

## بررسی اثر کلگزان، پلاویکس و ترکیب آنها در بقاء فلپ پوستی راندم در موش

دکتر محمد جواد فاطمی\*، دکتر سید ضیاءالدین سیدجلالی\*\*، دکتر سید جابر موسوی\*\*\*

### چکیده:

زمینه و هدف: ایسکمی و نکروز فلپ‌های مختلف از جمله فلپ‌های راندم همیشه از مشکلات جراحی ترمیمی بوده است. داروها و روش‌های مختلفی جهت جلوگیری از ایسکمی یا معکوس کردن روند ایسکمی روی فلپ آزمایش شده‌اند. هدف این پژوهش بررسی اثر کلگزان، پلاویکس و ترکیب آنها در افزایش بقاء فلپ پوستی راندم در موش می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۴۰ موش مذکر از یک نژاد بصورت تصادفی به ۴ گروه مساوی تقسیم شدند. در تمامی موش‌ها جراحی فلپ به روش ذیل انجام شد: تحت بیهوشی فلپ پوستی خلفی راندم بر پایه دیستال مطابق روش تغییر یافته مک فارلین قرار گرفتند. در گروه اول به غیر از داروهای بیهوشی و آنتی‌بیوتیک پروفیلکسی، داروی دیگری استفاده نشد. در گروه دوم بعد از انجام عمل فوق آمپول کلگزان به صورت زیرجلدی و با دوز ۳/۲ mg/kg به صورت تک دوز داده شد. در گروه سوم بعد از انجام عمل جراحی فلپ، قرص پلاویکس به حالت محلول در N/S و با دوز ۲۵ mg/kg به صورت خوراکی و از طریق لوله دهانی معدی داده شد و این کار به صورت روزانه تا ۷ روز متوالی ادامه یافت. در گروه چهارم نیز آمپول کلگزان مثل گروه دوم و قرص پلاویکس مثل گروه سوم داده شد. بعد از سپری شدن ۷ روز تمام موش‌ها با روش بی‌درد کشته شده و پس از عکسبرداری دی‌جیتال، سطح کل نکروز فلپ با برنامه نرم‌افزاری IMAGE J با دقت ۰/۰۱ سانتیمتر مربع محاسبه گردید. از میانگین و انحراف معیار جهت توصیف داده‌ها و از آزمون آنالیز واریانس جهت مقایسه گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: مقایسه اختلاف میانگین‌های بین گروه‌های مختلف، کاهش متوسط میزان نکروز فلپ فقط در گروه پلاویکس قابل توجه و از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = 0.012$ ) ولی اثر کلگزان و نیز کلگزان همراه با پلاویکس بارز نبود.

نتیجه‌گیری: کاربرد پلاویکس در افزایش بقاء فلپ پوستی راندم موش مؤثر بود، ولی استفاده از کلگزان تأثیر بارزی در بقاء فلپ نداشت.

### واژه‌های کلیدی: فلپ پوستی راندم، ایسکمی، نکروز، کلگزان، پلاویکس

### زمینه و هدف

جهت ترمیم این زخم‌ها انتخاب‌های متعددی وجود دارد. فلپ‌های عضلانی، فلپ‌های پوستی عضلانی، فلپ‌های فاشیوکوتانئوس و تکنیک‌های متنوعی از انتقال آزاد بافت‌های

در سال‌های اخیر به علت افزایش شیوع سرطان‌های پوستی و نقائص ناشی از تروما نیاز به استفاده از روش‌های مختلف جهت پوشش این نقایص بیشتر شده است.<sup>۱</sup>

نویسندهٔ پاسخگو: دکتر محمد جواد فاطمی

تلفن: ۸۸۷۰۸۴۱۵

E-mail: Fatemi41@Yahoo.com

\* دانشیار گروه جراحی پلاستیک و ترمیمی، مرکز تحقیقات سوختگی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

\*\* دستیار فوق تخصصی جراحی پلاستیک و ترمیمی، بیمارستان ولیعصر، نیروی نظامی

\*\*\* متخصص پزشکی اجتماعی، مرکز آموزشی و درمانی حضرت فاطمه(س)، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ وصول: ۱۳۸۹/۰۲/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۹/۱۵

تمام آنها یکسان، فاقد بیماری و وزن تمام آنها حدود ۳۵۰ تا ۴۰۰ گرم بود.

موش‌ها به طور تصادفی به چهار گروه مساوی تقسیم شدند. تعداد موش‌های هر گروه ۱۰ موش (۸ موش به عنوان گروه اصلی و ۲ موش به عنوان رزرو جهت تلفات احتمالی) و بر اساس مطالعات مشابه انتخاب شده بود.

موش‌ها بعد از عمل به روش استاندارد و در قفس‌های جداگانه نگهداری و غذا و آب بطور آزاد در اختیار آنها قرار گرفت. زمان انتقال موش‌ها به آزمایشگاه و زمان اقامت آنها در آزمایشگاه حیوانات تا زمان عمل، یکسان بود. تمام موش‌ها با داروهای کتامین ۹۰ mg/kg (Ketamin 10% Alfasan lab, Woerden, Holland) و زایلازین ۹ mg/kg (Xylazin 2% Alfasan lab, Woerden, Holland) به صورت داخل عضلانی بیهوش شدند که در صورت نیاز این داروها تکرار می‌شدند.

بعد از آن موهای قسمت خلف موش با دستگاه تراش برقی تراشیده شد. سپس محل با محلول بتادین و الکل ضد عفونی شد و بعد از آن آنتی بیوتیک پروفیلاکسی با سفازولین داخل عضلانی و به مقدار ۶۰ mg/Kg تزریق شد.

بعد از اطمینان از عمق بیهوشی با تست Pinch Flexion/Withdrawal عمل جراحی با رعایت روش‌های استریل شروع شد.<sup>۱</sup> در همه گروه‌ها عمل جراحی یکسان انجام شد. فلپ پوستی خلفی رانندوم مطابق روش تغییر یافته مک فارلین<sup>۱۲</sup> و با استفاده از الگوی پلاستیکی به ابعاد ۳×۱۱ سانتی‌متر که هر یک سانتی‌متر آن جهت محل بخیه مشخص شده بود بر پایه دیستال طراحی و مفصل لگن به عنوان نقطه مشخص قاعده فلپ تعیین شد. برش پوستی با تیغ جراحی شماره ۱۵ انجام و فلپ تا حد زیر لایه Panniculus Carnosus بلند شد. هرگونه رگ پریفرال یا آگزیاال قطع شده و یک ورقه استریل شفاف (Incifilm, Pharmaplast, Alexandria, Egypt) در بستر زخم جهت جلوگیری از خون ریزی فلپ از بستر چسبانده شد (تصویر ۱). سپس فلپ پوستی به محل اولیه برگردانده شده و با استفاده از نخ نایلون ۴ - صفر کات دوخته شد.

مرکب و همچنین فلپ‌های رانندوم موضعی و یا استفاده از گرافت پوستی روش‌هایی است که یک جراح پلاستیک، بسته به شرایط نقص، سن بیمار، وضعیت عمومی بیمار، مهارت و وسایل در دسترس می‌تواند انتخاب کند.<sup>۲</sup> در طراحی فلپ‌های رانندوم، نسبت طول فلپ به عرض آن مهم بوده و معمولاً ۱-۱/۵ تا ۱-۲ انتخاب می‌شود.<sup>۲،۳</sup>

جهت سهولت در استفاده از فلپ‌های مختلف و نیز افزایش کاربرد آنها، تغییرات و بازنگری‌های متفاوتی روی آنها می‌توان اعمال نمود.<sup>۲</sup> فلپ‌های رانندوم پوستی نیز محدودیت‌های مختلفی مثل: محدودیت نسبت طول به عرض، محدودیت میزان چرخش، نزدیکی فلپ به محل زخم و قرار گرفتن فلپ در منطقه صدمه دیده دارند.<sup>۲</sup>

اگر موارد فوق بطور صحیح و درست در طراحی فلپ پوستی رانندوم مد نظر قرار نگیرند، باعث ایجاد نکروز در فلپ، موربیدیتی قابل توجه، اعمال جراحی بیشتر و اقامت طولانی‌تر در بیمارستان می‌گردند.<sup>۳</sup>

روش‌های مختلفی جهت افزایش نسبت طول به عرض و کاهش احتمال ایسکمی آن بکار رفته است. از جمله این اقدامات می‌توان به تأخیر در فلپ که شامل ایجاد تأخیر با جراحی یا دارو است، اشاره کرد.<sup>۲</sup> داروهای مختلفی به این منظور بکار رفته است.<sup>۱</sup>

داروهای کلگزان و پلاویکس، داروهای نسبتاً جدیدی هستند که در مطالعات قبلی اثر خوبی در بقاء فلپ داشته‌اند،<sup>۴-۱۱</sup> این در حالیست که اثر همزمان آنها تا کنون بررسی نشده است. در صورت اثر بیشتر این داروها حین مصرف همزمان، کاربرد فلپ‌های رانندوم آسان‌تر و وسیع‌تر خواهد شد. این مطالعه به منظور بررسی اثر کلگزان و پلاویکس در کاهش میزان ایسکمی و نکروز فلپ‌های رانندوم طراحی و اجرا شده است.

## مواد و روش‌ها

پژوهش مورد نظر روی ۴۰ موش آزمایشگاهی Sprague - Dawlay انجام شد. جنس همه موش‌ها مذکر و سن

آزمون تعقیبی دانت استفاده شد و  $P < 0.05$  از نظر آماری ارزشمند در نظر گرفته شد.



تصویر ۲- تمام موش‌های گروه‌های ۱ و ۲ و ۳

#### یافته‌ها

میزان سطح نکرورز فلپ پوستی راندوم در گروه کنترل از  $12/7$  تا  $22/9$  سانتی‌متر مربع متغیر بوده و بطور میانگین  $3/2 \pm 17/8 \text{ cm}^2$  بوده است. در گروه دوم که فقط کلگزان دریافت کرده بودند، میزان سطح نکرورز فلپ از  $12/8 \text{ cm}^2$  تا  $23/4$  و بطور میانگین  $3/1 \pm 16/2 \text{ cm}^2$  بود. در گروه سوم که فقط پلاویکس دریافت کرده بودند میزان نکرورز از  $9/3$  تا  $18/3$  سانتی‌متر مربع و بطور میانگین  $2/8 \pm 13/7 \text{ cm}^2$  بود. در گروه چهارم که کلگزان و پلاویکس توأم دریافت کرده بودند، میزان نکرورز از  $11/6$  تا  $21/3$  سانتی‌متر مربع و بطور میانگین  $3/8 \pm 15/2 \text{ cm}^2$  بود (جدول ۱).

میانگین میزان زنده بودن فلپ پوستی راندوم (نسبت سطح زنده فلپ به سطح کل  $100 \times$ ) در گروه کنترل  $46\%$ ، در گروه کلگزان  $52\%$ ، در گروه پلاویکس  $60\%$  و در گروه کلگزان + پلاویکس  $56\%$  بود.

مقایسه اختلاف میانگین‌های بین گروه‌ها نشان داد که گروه کلگزان اگرچه باعث کاهش میزان نکرورز فلپ پوستی راندوم نسبت به گروه کنترل شده بود، ولی این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0.341$ ).

گروه پلاویکس با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار آماری نشان داد ( $P=0.012$ )، ولی کاهش میزان نکرورز در گروه چهارم (ترکیب پلاویکس و کلگزان) نسبت به گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0.212$ ).



تصویر ۱- بعد از بلند کردن فلپ و گذاشتن ورقه شفاف، فلپ آماده دوختن در محل ابتدایی خود است

در گروه اول هیچ دارویی به جز داروهای بیهوشی و آنتی‌بیوتیک داده نشد.

در گروه دوم بلافاصله بعد از انجام عمل جراحی فوق آمپول کلگزان به صورت تک دوز و زیر جلدی با دوز  $3/2 \text{ mg/kg}$  داده شد.

در گروه سوم بلافاصله بعد از انجام عمل جراحی قرص پلاویکس که در محلول N/S حل شده بود به صورت خوراکی با استفاده از لوله دهانی - معدی و با دوز  $25 \text{ mg/kg}$  داده شد. داروی فوق با همان دوز به مدت ۷ روز متوالی تحت داروی آرامبخش و توسط لوله دهانی - معدی تکرار گردید.

در گروه چهارم نیز بعد از انجام عمل جراحی آمپول کلگزان مثل گروه دوم و قرص پلاویکس مثل گروه سوم تجویز شد.

در انتهای روز هفتم تمام حیوانات ابتدا با روش بی‌درد (گاز  $\text{CO}_2$ ) معدوم شدند (تصویر ۲). سپس عکسبرداری با دوربین دیجیتال نیکون D300 و لنز میکرو ۶۰ میلی‌متر نیکون با بزرگنمایی ۱:۱۰ و فاصله ۸۰ سانتی‌متری گرفته شد. بعد از آن تصاویر به کامپیوتر منتقل و مساحت کل فلپ و مساحت سطح نکرورز هر فلپ با نرم‌افزار ImageJ V.1.40 g (NIH, USA) پس از کالیبره کردن بر حسب سانتی‌متر مربع تعیین شد.

اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS 16 بررسی شده و تمام اطلاعات بصورت  $\text{mean} \pm \text{SD}$  محاسبه شدند. توزیع متغیرهای کمی مورد بررسی نرمال بود. برای مقایسه میانگین‌های چهار گروه از آزمون واریانس ANOVA استفاده شد. جهت انجام مقایسه میانگین‌ها با گروه کنترل از

جدول ۱ - میزان سطح کل، سطح نکروز و نسبت نکروز گروه‌های چهارگانه

گروه	میانگین	انحراف معیار	بیشینه	کمینه
کنترل	سطح کل فلاپ	۲/۶	۳۷/۵	۲۸/۶
	سطح نکروز فلاپ	۳/۲	۲۲/۹	۱۲/۷
	نسبت	۰/۰۹	۰/۷۳	۰/۲۸
کلگزان	سطح کل فلاپ	۳/۶	۳۸/۸	۲۷/۱
	سطح نکروز فلاپ	۳/۱	۲۳/۴	۱۲/۸
	نسبت	۰/۰۹	۰/۶۵	۰/۳۶
پلاویکس	سطح کل فلاپ	۲/۴	۳۸/۱	۳۰/۳
	سطح نکروز فلاپ	۲/۸	۱۸/۳	۹/۳
	نسبت	۰/۰۷	۰/۴۸	۰/۲۸
کلگزان همراه با پلاویکس	سطح کل فلاپ	۰/۵۲	۳۴/۱	۳۲/۶
	سطح نکروز فلاپ	۳/۸	۲۱/۳	۱۱/۶
	نسبت	۰/۱۱	۰/۶۲	۰/۳۵

## بحث

LMWH (هیپارین‌های با وزن مولکولی پائین) می‌باشد که به آنتی ترومبین III متصل شده و فعالیت آن را افزایش می‌دهد و از این طریق تولید فاکتورهای Xa و IIa کاهش می‌یابد.<sup>۷</sup> همچنین کلگزان می‌تواند مستقیماً فعالیت فاکتور ده فعال (Xa) را کاهش دهد و در نهایت احتمال ایجاد لخته کاهش می‌یابد. همچنین مزیت کلگزان و در کل LMWH ریسک پایین HIT (Heparin Induced thrombocytopenia) نسبت به هیپارین [Unfractionated Heparin (UFH)] است.<sup>۷</sup> در بررسی ما میزان سطح نکروز فلپ در گروهی که فقط کلگزان دریافت کرده بودند، بطور میانگین  $3/1 \pm 16/2 \text{ cm}^2$  بود که نسبت به میانگین نکروز گروه کنترل که  $3/2 \pm 17/8 \text{ cm}^2$  بود، کاهش نشان می‌دهد، ولی این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P > 0.05$ ).

در مطالعه Thomas و همکارانش در سال ۲۰۰۵ که اثر کلگزان را با فونداپارینوکس روی فلپ پوستی خرگوش مقایسه کرده بودند، سطح زنده فلپ افزایش قابل توجه داشته است. اختلاف نتیجه آنها با مطالعه ما شاید به علت متفاوت بودن نوع حیوان، کمتر بودن تعداد نمونه و یا تفاوت در نوع فلپ بوده باشد.

پلاکتی است که از نظر ساختمانی به تیکلوپیدین شبیه بوده که بطور غیر قابل برگشت باعث مهار تجمع پلاکتی می‌شود.<sup>۸</sup>

در سال‌های اخیر با افزایش دانش و مهارت جراحان و همچنین فراهم شدن وسایل جدیدتر (از جمله وسایل میکروسرجری، میکروسکوپ‌های مدرن و ...) امکان انجام پیوندهای عروقی بسیار ظریف و در نتیجه انتقال بافت‌های مختلف بدن بصورت فلپ آزاد به سایر نقاط بدن فراهم شده است، ولی هنوز هم از لزوم انجام فلپ‌های موضعی راندوم به علت فراهم کردن امکان بازسازی دیفکت بافت مشابه از نظر رنگ، قوام و ضخامت بخصوص در نواحی سر و صورت کاسته نشده است.<sup>۲</sup>

تاکنون داروهای مختلفی جهت جلوگیری یا معکوس کردن پدیده ایسکمی و نکروز فلپ پوستی مطالعه شده‌اند. این داروها در کل به ۸ گروه اصلی تقسیم می‌شوند: داروهای وازودیلاتور، رقیق‌کننده‌های خون‌یا، داروهای سمپاتولیتیک، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، ضدانعقادها، مهارکننده‌های پروستاگلاندین‌ها، گلوکو کورتیکوئیدها و از بین برنده‌های رادیکال‌های آزاد.<sup>۱</sup>

آمیپول کلگزان یا انوگزاپارین یا لوونوکس (Lovenox or Enoxaparin) یک داروی ضد انعقاد و از دسته

قرص پلاویکس یا کلویپیدوگرل (Clopidogrel Bisulfate or Plavix) یک داروی ضد تجمع

۴۶٪ در گروه ترکیبی رسید که نشان دهنده افزایش میزان بقاء فلپ می‌باشد، ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نیست. از آنجائیکه تاکنون هیچ مطالعه‌ای برای بررسی اثر ترکیب این دو دارو در افزایش بقاء فلپ پوستی انجام نشده است، مقایسه نتایج امکان‌پذیر نمی‌باشد. از طرف دیگر با توجه به اینکه پلاویکس به تنهایی باعث افزایش قابل توجه و معنی‌دار میزان بقاء فلپ می‌گردد، علت این کم بودن افزایش بقاء فلپ با استفاده از ترکیب دو دارو برای ما مشخص نیست، شاید به علت تداخل اثر دو دارو به علت متفاوت بودن مکانیزم اثر آنها باشد که باعث کاهش اثر همدیگر می‌شوند. این مسئله احتمالاً نیازمند بررسی بیشتر می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های این مطالعه، کاربرد خوراکی پلاویکس باعث افزایش قابل توجه بقاء فلپ پوستی در موش نسبت به گروه کنترل گردید که با توجه به تأثیر آن و در دسترس بودن دارو، احتمالاً بتوان در آینده در مواردی که احتمال ایسکمی یا نکروز فلپ پوستی وجود دارد کاربرد آن را توصیه کرد. ولی امروزه قیمت نسبتاً بالای دارو و خارج بودن آن از حیطه شمول بیمه‌ای تا حدودی کاربرد آن را محدود می‌کند. آمپول کلگزان نیز باعث کاهش سطح نکروز فلپ می‌گردد، ولی این کاهش قابل توجه نیست که می‌تواند ناشی از دوز مصرفی و دفعات استفاده و زمان مصرف آن باشد.

برخلاف آسپرین و داروهای مشابه، پلاویکس روی متابولیسم آراشیدونیک اسید اثری نداشته و تجمع پلاکت‌ها را از طریق مهار آدنوزین دی‌فسفات مهار می‌کند.<sup>۹،۸</sup> این دارو در *In vitro* فعال نبوده، ولی بعد از مصرف خوراکی سریعاً جذب شده و توسط کبد به شکل فعال درمی‌آید.<sup>۱۰</sup> امروزه از این دارو برای پیشگیری و درمان حملات ایسکمیک قلبی و مغزی و مشکلات عروقی ترومبوتیک استفاده می‌شود.<sup>۱۱</sup> تاکنون فقط دو مطالعه از کاربرد پلاویکس جهت افزایش بقاء فلپ پوستی منتشر شده است.<sup>۶،۵</sup>

در بررسی ما پلاویکس به تنهایی موجب کاهش نکروز فلپ از ۵۴٪ گروه کنترل به ۳۹/۹٪ گردید که از نظر آماری معنی‌دار بود. ( $P < 0.05$ ) این نتیجه با نتایج دو مطالعه پیشین همخوانی دارد.

در مطالعه Akan و همکارانش که اثر پلاویکس و آسپرین با دوز بالا را روی بقاء فلپ پوستی مقایسه کرده بودند، افزایش قابل توجهی در بقاء فلپ پوستی نسبت به گروه کنترل مشاهده کردند. آنها استدلال کردند که اثر پلاویکس در افزایش بقاء فلپ ممکن است به غیر از اثر آن بر تجمع پلاکت‌ها، ناشی از وازودیلاتاسیون، مهار تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن باشد.<sup>۶</sup> Attila Ersoy و همکارانش در سال ۲۰۰۷ اثر پلاویکس را در افزایش بقاء فلپ پوستی *Epigastric* در موش نشان دادند. در مطالعه ما وقتی از ترکیب دو دارو (کلگزان و پلاویکس) استفاده شد. میزان نکروز فلپ از ۵۴٪ درصد گروه کنترل به

**Abstract:**

## **The Effect of Clexan, Plavix and their Combination on Random Skin Flap Survival in Rats**

*Fatemi M. J. MD<sup>\*</sup>, Seyedjalali S.Z. MD<sup>\*\*</sup>, Mosavi S. J. MD<sup>\*\*\*</sup>*

(Received: 19 May 2010

Accepted: 6 Dec 2010)

**Introduction & Objective:** Tissue ischemia and necrosis of flap is a challenging problem in reconstructive surgery. Pharmacological agents and modifications of procedures have been examined for halting or reversing these processes and maximizing the length to width ratio with different results. In this study, the effects of clexan, plavix and their combination on skin random flap survival were examined in rat.

**Materials & Methods:** Forty male rats of a specific race were randomly assigned to four equal groups. In all of these rats surgery were done as follow: Surgery was done under general anesthesia a rectangular 3×11 cm modified distally based Mc-Farlan type flap. Then the flap sutured back into its primary site over a sterile surgical drape. In the first group only anesthetic agent and prophylactic antibiotic was given. In the 2<sup>th</sup> group after surgery clexan with a dose single of 3.2 mg/kg was injected subcutaneously after surgery. In 3rd group, plavix tablet, 25 mg/kg via OGT (OroGastic tube) was given after surgery and this drug was continued for 7 days. In the 4th group we combined the methods used in groups 2 and 3. (Each rats received both clexan and plavix.) After 7 days all rats were scarified and then the photo of flaps was taken with Digital camera. The total surface of flap and also the area of necrosis were calculated with Image J software. Mean standard deviation and variance analysis were used to compare the groups.

**Results:** Plavix alone significantly improved flap survival in comparison to control group ( $P<0.05$ ), but effect of clexan alone and combined clexan and plavix was not statistically significant.

**Conclusions:** It seems that plavix may have an important role in clinical setting of ischemic flap but clexan may have not.

***Key Words: Skin Random Flap, Ischemia, Necrosis, Clexan, Plavix***

\* Associate Professor of Plastic and Reconstructive Surgery, Burn Center, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

\*\* Resident of Plastic and Reconstructive Surgery, Valiasr Police Hospital, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

\*\*\* Preventive and Community Medicine Specialist, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

## References:

1. Davis RE, Wachhoz JH, Jassir D, Perlyn CA, Agrma MH: Comparison of topical anti-ischemic agents in the Salvage of Falling random-pattern skin flap in rats. Arch facial plast surg. 1999; 1: 27-32.
2. Mathes ST, Hansen SL: Flap Classification and application, In: Mathes SJ plastic surgery 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Sunders Elsevier 2006; vol I PP: 365-367.
3. Rand Ludy L, Pommier RF, Williams ST, Woltering EA, Small KA, Flether WS, Improved outcome of surgical flaps treated with Topical Dimethylsulfide. Ann surg. 1996; 224: 583.
4. ThomasL, chang Do, Lather, H. Holton, Ty, MD, Ronald p silverman MD Ann plast. Surg. The effect of Fondapariox versus enoxaparin in the survival of a congested skin flap in a Rabbit model 2006; 56: 312.
5. Atilla Erso, Ktlu sevin, Asumem Sevin, savas Serel. Effect of clopidogrel on survival of Rat skin flaps. Plast, Reconstr. Surg. 2007.
6. Akan. M, Cadir B, Misirlioglu etal, Effects of clopidogrel and High dose aspirin on survival of skin flaps in rats. Scand J plast Reconstr surg Hand surg, 2005; 39:7-10.
7. Brunicaud: FC, Andersen DK et al. venous and lymphatic Diseases Mc Graw Hill Mdical. 2005. 809-834.
8. Bernat A, Mares and G. Defreyn. et al. Effect of Various antiplatelet agents on acute arterial thrombosis in the rat. Thromb Haemost 1993; 70 pp: 812-816.
9. Herbert JM, Bernat A and Maffrand JP: Importance of platelet in experimental venous thrombosis in the rat. Blood, 1992; 80pp: 2281-2286.
10. Savi P, Herbert AM, pflinger et al.: Importance of hepatic metabolism in the anti aggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. Biochem pharmacol. 1992; 44: 527-532.
11. Matsagas M, Jagroop IA, Geroulakos G ET AL. The effect to of a Loading dose (300 mg) of clopidogrel on platelet function in patients with peripheral arterial diseases. Clin Appl Thromb Heamosti 2003; 9: 115-120.
12. MG Farlane RM, De young G, Henry RA, The design of pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. Plast. Reconstr surg. 1967; 35: 177-182.