

DERLEME

REVIEW

İSKEMİK İNMENİN GİZEMLİ FENOMENİ: NO-REFLOW

¹Gökçe GÜRLER, ¹Kadir Oğuzhan SOYLU, ²Müge YEMİŞÇİ

**¹Hacettepe Üniversitesi Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, ANKARA
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA**

**²Hacettepe Üniversitesi Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, ANKARA
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA
Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Merkezi (NÖROM), ANKARA**

ÖZET

İskemik inme sonrası tıkanan büyük damarın geri açılmasına dayanan rekanalizasyon tedavileri günümüzdeki tek tedavi seçeneğidir ve klinik fonksiyonu iyileştirmede önemli ilerlemeler sağlamıştır. Ancak rekanalizasyon sağlanması her zaman doku sağ kalımı ve olumlu fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanmamaktadır. Bu uyumsuzluğun altında yatan çeşitli nedenlerden bir tanesi “no-reflow” fenomenidir. Bu terim ilk olarak kardiyoloji literatüründe rekanalizasyon sağlanmasına rağmen parankimal dokuda reperfüzyon sağlanamaması durumunu tarif etmek için kullanılmıştır. Takip eden dönemde deneysel iskemik inme modellerinde, tıkalı büyük damarların açılmasına karşın kan akımının mikrodolaşım düzeyinde düzelmemesi ile seyreden benzer bir sürecin varlığı kanıtlanmıştır. Uzun yıllardır deneysel çalışmalarda varlığı bilinen ancak patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmayan bu fenomenin nedenlerinden bazıları kan elemanlarının agregasyonu, kan viskozitesinde artma, nörovasküler ünite hücrelerinden perisitlerin kasılarak mikrodamarları daraltması, inflamatuvar süreçlerin aktifleşmesidir. Bu fenomen, rekanalizasyon tedavilerinin başarısının istenen düzeyde olamamasına neden olduğundan özellikle klinik çalışmalarla patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılması gereklidir. İskemik inmede rekanalizasyon tedavisi yanında reperfüzyonu iyileştirmeye yönelik kokteyl tedavileri “no-reflow” fenomenini önleyebilir. **Anahtar Sözcükler:** No-reflow, iskemik inme, mikrodolaşım, reperfüzyon.

Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Müge Yemişçi. Hacettepe Üniversitesi Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara.

Telefon: 0312 311 79 08

E-posta: myemisciozkan@gmail.com

Geliş Tarihi: 29.11.2021

Kabul Tarihi: 05.12.2021

Tüm yazarlar ORCID ID: Gökçe Gürler 0000-0003-3073-4438, Kadir Oğuzhan Soylu 0000-0002-6286-6729, Müge Yemişçi 0000-0002-1528-1998.

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Gürler G, Soylu KO, Yemişçi M. İskemik inmenin gizemli fenomeni: No-reflow. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2021; 27(3): 179-190. doi: [10.5505/tbdhd.2021.83435](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2021.83435)

THE MYSTERIOUS PHENOMENON OF ISCHEMIC STROKE: NO-REFLOW

ABSTRACT

Recanalization therapies based on reopening of the occluded great vessel after ischemic stroke are the only treatment options available today and have made significant advances in improving clinical function. However, providing recanalization does not always result in tissue survival and positive functional recovery. One of the various reasons underlying this incompatibility is the "no-reflow" phenomenon. This term was first used in the cardiology literature to describe the situation in which parenchymal tissue reperfusion was not achieved despite recanalization. In the following period, the existence of a similar process in experimental ischemic stroke models, in which the blood flow did not improve at the microcirculation level despite the opening of the occluded great vessels, was proven. Some of the causes of this phenomenon, which has been known in experimental studies for many years but whose pathophysiology has not been fully elucidated, are the aggregation of blood elements, increase in blood viscosity, contraction of pericytes -a component of neurovascular unit, narrowing of microvessels, and activation of inflammatory processes. Since this phenomenon causes the success of recanalization treatments not to be at the desired level, its pathophysiology should be fully elucidated, especially through clinical studies. Cocktail therapies to improve reperfusion besides recanalization therapy in ischemic stroke can prevent the "no-reflow" phenomenon.

Key Words: No-reflow, ischemic stroke, microcirculation, reperfusion.

GİRİŞ

Dünyada en sık yeti yitimi ve ikinci sıklıktaki ölüm sebebi olan inme, önemli bir sağlık problemidir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır (1). İnme sonrası tıkanan damarın geri açılmasına dayanan rekanalizasyon tedavileri klinik sonuçları iyileştirme ve fonksiyon kaybını azaltmada önemli ilerlemeler sağlamıştır. Ancak tedavi penceresi kısadır ve kanama yan etkisi tedavinin fayda/zarar oranını azaltan önemli bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır. Ayrıca azımsanmayacak sayıda hastada intravenöz tromboliz ve mekanik trombektomi ile elde edilen rekanalizasyona rağmen beklenen yeterli klinik iyileşme oluşmamaktadır. Futil rekanalizasyon olarak da adlandırılan bu sürecin nedenleri arasında hem klinikte hem de deneysel çalışmalarda üzerinde durulan bir faktör beyin damarlarında rekanalizasyon sağlanmasına karşın mikrodolaşım düzeyinde kan akımının düzelmemesi ve mikrodamarlar tarafından beslenen parankimal dokuda reperfüzyon sağlanamamasıdır. Kısaca "no-reflow" fenomeni olarak isimlendirilen bu tablonun (2), mekanistik olarak mikrodamarlardaki tıkanmalara bağlı olduğu düşünülmektedir (2-6). Ancak kan elemanlarının agregasyonu ve kan viskozitesinde artışın yanı sıra nörovasküler ünite hücrelerindeki fonksiyon bozukluklarının da bunda rol oynadığı saptanmıştır (4-7). Bu fenomen, günümüzdeki tek tedavi seçeneği olan rekanalizasyon tedavilerinin başarısını azaltması ve canlılığını sürdüren dokuda perfüzyonun düzelmesini engelleyerek enfarktın genişleme riskini artırması olasılıkları bakımından

inmede moleküler tedavi hedefleri arasında düşünülmesi gereken bir olgudur. Bu tedavi hedeflerini belirleyebilmek için öncelikle patofizyolojinin tam olarak aydınlatılması gereklidir.

Bu derlemede, beyinde "no-reflow" fenomeninin tarihçesi, kullanılan deneysel modellerin bu fenomende rol oynayan mekanizmaları anlamamıza katkıları, klinikteki önemi, iyileşmeye etkileri ve yeni bir tedavi hedefi olması gerekliliği vurgulanacaktır.

TARİHİ BAKIŞ AÇISI

Bir dokuya kan akımının kesilmesiyle hücre hayatta kalımının, o hücrenin fonksiyonel kapasitesine bağlı olduğu 1960'lar öncesinde düşünülmekteydi (8, 9). İskemik hasarın kana veya damarlara zarar vererek kan akımı geri dönüşünü ve perfüzyonu engelleyip kalıcı iskemik hasar patogeneğinde rol oynayabileceği düşüncesi sonraki çalışmalarda ortaya çıkmıştır (2). Tıkanan damarda tam rekanalizasyon sağlanmasına rağmen iskemik dokuda yeterli perfüzyonun görülememesi ile ilgili ilk gözlemler 1959'da önce böbrekte (10), daha sonra ise kedi ve köpeklerde kalpte yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Bu deneysel çalışmalarda, koroner arterlerin bağlanarak iskemi yapılmasından sonra geri açılarak rekanalizasyon yapılmasına rağmen miyokarddaki dolaşım bozukluğunun tamamen düzelmediği ve devam ettiği gözlenmiştir (11). Köpeklerde yapılan başka bir miyokard iskemisi çalışmasında perfüzyon bozukluğu doğrulanmış ve

histopatolojik incelemelerde kapiller hasarı, endotel hücrelerinde değişiklikler ve damar içi fibrin birikimleri görülmüştür (12). Kalpte gözlenen bu fenomenin beyinde de varlığı Neely ve Youmans'ın 1963 tarihli çalışması ile ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, köpeklerde iskemi öncesinde kanın salin solüsyonu ile değiştirilmesinden sonra 25 dakika kansız iskemiye maruziyet sonrasında beyinde daha az hasar olduğu gözlenmiştir. Kansız beyinde mikrotrombüs ve laktik asit üretiminin olmamasının serebral anoksi durumunda daha uzun süre hayatta kalımı sağladığı öne sürülmüştür (9).

Beyinde iskemik inmede vasküler faktörleri araştıran ve "no-reflow" fenomenine atıf yapan ilk çalışma ise Ames ve ark. tarafından albino tavşanlarda yapılan global serebral iskemi modeli çalışmasıdır (2). Bu çalışmada iki taraflı karotid arterler klemplenmiş, Willis poligonundan gelen kollateral dolaşım boyunca tansiyon aletinin manşetinin 350 mmHg'ya çıkarılmasıyla engellenmiştir. İskemi ve rekanalizasyon modeli ardından koloidal karbon veya Ringer Laktat ile perfüzyon yapıldıktan sonra beyinler çıkarılıp fikse edilmiştir. Damar lümeni boyunca yayılan koloidal karbon, henüz 5 dakikalık iskemide arteriyol ve kapillerlerde perfüzyon defektleri oluşmaya başladığını; 10-15 dakikalık iskemide ise bu defektin çok daha yaygın ve şiddetli hale geldiğini göstermiştir (2). Ayrıca 5 dakika gibi kısa iskemi sürelerinde de bu fenomenin görülmesi beyinde bunun kalpte görülene nazaran çok daha kısa sürede olduğunu göstermiştir. İskemi öncesi heparin verilmesi perfüzyon defektlerini azaltmış ancak engellememiş, bu da perfüzyon defektlerinin patogenezinde fibrin pıhtılarının rol oynadığını fakat katkıda bulunan başka faktörler de olduğunu düşündürmüştür. Bilateral karotid arterlerin Ringer solüsyonuyla perfüzyonu ile oluşturulan kansız iskemi modelinde intravenöz koloidal karbon verilmesi sonrası damarların makro- ve mikro- seviyede büyük oranda dolduğunun gözlenmesi ile iskemide kandan gelen fibrin dışı faktörlerin perfüzyon defektlerinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada kansız iskemi sonrası eritrosit süspansiyonu tatbiki ile kapiller seviyesinde yaygın dolun defekti görülmesi ise damar

kaynaklı faktörlerin "no-reflow" patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmüştür.

Siçanlarda bazı gruplarda sadece beyin iskemisi yapılarak bazı gruplarda ise beyin iskemisi sırasında torakotomi yapıp kardiyopulmoner yetmezlik oluşturulduğunda torakotomi yapılmayan iskemi ve kontrol gruplarında rekanalizasyon sonrası damar dolumunda bir sıkıntı gözlenmezken torakotomi yapılan iskemi ve kontrol gruplarında damar dolumunun bozulduğu görülmüştür ve "no-reflow" fenomeninin deneysel koşullara bağlı veya post mortem dokularda gözlenen bir artefakt olabileceği gibi yanlış bir düşünceye yol açmıştır (13). Sonraki yıllarda mikrodolaşımı daha iyi inceleyen yöntemlerin kullanılması ile deneysel modellerden elde edilen kanıtlar, bu fenomenin iskemi sonrası doku sağ kalımındaki rolünün önemli olduğunu ortaya koymuştur (14-17).

Maymunlarda orta serebral arter tıkanmasıyla fokal beyin iskemisi yapıp beyinler karbon siyahı ile perfüze edilen bir çalışmada da benzer şekilde mikrodamarlarda tıkanmalar görülmüştür. Mikrodamarlardaki tıkanmalar iskemiden 3 saat sonra belirgin hale gelmiştir. Bu beyinler elektron mikroskobu ile incelendiğinde mikrodamarları saran gliyal uzantılarda ve endotelde şişme ile beyin ödemi geliştiği görülmüştür (4). Mikrodamarları patolojik olarak inceleyen çalışmalarda orta serebral arter tıkanmasından 1 ila 4 saat sonra mikrodamarlarda fibrin birikimleri olduğu ve eritrosit, nötrofil ve plateletlerin bu fibrinle birlikte mikrodamarlarda tıkanmalar oluşturduğu görülmüştür (5). Hücresel elemanlar mikrodamarlarda tıkanma kalsa da kısmi plazma perfüzyonunun devam ettiği ilerleyen çalışmalarda görülmüştür (6). Önceki çalışmalarda mikrodamarlarda görülen daralmaların damar çevresindeki gliyalarda şişmeye, endoteldeki şişmeye ve dokudaki ödeme bağlı olduğu düşünülmüştür (3,4). Ancak başka çalışmalarda kanın iskemi öncesi salin solüsyonuyla seyreltilmesiyle perfüzyondaki bozulmanın büyük oranda engellenebilmesi gözleminde yola çıkarak yapılan incelemelerde mikrodamarlardaki tıkanmanın asıl sorumlusunun eritrosit agregasyonu ve kanın vizkozitesindeki artış olduğu öne sürülmüştür ve kan elemanlarının rolüne vurgu yapılmıştır (7).

DENEYSEL MODELLERİN “NO-REFLOW” FENOMENİNDE ROL OYNAYAN MEKANİZMALARA İLİŞKİN ÖĞRETTİKLERİ

“No-reflow” fenomeninden sorumlu olan mekanizmalar literatürde uzun yıllar boyunca tartışılmış ve çalışmalar birkaç olası ana mekanizma üzerinde yoğunlaşmıştır (Tablo).

1. Perisitlerin Kasılarak Mikrodamar Çapını Daraltması

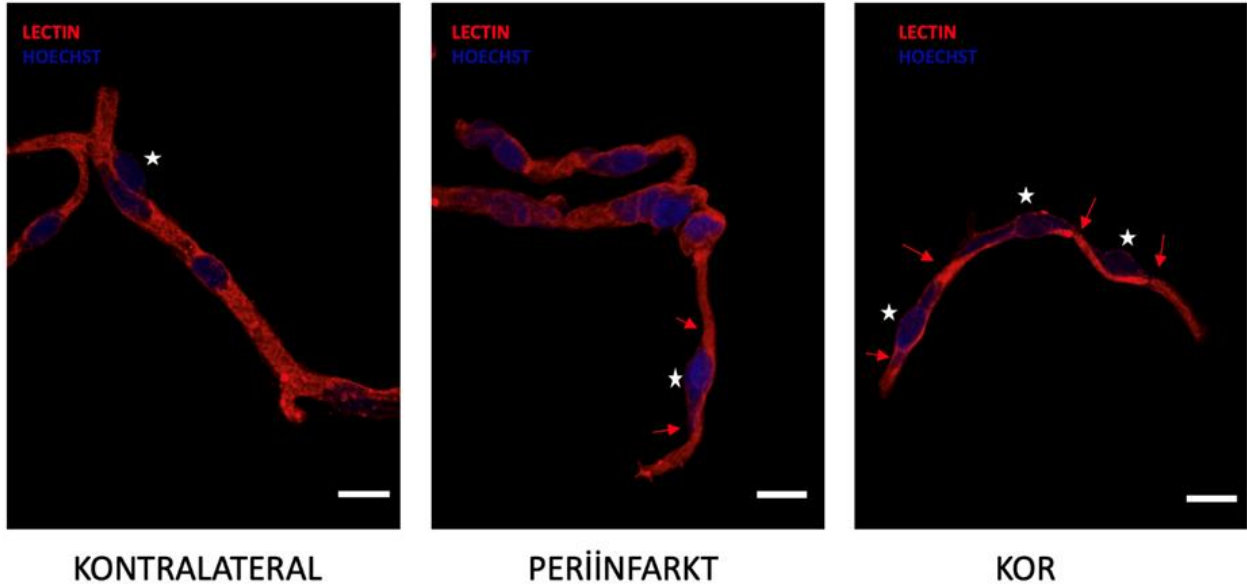
Vazokonstriksiyonun “no-reflow” patofizyolojisinde rol oynadığı, “kansız iskemi” deneysel modelinde eritrositler tekrar verildiğinde küçük çaplı damarlardan geçemediğinin görülmesi ile düşünülmüştür. Bu hipotez asfiksidede vazokonstriksiyonun varlığının bilinmesi ile desteklenmiş, ancak erken dönem asfiksidede yalnızca kasılma yeteneği olmadığı düşünülen kapillerlerin bulunduğu bölgelerde lezyonlar tespit edildiğinden bunun ana mekanizma olmadığını iddia edilmiştir (18).

İskemik inmede “no-reflow” fenomeninden sorumlu mekanizma olarak perisitlerin kasılması ile mikrodamarların daralması ve eritrositlerin sıkışıp kalması, ilk defa 2009 yılında Yemişçi ve ark. tarafından önerilmiştir (6). Bu çalışmada iki saat orta serebral arter tıkanması sonrasında mikrodamarlardaki perisitlerin kasıldığı ve rekanalizasyon yapıldıktan sonra da perisitlerdeki bu kasılmanın devam ettiği görülmüştür. Perisitlerin kasılmasının kapiller damarları daralttığı, eritrosit ve diğer kan elemanlarının geçişini engelleyerek perfüzyonu bozduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada perisitlerin kasılmasına neden olan etkenlerin nitrosatif, oksidatif stres ve peroksinitrit oluşumu olduğu anlaşılmış ve bunların baskılanmasıyla perisitlerdeki kasılmanın engellenebildiği gösterilmiştir (6). Daha sonra laboratuvarımızda beyinden sadece mikrodamarları ayırarak yaptığımız çalışmalarda, farklı iskemi ve rekanalizasyon sürelerinde de kor ile periinfarkt alanlarda kapillerlerde bulunan perisitlerde karşı taraftakilere göre iskemi aracılıklı kasılma olduğu ve mikrodamarları daralttığı saptanmıştır (Resim).

Perisitler nörovasküler ünite (NVÜ) yer alır. NVÜ kavramı Sinirbilimde 2001 yılında ortaya atılmış kapsayıcı bir kavramdır. Beyin parankimi ile kapiller seviyede kan damarları arasında yapısal ve dinamik işlevi olan endotel, mural hücreler (perisitler ve damar düz kas hücreleri), glial hücreler (astrositler, mikroglia) ve

nöronlardan oluşan bir yapıdır. Perisitler, 4-10 mikron çapındaki mikrodamarları döşeyen endotel hücrelerini sarmakta ve endotel hücreleri ile aynı bazal laminayı paylaşarak yakın fonksiyonel ve metabolik ilişki kurmaktadır (19,20). Perisitler; endotel hücreleri ve sıkı bağlantılardan oluşan kan-beyin bariyerinin stabilizasyonu, taşıyıcıların regülasyonu, anjiyogenez ve immunité gibi çeşitli görevler almaktadırlar (21,22). Buldukları konum ve kasılıp gevşemeyebilme özellikleri nedeniyle merkezi sinir sisteminin kan akımı regülasyonunda rol aldıkları fikri literatürde ilk defa 1923 yılında ortaya atılmıştır (23). Daha sonraları kasılabilir proteinlerden aktin, miyozin, tropomiyozin gibi proteinlerin perisit sitoplazmasında gözlemlenmesiyle bu hipotez güçlenmiştir (24,25) sonra kedi spinal kordunda kapiller dallanma bölgelerindeki perisitlerde immunohistokimyasal olarak alfa-aktin tespit edilmiştir (26). Aynı dönemde kültüre edilen perisitlerin in vitro olarak ET-1, tromboksan A2 ve anjiyotensin 2 gibi bazı vazokonstriktif ajanlara maruz kaldıklarında kasılarak tepki verdikleri gözlemlenmiştir (27,28). İlerleyen yıllarda hayvan deneyleriyle de perisitlerin oksidatif-nitratif stres (6) ATP (29), çeşitli nörotransmitterler, amyloid beta (A β) oligomer (30) ve pH gibi çeşitli dış faktörlere yanıt olarak kasılabildiği ve çeşitli ajanlara maruz kaldıklarında gevşeyebildiği gösterilmiştir. Son yıllarda optogenetik manipülasyon ile beyin perisitleri ışığa duyarlı hale getirilerek kasılma yanıtının kontrol edilebilmesi de sağlanmıştır (31).

Kapiller dallanma noktalarındaki perisitlerin alfa-düz kas aktin içerip kasılmakta olduğu ile ilgili ortak bir fikir birliği oluşsa da kapiller orta segmentlerinde alfa-düz kas aktinin immunohistokimyasal yöntemlerle gözlenememesinden dolayı literatürde perisitlerin kasılabilirliklerine ve kasılma mekanizmalarına ilişkin fikir ayrılıkları oluşmuştur (32). Ancak, orta kapillerlerde bulunan az miktardaki alfa-düz kas aktinin doku elde edilmesi sırasında hızlıca depolimerize olması nedeniyle gözlemlenemediği bu nedenle hızlı fiksasyon yöntemlerine ihtiyaç duyulduğunun gösterilmesiyle literatürde sıkça tekrarlanan bir teknik hata giderilmiş ve perisitlere kasılabilen hücre ünvanı geri verilmiştir (20,33). Perisitlerin vücutta en yoğun bulunduğu doku olan retinada gerçekleştirilen iskemi modelinde de



Resim. Farelerde 90 dakika proksimal orta serebral arter iskemisi modelini takiben 48 saat rekanalizasyon uygulanmış ve taze beyinlerden kor, periinfarkt ve kontralateral bölgeler ayrılarak mikrodamar izolasyonu yapılmıştır. Mikrodamarlar lektin (kırmızı), çekirdekler Hoechst (mavi) ile işaretlenmiştir. Perisit gövdeleri beyaz yıldızla, kasılmalar kırmızı oklarla gösterilmiştir. Kor ve periinfarkt bölgelerinden izole edilen mikrodamarların iske mi sonrası rekanalizasyona rağmen perisit aracılıklı kasıldıkları gözlenmektedir (Ölçek barı= 10 mikron).

perisit aracılıklı kasılmanın “no-reflow” fenomenine yol açtığı ve buradaki kasılmadan da alfa-düz kas aktinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (34).

2. Reaktif Oksijen Türlerinin ve İnflamatuvar Yanıtın Etkisi

İskemide inflamatuvar yanıt çok erken dönemde tetiklenmektedir. Arter tıkanıklığının yarattığı hipoksi nedeniyle doku metabolizması bozulmakta, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu ve inflamatuvar yanıt başlamaktadır (35). Bu da “no-reflow” fenomenine birkaç farklı şekilde katkıda bulunmaktadır.

ROT’un oluşması damar içi hasara neden olarak, hızlı bir şekilde koagülasyon ve kompleman kaskadını aktive etmektedir. Koagülasyon kaskadı ve aktivasyonu sonucunda oluşan thrombin, fibrinojeni fibrine çevirmekte ve fibrin; şekilli kan elemanlarından eritrositler, trombositler ve polimorfonükleer kan elemanlarını tutsak ederek sekonder mikrovasküler geri döndürülemez tıkaçlar oluşturmaktadır (5). Ayrıca ROT oluşumu nedeniyle önemli bir vazodilatatör olan nitrik oksit (NO) seviyesi azalmakta, bu nedenle damar tonusu artmakta ve mikrodamar kasılmasının geri dönüş

yeteneği azalmaktadır. NO aynı zamanda potent bir vazodilatör ve platelet agregasyon inhibitörü olarak azalmasıyla “no-reflow” fenomenine farklı nedenlerle katkıda bulunmaktadır (36,37). ROT, perisitlerin kasılmasına ve mikrodamar lümeninde daralmaya da yol açmaktadır (6). Ayrıca fizyolojik durumda kanda bulunan polimorfonükleer hücreler eritrositlerden daha hacimli ve hücre iskeleti bakımından daha katı olduklarından yer yer mikrodamar girişlerini iyice tıkamakta ve esnek, küçük eritrositlerin bu segmentlerden girişi imkansızlaşmaktadır (38).

ROT’un kompleman kaskadını aktive etmesiyle immün hücreler ortama çağırılmaktadır ve esas lökosit hücumu iskemiden yaklaşık 12-24 saat sonra olmaktadır (39). “No-reflow” fenomeni iskeminin ilk 1 saati içerisinde gözlenmeye başladığından immün hücre hücumu başlamadan kanda hali hazırda var olan lökositlerin başlangıca katkıda bulunduğu düşünülebilir. İskeminin ilerleyen saatlerinde artan adezyon molekülleri (vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM) ve P-selektin gibi), lökositlerin kapiller duvarına daha çok yapışmasına neden olmaktadır (40,41). Daha geç dönemde endotel hücrelerindeki apoptotik hücre ölümü ile mikrodolaşımdaki adaptif cevapların olasılığı iyice düşmüş olmaktadır. Bu

evrede hemorajik transformasyon ve ödem oluşumu ihtimalleri ile nörolojik hasar daha da artabilmektedir (42,43).

3. İskemide Astrosit Son Ayaklarının, Endotelial Hücrelerin Şişmesi

“No-reflow” fenomeninden perivasküler hücre şişmelerinin sorumlu tutulması, fenomeni araştıran ilk araştırmalara kadar uzanmaktadır. Örneğin tarihi deneysel çalışmalarda global iskemiden sonra endotelial ve astrosit son ayaklarının şişmesi ile vasküler lümenin daralması olası mekanizmalardan biri olarak tartışılmıştır. Asfiksik hasarın kapiller düzeyinden başlaması nedeniyle olası patogeneze vazospazmdan çok perivasküler ödeme dayandırılmıştır. Bazı çalışmalar bu bulguyu reddetmiş, vazokonstriksiyon ve trombüs oluşumunu ön plana çıkarmıştır (44). Daha sonra ultrastrüktürel incelemelerde iske mi sonrası 30. dakikadan başlayarak astrosit son ayakları ile birlikte endotel hücrelerinin çekirdek ve mitokondrileri ile beraber şiştiği gösterilmiştir (45,46).

İskemide astrosit son ayaklarındaki şişmenin patofizyolojisinde metabolizmanın anaerobik solunuma kaymasıyla oluşan laktik asit olduğu öne sürülen mekanizmalardan biridir (47). In vitro çalışmalarda glutamata maruz bırakılan astrositlerin de hacminin arttığı gözlemlendiğinden nörotransmitter bağımlı hücre şişmesi ve glutamat bağımlı eksitotoksiste diğer mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür (48). Intravasküler FITC-dekstran uygulamasıyla, FITC-dekstran perfüzyonun azaldığı mikrodamar segmentleri komşuluğundaki astrositlerde Glial fibrillary acidic protein (GFAP) reaktivitesinin arttığı ve fibrin birikimi olan mikrodamarların çevresinde yer alan bu astrositlerde ödematöz değişikliklerin gözlemlendiği dikkati çekmiştir (5). Güncel çalışmalarda beyinde astrosit son ayaklarında, retinada ise Müller hücrelerinde kalsiyum artışının kapiller çaptaki değişikliklerden sorumlu olduğu önerilmiştir (34,49,50).

4. Kan Vizkositesinde Artış ve Eritrosit Aggregasyonu

Neely ve Youmans'ın 1963'te gözlemlendiği iske mi sırasında beyin damarlarına salın solüsyonu verilmesiyle iskemik hasarın azaltılabildiği gözlemlinden başlayarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki iske mi sonrasında mikrodolaşımdaki perfüzyon bozukluğunda kan

vizkositesindeki artış ve eritrositlerin aggregasyonu da rol almaktadır (9). İske mi sonucunda kan akımının yavaşlaması ve enerji eksikliği nedeniyle iyon transportlarının bozulması kan vizkositesini artırabilir ve bu, mikrodamarlardaki dolaşım bozukluğuna katkıda bulunabilir. Tavşanlara iske mi uygulaması öncesinde kanın salin solüsyonu uygulanarak seyreltilmesiyle iske mi sonrası doku perfüzyonunda belirgin iyileşmeler olması bunu desteklemektedir (7). Kanın staz durumunda olması ve vizkositesinin artması eritrosit aggregasyonunu da artırabilir ve mikrodamarların eritrositler tarafından tıkanmasına yol açabilir. İske mi sonrası eritrositlerin otofloresansından yararlanarak direkt görülmesini sağlayan bir çalışmada beyini salin kullanarak kardiyak perfüzyonla temizledikten sonra mikrodamarlarda tıtsak kalan eritrositler araştırıldığında, kapillerlerde eritrosit tıtsakları oluştuğu ve bu tıtsakların özellikle penumbra bölgesindeki kapillerlerde olduğu görülmüştür (16). İske mi sonrası perisitlerin kasılı kalmasıyla kapillerlerdeki daralma da eritrositlerin kapillerlerde tıtsak kalmasına ve mikrodamarları tıtkamasına yol açmaktadır (6). Bu şekilde kapillerleri tıtkayan eritrositler diğer kan elemanlarının geçişini de engellemektedir ve koagülasyon kaskadı daha çok aktive olmaktadır (51).

5. Rol Oynayabilecek Diğer Mekanizmalar: Kortikal Yayılan Depolarizasyon

Kortikal Yayılan Depolarizasyon (KYD), beyin korteksinde yavaş yayılan nöroglial depolarizasyon dalgalarıdır (52,53). KYD beyinde iskemik inme, subaraknoid kanama, travmatik beyin hasarı gibi patolojik durumlarda görülebilmektedir. Ayrıca bazı migren hastalarında görülen migren aurasının elektrofizyolojik karşılığı olduğu ve ağrının tetiklenmesinde rol aldığı düşünülmektedir (54,55). Sağlıklı dokuda KYD sonrasında beyin kan akımında hemodinamik değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir. Bu değişiklikler depolarizasyon dalgasından sonra farklı zamanlarda ortaya çıkmaktadır. İlk olarak depolarizasyon dalgasıyla eş zamanlı olarak ortaya çıkan ve 1 dakikadan kısa süren bir hipoperfüzyon durumu görülmektedir (56,57). Bu hipoperfüzyon durumunun meningeal arterlerde oluşan vazokonstriksiyon nedeniyle

olduğu gösterilmiştir (58,59). Bunu birkaç dakika süren ve teknik özelliklere ve incelenen türe bağlı olarak beyin kan akımını ciddi oranda değiştirebilen bir hiperemi ve vazodilatasyon fazı takip etmektedir (60,61). Bu hiperemi fazından sonra ise saatler sürebilen daha uzun bir hipoperfüzyon ve vazokonstriksiyon safhası gelmektedir (56,57). İskemik beyin bölgesinde KYD dalgaları oluştuğu gösterilmiştir (62). KYD dalgalarının süresinin ve sıklığının, oluşturduğu metabolik bozulmalar sonucunda iskemik bölgede enfarkt büyümesiyle ilişkili olduğu görülmüştür (63). KYD'nin yarattığı hemodinamik değişiklikler iskemik dokuda çeşitli farklılıklar göstermektedir. İskemik dokuda depolarizasyonla eş zamanlı görülen hipoperfüzyon durumu daha ön plana çıkmakta ve hiperemi safhası daha geri planda kalmaktadır (64,65). Hipoperfüzyondaki bu artış vazokonstriktör cevaptaki artışla ilişkilidir. KYD sonrası artan ekstraselüler potasyum miktarı bundan sorumlu olabilir (66,67). İskemi sonrası KYD ilişkili olarak perfüzyondaki azalma “no-reflow” fenomenine katkıda bulunabilir. KYD ilişkili bu vazokonstriktör yanıtta perisitlerin rolü olabilir (68). Ancak KYD ilişkili vazokonstriksiyonun meningeal arterler gibi

büyük çaplı damarlarda olduğu ve kapillerlerde görülmeyişi de belirtilmiştir (69,70). İskemik bölgede hem iskemi sonucu hem de KYD nedeniyle artan ekstraselüler potasyum KYD dalgalarının tekrarlamasına yol açarak bir döngüye girmesini sağlayabilir (66,71). İskemi bölgesinde devam eden KYD'lerden dolayı hipoperfüzyonun derinleşmesi ve zaten metabolik stres altında olan dokuya KYD dalgalarının ek yük bindirmesi enfarkt alanının genişlemesine yol açmaktadır (63,71,72). KYD'yi inhibe ettiği bilinen ajanların KYD ilişkili hipoperfüzyonu hafiflettiği ve beyin kan akımını artırdığı gösterilmiştir (67).

İskemik inme sonrası KYD insanlarda da gösterilmiştir. Büyük orta serebral arter enfarktı nedeniyle dekompresif hemikraniyektomi yapılan hastalardan subdural elektrokortikografi çalışmalarında neredeyse tüm hastalarda inmeyi takip eden günlerde çok sayıda KYD dalgası görülmüştür. Bu KYD dalgaları yüksek frekanslı kümeler halinde oluşmuştur (73). İskemik bölgede oluşan KYD dalgalarının enfarktı genişlettiği de insanlarda gösterilmiştir (71). Tüm bu bulgular iskemik sonrası sonuçlar ve iyileşmede KYD'nin de önemli bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir.

Tablo 1: “No-reflow” fenomeninde rol oynayan mekanizmalar.

Mekanizma	Açıklama	Referanslar
Perisitlerin kasılarak mikrodamar çapını daraltması	İskemi ile indüklenen oksidatif-nitratif stres sonucu perisitler kasılmakta ve rekanalizasyona rağmen gevşememektedir. Bu kasılmaya bağlı olarak mikrodamarlar daralıp kan elemanlarıyla tıkanmaktadır.	(6, 19, 20, 28, 34)
İnflamatuvar yanıt ve koagülasyon kaskadı aktifleşmesi	İnflamatuvar yolaklar ve ROT'a* bağlı olarak koagülasyon kaskadı aktifleşmekte ve damarlarda fibrin diğer kan elemanlarıyla birlikte tıkaçlar oluşturmaktadır. İnflamatuvar yanıt sonucu ortama çağrılan lökositler mikrodamarların girişini tıkamaktadır.	(5, 36, 38, 40, 41)
Astrosit son ayaklarında ve endotel hücrelerinde şişme	İskemi sonucu enerji eksikliğine bağlı olarak metabolizmanın anaerobik tarafa kayması, eksitotoksisite ve hücrelerde kalsiyum birikmesine bağlı olarak perivasküler hücrelerde şişme meydana gelmekte, bu da damar çapını daraltmaktadır.	(4, 45-47, 50)
Kan vizkositesinde artış ve eritrosit aggregasyonu	Staza ve iyon transportlarında bozulmaya bağlı olarak kan vizkositesi artmaktadır. Buna bağlı olarak eritrosit aggregasyonu artmakta ve eritrositler mikrodamarları tıkamaktadır.	(6, 7, 16, 51)
Kortikal Yayılan Depolarizasyon	İskemik dokuda oluşan KYD† vazokonstriksiyon ve hipoperfüzyonun artmasına neden olmaktadır ve dokuya ek metabolik yük bindirmektedir.	(62-64, 66, 68, 71, 72)

*Reaktif Oksijen Türleri; † Kortikal Yayılan Depolarizasyon.

6. No Reflow Fenomenini Engellemeye Yönelik Müdahaleler

Rekanalizasyon sonrası doku sağ kalımı ve iyi prognoz açısından mikrodamarlardaki perfüzyonun da önemli olabileceği düşüncesiyle “no-reflow fenomeni”nin önüne geçmek için çeşitli farmakolojik ve genetik müdahaleler denenmiştir. Hayvan modellerinde orta serebral arter tıkanması

sonrası nötrofil adezyonunun farmakolojik olarak engellenmesi (15,74), platelet aggregasyonunun anti-platelet ajanlarla engellenmesi (75) ve CD40 ve CD40L knock-out farelerde inflamatuvar ve trombojenik sinyaller engellendikten sonra orta serebral arter tıkanması yapılması (76) ile bunun önüne geçilerek iskemik sonrası beyin kan akımında iyileşme ve enfarkt hacminde azalma

görülmüştür. Daha sonra yapılan bir çalışmada glutamat reseptörlerinin baskılanması ve hücre dışındaki kalsiyumun ortadan kaldırılmasının iskemi sonrası görülen perisit ölümünü azalttığı ve mikrodamar perfüzyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (77). Deneysel modellerdeki iyi sonuçlara rağmen klinik çalışmalarda lökosit adezyonunun engellenmesiyle (78), platelet agregasyonunun engellenmesiyle (79), inflamasyonun baskılanmasıyla (51) insanlarda yeterli yanıt elde edilememiş hatta bazı durumlarda daha kötü sonuçlara yol açmıştır.

KLİNİK VERİLER

Günümüzde klinikte iskemik inmede tedavi, rekanalizasyonu amaçlayan iki temel yaklaşıma dayanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımlarının tam veya kısmi rekanalizasyonu sağlama başarısı literatürde intravenöz (i.v.) tissue-plasminogen activator (t-PA) uygulaması için %59-78 ve mekanik trombektomi için %72-97 olarak bulunmuştur (80). Yüksek rekanalizasyon başarı oranlarına rağmen hastaların klinik iyileşmelerinin beklenen düzeyde olmaması hayal kırıklığı yaratmaktadır. Başarılı rekanalizasyona rağmen doku reperfüzyonun sağlanamaması ile oluşan rekanalizasyon-reperfüzyon uyumsuzluğu klinik iyileşmenin sağlanamaması yüzünden literatürde futil rekanalizasyon olarak adlandırılmış ve klinik iyileşmenin olmamasının sebeplerinden biri olarak gösterilmiştir (81,82). Literatürde futil rekanalizasyonun sebepleri; bozulmuş serebral otonöregülasyon, hipoperfüzyon hacmi, kollateral yetersizliği, arterial reoklüzyon, “no-reflow” fenomeni olduğu tartışılmıştır.

“No-reflow” fenomeni mikrovasküler ağız reperfüzyonunun geri dönüşsüz bozukluğu olup, arteriyel trombusun tPA ile parçalanması sonucu oluşan mikrotrombusların distal arteriollere göçü ile oluşan sekonder tıkanmalardan farklı olarak, yukarıda tarif edildiği gibi mikrodamarlar düzeyinde perisit kasılması, inflamatuvar mediatörler, ROT, astrosit-endotelial hücre şişmelerinin rol oynadığı çok daha karmaşık bir patofizyolojik süreci tarif etmektedir. Preklinik çalışmalarda mümkün olan temporal ve spasyal çözünürlüğü yüksek post mortem histopatolojik inceleme olanağı klinikte bulunmadığından “no-reflow” fenomeninin insanlarda araştırılması dolaylı olarak akut iskemik inme sonrası rekanalizasyon reperfüzyon uyumsuzluğunu merkeze alan

yaklaşımlardan oluşmaktadır (19,83). Bu çalışmalar da özellikle son 25 yılda görüntüleme teknolojilerindeki gelişmelerin de etkisiyle klinikte bilgisayarlı tomografi (BT) perfüzyon, manyetik rezonans (MR) perfüzyon veya Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) yöntemlerinin ulaşılabilir hale gelmesi ile mümkün olmuştur.

Klinikte ilk defa rekanalizasyon reperfüzyon uyumsuzluğunu iskemik inme hastalarında çalışmayı hedefleyen iki çalışma streptokinaz tatbiki ile sağlanan tam veya parsiyel rekanalizasyonu Dijital Substraksiyon Anjiyografisi (DSA) veya transkraniyal Doppler ile, perfüzyonu ise Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ile değerlendirilmiş ve rekanalizasyona rağmen hipoperfüzyonu olan hasta oranlarını %25 ve %50 bulmuşlardır (84). Sonraki çalışmalarda kısmi veya tam rekanalizasyon başarısı Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) veya Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) ile; perfüzyon ise Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (PWI), Computed Tomography Perfusion (CTP) veya Arterial Spin Labeling (ASL) yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda rekanalizasyona rağmen perfüzyon oranları %0-80 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (85).

Mevcut rekanalizasyon-reperfüzyon çalışmalarına ve klinik iyileşme ile ilişkisi gösterilmesine rağmen insanlarda “no-reflow” fenomeninin varlığı ve etkisi hala tartışma konusudur. Rekanalizasyon-reperfüzyon çalışmalarından yola çıkarak bunu anlamaya çalışan birçok çalışmada bahsedildiği gibi tedavi türü (i.v. tPA/ intra-arteriyel (i.a) tPA/ Endovascular Thrombectomy (EVT), tedaviye başlangıç zamanı (<3 saat / 3-6 saat / 4-24 saat), rekanalizasyon (DSA, Transkraniyal Doppler, MRA, BTA) ve reperfüzyonu (SPECT, DSA, PWI, ASL, Brain Tissue Pulsatility (BTP) değerlendiren yöntemler, reperfüzyonu değerlendirme zamanları (tedaviden sonra 24. saat / 3-6. saatler / 3-5 gün sonra/rekanalizasyondan anında) farklılık göstermektedir (86,87). Klinik çalışmaların natüründen kaynaklanan farklı yaş, cinsiyet, sosyodemografik dağılımlar, kollateral farklılıkları, eşlik eden komorbiditelerin, önceden geçirilmiş iskemik olayların varlığı ve hatta çalışmaların retrospektif oluşu “no-reflow”u değerlendirmekte zorluk oluşturmaktadır. Bu zorluğun önemli bir kısmı da tanımda uzlaşıya varılmamasından da kaynaklanmaktadır. Örneğin bir çalışmada

“no-reflow”, akut iskemik inme geçiren ve başarılı rekanalizasyon sağlanan hastalarda anjiyografide gecikmiş kontrast arınması olarak tarif edilmiştir (88). Bu çalışmada hastalar gecikmiş kontrast arınması olan ve olmayan şeklinde ayrıldığında iki grup arasında inme şiddeti (NIHSS skoruna göre) veya taburculuktaki klinik iyileşme (mRS 0-2) arasında herhangi fark bulunamamıştır. Bunun sebebinin “no-reflow” fenomeninin akut dönemde yalnızca geçici etkisinin olmasına ve kronik dönemde iyileşmeyi etkilememiş olabileceğine bağlanmışlardır. Yapılan bir çalışmada ise “no-reflow” fenomeni prelinik çalışmalardan yola çıkarak iskemik inme sonrasında doku infarktına yol açan şiddetli hipoperfüzyon olarak tanımlanmış ve orta serebral arter talama alanında Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)’a göre seçilen 10 anatomik bölgede tedaviden sonra 24. saatlik izlem MR’ında %40’tan fazla serebral kan akımı azalması olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma önceki çalışmaların parsiyel rekanalizasyonu da başarılı rekanalizasyon olarak değerlendirilmesini eleştirmiş ve gözlenen hipoperfüzyonların parsiyel rekanalizasyondan kaynaklanmış olabileceği söylemiştir (88). Ayrıca önceki çalışmalarda rekanalizasyonu değerlendirmede kullanılan MRA ve BTA yöntemlerinin distal oklüzyonları tanımlamada yetersiz kalabileceği ve ancak son yıllarda skorlamasında ortak fikir birliğine varılan DSA yönteminin kullanılması gerektiğini vurgulamıştır. Ayrıca bu çalışmada perfüzyonu değerlendirmek için önceki çalışmalarda kullanılan MRA veya BTA yerine arterial spin labeling MRG kullanılmıştır. Sonuçta çalışmaya alınan 33 hastadan yalnızca 1 hasta kaudat ve putamen bölgelerinde 24 saatlik ASL MR’da %40’tan daha fazla perfüzyon azalması göstermiş ve bu hasta şaşırtıcı bir biçimde 3 aylık takipte mükemmel klinik iyileşme göstermiştir. Bu çalışmada kötü klinik iyileşme “no-reflow” varlığı ile değil, başlangıç MRG’sinde gözlenen geniş infarkt alanıyla ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla yazarlar bu fenomeninin klinikte sık gözlenmediği kanısına varmışlardır. Ancak bu çalışmada hipoperfüzyon için kullanılan %40 eşiği (Tmax büyüktür 6 penumbra tresholdunun karşılığı) düşürüldüğünde 33 hastadan 11’inde %40’tan daha hafif hipoperfüzyonlar görülmüştür. Ancak bu hastalardan yalnız 1’inde bu hipoperfüzyon alanlarında infarkt olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla “no-reflow” fenomeninin klinikte

önemli olmayabileceği fikirleri güçlenmiştir. Ancak yazarlar aynı zamanda mevcut MR teknolojisinin spasyal rezolüsyonunun düşük olduğunu ve daha önce prelinik ve klinik çalışmalarda 1C-flumazenil PET yöntemiyle tespit edilen iskemik inme sonrası gerçekleşen seçici ve yaygın selektif nöron kaybının bu yöntem ile tespit edilemeyeceğini dolayısıyla “no-reflow” fenomeninin oluşturacağı yaygın mikrovasküler fonksiyonel hasara bağlı seçici nöron kaybının MR yöntemi ile gözlenemeyeceğini de tartışmışlardır (86).

Günümüzde gelinen noktada insanda akut iskemik inmede “no-reflow” fenomeninin yeniden tanımlanmasında ve daha ayrıntılı değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Bunun için yüksek spasiyal çözünürlüklü MRG’lerin kullanılması, 1C-flumazenil PET, transkranyal Doppler USG gibi yöntemlere yer verilmesi, zamansal çözünürlüğün sağlanabilmesi için teknik olarak yeterli tekrarlı görüntülemelerinin yapılması, hasta popülasyonlarının genişletilmesi ve post-mortem çalışmalara öncelik verilerek histopatolojik korelasyon gerekmektedir. Rekanalizasyon sonrası enfarkt hacmini tahmin etmede reperfüzyonun rekanalizasyon başarısına göre daha iyi bir gösterge olduğu bulunmuştur (89). Başarılı rekanalizasyonun yanında klinik tedavi stratejisine kokteyl şeklinde reperfüzyon artırıcı ve nöroprotektif tedavilerin dahil edilmesi ile çalışmalara devam edilmelidir.

SONUÇ

Akut beyin iskemisinde “no-reflow” fenomeninin varlığı uzun yıllardır deneysel çalışmalarda saptanmış ve rol oynayan mekanizmalar detaylı olarak araştırılmıştır ancak patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılammıştır. Bu fenomenin insanda varlığı ve ayrıntılı değerlendirilmesi için öncelikle yüksek spasiyal çözünürlüklü görüntüleme olmak üzere yeni yöntemlere ihtiyaç vardır. Deneysel çalışmalardan edindiğimiz bilgiler ışığında iskemik inme sonrası rekanalizasyon yanında reperfüzyonu iyileştirici ek tedavilerin birlikte kullanılması hastaların prognozlarında iyileşme sağlayarak başarı şansını artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: Findings

- from the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2014; 383(9913): 245-254.
2. Ames A, 3rd, Wright RL, Kowada M, et al. Cerebral ischemia. ii. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968; 52(2): 437-453.
 3. Chiang J, Kowada M, Ames A, 3rd, et al. Cerebral ischemia. iii. Vascular changes. *Am J Pathol* 1968; 52(2): 455-476.
 4. Little JR, Kerr FW, Sundt TM, Jr. Microcirculatory obstruction in focal cerebral ischemia: An electron microscopic investigation in monkeys. *Stroke* 1976; 7(1): 25-30.
 5. Zhang ZG, Chopp M, Goussev A, et al. Cerebral microvascular obstruction by fibrin is associated with upregulation of pai-1 acutely after onset of focal embolic ischemia in rats. *J Neurosci* 1999; 19(24): 10898-10907.
 6. Yemisci M, GURSOY-OZDEMİR Y, VURAL A, et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med* 2009; 15(9): 1031-1037.
 7. Fischer EG, Ames 3d A. Studies on mechanisms of impairment of cerebral circulation following ischemia: Effect of hemodilution and perfusion pressure. *Stroke* 1972; 3(5): 538-542.
 8. Crowell JW, Sharpe, SP, LrAucht, RL, et al. Echanism of death after resuscitation following acute circulatory arrest. *Surgery* 1955; 38.
 9. Neely WA, and Youmans, J. R. Anoxia of canine brain without damage. *JAMA* 1963; 183: 1085-1087.
 10. Sheehan HL, Davis JC. Patchy permanent renal ischaemia. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1959; 77(1): 33-48.
 11. Krug A, Du Mesnil de R, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1966; 19(1): 57-62.
 12. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54(6): 1496-1508.
 13. de la Torre JC, Fortin T, Saunders JK, et al. The no-reflow phenomenon is a post-mortem artifact. *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 115(1-2): 37-42.
 14. del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, et al. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke* 1991; 22(10): 1276-1283.
 15. Mori E, del Zoppo GJ, Chambers JD, et al. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte adherence suppresses no-reflow after focal cerebral ischemia in baboons. *Stroke* 1992; 23(5): 712-718.
 16. Liu S, Connor J, Peterson S, et al. Direct visualization of trapped erythrocytes in rat brain after focal ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(10): 1222-1230.
 17. del Zoppo GJ, Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23(8): 879-894.
 18. McHedlishvili GI, Ormotsadze LG, Nikolaishvili LS, et al. Reaction of different parts of the cerebral vascular system in asphyxia. *Experimental Neurology* 1967; 18(2): 239-252.
 19. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* 2014; 508(7494): 55-60.
 20. Alarcon-Martinez L, Yilmaz-Ozcan S, Yemisci M, et al. Capillary pericytes express alpha-smooth muscle actin, which requires prevention of filamentous-actin depolymerization for detection. *Elife* 2018; 7.
 21. Armulik A, Genove G, Betsholtz C. Pericytes: Developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell* 2011; 21(2): 193-215.
 22. Dalkara T, GURSOY-OZDEMİR Y, YEMİSÇİ M. Brain microvascular pericytes in health and disease. *Acta Neuropathol* 2011; 122(1): 1-9.
 23. KW. Z. Der feinere bau der blutcapillares. *Anat Entwickl* 1923; 68: 29 - 109.
 24. Le Beux YJ WJ. Actin- and myosin-like filaments in rat brain pericytes. *Anat Rec* 1978; 190: 811 - 826.
 25. Joyce NC HM, Palade GE. Contractile proteins in pericytes. Immunoperoxidase localization of topomyosin. *Cell Biol* 1985; 100: 1379 - 1386.
 26. Toribatake Y, Tomita K, Kawahara N, et al. Regulation of vasomotion of arterioles and capillaries in the cat spinal cord: Role of alpha actin and endothelin-1. *Spinal Cord* 1997; 35(1): 26-32.
 27. Matsugi T, Chen Q, Anderson DR. Contractile responses of cultured bovine retinal pericytes to angiotensin ii. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(10): 1281-1285.
 28. Dodge AB, Hechtman HB, Shepro D. Microvascular endothelial-derived autacoids regulate pericyte contractility. *Cell Motil Cytoskeleton* 1991; 18(3): 180-188.
 29. Horlyck S, Cai C, Helms HCC, et al. Atp induces contraction of cultured brain capillary pericytes via activation of p2y-type purinergic receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021; 320(2): H699-H712.
 30. Nortley R, Korte N, Izquierdo P, et al. Amyloid beta oligomers constrict human capillaries in alzheimer's disease via signaling to pericytes. *Science* 2019; 365(6450).
 31. Nelson AR, Sagare MA, Wang Y, et al. Channelrhodopsin excitation contracts brain pericytes and reduces blood flow in the aging mouse brain in vivo. *Front Aging Neurosci* 2020; 12: 108.
 32. Hill RA, Tong L, Yuan P, et al. Regional blood flow in the normal and ischemic brain is controlled by arteriolar smooth muscle cell contractility and not by capillary pericytes. *Neuron* 2015; 87(1): 95-110.
 33. Kureli G, Yilmaz-Ozcan S, Erdener SE, et al. F-actin polymerization contributes to pericyte contractility in retinal capillaries. *Exp Neurol* 2020; 332: 113392.
 34. Alarcon-Martinez L, Yilmaz-Ozcan S, Yemisci M, et al. Retinal ischemia induces alpha-sma-mediated capillary pericyte contraction coincident with perivascular glycogen depletion. *Acta Neuropathol Commun* 2019; 7(1): 134.
 35. Taskiran-Sag A, Yemisci M, GURSOY-OZDEMİR Y, et al. Improving microcirculatory reperfusion reduces parenchymal oxygen radical formation and provides neuroprotection. *Stroke* 2018; 49(5): 1267-1275.
 36. Atochin DN, Wang A, Liu VW, et al. The phosphorylation state of enos modulates vascular reactivity and outcome of cerebral ischemia in vivo. *J Clin Invest* 2007; 117(7): 1961-1967.
 37. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nat Med* 2011; 17(7): 796-808.
 38. El Amki M, Gluck C, Binder N, et al. Neutrophils obstructing brain capillaries are a major cause of no-reflow in ischemic stroke. *Cell Rep* 2020; 33(2): 108260.
 39. Perez-de-Puig I, Miro-Mur F, Ferrer-Ferrer M, et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke. *Acta Neuropathol* 2015; 129(2): 239-257.
 40. Quenault A, Martinez de Lizarrondo S, Etard O, et al. Molecular magnetic resonance imaging discloses endothelial activation after transient ischaemic attack.

- Brain 2017; 140(1): 146-157.
41. Reglero-Real N, Colom B, Bodkin JV, et al. Endothelial cell junctional adhesion molecules: Role and regulation of expression in inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36(10): 2048-2057.
 42. Krueger M, Bechmann I, Immig K, et al. Blood-brain barrier breakdown involves four distinct stages of vascular damage in various models of experimental focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(2): 292-303.
 43. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, et al. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 2012; 79(13 Suppl 1): S52-57.
 44. Fischer EG, Ames A, 3rd, Hedley-Whyte ET, et al. Reassessment of cerebral capillary changes in acute global ischemia and their relationship to the "no-reflow phenomenon". *Stroke* 1977; 8(1): 36-39.
 45. Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, et al. Brain microvessels: Factors altering their patency after the occlusion of a middle cerebral artery (wistar rat). *Am J Pathol* 1994; 145(3): 728-740.
 46. Chen H, Chopp M, Schultz L, et al. Sequential neuronal and astrocytic changes after transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neurosci* 1993; 118(2): 109-106.
 47. Kempinski O, Staub F, Jansen M, et al. Molecular mechanisms of glial cell swelling in acidosis. *Adv Neurol* 1990; 52: 39-45.
 48. Noble LJ, Hall JJ, Chen S, et al. Morphologic changes in cultured astrocytes after exposure to glutamate. *J Neurotrauma* 1992; 9(3): 255-267.
 49. Mishra A, Reynolds JP, Chen Y, et al. Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles. *Nat Neurosci* 2016; 19(12): 1619-1627.
 50. Biesecker KR, Srienc AI, Shimoda AM, et al. Glial cell calcium signaling mediates capillary regulation of blood flow in the retina. *J Neurosci* 2016; 36(36): 9435-9445.
 51. del Zoppo GJ. Acute anti-inflammatory approaches to ischemic stroke. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1207: 143-148.
 52. Leao AA. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1947; 10(6): 409-414.
 53. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 2001; 81(3): 1065-1096.
 54. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(11): 637-644.
 55. Ayata C, Lauritzen M. Spreading depression, spreading depolarizations, and the cerebral vasculature. *Physiol Rev* 2015; 95(3): 953-993.
 56. Dreier JP, Petzold G, Tille K, et al. Ischaemia triggered by spreading neuronal activation is inhibited by vasodilators in rats. *J Physiol* 2001; 531(Pt 2): 515-526.
 57. Ayata C, Shin HK, Salomone S, et al. Pronounced hypoperfusion during spreading depression in mouse cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24(10): 1172-1182.
 58. Busija DW, Meng W. Retention of cerebrovascular dilation after cortical spreading depression in anesthetized rabbits. *Stroke* 1993; 24(11): 1740-1744; discussion 1744-1745.
 59. Chuquet J, Hollender L, Nimchinsky EA. High-resolution in vivo imaging of the neurovascular unit during spreading depression. *J Neurosci* 2007; 27(15): 4036-4044.
 60. Duckrow RB. Regional cerebral blood flow during spreading cortical depression in conscious rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11(1): 150-154.
 61. Obrenovitch TP, Chen S, Farkas E. Simultaneous, live imaging of cortical spreading depression and associated cerebral blood flow changes, by combining voltage-sensitive dye and laser speckle contrast methods. *Neuroimage* 2009; 45(1): 68-74.
 62. Nedergaard M, Hansen AJ. Characterization of cortical depolarizations evoked in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13(4): 568-574.
 63. Luckl J, Dreier JP, Szabados T, et al. Peri-infarct flow transients predict outcome in rat focal brain ischemia. *Neuroscience* 2012; 226: 197-207.
 64. Bere Z, Obrenovitch TP, Kozak G, et al. Imaging reveals the focal area of spreading depolarizations and a variety of hemodynamic responses in a rat microembolic stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34(10): 1695-1705.
 65. Kao YC, Li W, Lai HY, et al. Dynamic perfusion and diffusion mri of cortical spreading depolarization in photothrombotic ischemia. *Neurobiol Dis* 2014; 71: 131-139.
 66. Wade JG, Amtorp O, Sorensen SC. No-flow state following cerebral ischemia. Role of increase in potassium concentration in brain interstitial fluid. *Arch Neurol* 1975; 32(6): 381-384.
 67. Shin HK, Dunn AK, Jones PB, et al. Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26(8): 1018-1030.
 68. Yemisci M, Eikermann-Haerter K. Aura and stroke: Relationship and what we have learnt from preclinical models. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 63.
 69. Takano T, Tian GF, Peng W, et al. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006; 9(2): 260-267.
 70. Yuzawa I, Sakadzic S, Srinivasan VJ, et al. Cortical spreading depression impairs oxygen delivery and metabolism in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32(2): 376-386.
 71. Nakamura H, Strong AJ, Dohmen C, et al. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions. *Brain* 2010; 133(Pt 7): 1994-2006.
 72. Strong AJ, Harland SP, Meldrum BS, et al. The use of in vivo fluorescence image sequences to indicate the occurrence and propagation of transient focal depolarizations in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16(3): 367-377.
 73. Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, et al. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol* 2008; 63(6): 720-728.
 74. Gaudin A, Yemisci M, Eroglu H, et al. Squalenoyl adenosine nanoparticles provide neuroprotection after stroke and spinal cord injury. *Nat Nanotechnol* 2014; 9(12): 1054-1062.
 75. Choudhri TF, Hoh BL, Zerwes HG, et al. Reduced microvascular thrombosis and improved outcome in acute murine stroke by inhibiting gp iib/iii receptor-mediated platelet aggregation. *J Clin Invest* 1998; 102(7): 1301-1310.
 76. Ishikawa M, Vowinkel T, Stokes KY, et al. Cd40/cd40 ligand signaling in mouse cerebral microvasculature after focal ischemia/reperfusion. *Circulation* 2005; 111(13): 1690-1696.
 77. Alarcon-Martinez L, Yemisci M, Dalkara T. Pericyte morphology and function. *Histol Histopathol* 2021; 36(6): 633-643.
 78. Enlimomab Acute Stroke Trial I. Use of anti-icam-1 therapy in ischemic stroke: Results of the enlimomab acute stroke

Gürler ve ark.

- trial. *Neurology* 2001; 57(8): 1428-1434.
79. Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: Results of an international phase iii trial: Abciximab in emergency treatment of stroke trial (abestt-ii). *Stroke* 2008; 39(1): 87-99.
 80. El Amki M, Wegener S. Improving cerebral blood flow after arterial recanalization: A novel therapeutic strategy in stroke. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12).
 81. Espinosa de Rueda M, Parrilla G, Manzano-Fernandez S, et al. Combined multimodal computed tomography score correlates with futile recanalization after thrombectomy in patients with acute stroke. *Stroke* 2015; 46(9): 2517-2522.
 82. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke* 2007; 38(3): 967-973.
 83. Kloner RA, King KS, Harrington MG. No-reflow phenomenon in the heart and brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315(3): H550-H562.
 84. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 708-718.
 85. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378(1): 11-21.
 86. Ter Schiphorst A, Charron S, Hassen WB, et al. Tissue no-reflow despite full recanalization following thrombectomy for anterior circulation stroke with proximal occlusion: A clinical study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021; 41(2): 253-266.
 87. Arsava EM, Arat A, Topcuoglu MA, et al. Angiographic microcirculatory obstructions distal to occlusion signify poor outcome after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Transl Stroke Res* 2018; 9(1): 44-50.
 88. Haitham Hussain AH, Basit Rahim, Adnan Qureshi. Prevalence and effect of 'no reflow' phenomenon following endovascular treatment related recanalization in patients with acute middle cerebral artery occlusion (p07.264). *Neurology* 2016; 80.
 89. Soares BP, Tong E, Hom J, et al. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: A proof of concept using ct in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2010; 41(1): e34-40.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma bir Derleme yazısı olduğu için Etik Kurul onayına gerek yoktur.

Onam: Bu çalışma bir Derleme yazısı olduğu için onam alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: MY. Konsept: MY. Tasarım: MY. Veri Toplama veya İşleme: GG, KOS, MY. Analiz veya Yorum: GG, KOS, MY. Literatür Taraması: GG, KOS, MY. Yazma: GG, KOS, MY.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklendiğini beyan etmişlerdir (Proje No:120N690).