

**TAVŞANLARDA TRANSORBİTAL YOLLA GEÇİCİ/KALICI
ORTA SEREBRAL ARTER TIKANMASI İLE SEREBRAL İSKEMİ
OLUŞTURULMASI TEKNİK VE PATOLOJİK
DEĞERLENDİRME. BÖLÜM - I. (+)**

Metin Atasoy* **Ümit Kaya**** **Selim Erekul*****
Adalet Yüzübenli**** **Nihat Egemen*******

Tıptaki büyük gelişmelere rağmen akut serebral arter tıkanması ile gelişen iskemi tablosunun tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Konservatif tedavi serebral infarktın büyüklüğünde ve buna bağlı nörolojik defesitlerde bir değişiklik yapmamaktadır. Bazılarınca İntrakranial arter tıkanmaları cerrahi tedavi gerektirecek bir olay olarak kabul edilmektedir. Bu tıkanıklık akut ve kronik evrede emboli veya trombusun neden olduğu lokal yada yaygın serebral iskemi ile sonlanmaktadır. İskemi stroke ölümlerin ve nörolojik defesitlerin en büyük nedeni olarak bilinmektedir (21).

Deney hayvanlarında geçici/kalıcı serebral iskemi yaratılması, insanlarda oluşan iskemi probleminin anlaşılmasında deneysel bir model olarak kullanılmaktadır. Şimdilerde orta serebral arter tıkanması ile gelişen fokal iskemi modelinde tavşan sıkça kullanılmaktadır. Tavşan serebral arter sistemi, gelişmiş Willis poligonu ve terminal beslenmeyi sağlayan arterlerin bulunması nedeniyle insan serebral arter sistemine benzerlikler göstermektedir (4,21,23). Bu nedenlere ek olarak tavşanın kolay temin edilmesi ve cerrahi manipülasyona uygun olması bu deney modelinde tercih nedeni olmuştur. Bu amaçla tavşanların bir kısmında orta serebral arter çeşitli sürelerde (2,3,4,6,8,12,

* A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı.

** Ankara Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı.

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

**** A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı (Hemşire).

***** A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı.

+—Bu araştırma Ank. Üni. Tıp Fakültesi N/Ş Deney Laboratuvarında yapılmıştır.

24 saat) klipe edilmiş bir kısmında ise 4 saatlik iskemi sonrası 2 saatlik resirkülasyon uygulanmıştır.

Bu çalışmada bir dizi probleme ışık tutmak üzere, literatürdeki modellere uygun olarak ve diğer çalışmalara dayanak olabilecek bir deney modeli oluşturulmaya çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada ağırlığı 2.5 - 3.0 kg arasında değişen Yeni Zelanda, albino tipi her iki cinsten 30 tavşan kullanılmıştır. Anestezide barbitüra türevi olmayan Ketalar (Ketamin Hidroklorür) 10 mg/kg ve preanestezik olarak da Rampun (Thiazine Hidrochloride; Xylazine) 0.15 ml/kg i.m. yolla uygulanmıştır. Anesteziyi sürdürmek için gerektiğinde 0.5 mg/kg ketala i.m. yolla verilerek operasyona devam edilmiştir.

Transorbital girişimde önce Albianeze ve ark. tarafından tanımlanan yol kullanmış (1), sonra bu yöntem aşağıda belirtilen şekilde modifiye edilerek daha elverişli bir hale getirilmiştir. Standardizasyon için bütün tavşanların sağ tarafına girişim yapılmıştır. Önce göz kapakları karşılıklı olarak yaklaştırılarak sürekli bir dikişle kapatılmış ve göz kapağı kenarlarına eliptik bir insizyon yapılmıştır. Bu insizyonla göz, kapağının tüm kalınlığı kesilerek ayrılmış, sonra göz konjunktivalarından içeri doğru künt diseksiyonla m. retraktor bulbi ile n. optikusa kadar diseke edilmiş ve kesilmiştir. Temporal kemiğe yapışan kas diseke edilmiştir.

Kraniotomi mikroskop (Op MIG Zeise M) altında 25x büyütme ile ve yüksek hızlı elektrikli dril kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dura mikroskop altında dikkatli bir şekilde açıldıktan sonra orta serebral arter tesbit edilmiş ve orta serebral arter çıkışı klipe edilmiştir. Bu amaçla Yaşargil geçici klipi (FD 681, kapanma basıncı 50 gr+10 gr) kullanılmıştır.

Transorbital girişim sırasında 5 cc den fazla kan kaybı olmamasına dikkat edilmiştir. Deney sırasında açılan duradan fazla miktarda beyin omurilik sıvısı kaybı olmaması için dura etrafına ve üstüne gelfoam ve surgical yerleştirilmiş ve orbital boşluk kapatılmıştır. Deney sırasında klipeleme öncesi, klipten hemen sonra ve klip açıldıktan sonra orta serebral arterin fotoğrafı çekilmiştir (Resim 1-a,b,c).



Şekil 1 - a : Klip öncesi orta serebral arterlerin görünüşü.



Şekil 1 - b : Klip konduktan sonra orta serebral arterlerin görünümü.



Şekil 1 - c : Klip açıldıktan sonra orta serebral arterin görünümü.

Tavşanlar orta serebral arter kapanma süreleri göz önüne alınarak 6 gruba ayrılmışlardır (Tablo - 1). Grup 3 deki tavşanlardan 4 tanesine klip açıldıktan sonra 2 saat süre ile resirküle edilmişlerdir. Tüm tavşanlar deney sonunda yüksek doz potasyum klorür (KCL) verilerek termine edilmiş 10 dakikalık bir süre içinde dekapitalize edildikten sonra beyin çıkarılmıştır. Makroskopik inceleme yapıldıktan sonra standart olarak optik kiazmanın hemen önünden koroner kesit yapılarak makroskopik inceleme yapılmış sonra histolojik inceleme için beyin % 10 luk formol içine konmuştur. Daha sonra hazırlanan

parafin bloklardan elde edilen 4-6 mmlük kesitler Hematoksilen eozin ile boyanarak histolojik inceleme yapılmıştır.

Kontrol grubu olarak seçilen 6 tavşana operasyon yapılmış sağ orta serebral arter ortaya çıkarılmış fakat kliplene yapılmamıştır. Belirlenen süreler sonunda, yukarıda tarif edilen işlem tekrarlanmıştır.

BULGULAR

Deneyde kullanılan hayvanların dağılım ve kliplene süreleri tablo - 1 de gösterilmektedir.

Tablo 1 - Deney Dağılım Tablosu

Kliplene süresi	Hayvan sayısı	Kontrol	Klip sonrası
Gr 1. 2 saat	2	1	—
Gr 2. 3 saat	2	1	—
Gr 3. 4 saat	2	1	4 (2 saat)
Gr 4. 8 saat	2	1	—
Gr 5. 12 saat	2	1	—
Gr 6. 24 saat	2	1	—
Toplam	12	6	6

Kontrol gurubundaki deneklerde her iki korteks makroskopik ve histolojik olarak tamamen normal sınırlarda bulunmuştur. Bulgular iki grubta sunulmuştur : 1 - İskemi grubu, 2 - İskemi resirkülasyon grubu. 1. grubta çeşitli zaman dilimlerindeki makroskopik ve histopatolojik bulgular sunulurken 2. grubta 4 saatlik iskemi ve 2 saatlik resirkülasyona ait makroskopik ve histopatolojik bulgular sunulmuştur.

1 — İskemi grubu bulguları : A Makroskopik incelemede; Her iki hemisfer orta serebral arter dağılım alanları ve diğer alanlar, ödem, hemoraji, nekroz ve herniasyon bulgularıyla değerlendirilmiştir. Bu gözlemlerde 12 saat ve daha sonraki prepratlarında nekroz, hemoraji ve herniasyon geliştiği gözlenmektedir. 4 saatlik prepratlarında ise orta serebral arter dağılım bölgelerinde orta derecede ödem görülmüştür. Sonuçlar tablo - 2'de gösterilmiştir.

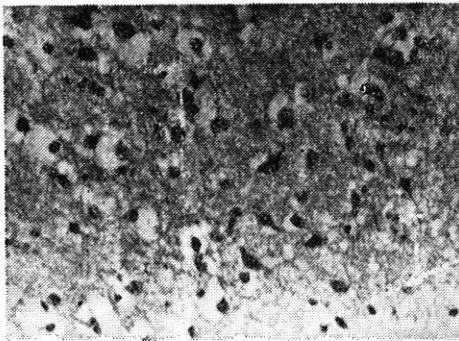
Tablo 2 - Orta serebral dağılım alanındaki makroskopik bulgular

Lezyon Denek	Orta Serebral Arter Dağılımı Bölgesi						Diğer Bölgeler		
	Ödem			Hemoraji			Ödem	hemoraji	herniasyon
	G	B	D	G	B	D			
2. R	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3. R	+	—	+	—	—	—	—	—	—
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4. R	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8. R	+	+	+	+	—	+	+	—	—
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12. R	+++	++	+++	+	+	+	+	—	—
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24. R	+++	+++	+	+	++	++	++	++	+
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—	—

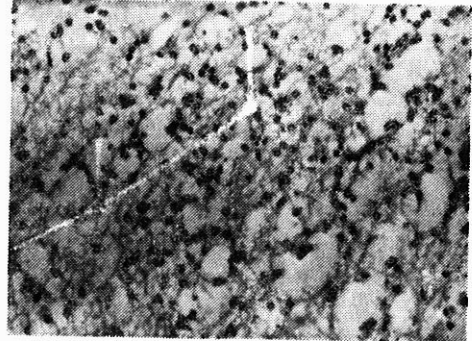
—yok +—az +hafif G-Gri Cevher, B-Beyaz Cevher D-Derin Yapılar.
++orta +++şiddetli.

B - Histopatolojik incelemede : 12 saatlik preparatlarda nekroz, lökosit infiltrasyonu ve spongiosis görülmektedir (Resim - 2 a,b). 4 saat sonunda ise orta derecede bir iskemi oluşturulduğu görülmektedir. Sonuçlar toplu olarak tablo - 3'de gösterilmiştir.

2 — İskemi+ resirkülasyon grubu bulguları : A - Makroskopik **incelenmesinden 4 saat iskemi ve sonrasında 2 saatlik resirkülasyon-**



Şekil 2 - a : Ganglion hücrelerinde piknoz ve dejenerasyon ara dokuda belirgin spongiosis (HE x 400).



Şekil 2 - b : Nekrotik hal almış hücreler ve nötrofil lökosit infiltrasyonu (HE x 400).

Tablo 3 - Deneye ait histolojik değişimlerin toplu sonuçları.

Lezyon Denekler	Sinir		Yaygın Gliosis	Spongiosis	Trombus	Meningal Ödem	Nörofilde Hemoraji
	Hücre Dejener.						
2. saat R	—	—	—	—	—	—	—
L	—	—	—	—	—	—	—
3. saat R	—	+	—	—	—	—	+
L	—	—	—	—	—	—	—
4. saat R	+	+	—	—	+	+	+
L	—	—	—	—	—	—	—
8. saat R	++	++	—	—	++	+++	+++
L	—	—	—	—	—	—	—
12. saat R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
L	—	—	—	—	—	—	—
24. saat R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
L	—	—	—	—	—	—	—

(—) Yok, (+) Hafif, (++) Orta, (+++) Şiddetli.

da, orta serebral arter dağılım alanı ve bazal ganglionlarda belirgin ödem göze çarpmaktadır. Sonuçlar tablo - 4'de gösterilmektedir.

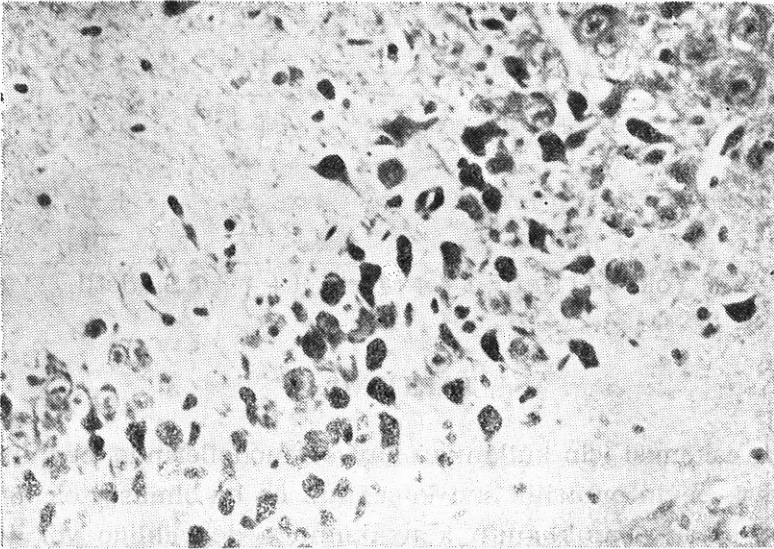
Tablo 4 - Orta serebral dağılım alanındaki makroskopik bulgular.

Lezyon Denek	Orta Serebral Arter Dağılımı Bölgesi									
	Ödem			Diğer Bölgeler			D	ödem	hemoraji	horniasyon
	G	B	D	G	B					
Kon. R	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
L	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1. R	++	+	++	+	+	++	+	—+	—	
L	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2. R	++	+	+++	+	+	++	+	—	—	
L	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3. R	+++	++	+++	—	++	++	+	—	—	
L	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4. R	++	++	+++	+	+	+++	+	—	—	

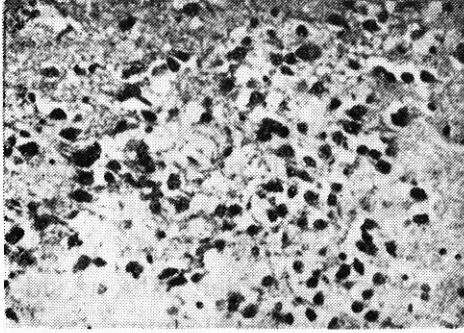
—yok +—az +hafif

++Orta +++şiddetli.

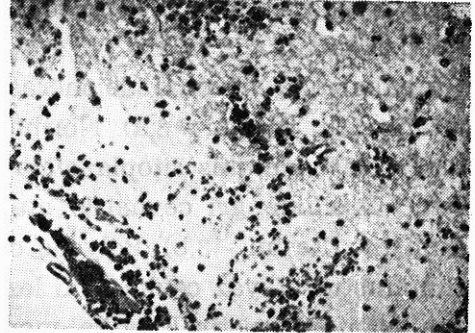
B - Histopatolojik incelemede ise sağ amygdaloidal bölgede lokal ekstensif hemorajik nekroz göze çarpıyordu. Eksternal pramidial hücre tabakasında nöronal dejenerasyonla beraber belirgin harabiyet saptanmıştır (Resim - 3,a). Normal hücreler arasında piknotik nukleusları ve büzülmüş sitoplazmaları ile dejeneratif nöronlar saptanmıştır. Özellikle gri cevherde multifokal spongiöz lezyonlar tesbit edilmiştir (Resim - 3,b). Bölgede orta derecede diffuz reaktif gliosis bulunmuştur. Beyaz cevherdeki lezyonlar gri cevherden daha az şiddette tesbit edilmiştir. Kortikal meningeal arteriollerlerde mural trombus bulunmuştur. Keza aynı bölgelerde meningeal ödem ve eritrositlerin ekstra vazasyonu da belirgin olarak saptanmıştır (Resim 3,c). Sonuçlar tablo - 5 de sunulmuştur.



Şekil 3 - a : Eksternal pramidial tabakada nöronal dejenerasyon (HE x 25).



Şekil 3 - b : Gri cevherde spongiosis (HE x 40).



Şekil 3 - c : Amygdaloidal bölgede hemoraji ile berabere, arterioler trombozisi (HE x 40).

Tablo 5 - Orta Serebral Arter Dağılımlarına ait histopatolojik sonuçlar.

Lezyon Denekler	Sinir		Spongiosis	Trombus	Meningeal Ödem	Nörofilde Hemoraji
	Hücre Dejener.	Yaygın Gliosis				
Kontrol R	—	—	—	—	—	—
L	—	—	—	—	—	—
1. R	+++	+++	++	++	+++	+++
L	—	—	—	—	—	—
2. R	+++	++	++	++	++	+++
L	—	—	—	—	—	—
3. R	+++	+++	++	++	++	+++
L	—	—	—	—	—	—
4. R	+++	+++	+	+	++	+++
L	—	—	—	—	—	—

sonuçlar (—) Yok, (+) Hafif, (++) Orta, (+++) Şiddetli.

TARTIŞMA

Beyin iskemisi için kullanılan hayvan modellerinde, beynin zede-
lenmemesi, beyin omurilik sıvı kaçağının en az olması, tek arter tı-
kanması, arter tıkanıklığının kan akımında değişikliğe yol açması,
anestezi sırasında iskemiyi önleyici yada çoğaltıcı etkisi olan ajanlar

kullanılmaması, gelişen parankimal lezyonun insandakine benzer olması, kullanılan metodun reperfüzyona uygun olması gibi özellikler dikkate alınmaktadır (11).

1937 yılında Evans ve Peterson tarafından yapılan ilk hayvan çalışmalarından beri iskeminin morfolojisi ve diğer özellikleri yoğun biçimde araştırılmaktadır. Bu amaçla strokun deneysel olarak geliştirilmesinde tıkanma yeri ve vasküler tıkanmanın tipi değişmek üzere çok değişik yöntemler kullanılmıştır (7,9,12).

Orta serebral artere ulaşmak için 3 teknik kullanıldığı bildirilmiştir. Sfenoid kanat boyunca intra kranial, ekstradural retro orbital ve transorbital yaklaşım (10). Birinci ve ikinci yöntemde beyne bası olduğu lokal beyin travması sonucu vazojenik ödem gelişebileceği bildirilmiştir (10). Bu problemlerden kaçınmak için biz 1975 yılında Albianeze ve ark. (1) tarafından kullanılan modelin modifiye şeklini kullandık. Literatürde belirtilen, kanamanın 5cc den fazla olmaması ve beyin omurilik sıvısı kaçağının az olması gibi özellikleri göz önüne aldık.

Anestezide kullanılan çeşitli ajanların (özellikle barbituratların) iskemiye toleransı artırdığı bildirilmiştir (20). Deneyimizde barbitürat kullanılmamıştır. Kullandığımız dissosiyatif anestezi, retiküler sistemi stimüle ederken kortikotalamik sistemi deprese eder, bu dissosiyatif durum, hayvanı şuursuz ve analjezi altında bırakır, fakat refleksler büyük oranda değişmeden kalır. Aynı zamanda organizmanın homeostazis durumunda bir değişiklik görülmez (2).

İskemi bölgesinin büyüklüğü, vasküler klipin lokalizasyonu, kollateral sirkülasyonun etkinliği, vasküler tonus, kan viskozitesi ve beyin ödeminin gelişmesine bağlı olarak değişmektedir. Orta serebral arter bölgesindeki iskemi/infarktın alanının yukarıda belirtilen faktörlere bağlı olarak % 10 ila % 100 arasında değiştiği bildirilmiştir (9). Bu alanın aşağı tabaka hayvanlarda insanlara göre daha geniş olduğu bildirilmektedir (22). Pratik laboratuvar modellerinde geliştirilen serebro vasküler patolojilerin insandakine benzemesine rağmen henüz insanda oluşana tam uyacak bir yöntem geliştirilememiştir (11). Literatürde en çok etkilenen bölge, lezyonun süresine bağlı olarak, basal ganglion olarak gösterilmekte, ön serebral arter ile arka serebral artere komşu bölgelerin ise daha az olarak etkilendiği bildirilmektedir (9,18). Deneyimizde bu iskemik değişiklikleri 4 saat ve daha fazla sürede lezyon yapılan tavşanlarda gözledik.

Deneyisel arter tıkanmalarından belli bir süre sonunda beyin ödeminin oluştuğu ve bunun iki evrede geliştiği (Erken/sitojenik, geç/vazojenik) bildirilmiştir (12,18). Erken beyin ödemi beyin dokusunda su miktarının artması ile karakterizedir. İskemi tıkanma süresi kritik seviyeye ulaştığında görülür. Gözlemler bu süreçte kan akımında bir azalma olduğunu göstermektedir (10,13).

İskemi başlaması ile morfolojik değişikliklerin görülmesi arasındaki zamana manifestasyon zamanı denilmektedir. Bu zaman deney yapılan hayvanın tipine ve daha önce söz konusu edilen koşullara bağlı olarak 3, 4 hatta 8 saata kadar uzayabilmektedir. İskemik değişiklikler, orta serebral arter bölgesinde perivasküler astrosit ve nöronların mitokondrialarında şişlik ile karakterizedir. 2, 3 ve 4 saat içinde eozinofilik boyama ile nukleus pyknosisi ve hücre yapılarında bozulma gözlenmektedir. Bu durum Spielmayer'in iskemik hücre değişikliği olarak bilinir (5,11,14). Histolojik değişiklikler iskeminin şiddet ve lokalizasyonuna bağlı olmaktadır, nisbeten hızlı akıma sahip olan bazal ganglia ve internal kapsül en fazla etkilenmektedir. İskemik beyin ödeminin ortaya çıkması ise orta serebral arter tıkanmasından hemen sonra başlamakta bazen bu süre 3, 4 saate kadar çıkmaktadır. Bu süre içinde özellikle gri cevherdeki su miktarı artmaktadır. Su toplanması iyon hemostazındaki dağılımla ilgilidir. Burada doku osmolalitesi yükselmekte ekstra sellüler sodyum aktivitesinde azalma olmakta su ve sodyum kandan beyne geçmektedir. Hücre şişmesi sitotoksik ödemle beraber görülmektedir. Ayrıca hücre şişmesi perivasküler astroglia'yı etkilemekte buda mikrosirkülasyona engel olmaktadır (14). Ödem iskeminin şiddetini artırmakta ve kan akımında azalmaya yol açmaktadır (12,18).

Gecikmiş vazojenik evrede kan beyin bariyeri makro molekülleri geçiren hale gelir. Bariyer bozulması orta serebral arter tıkanmasından yaklaşık 6 saat sonra gelişmektedir (12,15). Bu durumda irreversibl doku hasarı oluşmaya başlar ve olay iskeminin belirtisi olmaktan çıkar (5,18,17). Biz 8, 12, 24 saatlik iskemi sonrasında histolojik incelemelerde bu durumu gözledik. Bu süreden sonra ödem sadece iskemik bölgede değil bütün bir beyne yayılma durumundadır. Bu ödem yayılması 4. ile 7. günlerde maksimum seviyeye ulaşır. Bu devrede intrakraniyal basınç artımı ve orta hat yapılarının çifti sözkonusu olmaktadır.

Histolojik değişikliklerin geri dönebilirliği orta serebral tıkanıklığı geliştirilen hayvanlarda denenmiştir. 2 saatlik tıkanma sonu resirkülasyon ile irreversibl değişikliğe rastlanmadığı 4 saatlik tıkanma sonucu resirkülasyonda hafif derecede, 6 saat tıkanma ve resirkülasyonda ileri derecede irreversibl değişikliğe rastlandığı bildirilmektedir (3,6,8). Geri dönebilirlik vazojenik ödem ve reperfüzyonun etkin dağılımına bağlı olmaktadır. Deneyimizde 4 hayvanda resirkülasyona ait gözlem yapılmıştır. Mikroskop altında orta serebral arter dağılım bölgesinde resirkülasyondan 1/2 saat sonra arterden spazm kaybolduğu, 1, 2 saatte de korteks yüzeyindeki solukluğu azalmış olduğu ve hipereminin geliştiği görülmüştür.

Deneyimizde serebral infarkt gelişmesinin, kardiyak infarkt gelişmesi göz önüne alındığında nisbeten daha yavaş geliştiği görülmüştür. Orta serebral arter tıkanıklığının süresi iskeminin şiddetine etki etmektedir. 24 saat sonra nekroz bulgularının gelişmeye başladığı görülmüştür. İlk 4 saat infarkt gelişmesinin önlenmesi açısından önemli olmaktadır. İskemik bölgenin genişliği kolleteral sirkülasyona bağlı olmaktadır.

Bu iskemik bölge kan akımının azaldığı ve reversibl hasarın olduğu bölgeyi kapsamaktadır. Bu bölge elektrik yetmezlik ile membran yetmezlik arasındaki bölgeye işaret etmektedir. Literatürde bu bölgede yapılan kan akım hızı, doku ph, iyon ve diğer çalışmalarda 4 saatlik sürede iyon ve membran yetmezliğinin söz konusu olduğunu bunun statik bir durum olmadığını bildirilmektedir (3,16,17,23). 4 saatlik geçici tıkanıklık ve 2 saatlik resirkülasyon sonucu orta derecede bir iskemi ve böyle bir alan geliştiği gözlenmiştir. Tedavinin reversibl nöronal değişikliklerin olduğu bu bölgeye yöneltilmesi klinik açıdan önemli olmaktadır. Bu modelin çeşitli ilaçların, iskemi sonrası gelişen nöronal değişiklikler üzerine olan etkisinin değerlendirilmesinde kullanılabilineceği düşünülmüştür.

ÖZET

Beyin iskemilerini araştırmak üzere, bir model üzerinde kontrol edilebilir bölgesel iskemik lezyon geliştirilmesi bir çok sorunu da beraberinde taşımaktadır. Model seçimi, anestezi kullanımı, kullanılan yöntem, tek arter tıkanması, gelişen parenkimal lezyonların insandakine benzer olması dikkate alınması gereken özelliklerdendir. Bu de-

neyde transorbital yolla tavşanların sağ orta serebral arterleri tıkanmıştır. Toplam 24 tavşanda (ağırlıkları 2.5-3.0 kg) genel anestezi altında, çeşitli zaman dilimleri içinde serebral iskemi oluşturulmuştur. Koroner kesit elde edilen kesilerin makroskopik ve mikroskopik incelemelerinden 4 saatlik bir süre ve 2 saatlik resirkülasyon sonunda histolojik olarak değerlendirilebilecek özellikleri olan iskemik bir alan olduğu gözlenmiştir. Bu modelin çeşitli ilaçların, iskemi sonrasında gelişen nöronal değişiklikler üzerine olan etkisini incelenmesinde kullanılabilineceği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Serebral iskemi, orta serebral arter, Transorbital yaklaşım.

SUMMARY

Evaluation of Cerebral Ischemia in Rabbits With Transient/Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion Via Transorbital Approach. Technical and Pathological Evaluation. Part I.

To investigate brain ischemia, it is considered to be very difficult to develop a model in which controlled regional brain ischemia can be achieved. Choosing the model, way of anesthesia, surgical method, to occlude just one artery, human like parenchymal lesions are the main points that must be taken into consideration. In this experiment the right middle cerebral arteries of the rabbits have been occluded through transorbital approach. In a total number of 24 rabbits (weights, ranging between 2.5-3.0 kg) under general anesthesia, in different periods cerebral ischemia has been developed. The macroscopic and microscopic examination of the coroner sections of the pieces revealed that after an ischemic period of 4 hours and a recirculation period of 2 hours, a lesion that can be examined histologically can be achieved. It is suggested that such a model can be used in the investigation of the effects of various drugs to the neuronal changes in the ischemic region.

Key Words : Cerebral ischemia, Middle cerebral artery, Transorbital approach.

Yazarlar bu çalışmada yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hamid Z. Gökalp, Prof. Dr. Eşref Tel'e teşekkür ederler.

KAYNAKLAR

1. Albanese V Tomasello F Cioffi AF : An Experimental Occlusion of the Middle Cerebral Artery by Trans Orbital Approach. *Surg. Neurology*. Vol 3 : 58-60, 1975.
2. Aslanbey D : Veteriner Operasyon Bilgisi : Cilt-1, An. Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1984, sayfa : 34.
3. Astrup J Siesjö BK Symon L : Thresholds in Cerebral Ischemia-The Ischemic Penumbra (editorial) *Stroke* 12 : 723-725, 1981.
4. Barone R Pavau: C Blin PC Cou P : Atlas of Rabbit Anatomy : Masson and C (ie), Editeurs, Boulevard, Saint-Germain, Paris, 1973.
5. Brierley and Graham, In Hume Adams J Corsellis J Duchon IW (eds) *Greenfield's Neuropathology*, E. Arnold Ltd, 1984, pp : 152-155.
6. Carter LP Yamagata S Erspamer R : Time Limits of Reversible Cortical Ischemia. *Neurosurgery* 12 : 622-623, 1983.
7. Diaz GF and Usman JI : Experimental Cerebral Ischemia : *Neurosurgery* : 6 : 4 : 436-445, 1980.
8. Dodson RF Tagashira Y Kawamura Y Wai-FongChu L : Morphological Responses of Cerebral Tissues to Temporary Ischemia. *Canadin J. Neurological Sciences*, 2 : 173-177, 1975.
9. Hossmann KA : Experimental Aspects of Stroke; In *Vascular Disease of the Central Nervous System*. R.W. Ross. Russell. Churchill Living Stone, 1983, pp : 73-94.
10. Hossman K-A Schuier FJ : Experimental Brain Infarcts in Cats. I Pathophysiological Observations. *Stroke*, 11 : 582-563, 1980.
11. Garcia HJ : Experimental Ischemic Stroke. A review. *Stroke*. 15 : 5-14, 1984.
12. Kalimo H Smith M : Structural Aspects of Ischemic Brain Damage : *Acta Neurochirurgica*. Supp. 36 : 129-132, 1986.
13. Kalimo H Olsson V Paljarvi L Soderfelat B : Structural Changes in Brain Tissue under Hypoxic-Ischemic Condition. *J. Cereb. Blood Met.* 2 : 19-22, 1982.
14. Little JJ Kerr FW Sundt M : Microcirculatory Obstruction in Focal Cerebral Ischemia : An Electron Microscopic Investigation in Monkeys. *Stroke* 7 : 25-30, 1976.
15. MacDonald V Sundt M Winkelmann RK : Histochemical Studies in the Zone of Ischemia Following Middle Cerebral Occlusion in Cats. *J. Neuro-surgery* 37 : 45-54, 1972.
16. Meyer BF Anderson ER Sundt MT Yask LT : Intracellular Brain P.H., Indicator-Tissue Perfusion, Electroencephalography and Histology in Severe and Moderate Focal Cortical Ischemia in the Rabbit : *J Cereb. Blood Flow and Met.* 6 : 71-78, 1986.

17. Meyer FB Sundt TM Yanagihara TA Anderson RE : Focal Cerebral Ischemia Pathophysiologic Mechanism and Rationale for Future Avenues of Treatment : Mayo Clinic Proc. 62 : 35-55, 1987.
18. Raichle ME : The Pathophysiology of Brain Ischemia. Ann. Neurol. 13 : 2-10, 1983.
19. Selman WR Van Der Veer C Whittingham TS et al : Visually Defined Zones of Focal Ischemia in the Rat Brain : Neurosurg. 21 : 6 : 825-830, 1987.
20. Selman WR Spetzler RF Roessman UR Crumrine RC : Barbiturate-Induced Coma Therapy for Focal Cerebral Ischemia Effects after Temporary and Permanent MCA Occlusion. J. Neurosurg. 55 : 220-226, 1981.
21. Walker GB Marx JL : The National Survey of Stroke. Stroke 12 : 13-31, 1981.
22. Waltz AG : Clinical Relevance of Models of Cerebral Ischemia. Stroke. 10 : 211-213, 1979.
23. Yamamoto K Yoshimine T Yanagihara T : Cerebral Ischemia in Rabbit : A new Experimental Model with Immunohistochemical Investigation. J Cereb. Blood. Meta. 5 : 525-536, 1985.