

## DEPRESSION STUDIES IN EXPERIMENTAL ANIMALS

## Deney Hayvanlarında Depresyon Çalışmaları

ISSUE: 1  
VOLUME: 3Aynur Koç<sup>1</sup>, Z. Zafer Şahin<sup>2</sup>1. Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı  
2. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Date Submitted: 24.11.2018

Date Initiated: 04.12.2018

Koc A, Sahin Z. Depression Studies In Experimental Animals. ISJMS. 2018;3(1):1-6.

## ABSTRACT

Certain types of depression in humans develop as a result of being exposed to various stressors. Considering that stress is the main factor causing depression, stress factors are often used to create depression-like symptoms in rodents. Depression animal models are very helpful in the discovery of pathophysiology of depression in humans and the discovery of new pharmacological agents for treatment. The standardization of different models and behavioral tests used in studies in separate laboratories can make the results more reliable. In addition, because of the development of depression in humans is due to a complex set of conditions, the combination of different models can also mediate sophisticated studies. It is very difficult to fully modelling of depression in humans in depression studies with experimental animals. Therefore, in the study, by determining the main targets such as investigating the antidepressant drug efficacy, examining the pathophysiology of depression, genetic and environmental triggers and selecting the specific models and tests appropriate to this target will provide reliable results. In this review, it is aimed to present basic information about depression models and tests commonly used in experimental animals.

**Keywords:** Depression, model, test, mouse, rat

## ÖZET

İnsanlarda belirli depresyon tipleri, bireylerin çeşitli stres etmenlerine maruz kalması sonucunda gelişmektedir. Depresyona sebep olan temel faktörün stres olduğu düşünülerek, kemirgenlerde depresyon benzeri semptomları oluşturmak için çoğunlukla stres faktörleri kullanılmaktadır. Depresyon hayvan modelleri, insanlarda depresyon patofizyolojisinin açığa kavuşması ve tedavi için yeni farmakolojik ajanların keşfedilmesinde oldukça yardımcıdır. Aynı laboratuvarlardaki çalışmalarda kullanılan farklı modeller ve davranış testlerinin standardize edilmesi, elde edilen sonuçları daha güvenilir hale getirebilir. Ayrıca, insanlarda depresyonun gelişimi kompleks bir dizi durumlardan kaynaklandığı için hayvanlarda da çeşitli etmenleri içeren farklı modellerin kombine edilmesi, çalışmalarda daha ileri seviyede bilgilerin edinilmesine aracılık edebilir. Deney hayvanlarıyla yapılan depresyon çalışmalarında insanlardaki depresyon durumlarını tüm yönleriyle modellemek çok zordur. Bu nedenle yapılacak çalışmada, antidepressan ilaç etkinliğini araştırmak, depresyonun patofizyolojisini, genetik, çevresel tetikleyicilerini incelemek gibi temel hedefler belirlenerek, bu hedefe uygun spesifik model ve testlerin seçilmesi güvenilir sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır. Bu derlemede, deney hayvanlarında yaygın olarak kullanılan depresyon modelleri ve testleri ile ilgili temel bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Depresyon, model, test, fare, sıçan

## GİRİŞ

Depresyon dünya popülasyonunun yaklaşık %20'sini etkileyen kronik, tekrarlayan ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. İnsanlardaki bu prevalansı ve etkisine rağmen patogenezi hakkında çok az şey bilinmektedir [1]. Depresyonun başlıca tetikleyicisi olan stres etkilerinin incelenmesi için insanlar üzerinde çalışmalar yapmak etik ve diğer benzer sebeplerle zordur. Bu gibi durumlarda çalışmalarda hayvan modellerinin kullanılması uygun olacaktır [2].

Depresyon tanısı, depresif ve sinirli duyu durumu, kognitif semptomlar (suçluluk, uzun uzadıya düşünme, intihar eğilimi), duygusal semptomlar (anhedoni), homeostatik veya nörovegetatif semptomlar (örneğin uyku, iştah, kilo ve enerjide anormallikler) ve psikomotor ajitasyon veya retardasyon gibi çok çeşitli semptomlar dizisine dayalı olarak konur. Kemirgenlerde insanlarda gözlemlenen semptomların sadece bir altkümüsi (homeostatik semptomlar, anhedoni, psikomotor davranış) objektif olarak modellenebilir ve ölçülebilir [3].

Deney hayvanlarında oluşturulan modeller, insanlardaki semptomların ölçülebilir korelasyonlarını ortaya koymaya çalışır ve depresyona ne derecede benzediği konusunda değişiklik gösterir. Strese maruz bırakma modellerde en yaygın kullanılan yöntemlerdendir. Öğrenilmiş çaresizlik (ÖÇ), zorunlu yüzme testi (ZYT) ve kuyruktan asma testi (KAT) gibi akut ve subkronik stres uygulamalarının kullanıldığı paradigmlar nispeten kısa süreli kaçınamayan veya kontrol edilemez stres etmenleri

ini kullanırlar ve antidepressan ilaç etkilerini belirlemede güvenilir olabilirler. Kronik hafif stres (KHS) modelleri, erken yaşam stresi (EYS) ve sosyal mücadele modelleri gibi stresin uzun süreli etkilerini inceleyen modeller, insanlardaki depresyon oluşum mekanizmasını daha doğru şekilde taklit edebilirler [4].

Depresyon hayvan modelleri oldukça farklı soruları irdeleyen iki genel kategoriye ayrılabilir. Birincisi, klinikte kullanım potansiyeline sahip yeni bileşiklerin belirlenmesi amacıyla birçok model geliştirilmiştir. İkincisi, çok sayıda davranışsal ve motivasyonel modeller farklı amaçlar için kullanılmaktadır. Bu davranışsal ve motivasyonel modeller, depresyonun teorik temelleri ile alakalıdır ve depresyon nasıl gelişir, hangi kimyasal, genetik veya çevresel faktörler depresif durumu etkiler veya eğilim oluşturur gibi soruların cevabını araştırır. Bu modeller, sofistike gözlemsel ve davranışsal teknikler kullanarak hastalığın psikobiyolojik temellerini irdeler [5].

Çoğu kez hayvanlarda depresyon çalışmalarında "model" ile "test" kavramları arasındaki ayrım net değildir. Örneğin, bazen ZYT'nin bir hayvan modeli olduğu iddia edilir, fakat aslında bu bir davranışsal testtir [6, 7]. Çünkü, model, belli bir derecede tahmini geçerliliği sağlayan, insandaki patoloji durumlarını yineleyen bir organizma (insan dışı) veya bir organizmadaki belirli bir durum olarak tanımlanır. Test ise, genetik, farmakolojik veya çevresel manipülasyonların etkilerini değerlendirmek için tasarlanan hedef davranışsal veya fizyolojik ölçümleri sağlar [1].

**Corresponding Author:** Aynur Koç, Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

**Email:** aynurkoc@gmail.com

Ayrıca, depresyon için hayvan modeli oluştururken hayvanların temel davranışları bilinmelidir. Bu, laboratuvarında olduğu gibi kendi ortamlarındaki doğal gözlemleri de içermelidir [8].

Kemirgenlerin strese karşı motor yanıtları, ödüle bağlı cevapları ve sosyal etkileşimleri davranış modellerinde sırasıyla insanlardaki depresyon ile bağlantılı çaresizlik veya umutsuzluk, anhedoni (haz alamama) ve sosyal uzaklaşım ile bağlantı kurularak değerlendirilebilir [4]. İnsanlardaki depresyon semptomlarından olan sürekli ölümü veya intiharı düşünme ve aşırı suçluluk hissi laboratuvar hayvanlarında modellenmesi imkansızdır [9].

Depresyon model sistemleri en azından şu gereksinimleri karşılamalıdır: (i) oluşturulan depresyon semptomları insanlarda görülen depresyonla mantık çerçevesinde benzer olmalıdır; (ii) objektif olarak değerlendirilebilecek gözlemlenebilir davranışsal değişikliklerin olması gereklidir; (iii) insanlarda depresyon tedavisinde etkili yöntemler hayvanlarda görülen değişikliklerde de etkili olmalıdır; (iv) Model sistemi başka araştırmacılar tarafından da tekrarlanabilir olmalıdır [8].

Modellerde, güçlü fenomolojik benzerlikler ve benzer patofizyoloji yüzeysel geçerliliği (face validity), benzer etiyoloji yapı geçerliliğini (construct validity) ve ortak etkili olan tedavilerin varlığı tahmini geçerliliği (predict validity) göstermektedir [1]. Modellerde, maksimum benzer koşullar altında bir olgunun ve çeşitli manipülasyonların etkilerinin tekrarlanabilirliği güvenilirlik faktörünü belirlemektedir [10].

Depresyon patofizyolojisini veya potansiyel ilaçların antidepresan etkinliğini incelemek amacıyla yapılan araştırmalarda, konuya göre uygun model ve testlerin seçilmesi önemlidir. Bu derlemede yaygın kullanılan depresyon modelleri ve depresyonun değerlendirilmesinde kullanılan davranışsal testlerin incelenmesi amaçlanmıştır. Birçok çalışmada fareler ve sıçanlar kullanıldığından, bu derlemede model ve davranış testleri bu hayvanlar üzerinden açıklanmıştır.

## DEPRESYON MODELLERİ

### Öğrenilmiş Çaresizlik Modeli

Bu modelde, depresyon benzeri durumlar kontrol edilemeyen ve tahmin edilemeyen elektrik ayak şoku ile oluşturulur. Birkaç saate yayılmış 3-5 dakikalık kontrol edilemeyen travmatik olaya maruz kalmanın davranışsal başa çıkma, asosiyatif öğrenme ve emosyonel ifade önemli eksikliklere yol açtığı bulunmuştur ve bu olay "öğrenilmiş çaresizlik" olarak adlandırılmıştır [1]. ÖÇ modeli, kontrol edilemeyen strese maruz kalma etkilerinin gözlemlenmesine dayanır ve bu modelde genellikle sıçanlar kullanılmaktadır [11].

ÖÇ hayvan modellerinin yüzeysel geçerliliği, hayvanların gösterdiği davranış profilleri ile insanlardaki depresyon belirtileri arasındaki benzerlik nedeniyle iyidir. ÖÇ modelinde hayvanlar iştah ve kilo kaybı, lokomotor aktivitede azalma ve hem iştah açıcı hem de caydırıcılar ile harekete geçirilen görevlerde düşük performans sergilerler. Böyle hayvanlardaki davranışsal özellikler depresif insanlarda görülen iştah ve kilo kaybı, psikomotor retardasyon ve anhedoniye eşdeğer olarak görülmektedir [10].

Farklı laboratuvarlardaki yöntemlere göre değişen şekilde ÖÇ bir günde veya tekrarlı uygulama ile birkaç günde oluşturulabilir [1].

ÖÇ modelinde kaçınılmayan stres uygulamasının çeşitli metotları arasında en iyi bilinenler kuyruk şoku, üçlü dizayn (kaçılabilir şok, boyunduruklu kaçınılmaz şok ve bastırılmış kontrol) veya mekik kutusunda (shuttle box) ayak şoku kullanımınıdır. Çaresizlik davranışı kola basma veya kapıdan geçmedeki gecikme gibi aktif kaçma olgularındaki performansın analiz edilmesi ile değerlendirilir [1].

Bu modelde fareler ve sıçanlar arasındaki farklar dikkate alınmalıdır. Sıçanlarda kola basma deneyi yapılırken, mekik kutusu (shuttle box) paradigması çoğunlukla farelerde uygulanır. ÖÇ' de hayvanlar, hızlı göz hareketleri (REM) uykusunda değişiklikler, kilo kaybı, seksüel aktivite azalması ve kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve kortikosteronda (KS) artış gibi depresyonu andıran nörovegetatif değişiklikler göstermektedir [1]. ÖÇ modelleri hem antidepresanlar hem de anksiyolitiklere duyarlıdır [12].

ÖÇ paradigmasında, modelin oluşturulma ve tedavi etkilerinin belirlenme süresi, ZYT ve KAT' daki akut yanıtlarla karşılaştırıldığında daha uzundur (subkronik). ÖÇ modeli ile çaresizlik davranışına daha yakın olan hayvanlar belirlenebilir. Strese dirençli ve dayanıksız alt gru-

pların belirlenmesi, farklı hassasiyetlerin altında yatan mekanizmaların keşfedilmesi için faydalı bir yöntem olabilir [4].

ÖÇ modelinin sınırlılıkları, düşük tekrar edilebilirliği ve sorgulanmakta olan indüksiyon metotlarının uygunluğudur [4]. Bu modelin en büyük dezavantajı, oluşturulan depresyon benzeri semptomların çoğunun stres uygulaması bittikten sonra en fazla 2-3 gün boyunca gözlenmeye devam etmesidir. Bu dezavantajın giderilmesi için hafif stres etmenleri kronik olarak uygulanabilir [9].

### Kronik Hafif Stres Modeli

KHS modeli, sıçanları hafif stres etmenlerine maruz bırakarak insanların günlük hayatlarını daha yakından taklit etmek için tasarlanmıştır. Araştırmacılar, çeşitli stres etmenlerini rastgele sıralar. Tüm stresörlerin uygulanmasının en az iki hafta sürmesi ve döngünün tekrarlanması gerekir. Tipik stres etmenleri açlık, susuzluk, kirli kafeste tutulma, kafesin eğik bırakılması, aralıksız ışıklandırma. Sükroz ve sakarin tercihi, KHS sonuçlarının temel göstergesidir. KHS uygulamasından dolayı tatlı tercihinde azalma (anhedoni) ve bu etkinin antidepresanlarla geri döndürülmesi beklenmektedir [7]. Ayrıca, KHS modelinde intrakraniyal uyarımda (ICSS) eşğin yükseldiği görülmektedir [11].

KHS modeli prosedürlerinin çoğunda kullanılan stresörlerin çeşitliliği, hafif şiddette olması ve yarı randomize ve uygulama zamanlamasının değişken olması gibi belli başlı özellikler ortaktır. Ayrıca, ardışık ve tahmin edilemeyen strese maruz bırakma, herhangi bir tekrarlı oluşan koşula hayvanların alışma ihtimalini azaltır. Ödül duyarlılığında bir azalma veya anhedonin kademeli gelişimi KHS paradigmasının asıl odak noktasıdır [4]. KHS, aynı zamanda sıçanların ZYT' de hareketsizlik sürelerini artırır. Bu etkilerin kronik antidepresan tedavi ile geri döndürülmesi KHS modelini depresyonun en geçerli modeli yapmaktadır [12].

Katz ve arkadaşlarının [13] oluşturduğu kronik stres modeli daha sonra Willner ve arkadaşları [14] tarafından geliştirilmiştir. İlk baştaki protokollerdeki stres etmenlerinin ağır olması, etik problemlere neden olmuştur. Daha sonra KHS modeli, aynı sonuçların olduğu fakat etik olarak daha kabul edilebilir şekilde geliştirilmiştir. Bu değiştirilmiş prosedür, sıçanların veya farelerin su ve yemek kısıtlaması, düşük oranda sıcaklığın azaltılması, kafes tabanında değişiklikler ve diğer zararsız tahmin edilemeyen manipülasyonlar gibi nispeten daha hafif stres etmenlerine sürekli maruz bırakılmasını içermektedir. Belli bir sürenin üzerinde (genellikle 3 hafta) KHS uygulamasında, sükroz tercihi aşamalı olarak azalmaktadır ve tüy durumları zarar görmektedir (tüy durumu vücudun 7 bölgesindeki durumun toplamı olarak hesaplanır: baş, boyun, sırt, karın, kuyruk, ön ve arka ayaklar). KHS seksüel aktivite, saldırganlık ve keşişçi davranışta azalmalar ve lokomotor aktivitede düşüş gibi depresyonun diğer bazı semptomlarına da neden olmaktadır. KHS, yükseltilmiş artı testi ve sosyal etkileşim anksiyete davranış testlerinde anksiyete profiline ilişkin bir görünüm sergilememektedir ve bu da davranışsal değişikliklerin depresyona özgü olduğunu göstermektedir [1].

KHS' ye maruz kalma, öz bakımda azalma ve uyku değişiklikleri gibi depresyon semptomları ile analoji gösteren bazı diğer davranışsal ve fizyolojik değişikliklere yol açar ve hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) eksen aktivasyonunda artış ve immün sistem anomalileri gibi diğer anomaliler bu modelin yüzeysel geçerliliğini destekler [4].

KHS modelinin avantajı iyi bir tahmini geçerliliğe, yüzeysel geçerliliğe ve yapı geçerliliğine sahip olmasıdır. Bu yüzden KHS modeli muhtemelen en geçerli ve en yaygın kullanılan depresyon modelidir [1].

KHS modelinin iki büyük dezavantajı vardır. Bunlardan birincisi, iş yoğunluğu, dikkat gerektiren zaman aralıkları ve uzun süreler devam etmesi KHS deneylerini gerçekleştirilmekteki pratik olarak zorluklardır. İkincisi, yeni bir laboratuvar düzeneğinin kurulması ve verilerin laboratuvarlar arasında benzerlerinin oluşturulmasıdır [1, 11].

### Erken Yaşam Stres Modeli

Yaşamın ilk evrelerindeki kötü deneyimler insanlarda psikopatoloji için önemli bir yatıklaştırıcı faktördür. Bazı insanlarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki, yaşamın ilk evrelerinde strese maruz kalma depresyon riskini artırmaktadır ve bu genetik risk faktörleriyle bağlantılıdır [4]. Yenidoğan kemirgenlerde ise stres yanıtları yetişkinlerden farklıdır. Kemirgenlerin postnatal ilk iki haftası, HPA sisteminin cevabı zayıf olduğundan stres yanıtlarının az olduğu dönemdir [15]. Yaşamın ilk haftası boyunca sıçanlarda maternal bakımdaki farklılıklar, stres tepkisinde

değişiklikler de dahil olmak üzere yetişkinliğe kadar devam eden davranış ve beyin fonksiyonu üzerinde uzun süreli etkilere neden olur. Hem sıçanlarda hem de insanlarda, erken yaşam deneyimi ile ilişkili olarak kalıcı fenotiplerin gelişmesi, moleküler mekanizmaların her iki türdeki bu erken yaşam deneyimlerinin bir hafızası olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir [16].

Erken yaşam stres modellerinden biri olan maternal separasyon (MS), emosyonel durum ve strese duyarlılık üzerinde uzun süreli etkilere sahiptir. MS prosedüründe yavrular doğum sonrası dönemde annelerinden ayrılır. Birkaç saat ile birkaç gün arasında değişen farklı ayrılık süreleri kullanılmaktadır. MS modeli, normal anne-yavru etkileşimini doğrudan kesintiye uğratar ve HPA aks yanıtına zarar verir [17].

Yeni doğduklarında separasyon uygulanan hayvanlar, uygulama sonrası yetişkin dönemlerine kadar normal koşullar altında barındırılır. Yetişkinlikte, bu hayvanlar, anksiyete ve korku tepkilerinde artış, motor aktivitede, sosyal motivasyonda ve hazzal yanıtlarda azalma, uyku ve iştah bozuklukları gibi davranışsal anomaliler ile stresle bağlantılı endokrin ve biyokimyasal değişimler göstermektedir [4].

Gebelik süresince gürültü veya kısıtlama gibi çeşitli tiplerde maternal stres uygulamaları, yavrularda anksiyete ve depresyon belirtilerinde artmaya ve HPA eksen aktivitesinde değişime yol açmaktadır. Bu erken yaşam stres modellerinden biri olan prenatal stresten kaynaklanan anksiyete, ZYT' de immobilite artışı gibi davranışsal değişiklikler ve HPA eksen bozuklukları kronik antidepresan tedavi ile geri döndürülebilir. Prenatal stres yapı ve yüzeysel geçirililiğe sahiptir. Ancak, annede anksiyete ve depresyona bağlı indüklenen değişiklikler postnatal bakım etkilerine karşı gebeliğin göreceli katkılarına dair yorumlamayı zorlaştırmaktadır [4]. Prenatal stres (PS) uygulanan sıçanlar, süttan kesmeden önce HPA aks aktivitesi ve savunma davranışında artış sergiler ve bu artan savunma davranışının yanı sıra, stresli uyarana karşı abartılı davranışsal, fizyolojik, nöroendokrin yanıtlar, yetişkinliğe kadar sürer [18].

### Sosyal Stres Modeli

Sosyal stres birçok türde önemli bir zorluk oluşturmaktadır ve insanlarda depresyon ve diğer psikopatolojilerin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bir stresör olarak sosyal mücadelenin kullanımı ve ölçülebilir sonuç olarak sosyal etkileşimin kullanımı depresyon açısından geçerliliğe sahiptir [4].

Hayvan modellerinde en yaygın kullanılan sosyal stres etmenleri, saldırgan türdeşlere maruz bırakma, izole veya daha kalabalık şekilde kafeslerde barındırma [19]. Sosyal stres modellerinden ev sahibi-misafir (resident-intruder) paradigmasında, bir hayvanın dominant, diğeri ise bağımlı halde yenilgi davranışlarını ortaya çıkaran bir mücadele durumu kullanılmaktadır. Bu modellerin fenotipik özelliği sosyal uzaklaşımı modellemek için öne sürülen sosyal kaçınmadır [4].

Sosyal stres modellerinde farklı barınma koşulları ve sosyal ortamların sağlanması, erkek ve dişi farelerde hafif sosyal veya psikolojik stres etmenlerin modelleri olabilir [19]. Sıçanların kafeslerde bireysel olarak barındırılmasının yüksek KS seviyelerine yol açtığı bildirilmiştir [20].

Sosyal yenilgi stresi paradigması çoğunlukla kemirgen modellerde kullanılır. Öncelikle, erkek deney hayvanları saldırgan erkek türdeşlerinin bölgesine yerleştirilir. Davetsiz misafirler ev sahipleri tarafından hızlıca incelenir, saldırlır ve mağlup edilir. Sosyal mücadelede istenen sonuçları sağlamak için ev sahipleri genellikle kavga ettikleri benzerlerinden daha yüksek ağırlığa sahiptirler ve saldırganlık seviyesi daha yüksek bir ırktandırlar. Fiziksel etkileşimden birkaç dakika sonra ev sahipleri ve misafirler görsel, duysal ve işitsel etkileşime imkan veren delikli plastik bir bölme ile ayrılırlar ve geri kalan 24 saat bu şekilde tutulurlar. Bu prosedür, kontrol grubuna kıyasla sosyal stresin fizyolojik, nöroendokrin ve nörobiyolojik sonuçları ile beraber sosyal etkileşim ve anhedonide azalma gibi bazı davranışsal değişikliklere sebep olabilir. Bu değişiklikler insandaki depresyonun belirli yönlerini taklit eden belirtiler olarak yorumlanır [1].

Yenilgiye uğramış hayvanlarda depresyona bağlı ortaya çıkan iki önemli özellik şekerli solüsyonun tüketiminde azalma ile ölçülen anhedoni ve yabancı bir hayvanın varlığında sosyal kaçınmadır. Diğer davranışsal ve fizyolojik değişiklikler seksüel aktivitede azalma ve savunma davranışında artış, anksiyete artışı, lokomotor veya keşif aktivitelerinde azalma, sirkadiyen ritim değişiklikleri, beslenme ve vücut ağırlığı değişimleri, uyku bozuklukları ve immün fonksiyonda bozulmayı kapsamaktadır.

Diğer stres modellerine benzer şekilde yenilgiye uğramış hayvanda HPA eksen aktive olmuştur. Sosyal yenilgi sonucu oluşan sosyal kaçınma ve anhedoni kalıcıdır ve kronik antidepresan ilaç tedavisine duyarlıdır [4].

Bu modelin iki büyük dezavantajı vardır. Birincisi, kısa dönem bir paradigma daha çok anksiyete görünümüne yol açar, bu yüzden önceki bir çalışmada depresyonun gelişmesi için 20 gün sosyal stresin gerekli olduğu gösterilmiştir. Bir diğer dezavantaj ise dişi sıçan veya farelerin ev sahibi-misafir (resident-intruder) karşılaşmasında kavga etmemelerinden dolayı bu model için sadece erkek kemirgenlerin kullanılabilmesidir [1].

### Olfaktör Bulbektomi Modeli

Sıçanlarda olfaktör bulbektomi modeli çeşitli nörokimyasal değişikliklerle beraber kalıcı davranışsal değişikliklere (lokomotor aktivite artışı, pasif kaçınma eksikliği, fare öldürme, sosyal etkileşim testinde gözlemlenen tür içi saldırganlık) neden olmaktadır. Bu modelin kullanımı daha çok tahmini geçerliliğe sahip olmasından dolayıdır [11].

Bulbektominin neden olduğu en tutarlı davranışsal değişiklik, yeni bir açık alan aparatındaki hiperaktivite yanıtıdır. Bu yanıt kronik antidepresan tedavisi ile geri döndürülebilir. Yapılan bazı araştırmalarda hiperaktivite yanıtının savunma davranışındaki artıştan olabileceği öne sürülmüştür [9]. Olfaktör bulbektomi, sıçanlarda iştahsızlık, beslenme bozuklukları, kilo kaybı, psikomotor retardasyon, cinsel isteksizlik, süslenme (grooming) davranışında ve sosyal etkileşimde azalma, ZYT' de hareketsizlik artışı, anhedoni gibi depresyon benzeri davranışlara ve fizyolojik değişimlere neden olur. Olfaktör bulbusu çıkarılan kemirgenlerde HPA eksen hiperaktivitesi de görülür [12].

### Farmakolojik Modeller

Depresyonun farmakolojik modellerinde en bilinenlerden biri rezepin modelidir [5, 8]. Rezerpin hayvanlara verildiğinde beyinde norepinefrin (NE), serotonin (5-HT) ve dopamin seviyelerinde azalma ile beraber sedasyon oluşmaktadır [8].

Rezerpin veya tetrabenazin gibi sentetik analoglarının neden olduğu farelerde hipotermi, ratlarda pitozis ve çeşitli türlerdeki hipoaktivite antidepresanlar ile geri döndürülebilir [5].

Tekrarlı KS uygulamasının anksiyete ve depresyonla sonuçlandığı gösterilmiştir. Pek çok çalışmada sıçanlarda kronik yüksek doz KS uygulamasının kronik stres modellerine paralel şekilde serum KS seviyesinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir. Buna göre, hayvan modellerinde KS seviyesinin deneysel koşullarda yüksek tutulması depresyon benzeri davranışları etkileyebilir ve bu insanlarda kronik stresli durumların progresyonu ve şiddetlenmesi ile yakın ilişkili olabilir [21]. Kronik ekzojen KS uygulamasının depresyonla ilgili temel beyin bölgelerinde (hipokampus, amigdala gibi) nöronal olarak yeniden şekillenmeye yol açtığı gösterilmiştir [22]. Ekzojen KS uygulamasının en büyük avantajı, yüksek seviye KS' nin organizmaya etkisini doğrudan test edilebilmesidir [23]. HPA aksın yinelenen aktivasyonu ile depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğuna dair bulgular bulunmaktadır [24].

### Genetik Modeller

Genler ve çevre arasındaki etkileşim depresyon patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Genetik manipülasyonlara bağlı depresyonun prelinik modelleri, bu ilişkileri ve mümkün terapötik stratejileri keşfetmek için güçlü araçlar olabilir. Transgenik hayvan modelleri yapı geçerliliği olan modellerdir [12].

Depresyon hastalarında 5-HT seviyeleri düşüktür. İnsanlarda görülene benzer şekilde beyindeki 5-HT sentez yolağında hız kısıtlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz 2 (Tph2) ekspresyonunda işlev kaybı oluşturulmuştur. Bu, 5-HT eksikliğinin doğal modelidir. Homozigot ve heterozigot Tph2 knock in fareler KAT' da hareketsizlik süresinde artış göstermişlerdir. Bu yüzden 5-HT eksikliği depresyon benzeri davranışlara neden olmaktadır [12].

Diğer bir potansiyel hedef kanabinoid tip I (CB1) reseptörüdür. Duygudurum ve heyecanın kontrolünde gerekli olan CB1 reseptörlerin aktivasyonu temelinde dayalı CB1 knockout fareler depresyonun diğer bir prelinik modelidir. Bu fareler serotonerjik fonksiyonlarda değişimler olduğu gibi serum KS seviyelerinde artış ve hipokampüste beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerinde azalma ile beraber anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar sergilerler [12].

Mutant hayvan modelleri bazı problemleri içermektedir: (i) farelerdeki genetik lezyonlar insanda görülen fenotipi tamamen göstermez; (ii)

farklı psikiyatrik hastalıklar için yaygın olan mutasyonlar farklı fenotipler oluşturur; (iii) depresyon çoklu genlerin küçük ve seyrek etkilerini içerirken, mutant hayvan modelleri genellikle sadece tek bir geni içerir; (iv) depresyonda rol alan tek genin mutasyonu, hastalığın gelişiminde küçük risk faktörü oluşturur. Bu nedenlerle, mutant hayvan modelleri kendi başına, hastalık modeli olmaktan ziyade, hastalık için risk taşımayı inceleyen modeller olarak görülmektedir [12].

Flinders duyarlı soy (FSL-Flinders sensitive line) sıçanlar, antikolinesteraz ajanlar, di-izopropil florofosfataz etkileri için seçici beslenme programı ile Sprague-Dawley sıçanlardan geliştirilmiştir. FSL sıçanlar küçük etkiler için seçici olarak oluşturulur. Depresif insanın kolinerjik ajanlara daha hassas olduğu açığa kavuşturduğunda, FSL sıçanlar bu özelliği taklit etmesi ve kolinerjik aşırı duyarlılık ile depresyon hayvan modeli olarak düşünülebilir. FSL sıçanlar ZYT' de aşırı hareketsizlik göstermektedir. FSL sıçanlardaki diğer bir semptom depresif bireylerde yaygın bir özellik olan hızlı göz hareketleri (REM) uykusunda artmadır [7].

## DEPRESYON ARAŞTIRMALARINDA KULLANILAN DAVRANIŞ TESTLERİ

### Zorunlu Yüzme Testi (Forced Swim Test)

ZYT' deki hareketsiz postür, hayvanların kaçmaktan ümidini kesmesine dayalı olarak Porsolt tarafından "davranışsal ümitsizlik" olarak adlandırılmıştır. Yani, hareketsizlik hayvanın kaçma davranışından vazgeçmesinin bir sonucudur [9].

ÖÇ modelinin farklı bir şekli davranışsal ümitsizlik paradigmasıdır. Bu modelde fareler veya sıçanlar sınırlanmış bir ortamda yüzmeye zorlanırlar. Hayvanlar başlangıçta yüzerler ve kaçmaya çalışırlar ve sonunda hareketsiz kalırlar. Bir sonraki testte hareketsiz hale geçme süresi kısaldır. Bu model farmakolojik izomorfizm açısından yüksek oranda tahmini geçerliliğe sahiptir [10].

Depresyon araştırmalarında, özellikle de antidepresan tedavi taramalarında en sık kullanılan hayvan modeli ZYT' dir. Porsolt ve arkadaşlarının 1977' de tanımladığı testin ilk halinde sadece hareketsizliğe geçiş ve hareketsizlik süresi dikkate alınırken, modifiye ZYT' de hayvanın yüzme, tırmanma hareketi gibi davranışlar kaydedilmekte ve beş saniyelik periyotlarla hakim olan hareket tipi değerlendirilmektedir [25].

Hareketsizliğin gelişimi teste önceden maruz bırakma ile kolaylaştırılabilir ve testin 24 saat öncesinde ön uygulama sıklıkla yapılır. Hareketsizlik kısa test periyotlarında ölçülür ve monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklikler gibi tipik antidepresanlar ve atipik antidepresanlar hepsi doza bağlı olarak sıçanlarda ve farelerde hareketsizlik süresini kısaldır.

Modifiye ZYT prosedürü, serotonin-seçici antidepresanlarla ve norepinefrin-seçici ilaçlarla tedavileri etkilerinin ayrılmasına olanak veren sıçanlarda kullanılır. Bu modifikasyon yüzme veya tırmanma gibi baskın aktif davranışların ayrı ayrı hesaplanmasını gerektirir. ZYT' de yüzme davranışında serotonerjik antidepresanlar, tırmanmada başlıca noradrenerjik ilaçlar baskındır. ZYT lokomotor aktiviteyi artıran ve buna paralel olarak immobiliteyi azaltan ilaçlarla (amfetamin gibi) yalnızca pozitif sonuçlar verebilir [4]. ZYT' de dişiler erkeklerden daha az immobilite ve daha çok aktivite göstermişlerdir [19].

ZYT' de sıçanlar tek başına içi su dolu silindire 15 dakika süresince yerleştirilir (ön test evresi) ve 24 saat geçtikten sonra aynı silindire içine 5 dakika test etmek üzere tekrar konular (test evresi). Testin ön evresi ve test arasındaki süreçte hayvanlar kurularak kendi kafeslerine koyulur ve ad libitum su ve yiyecek verilir. Test evresinde hayvanın hareketsiz geçirdiği zaman hesaplanır [12, 20]. Akut çalışmalarda ön test ile test evresi arasındaki 24 saatlik süre, kronik çalışma yapılmak isteniyorsa 3-4 haftaya uzatılabilir [26].

Yüzme kabı boyutları deneye göre değişebilir. Adölesanlar ile çalışılacaksa kap normalden daha küçük olmalıdır. Su yüksekliği hayvanın arka ayağı kabın dibine değmeyecek şekilde yeterli yükseklikte olmalıdır. Su sıcaklığı doğru bir değerlendirme için 22-25 °C aralığında olmalıdır. Daha düşük sıcaklıklarda hayvanlar sıcaklığı artırmak için normalden daha fazla yüzme davranışı gösterebilirler. Su daha sıcak olduğunda ise hayvanlar askıda veya hareketsiz kalmaya eğilimli olurlar [7].

Bu modelin yaygın kullanılması uygulama kolaylığı, laboratuvarlar arası güvenilirliği ve geniş bir aralıktaki antidepresan ajanları belirleyebilmesi nedeniyleledir. ZYT' nin dezavantajlarından birisi klinikte aynı antidepre-

sanların duyu durumunu yükseltmesi haftalar alırken, bu modelde kısası süreli antidepresan uygulamasının hareketsizliği azaltmasıdır [9].

Kuyruktan Asma Testi (Tail Suspension Test)

KAT ilk olarak 1985'te Steru ve arkadaşları tarafından farelerde tanımlanmıştır. Bu hayvan modeli, kaçılmayan ve çevrelenmiş alana karşılık olarak ümitsizlik veya çaresizlik davranışını baz alır [12]. Porsolt tarafından 1987' de otomatik kuyruk asma aparatının kullanılması ile model daha yaygın kullanılır hale gelmiştir [26]. 2000' li yıllarda bu modelin kullanımı belirgin olarak artmıştır [9].

KAT kavramsal olarak ZYT' ye benzerdir ve daha duyarlı olduğu öne sürülmektedir. Bu testte fare, kuyruğundan asılır ve aktif hareketlerine karşı hareketsizlik ölçüsü gözlemlenir. KAT de ZYT gibi stres durumlarına pasif bir tepkiyi kabullenmeye dayanır. Testten önce verilen akut antidepresan tedavi KAT' de hareketsizlik süresini azaltır ve bu testin tahmini geçerliliği iyidir [4].

Bilgisayara bağlı kafeslerde birden fazla hayvanı asma aparatları bulunmaktadır. Hayvanlar yapışkan bant ile kuyruklarından gerim ölçer ile bağlantılı çengele asılırlar. Gerim ölçer farenin hareketlerini algılar ve bunları merkezi birime iletir. Merkezi ünite içinde hayvanların kaba vücut hareketlerinin diğer mikro hareketlerden ve iç organlardakilerden maksimum ayırımı sağlamak için istenen duyarlılıkta ayarlanabilen seviye filtreleme cihazı vardır [9]. Hareketsizlik ölçümü 6 dakika süre ile yapılır [11].

KAT' da ölçülen esas parametre hareketsizlik süresidir. Diğer bir parametre hayvanların harcadığı enerji, rastgele seçilen ünitelerde bireysel hareketlerin biriken amplitütleri ile ölçülür. Hareketlerin gücü parametresi ise test boyunca hayvanların harcadığı toplam enerjiyi hayvanın aktif olduğu toplam zamana bölerek hesaplanır [9]. Test maddesi verildikten 1 saat sonra (ağızdan uygulamada) veya 30 dakika sonra (subkutan veya intraperitoneal uygulamada) fareler bilgisayar programının randomizasyon şemasına göre KAT aparatına kuyruklarından asılırlar. Test 6 dakika sürmektedir [9, 11].

KAT' da hareketsizlik, hipoaktiviteden daha ziyade çabayı sürdürmeye gönülsüzlük veya yetersizlik nedeniyleledir [9]. Bu test, sıçanların daha büyük ebatlara sahip olmasından dolayı sadece farelerde kullanılır [4].

Bu testin en belirgin avantajı, altında yatan mekanizmalara bakmaksızın geniş bir spektrumda antidepresanları saptayabilir, ucuzdur, metodolojik olarak basittir ve otomasyona kolayca bağlanabilir. KAT tipik antidepresanlar için anti-psikotik ve anksiyolitiklere kıyasla oldukça iyi bir tahmini geçerliliğe sahiptir. İlginç bir şekilde çoğu anksiyolitik ajanın uygulanması antidepresan uygulamasının tam tersi bir davranışa yol açar, yani hareketsizliği artırır [9].

KAT ve ZYT üzerine 3 önemli eleştiri vardır: (i) Kemirgenlere stres sadece 5 dakika boyunca uygulanmaktadır, oysa insanlarda depresyonda bu çok farklıdır; (ii) insanlarda antidepresan tedavisinde cevap en az 3-4 hafta içinde alınırken, klasik antidepresanlar bu modellerde akut antidepresan benzeri etkilere sahiptir; (iii) bu testlerin monoaminerjik olmayan ilaçlara duyarlı olup olmadığı belli değildir [12].

### Açık Alan Testi (Open Field Test) Açık Alan Testi (Open Field Testi)

Açık alan testi 1932'de Calvin S. Hall tarafından kemirgenlerin hassasiyetini keşfetmek için geliştirilmiştir. Bu test yaygın olarak kemirgenlerde keşif ve lokomotor aktivitelerinde nitel ve nicel bir ölçüm sağlamak için kullanılmaktadır. Bu aparat yüksek duvarlarla çevrili bir alandan ve karelere bölünmüş bir zeminden oluşmaktadır. Test döneminde kemirgenlerin geçtiği kare sayısı, şahlanma ve hareketli geçirdiği zaman aktivitelerini değerlendirmek için kullanılır. Otomatik açık alan aparatında yazılım bağlantılı kızılötesi ışınlar veya video kamera bulunmaktadır. Bu otomatik sistem işlemleri kolaylaştırır ve daha doğru sonuçlar elde edilebilir [12].

Açık alan aparatı sıçanların daha önce hiç bulunmadığı ve kendi doğal çevresinden çok büyük sınırlara sahiptir. Açık alandaki bu koşullar sıçanlar için hem yabancı hem de hafif tehlikeli ortamı sağlamaktadır. Verilen zaman dilimindeki defekasyon sayısı hesaplanır. Duyarlı hayvan düşük aktivite ve yüksek defekasyon skoru sergiler [27].

Açık alan aparatı sıçanların lokomotor aktivitelerini ölçmek için veya sosyal etkileşim çalışması için kullanılabilir. Bu aparatın büyüklüklere değişiklerdir [7]. Aparatın duvarlarında hayvanın farklı hareketlerini (şahlanma, gezinme gibi) monitör sistemine aktarmak için kızıl ötesi

ışınlar zeminden farklı yüksekliklerde belirli aralıklarla yerleştirilmiştir [28].

Açık alan aparatında hayvanlar orta bölüme koyulur ve gezinme skorları, şahlanma, gözetleme [29], merkezde bulunma süresi, merkeze giriş sayısı [28], temizlenme (grooming) davranışı süreleri ve defekasyon sayısı [30] çoğunlukla 3-6 dakika süre boyunca gözlemlenmekte ve değerlendirilmektedir.

#### Genetik Modeller Ödüle Bağlı ve Anhedonik Davranış Testleri

Depresyonun majör semptomlarından anhedoni günlük aktivitelerde ilgi ve haz kaybıdır. Sıçanlar ve farelerde anhedonik davranış çoğunlukla sükröz tüketimi ile değerlendirilir. Hoşa giden sıvı ve yiyeceklerin tüketimindeki azalma anhedoni olarak düşünülür [11, 12].

Sıçanlara birinde su, diğerinde %1 veya 2'lik konsantrasyonda sükröz veya kalorisiz sakarin çözümü (%0.1) olan iki tüp verilir. Sükröz konsantrasyonu tüm deney gruplarında aynı olmalıdır. Sükröz tüketiminin mi (ml/kg) veya tercihin (sükröz tüketimi/toplam tüketim) mi kaydedileceği belirlenmelidir. Birçok koşulda bu iki ölçüm pozitif korelasyona sahiptir ancak bazı durumlarda farklı olabilir. Bazı araştırmacılar sükrözün kalori içermesinden dolayı sıvı tercihinde uygun olmadığını, bunun yerine sakarin çözümü daha uygun öne sürmektedir. Sükröz tercih testinde aynı sıçanlar tekrarlı olarak kullanılabilirliği için diğer testlerden daha kullanışlıdır. KHS kullanılan çalışmalarda tedaviden 3 hafta sonra testler uygulanabilir ve antidepressan tedavisinden sonra başka test yapılabilir [7].

Sükröz tercih testinde dezavantajlardan biri genetik olarak değiştirilmiş hayvanlarla çalışırken iştah, metabolik veya duysal etkilerin sonuçları etkileyebilmesidir. Ek olarak, bipolar bozukluklardaki manik semptomlardan olan hazzal dürtü ve motivasyon artışı sıklıkla depresyon benzeri davranışların azaldığı şeklinde yanlış yorumlanabilmektedir [6].

Koşullu yer tercihi gibi operan paradigmlar anhedoninin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metodolojik detaylar laboratuvarlar arasında değişse de tipik koşullu yer tercihi deneyleri, uyarılarla (ilaç, yemek gibi) birlikte çevresel işaretlerin iki ayrı düzende eşleştirilmesini içermektedir. Uyarının yokluğunda daha sonra test edildiğinde, daha önce pozitif uyarılarla ilişkilendirilmiş bölgeye yaklaşımlar ve burada geçirilen süre tercihin bir göstergesi ve ödülü öğrenmenin bir ölçümü olarak işlev görmektedir. Bu paradigmanın dezavantajı kullanılan prosedürün öğrenme, hafıza ve motor aktiviteye bağlı olmasıdır [6].

Operan kutu (Skinner box) anhedonik araştırmalarda kullanılan ilave metotlardandır [6]. Operan kutu, hayvanın bir pedala (kol) bastığında yiyecek elde ettiği bir düzendir. Hayvana bir ışık uyarısı alması anında pedala bastığı zaman yiyecek geleceği öğretilir ve ışık uyarısı olmadan kola basması ödüllendirilmez. Pekleştirici olan yiyeceğe ulaşmada hayvanın çabası değerlendirilebilir [31].

Kafaçı kendini uyarım (intracranial self stimulation-ICSS) da anhedoni değerlendirmesinde kullanılır.

ICSS' de beyinde belli kısımlara elektrik uyarılar uygulanması hayvanda ödül duygusu oluşturur. Kontrolü hayvanda olan bu elektriksel uyarıların pekiştirici gücünün yüksek olduğu hayvanın uyarımı tekrar almak için çaba göstermesinden anlaşılır. Hayvanın uyarım almak için gerekli davranışı gösterme sıklığı ve sarf ettiği en yüksek çaba eşiği, uyarının ödül değerini ölçmekte kullanılır. Eşiğin azalması uyarımın daha az haz alma olarak, eşiğin artması anhedoni, yani uyarımın haz alma değerinde azalma olarak yorumlanır [32].

#### Aktif Kaçınma Testi - Mekik Kutusu (Shuttle Box) Testi

Hayvan arasında geçiş yapabildiği iki bölmeli bir kutuya yerleştirilir. Koşullandırmak istenen ışık, ses gibi bir sinyal verildiği anda hayvan elektrik şokundan sakınmak için bulunduğu bölme değiştirilmelidir. Araştırılmak istenen ilaç verildikten sonra sıçan kutuya konularak şartlı refleksleri gözden geçirilir [30].

Farklı ebatlarda iki bölmeden oluşan şeffaf pleksiglas operan koşullama kutusunun bir bölümünde kol ve bunun üzerinde beyaz ışık bulunmaktadır. İlk aşamada, sıçanlar 5-15 saniye aralıklarla 0.2 saniye süren elektrik şoklarına (0.8 mA) 40 dakika süresince maruz bırakılır. Bu kaçınılmayan şoklar toplam 20 dakika sürmektedir. Bu aşamadan 24 saat sonra yaklaşık 20 dakikalık test evresi gerçekleştirilir. Testte, koşullama kutusuna koyulan hayvanlara 24 saniye aralıklarla 60 saniye süren 15

şok uygulanmaktadır. Şoklar ışık uyarısı ile birlikte verilir. Hayvanlar kola basarak akımı durdurabilmektedirler [33]. Kaçınma, kaçma ve yenilme davranış reaksiyonları gözlemlenebilir. Kaçınma, hayvan ışık uyarısı ile diğer bölmeye hızlıca geçmesini; kaçma, elektrik şoku ile bölmeler arasında yer değiştirmesini; yenilme, kaçma teebbüsünün olmamasını ifade etmektedir. Ayak şoku verildikten sonra kaçma davranışındaki gecikme de kaydedilen parametrelerdendir [34].

#### Pasif Kaçınma Testi

Pasif kaçınma aparatı ızgara zemini olan pleksiglas bir kutudur (50x50x50 cm). Izgara zemin 1,2 cm aralıklı paralel çelik çubuklardan oluşturulmuştur ve tam ortasına tahta platform (12x12x4 cm) yerleştirilmiştir. Sıçanlar tahta platform üzerine bırakılırlar ve bu platformdan ızgara zemin üzerine 4 patisi ile incek olursa 1 saniye süren kesintili elektroşoklar (0,75 mA) uygulanır. Deney aparatından hayvan hızlıca alınır ve kafesine koyulur. 30 saniye sonra diğer deneme başlatılır. Hayvanların alıştırmaları 1 dakika veya 15 deneme platformdan ayrılmamayı öğrendiklerinde sonlandırılır [29, 35].

Diğer bir pasif kaçınma ölçüm aparatı, iki bölmeden oluşan sert bir plastik kutudur. Aydınlık ve karanlık olan bölmeler arasında geçişe imkan tanıyan bir kapı vardır. Karanlık bölmede elektrik şoku uygulanmaktadır. İlk gün, hayvan aydınlık bölmeye konulur ve 60 saniye sonra bölmeler arasındaki kapı açılarak karanlık kısma geçmesine olanak tanınır. Karanlık bölmeye geçtiğinde 1 mA elektrik şoku ızgara tellerden oluşan zeminden verilir. Şok hayvan aydınlık bölmeye kaçınmaya kadar devam ettirilir. Bu prosedür, hayvanın şok almasından sonra aydınlık bölmede 60 saniye zaman geçirinceye kadar, her karanlık bölmeye girdiğinde uygulanır. Hayvanın bölmeler arasında geçişlerindeki gecikmeler ve aldığı elektrik şoku sayısı kaydedilir. İkinci gün, pasif kaçınma testi yapılır. Hayvan aydınlık kısma konulur ve 60 saniye sonra geçiş kapısı açılır. Test, hayvan karanlık bölmeye geçiş yapmaya ya da 600 saniye geçinceye kadar sürer. Her hayvan için ilk geçiş zamanı kaydedilir ve ayrılan zamanda hiç geçiş yapmayan hayvanlar için gecikme skoru 600 saniye kabul edilir [36].

#### REFERANSLAR

1. Yan H, Cao X, Das M, Zhu X, Gao T. Behavioral animal models of depression. *Neurosci Bull.* 2010; 26(4): 327-337.
2. Kalueff AV, Tuohimaa P. Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol Exp.* 2004; 64: 439-448.
3. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2010; 13(10): 1161-1169.
4. Duman CH. Models of depression. *Vitam Horm.* 2010; 82: 1-21.
5. Katz RJ. Animal models and human depressive disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 1981; 5: 231-246.
6. Dedic N, Walser SM, Deussing JM. Mouse models of depression. In: Uehara T, editor. *Psychiatric Disorders-trends and developments.* Rijeka: In Tech; 2011. P. 185-222.
7. Overstreet DH. Modeling depression in animal models. *Methods Mol Biol.* 2012; 829:125-144.
8. McKinney WT, Bunney WE. Animal model of depression. *Arch Gen Psychiatr.* 1969; 21: 240-248.
9. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci.* 2002; 23(5): 238-245.
10. Geyer MA, Markou A. Animal Models of Psychiatric Disorders. In: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* Eds: Bloom FE, Kupfer DJ. Raven Press, Inc. 1995. New York, USA, p: 787-798.
11. Castagne V, Moser P, Porsolt RD. Behavioral Assessment of Antidepressant Activity in Rodents. In: *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience.* Ed: Buccafusco JJ. CRC Press, Inc. 2009, 2nd Edition, Boca Raton, Florida, p: 103-118.
12. Valvassori SS, Budni J, Varela RB, Quevedo J. Contributions of animal models to the study of mood disorders. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013; 35(2): 121-131.
13. Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 1981; 5: 247-251.

14. Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*. 1987; 93: 358-364.
15. Molet J, Maras PM, Avishai-Eliner S, Baram TZ. Naturalistic rodent models of chronic early-life stress. *Dev Psychobiol*. 2014; 56: 1675-1688.
16. Suderman M, McGowan PO, Sasaki A, Huang TCT, Hallett MT, Meaney MJ, et al. Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *PNAS*. 2012; 109(2): 17266-17272.
17. Wang Q, Timberlake MA, Prall K, Dwivedi Y. The Recent Progress in Animal Models of Depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017; 77: 99-109.
18. Willner P, Mitchell PJ. Animal Models Of Depression: A Diathesis/Stress Approach. In: *Biological Psychiatry*. Eds: D'haenen HAH, den Boer JA, Willner P. John Wiley&Sons, Ltd. 2002, New York, USA, p: 703-726.
19. Palanza P. Animal models of anxiety and depression: how are females different. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001; 25: 219-233.
20. Sahin Z, Solak H, Koc A, Ozen Koca R, Ozkurkculer A, Cakan P, Solak Gormus ZI, Kutlu S, Kelestimur H. Long-term metabolic cage housing increases anxiety/depression-related behaviours in adult male rats. *Arch Physiol Biochem*. 2018; 20: 1-6.
21. Lee B, Sur B, Kwon S, Yeom M, Shim I, Lee H, Hahm D. Chronic administration of catechin decreases depression and anxiety-like behaviors in a rat model using chronic corticosterone injections. *Biomol Ther*. 2013; 21(4): 313-322.
22. Johnson SA, Fournier NM, Kalynchuk LE. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. *Behavioural Brain Research*. 2006; 168: 280-288.
23. Kula J, Blasiak A, Czerw A, Tylko G, Sowa J, Hess G. Short-term repeated corticosterone administration enhances glutamatergic but not GABAergic transmission in the rat motor cortex. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2016; 468: 679-691.
24. Kalynchuk LE, Gregus A, Boudreau D, Perrot-Sinal TS. Corticosterone increases depression-like behavior, with some effects on predator odor-induced defensive behavior, in male and female rats. *Behavioral Neuroscience*. 2004; 118(6): 1365-1377.
25. Uzunok B, Kahveci N, Güleç G. Sıçanlarda zorunlu yüzme testi ile oluşturulan depresyon modelinde nitrik oksitin rolü. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg*. 2010; 36(1): 23-27.
26. Şavlı E. Rodentlerde antidepresan aktivitenin davranışsal değerlendirmesinde deneysel depresyon modelleri. *Harran Univ Tıp Fak Derg*. 2012; 9(1): 28-31.
27. Denenberg VH. Open-field behavior in the rat: what does it mean. *Ann N Y Acad Sci*. 1969; 159: 852-859.
28. Ho Y, Eichendorff J, Schwarting RKW. Individual response profiles of male wistar rats in animal models for anxiety and depression. *Behav Brain Res*. 2002; 136: 1-12.
29. Xu Y, Ku B, Yao H, Lin Y, Ma X, Zhang Y, et al. Antidepressant effects of curcumin in the forced swim test and olfactory bulbectomy models of depression in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005; 82: 200-206.
30. Güven H, Tuğlular I. Psikofarmakolojide deneysel yöntemler. *Ondokuz Mayıs Üniv Tıp Fakültesi Dergisi*. 1986; 3(2): 169-176.
31. Hasan MT, Hernández-González S, Dogbevia G, Trevino M, Bertocchi I, Gruart A, et al. Role of motor cortex NMDA receptors in learning-dependent synaptic plasticity of behaving mice. *Nat Commun*. 2013; 4: 1-9.
32. Başar K, Ertuğrul A. Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klin Psikiyat Derg*. 2005; 8: 123-134.
33. Vollmayr B, Henn FA. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Res Protoc*. 2001; 8: 1-7.
34. Chourbaji S, Zacher C, Sanchis-Segura C, Dormann C, Vollmayr B, Gass P. Learned helplessness: validity and reliability of depressive-like states in mice. *Brain Res Prot*. 2005; 16: 70-78.
35. Nowak G, Szewczyk B, Wieronska JM, Branski P, Palucha A, Pilc A, et al. Antidepressant-like effects of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats. *Brain Res Bull*. 2003; 61: 159-164.
36. Wilson WJ, Cook JA. Cholinergic manipulations and passive avoidance in the rat: effects on acquisition and recall. *Acta Neurobiol Exp*. 1994; 54: 377-391.

**Conflict of Interest**

The author declares that he has no conflict of interest