkalımı üzerindeki etkisi: Deneysel çalışma

İbrahim AZBOY<sup>1</sup>, Abdullah DEMİRTAŞ<sup>1</sup>, Mehmet BULUT<sup>1</sup>,  
Ulaş ALBALIK<sup>2</sup>, Yavuz UÇAR<sup>1</sup>, Celil ALEMDAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır;

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

**Amaç:** Çalışmamızda degloving yaralanması sonrası antitrombotik ajanlar enoksaparin ve rivaroksabanın doku sağkalımı üzerindeki etkilerini deneysel sıçan kuyruk modelinde incelemeyi amaçladık.

**Çalışma planı:** Yirmi dört sıçan üç eşit gruba ayrıldı (n=8): Enoksaparin verilen grup (Grup 1), rivaroksaban verilen grup (Grup 2) ve serum fizyolojik verilen kontrol grubu (Grup 3). Tüm sıçanların kuyruklarının başlangıcının yaklaşık 5 cm distalinden dairesel kesi yapıldıktan sonra kesinin distalindeki kuyruk derisine elle traksiyon uygulanarak degloving yaralanma sahası oluşturuldu. On beş dakika beklendikten sonra kesi uçları yerlerine dikildi. Dikişten hemen sonra antitrombotik ajanlar sıçanlara verildi ve işlem 15 gün boyunca günde bir kez tekrarlandı. On beşinci gün sonunda deney sonlandırıldı. Doku sağkalımı morfolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Histopatolojik incelemede enoksaparin ve rivaroksaban gruplarında çoğunlukla normal cilt veya minimal enflamasyonun eşlik ettiği sağlam cilt görüldü. Nekrotik alanın kontrol grubundaki uzunluğu enoksaparin ve rivaroksaban gruplarına göre anlamlı derecede daha fazlaydı (p<0.05). Enoksaparin rivaroksaban grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.451). Ortalama nekrotik cilt uzunluğu kontrol grubunda çalışma gruplarına göre anlamlı düzeyde daha büyük iken (p<0.05), enoksaparin ve rivaroksaban grupları arasında nekrotik cilt uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.722).

**Çıkarımlar:** Sıçan kuyruklarında degloving yaralanma modelinde, enoksaparin ve rivaroksaban kullanımının histopatolojik ve morfolojik bulgular bakımından doku sağkalımını arttırmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Degloving yaralanma; doku sağkalımı; enoksaparin; rat; rivaroksaban.

Yüzük (ring) avülsiyon yaralanması; cilt ve cilt altı dokunun, altındaki derin fasyadan travmatik avülsiyonu sonucu oluşan ve daha çok yüzük parmağında görülen yaralanmadır.<sup>[1,2]</sup>

Urbaniak ve ark., bu yaralanmaları 3 tipe ayırmıştır:

Tip 1, dolaşım yeterli; Tip 2, dolaşım yetersiz; ve Tip 3, tam degloving veya tam ampütasyon.<sup>[3]</sup> Tip 2 ve 3 yüzük yaralanmalarında iyi sonuç elde etmek için mükemmel mikrocerrahi gereklidir.<sup>[1-4]</sup> Tip 1 yüzük yaralanmalarında replantasyon veya revaskülarizasyonun mümkün

**Yazışma adresi:** Dr. İbrahim Azboy, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 21218 Diyarbakır.

Tel: +90 505 – 645 24 33 e-posta: ibrahimazboy@hotmail.com

**Başvuru tarihi:** 11.09.2013 **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.2014.13.0075

Karekod (Quick Response Code)



olmadığı durumlarda, bazen avülse cildi tam kat greft olarak kullanmak mümkün olabilir. Avülse flebin yaşaması için flep ile flep yatağı arasındaki kan dolaşımı gereklidir ki, bu da damarlar arasındaki anastomozların yeniden sağlanmasına bağlıdır.<sup>[5]</sup> Bu anastomozların oluşması yaklaşık olarak 72 saat sürer.<sup>[6]</sup> Bu aşamada revaskülarizasyona yardım edecek, mikrodolaşımı arttıracak ve yeni oluşan damarlarda tromboz oluşumunu önleyecek farmakolojik ajanlar yardımcı olabilir. Enoksaparin, pıhtılaşma faktörleri olan faktör Xa ve IIa inhibitörünü güçlendirir. Faktör Xa protrombinin trombine dönüşümünde katalizör rolü oynar ve sonuç olarak fibrin pıhtı oluşumunu engeller.<sup>[7]</sup> Enoksaparinin hayvan çalışmalarında kanama riskine yol açmaksızın kapiller dansiteyi arttırdığı (%33 civarında)<sup>[8]</sup> ve konjeste fleplerin sağkalımına yardım ettiği gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> Yeni bir oral antitrombotik ilaç olan rivaroksaban ise, spesifik ve direkt olarak faktör Xa'nın aktif bölgesine bağlanır ve yarılanma ömrü enoksaparine göre daha uzundur.<sup>[7,10]</sup> Rivaroksabanın deneysel hayvan çalışmalarında arteriyel ve venöz trombozu önlediği gösterilmiştir.<sup>[11]</sup>

Çalışmamızın hipotezi enoksaparinin ve enoksaparinle benzer etki mekanizmasına sahip oral bir ilaç olan rivaroksabanın mikrodolaşımı kolaylaştırarak ve mikrotrombüs oluşumunu öneyerek sıçan kuyruklarının cilt avülsiyonlarında sağkalımı arttıracığı idi.

Bu çalışmanın amacı, enoksaparin ve rivaroksabanın sıçan kuyruklarında cilt degloving yaralanma modelinde doku sağkalımı üzerindeki etkilerinin morfolojik ve histopatolojik bulgular dahilinde araştırılması idi.

## Gereç ve yöntem

Tüm uygulamalar Üniversitemizin Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındıktan sonra Uygulama ve Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Çalışmada 24 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan (230-280 gr) kullanıldı. Sıçanlar rastgele üç ayrı gruba (n=8) ayrıldı: Enoksaparin verilen grup (Grup 1), rivaroksaban verilen grup (Grup 2) ve serum fizyolojik verilen kontrol grubu (Grup 3).

Cerrahi işlem öncesi anestezi olarak ketamin hidroklorür (Ketalor®; Pfizer, İstanbul) 50 mg/kg ve ksilazin (Rompun®; Bayer, İstanbul) 10 mg/kg kombinasyonu subkütan olarak uygulandı. Cerrahi yöntem için Öztuna ve ark.'nın tarif ettiği degloving yaralanma modeli kullanıldı.<sup>[12]</sup> Buna göre, sıçan kuyruklarının başlangıcının yaklaşık 5 cm distalinden dairesel cilt ve cilt altı kesisi yapıldı. Daha sonra, başparmak ve işaret parmağı ile kesinin distalinde kuyruğa orta kuvvette traksiyon uygulandı. Cilt ve cilt altı dokunun, altındaki tendon ve vasküler yapıları 3 cm avülsiyonu sağlandıktan sonra traksiyon

sonlandırıldı (Şekil 1). On beş dakika beklendikten sonra kesi uçları yaklaştırılarak 4/0 vikril ile dikildi. Analjezik olarak buprenorfin (0.04 mg/kg) kesinin kapatılmasının hemen ardından subkütan ve tek doz olarak uygulandı ve uygulamaya 15 gün boyunca devam edildi.

Deglove cildin dikilmesinin hemen ardından, Grup 1'e subkutanöz ve tek doz 100 anti-Xa IU/kg enoksaparin (Clexane®; Sanofi-Aventis, İstanbul) verildi.<sup>[9]</sup> Grup 2'ye gastrik lavaj ile 2 mL serum fizyolojik içinde 3 mg/kg rivaroksaban (Xarelto®; Bayer, İstanbul) günde bir kez uygulandı.<sup>[13]</sup> Grup 3'e ise 1 mL serum fizyolojik solüsyonu (I.E. Ulagay, İstanbul) günde bir kez subkutanöz olarak verildi. İlaç uygulamasına 15 gün devam edildi. Çalışma sırasında ölüm ve oto-mutilasyon nedeniyle herhangi bir denek kaybı olmadı.

Sıçanlar 15. günde sakrifiye edildiler ve sıçan kuyruklarındaki nekrotik kısmın uzunluğu cetvel ile milimetre cinsinden ölçüldü. Nekrotik bölgenin proksimal ve distal uçlarının dairesel uzunluğu kaydedildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, nekrotik bölgenin uzunluğunun azalması 'olumlu', artması ise 'olumsuz' olarak değerlendirildi.

Longitudinal şekilde alınan doku örnekleri parafine konduktan sonra %10'luk nötral formaldehit içerisinde fikse edilip %5'lik formik asitte bekletildi. Alınan kesitler hematoksil-eozin (HE) boyası ile boyanıp ışık mikroskopu altında tecrübeli bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Preperatlardaki doku lezyonları Ulusal Bası Ülseri Danışma Paneli (National Pressure Ulcer Advisory Panel, NPUAP;<sup>[14]</sup> 1989) sistemine göre hazırlanan skala ile değerlendirildi (Tablo 1). Bu skalaya göre Evre 1 ve 2 ülseler 'en hafif', Evre 4 ülseler ise 'en şiddetli' olarak kabul edilmektedir.

Verilerin kaydı ve analizi için SPSS for Windows v.15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Gruplar arasındaki histopatolojik ve morfolojik farkın istatistiksel analizi için Kruskal-Wallis testinden yararlandı. Karşılaştırmalarda farklılıkların düzeltil-



**Şekil 1.** Sıçan kuyruğunda degloving yaralanma alanı oluşturulması. [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

**Tablo 1.** Ulusal Bası Ülseri Danışma Paneli (National Pressure Ulcer Advisory Panel, NPUAP) skalası.

Evre	
0	Normal cilt
1	Enflamasyon hakim, sağlam cilt ve sağlam epidermis
2	Epidermisi tutan parsiyel cilt katmanı kaybı
3	Tam kat cilt kaybı, fasyaya doğru uzanan subkütan doku nekrozu
4	Geniş harabiyetli tam kat cilt kaybı, doku nekrozu veya kas, kemik veya tendon ve eklem kapsülü gibi destekleyici yapılarda hasar

mesi Tukey/Bonferroni düzeltimine başvuruldu. Karşılaştırmalar %95 güven aralığında ve p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

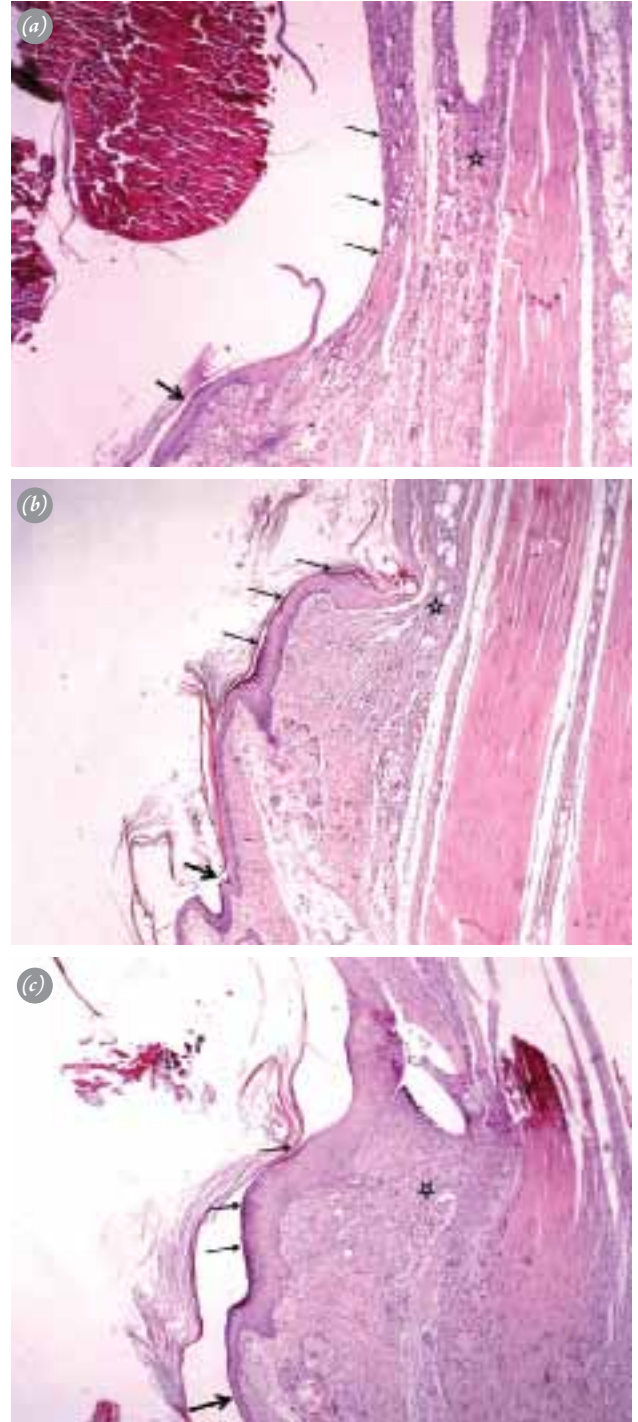
On beşinci günün sonunda avülse kuyruk bölgeğinde iskemik alanlar oluştu. Demarkasyon çizgileri belirgindi ve her bölgenin uzunluğu ölçülebilir haldeydi. Enoksaparin ve rivaroksaban gruplarında 8 kuyruğun 6'sında tam iyileşme veya az miktarda nekroz alanı görülürken (Şekil 2a), kontrol grubundaki 8 sıçanın 5'inde belirgin nekroz alanı görüldü (Şekil 2b). Buna göre ortalama nekroz uzunluğu kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde fazla idi ( $p < 0.05$ ). Enoksaparin ve rivaroksaban grupları arasında nekroz uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.451$ ) (Tablo 2).

Ortalama histopatolojik evre kontrol grubunda (Şekil 3a) enoksaparin (Şekil 3b) ve rivaroksaban (Şekil 3c) gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (her iki karşılaştırma için  $p < 0.05$ ). Enoksaparin ve rivaroksaban



**Şekil 2.** (a) Enoksaparin ve rivaroksaban gruplarında epidermis bütünlüğü tam ve (b) kontrol grubunda sıçan kuyruğunda nekroz gözükmektedir. [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

grupları arasında histopatolojik evre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.722$ ).



**Şekil 3.** Histolojik incelemede, (a) kontrol grubunda bir sıçana ait epitel kaybı (ince oklar), kas dokusuna uzanan enflamatuvar hücrelerin yoğun infiltrasyonu ve geniş doku yıkımı (yıldız), (b, c) sırasıyla enoksaparin ve rivaroksaban gruplarında normal epitelin (büyük oklar) hemen kenarında tam kat yüzeysel re-epitelizasyon (ince oklar) ile birlikte enflamasyon (yıldız) görülmektedir (H-E x 40). [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

**Tablo 2.** Gruplarda rat kuyruklarında nekroz uzunluğu (ortalama±SS) ve histopatolojik evre.

	Grup 1 (Enoksaparin) (Ortalama±SS)	Grup 2 (Rivaroksaban) (Ortalama±SS)	Grup 3 (Serum fizyolojik) (Ortalama±SS)
Nekroz uzunluğu (mm)	4±2	5±2	14±5
Histopatolojik evre	0.92±0.30	0.96±0.38	2.46±0.82

## Tartışma

Bu çalışmamızda sıçan kuyruklarında avülse cilt modelinde enoksaparin ve rivaroksabanın iyileşmeye katkıda bulunduğunu gördük. Enoksaparin ve rivaroksabanın mikrotrombüs oluşumunu önleyerek, mikrovasküler kan dolaşımını arttırdığını, bu sayede de yaralanma alanına daha çok büyüme faktörünün ulaşmasını sağladığını ve dolayısıyla da revaskülarizasyonu geliştirdiğini varsayıyoruz.

Degloving yaralanmalarda yaşanan iyileşme sorunları mikrodolaşımı arttıracak faktörlerle ilgili çalışmaların ve yeni tedavi stratejilerinin gelişmesini tetiklemiştir. [8,12,15,16] Enoksaparinin mikrodolaşımı<sup>[7]</sup> ve kapiller kan akımını arttırdığı,<sup>[6,17]</sup> interstisyel enflamasyon ve kapiller kompresyonu azalttığı<sup>[18]</sup> çalışmalarda gösterilmiştir. Rivaroksaban ise, faktör Xa'nın aktif bölgesine spesifik olarak direkt bağlanabilen ve yarılanma ömrü enoksaparininden daha uzun olan yeni bir antitrombotik ilaçtır.<sup>[10,11]</sup> Rivaroksaban oral olarak kullanılabilir.<sup>[19]</sup>

Öztuna ve ark.,<sup>[12]</sup> sıçan kuyruklarında degloving yaralanma modelini geliştirmişlerdir. Avülse bir flebi basitçe yaklaştırıp sütüre ettikten sonra, 10 gün boyunca pentoksifilin uygulamışlardır. Yazarlar nekrotik cildin uzunluğunu ölçmüşler ve pentoksifilin cildin degloving yaralanmalarında dokuyu korumada oldukça yararlı olduğunu göstermişlerdir. Milcheski ve ark.,<sup>[16]</sup> sıçan arka bacaklarında bir degloving yaralanma modeli geliştirmişlerdir. Bu modelde, flepleri tekrar yaklaştırıp sütüre ettikten sonra kontrol grubuna sadece serum fizyolojik solüsyon, ikinci gruba pentoksifilin ve üçüncü gruba allopürinol uygulamışlardır. Sıçanları 7 gün izledikten sonra nekroz alanlarını ölçmüş, allopürinol ve pentoksifilin nekroz alanını azalttığını bulmuşlardır. Milcheski ve ark.'nın<sup>[16]</sup> yaralanma modelinde nekrotik kenarlar düzensiz olduğundan, grupların karşılaştırılması için nekrotik bölgenin alanının hesaplanması gereklidir. Bununla birlikte, Öztuna ve ark.,<sup>[12]</sup> sıçan kuyruklarında nekroz uzunluğunu ölçmüş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç bildirmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan sıçanların ağırlıkları benzer ve hem proksimalde hem de distalde nekrotik kenarlar neredeyse dairesel idi. Aynı zamanda, nekrotik kısımların hem proksimal hem de distalde ölçtüğümüz dairesel uzunlukları benzerdi. Enoksaparin ve

rivaroksaban grupları ile kontrol grubu arasında nekroz uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadığımız için nekrotik bölgenin alanını hesaplamadık. Bu nedenle, sıçan kuyruklarında Tip 1 yüzük yaralanma modeli çalışmalarında nekroz uzunluğunu basitçe ölçmenin yeterli olduğu konusunda Öztuna ve ark.'na<sup>[12]</sup> katılıyoruz. Bizim çalışmamızda tedavi süresi (15 gün) diğer çalışmalardan daha uzundu.<sup>[12,16]</sup> Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar sözü edilen çalışmaların sonuçları ile benzer olduğundan, uzun süren tedavinin gerekli olmadığını düşünüyoruz.

Biz degloving yaralanma oluşturduktan 15 dakika sonra avülse cildi birbirine yaklaştırıp diktik. Hemen ardından enoksaparin ve rivaroksaban tedavisine başladık. Dikiş ve tedaviye başlama zamanlamasını düşündüğümüzde, tedavi protokolümüzün hızlı olduğunu belirtmemiz gerekir. Bu ideal koşulları günlük çalışma koşullarında sağlamanın zor olduğunun farkındayız. Yine de, yaralanma sırasında dermal vasküler pleksusun kesintiye uğradığını biliyoruz. Bununla birlikte, bu kapiller anastomozların oluşması için yaklaşık olarak 72 saat gereklidir.<sup>[6]</sup> Dolayısıyla, yara erken dikildiği için vasküler yapılar hemen çalışmaya başlamayacaktır. Ayrıca, Urbaniak ve ark.,<sup>[3]</sup> Tip 1 degloving yaralanmalarında dairesel laserasyon etrafında gerginliğe neden olmamak için cildin birkaç gün sonra kapatılmasını önermişlerdir. Sonuç olarak, avülse cildin kapatılmasının zamanlamasındaki hafif sapmalar ve cerrahi ile tedavinin ilk dozunun başlanması arasında geçen sürenin, doku sağkalımı üzerinde anlamlı etkilerinin olmayacağı kanısındayız.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi, cilt flebinin dolaşımının yeterli olduğu Tip 1 yüzük yaralanma modelini kullandık. Bu nedenle, sonuçlarımız dolaşımın yetersiz olduğu, enfeksiyonun, ezilme yaralanmalarının ve ampütasyonların eşlik ettiği degloving yaralanmaları için geçerli değildir. İkincisi, biz avülse cildi hızlı diktik, ancak klinik uygulamalarda bunu sağlamak çoğu zaman mümkün değildir. Üçüncü olarak, ilaç tedavisini 15 gün süreyle uyguladık. Daha kısa sürecek tedavi protokolleri de benzer sonuçlar sağlayabilir. Dördüncüsü, ciltte degloving yaralanma modeli oluşturmak için orta şiddette manuel kuvvet uyguladık ki, bu metodun tekrarlanabilirliği kolay değildir. Ayrıca, degloving yara-

lanmanın nörovasküler hasar derecesini de değerlendirmedi. Beşincisi, sıçanların iyileşme kapasitesinin insanlardan daha iyi olduğunu belirtmek gerekir. Enoksaparin ve rivaroksabanın etkisi düşünüldüğünde bu durumun hesaba katılması gerekir. Ve son olarak, enoksaparin ve rivaroksabanın farklı dozlarını kullanmadık. Bu nedenle, farklı yaralanma modelleri ve tedavi protokollerinin uygulandığı çalışmalar ileride tasarlanabilir.

Sonuç olarak, sıçan kuyruklarında degloving yaralanma modelinde enoksaparin ve rivaroksabanın doku sağkalımını arttırmaktadır. Rivaroksabanın oral olarak kullanılabilmesi, subkütan kullanılan enoksaparine göre kullanım açısından kolaylık sağlayacaktır. Bu sonuçların insanlarda uygulanıp uygulanmayacağı ileride yapılacak çalışmalarla değerlendirilecektir.

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

### Kaynaklar

- Adani R, Pataia E, Tarallo L, Mugnai R. Results of replantation of 33 ring avulsion amputations. *J Hand Surg Am* 2013;38:947-56.
- Chi Z, Gao W, Yan H, Li Z, Chen X, Zhang F. Reconstruction of totally degloved fingers with a spiraled parallelogram medial arm free flap. *J Hand Surg Am* 2012;37:1042-50.
- Urbaniak JR, Evans JP, Bright DS. Microvascular management of ring avulsion injuries. *J Hand Surg Am* 1981;6:25-30.
- Qi W, Chen KJ. Use of twin dorsal middle phalangeal finger flaps for thumb or index finger reconstruction. *J Hand Surg Eur Vol* 2013;38:387-93.
- Musgrave RH, Lehman JA. Composite grafts. In: Georgiade G, Georgiade NG, Riefkohl R, Barwick WJ, editors. *Textbook of plastic, maxillofacial and reconstructive surgery*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1992. p. 47.
- Cram AE, Chang P. Clinical applications of free skin grafts. In: Janusz Bardach, editor. *Local flaps and free skin grafts*. St. Louis, MO: Mosby; 1992. p. 157.
- Ibbotson T, Goa KL. Enoxaparin: an update of its clinical use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs* 2002;62:1407-30.
- Ertayş NM, Goldman C, Deitcher S, Siemionow M. Dose response of enoxaparin at the cremaster muscle flap microcirculation. *Microsurgery* 2005;25:147-51.
- Miyawaki T, Jackson IT, Elmazar H, Bier UC, Barakat K, Andrus L, et al. The effect of low-molecular-weight heparin in the survival of a rabbit congested skin flap. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:1994-9.
- Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-21.
- Biemond BJ, Perzborn E, Friederich PW, Levi M, Buetehorn U, Büller HR. Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY 597939)-an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2007;97:471-7.
- Oztuna V, Eskandari MM, Unal S, Colak M, Karabacak T. The effect of pentoxifylline in treatment of skin degloving injuries: an experimental study. *Injury* 2006;37:638-41.
- Weinz C, Schwarz T, Kubitzka D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Dispos* 2009;37:1056-64.
- Pressure ulcers prevalence, cost and risk assessment: consensus development conference statement--The National Pressure Ulcer Advisory Panel. *Decubitus* 1989;2:24-8.
- Demirtas A, Azboy I, Bulut M, Ucar BY, Alabalik U, Ilgezdi S. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing in an experimental model of degloving injury in tails of nicotine-treated rats. *J Hand Surg Eur Vol* 2013;38:405-11.
- Milcheski DA, Nakamoto HA, Tuma P Jr, Nóbrega L, Ferreira MC. Experimental model of degloving injury in rats: effect of allopurinol and pentoxifylline in improving viability of avulsed flaps. *Ann Plast Surg* 2013;70:366-9.
- Nelson RM, Cecconi O, Roberts WG, Aruffo A, Linhardt RJ, Bevilacqua MP. Heparin oligosaccharides bind L- and P-selectin and inhibit acute inflammation. *Blood* 1993;82:3253-8.
- Mazzoni MC, Schmid-Schönbein GW. Mechanisms and consequences of cell activation in the microcirculation. *Cardiovasc Res* 1996;32:709-19.
- Borris LC. Rivaroxaban and dabigatran etexilate: two new oral anticoagulants for extended postoperative prevention of venous thromboembolism after elective total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130:583-9.