

Lidokainin Streptozotosin ile İndüklenen Alzheimer Hastalığının Deneysel Modeli Üzerindeki Etkisi

The Effect of Lidocaine on the Experimental Model of Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease

Yusuf TAMAM¹, Beran YOKUŞ², Cüneyt TAMAM³, Hande YÜCEER⁴, Selim KARAHAN⁵, Bernan EM⁶, Şerife Banu TAMAM⁷, Erdem TÜZÜN⁴

¹Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

²Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

³Toros Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Mersin, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancaz Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Laboratuvar Hayvanları Anabilim Dalı, Türkiye

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

⁷Nörolog, Özel Klinik, Adana, Türkiye

ÖZ

Amaç: Alzheimer hastalığı (AH), serebral korteks ve hipokampusta amiloid plakların birikmesinden kaynaklanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile indüklenen sıçan AH modelinde lokal anestezi lidokainin nörodejenerasyon belirteçleri ve bellek üzerindeki etkileri ilk kez araştırıldı.

Yöntem: AH modeli geliştirmek için Wistar sıçanlarına intraserebroventriküler (ICV) olarak STZ uygulandı. Lidokain grubuna (n=14) STZ enjeksiyonuna ek olarak lidokain (5 mg/kg) intraperitoneal (İP) uygulandı. Kontrol grubu hayvanları (n=9) 21 gün boyunca tuzlu su ile tedavi edildi. Enjeksiyonlar tamamlandıktan sonra hafızayı değerlendirmek için Morris Su Labirenti (MWM) testi yapıldı. Ayrıca TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43), amyloid precursor protein (APP), β-sekretaz 1, nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), response element binding protein (CREB), c-FOS serum seviyeleri ELISA testi ile ölçüldü ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Lidokain grubu hayvanlar, MWM'de kadran puanlarında daha düşük kaçış gecikmesi ve süresi gösterdi ve bu da daha iyi bellek performansı çıkardı. Ayrıca lidokain uygulaması TDP-43 düzeylerinde önemli bir düşüşe neden oldu. Ancak APP ve β-sekretaz ekspresyonu AH ve lidokain gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca lidokain grubu, AH grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek serum NGF, BDNF, CREB ve c-FOS seviyelerine sahipti.

Sonuç: Lidokain, STZ ile indüklenen AH modelinde hafızayı iyileştiriyor ve nöroprotektif bir etkiye sahip görünüyor. Bu etki, birkaç büyüme faktörü ve bunlarla ilişkili hücre içi moleküllerin artan seviyeleri ile ilişkili olabilir. Alzheimer hastalığı patofizyolojisinde lidokainin terapötik rolü gelecekte araştırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, hafıza, hayvan modeli, lidokain, lokal anestezi, nöroproteksiyon

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease caused by the accumulation of amyloid plaques in the cerebral cortex and hippocampus. In this study, the effects of local anesthetic lidocaine on neurodegeneration markers and memory were investigated for the first time in streptozotocin-induced rat AD model.

Methods: Streptozotocin (STZ) was administered intracerebroventricularly (ICV) into Wistar rats to develop AD model. For lidocaine group (n=14), lidocaine (5 mg/kg) was administered intraperitoneally (IP) in addition to STZ injection. Control group animals (n=9) were treated with saline for 21 days. Morris Water Maze (MWM) test was performed to evaluate memory after the injections were completed. Also, the serum levels of TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43), amyloid precursor protein (APP), β-secretase 1, nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), response element binding protein (CREB), c-FOS were measured using ELISA test and compared between groups.

Results: Lidocaine group animals showed lower escape latency and time in quadrant scores in MWM inferring better memory performance. Furthermore, lidocaine administration caused a significant decline in TDP-43 levels. However, the expression of APP and β-secretase were significantly higher in AD and lidocaine groups compared to control group. Moreover, lidocaine group markedly had higher serum NGF, BDNF, CREB, and c-FOS levels compared to those in the AD group.

Conclusion: In addition to neuroprotective effects in STZ-induced AD model, Lidocaine also appears to improve memory. This effect might be associated with increased levels of several growth factors and associated intracellular molecules. The therapeutic role of lidocaine in the pathophysiology of AD should be studied in the future.

Keywords: Alzheimer's disease, animal model, lidocaine, local anesthetic, memory, neuroprotection

Cite this article as: Tamam Y, Yokuş B, Tamam C, Yüceer H, Karahan S, Em B ve ark. Lidokainin Streptozotosin ile İndüklenen Alzheimer Hastalığının Deneysel Modeli Üzerindeki Etkisi. Arch Neuropsychiatry 2023;60:68–72.

Öne Çıkan Noktalar

- Lidokainin hafızayı iyileştirdiği ve nöroprotektif bir etkisi olduğu görülmüştür.
- Bu nöroprotektif etki nöronal hayatta kalma mekanizmalarıyla bağlantılı olabilir.
- Lidokain tedavisi ile çok sayıda büyüme faktörünün seviyesi artmaktadır.
- Lidokain uygulaması, amiloid patolojisini tersine çevirmiyor gibi görünmektedir.

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), serebral korteks ve hipokampusta amiloid plakların birikmesi sonucu gelişen nörodejeneratif bir hastalıktır. Glial hücre aktivasyonu aracılı nöroenflamasyon, oksidatif hasar ve kolinerjik nöron kaybı ile karakterizedir (1). Azalan kolinerjik aktivite, duyu, hareket, öğrenme ve hafıza kaybı ile kendini gösterir (2).

Amiloid öncü proteini (APP), sağlıklı bireylerin beyinlerinde ve AH'li kişilerde bulunan bir transmembran proteindir. APP, nörotoksik β -amiloid-proteini ($A\beta$) oluşturur. Bu protein AH'nin patofizyolojisinde anahtar rol oynar (3). AH'da beyindeki patolojik değişikliklerin nedeninin $A\beta$ birikimi olduğu ileri sürülmektedir. Diğer görüşler, hastalığın klinik belirtilerinin tau birikimi ile ilişkili olduğunu ve amiloid birikiminin bir epifenomen olduğunu ileri sürmektedir (4).

AH'nin kesin bir tedavisi yoktur ve kullanılan ilaçlar sadece semptomatik tedavi açısından sonuç vermektedir. Öte yandan, hastalığın patofizyolojisini iyileştirmek için ilaçlar yetersizdir. Bu nedenle deneysel AH modelleri oluşturulmakta ve hastalığın önlenmesi, başlaması ve prognozu üzerinde etkili olan yeni tedavi seçenekleri üzerinde durulmaktadır (1,2).

AH'nin deneysel modellerinde kullanılan bir glukozamin-nitrosürea bileşiği olan Streptozotosin (STZ), öncelikle bir antineoplastik ilaçtır. Streptozotosin, pankreas β -hücrelerine girdikten sonra DNA'nın alkilasyonuna neden olur. Ajan ayrıca, alkilasyondan sonra NAD⁺ ve hücre ATP'yi azaltarak deneysel diyabeti indüklemek için kullanılır. Deneysel hayvanlarında intraserebroventriküler STZ uygulamasının da, sporadik AH'de olduğu gibi, beyin glukozunu, enerji metabolizmasını ve kolinerjik iletimi bozarak hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerin kaybına yol açabileceği gösterilmiştir (5,6).

Lidokain bir sodyum kanal blokeridir ve anti-aritmik ve lokal anestezi olarak kullanılır. Son yıllarda lidokainin nöroprotektif etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur (7-10). Lidokainin sinir sistemi üzerindeki etkisi, tekrarlayan presinaptik uyarıyı ve sempatik aktivasyonu azaltmak yoluyla dolaylı olarak gerçekleşir (11).

Bu pilot çalışmada, STZ ile indüklenen AH sıçan modelinde lidokainin nöroprotektif etkileri literatürde ilk kez sorgulandı. Bu amaçla lidokain uygulanan ve uygulanmayan AH hayvanlarının bellek performansı değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP-43), APP, β -sekretaz 1, sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), siklik AMP yanıt elemanı bağlama proteini (CREB) ve c-FOS gibi nörodejenerasyon belirteçlerinin serum seviyeleri hem AH, lidokain ve kontrol grupları için belirlendi.

YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır. Çalışma için etik onay Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (DÜHADEK: 2018-16) alınmış ve Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara göre araştırmaya devam edilmiştir.

Deneysel Hayvanları

Çalışmada ortalama ağırlığı 250-300 gram olan toplam 30 erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Deneysel hayvanları Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (DÜSAM) temin edildi. Denekler, oda sıcaklığında (22±2°C), su ve yiyeceğe serbest erişime sahip, 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık döngülü bir odada barındırıldı.

Uygulamalara başlamadan önce tüm sıçanların ağırlıkları belirlendi. Gruplar AH (n=7), lidokain (n=14) ve kontrol (n=9) olarak üç gruba ayrıldı. Her grup için vücut ağırlığı ortalamaları birbirine yakın seçildi. Deneysel protokole göre, günlük enjeksiyonlar her gün aynı saatte uygulandı. Böylece hayvanların maruz kaldığı enjeksiyon stresi dengelendi ve deneysel protokolü tüm gruplar için standardize edildi.

Stereotaksik Cerrahi ve STZ'nin ICV Enjeksiyonu

Sıçanlara periton içine 100 mg/kg ketamin (Richter Pharma AG, Avustralya), 8 mg/kg ksilazin (Bayer, ABD) uygulaması ile anestezi uygulandı. Hayvanların anestezi altında olduklarından emin olduktan sonra spontan hareketleri kaybolan sıçanların kafa derisi tıraş edilerek operasyona hazır hale getirildi.

Lateral ventrikülün stereotaksik koordinatları Paxinos & Watson sıçan beyni atlasına göre belirlendi (12). Lateral ventriküler giriş noktası, bregmadan 0,8 mm arkaya, sagittal sütürden 1,4 mm laterale ve kafatası kemiğinden dikey olarak 4,8 mm'ye gidilerek belirlendi.

AH sıçan modeli oluşturmak için hayvanlar stereotaksik cihaza (KOPF Apparatus, USA) kulakları ve ağızları ile kafa yüzeyi yere tam paralel olacak şekilde sabitlendi. Kemik yapısına ulaşmak için kafatası derisi bir neşter ile kesildi ve bregmanın net bir şekilde görülebilmesi için kemik yüzeyi temizlendi. Referans noktası olarak kabul edilen bregmaya göre koordinatlara uygun noktalar belirlendi ve duraya zarar vermeden mikromotor drill ile delindi. Belirlenen noktalardan Hamilton (5 μ L) enjektör ile bilateral STZ (3 mg/kg) ve yapay beyin omurilik sıvısı (BOS) (kontrol grubu için) uygulandı. Enjeksiyon 48 saat sonra tekrarlandı (13). Cerrahi prosedürden sonra, tüm hayvanlar 14 gün boyunca iyileşme için gözlemlendi.

Lidokain ve Salin Tedavileri

Kontrol grubundaki hayvanlara ilk ICV uygulaması ile birlikte 21 gün süreyle İP salin uygulaması yapıldı. Alzheimer hastalığı grubundaki hayvanlara ilk ICV STZ uygulaması ile birlikte 21 gün boyunca İP salin uygulandı. Lidokain grubundaki hayvanlara ise ilk ICV STZ uygulaması ile birlikte 7 gün süreyle İP lidokain (5 mg/kg) uygulandı. İlaçlar 1 ml %0,9 salin içinde çözülerek enjekte edilirken, kontrol grubuna sadece 1 ml %0,9 salin solüsyonu verildi. Enjeksiyonlar tamamlandıktan 14 gün sonra davranış ölçümleri yapıldı.

Morris Su Labirenti Testi

Hayvanların uzamsal öğrenmelerini ve hafızalarını test etmek için Morris Su Labirenti Testi (MWM) kullanıldı (14). Morris Su Labirenti için 40 cm yüksekliğinde, 120 cm çapında, paslanmaz çelikten imal edilmiş, siyah ve büyük dairesel havuz kullanıldı. Suyun sıcaklığı otomatik olarak 25±1°C'de tutuldu. Su seviyesinin 1 cm altına 10 cm uzunluğunda kare bir platform yerleştirildi. Havuzdaki platformu gizlemek için toksik olmayan siyah bir boyayla (Mixol konsantre renklendirici-siyah) su boyandı. Veriler, varsayımsal olarak kuzey, güney, doğu ve batı olmak üzere dört bölüme

ayrılan havuzun merkezine üzerine sabitlenmiş video izleme sistemine bağlı bir kamera yardımıyla elde edildi.

MWM testinden önce, tüm gruplardaki sıçanlara, ortama uyum sağlamaları için bir platform olmadan art arda 3 gün boyunca yüzme egzersizleri yaptırıldı. Bu aşamada görünür bir işaret kullanılmadı. MWM testi, uygulama/cerrahi prosedürlerden 14 gün sonra başlatıldı ve dört gün boyunca günde dört kez tekrarlandı. Platformu bulmak için her sıçan 90 saniye boyunca yüzdü. Bu süre zarfında platformu bulan sıçanların 20 saniye boyunca platformda kalmasına izin verildi. Doksan saniye içinde platformu bulamayan sıçanlar, alınıp platformda bırakılarak 20 saniye süreyle platformda tutuldu. Video kayıt sistemi (15) ile platformu bulma zamanı % olarak kaydedilerek platforma ulaşma süresi analiz edildi.

Beşinci gün MWM'deki platform çıkarıldı ve sıçanlar 5 dakika yüzmeye zorlandı. Edinim denemelerinde, sıçanların platform ile çeyrek bölgede (hedef kadranda) geçirdikleri süre kaydedildi ve platform kaldırıldıktan sonra % olarak incelendi.

Biyolojik Materyallerin Elde Edilmesi

Davranış testleri tamamlandıktan sonra sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak kan alındı. Tam kan örnekleri santrifüj edildi ve serumlar ayrıldı. Serum, daha sonraki işlemler için uygun koşullarda tutuldu.

ELISA Çalışmaları

Serum TDP-43, APP, β -sekretaz 1, NGF, BDNF, CREB, c-FOS seviyeleri, üreticinin tavsiyelerine göre ticari enzim bağlantılı immünosorbent deneyi (ELISA) kiti (Sunred Biological Technology, Şanghay, Çin) kullanılarak belirlendi. Plakalar 450 nm'de okundu ve sonuçlar pg/mL ve ng/mL olarak ifade edildi.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Grupların ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı varyans analizi (ANOVA) testi ile belirlendi. Grupların çoklu karşılaştırmaları için Post-hoc Tukey kullanıldı. Test parametrelerinin anlamlılık derecesi $p < 0,05$ ve güven aralığı %95 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Davranışsal Değerlendirmeler

Çalışma sırasında hayvanlar iki günde bir tartıldı. Cerrahi sonrası iyileşme süresi (14 gün) ve davranış testleri sırasında vücut ağırlıkları incelendi. Deneklerin vücut ağırlıkları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (veriler gösterilmemiştir).

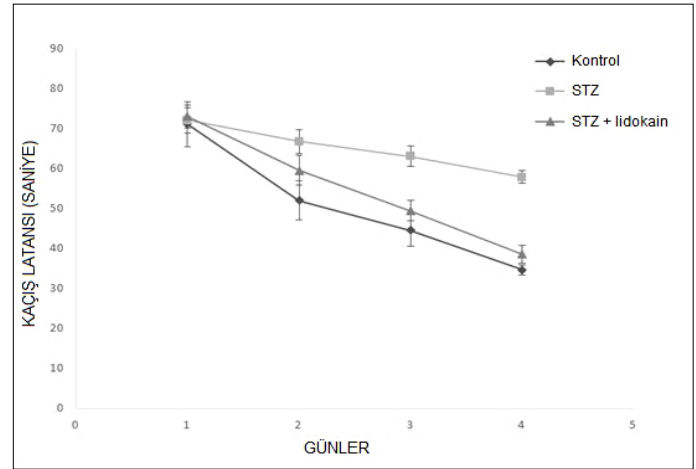
STZ ile indüklenen deneysel AH modelinde hayvanlarda lidokain uzamsal bellek üzerindeki etkilerini incelemek için yapılan MWM testinde, gruplar arası kaçış gecikmesi karşılaştırıldı. Edinim denemeleri sırasında hayvanların ilk gün platformu buldukları süre açısından gruplar

arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Streptozotosin enjeksiyonundan 15 gün sonra gerçekleştirilen edinim denemelerinde ise AH grubundaki hayvanlar, kontrol grubuna kıyasla gizli platformu bulmak için daha uzun bir kaçış gecikmesi gösterdi ($p < 0,001$, Tablo 1, Şekil 1). Lidokain uygulanan hayvanların, AH grubundaki hayvanlara kıyasla gizli platformu bulmak için istatistiksel olarak daha kısa bir kaçış gecikmesi sergiledikleri bulundu ($p < 0,001$, Tablo 1, Şekil 1).

Prob denemelerinde, hedef kadranda geçirilen süre açısından AH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p < 0,001$, Tablo 2, Şekil 2). Alzheimer hastalığı grubundaki bu azalma lidokain uygulaması ile tersine çevrildi ve hedef kadranda geçirilen süre AH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı ($p < 0,001$, Tablo 2, Şekil 2).

Biyokimyasal Bulgular

TDP-43, APP, β -sekretaz 1, NGF, BDNF, CREB, c-FOS serum seviyeleri lidokainin nöroprotektif etkilerini belirlemek için ELISA ile ölçüldü (Şekil 3). TDP-43 seviyeleri, sadece STZ enjeksiyonu yapılan AH grubuna kıyasla lidokain tedavisi ile önemli ölçüde azaldı ($p = 0,024$). APP düzeyleri ise kontrol ve lidokain grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0,024$). Benzer şekilde, β -sekretaz 1 seviyeleri, kontrol grubu hayvanlarına kıyasla hem AH hem de lidokain gruplarında anlamlı olarak arttı ($p = 0,0002$). Ancak lidokain grubunda NGF ($p = 0,015$), BDNF ($p = 0,001$), CREB ($p = 0,004$) ve c-FOS ($p = 0,002$) seviyeleri lidokain tedavisinin nöroprotektif etkisine işaret eder şekilde kontrol grubundakilere benzer bulundu.



Şekil 1. Morris su labirenti edinim denemelerinde hayvanlar platformu bularken görülen kaçış gecikmesinin grafiği (ortalama ± SD) ($p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. $b p < 0,001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. $c p < 0,05$ AH grubu ile karşılaştırıldığında. $d p < 0,001$ AH grubu ile karşılaştırıldığında. Hesaplamalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Grupların çoklu karşılaştırmaları için Post-hoc Tukey kullanıldı).

Tablo 1. Morris su labirenti edinim denemelerinde hayvanların platformu bulması için geçen sürenin ortalama değerleri (ortalama ± SD)

Gruplar	1. Gün (s)	2. Gün (s)	3. Gün (s)	4. Gün (s)
Kontrol	71,110±5,607	52,012±4,843	44,497±3,918	34,684±1,252
AH	72,057±3,198	66,717±2,912 ^a	63,071±2,537 ^b	57,85±1,538 ^b
Lidokain	72,995±2,935	59,572±3,634	49,425±2,536 ^c	38,574±2,222 ^d

^a $p < 0,05$ Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

^b $p < 0,001$ Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.

^c $p < 0,05$ AH grubuyla karşılaştırıldığında.

^d $p < 0,001$, AH grubuyla karşılaştırıldığında.

Hesaplamalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.

Grupların çoklu karşılaştırmaları için Post-hoc Tukey kullanıldı.

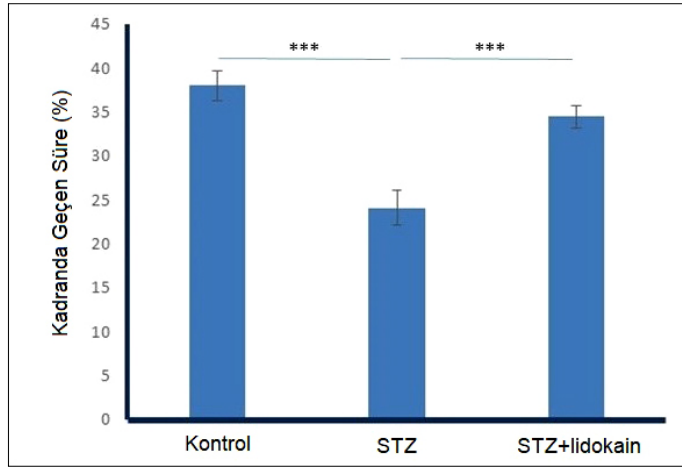
Tablo 2. Prob denemesi sırasında hedef kadranda geçirilen zamanın ortalama değerleri (ortalama \pm SD)

Gruplar	Prob
Kontrol	38,072 \pm 1,703
AH	24,134 \pm 1,956 ^a
Lidokain	34,525 \pm 1,280 ^b

^ap<0,001 Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.^bp<0,001, AH grubuyla karşılaştırıldığında.

Hesaplamalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.

Grupların çoklu karşılaştırmaları için Post-hoc Tukey kullanıldı.

**Şekil 2.** Prob denemesi sırasında hedef kadranda harcanan zamanın ortalama değerlerinin (ortalama \pm SD) grafiği (ap<0,001 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında. bp<0,001 AH grubuyla karşılaştırıldığında. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Grupların çoklu karşılaştırmaları için Post-hoc Tukey kullanıldı).

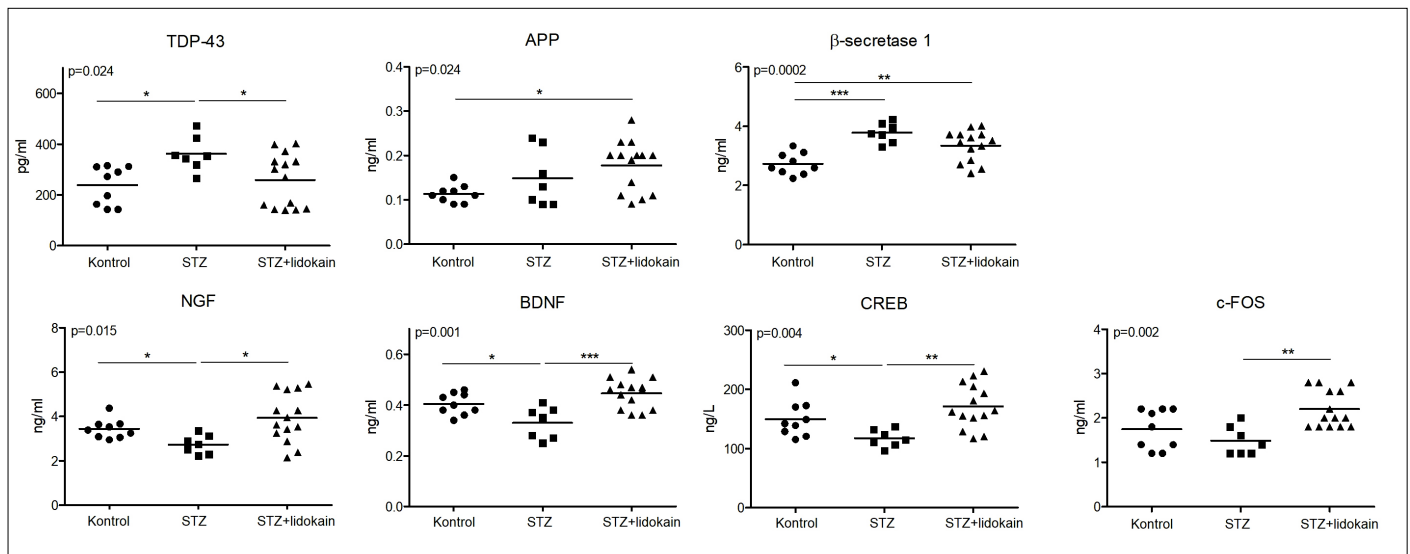
TARTIŞMA

Bu öncül çalışma, literatürde ilk kez STZ ile indüklenen AH'nin deneysel modelinde lidokainin nöroprotektif etkisini araştırmıştır. Alzheimer hastalığı grubu sıçanlarda lidokain uygulamasıyla MWM'deki bellek performansının arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte, lidokainin, amiloid patolojisini tersine çevirerek bu nöroprotektif etkiyi oluşturmadığı görülmüştür. Normalde, APP ve β -sekretaz AH'de yüksek düzeydedir. Amyloid precursor protein, β -sekretaz tarafından parçalandığında,

senil plakların ana bileşeni olan toksik A β oluşmaktadır (3). Ancak deneysel modelimizde amiloid patolojisini gösteren APP ve β -sekretaz 1 seviyeleri yükselmiştir. Bir çalışmada, kolinerjik nörotransmisyonun azalması nedeniyle lidokain tedavisi ile kortikal β -APP ekspresyonunun yükseldiğinden söz edilmiştir (16). Başka bir çalışma, lidokainin bellek performansını iyileştirirken, serebral kortekste β -amiloid peptit, fosfo-tau ve toplam tau ekspresyonunu değıştirmedini bildirmiştir (10). Görünüşe göre lidokain, nöroprotektif etkisini amiloid patolojisini etkilemekten ziyade farklı mekanizmalar yoluyla göstermektedir.

Bir başka ilgi çekici veri, lidokain uygulanan AH grubunda TDP-43'ün azalmış ifadesidir. TDP-43, AH patofizyolojisinde son zamanlarda önem kazanan bir nörodejenerasyon belirteçidir. Hiperfosforile ve ubiquitine TDP-43 protein inklüzyonlarının AH hastalarının limbik bölgesinde belirgin olduğu bilinmektedir (17). Yukarıdaki bulguların aksine, STZ ile indüklenen AH modelimizde TDP-43 ile ilişkili nörodejenerasyon inhibe edilmiştir. Rojas vd. ayrıca amyotrofik lateral sklerozda (ALS) TDP-43'ün tetiklediği motor nöron dejenerasyonunun Na kanal bloker meksiletin (lidokain analogu) tedavisi ile düzeldiğini saptamıştır (18). Bu nedenle, lidokainin, mevcut AH modelinde hücre içi stres aracılı yolun aktivasyonunu engellemesi ve Na kanal aktivitesini etkilemesi mümkündür.

Genel olarak lidokain, hipoksi, iskemi, postoperatif bilişsel işlev bozukluğu ve diyabet gibi nöroendokrin hastalıklar dâhil olmak üzere çeşitli hastalıklarda koruyucu ve olası bir antiinflamatuvar rol oynamaktadır (7-9,19). Öte yandan, lidokainin neden olduğu nörotoksisite olasılığı da çeşitli koşullarda belirtilmiştir. Bazı araştırmacılar, NGF ve BDNF gibi büyüme faktörü tedavilerinin lidokainin neden olduğu nörotoksisitenin sonuçlarını azalttığını bildirmiştir (20-22). Ancak çalışmamızda lidokain uygulandığında NGF, BDNF ve bunlarla ilişkili CREB, c-FOS gibi hücre içi moleküllerin nöronal dejenerasyona karşı koruyucu bir etki oluşturduğu tespit edilmiştir. Alzheimer hastalığı durumunda, NGF yoksunluğu ve buna bağlı kolinerjik iletimde azalma olduğu bilinmektedir (23). Ayrıca lidokain uygulanan grupta NGF etkisini regüle eden c-FOS'un arttığı görülmüştür. Ayrıca c-FOS ve BDNF'nin transkripsiyonu CREB tarafından kontrol edilmekte ve AH hastalarında CREB seviyeleri düşmektedir (24). Brain-derived neurotrophic factor, nöronal hayatta kalmayı sağlayan bir başka büyüme faktörüdür. Alzheimer hastalığı vakalarında daha düşük BDNF seviyeleri de bildirilmiştir (25). Genel olarak, bu büyüme faktörlerin tümü, lidokain uygulamasından sonra yükselmiştir. Lidokainin tüm bu

**Şekil 3.** Lidokainin nöroprotektif etkilerini belirlemek için kullanılan belirteçlerin serum seviyeleri (ANOVA ile elde edilen p değerleri panellerin sol üst kısmında belirtilmiştir. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).

faktörlerin ifadesini nasıl düzenleyebileceği hakkında bilgimiz oldukça kısıtlıdır. Lidokainin mitokondriyal fonksiyonlar, nöronal apoptoz ve enflamatuvar mekanizmalar üzerinde farklı etkileri olabilir (7). Ayrıca büyüme faktörlerinin mikroglial homeostatik aktivitelerde düzenleyici rolü mevcuttur (26). Bununla beraber, reaktif mikroglia mediatörlerinin inhibisyonu AH'nin şiddetinin azalmasına neden olabilmektedir (27). Ek olarak, lidokainin verilmiş tipi de önemli olabilir. Özellikle lokal ve akut lidokain uygulamasının nöral iletimi bloke ederek nörotoksititeye yol açtığı öne sürülmüştür (28). Bulgularımız, kronik lidokain uygulamasının büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırarak nöroprotektif bir etki oluşturduğunu düşündürmektedir.

Genel olarak, bu ön çalışma AH tedavisi için potansiyel bir nöroprotektif ajan olarak lidokainin kritik rolünü ana hatlarıyla belirtmektedir. Lidokainin STZ ile indüklenen AH sıçan modeli üzerindeki nöroprotektif etkisinin, amiloid patolojisini tersine çevirmekten ziyade nöronal büyüme ve hayatta kalma belirteçleri ile daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur. Daha ileri görüntüleme ve patoloji çalışmaları ile belleğin farklı testlerle ölçülmesi, gelecekte lidokain uygulamasının yol açtığı altta yatan nöronal ve enflamatuvar mekanizmaları daha iyi aydınlatacaktır.

Etik Komite Onayı: Çalışma için etik onay Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yeri Etik Kurulu'ndan (DÜHADEK: 2018-16) alınmış ve Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara göre araştırmaya devam edilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağısız.

Yazar Katkıları: Fikir- YT, BY, CT, ŞBT; Tasarım- YT, BT, CT, SK, BE; Denetleme- YT, BY, CT, SK, BE, ŞBT, SK; Kaynaklar- YT, BY, CT, SK, ŞBT; Malzemeler- BY, SK, BE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- YT, BY, CT, HY, SK, ET; Analiz ve/veya Yorum- YT, HY, ET; Literatür Taraması- YT, BY, CT, ŞBT, BE, ET, HY; Yazıyı Yazan- HY, ET, YT; Eleştirel İnceleme- YT, BY, CT, HY, SK, BE, ŞBT, ET.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma DUBAP-TIP.21.015 proje numarası ile Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından finansal olarak desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70. [Crossref]
- Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT ve ark. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141(7):1917-1933. [Crossref]
- Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, Ribaldi F, van der Kant R, Ossenkoppele R ve ark. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat Rev Neurosci*. 2022;23(1):53-66. [Crossref]
- Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2018;12:25. [Crossref]
- Bakshi V, Avinash P, Arun Reddy R, Begum N. Neuroprotective effect of garcinia mangostana on streptozotocin induced sporadic type Alzheimer's disease in mice. *International Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016;1(1):8-15. [Crossref]
- Solmaz V, Çınar BP, Yiğittürk G, Çavuşoğlu T, Taşkıran D, Erbaş O. Exenatide reduces TNF- α expression and improves hippocampal neuron numbers and memory in streptozotocin treated rats. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:482-487. [Crossref]
- Leng T, Gao X, Dilger JP, Lin J. Neuroprotective effect of lidocaine: Is there clinical potential? *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2016;8(1):9-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859874/>
- Bilotta F, Stazi E, Zlotnik A, Gruenbaum S, Rosa G. Neuroprotective effects of intravenous anesthetics: a new critical perspective. *Curr Pharm Des*. 2014;20(34):5469-5475. [Crossref]
- Chen K, Wei P, Zheng Q, Zhou J, Li J. Neuroprotective effects of intravenous lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients following spine surgery. *Med Sci Monit*. 2015;21:1402-1407. [Crossref]
- Lin D, Cao L, Wang Z, Li J, Washington JM, Zuo Z. Lidocaine attenuates cognitive impairment after isoflurane anesthesia in old rats. *Behav Brain Res*. 2012;228(2):319-327. [Crossref]
- Paloheimo MPJ, Sahanne S, Uutela KH. Autonomic nervous system state: The effect of general anaesthesia and bilateral tonsillectomy after unilateral infiltration of lidocaine. *Br J Anaesth*. 2010;104(5):587-595. [Crossref]
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego: Academic Press; 1997. <http://mikrokirurgi.se/wp-content/uploads/2013/10/Paxinos-The-rat-brain-in-stereotaxic-coordinates.pdf>
- Agrawal R, Tyagi E, Shukla R, Nath C. Insulin receptor signaling in rat hippocampus: A study in STZ (ICV) induced memory deficit model. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(3):261-273. [Crossref]
- Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*. 1984;11(1):47-60. [Crossref]
- Chen Y, Liang Z, Blanchard J, Dai C-L, Sun S, Lee MH ve ark. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: Similarities to and differences from the transgenic model(3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol*. 2013;47(2):711-725. [Crossref]
- Wallace W, Ahlers ST, Gotlib J, Bragin V, Sugar J, Gluck R ve ark. Amyloid precursor protein in the cerebral cortex is rapidly and persistently induced by loss of subcortical innervation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:8712-8716. [Crossref]
- Huang W, Zhou Y, Tu L, Ba Z, Huang J, Huang N ve ark. TDP-43: From Alzheimer's Disease to Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:26. [Crossref]
- Rojas F, Cortes N, Abarzua S, Dyrda A, van Zundert B. Astrocytes expressing mutant SOD1 and TDP43 trigger motoneuron death that is mediated via sodium channels and nitroxidative stress. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:24. [Crossref]
- Suzuki N, Hasegawa-Moriyama M, Takahashi Y, Kamikubo Y, Sakurai T, Inada E. Lidocaine attenuates the development of diabetic-induced tactile allodynia by inhibiting microglial activation. *Anesth Analg*. 2011;113(4):941-946. [Crossref]
- Zhao G, Li D, Ding X, Li L. Nerve growth factor pretreatment inhibits lidocaine-induced myelin damage via increasing BDNF expression and inhibiting p38 mitogen activation in the rat spinal cord. *Mol Med Rep*. 2017;16(4):4678-4684. [Crossref]
- Zhang H, Chen X, Zheng T, Lin M, Chen P, Liao Y ve ark. Amitriptyline protects against lidocaine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells via inhibition of BDNF-mediated Autophagy. *Neurotox Res*. 2021;39(2):133-145. [Crossref]
- Khatami L, Khodaghali F, Motamedi F. Reversible inactivation of interpeduncular nucleus impairs memory consolidation and retrieval but not learning in rats: A behavioral and molecular study. *Behav Brain Res*. 2018;342:79-88. [Crossref]
- Capsoni S, Cattaneo A. On the molecular basis linking Nerve Growth Factor (NGF) to Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(4-6):619-633. [Crossref]
- Bartolotti N, Bennett DA, Lazarov O. Reduced pCREB in Alzheimer's disease prefrontal cortex is reflected in peripheral blood mononuclear cells. *Mol Psychiatry*. 2016;21(9):1158-1166. [Crossref]
- Ng TK, Ho CS, Tam WW, Kua EH, Ho RC. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):257. [Crossref]
- Rizzi C, Tiberi A, Giustizieri M, Marrone MC, Gobbo F, Carucci NM ve ark. NGF steers microglia toward a neuroprotective phenotype. *Glia*. 2018;66(7):1395-1416. [Crossref]
- Yuan T, Li Z, Li X, Yu G, Wang N, Yang X. Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglia. *J Surg Res*. 2014;192(1):150-162. [Crossref]
- Perez-Castro R, Patel S, Garavito-Aguilar ZV, Rosenberg A, Recio-Pinto E, Zhang J ve ark. Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells. *Anesth Analg*. 2009;108(3):997-1007. [Crossref]