ÖZET

ERDEVE, E.T. (2026). Oreksinerjik sistemin absans epilepsi patofizyolojisindeki rolünün araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Genetik/idiyopatik jeneralize epilepsi sendromu olan absans epilepsisi uyku bozuklukları dahil olmak üzere birçok komorbid durumla ilişkilidir. Uyku iğcikleri ile absans epilepsisinde görülen diken-ve-yavaş-dalga deşarjları (DDD) kortiko-talamo-kortikal ağda üretilir ve DDD'lerin oluşumu uyku-uyanıklık evrelerine bağlıdır. Oreksinerjik sistem, uyku-uyanıklığın kontrolünden sorumlu başlıca sistemlerden biridir. Oreksinerjik nöropeptidler oreksin-A (OXA) ve Oreksin-B (OXB), lateral hipotalamusta (LH) lokalizedir ve Oreksin-1 (OX1R) ve Oreksin-2 reseptörüne (OX2R) bağlanarak çeşitli fizyolojik süreçlerde rol alırlar. Bu doktora tez projesinde Strazburg Orijinli Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda (GAERS) oreksinerjik sistemin OXA aracılı modülasyonunun absans nöbetler üzerindeki farmakolojik etkisi ve epileptogenez sürecinde OXA düzeylerindeki gelişimsel farklılıkların ortaya konulması amaçlanmıştır.

Bu hipotez çerçevesinde, yetişkin GAERS'lere intraserebroventriküler (İSV) OXA enjeksiyonunun (1, 3, 10 nmol/5 µL) DDD'ler üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Ardından yetişkin GAERS ve epileptik olmayan Wistar sıçanlarda OX1R immünoreaktivitesi immünofloresan boyama ile değerlendirilmiştir. Son olarak, postnatal 14. günde (P14), P21 ve yetişkinlerde LH'de OXA ekspresyonu ve oreksinerjik terminal dansitesi immünohistokimya ile gösterilmiştir.

İSV OXA enjeksiyonu doza bağlı şekilde DDD'lerin sayı, toplam ve ortalama süresini azaltmıştır. Yetişkin GAERS ile Wistar sıçanların somatosensoriyel (S1) korteks katman IV-V ve V, talamus ve hipotalamusunda OX1R immünoreaktivitesinin benzer olduğu bulunmuştur. GAERS'lerde nörogelişimsel süreçte LH'de OXA ekspresyonunun kontrol grubundan yüksek olduğu; S1 korteks, hipokampüs, orta hat talamik nükleus ve LH'de P14'ten başlayıp yetişkinliğe uzanan oreksinerjik innervasyon farklılıkları ortaya konmuştur.

Absans nöbetlerin OXA enjeksiyonu ile modülasyonu ve nörogelişimsel süreçte GAERS'lerde OXA ekspresyonu ve hipotalamus kaynaklı projeksiyon paternlerinin epileptik olmayan Wistar sıçanlara göre farklılık göstermesi oreksinerjik sistemin absans epilepsi patofizyolojisinde potansiyel rolü olduğunu ve yeni bir terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Oreksin-A, GAERS, diken-ve-dalga deşarjları, Oreksin-1 Reseptörü, nörogelişim

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TDK-2024-40386), TÜBİTAK 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı, YÖK 100/2000 Doktora Bursu ve Ufuk Avrupa Twinning Projesi GEMSTONE (Proje No: 101078981) tarafından desteklenmiştir.