

DENEYSEL ÇALIŞMA: FLEP CANLILIĞININ ARTIRILMASINDA LOKAL SİLDENAFİL SİTRAT (SİLDEGRA®)'NİN ETKİNLİĞİ VE DOZ ARALIĞININ SAPTANMASI

EXPERIMENTAL STUDY: THE EFFICACY AND DOSAGE OF SILDENAFIL CITRATE ON FLAP VIABILITY

Ali AYYILDIZ*, Barış NUHOĞLU*, Emre HURİ*, Afşin UYSAL**, Hüseyin ÜSTÜN***, Cankon GERMİYANOĞLU*

* S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İkinci Üroloji Kliniği, ANKARA

** S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Birinci Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, ANKARA

*** S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Various agents have been studied to observe the effects on flap viability, necrosis and the wound healing. Sildenafil citrate is a phosphodiesterase type 5 enzyme inhibitor, which increases cGMP levels, is used generally in the treatment of the erectile dysfunction. However, the decrease of the capability of thrombosis is maintained by the sildenafil citrate. It is also used for the treatment of the pulmonary hypertension as a vasodilator agent. We investigated the effect of the sildenafil citrate on the flap viability and the appropriate doses applied.

Materials and Methods: In our study, we used 30 female rats (250- 260 gram). Following ketamine anesthesia, the random flap, 6x2 cm in diameter, was dissected from the dorsal region and sutured onto the same area. A total of 6 groups were formed. The local sildenafil citrate (Sildegra®) injection was applied to the base of the flap in 4 groups with the doses of 0.1, 0.3, 0.5 and 0.7 mg/kg daily during a week. After that, the viability of the flap was evaluated by the drawing necrosis area on a clear paper and histopathologic examination was performed. The statistical analysis was studied with the one-way variance analyze and t- test, using the SPSS for Windows.

Results: The rate of the flap viabilities were 69.2%, 70.38%, 67.28%, 88.66%, 92.16% and 72.84% in control group, sham group, 0.1, 0.3, 0.5 and 0.7 mg/kg groups, respectively. We determined 0.5 mg/kg dose of topical sildenafil citrate most efficient on flap viability.

We confirmed less necrotic tissues and inflammation in 0.3 and 0.5 mg/kg sildenafil flap groups than the others. Neovascularization and the vasodilatation were much more evident. However, in control and sham group, diffuse inflammatory reaction, bleeding and necrotic tissues were observed. The viability of the flap in 0.3 and 0.5 mg/kg sildenafil groups were statistically significant, compared with the control group (p<0.0001).

Conclusion: The range of 0.3-0.5 mg/kg topical sildenafil citrate injection to the base of the random skin flap are the most effective doses to increase and ensure the flap viability. In addition, this appropriate dose range is also clinically accepted and may lead a new investigation about the flap viability, combined with other agents.

Key words: Flap, viability, wound healing, sildenafil citrate

ÖZET

Flep nekrozu rekonstrüktif cerrahide yüksek morbiditeye neden olan ciddi bir problemdir. Flep canlılığını artırmak ve nekrozu veya iskemiyi önlemek için sempatotikler, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokerleri, anti-hemorajik ajanlar, prostaglandin inhibitörleri, bal, antikoagulanlar, glukokortikoidler ve serbest oksijen radikallerini önleyici maddeler çalışılmış ve değişik derecelerde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmamızda, sildenafil sitratın lokal olarak uygulanmasıyla fleplerdeki canlılığın nasıl etkilendiğini ve en etkin doz aralığının ne olduğunu araştırdık.

Çalışmamızda 30 adet 250-260 gram ağırlığında dişi rat kullanıldı. Ketamin anestezisini takiben ratların sırt derisi tıraş edildikten sonra flep boynu kuyruk kısmında olacak şekilde 6x2 cm'lik random flep kaldırıldı ve aynı yere tekrar sütürlendi. Ratlar altı gruba ayrıldı. Beşer rat kontrol ve sham grubu, 20 rat ise çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma grubu 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba flep kuyruğunun olduğu alanda flep tabanına lokal yoldan 0,1 mg/kg, ikinci gruba 0,3 mg/kg, üçüncü gruba 0,5 mg/kg, dördüncü gruba ise 0,7 mg/kg sildenafil sitrat (Sildegra®) olmak

Dergiye Geliş Tarihi: 01.08.2004

Yayına Kabul Tarihi: 07.02.2005 (Düzeltilmiş hali ile)

üzere günde bir kez yedi gün boyunca uygulandı. Kontrol grubuna hiçbir madde verilmezken sham grubuna serum fizyolojik uygulandı. Sekizinci günde tekrar anestezi altında, flepler şeffaf bir dosya kağıdı üzerine haritalandırıldı. Daha sonra histopatolojik inceleme için flepler tüm kat halinde alındı.

Kontrol grubu, sham grubu, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg ve 0.7 mg/kg'lık gruplarındaki flep canlılık oranları sırasıyla %69.2, %70.38, %67.28, %88.66, %92.16 ve %72.84 idi. En etkin doz 0.5 mg/kg idi. Histopatolojik incelemede 0.3 mg/kg ve 0.5 mg/kg'lık flep grubunda nekrotik dokular ve inflamasyon daha azdı. Yeniden damar oluşumu ve dilate damar yapıları 0.1 ve 0.7 mg/kg'lık gruba göre oldukça fazlaydı. Kanama yoktu, fibroblastik proliferasyon ve makrofaj infiltrasyonu artmıştı. Çok sayıda dilate damarsal yapılar gözlemlendi. Fleplerin canlılık oranları 0.3 (%88.66±2.61) ve 0.5 mg/kg (%92.16±1.43) uygulanan gruplar ise kontrol ve sham grubuna göre oldukça iyiydi ve istatistiksel olarak da ileri derecede anlamlıydı ($p<0.0001$).

Flep canlılığının artırılmasının sağlanması için lokal uyguladığımız sildenafil sitratın en etkin doz aralığının 0.3 ile 0.5 mg/kg arasında olduğu görüldü ($p<0.0001$). En etkin doz ise 0.5 mg/kg idi.

Anahtar Kelimeler: Flep, canlılık, yara iyileşmesi, sildenafil sitrat

GİRİŞ

Flep nekrozu rekonstrüktif cerrahide yüksek morbiditeye neden olan ciddi bir problemdir. İskemi ve nekrozun patofizyolojisi arteriyel yetmezlik ve venöz konjesyonla birlikte kompleks bir mekanizmaya sahiptir. Vazoaktif ajanlar tarafından oluşturulan arteriyel vazospazm, yüksek moleküllü fosfat bileşiklerinin oluşması ve yer değiştirmeleri, serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, sodyum ve potasyum pompalarının inaktive olması, endotelial hücrelerde ödem, arter ve venlerde trombüs oluşumu flepin iyileşme döneminde meydana geldiğinde nekroz veya iskemiye yol açarlar¹. İskemi özellikle random fleplerin distal kısmında meydana gelir ve flepin distal bölümünde, iskeminin şiddetine bağlı olarak, nekroza yol açar². Fleplerin şekli ve büyüklüğü de iskemi açısından önem taşımaktadır.

Flep canlılığını artırmak ve nekrozu veya iskemiye önlemek için değişik farmakolojik ajanlar çalışılmış ve halen de yaygın olarak çalışılmaya devam etmektedir. Sempatolitikler, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokerleri, anti-hemorajik ajanlar, prostaglandin inhibitörleri, bal, antikoagulanlar, glukokortikoidler ve serbest oksijen radikallerini önleyici maddeler denenmiş ve değişik derecelerde başarılı sonuçlar elde edilmiştir³⁻⁵. Farmakolojik ajanların en önemli dezavantajı göreceli olarak yüksek dozlarda ve sistemik kullanılmasıdır. Bu kullanım şekli nedeniyle de potansiyel olarak yan etkilere ve risklere sahiptirler. Lokal uygulama ise bu risklere göre biraz daha avantajlıdır⁶. Çok sayıdaki çalışmaya rağmen, randomize fleplerde distal kısmın dolaşımının artırılarak daha büyük boyutlarda flep kaldırılabilmesini sağlayan veya ameliyat sonrası flep distalinde görülen dolaşım problemi ve iskemiye bağlı gelişen tam veya kısmi kaybın önlenmesine yardımcı olabilen farmakolojik ajanlar ihtiyacı

yaçları tam olarak karşılayamamaktadır. Bu amaçlı çalışmalar gerek deneysel, gerekse klinik olarak devam etmektedir. Hemodinamik etkileri önceki çalışmalarla açıkça ortaya konmuş bulunan sildenafil sitrat, flep yaşayabilirliğini arttırabilmek amacıyla kullanılmış; kullanım şekli ve dozu araştırılmıştır.

Sildenafil sitrat fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzim inhibitörüdür ve cGMP'yi artırır⁷. 1980'lerde antianjinal olarak denenirken ereksiyon yan etkisi nedeniyle dikkati çekmiş ve erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır⁸. Ereksiyonun fizyolojik mekanizması korpus kavernozumda nitrik oksit serbest kalmasıyla başlar. Nitrik oksit guanilat siklazın aktive olmasını sağlar, guanilat siklaz düzeyinin artması cGMP'nin artmasını, korpus kavernozumdaki düz kasların da gevşemesini ve dolayısıyla kan akımının artmasını sağlar. PDE 5 kavernöz cismin dışında değişik dokularda da düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır⁹. Sildenafil sitratın ayrıca trombositlerin trombüs oluşturma kabiliyetlerini azalttığı gösterilmiştir¹⁰.

Bu çalışmamızda, sildenafil sitratın flep altına lokal olarak uygulanmasıyla fleplerdeki canlılığın nasıl etkilendiğini ve en etkin doz aralığının hangisi olduğunun tespit edilmesini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Etik Kurul Onayı alındıktan sonra, çalışmamızda 30 adet 250-260 gram ağırlığında dişi rat kullanıldı. Ketamin anestezisini takiben ratların sırt derisi tıraş edildikten sonra flep boynu kuyruk kısmında olacak şekilde 6x2 cm'lik random flep kaldırıldı ve aynı yere tekrar sütürlendi (Resim 1). Ratlar altı gruba ayrıldı. Toplam beş rat kontrol grubu, 5 rat

sham grubu, 20 rat ise çalışma grubunu oluşturdu. Sham grubuna 0.5 ml/kg/gün, bir hafta boyunca serum fizyolojik flep altına lokal olarak uygulandı. Çalışma grubu 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba flep kuyruğunun olduğu alanda flep tabanına lokal yoldan 0,1 mg/kg, ikinci gruba 0,3 mg/kg, üçüncü gruba 0,5 mg/kg, dördüncü gruba ise 0,7 mg/kg sildenafil sitrat (Sildegra®) günde bir kez 7 gün boyunca uygulandı (Resim 2). Sildenafil sitrat 50 mg'lık küçük bir şişe içinde, steril toz madde halinde idi ve 10 cc izotonik ile sulandırıldı. Sekizinci günde tekrar anestezi altında, flepler şeffaf bir dosya kağıdı üzerine haritalandırıldı. Daha sonra histopatolojik inceleme için flepler tüm kat halinde alındı. Hematoksilen-eozin boyaması ile ışık mikroskobu altında incelendi. Daha önce haritalandırılmış flep canlılıkları AutoCAD programında yüzdeleri hesaplandı. İstatistiksel analiz tek yönlü varyans analizi ve t testi ile SSPS for Windows programında yapıldı.

BULGULAR

Makroskopik görünüm: Kontrol grubu, sham grubu, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg ve 0.7 mg/kg'lık gruplarındaki flep canlılık oranları sırasıyla %69.2, %70.38, %67.28, %88.66, %92.16 ve %72.84 idi (Resim 3, 4, 5, 6, 7). Çalışma grubunda flep canlılık oranları göz önüne alındığında en etkin doz oranları çok etkiliden az etkilie doğru sırasıyla 0.5 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.7 mg/kg ve 0.1 mg/kg şeklindeydi. En etkin doz 0.5 mg/kg idi (Tablo 1).

Histopatolojik inceleme: Kontrol ve sham grubunda yaygın inflamasyonla birlikte kanama ve nekrotik alanlar görüldü. Fibroblastik proliferasyon ve yeniden damarlanma minimaldi. 0,1 mg/kg ve 0,7 mg/kg'lık flep grubunda da kontrol ve sham grubu ile benzer görüntüler vardı (Resim 8, 9). 0,3

mg/kg ve 0,5 mg/kg'lık flep grubunda ise nekrotik dokular ve inflamasyon daha azdı. Yeniden damar oluşumu ve dilate damar yapıları 0,1 ve 0,7 mg/kg'lık gruba göre oldukça fazlaydı. Kanama yoktu, fibroblastik proliferasyon ve makrofaj infiltrasyonu artmıştı. Çok sayıda dilate damarsal yapılar gözlemlendi (Resim 10, 11).



Resim 1- 6x2 cm'lik random flep



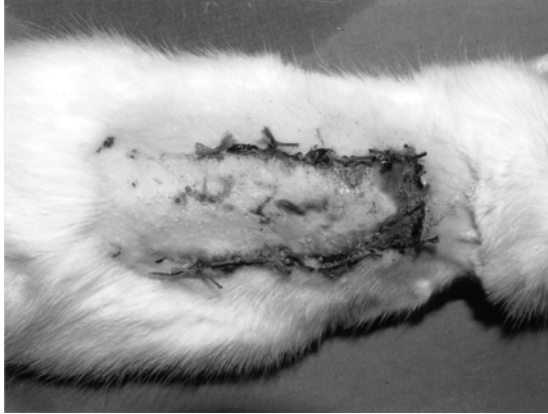
Resim 2- Flepin kuyruk kısmının altına topikal sildenafil sitrat uygulanması

Ratlar (n=5)	Kontrol (%)	Sham (%)	0,1 mg/kg (%)	0,3 mg/kg (%)	0,5 mg/kg (%)	0,7 mg/kg (%)
1	74.3	71.3	72.8	86.9	96.7	79.3
2	70.1	70.2	65.4	92.1	91.3	66.6
3	70.6	64.7	71.3	89.3	89.8	68.1
4	63.2	72.6	66.8	95.2	94.1	78.7
5	67.8	73.1	60.1	79.8	88.9	71.5
Ortalama	69.2±1.82	70.38±1.02	67.28±2.25	88.66±2.61	92.16±1.43	72.84±2.63
Flep canlılığı p değeri		p>0.05	p>0.05	p<0.0001	p<0.0001	p>0.05

Tablo 1. Fleplerde lokal olarak uygulanan sildenafil dozları, flep canlılık oranları ve istatistiksel analiz



Resim 3- Kontrol ve sham grubu-makroskopik görünüm



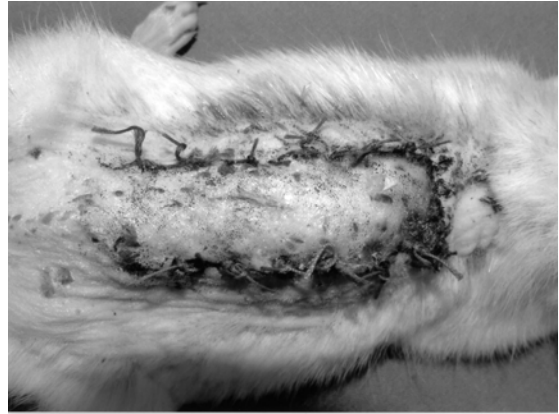
Resim 4- 0.1 mg/kg sildenafilitrathı flep-makroskopik görünüm



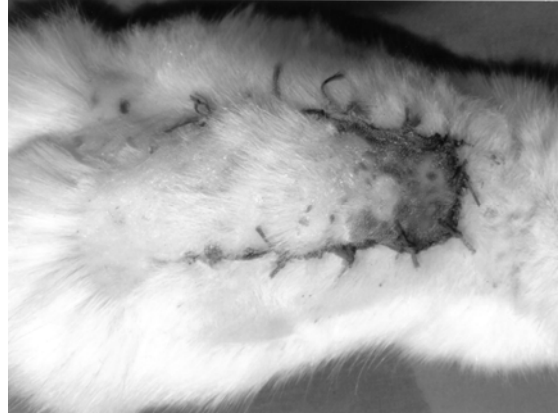
Resim 5- 0.3 mg/kg sildenafilitrathı flep-makroskopik görünüm

İstatistiksel analiz: İstatistiksel değerlendirmede 0,1 (%67.28±2.25) ve 0,7 mg/kg (%72.84±2.63) uygulanan gruplar ile kontrol (%69.2±1.82) ve sham (%70.38±1.05) grubundaki fleplerin can-

lılık oranları karşılaştırıldığında her ikisinin de kontrol ve sham grubuna benzer ortalamalara sahip oldukları görüldü. İstatistiksel açıdan aradaki fark anlamsızdı ($p>0.05$). İlginç olarak, 0.1 ve 0.7 mg/kg grubunda flep canlılıkları kontrol grubuna göre daha da azalmıştı. 0,3 (%88.66±2.61) ve 0,5 mg/kg (%92.16±1.43) uygulanan gruplar ise kontrol ve sham grubuna göre fleplerin canlılık oranları oldukça iyiydi ve istatistiksel olarak da ileri derecede anlamlıydı ($p<0.0001$). Sham grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo 1).



Resim 6- 0.5 mg/kg sildenafilitrathı flep-makroskopik görünüm

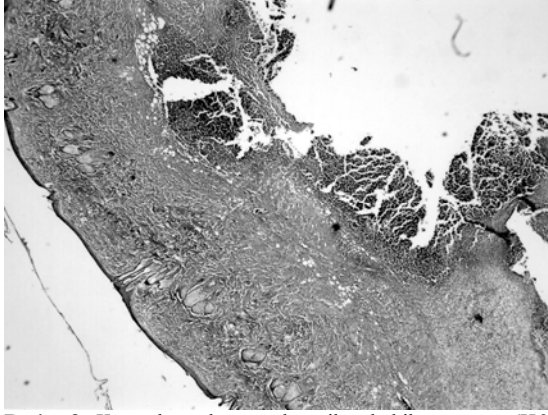


Resim 7- 0.7 mg/kg sildenafilitrathı flep-makroskopik görünüm

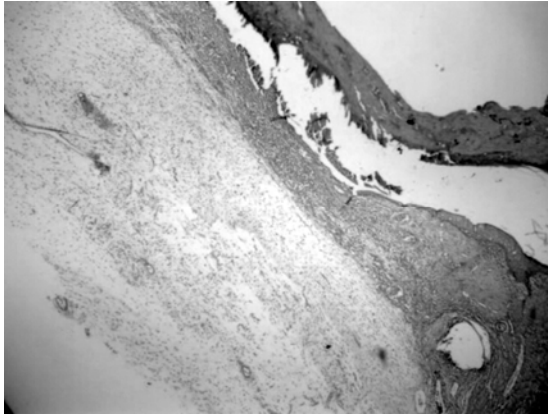
TARTIŞMA

Günümüzde halen flep uygulanması sonrası dokunun tamamen veya kısmi kaybı sıklıkla görülmektedir. Flepin tamamen nekroz olması nadir görülmekle birlikte, oluştuğunda ciddi morbiditeye neden olur. Flep canlılığını artırmak için çok deği-

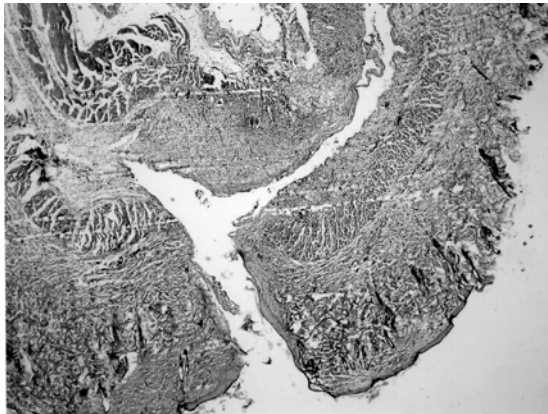
şik ajanlar kullanılmıştır. Parenteral ve topikal ajanlar kullanıldığında değişik derecelerde başarı oranları bildirilmiştir¹¹⁻¹⁵.



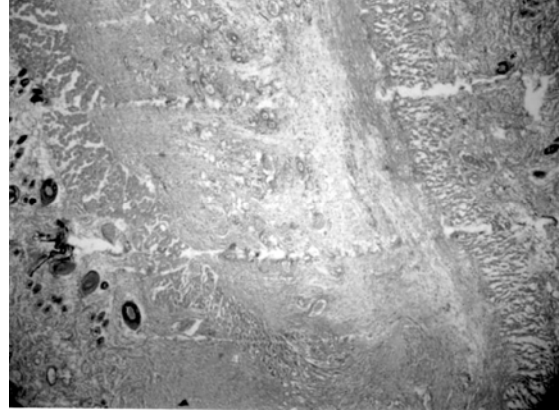
Resim 8- Kontrol ve sham grubu-mikroskopik görünüm (H&E, 4X)



Resim 9- 0.1 ve 0.7 mg/kg sildenafil sitratlı flep-mikroskopik görünüm (H&E, 4X)



Resim 10- 0.3 mg/kg sildenafil sitratlı flep-mikroskopik görünüm (H&E, 4X)



Resim 11- 0.5 mg/kg sildenafil sitratlı flep-mikroskopik görünüm (H&E, 4X)

Flepin nekrozuna, endotelial hücrelerin direkt hasar görmesine bağlı olarak perfüzyonun azalması ve iskemik dokuya yol açan intravasküler trombozis neden olmaktadır. Trombositlerin birbirleriyle yapışması ve endotel hasarı da damarların içinde trombosit oluşum riskini artırır⁶. Flep canlılığı ile ilgili diğer önemli bir görüş, damarsal yaralanmalardır. Flep pedikülünden uzak distal bölümlerde oluşan damar kesileri yalnızca distal bölümde nekroza neden olabilirler². Flep canlılığının tamamen korunabilmesi için flep pedikülündeki damarsal yapıların korunması gerekmektedir. Vazospazm; kanamaya, mekanik gerilmeye, soğuk, kan basıncının azalması ve kimyasal ajanlara bağlı vazokonstriksiyon sonucu oluşabilir¹⁶. Intravasküler tromboz, iske miyle birlikte uzamış vazospazm flepin nekrozuna neden olacaktır¹⁶.

Antiagregan ve vazodilatör olan aspirin flep canlılığını artırmak için çok sayıda çalışmada kullanılmıştır¹⁷⁻²¹. Aspirin siklooksijenaz enziminin irreversible bir inhibitörüdür. Bu enzim arasidonik asitten tromboxan A₂'nin sentezlenmesinde rol oynar. Tromboxan A₂ de trombosit agregasyonunun bir medyatörüdür. Tromboxan A₂ ve prostaglandin F₂ de aynı zamanda potent bir vazokonstriktördürler. Siklooksijenaz inhibisyonu bu bileşiklerin azalmasına neden olur, bunun sonucunda trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyon önlenmektedir¹⁸.

Sildenafil sitrat, PDE 5'in spesifik bir inhibitörüdür ve cGMP'ı artırır. Antianjinal ilaç çalışmaları esnasında 1980'lerde umulmayan bir yan etki olarak erkeklerde ereksiyonu artırdığı görülmüştür. Bu özelliğinden yararlanılarak halen günümüzde

erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Cinsel uyarı nitrik oksitin lokal seviyede artışına neden olmaktadır. Sildenafil sitrat PDE 5'i inhibe ederek korpus kavernozumdaki cGMP düzeyini artırır ve bu da vazodilatasyonu ve kan akımında artmaya neden olur. PDE 5 aynı zamanda daha düşük seviyede diğer dokularda da bulunmaktadır⁹. Trombositlerin trombüs oluşturmalarını inhibe eder ve arter ile venlerin dilatasyonuna neden olur¹⁰. Bu etkilerine bağlı olarak sildenafil çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. En yaygın kullanıldığı yerlerden biri vazodilatasyon amacıyla pulmoner hipertansiyondur²⁰. Antianjinal ve vazodilatör etkisi olduğu kadar kardiyovasküler yan etkisi de bulunmaktadır. Etkin bir vazodilatör etkisine rağmen, insanlarda miyokardiyal kontraktilitede artış veya aritmi gibi yan etkilerinde artış saptanmamıştır²². Sildenafil sitrat kullananlarda miyokardiyal infarktüs oranında değişiklik rapor edilmemiştir²³. Bununla birlikte klinik kullanımda hipotansif etkisine bağlı olarak oksijenasyonda azalma ve sistemik hipotansiyon, hayvan deneylerinde ise, sistemik aortik kan basıncında artma, sağ karotid ve segmental renal arterlerde maksimal velosite azalması görülmüştür²⁴.

Sildenafil sitratın flep canlılığının artırılmasındaki etkisinin araştırılması günümüzde yenidir. Nitekim Sarıfakioğlu ve ark. random fleplerde sildenafil sitratı ratlara oral olarak üç gruba vermişler. Birinci gruba 3 mg/kg/gün ve ikinci gruba 10 mg/kg/gün tek doz halinde, üçüncü gruba ise 10 mg/kg/gün iki doz halinde uygulamışlar, kontrol grubunda %71.6 canlılık varken birinci grupta %73, ikinci grupta %77.4 ve üçüncü grupta ise %83.3 canlılık oranları, oral yoldan en etkin dozun da günde iki doz halinde, 10 mg/kg olduğunu bildirmişlerdir²⁵.

Çalışmamız, lokal uygulanan sildenafil sitratın; hipotansif, antiagregan ve vazodilatör etkisinden yararlanarak, flep canlılığının korunmasında lokal etkinliğinin olup olmadığı ve etkin ise hangi doz aralığında en etkin olduğunu saptamak amacıyla yapıldı. Lokal yoldan flep altına uygulandığında 0.3 mg/kg'lık grupta flep canlılığı %88.66 iken 0.5 mg/kg'lık grupta %92.16 bulundu. Flep canlılığının artırılmasının sağlanması için lokal uyguladığımız sildenafil sitratın en etkin doz aralığının 0.3 ile 0.5 mg/kg arasında olduğu gösterdik ($p<0.0001$) (Tablo 1). En etkin doz ise 0.5 mg/kg

idi. Daha detaylı ve diğer ilaçlarla kombine çalışmaların da yapılması gerektiği göz önünde bulundurularak, sonuçta flep canlılığının artırılmasında sildenafil sitratın kullanılan etkin doz oranları klinik uygulamada da uygulanabilir düzeyde olduğu gözükmemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Ergun H, Cilingir MG, Apaydin I, et al:** The effect of dipyrone on survival of skin flaps. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 35: 19-22, 2001.
- 2- **Tellioglu AT, Uras KA, Yilmaz T, et al:** The effect of carnitine on random-pattern flap survival in rats. *Plast Reconstr Surg.* 108: 959-962, 2001.
- 3- **Davis RE, Wachholz JH, Jassir D, et al:** Comparison of topical anti-ischemic agents in the salvage of failing random pattern skin flaps in rats. *Arch Facial Plast Surg.* 1: 27-32, 1999.
- 4- **Kerrigan CL, Daniel RK:** Pharmacologic treatment of the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg.* 70: 541-549, 1982.
- 5- **Gürdal M, Kireççi S, Pirinççi N ve ark:** Greft ve flep tedavisinde doğal balın yara iyileşmesindeki etkisi. *Türk Üroloji Dergisi.* 29: 245-49, 2003.
- 6- **Huemer GM, Wechselberger G, Otto-Schoeller A, et al:** Improved dorsal random-pattern skin flap survival in rats with a topically applied combination of novamide and nicoboxil. *Plast Reconstr Surg.* 111: 1207-11, 2003.
- 7- **Corbin JD, Francis SH:** Cyclis GMP phosphodiesterase-5: Target of sildenafil. *J Biol Chem.* 274: 13729-32, 1999.
- 8- **Brock G:** Sildenafil Citrate (Viagra®). *Drugs Today (Barc).* 36: 125-34, 2000.
- 9- **Kendirli M, Miroğlu C:** Oral tedaviler: Sildenafil; in Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Çayan S, Usta MF, Kendirli M (eds): Erkek ve kadın cinsel sağlığı. 187-206, 2004.
- 10- **Li Z, Xi X, Gu M, et al:** A stimulatory role for cGMP-dependent protein kinase in platelet activation. *Cell.* 112: 77-86, 2003.
- 11- **Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT:** Efficacy of topical nitroglycerin for random pattern skin-flap salvage. *Plast Reconstr Surg.* 75: 847-52, 1985.
- 12- **Pratt MF:** Edmund Prince Fowler thesis. Evaluation of random skin flap survival in a porcine model. *Laryngoscope.* 106: 700-12, 1996.
- 13- **Pratt MF, Williams PB:** Pentoxifylline and acetylsalicylic acid in a pig random skin flap model. *J Otolaryngol.* 25: 393-8, 1996.
- 14- **Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M:** Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg.* 73: 943-8, 1984.
- 15- **Waters LM, Pearl RM, Macaulay RM:** A comparative analysis of the ability of five classes of pharmacological agents to augment skin flap survival in various models and species: An attempt to standardize skin flap research. *Ann Plast Surg.* 23: 117-22, 1989.
- 16- **Ueda K, Harii K:** Comparative study of topical vasodilating solutions. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 37: 201-7, 2003.

- 17- **Hanley SP, Bevan J, Cockbill SR et al:** Differential inhibition by low-dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet*. 1: 969-71, 1981.
 - 18- **Shalom A, Herbert M, Westreich M:** Effect of aspirin on random pattern flap survival in rats. *Eur J Plast Surg*. 23: 21-4, 2000.
 - 19- **Shalom A, Westreich M:** Effect of high dose and low dose aspirin on survival of random pattern flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 35: 117-21, 2001.
 - 20- **Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J et al:** Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation*. 108 (suppl II): 167-73, 2003.
 - 21- **Li X, Cooley BC:** Effect of anticoagulation and inhibition of platelet aggregation on arterial versus venous microvascular thrombosis. *Ann Plast Surg*. 35: 165-9, 1995.
 - 22- **Cremers B, Scheler M, Maack C et al:** Effects of sildenafil (Viagra) on human myocardial contractility, in vitro arrhythmias, and tension of internal mammaria arteries and saphenous veins. *J Cardiovasc Pharmacol*. 41: 734-43, 2003.
 - 23- **Mittleman MA, Glasser DB, Orazem J:** Clinical trials of sildenafil citrate (Viagra) demonstrate no increase in risk of myocardial infarction and cardiovascular death compared with placebo. *Int J Clin Pract*. 57: 597-600, 2003.
 - 24- **Serhatlioglu S, Kiris A, Kocakoc E et al:** Evaluation of the effects of sildenafil citrate (Viagra) on canine renal artery, carotid and aortic blood flow with the aid of color Doppler sonography. *Urol Int*. 71: 103-7, 2003.
 - 25- **Sarifakioglu N, Gokrem S, Ates L et al:** The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: An experimental study. *Br Assoc Plast Surg*. 57: 769-772, 2004.
- Teşekkür:** Çalışmamıza ilaç ve maddi katkılarından dolayı Fakko İlaç A.Ş.'ye teşekkür ederiz.