

ENOXAPARİN RANDOM PATERNLİ FLEP CANLILIĞINA KATKIDA BULUNMAZ: RAT SIRT DERİ FLEBİNDE DENEYSSEL ÇALIŞMA

ENOXAPARIN DOES NOT CONTRIBUTE TO RANDOM PATTERN FLAP VIABILITY: AN EXPERIMENTAL STUDY IN THE RAT DORSAL SKIN FLAP

Nilgün Markal Ertaş, Hüseyin Borman

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Giriş: Bu deneysel çalışmada, değişik dozlarda subkutan enjekte edilen enoxaparinin random paternli deri fleplerinin canlılığı üzerine araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: 32 erkek Sprague-Dawley rat (300-450 gram) kullanılarak 4 grup çalışıldı. Grup I (n=8): kontrol grubuna, ilaç verilmedi. Grup II (n=8): Enoxaparin (Clexane, Sanofi Aventis) 2 mg/kg, Grup III (n=8): Enoxaparin 4 mg/kg, Grup IV (n=8): Enoxaparin 8 mg/kg random paternli sırt deri flebinin (3x10 cm) diseksiyonundan 2 saat önce ratlara subkutan enjekte edildi. Flepler keskin diseksiyon ile kaldırıldı ve sonra yerlerine geri dikildi. Enoxaparin dozları ameliyat sonrası 1 hafta boyunca günde 2 defa tekrarlandı. 7. günde fleplerin ölü ve canlı alanları şeffaf asetat kağıda kopyalandı. Kopyalar daha sonra milimetrik kareli kağıt üzerine aktarıldı ve fleplerin ölü ve canlı alanları milimetre kare cinsinden sayıldı. Fleplerdeki ölü alanların toplam flep alanlarına oranı hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Ölü alan genişliği Grup I'de 150 ± 14.82 , Grup II'de 140.71 ± 25.8 , Grup III'de 146.75 ± 10.27 ve Grup IV'de 154.37 ± 13.59 birim kare olarak bulundu. Gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p \geq 0.05$). Ölü alanın toplam flep alanına oranı Grup I için % 44.98 ± 5.5 , Grup II'de % 42.84 ± 6.45 , Grup III'de % 44.36 ± 3.93 , Grup IV'de % 47.26 ± 6.95 olarak bulundu. Ölü alan yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanamadı ($p \geq 0.05$).

Sonuç: Subkutan enoxaparin enjeksiyonu random paternli rat sırt deri flebinde canlılığı artırıcı etkiye sahip değildir.

Anahtar Kelimeler: enoxaparin, rat, random patern, deri flebi, flep canlılığı.

ABSTRACT

Introduction: In this experimental study, the effect of different dosages of subcutaneously injected enoxaparin over the viability of random pattern skin flaps was investigated.

Material and Methods: Four groups were studied using 32 male Sprague-Dawley rats (300-450 grams). Group I (n=8): control group, no agent was given. In Group II (n=8): Enoxaparin (Clexane, Sanofi Aventis) 2 mg/kg, in Group III (n=8): Enoxaparin 4 mg/kg, in Group IV (n=8): Enoxaparin 8 mg/kg were injected subcutaneously to rats 2 hours before the dissection of random pattern skin flaps (3x10 cm). Flaps were elevated with sharp dissection and sutured back to their original places. Enoxaparin doses were repeated postoperatively twice a day for 1 week. On the 7th postoperative day, necrotic and viable parts of flaps were copied over transparent papers. Copies were then transported over squared paper in millimeter and necrotic and viable areas of flaps were counted in square units. The ratio of necrotic areas in flaps to the total flap areas was calculated. The difference among groups was examined by Kruskal-Wallis test. Statistical significance was presumed at $p \leq 0.05$.

Results: Necrotic area wideness was found 150 ± 14.82 square unit in Group I, 140.71 ± 25.8 square units in Group II, 146.75 ± 10.27 square units in Group III and 154.37 ± 13.59 square units in Group IV. The difference among groups was not significant ($p \geq 0.05$). The ratio of necrotic area to total flap area was found % 44.98 ± 5.5 in Group I, % 42.84 ± 6.45 in Group II, % 44.36 ± 3.93 in Group III, and % 47.26 ± 6.95 in Group IV. Statistical significance was not determined in terms of necrotic area ratio ($p \geq 0.05$).

Conclusion: Subcutaneous enoxaparin injection does not have an increasing effect over viability of random patern rat dorsal skin flap.

Keywords: enoxaparin, rat, random patern, skin flap, flap viability.

GİRİŞ

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi kliniklerinde ve diğer branşlarda tromboembolik olayların engellenmesi amacı ile

etkin ve yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁻⁷ Enoxaparin klinikte en sıklıkla tercih edilen DMAH'lerden biridir. Bu ilaç antitrombin III ile etkileşerek prokoagulan serin proteazlarını (faktör IIa, trombin IXa ve Xa) inaktive eder

ve protrombinin trombine dönüşümünü engeller. Dolayısıyla fibrinojenden fibrin oluşumunu ve pıhtı gelişimini kısıtlar.³ Geçmişte yapılan çalışmalar enoxaparinin kas fleplerinde mikrosirkülasyonu arttırdığını ve anastomoz açıklıkları üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir.⁸⁻¹¹ Antikoagülan etkisinin yanı sıra enoxaparinin düşük dozlarda antiinflamatuvar etkisinin de olduğu deneysel olarak gösterilmiştir.^{12,13}

Bu deneysel çalışma enoxaparinin antitrombotik ve antiinflamatuvar etkilerinin, random paternli deri fleplerinin canlılığı üzerine bir etkisi olup olmadığını araştırmak amacı ile planlanmıştır. Çalışmada kullanılan enoxaparin dozlarına, literatürde daha önceden kullanılan deneysel çalışma doz aralıkları temel alınarak karar verilmiştir.^{8,14-16}

GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Deneysel Araştırma Kurulu bu çalışmayı onaylamıştır. Çalışmada toplam 32 erkek Sprague-Dawley rat (300-450 gram) kullanılmıştır ve 4 grup oluşturulmuştur. Ratlara pentobarbital (50 mg/kg) ile anestezi uygulanmıştır. İdame doz ilk dozun 20%'si ile sağlanmıştır. Hayvanların vücut ısıları ameliyat boyunca sıcak ışık kaynağı ile 35-37°C olacak şekilde ayarlanmıştır.

Grup I (n=8): kontrol grubu olup ilaç verilmemiştir. Grup II (n=8): Enoxaparin (Clexane, Sanofi Aventis) 2 mg/kg subkutan (s.k.), Grup III (n=8): Enoxaparin 4 mg/kg s.k., Grup IV (n=8): Enoxaparin 8 mg/kg s.k. flep diseksiyonundan 2 saat önce ratlara enjekte edilmiştir.

Ratların sırtında 3x10 cm.lik random paternli deri flepleri planlanmış ve keskin diseksiyon ile flepler kaldırılmıştır 17 (Şekil 1). Flepler daha sonra yerlerine iade edilerek dikilmiştir (Şekil 2). Cerrahi girişim sırasında hiçbir hayvanda kanama ile ilgili bir sorun yaşanmamıştır. Enoxaparin enjeksiyonları ameliyat sonrası 1 hafta boyunca günde 2 kez tekrarlanmıştır. Bu esnada flepler canlı ve ölü alan genişliği açısından gözlenmiştir. Grup II'de bir rat 6. günde kaybedilmiş ve çalışmadan çıkarılmıştır.

Ameliyat sonrası 7. günde tüm hayvanlar uyutulmuştur. Flep alanları, canlı ve ölü alanlar arasındaki sınır çizilerek şeffaf asetat kağıtlara kopyalanmıştır (Şekil 3, 4). Kopyalar alındıktan sonra hayvanlar pentobarbital enjekte ederek sakrifiye edilmişlerdir.

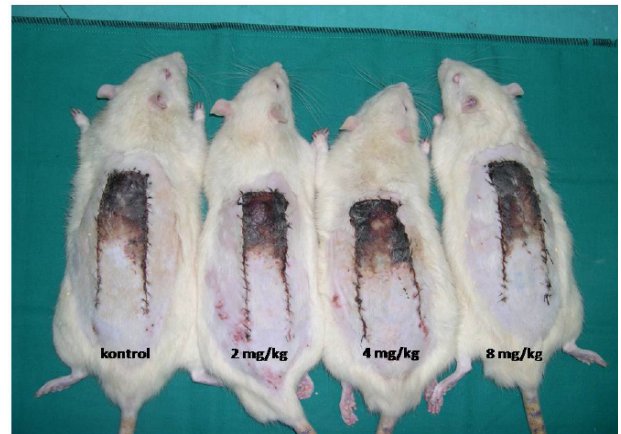
Kopyalanan asetat kağıtları sonradan milimetrik kareli kağıt üzerine yerleştirilmiştir (Şekil 4). Canlı ve ölü alanlar milimetrik kare cinsinden sayılmış ve sayılan değerler toplanarak toplam flep alanı bulunmuştur. Ölü alanların toplam flep alanına olan oranı hesap edilmiştir (ölü alan/flep alanı). Her bir grup için ortalama ölü ve canlı alan genişlikleri ve ortalama ölü alan yüzdele-ri çıkartılmıştır (Tablo 1). Gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile istatistiksel olarak incelenmiştir.



Şekil 1. Rat sırt deri flebinin planlanması.



Şekil 2. Rat sırt deri flebinin kaldırılmış ve yerine iade edilmiş hali.



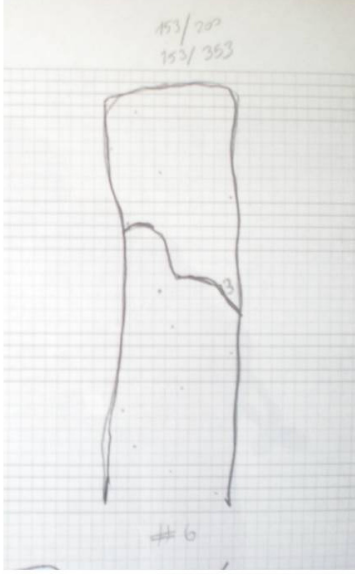
Şekil 3. Ameliyat sonrası 7. günde her gruptan bir ratta deri fleplerinin görüntüsü.

BULGULAR

Ölü alan genişliği: Grup I'de ölü alan genişliği ortalama $150 \pm 14,82$ birim kare, Grup II'de $140,71 \pm 25,80$ birim kare, Grup III'de $146,75 \pm 10,27$, Grup IV'de $154,37 \pm 13,59$ birim kare olarak sayılmıştır. Ölü alan genişliği açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p \geq 0,05$) (Şekil 3) (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların ortalama ölü ve canlı alan ölçümleri ve ölü alanın flep alanına oranı

	Ölü Alan (Ortalama±SS) (birim kare)	Canlı Alan (Ortalama±SS) (birim kare)	Flep Alanı (Ortalama±SS) (birim kare)	Ölü Alan/ Flep Alanı (Ortalama±SS) (%)
Grup I: kontrol grubu	150±14,82	183±26,72	334,25±15,39	44,98±5,5
Grup II: 2mg/kg	140,71±25,80	188,14±30,87	328,85±38,23	42,84±6,45
Grup III: 4 mg/kg	146,75±10,27	185,12±26,27	331,87±29,41	44,36±3,93
Grup IV: 8 mg/kg	154,37±13,59	175±36,82	329,37±28,47	47,26±6,95



Şekil 4. Flebin kopyalandığı şeffaf asetat kağıdının kareli kağıt üzerine yerleştirilmesi ve flebin ölü ve canlı alanlarının birim kare cinsinden sayılması.

Canlı alan genişliği: Grup I'de canlı alan genişliği ortalama 183±26,72 birim kare, Grup II'de 188,14±30,87 birim kare, Grup III'de 185,12±26,27, Grup IV'de 175±36,82 birim kare olarak sayılmıştır. Canlı alan genişliği açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p \geq 0.05$) (Şekil 3) (Tablo 1).

Ölü alan genişliğinin flep alan genişliğine oranı (ölü alan/flep alanı): Grup I'de ölü flep alanının toplam flep alanına oranı % 44,98±5,5, Grup II'de % 42,84±6,45, Grup III'de % 44,36±3,93, Grup IV'de % 47,26±6,95 olarak hesaplanmıştır. Ölü alanın toplam flep alanına oranı açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p \geq 0.05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Vücutta oluşan bazı eksikliklerin tedavisinde random paternli deri flepleri sıkça kullanılır. Ancak dolaşımının rastgele olması uygulama sırasında veya sonrasında gelişebilecek iskemiye karşı hassas olmalarına ve distal alanda nekroza kadar giden sorunların oluşmasına neden olabilir. Bu da tedavinin başarısız olmasına sebep olur.

Random paternli deri fleplerinin dolaşımı iç ve dış etkenlerden etkilenir. Dış etkenler sistemik ve lokal etkenler olarak iki ana başlıkta incelenir. Sistemik etkenler enfeksiyon, arterioskleroz, hipotansiyon ve beslenme bozuklukları, lokal etkenler baskı, gerginlik veya tromboz olarak sayılır.^{18,19} Deri fleplerini etkileyen en önemli iç etken flep distalindeki arteriyel yetmezlik ve yetersiz kan akımıdır. Yapılan çalışmalar deri fleplerinin mevcut akımının %10'u ile dahi canlılığını sağlayabildiğini göstermektedir.²⁰ Yetersiz kan akımı ile flep distalinde hipoksi ve endotel hücre fonksiyon bozukluğu gelişir.²¹ Endotel hücre fonksiyonunun bozulması değişik mekanizmalar üzerinden (nitrik oksit seviyesinin azalması, thrombomodulin salınımı gibi) mikrotrombüs oluşumuna ve doku iskemisinin yayılmasına neden olur.²¹⁻²³ Akım tekrardan hızlanıp, oksijenizasyon artsa bile kritik süre aşıldıktan sonra bu sefer iskemi/reperfüzyon hasarı flep canlılığına olumsuz etki eder.²⁴

Deri fleplerinde azalmış olan akımın artırılabilmesi ve iskeminin azaltılması için çeşitli tedaviler önerilmektedir. Akımın akut dönemde artırılması için farklı sistemik ajanlar (Ca-kanal blokerleri, PG inhibitörleri, sempatolitik, antikoagülan, ACE inhibitörü vb) kullanılabilir ancak bu ajanların sistemik yan etkileri görülebilir.^{20,24-27} Sistemik yan etkilerden kurtulmak için topikal ajanlar (kapsaisin, heparin, nitroglicerol, salisilat, nifedipine, PG E1 vb) denenebilir.^{25,27-32} Flep canlılığını artıran bir diğer seçenek cerrahi geciktiricidir.³³ Potansiyel iske mi alanında uygulanan cerrahi geciktirme angiogenezi artırarak flep canlılığına katkıda bulunur.^{33,34} Cerrahi geciktirmenin 2 seanslı olması ve angiogenezin günler içerisinde ortaya çıkması uygulamanın en önemli dezavantajıdır.

Random paternli deri fleplerinin canlılığını artırmak için daha önceden heparin sistemik ve topikal olarak denenmiştir. Sistemik heparinin flep canlılığına katkısı olmadığı ancak topikal uygulamada canlılığı artırdığı gösterilmiştir.^{28,35} Enoxaparin derin ven trombozunun ve pulmoner embolinin engellenmesi için klinikte yaygın ve etkin şekilde kullanılan bir DMAH'dir. Antitrombin III ile etkileşimi sonrası prokoagulan serin proteazlar inaktive olur ve trombin oluşumu engellenir. Dolayısıyla fibrinojenden fibrin oluşumu ve pıhtı gelişimi kısıtlanır.³

Yakın zamanda yapılan klinik değerlendirmeler Plastik Cerrahi hastaları arasında venöz tromboembo-

lik olay riskinin küçümsenmeyecek kadar fazla olduğunu ortaya koymuştur.^{4-7,36,37} Bu da enoxaparinin Plastik Cerrahi kliniklerinde tromboembolik olayların engellenmesi için kullanımını yaygınlaştırmıştır. Enoxaparinin antitrombotik etkinliği sadece tromboemboli için değil, iskemi hasarını azaltması, mikrosirkülasyonu artırması ve damar anastomozu sonrası gelişebilecek trombozun engellemesi için de bir değer oluşturmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar enoxaparinin serebral iskemi sonrası hasar alanını azaltıcı ve koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir.^{15,16,38} Başka bir deneysel çalışmada ilacın kas fleplerinde mikrosirkülasyonu doz bağımlı olarak artırdığı gösterilmiştir.⁸ Ciddi şekilde ezilmiş arterlerin anastomozu sonrası enoxaparin kullanımının anastomoz açıklığının devamlılığına belirgin katkı sağladığı da ortaya konmuştur.^{9,10} Enoxaparinin bahsedilen son iki klinik faydasının ilacın antitrombotik etkisinin yanısıra antiinflamatuvar (özellikle nötrofil kümülasyonunu engelleyici) etkisine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülebilir.³⁹ Enoxaparinin düşük dozlarda antiinflamatuvar etkisi olduğu deneysel ve klinik olarak kanıtlanmıştır. Libersan ve arkadaşları¹³ köpeklerde yaptıkları çalışmada enoxaparin tedavisinin reperfüzyon sonrası miyokardiyal nötrofil kümelenmesini azalttığını ve enfarkt alanını daralttığını göstermiştir. Aynı etkiler heparin ile gösterilememiştir. Farklı bir çalışmada fototrombotik hasar sonrası enoxaparinin serebral ödemi azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir.¹² Klinik çalışmalarda ise kolitis ülseroza, liken planus ve derinin hipersensitivite durumlarında enoxaparin kullanımının yararları ortaya konmuş ve ilacın antiinflamatuvar etkilerine vurgu yapılmıştır.⁴⁰⁻⁴²

Biz bu deneysel çalışmada enoxaparinin düşük dozlarda antiinflamatuvar etkisinin (2 mg/kg), daha yüksek dozlarda ise (4 ve 8 mg/kg) antitrombotik etkisinin random paternli deri fleplerinde canlılığı artırıcı katkısının olup olmadığını araştırdık. Yapılan ölçümler ve istatistiksel değerlendirmeler düşük ve yüksek dozlarda kullanılan enoxaparinin random paternli deri fleplerinin canlılığını artırıcı etkisi olmadığını gösterdi. Düşük dozlarda enoxaparinin antiinflamatuvar etkisinin flep canlılığını arttırmaması, uygulanan flep modelinde şiddetli bir iltihabi sürecin olmaması olarak açıklanabilir. Flebin keskin diseksiyon ile kaldırılması ve yerine iade edilmesi yara iyileşmesinin iltihabi sürecini kısaltan etkenlerdir. Kullanılan modelde canlılığı azaltıcı, uzun inflamatuvar süreçlerin varlığı söz konusu değildir. Ancak yüksek dozlarda enoxaparinin flep canlılığına katkısının olmaması dikkat çekicidir. Enoxaparinin antitrombotik etkisinin random paternli deri flebi canlılığına katkıda bulunmamasının iki nedeni olabilir. Birinci neden olarak bu flep modelinde trombotik olayların olmaması ya da yok denecek kadar az olması sayılabilir. İkinci neden ise flep distalindeki nekrozun tromboz dışı nedenlere bağlı olarak gelişmesi olabilir. Ancak açık olan bulgu hem düşük hem de yüksek doz enoxaparinin flep canlılığını arttırmamış olmasıdır.

Sonuç olarak subkutan enjekte edilen enoxaparin klinik ve deneysel olarak ortaya konan antitrombotik ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde kullanımı yaygınlaşan bir ilaçtır. Ancak bu ilacın random paternli deri fleplerinin canlılığı üzerine olumlu katkı yapmadığı bu deneysel çalışma ile ortaya konmuştur.

Dr. Nilgün Markal Ertaş

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

Faks: +90 (312) 4380555

E-posta: nilgune@baskent-ank.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Turpie AG., Levine MN., Hirsh J., Carter CJ., Jay RM., Powers PJ. et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med.* 1986;315(15):925-9.
2. Noble S., Peters DH., Goa KL. Enoxaparin. A reappraisal of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disease. *Drugs.* 1995;49(3):388-410.
3. Ibbotson T., Goa KL. Enoxaparin. An update of its clinical use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs.* 2002;62:1407-31.
4. Seruya M., Venturi ML., Iorio ML., Davison SP. Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis in highest risk plastic surgery patients. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(6):1701-8.
5. Kim EK., Eom JS., Ahn SH., Son BH., Lee TJ. The efficacy of prophylactic low-molecular-weight heparin to prevent pulmonary thromboembolism in immediate breast reconstruction using the TRAM flap. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(1):9-12.

6. Pannucci CJ, Osborne NH, Wahl WL. Venous thromboembolism in thermally injured patients: analysis of the National Burn Repository. *J Burn Care Res.* 2011;32(1):6-12.
7. Pannucci CJ, Dreszer G, Wachtman CF, Bailey SH, Portschy PR, Hamill JB. et al. Postoperative enoxaparin prevents symptomatic venous thromboembolism in high-risk plastic surgery patients. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(5):1093-103.
8. Ertaş NM, Goldman C, Deitcher S, Siemionow M. Dose response of enoxaparin at the cremaster muscle flap microcirculation. *Microsurgery.* 2005;25:147-51.
9. Chen LE, Seaber AV, Korompilias AV, Urbaniak JR. Effects of enoxaparin, standard heparin, and streptokinase on the patency of anastomoses in severely crushed arteries. *Microsurgery.* 1995;16:661-5.
10. Korompilias AV, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. Antithrombotic potencies of enoxaparin in microvascular surgery: influence of dose and administration methods on patency rate of crushed arterial anastomoses. *J Hand Surg (Am).* 1997;22(3):540-546.
11. Ritter EF, Cronan JC, Rudner AM, Serafin D, Klitzman B. Improved microsurgical anastomotic patency with low molecular weight heparin. *J Reconstr Microsurg.* 1998;14:331-36.
12. Pratt J, Boudeau P, Uzan A, Imperato A, Stutzmann J. Enoxaparin reduces cerebral edema after photothrombotic injury in the rat. *Haemostasis.* 1998;28(2):78-85.
13. Libersan D, Khalil A, Dagenais P, Quan E, Delorme F, Uzan A, Latour JG. The low molecular weight heparin, enoxaparin, limits infarct size at reperfusion in the dog. *Cardiovasc Res.* 1998;37(3):656-66.
14. Vela AR, Littleton JC, O'Leary JP. The effects of minidose heparin and low molecular weight heparin on peritonitis in the rat. *Am Surg.* 1999;65(5):473-477.
15. Mary V, Wahl F, Uzan A, Stutzmann JM. Enoxaparin in experimental stroke: neuroprotection and therapeutic window of opportunity. *Stroke.* 2001; 32(4): 993-999.
16. Quartermain D, Li YS, Jonas S. The low molecular weight heparin reduces infarct size in a rat model of temporary focal ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(4):346-355.
17. Aşkar İ, Bozkurt M, Oktay MF, Keles C. Salutary effect of radiopaque contrast media on the survival of random-pattern skin flaps in the rat: an experimental study. *Microsurgery.* 2004;24(1):81-84.
18. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg.* 1983;72:766-77.
19. Russo CRA, Leite MT, Gomes HCG, Ferreira LM. Transcutaneous electrical nerve stimulation in viability of a random skin flap in nicotine treated rats. *Ann Plast Surg.* 2006; 57:670-72.
20. Hart K, Baur D, Hodam J, Lesoon-Wood L, Parham M, Keith K, et al. Short- and long-term effects of sildenafil on skin flap survival in rats. *Laryngoscope.* 2006;116:522-8.
21. Nerem RM, Alexander RW, Chappell DC, Medford RM, Varner SE, Taylor WR. The study of the influence of flow on vascular endothelial biology. *Am J Med Sci.* 1998;316:169-75.
22. Uygur F, Noyan N, Çeliköz B, Hahaoğlu A. Expression of the endothelial thrombomodulin (TM) on the ischemic rat flap model. *Ann Plast Surg* 2009; 62: 693-8.
23. Hjortdal VE, Sinclair T, Kerrigan CL, Solymoss S. Venous ischemia in skin flaps: microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 93: 366-74.
24. Pazoki-Toroudi H, Ajami M, Habibey R, Hajiaboli E, Firooz A. The effect of enalapril on skin flap viability is independent of angiotensin II AT1 receptors. *Ann Plast Surg.* 2009;62:699-702.
25. Weinzweig N, Lukash F, Weinzweig J. Topical and systemic calcium channel blockers in the prevention and treatment of microvascular spasm in a rat epigastric island skin flap model. *Ann Plast Surg.* 1999;42:320-26.
26. Shalom A, Friedman T, Westreich M. The effect of postoperative aspirin on random pattern flaps in rats. *Am Surg.* 2007;73:1126-1128.
27. Karacaoğlan N, Akbaş H. Effect of parenteral pentoxifylline and topical nitroglycerin on skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:272-74.
28. Yang E, Kim SW. The effect of topical application of heparin with microneedling on skin flap survival. 124, No.4 Supplement to *Plastic and Reconstructive Surgery*
29. Davis RE, Wachholz JH, Jassir D, Perlyn CA, Agrama MH. Comparison of topical anti-ischemic agents in the salvage of failing random-pattern skin flaps in rats. *Arch Facial Plast Surg.* 1999;1:27-32.
30. Emery FM, Kodey TR, Bomberger RA, McGregory DB. The effect of nifedipine on skin-flap survival. *Plast Reconstr Surg.* 1990, 85: 61-3.
31. Iinuma T, Sawada Y. Topical application of capsaicin and flap survival. *Br J Plast Surg.* 1996;49:319-20.
32. Nakanishi Y, Nakajima T, Yoshimura Y, Okamoto Y, Yamada T. The transepidermal absorption of prostaglandin E1 as a topical ointment: an experimental study of application over a rat skin flap. *Ann Plast Surg.* 1998;40:44-7.
33. Akhavan MA, Sivakumar B, Paleolog EM, Kang N. Angiogenesis and plastic surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:1425-37.
34. Yang D, Morris SF. Comparison of two different delay procedures in a rat skin flap model. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:1591-7.
35. Shalom A, Friedman T, Westreich M. Effect of aspirin and heparin on random skin flap survival in rats. *Dermatol Surg.* 2008;34(6):785-90.
36. Keyes GR, Singer R, Iverson RE, McGuire M, Yates J, Gold A. et al. Mortality in outpatient surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122: 245-50.
37. Lemaine V, McCarthy C, Kaplan K. Venous thromboembolism following microsurgical breast reconstruction: an objective analysis in 225 consecutive patients using low-molecular-weight heparin prophylaxis. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127: 1399-406.
38. Xu LY, Wang JY, Pan J, Sun LN, Xia Q, Luo BY. Effect of enoxaparin and aspirin on hemodynamic disturbances after global cerebral ischemia in rats. *Resuscitation.* 2010;81:1709-13.
39. Ertaş NM, Çelebioğlu S, Siemionow M. The effects of enoxaparin on inflammatory cells: an experimental study in the rat cremaster muscle flap. 40th Congress of the European Society for Surgical Research, Konya, TURKEY, 25-28 May, 2005
40. Ingber A, Trattner A, Cohen IR, Mekori YA. Low doses of low molecular weight heparin in vivo inhibits the elicitation of contact hypersensitivity. *Acta Derm Venereol.* 1994;74:454-6.
41. Hodak E, Yosipovitch G, David M, Ingber A, Chorev L, Lider O. et al. Low-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin) is beneficial in lichen planus: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:564-8.
42. Dotan I, Hallak A, Arber N, Santo M, Alexandrowitz A, Knaani Y. et al. Low-dose low-molecular weight heparin (enoxaparin) is effective as adjuvant treatment in active ulcerative colitis: an open trial. *Dig Dis Sci.* 2001;46:2239-44.