



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**  
**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ**

**SIÇANLARDA ROBERT MCFARLANE FLEBİ**  
**MODELİNDE APOCYNİN MADDESİNİN FLEP**  
**NEKROZU ENGELLEYİCİ ETKİSİ**

**Dr. Günay Güldoğuş**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2025**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**  
**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ**

**SIÇANLARDA ROBERT MCFARLANE FLEBİ**  
**MODELİNDE APOCYNİN MADDESİNİN FLEP**  
**NEKROZU ENGELLEYİCİ ETKİSİ**

**Dr. Günay Güldoğuş**

**Tez danışmanı: Dr. İlker Üşçetin**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2025**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince gerek bir hoca gerek bir abi olarak her zaman yanımda olan, engin tecrübelerini bizlerle paylaşmak için tüm çabalarını gösteren anlayışlı, sabrı ve desteğiyle her daim ilham kaynağım olan kıymetli tez danışmanım Op. Dr. İlker Üşçetin'e

Asistanlığım süresince hem hoca hem abla olarak her zaman yanımda olan üzerimde çok büyük emeği olan bana bu mesleği sevdiren canım hocam Prof. Dr Özlem Çolak'a Eğitim hayatımda bana rehberlik eden ve yol gösteren canım teyzem Prof. Dr Dilber Çağlar ve canım arkadaşlarım Doç.Dr Berrin Erok ve Doç.Dr Ezgi Aktaş'a.

Asistanlığım boyunca bana destek olan, emek veren bilgi ve deneyimleri ile yolumu aydınlatan tüm uzmanlarıma ve kıdemlilerime teşekkür ederim. İsimlerini tek tek sayamasam da hepsinin emeği ve desteği benim için çok kıymetli ve unutulmazdır.

Asistanlık eğitimimde beş yıl boyunca omuz omuza, aynı heyecanı ve tutkuyu paylaşarak birlikte yürüdüğümüz eş kıdemlerim Dr Poyraz Düzgün ve Dr Caner Ali İlhan'a bu süreç boyunca sundukları samimi dostluk, karşılıklı destek ve birlikte büyüttüğümüz güzel anılar için minnettarım. Onlarsız bu yolculuk kesinlikle bu kadar anlamlı olmazdı.

Bu süreçte benden sonra gelen ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm değerli meslektaşlarıma da teşekkür ederim. Onlarla geçirdiğimiz zaman, karşılıklı öğrenme ve gelişim açısından benim için çok kıymetli ve değerliydi.

Asistanlık hayatım boyunca iyi günde kötü günde hep yanımda olan canım arkadaşlarım Ece, Yeliz, Hande ve Durmuş'a

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her aşamasında sevgilerini ve desteklerini üzerimden eksik etmeyen annem ve babam başta olmak üzere tüm aileme ve her zaman en büyük hayali benim doktor olduğumu görmek olan sevgili dedeme de en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın en kıymetli yol arkadaşı, en büyük destekcim, her anımda yanımda olan sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma, Apocynin'in antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin flep nekrozu üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Flep nekrozu, rekonstrüktif cerrahinin en önemli komplikasyonlarından biri olup iskemi-reperfüzyon hasarı ile ilişkilidir. Bu çalışma, Apocynin'in inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres üzerindeki potansiyel düzenleyici rolünü araştırarak flep sağkalımını iyileştirici etkilerini ortaya koymayı hedeflemektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu deneysel çalışmada, 250-500 gram arasında değişen 24 adet Sprague Dawley cinsi sıçan kullanılmış ve rastgele olarak üç gruba ayrılmıştır: Kontrol Grubu, Serum Fizyolojik Grubu ve Apocynin Grubu. Deney hayvanlarına kaudal bazlı McFarlane flep modeli uygulanmış ve Apocynin grubuna flep kaldırıldıktan sonra intraperitoneal Apocynin uygulanmıştır. Postoperatif 7. günün sonunda flep sağkalım oranları, nekroz alanları ve histopatolojik bulgular değerlendirilmiştir. Histopatolojik incelemelerde ödem, fibrozis, granülasyon dokusu, ülser varlığı, nötrofil yoğunluğu, mikrovasküler yoğunluk, apoptotik hücre varlığı ve kalsifikasyon analiz edilmiş, istatistiksel analizler ANOVA ve Fisher's Freeman Halton Exact Testi ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Apocynin uygulanan grupta, flep nekrozu oranları kontrol ve serum fizyolojik grupları ile benzer bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Bununla birlikte, histopatolojik analizlerde Apocynin'in inflamatuvar yanıtı baskıladığı tespit edilmiştir. Apocynin grubunda, ödem ve nötrofil infiltrasyonu belirgin şekilde azalmış ( $p=0.000$  ve  $p=0.005$ ) ve apoptotik hücre varlığı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p=0.001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmanın bulguları, Apocynin'in inflamasyonu ve oksidatif stresi baskılayarak hücresel düzeyde koruyucu etkiler sağlayabileceğini ancak flep nekrozunu önlemede tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Apocynin'in flep sağkalımını üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak adına, farklı dozlar ve uygulama yöntemleri ile daha kapsamlı çalışmalar gereklidir. Gelecekte, Apocynin'in anjiyogenik ajanlarla kombine edilerek flep sağkalımını iyileştirici potansiyelinin araştırılması önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Apocynin, Flep Nekrozu, İskemi-Reperfüzyon Hasarı, Antioksidan, İnflamasyon, Mikrovasküler Yoğunluk



## ABSTRACT

**Objective:** This study aims to evaluate the effects of Apocynin's antioxidant and anti-inflammatory properties on flap necrosis. Flap necrosis is one of the most significant complications in reconstructive surgery and is associated with ischemia-reperfusion injury. This study seeks to investigate the potential regulatory role of Apocynin on inflammatory response and oxidative stress, with the objective of elucidating its protective effects on flap survival.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 24 Sprague Dawley rats weighing between 250-500 grams were randomly assigned to three groups: Control Group, Saline Group, and Apocynin Group. A caudal-based McFarlane flap model was applied to all animals, and the Apocynin Group received intraperitoneal Apocynin administration following flap elevation. On postoperative day 7, flap survival rates, necrotic areas, and histopathological findings were evaluated. Histopathological examinations included assessments of edema, fibrosis, granulation tissue, ulcer presence, neutrophil density, microvascular density, apoptotic cell presence, and calcification. Statistical analyses were conducted using ANOVA and Fisher's Freeman Halton Exact Test.

**Results:** The rate of flap necrosis in the Apocynin group was comparable to that of the control and saline groups, with no statistically significant difference observed ( $p>0.05$ ). However, histopathological analyses demonstrated that Apocynin suppressed the inflammatory response. Specifically, edema and neutrophil infiltration were significantly reduced in the Apocynin group ( $p=0.000$  and  $p=0.005$ , respectively), and apoptotic cell presence was significantly lower ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** The findings of this study suggest that Apocynin exerts cytoprotective effects by suppressing inflammation and oxidative stress; however, it is not sufficient on its own to prevent flap necrosis. Further comprehensive studies incorporating different dosages and application methods are necessary to better understand the effects of Apocynin on flap survival. Future research should explore the potential benefits of combining Apocynin with angiogenic agents to enhance flap viability.

**Keywords:** Apocynin, Flap Necrosis, Ischemia-Reperfusion Injury, Antioxidant, Inflammation, Microvascular Density



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	ix
TABLO LİSTESİ .....	x
ŞEKİL LİSTESİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Flep Tanımı.....	4
2.2. Tarihçe .....	5
2.3. Flep Sınıflandırılması.....	6
2.3.1. Deri Fleplerin İçeriğine Göre Sınıflandırılması .....	9
2.3.2. Deri Fleplerin Dolaşıma Göre Sınıflandırılması .....	15
2.3.3. Fleplerin Hareketlerine Göre Sınıflandırılması.....	17
2.4. Flep Fizyoloji .....	19
2.5. Flep Kaldırılması Sonrasında Flepte Meydana Gelen Değişiklikler.....	21
2.6. Flep Sağkalımını Arttıran Yöntem Ve Farmakolojik Ajanlar .....	23
2.6.1. Cerrahi Geciktirme Yöntemleri.....	23
2.6.2. Farmakolojik Ajanlar.....	24
2.7. Apocynin'in Özellikleri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Cerrahi Yöntem .....	28
3.2. Çalışma Grupları .....	30
3.3. Deneyin Sonlandırılması .....	30
3.4. Değerlendirme Yöntemleri.....	31
3.4.1. Fleplerde Nekrotik ve Yaşayan Alanların (Topografik) Oranlarının Değerlendirilmesi.....	31
3.4.2. Histopatolojik inceleme.....	32
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	33
4. Bulgular .....	35
4.1. Flep Alanlarının Morfolojik Değerlendirilmesi .....	35
4.2. Histopatolojik Bulgular .....	40

5. TARTIŞMA .....	54
6. SONUÇLAR .....	58
6.1. Morfolojik Bulguların Değerlendirilmesi .....	58
6.2. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi .....	59
KAYNAKÇA .....	61



## KISALTMALAR VE SİMGELER

**ANOVA** : Tek Yönlü Varyans Analizi (Analysis of Variance)

**Apocynin** : NADPH Oksidaz Enzim İnhibitörü

**cm<sup>2</sup>** : Santimetrekaare

**HE** : Hematoksilen Eozin

**M ± SS** : Ortalama ± Standart Sapma

**min-max** : Minimum – Maksimum Değerler

**N** : Örneklem Büyüklüğü

**NADPH** : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

**p** : Anlamlılık Düzeyi

**SD** : Standart Sapma (Standard Deviation)

**SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences

**µm** : Mikrometre

**%** : Yüzde

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Ödem, Fibrozis, Granülasyon, Nötrofil Yoğunluğu ve Mikrovasküler Yoğunluk için Skorlama.....	32
<b>Tablo 2.</b> Ülser, Apoptotik Hücre ve Kalsifikasyon için Skorlama .....	33
<b>Tablo 3.</b> Flep Alanı, Nekroz Ve Canlı Alan Değerleri .....	36
<b>Tablo 4.</b> Çalışma Grupları Arasında Tek Yönlü ANOVA Analizi Sonuçları .....	40
<b>Tablo 5.</b> Histopatolojik Ölçüm Değerleri .....	41
<b>Tablo 6.</b> Gruplara Göre Ödem .....	43
<b>Tablo 7.</b> Gruplara Göre Fibrozis.....	44
<b>Tablo 8.</b> Gruplara Göre Granülasyon .....	45
<b>Tablo 9.</b> Gruplara Göre Ülser .....	46
<b>Tablo 10.</b> Gruplara Göre Nötrofil Yoğunluğu.....	47
<b>Tablo 11.</b> Gruplara Göre Mikrovasküler Yoğunluk .....	49
<b>Tablo 12.</b> Gruplara Göre Apoptotik Hücre .....	50
<b>Tablo 13.</b> Gruplara Göre Kalsifikasyon.....	51

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Derinin dolaşımı ve subdermal pleksus[25] .....	7
Şekil 2. Derinin dolaşımı(Koshima & Soeda, 1989) .....	9
Şekil 3. Mathes Nahai Kas Flep Sınıflaması [33].....	10
Şekil 4. Mathes-Nahai Fasyokutan Flep Sınıflaması.....	15
Şekil 5. Deri Fleplerinin Beslenmesine Göre Sınıflandırılması(34).....	16
Şekil 6. Image-J programı ile toplam flep alanının ölçümü .....	31
Şekil 7. Kontrol Grubu Flep Alanı, Nekroz Alanı ve Canlı Alan Değerleri .....	37
Şekil 8. Serum Fizyolojik Grubu Flep Alanı, Nekroz Alanı ve Canlı Alan Değerleri	38
Şekil 9. Apocynin Grubu Flep Alanı, Nekroz Alanı ve Canlı Alan Değerleri .....	39
Şekil 10. Ödem Düzeyi.....	43
Şekil 11. Fibrozis Düzeyi.....	44
Şekil 12. Granülasyon Düzeyi .....	45
Şekil 13. Ülser Düzeyi .....	46
Şekil 14. Nötrofil Yoğunluğu.....	48
Şekil 15. Mikrovasküler Yoğunluk .....	49
Şekil 16. Apoptotik Hücre.....	50
Şekil 17. Kalsifikasyon Varlığı .....	51
Şekil 18. Patoloji Sonucu Mikroskopik Ülser Görüntüsü.....	52
Şekil 19. Patoloji Sonucu Kalsifikasyon x 200 Büyütme .....	52
Şekil 20. Patoloji Sonucu Mikrovasküler Yoğunluk X 40 Büyütme .....	53
Şekil 21. Apocynin maddesi .....	27

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğumsal ya da sonradan gelişen doku kayıplarının onarımında, basit tekniklerden karmaşık cerrahi prosedürlere kadar uzanan geniş bir yaklaşım yelpazesi mevcuttur. Bu süreçte, primer onarım, sekonder iyileşme, deri greftleri ve flep cerrahisi gibi temel yöntemlerden başlanarak, defektin özelliklerine göre daha ileri rekonstrüktif teknikler uygulanmaktadır. Plastik ve rekonstrüktif cerrahide en önemli cerrahi yöntemlerden biri olan flepler, kanlanmasının korunması ve cerrahi başarı oranının artırılması açısından çeşitli teknik ve farmakolojik yaklaşımların araştırılmasını gerektirmektedir [1], [2].

Flep cerrahisi, özellikle geniş doku defektlerinin onarımında ve fonksiyonel rekonstrüksiyon süreçlerinde vazgeçilmez bir teknik olarak kabul edilmektedir. Ancak fleplerin sağkalım oranı, cerrahi teknik, vasküler anatomi, doku perfüzyonu ve sistemik faktörler gibi çeşitli etkenlere bağlıdır. İskemik komplikasyonlar ve flep nekrozu, rekonstrüktif cerrahinin en önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. İskemi-reperfüzyon hasarı, flebin distal segmentinde hipoksiye bağlı hücresel hasar ve inflamatuvar süreçleri tetikleyerek doku kaybına yol açabilmektedir. Bu durum, klinik pratiğe yansıyan uzun yatış süreleri, ek cerrahi girişim ihtiyacı ve tedavi maliyetlerinde artış gibi sonuçlar doğurmaktadır [3], [4].

Random paternli flepler, tasarım kolaylığı, doku uyumu ve operasyon süresini kısaltması gibi avantajları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Belirgin bir aksiyel vasküler patern gerektirmeksizin subdermal pleksustan beslenmeleri, bu fleplerin cerrahi planlamada esneklik sunmasını sağlamaktadır. Ancak özellikle distal segmentlerinin perfüzyonunun yetersiz olması, bu fleplerin en önemli dezavantajlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Random flep cerrahisinde uygun uzunluk/genişlik oranlarına dikkat edilmesine rağmen, distal uç kısımlarında nekroz gelişme riski her zaman mevcut olmaktadır [5].

Flep nekrozunu önlemek için cerrahi geciktirme (delay) yöntemi sıklıkla kullanılan bir teknik olsa da, ek bir cerrahi girişim gerektirmesi nedeniyle hasta morbiditesini artırabilmektedir [6], [7]. Bu nedenle, iskemik flep hasarını önlemeye

yönelik farmakolojik ajanların araştırılması ve etkinliğinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır [7]. Ortam sıcaklığını artıran uygulamalar, kalsiyum kanal blokerleri, periferik vazodilatörler, kan viskozitesini azaltan ajanlar, antitrombotik ve antikoagülan ilaçlar gibi birçok farmakolojik ajan, flep sağkalımını artırmak amacıyla hem klinik hem de deneysel çalışmalar kapsamında incelenmiştir (Wallmichrath vd., 2014; Aydın vd., 2021)

Son yıllarda, serbest radikal temizleyici ve antiinflamatuvar ajanlar üzerinde yapılan çalışmalar dikkat çekmektedir. Bu kapsamda, doğal bir asetofenon türevi olan Apocynin'in, oksidatif stres ve inflamasyonu düzenleme potansiyeli nedeniyle flep nekrozu üzerine etkilerinin araştırılması önemli bir konu haline gelmiştir. Apocynin (4-hidroksi-3-metoksi asetofenon), bitkisel kökenli bir bileşik olup antioksidan, antiinflamatuvar ve vasküler koruyucu özellikleri ile bilinmektedir. Apocynin, NADPH oksidaz enzim kompleksini inhibe ederek reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini baskılar ve böylece oksidatif stresin neden olduğu hücrel hasarı azaltır [8]. Bu özelliği sayesinde apocynin, çeşitli hastalıklarda ve doku hasarlarının iyileşme süreçlerinde potansiyel terapötik etkiler göstermektedir. Yapılan çalışmalar, serbest radikalleri nötralize etme ve inflamasyonu baskılama kapasitesi sayesinde Apocynin'in kardiyovasküler, nörolojik ve inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere birçok klinik alanda tedavi edici etki gösterebileceğini ortaya koymuştur [9], [10], [11], [12], [13].

Apocynin, doğal bir NADPH oksidaz inhibitörü olarak bilinen ve oksidatif stresin neden olduğu inflamatuvar süreçleri baskılayan bir bileşiktir. Özellikle iskemi-reperfüzyon hasarı gibi oksidatif stresin yoğun olduğu durumlarda, apocyninin koruyucu etkiler gösterdiği deneysel ve klinik çalışmalarla ortaya konmuştur [13]. Çeşitli araştırmalar, apocyninin serbest radikal üretimini engelleyerek inflamasyonu azalttığını ve vasküler yapıyı koruyarak dokuların iyileşme sürecine olumlu katkılar sunduğunu göstermektedir [14], [15]. Flap cerrahisinde en büyük sorunlardan biri olan distal iskemi ve buna bağlı gelişen nekroz sürecinde, apocyninin antioksidan kapasitesi sayesinde doku kaybını azaltabileceği düşünülmektedir. Savasky ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada, apocyninin vasküler kalsifikasyonun önlenmesinde etkili olduğu ve bu sayede dolaşımın iyileştirilmesine katkı sağladığı belirtilmiştir. Bu

bulgular ışığında, apocyninin flep sağ kalımını artırmada ve iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede potansiyel bir ajan olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma, Apocynin'in flep cerrahisinde iskemi-reperfüzyon hasarını engelleme ve flep sağkalımını artırma potansiyelinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Random paternli flep modelinde Apocynin uygulamasının histopatolojik ve klinik etkileri incelenerek, bu ajanın rekonstrüktif cerrahi pratiğinde kullanılabilirliği değerlendirilecektir. Bu bağlamda, Apocynin'in vasküler stabiliteye katkıları, inflamasyonu baskılama mekanizmaları ve flep nekrozunu önleyici etkileri araştırılarak, olası klinik uygulamaları için yeni veriler elde edilmesi hedeflenmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Flep Tanımı

Flep, kendine özgü arteriyel ve venöz kan dolaşımına sahip, bir verici bölgeden alıcı bir bölgeye transfer edilen çok katmanlı bir doku ünitesidir. Bu ünite; cilt, cilt altı yağ dokusu, fasya, kas, tendon ve kemik gibi farklı dokulardan birini ya da birkaçını içerebilir. Flep transferinde temel amaç, doku kaybının olduğu alanda onarım sağlamak, estetik ve fonksiyonel bütünlüğü geri kazandırmaktır. Bunun başarılabilmesi için, flebin kanlanması korunması ve dokuların beslenmesinin kesintisiz olarak devam etmesi gereklidir [16].

Flep cerrahisinin başarısını doğrudan etkileyen en önemli faktörlerden biri, flebin damar yapısının korunması ve dolaşımın sürdürülebilirliğidir. Flebin canlılığını sağlayan bu damarlar, ana besleyici yapı olan pedikül içerisinde yer alır. Pedikül, transfer edilen dokunun dolaşımını destekleyerek hem arteriyel kan akışını sağlar hem de venöz kanın geri dönüşünü düzenler. Bu özellik, flebin alıcı bölgede yaşayabilmesi için hayati öneme sahiptir. Damarların bütünlüğünün korunamaması, iskemiye ve doku nekrozuna yol açarak flebin başarısız olmasına neden olabilir.

Fleplerin cerrahi planlamasında ve sınıflandırılmasında en önemli kriterlerden biri kanlanma şeklidir. Bu doğrultuda flepler, random paternli, aksiyel paternli ve serbest flepler olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır. Random paternli flepler, subdermal pleksustan beslenen ve sınırlı bir kanlanma kapasitesine sahip olan fleplerdir. Bu özelliklerinden dolayı genellikle küçük ve orta boyutlu doku kayıplarının onarımında kullanılırlar. Öte yandan, aksiyel paternli flepler, spesifik bir arter ve vene bağlı oldukları için daha geniş bir kanlanma potansiyeline sahiptir. Bu tip flepler, daha büyük doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda önemli avantajlar sağlar. Daha ileri düzey cerrahi teknik gerektiren serbest flepler, verici bölgedeki pedikülden tamamen ayrılarak mikrovasküler anastomoz teknikleri kullanılarak alıcı bölgede yeniden damar bağlantıları oluşturulur. Bu yöntem, geniş ve kompleks doku kayıplarının onarımında vazgeçilmez bir seçenek olarak kabul edilir. Serbest flepler,

özellikle mikrocerrahi gerektiren durumlarda, örneğin büyük tümör rezeksiyonları veya ağır travmalardan sonra doku rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır [17].

Fleplerin klinik kullanımı, özellikle plastik ve rekonstrüktif cerrahi, travma sonrası doku kayıpları, onkolojik cerrahi ve kronik yara iyileşmesi gibi çeşitli alanlarda yaygın olarak görülmektedir. Doku entegrasyonu ve hayatta kalma oranları, flebin türüne, uygulanan cerrahi tekniklere ve alıcı bölgenin kanlanma durumuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, cerrahi planlamada doğru flep seçimi ve flebin vasküler yapısının korunması, cerrahi başarı açısından büyük önem taşımaktadır [18]

## 2.2. Tarihçe

Fleplerin plastik ve rekonstrüktif cerrahide kullanımı, M.Ö. 600'lü yıllara kadar uzanmaktadır. Hintli cerrah Sushruta'nın Sushruta Samhita adlı eserinde, alın flebiyle burun ve çevresindeki dokuların onarımını gerçekleştirdiği belirtilmiştir [19]. İlk flep uygulamaları, genellikle baş-boyun ve alt ekstremité bölgesindeki yaraların sekonder iyileşme sorunlarına yönelik geliştirilmiştir. Bu bölgelerde iyileşme zorluğu nedeniyle subdermal pleksustan beslenen random paternli flepler tercih edilmiştir [20]. 15.ve 16. yüzyıllarda, Tagliacozzi'nin yazdığı De Curtorum Chirurgia per Insitionem adlı eserinde, kol dokusunu kullanarak burun rekonstrüksiyonunun nasıl yapılacağı açıklanmıştır [19]. Ancak bu bilgi birikimi, 19. yüzyıla kadar büyük ölçüde unutulmuştur. Carpué, alın flebi kullanarak gerçekleştirdiği başarılı burun rekonstrüksiyonlarıyla flep cerrahisinde ilerlemenin yeniden başlamasına öncülük etmiştir.

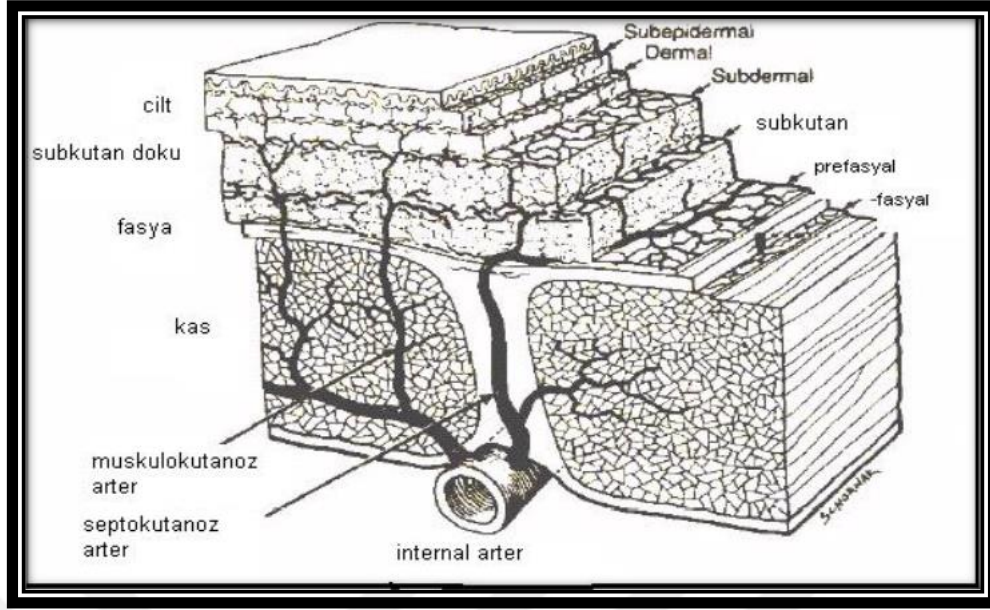
1906'da Tansini, latissimus dorsi kas-deri flebini tanımlamış ve kas temelli fleplerin kullanımını yaygınlaştırmıştır [21]. 1919 yılında Davis, aksiyel ve pediküllü fleplerin yanı sıra, farklı dokuları bir araya getiren kompozit flepleri tanımlamıştır [22]. Orta yüz ve alt yüz rekonstrüksiyonu için kullanılan temporalis flebi ise, deformiteye neden olan alın flebi yerine, 20. yüzyılda McGregor tarafından geliştirilmiştir [23]. 1973'te Daniel ve Taylor, mikroskop kullanarak gerçekleştirdikleri ilk serbest doku transferiyle mikrovasküler cerrahiye başlatmışlardır. Bu dönemde Cormack ve Lamberty, fasyokutan fleplerin anatomik prensiplerini açıklamış ve bunları sınıflandırmıştır. Aynı şekilde, Mathes ve Nahai, kas

fleplerini vasküler anatomi temelinde sistematik bir yaklaşımla sınıflandırmıştır [24]. 1987 yılında Taylor, kaynak damarlarının beslediği cilt adası olarak tanımlanan anjiozom kavramını tanıtmış ve vücudu 40 farklı anjiozom bölgesine ayırmıştır. Taylor ve Palmer, bu bölgelerde fleplere kan akışını sağlayan üç boyutlu damar ağlarını tarif etmişlerdir. Ayrıca, tibia defektlerinin tedavisinde vaskülarize fibula flebinin kullanılması, anjiozom kavramının klinik uygulamalarını göstermiştir [25], [26].

Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte fleplerin cerrahi uygulamaları sürekli gelişmiştir. Mikroskopik büyütme sistemleri, sütür materyallerindeki yenilikler ve süpermikrocerrahi teknikleri sayesinde perforatör flepler, serbest flepler olarak rekonstrüktif cerrahide daha yaygın bir kullanım alanı bulmuştur [27], [28].

### **2.3. Flep Sınıflandırılması**

1950'lere kadar tanımlanan fleplerin büyük çoğunluğu, random paternli fleplerin farklı türlerinden oluşuyordu. Bu nedenle, o dönemde fleplerin sınıflandırılması daha basit bir şekilde yapılabiliyordu. Flep cerrahisinin erken dönemlerinde, cilt dolaşımının longitudinal subdermal pleksusa dayandığı düşünülüyordu (Şekil 1). Ancak zamanla artan anatomik bilgi ve flep cerrahisindeki gelişmeler, fleplerin tüm çeşitlerini kapsayacak bir sınıflandırmanın yapılmasını zorlaştırmıştır [26].



Şekil 1. Derinin dolaşımı ve subdermal pleksus[25]

Flepler, vücutta yer alan farklı doku tiplerini (örneğin deri, kas, fasya, kemik ve tendon) içerebilir. Bu nedenle, flepler genellikle içerdiği doku tipine göre sınıflandırılır. Bunun yanı sıra, fleplerin dolaşımını sağlayan damar yapılarının özelliklerine göre de sınıflandırma yapılmaktadır. Ayrıca, flebin hedef dokunun konumuna göre uzak veya yakın olması da bu sınıflamada önemli bir kriterdir [29].

Genel olarak flepler aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırılmaktadır [26]:

a. İçeriğine Göre Sınıflandırma

- Deri flepleri
- Deri-fasya flepleri
- Fasya flepleri
- Deri-kas flepleri
- Kas flepleri
- Deri-kas-kemik flepleri
- Deri-kemik flepleri

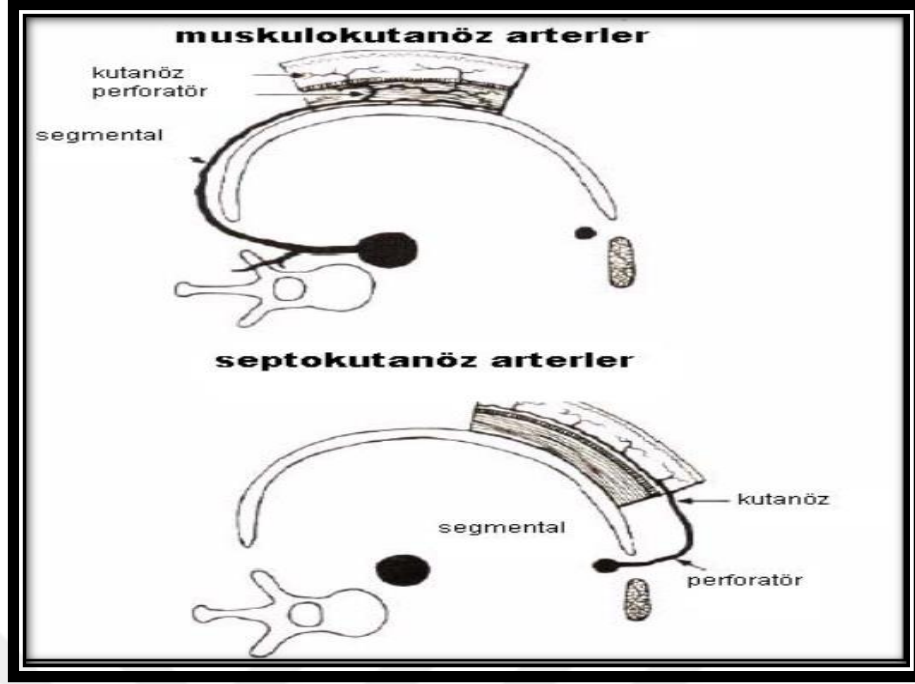
b. Defekt ile İlişkisine Göre Sınıflandırma

- Lokal flepler (Defektin hemen yanından alınarak taşınan flepler)
- Bölgesel flepler (Daha geniş bir alandan mobilize edilen flepler)

- Uzak flepler (Flep dokusunun vücudun farklı bir bölgesinden taşındığı flepler)
- c. Transfer Yöntemlerine Göre:
- İlerletme flepleri (Defekte doğru kaydırılarak yerleştirilen flepler)
  - Rotasyon flepleri (Döndürülerek taşınan flepler)
  - Transpozisyon flepleri (Bir bölgeden diğerine aktarılan flepler)
  - İnterpolasyon flepleri (Ara bir doku üzerinden defekt alanına taşınan flepler)
- d. Dolaşım Tipine Göre Sınıflandırma
- Aksiyel flepler (Belirli bir arter veya ven tarafından beslenen flepler)
  - Random paternli flepler (Belirli bir damar yapısına bağlı olmaksızın beslenen flepler)
- e. Özel Hazırlama Tekniklerine Göre Sınıflandırma
- Geciktirmeli flepler (Dolaşım adaptasyonu sağlamak amacıyla aşamalı olarak kaldırılan flepler)
  - Doku genişleticili flepler (Önceden genişletilmiş dokuların kullanıldığı flepler)

Bu sınıflamalar, fleplerin cerrahi planlama süreçlerinde uygun şekilde seçilmesini sağlamak amacıyla oluşturulmuştur. Flebin türü, kullanılan cerrahi teknik ve dolaşım özellikleri, başarı oranını doğrudan etkileyen faktörlerdir (Mavrogenis vd., 2019).

Fasyokutan sistem, bölgesel arterlerin perforatör dallarının, farklı kas grupları ya da kompartmanlar arasında yer alan fibröz septalardan geçen dallarını kapsar. Dokuların kan dolaşımı, segmental arterler, perforatör damarlar ve kutanöz arterler aracılığıyla sağlanır. Deri dolaşımının temel kaynağı, aorttan çıkan segmental arterlerdir. Muskulokutan perforatör damarlar geniş bir varyasyon gösterebilirken, direkt kutanöz ve septokutan pediküllerin yerleşimleri genellikle sabittir. Bu sabit pediküller, belirli fasyal veya fasyokutan fleplerin kaldırılmasında kullanılabilir.



Şekil 2. Derinin dolaşımı(Koshima & Soeda, 1989)

Segmental arterler, derin dokulardan yüzeyel tabakalara ilerlerken belirli bölgeleri (anjiyozomlar) besleyen bir vasküler ağ oluşturur. Bu damarlar, deri yüzeyine doğru ilerlerken çevredeki dokuları (örneğin kemik, fasya ve tendon) beslemek için dallar verir. Perforatör damarlar ise, segmental arter ile deri mikrodolaşımı arasındaki bağlantıyı kurar. Deriye ulaşma yollarına bağlı olarak perforatör damarlar, septokutan, muskulokutan ve direkt kutanöz olarak sınıflandırılır. Bu damarların bazıları kasların içinden geçerken, bazıları doğrudan ya da inter- veya intramusküler septalardan geçerek deriyle bağlantı kurar [30], [31].

Muskulokutan arterler, seyirleri sırasında geçtikleri kaslara çeşitli dallar verir ve daha sonra dermal pleksusa ulaşır. Random deri flepleri, deri ve değişen miktarda deri altı yağ dokusunu içerir ve intakt pedikül aracılığıyla muskulokutan damarlar tarafından beslenir. Direkt kutanöz damarlar ise yüzeyel bir planda ilerler ve deriyi doğrudan besleyen septokutan damarlar olarak adlandırılır [26].

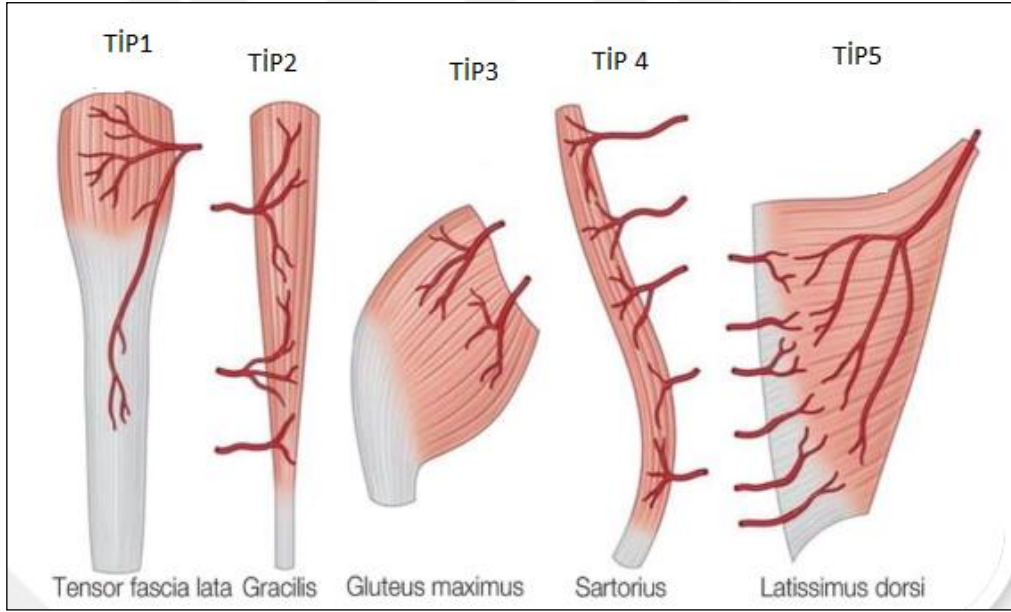
### 2.3.1. Fleplerin İçeriğine Göre Sınıflandırılması

Flepler, yalnızca deri ve subkutan dokudan oluşabileceği gibi, ek dokularla da desteklenebilir. Eğer bir flep deriyle birlikte kas dokusunu içeriyorsa muskulokutan

flep, fasya dokusunu içeriyorsa fasyokutan flep olarak adlandırılır. Örneğin, anterolateral uyluk flebi fasya dahil edilerek kaldırıldığında, bu flep bir fasyokutan flep olarak sınıflandırılabilir. Özetle, deri flepleri içeriklerine bağlı olarak osteokutan, fasyokutan veya muskulokutan flepler olarak ayrılmaktadır [32]

### 2.3.1.1. Muskulokutan ve Muskuler Flepler

Musküler flepler, Mathes ve Nahai tarafından 1981 yılında, kasların vasküler pedikülleri ile ilişkileri temel alınarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama, pedikül sayısı, boyutu ve kas içindeki damarların dağılımını dikkate alarak fleplerin cerrahi kullanımlarını daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır [33]. Kas/kas-deri flepleri, rekonstrüktif cerrahide geniş bir kullanım alanına sahiptir. Özellikle defekt bölgelerine kanlanmayı artırma, enfekte dokuları temizleme ve yumuşak doku onarımına katkı sağlama gibi avantajları bulunmaktadır. Kas/kas-deri flepleri, Mathes-Nahai sistemine göre beş gruba ayrılmaktadır (Şekil 3):



Şekil 3. Mathes Nahai Kas Flep Sınıflaması [33]

*Tip 1: Tek Vasküler Pedikül:* Bu gruptaki kaslar, tek bir ana vasküler pedikül tarafından beslenir. Flebin elevasyonu sırasında bu pedikül korunarak güvenle kaldırılabilir. Tek vasküler pedikül içeren kaslar, genellikle basit ve güvenilir flep seçenekleri sunar [34]. Örnek kaslar:

- M. Abductor pollicis brevis
- M. Abductor digiti minimi
- M. Tensor fascia latae
- M. Gastrocnemius

Tip 2: Dominant ve Minör Vasküler Pediküller: Bu tip kaslarda, bir ana (dominant) pedikül ve birden fazla küçük (minör) pedikül bulunur. Flebin elevasyonu sırasında minör pediküller kesilebilirken, dominant pedikül korunarak flep güvenle transfer edilebilir. Bu yapı, flebin esnekliğini artırarak cerrahi tekniklerin çeşitlendirilmesine olanak tanır [35]. Örnek kaslar:

- M. Gracilis
- M. Sternocleidomastoideus
- M. Soleus
- M. Trapezius

Tip 3: İki Dominant Pedikül: Bu gruptaki kaslar, iki farklı kaynaktan beslenen geniş çaplı dominant pediküllere sahiptir. Her iki pedikül de flebin kanlanmasını sağlayabildiğinden, herhangi biri korunarak güvenle flep kaldırılabilir. Bu özellik, özellikle büyük doku defektlerinin onarımında avantaj sağlamaktadır [34]. Örnek kaslar:

- M. Gluteus maximus
- M. Orbicularis oris
- M. Pectoralis minor
- M. Rectus abdominis
- M. Serratus anterior
- M. Temporalis

Tip 4: Segmental Vasküler Pediküller: Bu tip kaslarda, kas boyunca düzenli aralıklarla yerleşmiş segmental pediküller bulunur. Her segmental pedikül, kasın belirli bir bölümünü besler. Ancak çok sayıda pedikülün kesilmesi durumunda dolaşım bozulabilir ve nekroz gelişebilir. Bu nedenle, segmental vasküler pediküllü kasların flep olarak kullanımı dikkatli planlanmalıdır [35]. Örnek kaslar:

- M. Extensor digitorum longus
- M. Extensor hallucis longus
- M. Flexor digitorum longus
- M. Flexor hallucis longus
- M. Tibialis anterior
- M. Sartorius

Tip 5: Dominant ve Sekonder Segmental Pediküller: Bu kaslar, büyük bir dominant pedikülün yanı sıra, genellikle dominant pedikülün karşı tarafından giren küçük sekonder pedikülleri içerir. Dominant pedikül kesildiğinde, sekonder pediküller kasın dolaşımını sürdürebilir ve flebin beslenmesine katkı sağlar. Bu özellik, bu kasları cerrahi rekonstrüksiyon için son derece esnek ve güvenilir hale getirmektedir [35]. Örnek kaslar:

- M. Pectoralis major
- M. Latissimus dorsi

Mathes-Nahai sınıflaması, kas/kas-deri fleplerinin kanlanma özelliklerine göre gruplandırılmasını sağlayarak, cerrahların uygun flep seçimini yapmalarına rehberlik etmektedir. Flebin dolaşım paterninin bilinmesi, ameliyat sırasında kanlanma kaybını en aza indirerek, başarı oranlarını artırmaktadır. Kas flepleri, yumuşak doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda önemli bir rol oynar. Özellikle enfekte ve radyasyon hasarlı bölgelerde, yeterli kanlanmanın sağlanması için ideal seçenekler sunarlar. Ayrıca kas dokusunun esnekliği ve uyumu, bu fleplerin geniş bir kullanım alanına sahip olmasını sağlamaktadır [36], [37].

### **2.3.1.2. Fasyal ve Fasyokutan Flepler**

Deri fleplerinin dolaşımında derin fasya düzeyindeki vasküler yapıların öneminin anlaşılmasıyla, fleplere derin fasyanın dahil edilerek elevasyonu yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Bu yaklaşım, fleplerin kanlanmasını artırarak başarı oranlarını önemli ölçüde yükseltmiştir. Fasyokutan fleplerin vasküler kaynakları genellikle muskulokutan perforatörler veya majör arterlerin septokutan dallarıdır [33], [38]. Mathes ve Nahai, fasyokutan flepleri pediküllerinin özelliklerine göre üç ana tipe ayırmıştır [33]:

Tip A - Direkt Kutanöz Pedikül: Direkt kutanöz pediküllü flepler, derin fasyanın altından geçen ve doğrudan deri altına ulaşan damarlar tarafından beslenen flep tipleridir. Bu fleplerin pedikülü, derin fasyanın altında ilerleyerek yüzeye doğru dallanır ve flebin aksı boyunca uzandığı için aksiyel flep kategorisine girer [33]. Pedikülün aksiyel bir yapıya sahip olması, kan akışının düzenli ve güvenilir olmasını sağlayarak, flebin hayatta kalma oranını artırır. Direkt kutanöz pedikül içeren flepler, cerrahi rekonstrüksiyonda geniş kullanım alanlarına sahiptir. Güçlü kanlanmaları sayesinde özellikle yüz, baş-boyun bölgesi ve ekstremitelerde sıkça tercih edilmektedirler. Bu flepler, hem primer hem de sekonder rekonstrüksiyonlarda doku kayıplarının kapatılması ve fonksiyonel iyileşme sağlanması amacıyla kullanılır. Örnek Flepler (Taylor & Palmer, 1987):

- Nazolabial flep: Burun, dudak ve yanak defektlerinin onarımında sıkça kullanılır. Kanlanması güvenilir olup, yüz rekonstrüksiyonunda yaygın bir tercihtir.
- Alın flebi: Burun ve orbital bölge rekonstrüksiyonlarında kullanılan önemli bir fleptir. Özellikle burun kanadı ve dorsum defektlerinin onarımında yaygın olarak tercih edilir.
- Deltapektoral flep: Baş-boyun bölgesi rekonstrüksiyonlarında kullanılan güvenilir bir flep türüdür. Özellikle farengeal ve trakeal defektlerin onarımında tercih edilir.
- Superfisyel temporal fasya flebi: Baş-boyun bölgesinde, özellikle göz kapağı ve yüz rekonstrüksiyonlarında kullanılır. Esnek yapısı sayesinde fonksiyonel ve estetik olarak başarılı sonuçlar sunar (Taylor & Palmer, 1987).

Tip B - Septokutanöz Pedikül: Septokutanöz pediküllü flepler, majör kas grupları arasındaki fibröz septalar boyunca ilerleyen septokutanöz damarlar tarafından beslenen flep tipleridir. Bu damarlar, derin arterlerden dallanarak cilt seviyesine ulaşır ve flebin dolaşımını sağlar. Septokutanöz fleplerin vasküler yapıları, kas dokusuna bağımlı olmadan doğrudan cildi besleyen damarlardan oluştuğu için daha öngörülebilir bir kanlanma modeline sahiptirler [33], [39]. Bu flepler, stabil damar anatomileri ve güvenilir kanlanma paternleri nedeniyle rekonstrüktif cerrahide yaygın olarak tercih edilmektedir. Özellikle kas dokusunun

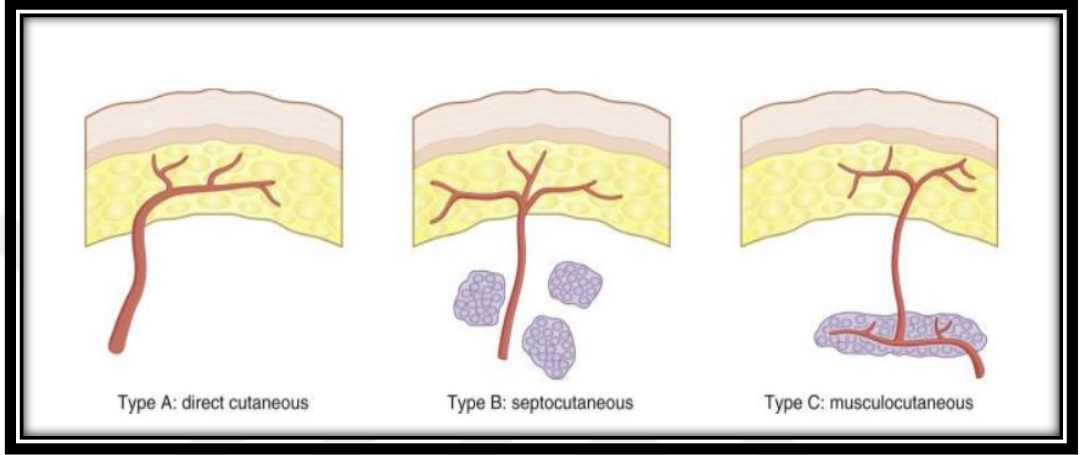
korunmasının istendiği durumlarda, yani kaslar kayıplarının minimize edilmesi gereken olgularda avantaj sağlamaktadır. Örnek Flepler [38]:

- Radial önkol flebi: El ve önkol defektlerinin kapatılmasında en sık kullanılan fleplerden biridir. İnce yapısı ve uzun pedikülü sayesinde yüz, dil ve el rekonstrüksiyonlarında tercih edilir.
- Posterior interosseöz arter flebi. Önkol bölgesinde, özellikle distal el defektlerinin kapatılmasında kullanılır. Minimal donör saha morbiditesi sunar, çünkü majör vasküler yapıların korunmasını sağlar.
- Lateral kol flebi: Kol ve önkol defektlerinin kapatılmasında kullanılır. Kas bağımsız bir flep olması nedeniyle yumuşak doku kaybını en aza indirir.

*Tip C - Muskulokutanöz Pedikül:* Muskulokutanöz pediküllü flepler, deri ve derin fasya dolaşımının muskulokutan perforatör damarlar tarafından sağlandığı flep tipleridir. Kas içinden geçen perforatör damarlar, hem deri hem de fasya katmanlarını besleyerek flebin canlılığını sürdürmesini sağlar. Bu flepler, perforatör fleplerin temel modelini oluşturmakta olup, geniş hareket kabiliyeti ve esneklik sunmaları nedeniyle rekonstrüktif cerrahide sıkça kullanılmaktadır [40], [18]. Muskulokutanöz fleplerin en önemli avantajlarından biri, mikrocerrahiye anastomoz edilebilmeleri sayesinde geniş doku defektlerinin onarımında kullanılabilmesidir. Büyük hacimli yumuşak doku kayıplarında, hem hacim kazandırmak hem de sağlam bir kan dolaşımı sağlamak için ideal bir seçenektir. Örnek Flepler [38]:

- Anterolateral uyluk (ALT) flebi: Geniş yumuşak doku kayıplarının onarımında sıkça tercih edilir. Uzun pedikülü ve büyük doku hacmi sağlaması nedeniyle baş-boyun ve ekstremiteler rekonstrüksiyonlarında kullanılır.
- Derin inferior epigastrik arter perforatör (DIEP) flebi: Meme rekonstrüksiyonlarında yaygın olarak kullanılır. Kas dokusunu koruyarak, yalnızca perforatör damarlarla beslenen deri ve yağ dokusunun transferini sağlar.
- Torakodorsal arter perforatör (TDAP) flebi: Gövde ve üst ekstremiteler rekonstrüksiyonlarında kullanılan güvenilir bir fleptir. İnce yapısı ve iyi vaskülarizasyonu nedeniyle çeşitli rekonstrüktif uygulamalarda tercih edilir.

Fasyokutan flepler, modern rekonstrüktif cerrahinin temel taşlarından biridir. Farklı pedikül tipleri sayesinde çok çeşitli doku kayıplarının onarılmasında kullanılabilirler. Her bir flep tipi, belirli anatomik bölgeler ve klinik gereksinimler için özelleştirilmiş çözümler sunar [41]. Mathes ve Nahai tarafından yapılan sınıflandırma, cerrahların doğru flep seçimi yapmalarına rehberlik ederek cerrahi sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır [42].

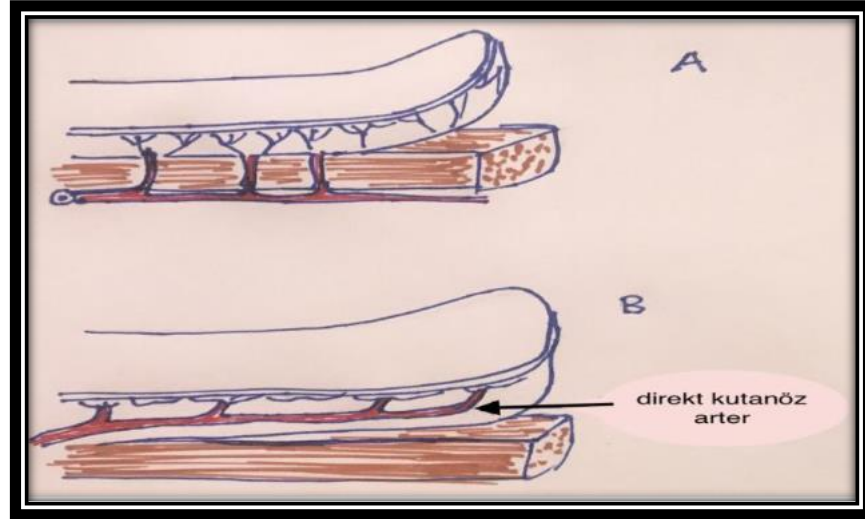


Şekil 4. Mathes-Nahai Fasyokutan Flep Sınıflaması

### 2.3.2. Deri Fleplerin Dolaşıma Göre Sınıflandırılması

Fleplerin beslenmesi iki ana dolaşım mekanizması üzerinden gerçekleşir. Eğer bir flebin vasküler kaynağı belirli bir arterle ilişkilendirilemiyorsa, bu tür flepler random flep olarak adlandırılır. Literatürde tanımlanan birçok flep bu kategoriye girer. Buna karşılık, vasküler kaynağı bilinen bir arter tarafından beslenen flepler ise aksiyel flep olarak tanımlanır. Kas flepleri, bu gruba örnek olarak verilebilir [42]

McGregor ve Morgan, flepleri dolaşım paternlerine göre random flepler ve aksiyel flepler şeklinde iki ana gruba ayırarak sınıflandırmışlardır [18] (Şekil 3).



Şekil 5. Deri Fleplerinin Beslenmesine Göre Sınıflandırılması(34)

### 2.3.2.1. Random Paternli (Rastgele Tasarlanan ) Deri Flepler

Random paternli deri fleplerinin beslenmesi, tanımlanmış bir arteriyovenöz sistem üzerinden değil, flep tabanındaki dermal ve subdermal pleksusların muskulokutan ya da perforatör arterlerden gelen dallar aracılığıyla sağlanır. Bu fleplerde belirli bir arter pedikülü bulunmaz ve kanlanma, flebin geniş tabanına yayılmış damar ağları sayesinde gerçekleşir. Flep tasarımında uzunluk ve genişlik arasındaki oran önemlidir; çünkü bu oran vasküler dolaşımı doğrudan etkiler. Özellikle alt ekstremitelerde gibi kanlanmanın sınırlı olduğu bölgelerde, flebin uzunluğunun genişliğine oranı 1:1 oranını aşmamalıdır. Buna karşın, yüz bölgesi gibi zengin vasküler ağı olan bölgelerde, bu oran 3:1 veya 4:1 düzeylerine çıkabilir ve nekroz riski olmadan güvenle uygulanabilir [43].

Random paternli fleplerin temel kanlanması, dermal ve subdermal vasküler pleksuslar yoluyla sağlanır. Bu pleksuslar, beslenme yetersizliği durumunda kollateral dolaşımın devreye girmesi sayesinde esneklik kazandırır. Ancak, anatomik bölgeler arasında farklılık gösteren kanlanma özellikleri, flep tasarımında dikkat edilmesi gereken önemli faktörlerdendir. Örneğin, yüz bölgesi yüksek vasküler yoğunluğa sahip olduğu için daha geniş random fleplerin kullanılmasına olanak tanır. Buna karşın, alt ekstremitelerde gibi bölgelerde vasküler ağ daha sınırlı olduğundan daha konservatif bir tasarım gereklidir. Bu nedenle, random paternli fleplerin uygulanacağı bölgenin kanlanma potansiyeli ve anatomik özellikleri, cerrahi planlamada belirleyici bir rol oynar [39].

### **2.3.2.2. Aksiyel Tasarımlı (Arteriyel) Deri Flepleri**

Aksiyel tasarımlı deri flepleri, belirli bir anatomik angiozom sistemiyle ilişkili olarak tasarlanır. Bu fleplerin beslenmesi, spesifik bir artere dayandığı için random fleplere kıyasla çok daha güvenilirdir. Flebin tasarımında, ilgili arterin seyri dikkate alınır ve bu arterin desteklediği vasküler alan boyunca flep hazırlanır. Bu flepler, yüksek vasküler güvenilirlikleri nedeniyle uzunluk ve genişlik oranının 5:1 veya 6:1 seviyelerine kadar çıkmasına imkan tanır [44]. Vasküler beslenme:Aksiyel fleplerin proksimal kısmı, doğrudan kutanöz arterden kanlanırken, distal kısmı random fleplere benzer şekilde subdermal pleksuslardan destek alır. Böylece, hem arteriyel hem de kollateral dolaşım sistemleri flebin yaşamını destekler [39].Tasarım ve kullanım:Aksiyel flepler, yarımada, ada ve serbest flepler olarak hazırlanabilir. Yarımada flepler, pedikülün tam kesilmediği ve flebin çevre dokularla kısmi bağlantısının korunduğu yöntemle hazırlanır. Ada flepler ise pedikül dışında çevresel bağlantıların tamamen kesilmesiyle oluşturulur ve tam mobilite sağlar. Serbest flepler ise mikrocerrahi tekniklerle yeni bir vasküler yatağa transfer edilir.

### **2.3.3. Fleplerin Hareketlerine Göre Sınıflandırılması**

Flepler, hareket mekanizmalarına göre farklı kategorilere ayrılmaktadır. Flep cerrahisinde hareket tipleri, cerrahi planlamayı doğrudan etkileyen önemli faktörlerden biridir. Flebin hareket kabiliyetine göre sınıflandırılması, transfer edilen dokunun esneklik derecesini, kanlanma özelliklerini ve verici alanın kapatılabilirliğini belirlemeye yardımcı olmaktadır. Genel olarak, flepler hareket mekanizmalarına göre bir eksen etrafında hareket eden flepler ve ilerletme flepleri olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

#### **2.3.3.1. Bir Eksen Etrafında Hareket Eden Flepler**

Bir eksen etrafında hareket eden flepler, komşu dokulardan mobilize edilerek belirli bir eksende döndürülmesi veya kaydırılmasıyla oluşturulur. Bu flepler, kanlanmaları korunarak transfer edilen dokuların, anatomik bölgelere adaptasyonunu kolaylaştırır ve cerrahi planlamada geniş kullanım alanı sunar. Bu grupta yer alan başlıca flep türleri rotasyon flepleri ve transpozisyon flepleridir. Rotasyon flepleri, defektin komşuluğundaki dokuların dairesel bir hareketle rotasyonel olarak taşınmasıyla oluşturulan flepler olup, defekt ile yarım daire oluşturacak şekilde

planlanır. Flebin rotasyon kabiliyetini artırmak amacıyla uç kısmına back-cut insizyonu eklenebilir veya Burrow tarafından tanımlanan üçgen bir doku eksizyonu uygulanabilir. Ancak, pedikülün aşırı daraltılması, kanlanmanın bozulmasına neden olabileceğinden dikkatli bir cerrahi teknik gerektirmektedir. Flebin defekti kapatabilmesi için, rotasyon flebinin oluşturduğu yarım dairenin çapının, defekt uzunluğunun en az 4 ila 5 katı kadar olması önerilmektedir. Verici alan, cerrahi tercihe bağlı olarak primer kapatma veya deri grefti ile onarılabilir [45], [46].

Transpozisyon flepleri ise komşu dokuların belirli bir ekseninde kaydırılmasıyla oluşturulan, dörtgen şeklinde tasarlanan flepler olup, defektin üzerine yanlara doğru hareket ettirilerek taşınır. Bu flepler, genellikle iyi vaskülarize bölgelerde kullanılır ve komşu dokuların optimal şekilde mobilize edilmesini sağlar. Özellikle yüz, boyun ve ekstremitte bölgesinde yaygın olarak tercih edilen bu fleplerin verici alanı, çoğunlukla deri grefti ile kapatılır; ancak primer kapatma da belirli vakalarda mümkün olabilmektedir.

### **2.3.3.2. İlerletme Flepleri**

İlerletme flepleri, herhangi bir rotasyon veya lateral hareket olmaksızın, doğrudan defektin üzerine doğru ilerletilmesiyle oluşturulan fleplerdir. Flebin ilerletilmesi, derinin doğal elastikiyeti ve mobilitesinden yararlanılarak gerçekleştirilir. Bu fleplerin en önemli avantajı, minimal doku kaybı ile rekonstrüksiyon sağlamaları ve iyi kanlanma özelliklerine sahip olmalarıdır. Tek pediküllü ilerletme flepleri, doku elastikiyeti kullanılarak doğrudan ilerletme işleminin gerçekleştirildiği flep türleridir. Kare veya dikdörtgen formunda planlanan bu flepler, üç kenarından serbest bırakılarak yalnızca taban kısmı intakt kalacak şekilde mobilize edilir. Flebin ilerletilmesini kolaylaştırmak amacıyla, taban kısmına Burrow üçgenleri eklenerek esneklik artırılabilir. Bipediküllü ilerletme flepleri, defektin uzun eksenine paralel yapılan kesiler ile oluşturulan ve her iki uçtan serbest bırakılarak yanlara doğru ilerletilen fleplerdir. Bu flepler, uzun ve dar defektlerin kapatılmasında etkili bir yöntem olup, genellikle verici alanın deri grefti ile onarılması gerekmektedir. V-Y ilerletme flepleri, V şeklinde yapılan bir insizyon ile oluşturulan, tabanı intakt bırakılarak defektin distal kısmına doğru ilerletilen fleplerdir. Transfer sonrasında donör saha Y şeklinde yeniden yapılandırılarak kapatılır. Bu teknik, özellikle parmak

ucu rekonstrüksiyonları gibi küçük ancak fonksiyonel öneme sahip bölgelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ek olarak, bazı ada flepler, donör alanın primer olarak kapatılmasına olanak tanıyacak şekilde V-Y ilerletme prensibi ile tasarlanabilmektedir[47], [48]

Fleplerin hareket tiplerine göre sınıflandırılması, cerrahi planlama sürecinde optimal flep seçimini kolaylaştırarak operasyonun başarısını doğrudan etkilemektedir. Rotasyon ve transpozisyon flepleri, komşu dokuların belirli bir ekseninde döndürülerek veya kaydırılarak transfer edilmesini sağlarken, ilerletme flepleri, herhangi bir lateral hareket olmaksızın doğrudan defekt alanına yönlendirilir. Her bir flep türü, anatomik bölgeye, defekt büyüklüğüne ve cerrahi gereksinimlere göre farklı avantajlar sunmaktadır. Cerrahin doğru flep seçimi yapması, doku hayatta kalım oranlarını artırarak fonksiyonel ve estetik başarıyı doğrudan belirlemektedir. Bu nedenle, flep cerrahisinde doğru teknik ve tasarım prensiplerinin uygulanması, rekonstrüktif cerrahinin temel gerekliliklerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

#### **2.4. Flep Fizyoloji**

Flep cerrahisi sırasında oluşturulan bir cilt flebi, normal doku bütünlüğü korunmuş cilde kıyasla çeşitli fizyolojik stres faktörlerine maruz kalmaktadır. Bu stres faktörleri, lokal doku travması, nörovasküler desteğin azalması ve flebin beslenmesinde meydana gelen değişiklikler ile ilişkilidir. Flebin cerrahi olarak kaldırılması, arteriyel giriş ve venöz dönüş yollarının kısmen veya tamamen değişmesine neden olarak doku hipoksisi ve metabolik adaptasyon süreçlerini başlatmaktadır. Flebin sağlıklı bir şekilde yaşayabilmesi, yalnızca anatomik ve fizyolojik özelliklerine değil, aynı zamanda derinin verdiği kutanöz yanıtı da bağlıdır.

Deri, termoregülasyon, koruma ve duyu olmak üzere üç temel fizyolojik fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonların sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için deriye özgü kan akımının korunması büyük önem taşımaktadır. Derinin vaskülarizasyonu, muskulokutan, direkt kutanöz ve septokutan damarlar aracılığıyla sağlanmaktadır. Literatürde, içinde yer alan beş ayrı vasküler pleksus tanımlanmıştır [49], [50], [51]:

- Dermal vasküler pleksus
- Subdermal vasküler pleksus

- Subkutan vasküler pleksus
- Prefasyal vasküler pleksus
- Subfasyal vasküler pleksus.

Bu vasküler ağlar, flebin hayatta kalmasını sağlayan başlıca kan akımı kaynaklarını oluşturur. Flebin dolaşım dinamikleri, bu pleksuslar arasındaki kan akımı ve kollateral dolaşım mekanizmaları ile yakından ilişkilidir.

Deri, kan akım hızını artırıp azaltarak termoregülasyon ve hemostazi sağlamaktadır. Normal koşullarda deriye ulaşan kan akımı, minimum ihtiyacın yaklaşık 10 katı düzeyindedir. Bu esneklik, sıcaklık değişiklikleri, metabolik gereksinimler ve çevresel faktörlere bağlı olarak derideki vasküler yanıtın düzenlenmesine olanak tanır. Sıcaklık artışında vazodilatasyon yoluyla kan akımı hızlanırken, soğukta vazokonstriksiyon ile yavaşlamaktadır. Retiküler dermiste yer alan kapiller ağ ve arteriyoller, sfinkter görevi görerek hipoksi veya artan metabolik ihtiyaç durumlarında gevşer ve kan akışını artırır. Bunun yanı sıra, papiller dermisteki arteriyovenöz şantlar bir ağ oluşturarak termoregülasyon ve hemodinamik dengeyi düzenler.

Kan akımı dinamiklerinin düzenlenmesi, otonom sinir sistemi ve humoral faktörlerin etkisiyle gerçekleşmektedir. Arteriyoller, otonom sinir sisteminin norepinefrin ve asetilkolin sekresyonuna yanıt vererek preşant kapiller işlevi görmektedir. Bu mekanizma, sistemik kan basıncı değişikliklerine ve sıcaklık dalgalanmalarına bağlı olarak lokal kan akımının düzenlenmesini sağlar [52].

Kutanöz kan akımı, sistemik ve lokal mekanizmalar tarafından kontrol edilmektedir. Sistemik düzenleme, temel olarak sinirsel kontrol mekanizmalarına dayanmakta olup, sempatik sinir lifleri bu süreçte kritik bir rol üstlenmektedir. Alfa adrenerjik sinir lifleri vazokonstriksiyonu, beta adrenerjik lifler ise vazodilatasyonu sağlamaktadır. Düz kas tonusu, bu mekanizmalar aracılığıyla düzenlenmekte olup kan akışının sürekliliği ve basınç değişimlerine adaptasyonu bu sistemler sayesinde gerçekleştirilmektedir.

Humoral düzenleme ise sistemik vazoaktif maddeler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Epinefrin ve norepinefrin, adrenerjik reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon etkisi göstermektedir. Ayrıca tromboksan A<sub>2</sub>, prostaglandin F<sub>2α</sub>

ve serotonin gibi moleküller de güçlü vazokonstrüktör ajanlar olarak görev yapmaktadır. Buna karşın, prostaglandin E1 (PGE1), prostasiklin (PGI2), histamin, bradikinin ve lökotrienler (C4 ve D4) ise vazodilatör etki göstererek flebin kanlanmasını artırmakta ve doku oksijenasyonunu desteklemektedir [53].

## **2.5. Flep Kaldırılması Sonrasında Flepte Meydana Gelen Değişiklikler**

Flep cerrahisi sonrası, flebin beslediği anjiyozom bölgesinde bir dizi fizyolojik ve hemodinamik değişiklik meydana gelmektedir. Travmatik süreçle birlikte gelişen hipoksi ve inflamatuvar yanıt, flepte vasküler yapının yeniden düzenlenmesine yol açarak damar sayısında artışa neden olmaktadır. Bu süreçte, özellikle choke anastomozların açılması flebin perfüzyon kapasitesini artırarak vasküler adaptasyonun hızlanmasını sağlamaktadır [52].

Flep elevasyonunu takiben, ilk altı saat içinde arteriyel kan akımında belirgin bir azalma gözlenmektedir. Bu durum, flebin iskemiye maruz kalmasına neden olmakta ve sempatik sinir sisteminin aktive olmasıyla vazokonstriktör mediyatörlerin salınımı artmaktadır. Ancak bu etki 12 ila 24 saat içinde katekolamin depolarının tükenmesiyle birlikte son bulmaktadır. Flep, ilk 6-12 saat içinde yeterli perfüzyonu sağlayamazsa hipoksik stres giderek artmakta ve doku nekrozu kaçınılmaz hale gelmektedir. Kan akımı, postoperatif üçüncü günden itibaren artış göstermekte ve yedinci gün itibarıyla plato seviyesine ulaşmaktadır. On dördüncü güne kadar ise belirgin bir hemodinamik değişiklik gözlenmemektedir [54].

Flebin proksimal bölgesinde kan akımı ilk hafta boyunca %80 ila %100 arasında değişiklik gösterirken, flebin distal kesiminde bu oran postoperatif birinci günde %18, yedinci günde %65 ve on ikinci günde %72 seviyelerine kadar çıkmaktadır [55]. Flep cerrahisi sonrası gelişen iskemik süreç, dokuların anaerobik metabolizmaya yönelmesine neden olmaktadır. Bu metabolik adaptasyon, flebin distal kısmında daha belirgin hale gelmekte ve ATP, glukoz ile oksijen seviyelerinde azalmaya yol açmaktadır. Buna karşılık, laktat ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) düzeylerinde belirgin bir artış gözlenmektedir [56].

Cerrahi sonrası kan akımı yaklaşık 13 saat boyunca yetersiz kalırsa, hücresel düzeyde ATP bağımlı iyon kanallarında bozulmalar meydana gelmektedir. Özellikle sodyum-potasyum (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ve sodyum-kalsiyum (Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>) kanallarının dengesi

bozulmakta ve hücre içinde sodyum ve kalsiyum birikimine bağlı olarak endotel hücrelerinde ödem gelişmektedir. Endotel hasarının artmasıyla birlikte inflamatuvar süreç tetiklenmekte ve bu durum nötrofillerin dokuya infiltrasyonunu hızlandırmaktadır. Bu aşamada serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi, inflamasyonu daha da şiddetlendirmekte ve kapiller lümen çapının daralmasına neden olarak kan akımında daha ileri düzeyde bir azalmaya yol açmaktadır [57]. Yapılan çalışmalar, nötrofil inhibitörleri ve antioksidan bileşiklerin kullanılmasıyla serbest radikallerin etkisinin azaltılabileceğini ve flebin iskemiye bağlı nekroz oranlarının düşürülebileceğini göstermektedir [58].

İskemik süreç boyunca ATP parçalanma ürünleri, belirli enzimatik mekanizmalar aracılığıyla süperoksit ( $O_2^-$ ) radikallerine dönüşmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, bu radikallerin neden olduğu hücre hasarı azaltmada kritik bir rol oynamaktadır. Ancak, yapılan deneysel çalışmalar, akut iskemiye maruz kalan fleplerin distal bölgelerinde SOD seviyelerinin düşük olduğunu ve bu durumun oksidatif stresi daha da artırdığını ortaya koymuştur. Süperoksit radikallerinin aşırı birikimi, yüksek derecede reaktif ve sitotoksik etkilere sahip olup hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır.

İskemiye bağlı olarak gelişen serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve inflamatuvar süreç, endotel hasarını ilerleterek vasküler bütünlüğü bozmaktadır. Endotelyal hücrelerde oluşan hasarın bir sonucu olarak, subintimal kollajen lifleri açığa çıkmakta ve platelet agregasyonu artarak trombus oluşumunu tetiklemektedir. Buna ek olarak, tromboksan  $A_2$  ( $TXA_2$ ), serotonin ve substans P gibi vazoaaktif mediyatörlerin salınımı, vazokonstriksiyonun şiddetlenmesine ve trombojenik aktivitenin artmasına yol açmaktadır. Endotelde meydana gelen geçirgenlik artışı, histamin, bradikinin ve prostaglandinler gibi vazodilatör bileşiklerin salınımı ile ekstravasküler sıvı geçişini hızlandırmakta ve sonuç olarak interstisyel ödem ile hücre içi sıvı birikimi gelişmektedir. Bunun sonucunda flebin kanlanması daha da bozulmakta ve doku hasarı derinleşmektedir. Hücresel düzeyde ise serbest radikallerin tetiklediği lipid peroksidasyonu, hücre membran bütünlüğünü bozarak hücre homeostazı ciddi şekilde etkilemektedir. Bu süreçte malondialdehid (MDA) ve dien konjugatlarının birikimi oksidatif stresin belirteçleri olarak değerlendirilmektedir. Hücre içi iyon dengesinin bozulmasıyla birlikte  $Ca^{2+}$  seviyelerinin artışı,

mitokondriyal zarın geçirgenliğini artırmakta ve mitokondriyal fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. Mitokondriyal membran şişmesi sonucunda oksidatif fosforilasyon süreci bozulmakta, dış membran bütünlüğü kaybolmakta ve pro-apoptotik faktörlerden biri olan sitokrom C, sitoplazmaya salınarak hücre ölüm sürecini başlatmaktadır [54], [57], [58].

## **2.6. Flep Sağkalımını Arttıran Yöntem Ve Farmakolojik Ajanlar**

Flep cerrahisinde başarıyı etkileyen en önemli faktörler arasında uygun flep tipinin seçimi, sistemik hemodinamik parametrelerin optimizasyonu, enfeksiyon kontrolü, yeterli perfüzyonun sağlanması ve postoperatif dönemde titiz bir takip sürecinin yürütülmesi yer almaktadır. Bu süreçte, flebin cerrahi teknikle doğru bir şekilde diseke edilmesi kadar, postoperatif bakım ve vasküler desteğin korunması da sağkalımı belirleyen temel unsurlardandır. Ayrıca, vücut sıcaklığı, arteriyel basınç gibi hemodinamik değişkenlerin düzenlenmesi ve vazokonstriktör etkili nikotin gibi maddelerin kullanımının önlenmesi, flep perfüzyonunu olumlu yönde etkileyen stratejiler arasında yer almaktadır [59], [60].

### **2.6.1. Cerrahi Geciktirme Yöntemleri**

Flep sağkalımını artırmak amacıyla kullanılan yöntemlerden biri de cerrahi ve vasküler geciktirme teknikleridir. Bu yöntemler, flebin beslenmesini artırarak iskemiye karşı direncini güçlendirmeyi amaçlamaktadır. Cerrahi geciktirme yöntemi, genellikle iki veya üç aşamalı bir cerrahi süreci içermektedir. İlk aşamada, flep kısmen kaldırılarak kanlanma dinamiklerinin yeniden düzenlenmesi sağlanır. Bu aşamada gelişen hipoksiye karşı adaptasyon süreci, flebin iskemiye karşı daha dirençli hale gelmesini destekler [61].

Vasküler geciktirme, dominant arterle beslenen fleplerin bu arterlerinden birinin bağlanması veya embolizasyonu ile gerçekleştirilmektedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, geciktirme işlemi sonrası vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) ekspresyonunun arttığını ve bu durumun anjiyogenezi hızlandırarak flep sağkalımını olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Cerrahi geciktirme yönteminin etkinliği, flepte bulunan "choke" damarların fonksiyonlarını aktive etmesine ve vasküler adaptasyon süreçlerini hızlandırmasına dayanmaktadır. Ancak, bu yöntem ek bir cerrahi girişim gerektirdiği için hem hasta

açısından hem de cerrah açısından her zaman ilk tercih edilen yöntem olmamaktadır [60], [62].

### **2.6.2. Farmakolojik Ajanlar**

Flep cerrahisi sürecinde oksijenizasyonun artırılması ve vasküler bütünlüğün korunması, nekroz riskini en aza indirmek için kritik önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılarak flep sağkalımı desteklenmeye çalışılmaktadır.

**Steroidler:** Steroidlerin antiinflamatuvar etkileri ve lizozomal membran stabilizasyon mekanizmaları, flep cerrahisinde uzun süredir araştırılan konular arasındadır. Yapılan çalışmalarda, steroidlerin ödem oluşumunu azalttığı, oksijen difüzyonunu artırdığı ve vasküler tromboz riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak, bu ajanların immünosupresif etkileri nedeniyle enfeksiyon riskini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [63], [64].

**Dekstran-40:** Mikrocerrahi sonrası flep sağkalımını artırmada etkili olduğu gösterilen dekstran-40, trombosit agregasyonunu azaltarak vasküler tıkanıklık riskini düşürmektedir. Aynı zamanda, kanın viskozitesini azaltarak distal uçlarda kan akışını iyileştirmektedir. Bununla birlikte, aşırı sıvı yüklenmesi ve pulmoner ödem gibi komplikasyonlara yol açabileceği için özellikle yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır [64], [65].

**Antikoagülanlar:** Serbest flep cerrahisinde sıklıkla kullanılan heparin, random paternli fleplerin sağkalımını artırmadaki etkinliği açısından tartışmalıdır. Ancak, klopidogrel ve aspirin gibi antitrombosit ajanların flep perfüzyonunu artırdığı ve sağkalım oranlarını yükselttiği bildirilmektedir. Aspirin'in antiagregan etkisi nedeniyle, serbest flep operasyonlarından sonra yaygın olarak tercih edilen ajanlardan biri olduğu bilinmektedir.

**Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF):** VEGF, hipoksik koşullar altında fibroblastlar tarafından salgılanan ve anjiyogenezi hızlandıran önemli bir büyüme faktörüdür. Flep distalindeki kan akışını artırarak dokuların oksijenlenmesini ve beslenmesini iyileştirmektedir. Hem topikal hem de sistemik uygulamaları üzerinde yapılan çalışmalar, VEGF'nin fleplerin hayatta kalma sürecine olumlu katkı sunduğunu göstermektedir [66], [64].

Botulinum Toksin-B: Deneysel çalışmalar, botulinum toksin-B'nin preoperatif uygulandığında arteriyel çapı genişlettiğini ve flebin kan akımını artırdığını ortaya koymuştur. Bu etkiler, özellikle mikrocerrahi anastomozlarının başarısını artırmada önemli bir potansiyel sunmaktadır [64].

Hirudoid: Heparine benzer yapıya sahip olup, mikrodamarlar üzerinde vazodilatasyon sağlayarak kan akışını artırmaktadır [67].

İloprost: Prostaglandin I2 analogu olup, random paternli fleplerde sağkalımı artırıcı etkiler gösterebilmektedir [64].

Flep cerrahisinde sağkalımı artırmaya yönelik uygulamalar, hastanın genel klinik durumu, flebin büyüklüğü ve cerrahi teknik gibi faktörler doğrultusunda belirlenmelidir. Hem cerrahi geciktirme yöntemleri hem de farmakolojik ajanlar, yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ışığında flebin hayatta kalma oranlarını artırmada başarılı sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte, her yöntemin uygulanabilirliği değerlendirilirken olası komplikasyonlar ve yan etkiler dikkate alınmalı, hasta bazlı risk-fayda analizi titizlikle yapılmalıdır. Flep sağkalımını artırmaya yönelik kullanılan yöntemler, cerrahi prosedürün başarısını doğrudan etkilemektedir. Doğru tekniklerin uygulanması, uygun farmakolojik ajanların seçimi ve sistemik faktörlerin optimize edilmesi, rekonstrüktif cerrahinin başarılı sonuçlar vermesi açısından büyük önem taşımaktadır.

## 2.7. Apocynin'in Özellikleri

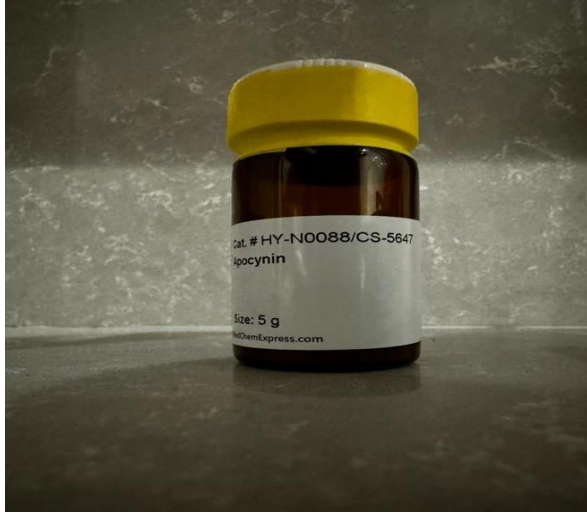
Apocynin, moleküler ağırlığı 166,17 g olan, 115 °C'de eriyen ve suda iğne şeklinde kristaller oluşturan bir asetofenon türevidir (Şekil 21). Kimyasal yapısı nedeniyle, hafif vanilyayı andıran karakteristik bir kokuya sahiptir. İlk olarak Apocynum cannabinum (Kanada keneviri) bitkisinin köklerinden izole edilen bu bileşik, geleneksel tıpta kardiyovasküler rahatsızlıklar ve ödem tedavisinde uzun yıllar kullanılmıştır. Apocynin'in farmakolojik özellikleri üzerine yapılan araştırmalar, bu bileşiğin Hindistan, Pakistan, Nepal ve Tibet'in dağlık bölgelerinde yetişen Picrorhiza kurroa (Scrofulariaceae familyası) bitkisinin köklerinden de izole edildiğini ortaya koymuştur. Bu bitki üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, bağışıklık sistemini modüle eden aktif bileşenlerin varlığını ortaya koymuş ve apocynin'in anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri ile ilişkili biyolojik aktivitelerini desteklemiştir [68].

Apocynin, in vivo ortamda biyolojik olarak aktif formu olan dimer diapocynin'e dönüşerek etkisini göstermektedir. Bu dönüşüm, miyeloperoksidaz enzimlerinin katalizör rolü üstlendiği biyokimyasal süreçler sonucunda gerçekleşmektedir. Apocynin'in dimerizasyonu için hidrojen peroksit ve miyeloperoksidaz enzimlerinin etkileşimi sonucu serbest radikallerin oluşması gerekmektedir. Bu süreç sonunda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini baskılayan aktif diapocynin dimerleri meydana gelmektedir [69].

Biyotransformasyon sürecinde oluşan apocynin dimerleri, esas olarak hepatik (karaciğer) metabolizmaya uğrayarak vücuttan atılmaktadır. Bu süreçte oksidatif denge ve enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, apocynin'in farmakolojik etkilerini belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır. Apocynin, fagositik ve fagositik olmayan hücrelerde NADPH oksidaz (NOX) enzim kompleksini inhibe ederek antioksidan ve anti-inflamatuar özellikler sergilemektedir. NOX enziminin baskılanması, özellikle p47phox protein alt biriminin hücre membranına translokasyonunun engellenmesi yoluyla gerçekleşmektedir. Bu mekanizma sonucunda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi azalmakta ve oksidatif stresin zararlı etkileri hafifletilmektedir [62], [70].

Apocynin'in antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri, kardiyovasküler, sinir sistemi, endokrin ve inflamatuvar hastalıklar gibi birçok patolojik durumda potansiyel terapötik fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, iskemi-reperfüzyon hasarında da koruyucu etkilere sahip olduğu öne sürülmektedir. Bu nedenle, apocynin nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz, diyabetik komplikasyonlar ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili diğer klinik durumlarda alternatif bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir [16], [62], [69]

Apocynin, güçlü antioksidan, anti-inflamatuar ve NOX enzim inhibisyonuna bağlı oksidatif stres azaltıcı etkileri sayesinde geniş bir farmakolojik etki yelpazesine sahiptir. Metabolik aktivasyonu sonucunda oluşan diapocynin dimerleri, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu baskılayarak hücrel hasarı önlemekte ve doku koruyucu özellikler sergilemektedir.



Şekil 21. Apocynin maddesi

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan deneyleri Etik Kurulu'ndan 22.07.2024 tarihli ve 2024-27-1 nolu onay alınarak, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan deneyleri laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Güç analizi (power analiz) yapılmasını takiben, deney hayvanı olarak ağırlıkları 250-500 gr arasında değişen 24 adet Sprague Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanları, oda ısısında ortalama 22-24°C sıcaklıkta, ışıkları 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde havalandırması bulunan bir odada, tek tek ayrı kafeslerde barındırılmıştır. Çalışma süresince sıçanlara standart sıçan yemi ve içerisinde analjezik ilaç (parasetamol) bulunan musluk suyu verilmiştir.

Çalışmada, sıçanlara Robert McFarlane random paternli flep modeli uygulanarak Apocynin'in flep nekrozu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Deney grupları üçe ayrılmış olup, Kontrol Grubu (n=8), Serum Fizyolojik Grubu (n=8) ve Apocynin Grubu (n=8) olmak üzere toplam 24 sıçan değerlendirmeye alınmıştır. Apocynin grubundaki hayvanlara flep kaldırıldıktan sonra intraperitoneal olarak Apocynin uygulanmıştır.

Flep nekrozunu karşılaştırma amacıyla, yaşayan ve nekroz olan alanların oranı değerlendirilmiş ve histopatolojik incelemelerde ödem, fibrozis, granülasyon dokusu oluşumu, ülser varlığı, nötrofil yoğunluğu, mikrovasküler yoğunluk, apoptotik hücre varlığı ve kalsifikasyon varlığı değerlendirme parametreleri olarak kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda, sıçanlardan doku örnekleri alınarak histopatolojik ve istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Cerrahi Yöntem

Deney hayvanlarının cerrahi işlemi öncesinde, anestezi sağlamak amacıyla sıçanlara intraperitoneal olarak 5 mg/kg xylazine (Ketalar® 50 mg/mL) ve 35 mg/kg ketamin (Basilazin® %2 25 mL) uygulanmıştır. Anestezi sonrası sıçanların sırt bölgesindeki flep alanları elektrikli tıraş makinesi ile temizlenmiş ve operasyon alanına yatırılmıştır.

Deney protokolüne uygun olarak, sıçanların sırtında belirlenen anatomik referans noktaları (posterior iliak çıkıntılar) dikkate alınarak, ortalama 3×9 cm boyutlarında kaudal pediküllü dorsal Robert McFarlane sıçan deri flebi oluşturulmuştur. Daha sonra, flep alanı 3×3 cm'lik üç eşit bölgeye ayrılarak işaretlenmiştir (Şekil 11).



Şekil 11 Flep tasarımı, kaldırılması ve sutureasyonu

Cerrahi işlem sırasında, operasyon bölgesi povidon iyodin ile antiseptik olarak hazırlanmış ve steril örtüleme işlemi yapılmıştır. Flepler, deri altındaki panniculus carnosus kasını da içerecek şekilde, sırt kasları üzerindeki gevşek avasküler planda dikkatlice serbestleştirilerek kaldırılmıştır. Ardından, flepler tekrar anatomik yerine yerleştirilmiş ve 4/0 prolene sutureler kullanılarak dikilmiştir. Operasyon sonrası bölge

serum fizyolojik ile yıkanarak temizlenmiş, sıçanlar anesteziden uyanmaları için gözlem altına alınmıştır. Postoperatif süreçte, deneklerin birbirlerine zarar vermesini önlemek amacıyla her biri ayrı kafeslerde takip edilmiştir.

### 3.2. Çalışma Grupları

#### 1) Grup 1: Kontrol Grubu (n:8)

İntraperitoneal anestezi ve steril örtünmeyi takiben, distal bazlı ortalama 3×9 cm'lik standart McFarlane flebi, panniculus carnosus'u içerecek şekilde kaldırıldı ve 4/0 prolent suture ile tekrar cerrahi alana adapte edildi. Cerrahi işlem sonrası 1 hafta boyunca herhangi bir farmakolojik ajan uygulanmadan takip edildi.

#### 2) Grup 2: Serum Fizyolojik Grubu (n:8)

İntraperitoneal anestezi ve steril örtünmeyi takiben, distal bazlı ortalama 3×9 cm'lik standart McFarlane flebi, panniculus carnosus'u içerecek şekilde kaldırıldı ve 4/0 prolent suture ile tekrar cerrahi alana adapte edildi. Cerrahi işlem sonrası 1 hafta boyunca intraperitoneal olarak günlük serum fizyolojik (0.9% NaCl) uygulanarak takip edilen grup.

#### 3) Grup 3: Apocynin Grubu (n:8)

İntraperitoneal anestezi ve steril örtünmeyi takiben, distal bazlı ortalama 3×9 cm'lik standart McFarlane flebi, panniculus carnosus'u içerecek şekilde kaldırıldı ve 4/0 prolent suture ile tekrar cerrahi alana adapte edildi. Cerrahi işlem sonrası 1 hafta süresince günlük 20 mg/kg Apocynin intraperitoneal olarak uygulanarak takip edilen grup [71], [72]

Bu çalışma grupları doğrultusunda, flep sağkalım oranları, histopatolojik değişiklikler ve inflamatuvar yanıtlar karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

### 3.3. Deneyin Sonlandırılması

Literatürde yapılan deneysel çalışmalarda, flep yaşayabilirliğinin değerlendirilmesi operasyon sonrası 5. ve 10. günler arasında fleplerde meydana gelen değişikliklerin incelenmesiyle gerçekleştirilmektedir [73], [74]. Bu çalışmada ise, deneyin sonlandırılması, histopatolojik örneklerin alınması ve nekroz oranlarının değerlendirilmesi amacıyla operasyon sonrası 7. günde gerçekleştirilmiştir.

Bu süreçte, flep bölgesinin fotoğraflama işlemi yapılarak makroskobik değerlendirme tamamlanmış ve doku örnekleri alınmıştır. Deney hayvanları, yüksek doz anestezi uygulanarak sakrifiye edilmiş, ardından flep dokuları histopatolojik analizler için uygun şekilde saklanmıştır.

### 3.4. Değerlendirme Yöntemleri

#### 3.4.1. Fleplerde Nekrotik ve Yaşayan Alanların (Topografik) Oranlarının Değerlendirilmesi

Deneyin sonlandırılmasından önce, tüm sıçanların flep bölgeleri standart referans ölçeği kullanılarak fotoğraflandı. Fotoğraflar, bilgisayara aktarılarak Image-J yazılımı aracılığıyla analiz edildi. Program kullanılarak, flebin canlı doku alanı, toplam flep alanı ve nekroze olmuş doku alanı hesaplanarak nekroz oranları belirlendi.

Alan hesaplamalarında, ölçüm standartlarını sağlamak amacıyla kalibre edilmiş bir referans cetveli kullanılmıştır. Elde edilen veriler, her grup ve her bireysel denek için ayrı ayrı analiz edilerek istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.



Şekil 6. Image-J programı ile toplam flep alanının ölçümü

### 3.4.2. Histopatolojik inceleme

Tüm gruplarda, postoperatif 7. günde tüm fleplerin proksimal kısmından distal 1×3 cm'lik doku örnekleri histopatolojik değerlendirme için alınmıştır. Toplamda 24 biyopsi materyali, %10'luk formaldehit solüsyonu ile fikse edilmiştir. Rutin doku takip işlemlerinden geçirilerek, parafin bloklar hazırlanmış ve 4 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen-eozin (H&E) ile boyanmıştır.

Preparatlar, iki bağımsız patoloji uzmanı tarafından körleme yöntemiyle değerlendirilmiştir. Kesitlerde, ödem, fibrozis, granülasyon dokusu oluşumu, ülser varlığı, nötrofil yoğunluğu, mikrovasküler yoğunluk, apoptotik hücre varlığı ve kalsifikasyon analiz edilmiştir.

Ödem, fibrozis, granülasyon dokusu oluşumu, nötrofil yoğunluğu, ülser, apoptotik hücre, kalsifikasyon ve mikrovasküler yoğunluk 0-3 arasında skorlanmıştır: (Tablo 1-2).

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Belirgin

**Tablo 1.** Ödem, Fibrozis, Granülasyon, Nötrofil Yoğunluğu ve Mikrovasküler Yoğunluk için Skorlama

Değerlendirme Parametresi	Normal (0)	Hafif (1)	Orta (2)	Belirgin (3)
Ödem	0	1	2	3
Fibrozis	0	1	2	3
Granülasyon	0	1	2	3
Nötrofil Yoğunluğu	0	1	2	3
Mikrovasküler Yoğunluk	0	1	2	3

**Tablo 2.** Ülser, Apoptotik Hücre ve Kalsifikasyon için Skorlama

Değerlendirme Parametresi	Normal (0)	Hafif (1)	Orta (2)	Belirgin (3)
Ülser	0	1	2	3
Apoptotik hücre	0	1	2	3
Kalsifikasyon	0	1	2	3

Bu histopatolojik analizler, flep sağkalımı üzerinde Apocynin'in potansiyel koruyucu etkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analiz sürecinde, verilerin dağılım özellikleri ve gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesi amacıyla çeşitli parametrik ve parametrik olmayan istatistiksel yöntemler uygulanmıştır.

Flep alanı, nekrotik doku alanı ve canlı doku alanı gibi sürekli değişkenlerin genel dağılımını ve merkezi eğilim ölçülerini belirlemek amacıyla ortalama (Mean), standart sapma (SD), minimum (Min) ve maksimum (Max) değerler hesaplanmıştır. Ayrıca, değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Çarpıklık (Skewness) ve basıklık (Kurtosis) değerleri kullanılmıştır. Çarpıklık ve basıklık değerleri -2 ile +2 aralığında olduğunda normal dağılım varsayımı kabul edilmiştir (George & Mallery, 2019). Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler için yapılan analizlerde, verilerin normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle, gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi amacıyla parametrik istatistiksel testler uygulanmıştır.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. ANOVA testi, bağımsız değişken olarak çalışma gruplarını (Kontrol, Serum Fizyolojik, Apocynin grubu) ve bağımlı değişken olarak toplam flep alanı, nekrotik alan ve canlı alan ölçümlerini içermektedir.

Histopatolojik parametreler (ödem, fibrozis, granülasyon dokusu, ülser kategorisi, nötrofil yoğunluğu, mikrovasküler yoğunluk, apoptotik hücre kategorisi ve

kalsifikasyon) kategorik değişkenler olarak değerlendirilmiş ve gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek amacıyla Fisher's Freeman Halton Exact Testi uygulanmıştır. Bu test, küçük örneklerde bile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için uygun bir yöntemdir. Fisher's Freeman Halton Exact Testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmesi durumunda, hangi gruplar arasında fark bulunduğunu belirlemek amacıyla Post-hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Çalışmadan elde edilen bulguların daha iyi anlaşılması ve karşılaştırılabilmesi için grafiksel ve tablosal sunumlar kullanılmıştır. Flep alanı, nekroz alanı ve canlı alan verileri, çubuk grafikler ile görselleştirilerek her grup için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ayrıca, çalışma gruplarına ait istatistiksel analiz sonuçları tablolar halinde sunulmuştur. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bulguların istatistiksel anlamlılığı %95 güven aralığı içinde değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Flep Alanlarının Morfolojik Değerlendirilmesi

Tüm deney hayvanlarının flep bölgeleri, operasyonun tamamlanmasının ardından 7. günde, deneyin sonlandırılmasından önce standart protokole uygun şekilde fotoğraflandı. Elde edilen görüntüler, objektif ve tekrarlanabilir ölçümler sağlamak amacıyla Image J programı kullanılarak dijital ortamda analiz edildi. Ölçüm sürecinde, fleplerin toplam yüzey alanı (cm<sup>2</sup>), nekrotik doku alanı (cm<sup>2</sup>) ve viable (canlı) doku alanı (cm<sup>2</sup>) hesaplandı. Elde edilen veriler, gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve Apocynin'in flep nekrozu üzerindeki potansiyel koruyucu etkisinin belirlenmesi amacıyla kaydedildi.

Çalışmada üç farklı grup arasında toplam flep alanı, nekroz alanı ve canlı alan ölçümleri sonucunda elde edilen dağılımlar tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular incelendiğinde;

Çalışmada toplam flep alanı, nekroz alanı ve canlı alan değerleri üç farklı grup için hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. Toplam flep alanı bakımından, kontrol grubunda ortalama  $27,35 \pm 1,26$  cm<sup>2</sup>, serum fizyolojik grubunda  $28,28 \pm 1,19$  cm<sup>2</sup> ve Apocynin grubunda  $28,71 \pm 1,45$  cm<sup>2</sup> olarak ölçülmüştür. En düşük flep alanı kontrol grubunda  $27,35$  cm<sup>2</sup> olarak belirlenirken, en yüksek değer Apocynin grubunda  $28,71$  cm<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir.

Nekroz alanı ölçümlerine bakıldığında, kontrol grubunda ortalama  $13,89 \pm 2,20$  cm<sup>2</sup>, serum fizyolojik grubunda  $13,94 \pm 2,75$  cm<sup>2</sup> ve Apocynin grubunda  $14,68 \pm 1,59$  cm<sup>2</sup> olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında nekroz alanı değerleri yakın olsa da, Apocynin grubunda nekroz alanının diğer gruplara göre bir miktar daha yüksek olduğu görülmektedir. En düşük nekroz alanı  $9,55$  cm<sup>2</sup> ile serum fizyolojik grubunda tespit edilirken, en yüksek nekroz alanı  $17,6$  cm<sup>2</sup> ile kontrol grubunda gözlemlenmiştir.

Canlı alan değerleri incelendiğinde, kontrol grubunda ortalama  $16,22 \pm 1,91$  cm<sup>2</sup>, serum fizyolojik grubunda  $16,02 \pm 3,02$  cm<sup>2</sup> ve Apocynin grubunda  $16,83 \pm 1,31$  cm<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir. Apocynin grubunda canlı alan değerlerinin diğer gruplara

göre daha yüksek olması, bu ajanının flep canlılığı üzerindeki olumlu etkilerini düşündürmektedir. En düşük canlı alan 11,98 cm<sup>2</sup> ile serum fizyolojik grubunda, en yüksek canlı alan ise 18,81 cm<sup>2</sup> ile Apocynin grubunda ölçülmüştür.

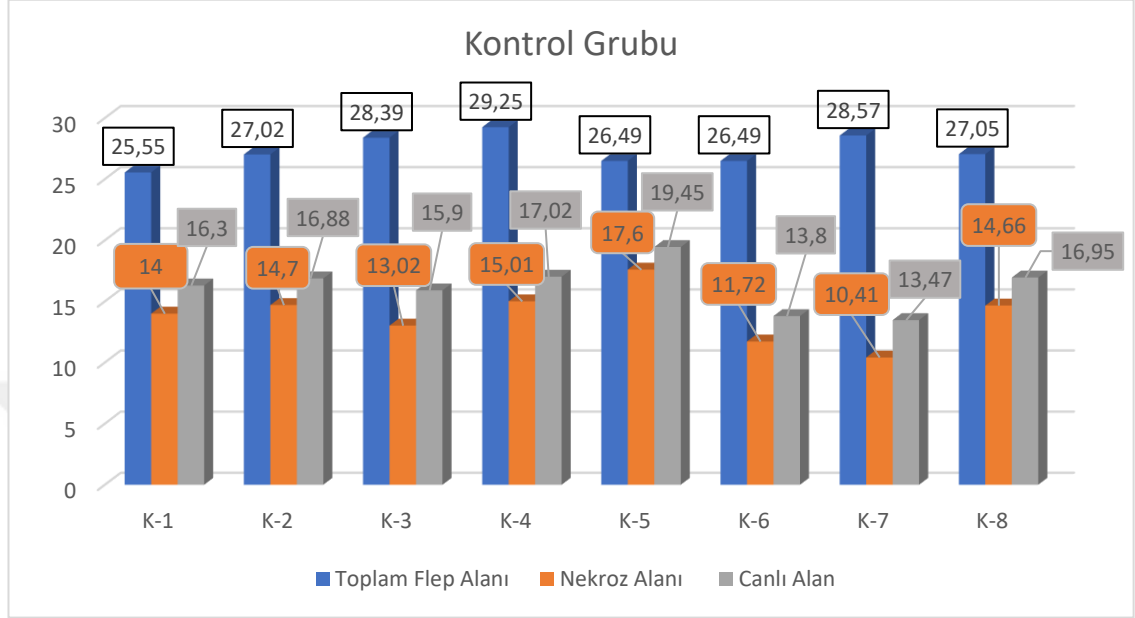
**Tablo 3.** Flep Alanı, Nekroz Ve Canlı Alan Değerleri

Grup	Değişken	N	Mean	SD	Skewnes	Kurtosis	Min	Max
Kontrol	Toplam Flep Alanı	8	27,35	1,26	0,247	-1,079	25,55	29,25
	Nekroz Alanı	8	13,89	2,20	0,008	0,394	10,41	17,6
	Canlı Alan	8	16,22	1,91	-0,006	0,271	13,47	19,45
Serum Fizyolojik	Toplam Flep Alanı	8	28,28	1,19	-0,479	0,085	26,17	29,88
	Nekroz Alanı	8	13,94	2,75	-0,23	-1,136	9,55	17,43
	Canlı Alan	8	16,02	3,02	0,639	-0,406	11,98	21,12
Apocynin	Toplam Flep Alanı	8	28,71	1,45	-1,254	0,317	25,99	29,97
	Nekroz Alanı	8	14,68	1,59	-0,106	-1,104	12,34	16,92
	Canlı Alan	8	16,83	1,31	-0,606	1,213	14,4	18,81

George ve Mallery (George & Mallery, 2019;114) çarpıklık ve basıklık değerlerinin -2 ile +2 aralığında olması normal dağılım için yeterli olduğunu belirtmiştir. Bu duruma göre araştırmada kullandığımız değişkenlere ait çarpıklık kat sayıları ve basıklık kat sayıları incelendiğinde verilerin normal dağılım özelliği gösterdiği var sayılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler normal dağılım şartı isteyen parametrik analizler ile gerçekleştirilmiştir.

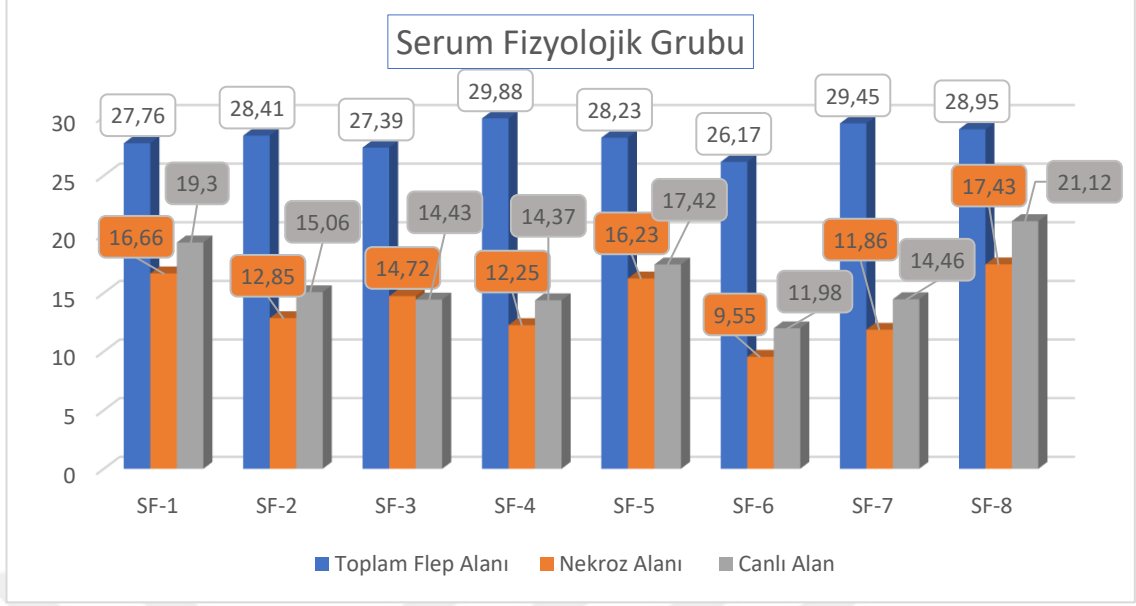
Aşağıdaki grafikte, kontrol grubunda yer alan sekiz farenin (K-1'den K-8'e kadar) toplam flep alanı, nekroz alanı ve canlı alan değerleri gösterilmektedir. Mavi çubuklar toplam flep alanını, turuncu çubuklar nekroz alanını ve gri çubuklar canlı alanı temsil etmektedir. Bulgular incelendiğinde, toplam flep alanı fareler arasında değişiklik göstermekte olup, en düşük toplam flep alanı 25,55 cm<sup>2</sup> (K-1), en yüksek toplam flep alanı ise 29,25 cm<sup>2</sup> (K-4) olarak belirlenmiştir. Nekroz alanı açısından en yüksek değer 17,6 cm<sup>2</sup> (K-5), en düşük ise 10,41 cm<sup>2</sup> (K-7) olarak hesaplanmıştır. Canlı alan ölçümleri ise en düşük 13,47 cm<sup>2</sup> (K-7), en yüksek ise 19,45 cm<sup>2</sup> (K-3) olarak kaydedilmiştir. Genel olarak, toplam flep alanı arttıkça nekroz alanının da artış

gösterdiği, ancak bazı örneklerde nekroz oranının flep alanına göre daha düşük kaldığı gözlemlenmiştir. Yapılan hesaplamalar doğrultusunda, kontrol grubunda fleplerde ortalama nekroz alan miktarı %48,8 olarak belirlenmiştir.



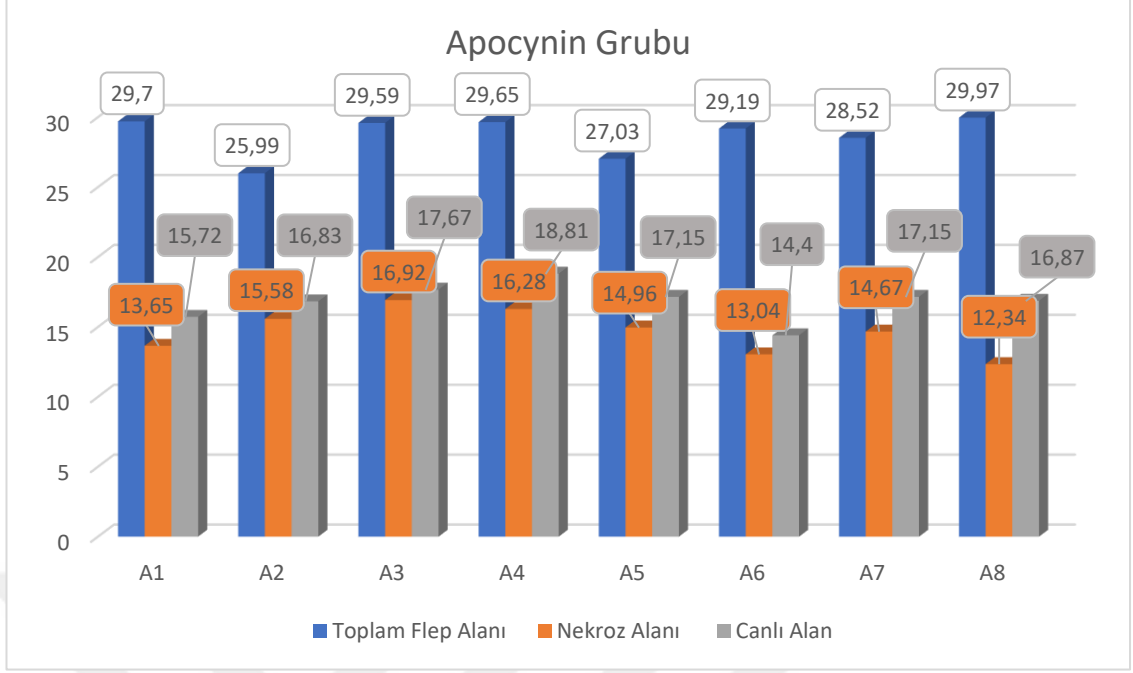
Şekil 7. Kontrol Grubu Flep Alanı, Nekroz Alanı ve Canlı Alan Değerleri

Aşağıdaki grafikte, serum fizyolojik grubunda yer alan sekiz farenin (SF-1'den SF-8'e kadar) toplam flep alanı, nekroz alanı ve canlı alan değerleri gösterilmektedir. Mavi çubuklar toplam flep alanını, turuncu çubuklar nekroz alanını ve gri çubuklar canlı alanı temsil etmektedir. Bulgular incelendiğinde, toplam flep alanı fareler arasında değişiklik göstermekte olup, en düşük toplam flep alanı 26,17 cm<sup>2</sup> (SF-6), en yüksek toplam flep alanı ise 29,88 cm<sup>2</sup> (SF-4) olarak belirlenmiştir. Nekroz alanı açısından en yüksek değer 17,45 cm<sup>2</sup> (SF-8), en düşük ise 9,55 cm<sup>2</sup> (SF-6) olarak hesaplanmıştır. Canlı alan ölçümleri ise en düşük 11,86 cm<sup>2</sup> (SF-7), en yüksek ise 21,12 cm<sup>2</sup> (SF-8) olarak kaydedilmiştir. Yapılan hesaplamalar doğrultusunda, serum fizyolojik grubunda fleplerde ortalama nekroz alan miktarı %47,4 olarak belirlenmiştir. Bu oran, flep nekrozu açısından kontrol grubuna yakın bir sonuç göstermektedir.



Şekil 8. Serum Fizyolojik Grubu Flep Alanı, Nekroz Alanı ve Canlı Alan Değerleri

Aşağıdaki grafikte, apocynin grubunda yer alan sekiz farenin (A1'den A8'e kadar) toplam flep alanı, nekroz alanı ve canlı alan değerleri gösterilmektedir. Mavi çubuklar toplam flep alanını, turuncu çubuklar nekroz alanını ve gri çubuklar canlı alanı temsil etmektedir. Bulgular incelendiğinde, toplam flep alanı fareler arasında değişiklik göstermekte olup, en düşük toplam flep alanı 25,99 cm<sup>2</sup> (A2), en yüksek toplam flep alanı ise 29,97 cm<sup>2</sup> (A8) olarak belirlenmiştir. Nekroz alanı açısından en yüksek değer 16,23 cm<sup>2</sup> (A4), en düşük ise 12,34 cm<sup>2</sup> (A8) olarak hesaplanmıştır. Canlı alan ölçümleri ise en düşük 13,04 cm<sup>2</sup> (A6), en yüksek ise 18,81 cm<sup>2</sup> (A5) olarak kaydedilmiştir. Yapılan hesaplamalar doğrultusunda, apocynin grubunda fleplerde ortalama nekroz alan miktarı %48,01 olarak belirlenmiştir.



Şekil 9. Apocynin Grubu Flep Alanı, Nekroz Alanı ve Canlı Alan Değerleri

Bu çalışmada, flep sağkalımı ve nekroz oranı üzerine apocynin uygulamasının etkisini değerlendirmek amacıyla üç farklı çalışma grubu oluşturulmuş ve toplam flep alanı, nekroz alanı ve canlı alan parametreleri incelenmiştir. Kontrol, serum fizyolojik ve apocynin gruplarına ayrılan denekler üzerinde yapılan tek yönlü ANOVA analizi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için gerçekleştirilmiştir.

Yapılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları, toplam flep alanı, nekroz alanı ve canlı alan değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ( $p>0.05$ ).

Toplam flep alanı açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiş olup, apocynin grubunda ortalama  $28.71 \text{ cm}^2$ , serum fizyolojik grubunda  $28.28 \text{ cm}^2$  ve kontrol grubunda  $27.35 \text{ cm}^2$  olarak hesaplanmıştır ( $p=0.130$ ).

Nekroz alanı bakımından, en düşük ortalama değer kontrol grubunda ( $13.89 \pm 2.20 \text{ cm}^2$ ), en yüksek ise apocynin grubunda ( $14.68 \pm 1.59 \text{ cm}^2$ ) olarak belirlenmiştir ( $p=0.735$ ).

Canlı alan açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış, apocynin grubunda ortalama 16.83 cm<sup>2</sup>, kontrol grubunda 16.22 cm<sup>2</sup> ve serum fizyolojik grubunda 16.02 cm<sup>2</sup> olarak hesaplanmıştır (p=0.749).

**Tablo 4.** Çalışma Grupları Arasında Tek Yönlü ANOVA Analizi Sonuçları

Değişkenler	Çalışma Grupları			p <sup>k</sup>
	Kontrol (n:8)	Serum Fizyolojik (n:8)	Apocynin (n:8)	
Toplam Flep Alanı	27,35 ± 1.27	28.28 ± 1.19	28.71 ± 1.45	0,130
Nekroz Alanı	13.89 ± 2.20	13.94 ± 2.75	14.68 ± 1.59	0,735
Canlı Alan	16.22 ± 1.91	16.02 ± 3.02	16.83 ± 1.31	0,749

## 4.2. Histopatolojik Bulgular

Flep cerrahisi, rekonstrüktif cerrahide sıkça kullanılan bir teknik olup, yetersiz kanlanma nedeniyle flep nekrozu gelişme riski taşır. Nekrozun önlenmesi veya azaltılması için çeşitli farmakolojik ajanlar araştırılmaktadır. Bu çalışmada, oksidatif stresin önemli bir kaynağı olan NADPH oksidaz enzimini inhibe eden Apocynin'in, sıçanlarda Robert McFarlane flebi modeli kullanılarak flep nekrozu üzerindeki potansiyel koruyucu etkisi incelenmiştir.

Histopatolojik incelemelerde, Apocynin'in flep nekrozunu engelleyici etkileri değerlendirilmiş ve farklı histopatolojik parametreler (ödem, fibrozis, granülasyon, ülser, nötrofil yoğunluğu, mikrovasküler yoğunluk, apoptotik hücre ve kalsifikasyon) açısından analiz edilmiştir. Çalışmada 24 sıçan kullanılmış ve belirlenen parametreler doğrultusunda değerlendirme yapılmıştır.

Çalışmada elde edilen histopatolojik bulgulara göre, ödem sıçanların büyük bir kısmında (%87,5) mevcut olup, en sık hafif (%33,3) ve belirgin (%29,2) derecede gözlemlenmiştir. Fibrozis açısından değerlendirildiğinde, olguların %83,3'ünde hafif fibrozis bulunurken, %16,7'sinde hiç fibrozis saptanmamıştır. Granülasyon dokusu incelendiğinde, vakaların %95,8'inde granülasyon varlığı tespit edilmiş, en sık belirgin (%45,8) ve hafif (%37,5) seviyelerde olduğu görülmüştür.

Ülser varlığı %83,3 oranında tespit edilmiş olup, en yaygın olarak belirgin (%50) ve hafif (%25) derecelerde görülmüştür. Nötrofil yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde, olguların %83,3'ünde nötrofil infiltrasyonu saptanmış ve bu yoğunluğun en sık belirgin (%45,8) ve hafif (%25) seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Mikrovasküler yoğunluk incelendiğinde, hafif (%33,3), orta (%20,8) ve belirgin (%45,8) seviyelerde farklı dağılımlar gözlenmiştir.

Apoptotik hücre varlığı çalışmadaki sıçanların %75'inde tespit edilmiştir ve en sık hafif (%62,5) derecede bulunmuştur. Son olarak, orta derecede kalsifikasyon varlığı düşük bir oranda (%12,5) gözlemlenmiş olup, olguların büyük bir kısmında (%87,5) kalsifikasyon bulunmamıştır.

**Tablo 5.** Histopatolojik Ölçüm Değerleri

Değişkenler (n=24)	Kategori	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Ödem</b>	Yok	3	12,5
	Hafif	8	33,3
	Orta	6	25
	Belirgin	7	29,2
<b>Fibrozis</b>	Yok	4	16,7
	Hafif	20	83,3
<b>Granülasyon</b>	Yok	1	4,2
	Hafif	9	37,5
	Orta	3	12,5
	Belirgin	11	45,8
<b>Ülser</b>	Yok	4	16,7
	Hafif	6	25
	Orta	2	8,3
	Belirgin	12	50
<b>Nötrofil Yoğunluğu</b>	Yok	4	16,7
	Hafif	6	25
	Orta	3	12,5
	Belirgin	11	45,8
<b>Mikrovasküler Yoğunluğu</b>	Hafif	8	33,3
	Orta	5	20,8

	Belirgin	11	45,8
	Yok	6	25
<b>Apoptotik Hücre</b>	Hafif	15	62,5
	Orta	3	12,5
<b>Kalsifikasyon</b>	Yok	21	87,5
	Orta	3	12,5

Çalışmada, ödem düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p = 0,000$ ). Kontrol grubunda, olguların büyük bir kısmında (%75,0) belirgin ödem izlenirken, Serum Fizyolojik grubunda en yaygın ödem düzeyi orta derecede (%75,0) olmuştur. Buna karşın, Apocynin grubunda ödem belirgin şekilde daha düşük seviyelerde olup, olguların %37,5'inde hiç ödem saptanmamış, %62,5'inde ise hafif ödem görülmüştür. Apocynin uygulanan grupta belirgin ve orta derecede ödem hiç gözlemlenmemiştir. Post-hoc Bonferroni analizine göre: Apocynin

Kontrol grubu ile Apocynin grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuş ( $p = 0,000$ ) ve Apocynin grubunda ödem belirgin şekilde daha düşük seviyelerde seyretmiştir.

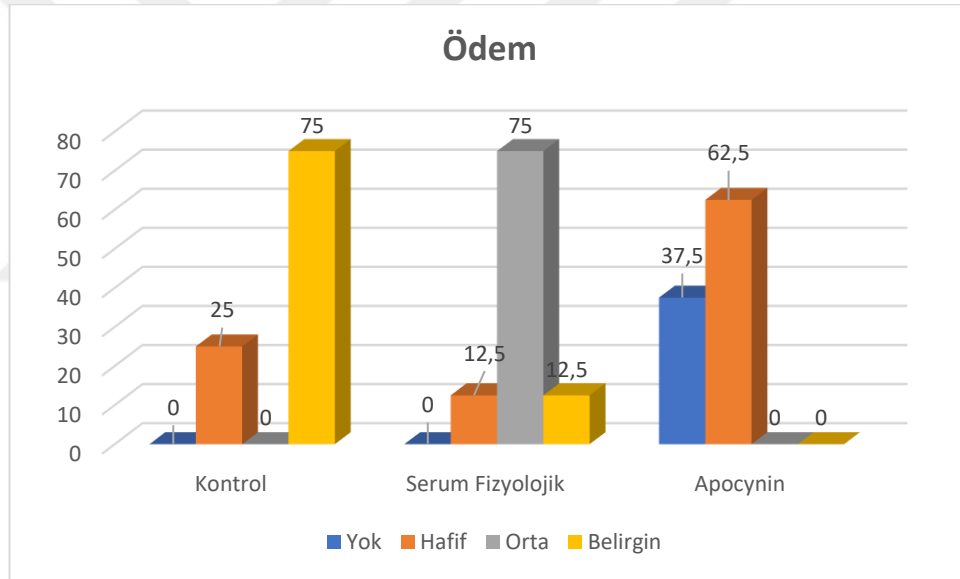
Serum Fizyolojik grubu ile Apocynin grubu arasında da anlamlı bir fark tespit edilmiş ( $p = 0,003$ ) olup, Serum Fizyolojik grubunda ödem daha yüksek seviyelerde izlenmiştir. Bu bulgular, Apocynin'in ödem oluşumunu anlamlı düzeyde azalttığını ve flep cerrahisinde potansiyel bir koruyucu ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

**Tablo 6.** Gruplara Göre Ödem

Ödem Düzeyi	Kontrol (n:8)	Serum Fizyolojik (n:8)	Apocynin (n:8)	Toplam (n:24)	p*	Post-Hoc Bonferroni
Yok	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (37,5%)	3 (12,5%)	<b>0,000</b>	A ile C
Hafif	2 (25,0%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	8 (33,3%)		(p:0,000); B ile C (p:0,003)
Orta	0 (0,0%)	6 (75,0%)	0 (0,0%)	6 (25,0%)		
Belirgin	6 (75,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	7 (29,2%)		

\* Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

A: Kontrol; B: Serum Fizyolojik; C: Apocynin



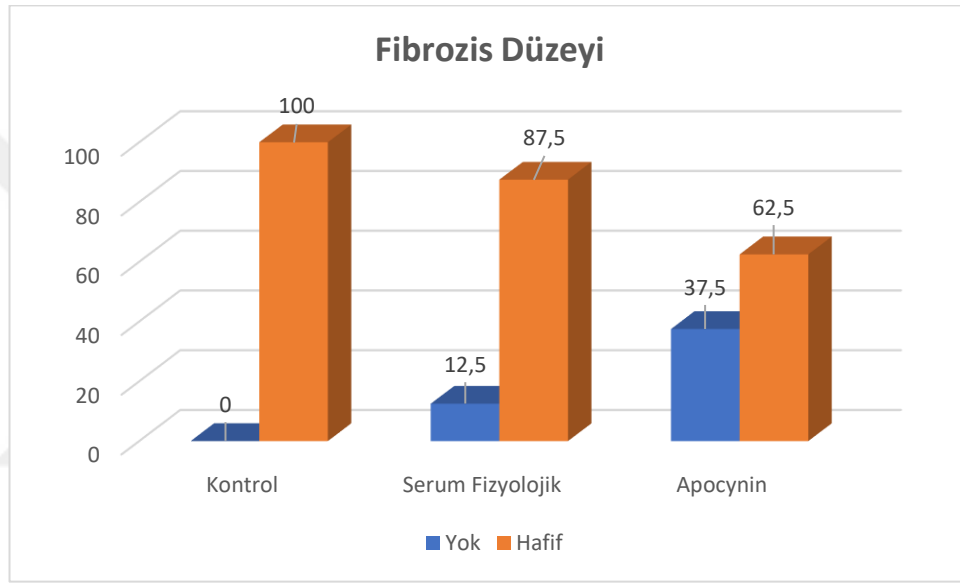
Şekil 10. Ödem Düzeyi

Çalışmada, fibrozis düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0,273$ ). Kontrol grubunda, tüm olgularda (%100,0) hafif fibrozis saptanmıştır. Serum Fizyolojik grubunda, olguların büyük bir kısmında (%87,5) hafif fibrozis izlenirken, %12,5'inde fibrozis tespit edilmemiştir. Apocynin grubunda ise fibrozis oranları belirgin şekilde düşmüş olup, olguların %37,5'inde hiç fibrozis gelişmemiş, %62,5'inde hafif fibrozis saptanmıştır.

**Tablo 7.** Gruplara Göre Fibrozis

Fibrozis Düzeyi	Kontrol (n:8)	Serum Fizyolojik (n:8)	Apocynin (n:8)	Toplam (n:24)	p*	Post-Hoc Bonferroni
Yok	0 (0,0%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	4 (16,7%)	0,273	Yok
Hafif	8 (100,0%)	7 (87,5%)	5 (62,5%)	20 (83,3%)		

\*Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%)



**Şekil 11.** Fibrozis Düzeyi

Çalışmada granülasyon dokusu düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,010$ ). Özellikle Apocynin grubunda belirgin granülasyon oranının düşük, hafif granülasyon oranının ise yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda, olguların büyük bir kısmında (%75.0) belirgin granülasyon tespit edilirken, Serum Fizyolojik grubunda bu oran %50.0 olarak izlenmiştir. Apocynin grubunda ise belirgin granülasyon oranı oldukça düşük olup (%12.5), hafif granülasyon oranı (%75.0) ile en yüksek seviyede bulunmuştur. Ayrıca, Apocynin grubunda granülasyon dokusunun hiç oluşmadığı olgular da mevcuttur (%12.5). Post-hoc Bonferroni analizine göre:

Kontrol ve Apocynin grubu arasında anlamlı bir fark saptanmış ( $p = 0,011$ ) ve Apocynin grubunda belirgin granülasyonun önemli ölçüde az olduğu gözlemlenmiştir.

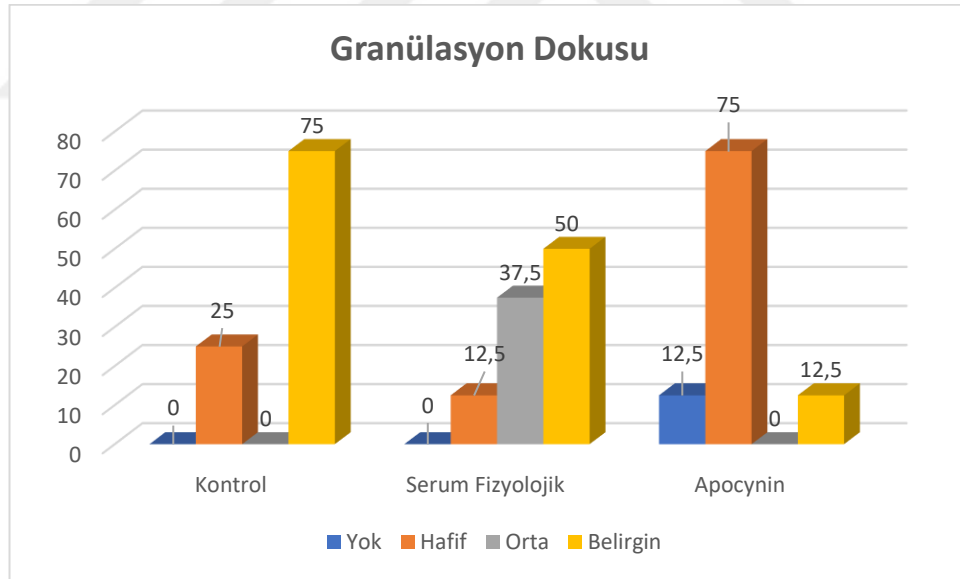
Serum Fizyolojik ve Apocynin grubu arasında da anlamlı bir fark tespit edilmiş ( $p = 0,021$ ) olup, Apocynin grubunda granülasyonun daha hafif seviyelerde olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 8.** Gruplara Göre Granülasyon

Granülasyon Düzeyi	Kontrol (n:8)	Serum Fizyolojik (n:8)	Apocynin (n:8)	Toplam (n:24)	p*	Post-Hoc Bonferroni
Yok	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	1 (4,2%)	<b>0,010</b>	A ile C (p:0,011); B ile C (p:0,021)
Hafif	2 (25,0%)	1 (12,5%)	6 (75,0%)	9 (37,5%)		
Orta	0 (0,0%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	3 (12,5%)		
Belirgin	6 (75,0%)	4 (50,0%)	1 (12,5%)	11 (45,8%)		

\* Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

A: Kontrol; B: Serum Fizyolojik; C: Apocynin



Şekil 12. Granülasyon Düzeyi

Çalışmada, ülser varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,001$ ). Kontrol ve Serum Fizyolojik gruplarında, olguların büyük bir kısmında (%75,0) belirgin ülser tespit edilmiştir. Apocynin grubunda ise belirgin ülser hiç gözlemlenmemiş, olguların %50,0'sinde hiç ülser gelişmezken, diğer

%50,0'sinde hafif düzeyde ülser saptanmıştır. Orta derecede ülser yalnızca Kontrol ve Serum Fizyolojik gruplarında (%12,5) tespit edilmiştir. Post-hoc Bonferroni analizine göre:

Kontrol ve Apocynin grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmiş ( $p = 0,000$ ) olup, Apocynin grubunda ülser gelişiminin belirgin şekilde azaldığı görülmüştür.

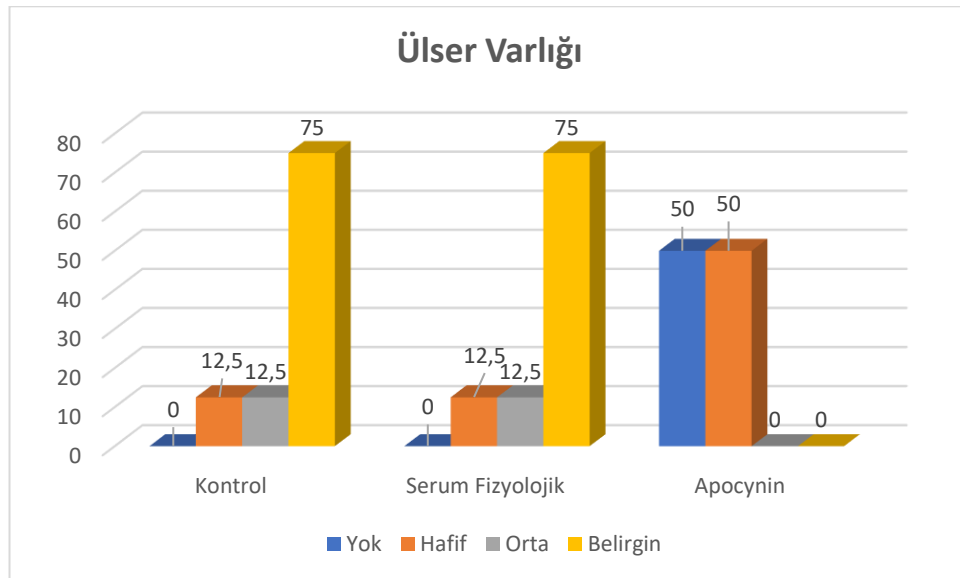
Serum Fizyolojik ve Apocynin grubu arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,000$ ) ve Apocynin grubunda ülser varlığının çok daha düşük seviyelerde olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 9.** Gruplara Göre Ülser

Ülser Düzeyi	Kontrol (n:8)	Serum Fizyolojik (n:8)	Apocynin (n:8)	Toplam (n:24)	p*	Post-Hoc Bonferroni
Yok	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)	4 (16,7%)	<b>0,001</b>	A ile C
Hafif	1 (12,5%)	1 (12,5%)	4 (50,0%)	6 (25,0%)		(p:0,000); B
Orta	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	2 (8,3%)		ile C
Belirgin	6 (75,0%)	6 (75,0%)	0 (0,0%)	12 (50,0%)		(p:0,000)

\* Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

A: Kontrol; B: Serum Fizyolojik; C: Apocynin



Şekil 13. Ülser Düzeyi

Çalışmada, nötrofil yoğunluğu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,005$ ). Kontrol grubunda, olguların büyük bir kısmında (%75,0) belirgin nötrofil yoğunluğu tespit edilirken, Serum Fizyolojik grubunda bu oran %50,0 olarak izlenmiştir. Apocynin grubunda ise belirgin nötrofil yoğunluğu oldukça düşük olup (%12,5), olguların %50,0'sinde nötrofil infiltrasyonu hiç görülmemiştir. Hafif nötrofil yoğunluğu en sık Apocynin grubunda (%37,5) izlenirken, orta derecede nötrofil yoğunluğu yalnızca Serum Fizyolojik grubunda (%37,5) tespit edilmiştir. Post-hoc Bonferroni analizine göre:

Kontrol ve Apocynin grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p = 0,003$ ) ve Apocynin grubunda nötrofil yoğunluğunun belirgin şekilde az olduğu gözlemlenmiştir.

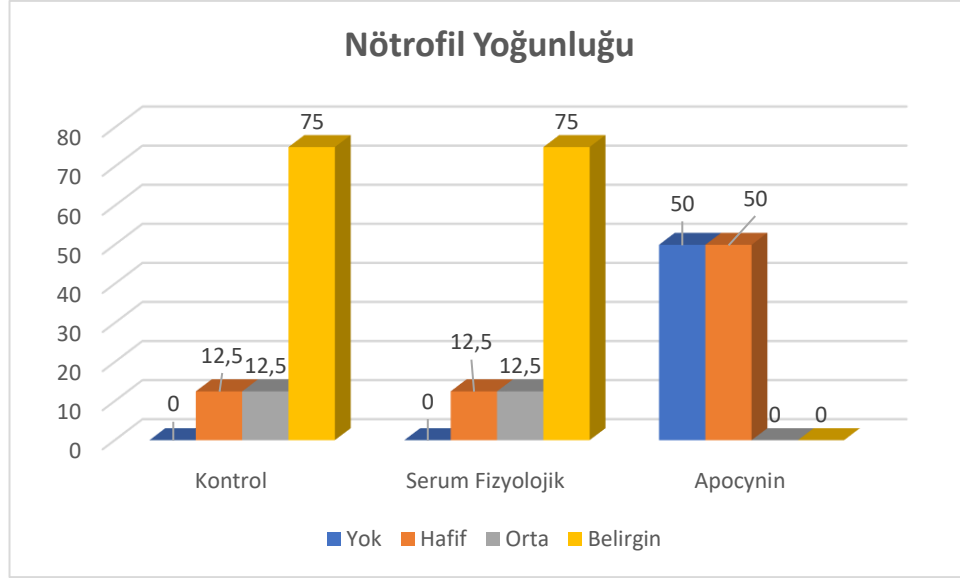
Serum Fizyolojik ve Apocynin grubu arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,005$ ) ve Apocynin grubunda nötrofil yoğunluğunun diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 10.** Gruplara Göre Nötrofil Yoğunluğu

Nötrofil Yoğunluğu	Kontrol (n:8)	Serum Fizyolojik (n:8)	Apocynin (n:8)	Toplam (n:24)	p*	Post-Hoc Bonferroni
Yok	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)	4 (16,7%)	<b>0,005</b>	A ile C
Hafif	2 (25,0%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	6 (25,0%)		(p:0,003); B
Orta	0 (0,0%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	3 (12,5%)		ile C
Belirgin	6 (75,0%)	4 (50,0%)	1 (12,5%)	11 (45,8%)		(p:0,005)

\* Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

A: Kontrol; B: Serum Fizyolojik; C: Apocynin



Şekil 14. Nötrofil Yoğunluğu

Çalışmada, mikrovasküler yoğunluk açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,007$ ). Kontrol grubunda, olguların büyük bir kısmında (%75,0) belirgin mikrovasküler yoğunluk tespit edilmiştir. Serum Fizyolojik grubunda da belirgin mikrovasküler yoğunluk oranı yüksek olup (%62,5), bu grupta hafif ve orta düzey mikrovasküler yoğunluk daha az gözlenmiştir. Apocynin grubunda ise belirgin mikrovasküler yoğunluk hiç gözlemlenmemiş (%0,0), olguların %62,5'inde hafif ve %37,5'inde orta düzey mikrovasküler yoğunluk tespit edilmiştir. Post-hoc Bonferroni analizine göre:

Kontrol ve Apocynin grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,021$ ) ve Apocynin grubunda belirgin mikrovasküler yoğunluğun önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir.

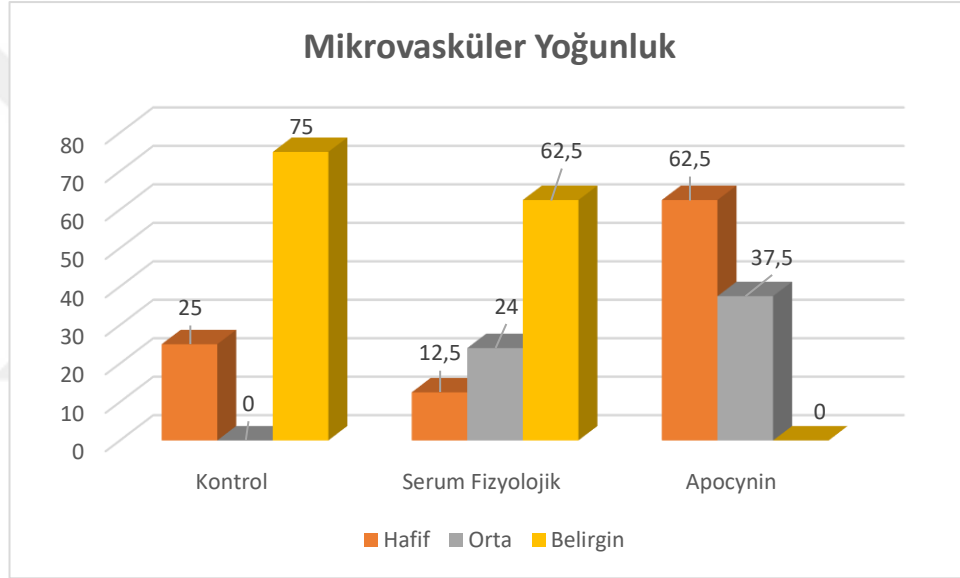
Serum Fizyolojik ve Apocynin grubu arasında da anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p = 0,021$ ) ve Apocynin grubunda hafif mikrovasküler yoğunluğun daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 11.** Gruplara Göre Mikrovasküler Yoğunluk

Mikrovasküler Yoğunluk	Kontrol (n:8)	Serum Fizyolojik (n:8)	Apocynin (n:8)	Toplam (n:24)	p*	Post-Hoc Bonferroni
Hafif	2 (25,0%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	8 (33,3%)	<b>0,007</b>	A ile C (p:0,021); B ile C (p:0,021)
Orta	0 (0,0%)	2 (25,0%)	3 (37,5%)	5 (20,8%)		
Belirgin	6 (75,0%)	5 (62,5%)	0 (0,0%)	11 (45,8%)		

\* Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

A: Kontrol; B: Serum Fizyolojik; C: Apocynin



**Şekil 15.** Mikrovasküler Yoğunluk

Çalışmada, apoptotik hücre varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,001$ ). Kontrol ve Serum Fizyolojik gruplarında, apoptotik hücre varlığı en sık hafif düzeyde olup, sırasıyla %87,5 ve %75,0 oranında tespit edilmiştir. Apocynin grubunda ise apoptotik hücre varlığı belirgin şekilde azalmış, olguların %75,0'inde hiç apoptotik hücre saptanmamış, %25,0'inde ise hafif düzeyde gözlenmiştir. Orta derecede apoptotik hücre varlığı ise yalnızca Kontrol (%12,5) ve Serum Fizyolojik (%25,0) gruplarında tespit edilmiştir. Post-hoc Bonferroni analizine göre:

Kontrol ve Apocynin grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuş ( $p = 0,002$ ) ve Apocynin grubunda apoptotik hücre oranının belirgin şekilde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

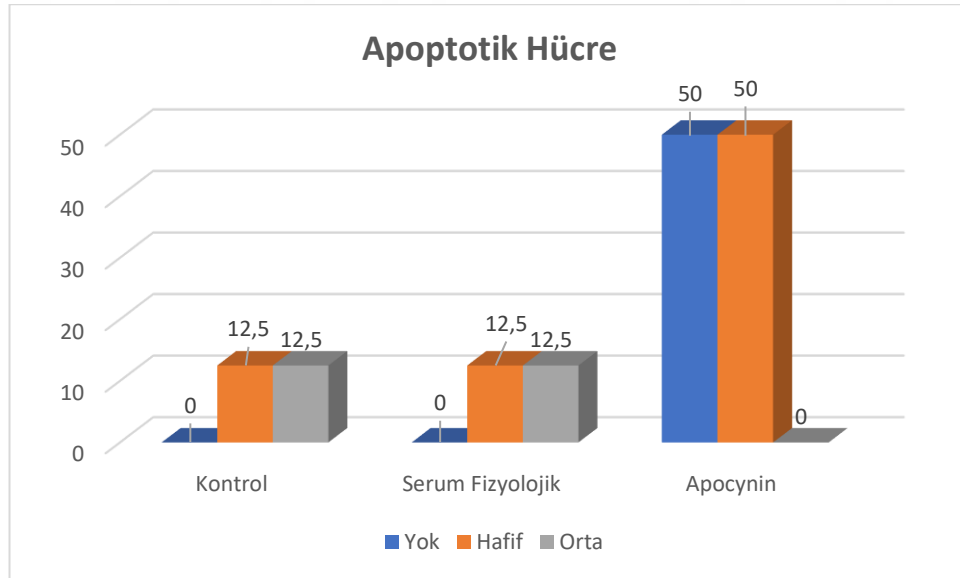
Serum Fizyolojik ve Apocynin grubu arasında da anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p = 0,000$ ) ve Apocynin grubunda hücre ölümünün baskılandığı belirlenmiştir.

**Tablo 12.** Gruplara Göre Apoptotik Hücre

Apoptotik Hücre	Kontrol (n:8)	Serum Fizyolojik (n:8)	Apocynin (n:8)	Toplam (n:24)	p*	Post-Hoc Bonferroni
Yok	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (75,0%)	6 (25,0%)	<b>0,001</b>	A ile C (p:0,002); B ile C (p:0,000)
Hafif	7 (87,5%)	6 (75,0%)	2 (25,0%)	15 (62,5%)		
Orta	1 (12,5%)	2 (25,0%)	0 (0,0%)	3 (12,5%)		

\* Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

A: Kontrol; B: Serum Fizyolojik; C: Apocynin



Şekil 16. Apoptotik Hücre

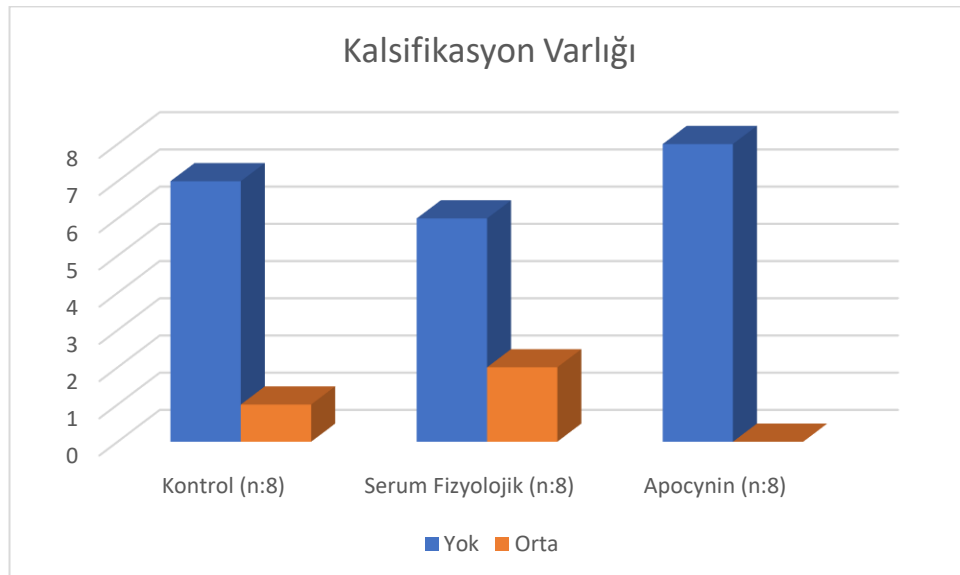
Çalışmada, kalsifikasyon varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0,747$ ). Kontrol grubunda, 8 olgunun 1'inde (%12,5) orta düzeyde kalsifikasyon saptanmış, diğer 7 olguda (%87,5) kalsifikasyon izlenmemiştir. Serum fizyolojik grubunda, 2 olguda (%25,0) orta düzeyde kalsifikasyon tespit edilirken, 6 olguda (%75,0) bu bulguya rastlanmamıştır. Apocynin grubunda ise, hiçbir olguda kalsifikasyon izlenmemiştir (%0), tüm bireylerde kalsifikasyon yokluğu (%100,0) tespit edilmiştir.

**Tablo 13.** Gruplara Göre Kalsifikasyon

Kalsifikasyon Varlığı	Kontrol (n:8)	Serum Fizyolojik (n:8)	Apocynin (n:8)	Toplam (n:24)	p*	Post-Hoc Bonferroni
Yok	7 (87,5%)	6 (75,0%)	8 (100,0%)	21 (87,5%)	0,747	Yok
Orta	1 (12,5%)	2 (25,0%)	0 (0,0%)	3 (12,5%)		

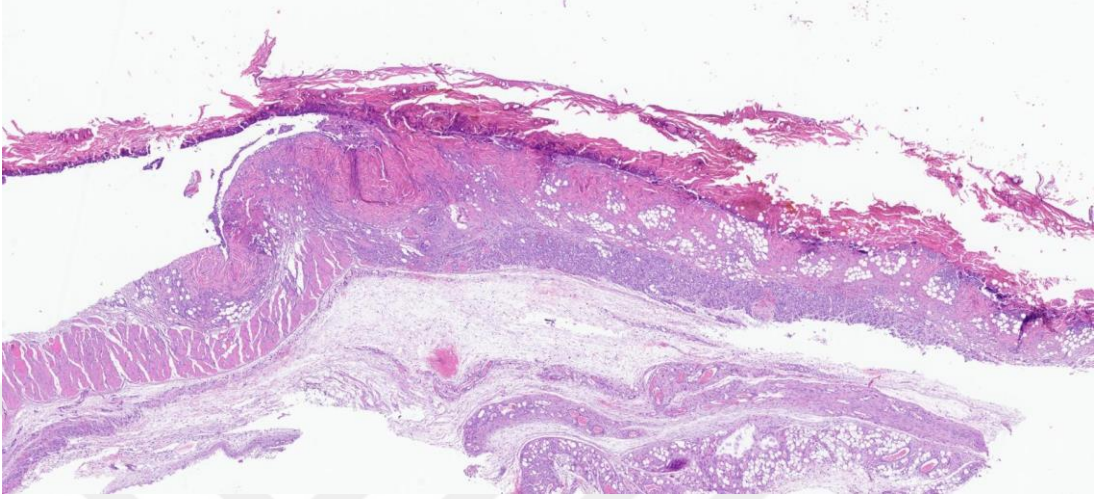
\* Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%)

A: Kontrol; B: Serum Fizyolojik; C: Apocynin



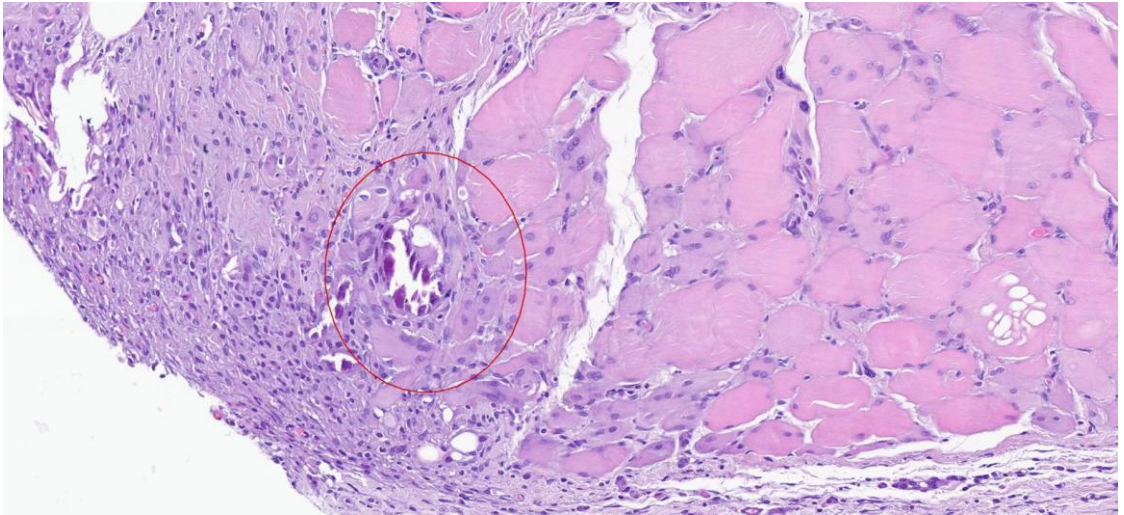
Şekil 17. Kalsifikasyon Varlığı

Aşağıda yer alan histopatolojik görüntü, hematoksilin-eozin (H&E) boyaması ile hazırlanmış bir doku kesitine aittir. Görüntüde, üst yüzeyde yaygın doku kaybı (ülserasyon), nekrotik alanlar ve iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir.



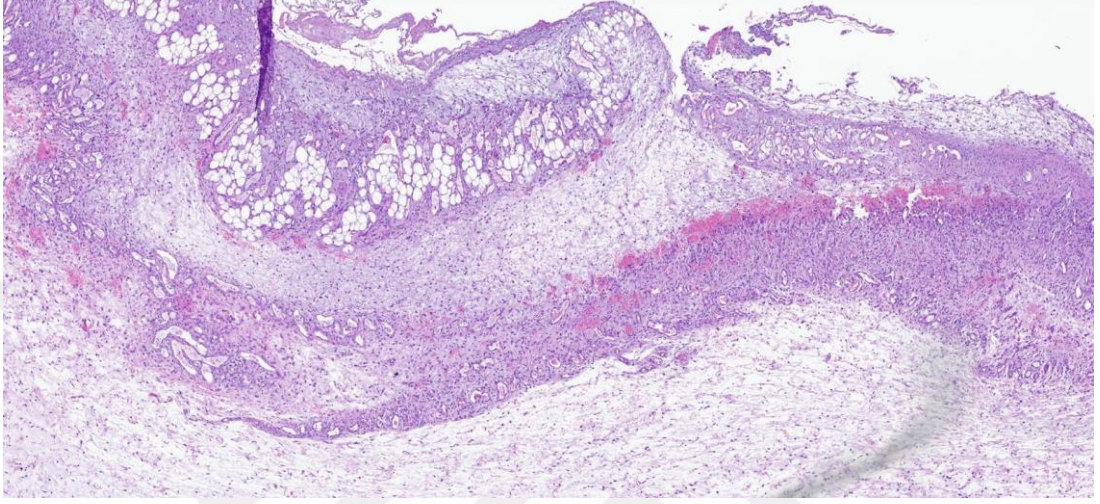
Şekil 18. Patoloji Sonucu Mikroskopik Ülser Görüntüsü

Aşağıda yer alan histopatolojik görüntü, hematoksilin-eozin (H&E) boyaması ile hazırlanmış olup 200x büyütme altında kalsifikasyon alanlarını göstermektedir. Görüntüde kalsifiye materyalin çevresinde inflamatuvar hücrelerin birikimi dikkat çekmektedir.



Şekil 19. Patoloji Sonucu Kalsifikasyon x 200 Büyütme

Aşağıda yer alan histopatolojik görüntü, hematoksilin-eozin (H&E) boyaması ile hazırlanmış olup 40x büyütme altında mikrovasküler yoğunluk (MVY) analizini göstermektedir. Mikrovasküler yoğunluk, doku perfüzyonunu ve rejenerasyonu anlamak için kritik bir histopatolojik parametre olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 20. Patoloji Sonucu Mikrovasküler Yoğunluk X 40 Büyütme

## 5. TARTIŞMA

Flep cerrahisi, rekonstrüktif cerrahide doku kayıplarının onarımında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak fleplerin dolaşım yetmezliği nedeniyle gelişen iskemik nekroz, operasyon sonrası en önemli komplikasyonlardan biri olarak kabul edilmektedir. Flebin özellikle distal bölgelerinde meydana gelen nekroz, vasküler yetmezliğe bağlı olarak gelişmekte olup, bu durum cerrahi başarısızlıklara ve ek girişim gerekliliğine yol açmaktadır [75], [76]. Bu nedenle, flep sağkalımını artırmaya yönelik farmakolojik yaklaşımlar araştırılmaktadır. Çalışmamızda, Apocynin'in antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin flep nekrozu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Mevcut literatürde, flep nekrozunu önlemeye yönelik en etkili yöntemlerden birinin vasküler geciktirme (delay) prosedürü olduğu bildirilmektedir [77]. Ancak bu yöntem ek bir cerrahi işlem gerektirdiğinden, hem maliyetli hem de zaman açısından dezavantajlıdır. Bu nedenle, farmakolojik ajanlarla geciktirme etkisi sağlayabilecek alternatif tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın tasarım sürecinde, literatürde yaygın olarak kullanılan 9x3 cm boyutlarında kaudal bazlı McFarlane flebi modeli temel alınmıştır [78]. McFarlane ve arkadaşlarının makroskobik analizlerinde, flep bölgesinde meydana gelen nekroz oranının %22 ila %50 arasında değiştiği belirlenmiştir. Benzer şekilde, Myers ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada bu oran %23 ila %52 arasında raporlanmıştır [79], [80].

Flep cerrahisi sonrasında gelişen nekrozun temel nedenleri iki ana faktörle ilişkilendirilmiştir: sempatik aktivitedeki azalma ve flebin distal kısmındaki kan akışındaki düşüş. Flep elevasyonu sonrasında adrenerjik nörotransmitterlerin tetiklediği vazokonstriksiyon yaklaşık 24 saat boyunca devam etmektedir. Flep distalinde 12. saatte başlayan iskemik süreç, 24. saat itibarıyla reperfüzyon hasarı ile sonuçlanmaktadır. Bu süreçte mikrovasküler dolaşım bozukluğu meydana gelir ve sonuç olarak nekroz oluşur. Hücresel seviyede, anaerobik glikoliz sürecinin ilerlemesiyle birlikte reaktif oksijen türleri artış gösterir ve hücre zarında lipid peroksidasyonu ile endotel hasarı ortaya çıkar. Reperfüzyon süreciyle serbest oksijen

radikallerinin oluşumu hızlanmaktadır. Bu radikallere karşı vücutta doğal olarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, metal bağlayıcı proteinler ile vitamin E, vitamin C, pantotenik asit, albümin, beta karoten ve DNA onarım enzimleri devreye girerek antioksidan savunma mekanizmaları oluşturur [77].

Literatür incelemesi sonucunda, random flep çalışmalarında histolojik olarak nekroz ve yara iyileşmesi süreçlerinin değerlendirildiği, özellikle mikrovasküler yoğunluk, ödem, ülser, apopitoz, kalsifikasyon, nötrofil infiltrasyonu ve fibrozis gibi parametrelerin araştırıldığı görülmüştür [81], [82].

Çalışmada, Apocynin'in flep nekrozu üzerindeki etkileri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar ışığında inflamasyon, oksidatif stres ve doku iyileşmesi süreçlerine katkısı değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, Apocynin uygulanan grupta nekroz oranı %48,01 olarak belirlenmiş ve bu oran kontrol ve serum fizyolojik gruplarıyla benzer bulunmuştur. Ancak, histopatolojik incelemeler, Apocynin'in inflamatuvar yanıtı baskıladığını ve doku hasarını azalttığını göstermiştir. Özellikle ödemin azalması, nötrofil infiltrasyonunun düşüş göstermesi ve apoptotik hücre varlığının azalması, Apocynin'in antiinflamatuvar özelliklerini doğrulamaktadır. Ancak, Apocynin'in flep nekrozu üzerinde belirgin bir azalma sağlamaması, bu ajanın tek başına flep sağkalımını artırmada yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Apocynin'in oksidatif stres ve inflamasyonu baskılama özellikleri, çeşitli hastalık modellerinde incelenmiştir. 't Hart ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada, Apocynin'in Alzheimer, Parkinson ve ALS gibi nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stres kaynaklı hücre hasarını azalttığı ve nöroinflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Ancak, sinir sisteminde güçlü bir koruma sağlamasına rağmen, bizim çalışmamızda flep nekrozu açısından anlamlı bir iyileşme gözlemlenmemiştir [83]. Bu durum, Apocynin'in doku spesifik etkilerinin farklı dokularda değişkenlik gösterebileceğini ve flep sağkalımını artırmada daha spesifik ajanlarla desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Elde edilen sonuçlar, Higuera-Martínez ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışmayla da uyumludur. Bu çalışmada, Apocynin'in NADPH oksidaz inhibitörü olarak karaciğer apsesi modelinde inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir [84]. Ancak, karaciğer dokusundaki belirgin koruyucu etkilerine karşın,

bizim çalışmamızda flep nekroz oranı üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır. Bu fark, Apocynin'in karaciğer gibi yüksek rejenerasyon kapasitesine sahip dokularda daha başarılı olabileceğini, ancak flep modeli gibi perfüzyona bağımlı doku süreçlerinde tek şına yeterli olamayabileceğini düşündürmektedir.

Apocynin'in flep sağkalımı üzerindeki etkisi, diğer farmakolojik ajanlarla karşılaştırıldığında daha sınırlı kalmaktadır. Dündar ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada, Amniomax uygulaması flep nekroz oranını %31,82'ye düşürmüştür. Apocynin uygulanan grupta ise bu oran %48,01 olarak belirlenmiştir [85]. Bu fark, Amniomax'ın içerdiği büyüme faktörlerinin anjiyogenezi destekleyerek flep sağkalımını artırmasıyla açıklanabilir. Benzer şekilde, Altun ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada, Botulinum Toksin-A (BTX-A) uygulaması flep nekroz oranını %30,66'ya düşürmüştür ve bu etkinin vazodilatasyon mekanizması üzerinden gerçekleştiği belirtilmiştir. Apocynin ise inflamasyonu baskımlarken, vasküler tonusu doğrudan etkilemediğinden perfüzyonu artırmada yetersiz kalmıştır [86].

Vasküler gelişimi teşvik eden ajanlar arasında yer alan Formononetin, Li ve arkadaşları (2022) tarafından yapılan çalışmada flep nekroz oranını %82,83'e kadar düşürmüştür. PI3K/Akt sinyal yolunu aktive eden bu bileşik, antioksidan savunmayı güçlendirmiş ve damar gelişimini desteklemiştir. Apocynin ise benzer bir antioksidan etkiye sahip olmasına rağmen, vasküler gelişimi teşvik eden mekanizmalardan yoksundur [87]. Bu durum, Apocynin'in flep sağkalımını artırmada tek başına yetersiz kalabileceğini ve anjiyogenik ajanlarla kombine edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçları, Apocynin'in inflamasyon baskılayıcı etkilerini doğrulamakla birlikte, flep perfüzyonunu artırma ve nekrozu önleme konusunda daha kapsamlı bir strateji gerektirdiğini ortaya koymaktadır. Singh ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan çalışmada, Apocynin'in nanopartikül taşıyıcı sistemlerle uygulanması durumunda antioksidan etkisinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir [88]. Kontrollü salınım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemler veya lokal enjeksiyon gibi uygulama yöntemleri, Apocynin'in flep sağkalımındaki etkinliğini artırabilecek potansiyel stratejiler olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda, Apocynin'in flep sağkalımına olumlu katkı sağlayabileceği ancak tek başına yeterli bir ajan olmayabileceği belirlenmiştir.

Gelecekte, Apocynin'in lokal uygulama yöntemleri, dozaj optimizasyonu ve diğer farmakolojik ajanlarla kombinasyonu araştırılmalıdır. Apocynin'in anjiyogenezi destekleyen bileşiklerle birlikte kullanılması, flep sağkalımını artırmada daha etkili bir strateji sunabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız Apocynin'in antiinflamatuvar özelliklerini doğrulamış ancak flep nekrozunu önlemede belirgin bir iyileşme sağlamadığını ortaya koymuştur. Literatürde yer alan Amniomax, BTX-A ve Formononetin gibi ajanların flep sağkalımını artırmada daha etkili olduğu görülmüştür. Gelecekte, Apocynin'in farklı uygulama yolları ve kombine tedavi yaklaşımlarıyla değerlendirilmesi gerekmektedir...



## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, rekonstrüktif cerrahide sıkça kullanılan McFarlane sıçan deri flebi modelinde, NADPH oksidaz inhibitörü Apocynin'in flep nekrozu üzerindeki olası koruyucu etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın temel amacı, Apocynin'in oksidatif stres ve inflamasyon üzerindeki düzenleyici rolünün, flep nekrozu gelişimini önleyici ya da azaltıcı etkileri olup olmadığını değerlendirmektir. Bulgular, morfolojik ölçümler (toplam flep alanı, nekrotik doku alanı ve canlı doku alanı) ve histopatolojik parametreler (ödem, fibrozis, granülasyon, ülser varlığı, nötrofil yoğunluğu, mikrovasküler yoğunluk, apoptotik hücre varlığı ve kalsifikasyon) üzerinden analiz edilerek istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

### 6.1. Morfolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmada, üç grup arasında toplam flep alanı, nekroz alanı ve canlı alan değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler ışığında, Apocynin uygulanan grupta toplam flep alanının diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Nekroz alanı açısından, Apocynin grubunda nekrotik alanın diğer gruplara göre hafif düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.735$ ). Çalışmamızda, NADPH oksidaz inhibisyonunun antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin flep nekrozu gelişimi üzerindeki potansiyel etkileri değerlendirilmiş, ancak Apocynin uygulamasının nekroz alanını anlamlı düzeyde azalttığı tespit edilememiştir. Elde edilen bulgular, Apocynin'in inflamasyonu baskılama ve apoptotik hücre ölümünü azaltma yönünde etkileri olduğunu gösterse de, flep canlılığını artırmada belirgin bir iyileştirici etki sağlamadığını ortaya koymaktadır.

Canlı alan ölçümleri değerlendirildiğinde, Apocynin grubunda canlı doku alanının kontrol ve serum fizyolojik gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak, gruplar arasında bu değişken açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.749$ ). Apocynin'in hücresel düzeyde oksidatif hasarı azaltıcı etkisi düşünüldüğünde, flep canlılığını artırma potansiyeli olduğu söylenebilir. Ancak, bu etkinin daha belirgin hale gelmesi için dozaj, uygulama süresi ve kombinasyon tedavilerinin incelendiği ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubunda nekrotik alan oranı %48,8, serum fizyolojik grubunda %47,4 ve Apocynin grubunda %48,01 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, Apocynin uygulamasının flep nekrozunu anlamlı düzeyde önlemediğini, ancak flep canlı alanı üzerinde nispeten olumlu bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

## 6.2. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Histopatolojik analizlerde, Apocynin'in ödem, nötrofil yoğunluğu ve apoptotik hücre varlığı gibi inflamasyon ve hcreesel ölüm ile ilişkili parametreler üzerinde belirgin bir azalma sağladığı görülmüştür. Ödem düzeyi, Apocynin grubunda kontrol ve serum fizyolojik gruplarına kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Bu bulgu, Apocynin'in antiinflamatuvar etkisiyle ödem oluşumunu baskıladığını düşündürmektedir. Nötrofil yoğunluğu, inflamasyon sürecinin önemli bir göstergesi olup, Apocynin grubunda kontrol ve serum fizyolojik gruplarına göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ( $p=0.005$ ). Bu sonuç, Apocynin'in nötrofil infiltrasyonunu baskılayarak inflamatuvar yanıtı azalttığını desteklemektedir. Mikrovasküler yoğunluk, doku perfüzyonu açısından kritik bir parametre olup, Apocynin grubunda belirgin mikrovasküler yoğunluk oranının anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ( $p=0.007$ ). Apocynin'in antioksidan etkilerinin vasküler hasar üzerindeki uzun vadeli etkilerinin araştırılması, gelecekteki çalışmalar açısından önemli bir konu olabilir. Apoptotik hücre varlığı, hcreesel ölümün bir göstergesi olup, Apocynin grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Bu sonuç, Apocynin'in oksidatif stres yolaklarını inhibe ederek apoptotik hücre ölümünü azalttığını göstermektedir. Çalışmada, ülser varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,001$ ). Apocynin uygulanan grupta ülser daha az izlenmektedir. Bu da flep canlılığının ve kalitesinin arttığını göstermektedir.

Fibrozis ve granülasyon varlığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

Genel olarak histopatolojik bulgular, Apocynin'in inflamasyon sürecini baskıladığı ve oksidatif stres kaynaklı hcreesel hasarı azalttığını göstermektedir.

Ancak, bu etkilerin flep nekrozu üzerinde anlamlı bir iyileştirici etki yaratmadığı görülmektedir.

Bu çalışmada, Apocynin uygulamasının McFarlane sıçan deri flebi modelinde flep nekrozu üzerinde belirgin bir iyileştirici etki sağlamadığı, ancak inflamatuvar yanıtı baskıladığı ve apoptotik hücre ölümünü azalttığı belirlenmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda;

- Apocynin'in flep canlılığını artırıcı etkisini daha güçlü şekilde değerlendirebilmek için farklı doz ve uygulama sürelerini içeren çalışmalar yapılması önerilmektedir.
- Moleküler düzeyde inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirildiği çalışmalar, ilacın etkilerini daha ayrıntılı açıklamak açısından önemlidir.
- Alternatif antioksidan ve antiinflamatuvar ajanlarla kombine tedavi protokollerinin araştırılması, flep nekrozu yönetiminde yeni yaklaşımlar sunabilir.

Sonuç olarak, Apocynin'in flep cerrahisinde olası koruyucu etkilerini tam olarak ortaya koymak için, daha geniş kapsamlı ve çok yönlü değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir. Bu doğrultuda yapılacak ileri çalışmalar, klinik uygulamalarda Apocynin'in kullanım potansiyelini belirleme açısından önemli katkılar sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

- [1] L. S. Levin, "The reconstructive ladder: an orthoplastic approach", *Orthopedic Clinics of North America*, c. 24, sy 3, ss. 393-409, 1993.
- [2] D. P. Mohapatra ve F. M. Thiruvoth, "Reconstruction 2.0: restructuring the reconstructive ladder", *Plastic and Reconstructive Surgery*, c. 147, sy 3, ss. 572e-573e, 2021.
- [3] L. J. Gottlieb ve L. M. Krieger, "From the reconstructive ladder to the reconstructive elevator", *Plastic and reconstructive surgery*, c. 93, sy 7. LWW, s. 1503, 1994. Erişim: 07 Şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/citation/1994/06000/From\\_the\\_Reconstructive\\_Ladder\\_to\\_the.27.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/citation/1994/06000/From_the_Reconstructive_Ladder_to_the.27.aspx)
- [4] Y. Feng, P. V. LoGrasso, O. Defert, ve R. Li, "Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential", *J. Med. Chem.*, c. 59, sy 6, ss. 2269-2300, Mar. 2016, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00683.
- [5] C. L. Kerrigan, "Skin flap failure: pathophysiology", *Plastic and reconstructive surgery*, c. 72, sy 6, ss. 766-774, 1983.
- [6] S. C. Dhar ve G. I. Taylor, "The delay phenomenon: the story unfolds", *Plastic and reconstructive surgery*, c. 104, sy 7, ss. 2079-2091, 1999.
- [7] M. Maeda, A. Fukui, ve S. Tamai, "Combined Therapy with Antithrombotic Agents and Radical Scavengers for Reperfusion Injury of Flaps", *J reconstr Microsurg*, c. 7, sy 03, ss. 233-243, Tem. 1991, doi: 10.1055/s-2007-1006784.
- [8] J. Stefanska ve R. Pawliczak, "Apocynin: Molecular Aptitudes", *Mediators of Inflammation*, c. 2008, sy 1, s. 106507, Oca. 2008, doi: 10.1155/2008/106507.
- [9] A. A. Khalil, F. A. Aziz, ve J. C. Hall, "Reperfusion injury", *Plastic and reconstructive surgery*, c. 117, sy 3, ss. 1024-1033, 2006.
- [10] C. Aslan, C. Melikoglu, I. Ocal, G. Saglam, R. Sutcu, ve M. Hosnuter, "Effect of epigallocatechin gallate on ischemia-reperfusion injury: an experimental study in a rat epigastric island flap", *International journal of clinical and experimental medicine*, c. 7, sy 1, s. 57, 2014.
- [11] L. C Paracatu vd., "Synthesis, antioxidant and anti-inflammatory properties of an apocynin-derived dihydrocoumarin", *Medicinal Chemistry*, c. 13, sy 1, ss. 93-100, 2017.
- [12] S. Arena vd., "Medical perspective in testicular ischemia-reperfusion injury", *Experimental and Therapeutic Medicine*, c. 13, sy 5, ss. 2115-2122, May. 2017, doi: 10.3892/etm.2017.4289.
- [13] B. M. Savasky, D. P. Mascotti, N. Patel, ve E. Rodriguez-Collazo, "Nutritional and Pharmacological Effects on Oxidative Stress in Soft Tissue and Bone Remodeling", *Journal of Nutrition and Metabolism*, c. 2018, ss. 1-9, Ara. 2018, doi: 10.1155/2018/4183407.
- [14] D. Tang vd., "Hypochlorite-Modified Albumin Upregulates ICAM-1 Expression via a MAPK–NF- $\kappa$  B Signaling Cascade: Protective Effects of Apocynin", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, c. 2016, sy 1, s. 1852340, Oca. 2016, doi: 10.1155/2016/1852340.

- [15] W. L. Lee, A. Alias, ve M. S. Lim, "Case Report and Literature Review: A Severe Case of Blast-Related Traumatic Brain Injury", *Asian J Neurosurg*, c. 19, sy 04, ss. 816-824, Ara. 2024, doi: 10.1055/s-0044-1791582.
- [16] C. MacIver ve S. Doumas, "Skin Flap Physiology", içinde *Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*, CRC Press, 2018, ss. 107-118. Erişim: 12 Şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780203731031-14/skin-flap-physiology-colin-maciver-stergios-doumas>
- [17] T. Nakagawa vd., "Intravenous infusion of mesenchymal stem cells promotes the survival of random pattern flaps in rats", *Plastic and Reconstructive Surgery*, c. 148, sy 4, ss. 799-807, 2021.
- [18] G. G. Hallock, "Evolution of Soft Tissue Flaps Over Time", içinde *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*, M. Maruccia ve G. Giudice, Ed., Cham: Springer International Publishing, 2022, ss. 87-102. doi: 10.1007/978-3-030-82335-1\_8.
- [19] A. Çağdaş, Y. Akın, ve T. Gürler, "Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi", *İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi*, 2003.
- [20] I. Tansini, "Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella", *Gazz Med Ital*, c. 57, sy 57, s. 141, 1906.
- [21] J. S. Davis, *Plastic surgery: its principles and practice*. Legare Street Press, 1919.
- [22] I. A. McGregor, "The temporal flap in intra-oral cancer: its use in repairing the post-excisional defect", *British Journal of Plastic Surgery*, c. 16, ss. 318-335, 1963.
- [23] S. J. Mathes ve J. Levine, "Grabb & Smith's Plastic Surgery". Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer, 2007.
- [24] B. M. Achauer, "Plastic surgery: indications, operations, and outcomes", (*No Title*), 2000, Erişim: 12 Şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130282272480795520>
- [25] I. Koshima ve S. Soeda, "Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle", *British journal of plastic surgery*, c. 42, sy 6, ss. 645-648, 1989.
- [26] A. F. Mavrogenis vd., "The history of microsurgery", *Eur J Orthop Surg Traumatol*, c. 29, sy 2, ss. 247-254, Şub. 2019, doi: 10.1007/s00590-019-02378-7.
- [27] I. Koshima, T. Moriguchi, S. Soeda, S. Kawata, S. Ohta, ve A. Ikeda, "The gluteal perforator-based flap for repair of sacral pressure sores", *Plastic and reconstructive surgery*, c. 91, sy 4, ss. 678-683, 1993.
- [28] C. R. Geddes, S. F. Morris, ve P. C. Neligan, "Perforator flaps: evolution, classification, and applications", *Annals of plastic surgery*, c. 50, sy 1, ss. 90-99, 2003.
- [29] J. B. McCraw, "The recent history of myocutaneous flaps", *Clinics in plastic surgery*, c. 7, sy 1, ss. 3-7, 1980.
- [30] R. Capdeville, E. Buchdunger, J. Zimmermann, ve A. Matter, "Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug", *Nature reviews Drug discovery*, c. 1, sy 7, ss. 493-502, 2002.

- [31] J. Shi *vd.*, “Distinct roles for ROCK1 and ROCK2 in the regulation of cell detachment”, *Cell death & disease*, c. 4, sy 2, ss. e483-e483, 2013.
- [32] A. Andreassi, R. Bilenchi, M. Biagioli, ve C. D’Aniello, “Classification and pathophysiology of skin grafts”, *Clinics in dermatology*, c. 23, sy 4, ss. 332-337, 2005.
- [33] S. J. Mathes ve F. Nahai, “Classification of the vascular anatomy of muscles”, *Experimental and clinical correlation*, c. 1981, s. 67, 1981.
- [34] S. Yüce, “SIÇANLARDA, RADYOTERAPİ SONRASI KALDIRILAN TORAKS ARKASI FASYOKUTAN FLEPLERİNİN VASKÜLER STROMAL FRAKSİYON İLE YAŞAYABİLİRLİĞİNİN ARTIRILMASI”, 2015, Erişim: 13 Şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://gcris.pau.edu.tr/handle/11499/618>
- [35] A. Soylu, “Siçanlarda göğüs ön duvarına verilen radyoterapinin stromal vasküler fraksiyon enjekte edilen latissimus dorsi kası üzerine etkisi”, 2023, Erişim: 13 Şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://acikerisim.erbakan.edu.tr/items/09a7a1ff-a12e-4564-b20a-ba24aed4d566>
- [36] A. Demir, “Rosuvastatinin siçan random cilt flebi yaşayabilirliği üzerine pleiotropik etkileri”, 2017, Erişim: 13 Şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <http://dspace.kocaeli.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11493/13557/480818.pdf?sequence=1>
- [37] C. Uzun, “Siçan sırt flebi modelinde skarlı dokunun flep dolaşımına katkısının araştırılması”, 2020, Erişim: 13 Şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <http://dspace.kocaeli.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11493/13477/637370.pdf?sequence=1>
- [38] F. Wei, V. Jain, N. Celik, H. Chen, D. C.-C. Chuang, ve C. Lin, “Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps”, *Plastic and reconstructive surgery*, c. 109, sy 7, ss. 2219-2226, 2002.
- [39] G. I. Taylor ve J. H. Palmer, “The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications”, *British journal of plastic surgery*, c. 40, sy 2, ss. 113-141, 1987.
- [40] C. Hou, S. Chang, J. Lin, ve D. Song, *Surgical Atlas of Perforator Flaps: A Microsurgical Dissection Technique*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2015. doi: 10.1007/978-94-017-9834-1.
- [41] T. Dow *vd.*, “Outcomes of Free Muscle Flaps versus Free Fasciocutaneous Flaps for Lower Limb Reconstruction following Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *J Reconstr Microsurg*, c. 39, sy 07, ss. 526-539, Eyl. 2023, doi: 10.1055/a-2003-8789.
- [42] S. Lahiri ve R. Venugopal, “Skin, Fasciocutaneous, and Muscle Flap Anatomy”, *Lower Extremity Trauma*, s. 113, 2006.
- [43] I. A. McGregor ve G. Morgan, “Axial and random pattern flaps”, *British journal of plastic surgery*, c. 26, sy 3, ss. 202-213, 1973.
- [44] P. N. Blondeel, K. Van Landuyt, M. Hamdi, ve S. J. Monstrey, “Soft tissue reconstruction with the superior gluteal artery perforator flap”, *Clinics in plastic surgery*, c. 30, sy 3, ss. 371-382, 2003.

- [45] P. Gerontakos ve T. Lee, "Dynamic Stall Flow Control via a Trailing-Edge Flap", *AIAA Journal*, c. 44, sy 3, ss. 469-480, Mar. 2006, doi: 10.2514/1.17263.
- [46] B. Strauch, L. O. Vasconez, E. J. Hall-Findlay, ve B. T. Lee, *Grabb's encyclopedia of flaps*, c. 3. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Erişim: 13 şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: [https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=SxPRLB0RnrMC&oi=fnd&pg=PA997&dq=Strauch+B,+Vasconez+LO,+Hall-Findlay+EJ,+Lee+BT.+Grabb%27s+encyclopedia+of+flaps:+Lippincott+Williams+%26+Wilkins%3B+2009.&ots=2y-yN9gtWF&sig=KuhPwjXk4Kq8vxfSKja\\_I25DwtE](https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=SxPRLB0RnrMC&oi=fnd&pg=PA997&dq=Strauch+B,+Vasconez+LO,+Hall-Findlay+EJ,+Lee+BT.+Grabb%27s+encyclopedia+of+flaps:+Lippincott+Williams+%26+Wilkins%3B+2009.&ots=2y-yN9gtWF&sig=KuhPwjXk4Kq8vxfSKja_I25DwtE)
- [47] R. Krishnan, M. Garman, J. Nunez-Gussman, ve I. Orengo, "Advancement Flaps: A Basic Theme with Many Variations", *Dermatologic Surgery*, c. 31, sy s2, ss. 986-994, Ağu. 2005, doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31823.
- [48] M. Shew, J. D. Kriet, ve C. D. Humphrey, "Flap basics II: advancement flaps", *Facial Plastic Surgery Clinics*, c. 25, sy 3, ss. 323-335, 2017.
- [49] A. C. Masquelet, M. C. Romana, ve G. Wolf, "Skin island flaps supplied by the vascular axis of the sensitive superficial nerves: anatomic study and clinical experience in the leg", *Plastic and Reconstructive Surgery*, c. 89, sy 6, ss. 1115-1121, 1992.
- [50] M. Valle ve M. P. Zamorani, "Skin and Subcutaneous Tissue", içinde *Ultrasound of the Musculoskeletal System*, içinde Medical Radiology. , Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007, ss. 19-43. doi: 10.1007/978-3-540-28163-4\_2.
- [51] Ö. Mutlu, "Ratlarda, radyoterapi sonrası kaldırılan toraks arkası fasyokutan fleplerinin VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ile yaşayabilirliğinin arttırılması", 2013, Erişim: 13 şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://gcris.pau.edu.tr/handle/11499/2595>
- [52] J. B. Lucas, "The Physiology and Biomechanics of Skin Flaps.", *Facial plastic surgery clinics of North America*, c. 25, sy 3, ss. 303-311, 2017.
- [53] R. K. Daniel, "Principles and physiology of skin flap surgery", *Plastic surgery*, ss. 308-328, 1990.
- [54] M. R. Kayser ve P. L. Hodges, "Surgical flaps", *Selected readings in plastic surgery*, c. 9, sy 2, ss. 1-63, 1999.
- [55] B. Palmer, G. Jurell, ve K.-A. Norberg, "The Blood Flow in Experimental Skin Flaps in Rats Studied by Means of the<sup>133</sup> Xenon Clearance Method", *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, c. 6, sy 1, ss. 6-12, Oca. 1972, doi: 10.3109/02844317209103452.
- [56] P. G. Quie, "Clinical disorders of phagocyte locomotion.", *Agents and actions. Supplements*, c. 12, ss. 398-415, 1983.
- [57] C. Calhoun, "Populism, nationalism and Brexit", *Brexit: Sociological Responses*, ss. 57-76, 2017.
- [58] T. R. Tyner, R. Shahbazian, J. Nakashima, S. Kane, K. Sian, ve K. T. Yamaguchi, "Propofol improves skin flap survival in a rat model: correlating reduction in flap-induced neutrophil activity", *Annals of plastic surgery*, c. 53, sy 3, ss. 273-277, 2004.

- [59] G. M. Sloan ve J. F. Reinisch, "Flap physiology and the prediction of flap viability", *Hand clinics*, c. 1, sy 4, ss. 609-619, 1985.
- [60] C. R. Tim vd., "A Comparison of Three Methods for the Analysis of Skin Flap Viability: Reliability and Validity", *Advances in Wound Care*, c. 7, sy 5, ss. 157-164, May. 2018, doi: 10.1089/wound.2017.0758.
- [61] F. Zhang, W. Waller, ve W. C. Lineaweaver, "Growth factors and flap survival", *Microsurgery*, c. 24, sy 3, ss. 162-167, Oca. 2004, doi: 10.1002/micr.20041.
- [62] R. F. Lohman, C. N. Ozturk, C. Ozturk, V. Jayaprakash, ve R. Djohan, "An analysis of current techniques used for intraoperative flap evaluation", *Annals of plastic surgery*, c. 75, sy 6, ss. 679-685, 2015.
- [63] F. Lu, H. Mizuno, C. A. Uysal, X. Cai, R. Ogawa, ve H. Hyakusoku, "Improved viability of random pattern skin flaps through the use of adipose-derived stem cells", *Plastic and reconstructive surgery*, c. 121, sy 1, ss. 50-58, 2008.
- [64] C. E. Berry vd., "Pharmacological and cell-based treatments to increase local skin flap viability in animal models", *J Transl Med*, c. 22, sy 1, s. 68, Oca. 2024, doi: 10.1186/s12967-024-04882-9.
- [65] A. Saray, B. Can, ve K. Sevin, "Effects of Methylprednisolone on the Viability of Experimental Flow-Through Venous Flaps", *J reconstr Microsurg*, c. 18, sy 7, ss. 615-622, 2002, doi: 10.1055/s-2002-35089.
- [66] M. Hosseini, J. Brown, ve A. Shafiee, "Strategies to Induce Blood Vessel Ingrowth into Skin Grafts and Tissue-Engineered Substitutes", *Tissue Engineering Part C: Methods*, c. 28, sy 3, ss. 113-126, Mar. 2022, doi: 10.1089/ten.tec.2021.0213.
- [67] B. Rinker, "A comparison of methods to assess mastectomy flap viability in skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: a prospective cohort study", *Plastic and reconstructive surgery*, c. 137, sy 2, ss. 395-401, 2016.
- [68] M. Ritsu vd., "Critical role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the early process of wound healing in skin", *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, c. 21, sy 1, ss. 14-19, 2017.
- [69] S. Bae, S. Sasi, J. Song, A. Pereplechikov, D. Schneider, ve D. Goukassian, "Use of tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2)/p75 and TNF- $\alpha$  as an antitumor strategy.", *JCO*, c. 31, sy 15\_suppl, ss. e22010-e22010, May. 2013, doi: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.e22010.
- [70] V. Lovětínská, A. Sukop, L. Klein, ve A. Brandejsova, "Free-flap monitoring: review and clinical approach", *Acta Chir Plast*, c. 61, sy 1-4, ss. 16-23, 2020.
- [71] T. E. Şener vd., "Apocynin attenuates testicular ischemia-reperfusion injury in rats", *Journal of pediatric surgery*, c. 50, sy 8, ss. 1382-1387, 2015.
- [72] T. Kilic vd., "Protective and Therapeutic Effect of Apocynin on Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Rats", *Inflammation*, c. 38, sy 3, ss. 1166-1180, Haz. 2015, doi: 10.1007/s10753-014-0081-1.
- [73] M. Hosnuter, O. Babuççu, E. Kargi, ve C. Altinyazar, "Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival", *Annals of plastic surgery*, c. 50, sy 4, ss. 398-402, 2003.

- [74] K. S. Zahir, S. A. Syed, J. R. Zink, R. J. Restifo, ve G. J. Thomson, "Ischemic preconditioning improves the survival of skin and myocutaneous flaps in a rat model", *Plastic and reconstructive surgery*, c. 102, sy 1, ss. 140-150, 1998.
- [75] J. A. Jensen, N. Handel, M. J. Silverstein, J. Waisman, ve E. D. Gierson, "Extended skin island delay of the unipedicle TRAM flap: Experience in 35 patients", *Plastic and reconstructive surgery*, c. 96, sy 6, ss. 1341-1345, 1995.
- [76] L. Eroğlu, İ. Orak, ve N. Turhan Haktanır, "Effect of short-term use of oral smokeless tobacco on random-pattern skin flap survival in rats", *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, c. 39, sy 5, ss. 272-276, Oca. 2005, doi: 10.1080/0284431051003565.
- [77] M. N. Diaz, B. Frei, J. A. Vita, ve J. F. Keane, "Antioxidants and Atherosclerotic Heart Disease", *N Engl J Med*, c. 337, sy 6, ss. 408-416, Ağu. 1997, doi: 10.1056/NEJM199708073370607.
- [78] G. G. Üstün, S. Öztürk, ve U. Koçer, "Standardization of the rat dorsal random pattern (McFarlane) flap model and evaluation of the pharmacological agents aiming to salvage partial flap necrosis: A systematic review and a meta-analysis", *Annals of Plastic Surgery*, c. 87, sy 6, ss. e145-e152, 2021.
- [79] E. M. McFarlane, F. C. Heagy, S. Radin, J. C. Aust, ve E. B. Weemuth, "A study of the delay phenomenon in experimental pedicle flaps", *Plastic and Reconstructive Surgery*, c. 35, sy 3, ss. 245-262, 1965.
- [80] M. B. MYERS ve G. CHERRY, "Differences in the delay phenomenon in the rabbit, rat, and pig", *Plastic and Reconstructive Surgery*, c. 47, sy 1, ss. 73-78, 1971.
- [81] X. Feng, Y. Chen, M. Zhang, M. Fang, C. Xiao, ve J. Chen, "Protective effect of citicoline on random flap survival in a rat mode", *International Immunopharmacology*, c. 83, s. 106448, 2020.
- [82] A. B. Uslu, "Effect of dipyridamole on random pattern skin flap viability in rats", *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, c. 54, sy 4, ss. 240-247, Tem. 2020, doi: 10.1080/2000656X.2020.1756836.
- [83] B. A. 'T Hart, S. Copray, ve I. Philippens, "Apocynin, a Low Molecular Oral Treatment for Neurodegenerative Disease", *BioMed Research International*, c. 2014, ss. 1-6, 2014, doi: 10.1155/2014/298020.
- [84] G. Higuera-Martínez vd., "Apocynin, an NADPH oxidase enzyme inhibitor, prevents amebic liver abscess in hamster", *Biomedicines*, c. 11, sy 8, s. 2322, 2023.
- [85] T. T. Dundar, K. Yıldız, Z. Tosuner, S. L. Mihrapoğlu, ve S. Kitiş, "McFARLANE RAT DORSAL CİLT FLEP MODELİNDE AMNİOMAX'IN NEKROZ ÖNLEYİCİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI", *Kocatepe Tıp Dergisi*, c. 21, sy 3, ss. 244-250, 2020.
- [86] S. ALTUN ve A. Y. ALTUN, "Random Paternli Rat Deri Flebinin Yaşayabilirliğini Arttırmada Botulinum Toksin-A'nın Etkisi: Deneysel Çalışma", *FÜSağBilTıp Derg*, c. 27, sy 3, ss. 111-6, 2013.
- [87] H. Li, R. Jiang, L. Lou, C. Jia, L. Zou, ve M. Chen, "Formononetin improves the survival of random skin flaps through PI3K/Akt-Mediated Nrf2 antioxidant defense system", *Frontiers in pharmacology*, c. 13, s. 901498, 2022.

- [88] M. Singh *vd.*, “Neuroprotective ability of apocynin loaded nanoparticles (ap-nps) as nadph oxidase (nox)-mediated ros modulator for hydrogen peroxide-induced oxidative neuronal injuries”, *Molecules*, c. 26, sy 16, s. 5011, 2021.

