

Depresyon Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri

Koray Bařar¹, Aygün Ertuğrul²

¹Dr., ²Yrd.Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Depresyon patofizyolojisi ve antidepresanların etki mekanizmaları ile ilgili artan bilgi birikimine rağmen, hastalığın tedavisine yüksek oranda yanıt alınamaması ve yanıtın gecikmeyle görülmesi gibi klinik sorunlar nedeniyle, bu alanda yapılan prelinik çalışmalar önemi korunmaktadır. İnsanda yürütülmesi güç olan birçok çalışmada kullanılan hayvan modelleri, yeni tedavi araçlarının saptanması ve sınanmasında da önemli bir yere sahiptir. Bu yazıda depresyonla ilgili çalışmalarda sık kullanılan hayvan modellerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Depresyon modelleri, diğer psikiyatrik hastalıkların hayvan modellerinde olduğu gibi, geçerlilikle ilgili önemli sorunlar içermektedir. Bu modellerin bir kısmı insanda görülen depresyon belirtilerini oluşturmayı hedeflemekte, bir kısmı ise yeni moleküllerin antidepresan etkinliklerini değerlendirmede kullanılmaktadır. Kuyruktan asma testi, zorunlu yüzme testi, öğrenilmiş çaresizlik modelleri, psikostimulan yoksunluğu modellerinin yanısıra, depresyon etiolojisinde rolü vurgulanan stresin etiyolojik etken olarak kullanıldığı, kronik hafif stres, sosyal stres gibi modeller de bu yazıda gözden geçirilmiştir. Sıklıkla kemirgen kullanılan bu modeller, genetik müdahalelerle ilgili teknolojinin de ilerlemesiyle birlikte depresyon ve tedavisiyle ilgili anlayışımıza önemli katkılarda bulunmuştur. Modellerin yetkinliklerinde artışla, insanlarda yapılacak çalışmalara ve antidepresan tedavi çalışmalarına yön verecek bulgulara ulaşılması olası görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, antidepresanlar, hayvan modelleri.

(*Klinik Psikiyatri 2005;8:123-134*)

SUMMARY

Animal Models in Depression Research

In spite of our increasing knowledge about the pathophysiology of depression and the mechanisms of antidepressant treatments, there are some unmet clinical needs like the high rate of lack of response to antidepressants, and the time lag before the action of conventional therapeutics. Thus, preclinical studies still have primary importance in this area of research. Animal models are widely used in medical studies which are impractical or impossible to be carried on human, and they have significant implications in search of new and better antidepressant treatment strategies. In this article, animal models of depression which are widely used in preclinical studies are reviewed. These models have certain issues to be resolved about validity, like many other animal models for other psychiatric disorders. Some of these models are solely used for screening new molecules for antidepressant action, while some are designed to model certain aspects, symptoms, of depression in human. In this article tail suspension test, forced swimming test, models of learned helplessness and psychostimulant drug withdrawal are reviewed. In addition, few etiological models like chronic mild stress and social stress which are based on the theoretical role of stress in pathophysiology of depression are discussed. For practical reasons, rodents are preferred in most of these models. With the advances in genetic technologies, animal models have made important contributions in our insights on depression and its treatment. Refinement of better animal models may result in findings which will inspire further preclinical and clinical studies in depression.

Key Words: Depression, antidepressants, animal model.

GİRİŞ

Depresyon tedavisinde, ilk farmakolojik yaklaşımların ortaya çıktığı 1950'li yıllardan itibaren hızlı gelişmeler olmuş, daha düşük yan etkilere neden olan ilaçlar geliştirilmiştir. Ancak hala tedaviye yanıt vermeyen önemli oranda hasta olması, yanıt alınması için gereken sürenin uzunluğu, bu alanda yeni, daha güçlü ve daha hızlı etkili tedavi arayışının devam etmesini gerektirmektedir (Cryan ve Mombereau 2004). Depresyon nörobiyolojisi ve antidepresan etki mekanizması alanlarında çok sayıda araştırma yapılmakla birlikte, insandaki nöronal süreçleri çalışma teknikleri sınırlıdır. Hayvanlarda yürütülen prelinik çalışmalar hem depresyonda nöron işleyişinin farklı boyutları ile ilgili bilgi birikimimizi artırabilir, hem de antidepresan tedavi geliştirmede yeni hedefler saptanmasını sağlayabilir (O'Neil ve Moore 2003). Hayvanlarda bu amaçla, depresyon ve antidepresan etkileri ile ilgili çok sayıda model geliştirilmiştir. Ancak depresyon psikolojik, davranışsal ve fizyolojik düzeylerde belirtiler veren heterojen bir bozukluktur. Tanı sistemlerindeki gelişmeyle insanda depresyon tanı ve tedavisi ile ilgili daha ayrıntılı çalışmak mümkün olduysa da, hayvanlarda depresyonun birçok temel belirtisini (suçluluk düşünceleri, intihar düşüncesi gibi) modellemek mümkün görünmemektedir.

Sıklıkla hayvan modelleri, insan psikopatolojisi de dahil, insanlarda görülen bir durumu hayvanlarda taklit edecek şekilde hazırlanmış deney düzeneklerdir (Geyer ve Markou 2000). Hayvan modelleri hastalığın bir sendrom olarak, bir bütün halinde modellenmesine yönelik olabileceği gibi, hastalığa ilişkin belirli ve bulguların ya da hastalığın temel belirtilerine benzerlik sergilediği öne sürülen hipotetik yapıların modellenmesine yönelik olabilir. İnsanda görülen belirtilerin tamamen aynısının toplu olarak deney hayvanlarında oluşturulabildiği bir deneysel model bulunmamaktadır (Uzbay 2004). Depresyonda geliştirilen modeller, sendrom olarak insandaki depresyonu karşılamaktan çok, belirli belirtilere, daha da sık olarak insanlarda geçerli olduğu düşünülen hipotetik süreçlere (öğrenilmiş çaresizlik gibi) yöneliktir. Depresyonun etiolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen 'stres' kullanılarak, sonuçları depresyon belirtilerine benzerlik gösterecek şekilde, çeşitli etiyolojik modeller

de çalışmalarda uygulanmaktadır (O'Neil ve Moore 2003). Depresyon tedavisi ile ilgili olarak ise, benzer ya da yeni etki mekanizmaları olan ilaçları belirlemek için hızlı ve verimli taramalar yapılabilmesi hedeflenmektedir. Bu durumda model hastalığı taklit eder ya da etmez, modelden beklenen etkinliği bilinmeyen ilaçların etkisini gösterebilmesi, böylece yeni ilaç üretilebilmesidir. Son yıllarda hayvan modelleri, depresyon patofizyolojisi ve antidepresanların etki mekanizmaları ile ilgili hücre içi mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, hızla gelişen tekniklerin kullanıldığı genetik modellere yönelmektedir (Cryan ve Mombereau 2004). Bu modellerde etiolojide rol oynadığı düşünülen yapılarla ilgili değişiklikler yapılarak, gen-davranış ilişkisi üzerine çalışmak olası görünmektedir.

Hayvan modelleri ile ilgili en sık kaynak gösterilen ilkeler, yaklaşık otuzbeş yıl önce McKinney ve Bunney (1969) tarafından öne sürülmüştür. Yazarlar tarafından depresyonun hayvan modelinin karşılaması gereken ölçütler (Tablo 1) görünüm ya da belirtiler açısından insanda görülen bozukluğa bir ölçüde analogi göstermesi, nesnel olarak değerlendirilip gözlenebilecek davranışsal değişiklikler olması, insanlarda etkili olan müdahalelerle davranışsal değişikliklerin geri döndürülebilir olması, modelin farklı araştırmacılarca tekrarlanabilmesi olarak sıralanmıştır. Bu dönemde daha çok primatlarda ayrılıkla tetiklenen, depresyona 'sendrom' olarak benzer modeller üretilmeye çalışılmıştır. Zamanla laboratuvar imkanlarının artmasıyla, kemirgenlerde tekrarlanabilir modeller geliştirme eğilimi hakim olmuş ve sendrom olarak depresyonun modellenmesinden çok, hastalıkla ilgili tekil özelliklerin, tekrarlanabilir şekilde modellenmesi amaçlanmıştır. Tedavi araçları geliştirmekle ilgili kemirgen modellerine olan yoğun talebi de göz önünde bulundurarak, Geyer ve Markou (2000) bir modelin kullanımı için başlangıçta gerekli ve yeterli olan tek ölçütün modelin güçlü bir yordayıcı geçerliği olması ve davranışsal değerlendirmenin güvenilir bir şekilde aynı laboratuvar ve farklı merkezlerde tekrarlanabilir olması gerektiğini belirtmişlerdir.

Geçerlik değişik şekillerde test edilebilir ve hangisinin tercih edileceği modelin hedeflerine

Tablo 1. Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modellerinin karşılaması gereken ölçütler (McKinney ve Bunney 1969)

1. İnsanda görülen bozukluğa görünüm ya da tekil belirtiler açısından analogi göstermesi
2. Nesnel olarak değerlendirilip gözlenebilecek davranışsal değişiklikler olması
3. İnsanlarda etkili olan müdahalelerle davranışsal değişikliklerin geri döndürülebilir olması
4. Modelin farklı araştırmacılarca tekrarlanabilmesi

göre seçilebilir. Hayvan modellerinin temel amacı insanda gözlenen olgularla ilgili anlayışımızı artırmaktır. Bir hayvan modelinin geçerliğini değerlendirirken en temel ölçüt modelin insanlardaki durumla ilgili doğru yordamalara imkan verip vermediği, yani öngörücü geçerliğidir. Öngörücü geçerlikten, modeldeki performansın insandaki karşılığı yordayabilmesi, örneğin hayvanda ilaca yanıt olmasının, insanda da yanıt olacağına işaret etmesi anlaşılmaktadır. Bunun dışındaki geçerlik testlerinin ise kavramsal önemleri vardır (Geyer ve Markou 2000).

Yapısal geçerlik bir modelin ne doğrulukla hedeflediği durumu taklit edebildiğinin ölçüsüdür. Birçok araştırmacı tarafından en önemli özellik olarak kabul edilmekle birlikte, yapısal geçerlik nadiren sağlanabilmektedir. İlk bakış geçerliği ise insandaki hastalık ya da belirli bir belirti ile modelde elde edilen davranış ya da fizyolojik değişiklik arasındaki fenomenolojik benzerliklerle ilgilidir. Çoğunlukla modeller bir türdeki durumu farklı bir canlı türünde taklit etmeye çalıştıkları için, aynı etiyolojiye sahip oldukları bilinse bile her iki türün de benzer belirtiler ve fenomenolojiye sahip olmasını beklemek gerçekçi değildir. Bunun yanı sıra insan ve hayvan davranış ya da fizyolojik değişikliklerinin benzer olması da etiyolojinin benzer olmasını gerektirmez. İlk bakış geçerliğini nesnel bir şekilde kararlaştırmak da mümkün olmayabilir, alandaki araştırmacılar arasında farklı görüşler olabilir. Özetle ilk bakış geçerliği hayvan modellerinde gerçekleştirilmesi zor olan ve modelin kullanılışlığı ile ilgisi az olan bir geçerlik tipidir. İlk bakış geçerliği model ve hastalık arasındaki yüzeysel benzerliğe, yapısal geçerlik ise altta yatan süreçler ve mekanizmalar arasındaki benzerliğe işaret etmektedir (Geyer ve Markou 2000).

Etiyolojik geçerlik yapı geçerliğine yakın bir kavramdır. Hayvan modelindeki durum ile modeli-

ni oluşturduğu insandaki durumun etiyolojisi arasındaki benzerlikle ilişkilidir. Durumu modelde oluşturmak için yapılan müdahalelerin, insandaki durumun etiyolojisine dair hipotezlerle karşılaştırılmasıyla ölçülür. Psikiyatrik hastalıkların etiyolojisi nadiren bilinir, dolayısıyla bu geçerlik sıklıkla hipotetiktir. Depresyon etiyolojisi, seyri ve tedavi yanıtında stresin rolü, insanda yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır (Cooper 2001). Bu nedenle depresyonla ilgili hayvan modellerinde, farklı nitelikte stres uygulanması sık görülen bir uygulamadır. Ancak patolojisi açıklığa kavuşturulmuş birçok bedensel hastalığın aksine, depresyonda altta yatan patofizyolojik süreç netlik kazanmamıştır. Dolayısıyla modellerin etiyolojik geçerlikle ilgili ölçütleri karşılaması pratikte mümkün değildir (Cryan ve ark. 2002). Dahası modellerin önemli bir kısmının tasarlanmasının amacı hastalığın etiyolojisinin ortaya konması ya da etiyolojiye dair bir hipotezin test edilmesidir.

Bu gözden geçirmede amacımız, depresyonla ilgili çalışmalarda, bir kısmının artık sadece tarihsel önemi kalmışsa da, sık kullanılan hayvan modellerini yöntemsel ve geçerlikle ilgili sorunları açısından ele almaktır. Pratikte yaygın kullanımları nedeniyle kemirgenlerde uygulanan modellere daha çok yer verilmiştir. Genetik modellerin tartışılması ise, depresyonla ilgili birçok patofizyolojik sürecin ele alınmasını gerektireceğinden, genel olarak yöntemlerin gözden geçirilmesi ile sınırlandırılmıştır.

DEPRESYON MODELLERİ

Rezerpin etkisi

Monoaminlerin presinaptik depolarını boşaltan rezerpin ve tetrabenazin gibi ilaçların etkilerinin antidepresanlarla geri çevrilmesi antidepresan etkinliğin ilk modellerindendir. Rezerpin ve ben-

zeri ilaçlar uygulandığında, pitoz, hipotermi ve katalepsi meydana gelir. Trisiklik antidepresan ve monamin oksidaz inhibitörlerinin önceden uygulanması durumunda pitoz ve hipoterminin görülmemesi, bu ilaçlarla nöroleptiklerin farmakolojik etkinliklerinin farkına dair ilk bulgular dandır (Willner 1990). Bu modelin yeni antidepresanları ayırdetme gücü ise bu kadar belirgin değildir. Rezerpinin insanda depresyona yol açtığına ve rezerpine bağlı gelişen katatoninin antidepresanlarla düzeldiğine yönelik bilgiler başlangıçta bu modelin ilk bakış geçerliğini güçlendirmişse de, insanlarda bu bulgular daha sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir (O'Neil ve Moore 2003). Rezerpin etkilerini geri çevirmenin antidepresanların adrenerjik uyarıcı etkileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Willner 1990).

Apomorfine bağlı hipotermi

Dopamin agonisti apomorfinin yüksek dozda uygulandığında neden olduğu hipoterminin antidepresanlarla geri çevrildiği gösterilmiştir. Ancak apomorfinin bu etkiyi noradrenerjik sinir uçlarında dopamin reseptörleri aracılığıyla norepinefrin salınımını baskılayarak gösterdiği, ilaçların norepinefrin seviyesini artırmaları halinde bu etkiyi geri çevirdikleri gösterilmiştir (O'Neil ve Moore 2003). Depresyonla ilişkili davranışsal herhangi bir benzerlik kurulmamıştır.

5-Hidroksitriptofana bağlı davranış değişiklikleri

5-Hidroksitriptofan (5-HTP), 5-Hidroksitriptaminin metabolik öncülüdür. 5-HTP uygulanması hayvanlarda 'davranışsal depresyon' denilen, ödül arama davranışında azalmaya neden olmuştur. Başlangıçta sıçanlarda tanımlanmışsa da, daha yaygın olarak farelerde kullanılmıştır. Bu baskılanmanın antidepresanlarca ortadan kaldırılabildiği öne sürülmüştür (O'Neil ve Moore 2003). Ancak farklı mekanizmalara sahip antidepresanlarla yapılan çalışmalarla bu bulgu desteklenemediği gibi, modelin sadece serotonerjik iletimi arttıran ilaçların in vivo değerlendirmesi için kullanılabilirliği belirtilmiştir. Gözlenen davranışsal değişikliklerin 5-HTP'nin neden olduğu genel sedasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Willner 1990).

Psikostimulan yoksunluğu

İnsanlarda psikostimulan yoksunluğuna eşlik eden anhedoninin depresyon ve şizofrenideki negatif belirtilerin modeli olarak hayvanlarda oluşturulmasına çalışılmıştır. Psikostimulan yoksunluğuyla meydana gelen haz almayla ilgili değişiklikler anhedoninin yapısal ve öngörücü geçerliği olan bir model olarak kullanılabilir (Barr ve ark. 2002a). Belli miktarda bir pekiştireç (örn. sukrozlu su) için hayvanların gösterdiği maksimum çabaya (pekiştirece ulaşmak için koşullanmış davranış) kırılma noktası denir. Kırılma noktası, denegin motivasyonuna işaret eden, nesnel olarak ölçülebilir bir değişken olarak kabul edilir. Amfetamin yoksunluğunda, sukrozlu pekiştirece ilişkin kırılma noktasının azaldığı, yani haza yönelik davranışta azalma olduğu gösterilmiştir. Yoksunluk sırasında hayvanlarda uyku ve yemeye ilgili değişiklikler, lokomotor etkinlikte azalma bildirilmiştir. Aynı zamanda sıçanlarda cinsel davranışa dair motivasyona ait ölçümlerde azalma, kafaici kendini uyarma eşliğinde artma gösterilmiştir. Kafaici kendini uyarım (intracranial self stimulation) anhedoniyi değerlendirmek için kullanılan bir başka yöntemdir. Kafaici kendini uyarımda beynin belirli bölgelerine kısa elektrik uyarıları uygulanır, kontrolü hayvanda olan bu uygulamanın pekiştirici özelliği vardır. Pekiştirici gücünün fazla olduğu hayvanın uyarımı tekrarlamak için çaba göstermesinden anlaşılır. Uyarım için gerekli davranış gösterme sıklığı ve uyarıma ulaşmak için sarf edilecek en yüksek çaba eşliği, uyarımın ödül değerini ölçmekte kullanılır. Eşğin azalması uyarımın haz olarak karşılığında artış anlamına gelirken, eşğin artması uyarımın haz olarak değerinde azalma, anhedoni olarak yorumlanır. Tüm bu bulgular modelin yapısal geçerliğine katkıda bulunmaktadır. Yoksunlukla ortaya çıkan değişiklikler yaklaşık 2-6 gün devam etmekte, bazı değişikliklerin düzelmesi 3 haftayı bulabilmektedir. Madde yoksunluğuna bağlı olan ve olmayan depresyon arasındaki ilişki ile ilgili yeterli bilgi olmamakla birlikte, yoksunlukla hayvanlarda hazla ilgili meydana gelen değişiklikler, antidepresan tedavilerle kaybolmaktadır (Barr ve ark. 2002b). Bu haliyle model madde kullanımı ile ilişkili ya da ilişkisiz anhedoni için iyi bir yapı geçerliğine, etiyolojik ve öngörücü geçerliğine sahip görünmektedir. Ancak prosedürün karmaşıklığı nedeniyle uygulaması zordur.

Öğrenilmiş çaresizlik

Tekrarlayan şekilde kaçamayacakları şoka maruz bırakılan hayvanların, kaçabilecekleri koşullarda kaçmamaları depresyondaki öğrenilmiş çaresizliğin hayvandaki karşılığı olarak kabul edilmektedir (Maier 1984). Depresyonda öğrenilmiş çaresizlik hipotezi, depresyonun kontrol edilemeyen çevresel strese öğrenilmiş yanıt olduğunu öne sürer. Öğrenilmiş çaresizlikle ilgili protokoller laboratuvarlar arası farklılıklar gösterebilir. Temel ilke, hayvanın hoş gitmeyen sonuca engel olamayacağı bir düzeneğe yerleştirilmesidir. İki bölmeli düzeneğin bir bölümünde hafif elektrik şoku uygulanırken, diğer bölümde şok uygulanmaz. Uygulamanın diğer bir şekli de tek bir bölme içinde hayvanın müdahalesiyle şoku sona erdirecek bir pedal da yerleştirilmesidir. Şok öncesinde ışık ya da ses uyarısının tekrarlanmasıyla hayvanlar kısa sürede şoka engel olmayı öğrenebilirler. Bir ya da birkaç gün içinde tekrarlayan uygulamayla model oluşturulabilir. Sıklıkla, benzer şiddet ve sıklıkta şok verildiği sırada şok üzerinde kontrolü olmayan hayvan grubu, kontrol hayvanlarla karşılaştırılırlar. Şok üzerinde kontrolü olmayan hayvanların, şoku engelleyebilecekleri daha sonraki denemelerde, kontrollere göre daha pasif kaldıkları görülür. Bu pasiflik öğrenilmiş çaresizliğin modeli olarak kabul edilir. Stres karşısındaki pasiflikleri dışında hayvanlar hareketlilikte azalma, yeme ve keyif verici davranışlarda azalma, kilo kaybı gibi değişiklikler de gösterirler (Willner 1990). Kontrol edemedikleri şoka maruz kalan hayvanlar, depresyondakine benzeyen nörovejetatif belirtiler gösterirler, REM uyku değişiklikleri, kilo kaybı, azalmış cinsel davranış, artmış CRF (kortikotropin salgılayıcı faktör) ve kortikosteron gibi (Nestler ve ark. 2002). Antidepresan tedavi uygulanması, kaçma davranışında meydana gelen gecikmeyi azaltır ve öğrenilmiş çaresizlik oluşturulabilen hayvan oranını düşürür, nörovejetatif belirtileri azaltır.

Vollmayr ve Henn (2001) model prosedürünü eleştiriler doğrultusunda gözden geçirmişlerdir. Daha geniş bir düzenekte, daha düşük şiddette ve uzun süreli elektrik ile daha yüksek oranda ve daha tekrarlanabilir şekilde öğrenilmiş çaresizlik oluşturulduğu gösterilmiş, hayvanların eski düzeneğe şoktan kaçınmanın yollarını bulabildiklerini bildirmişler. Kırk dakika süren bu uygulama

sırasında kontrol edilemeyen şok düzeneğinde, toplamı 20 dakikayı bulan, çeşitli aralıklarda, belirli süre ve frekanslarla elektrik akımı çubuklarla döşeli zemine verilir. Yirmi dört saat sonra yapılan test seansı 20 dakika sürer ve hayvana benzer şiddette, 60 saniye süreli elektrik akımı belli aralıklarla verilir. Düzenekte akım sırasında üzerinde ampul yanan bir pedal bulunmaktadır, hayvan pedala basarak şoku sonlandırabilmektedir (pedala sürekli basılırsa işe yaramaz). Şokun sonlandırılmasına kadar geçen süre kaydedilir, şokun sonlandırılmadığı denemeler, şokun 20 saniyeden daha sonra sonlandırıldığı denemeler kaydedilir, toplam 15 şokun 10'undan fazlasını durduramayan hayvanlarda öğrenilmiş çaresizlik geliştiği kabul edilir.

Bilişsel süreçleri bedensel belirtilerle birlikte gösterme iddiası bu modeli çekici kılmaktadır. Ancak insanlarda depresyonla ilgili literatür, strese maruz kalan herkeste depresyon gelişmediğini gösterdiği gibi, bilişsel süreçlerle ilgili yeni formülasyonlarda, stresin kendisinden çok, kişinin strese karşı tutumuna vurgu yapılmaktadır (Street ve ark. 2001). Bu verilerle modelin yapısal geçerliliği zayıflamıştır (O'Neil ve Moore 2003). Tekrarlayan kontrol edilemez stres hayvanın istemli çabalarının sonuç vermediğini öğrenmesini, bozuk bir uyumla durumu kabullenmesini sağlar. Bu iddiayla ilgili tartışma, öğrenilmiş çaresizlikle ilişkili olduğu düşünülen sonuçların, bilişsel süreçlerin sonucu mu, yoksa strese bağlı aktivite kaybıyla mı ilişkili olduğu şeklindedir. Bir de öğrenilmiş çaresizlik gelişmiş hayvanlardaki fizyolojik değişikliklerin hayvanların tanım gereği daha fazla şoka maruz kalmasıyla ilgili olabileceği, öğrenilmiş çaresizlik gelişmeyenlerden bu açıdan farklı oldukları öne sürülmüştür (Vollmayr ve Henn 2001). Ancak bilinen antidepresanlara yanıtın gösterilebilmesi, diğer bir deyişle yordayıcı geçerliğinin yüksekliği nedeniyle model önemini korumaktadır (O'Neil ve Moore 2003). Hayvanların maruz kaldığı stresin, depresyonla ilişkili olduğu düşünülen strese göre oldukça uç ve aşırı olması da hem etik açıdan hem de depresyon modelleme metodolojisi açısından tartışmalıdır. Stresin daha açık etiyolojik rol oynadığı travma sonrası stres bozukluğu için daha doğru bir model olabileceği öne sürülmektedir (Nestler ve ark. 2002). Bu modelin bir diğer deza-

vantajı da özellikle farelerde, farklı laboratuvarlarda tekrarlanamamasıdır, güvenilirliği düşüktür (Willner 1990).

Depresyon benzeri belirtilerin, şok uygulamasının bitmesinden sonra 2-3 gün içinde kaybolması da geçerlikle ilgili zayıflık olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar tarafından sıçanda öğrenilmiş çaresizlik modeli gözden geçirilerek değiştirilmiş, kronik hafif stres modelinden öğeler eklenmiştir. Öğrenilmiş çaresizlik oluşturulduktan sonra, kronik hafif stres ile kontrol edilemez şokun etkileri uzun süreler devam edebilmekte, bu sırada uygulanan antidepresan tedavi de bu değişiklikleri ortadan kaldırmaktadır (Gambarana ve ark. 2001).

Sağlıklı insanların sadece düşük bir oranının kontrol edemedikleri zor koşullarda depresyona girdiği, sıçanların da tekrarlanan düzeneklerle %10-50'sinde öğrenilmiş çaresizlik geliştiği bilgisinden yola çıkarak Henn ve arkadaşları (1985) tekrarlayan testlerle 4 nesil boyunca öğrenilmiş çaresizlik gelişenleri kendi arasında çiftleştirip üretmişler, elde ettikleri grubun yarısının öğrenilmiş çaresizlik geliştirdiğini, öğrenilmiş çaresizlik gelişmeyenlerin kendi aralarında çiftleşmeleri ile elde edilen gruptaki hayvanların ise hemen hiçbirinde öğrenilmiş çaresizlik gelişmediğini bildirmişler.

Zorunlu yüzme testi

Zorunlu yüzme testi, Porsolt'un, öğrenmeyle ilgili kullanılan bir başka test olan Morris su tankında, su tankı içerisinde platformu bulamayan sıçanların bir süre sonra hareketsiz kaldıkları gözleminden yola çıkarak geliştirdiği bir testtir (Porsolt ve ark. 1978). Porsolt'un zorunlu yüzme testi olarak da bilinen bu test, depresyon araştırmalarında, özellikle de antidepresan tedavi taramalarında, en sık kullanılan hayvan modelidir. Bir sıçan ya da fare, su doldurulmuş bir silindir tanka konulduğunda, hareketsiz kalıncaya kadar geçen süre ve belli bir süre içinde ne kadar hareketsiz kaldığı ölçülmektedir. Yirmi dört saat sonra tekrar tanka yerleştirilirse hareketsizliğe kadar geçen sürenin daha da kısaldığı görülür (fareler ve sıçanlar arasında model farklılık gösterir, farelerde hareketsizlik ilk uygulamada sabit bir şekilde ortaya konabilir). Hareketsizlik, kaçmaya yönelik davranışta ısrarın

kaybolması "davranışsal umutsuzluk" olarak yorumlanır. Zorunlu yüzme testi aslında öğrenilmiş çaresizliğe benzer bir yanıt, kaçamayacağı bir strese maruz kalan hayvanın kaçma çabasının sona ermesi üzerine kuruludur. İki tekrarlayan uygulama arasında antidepresan tedavi uygulanıp hayvanın yanıtındaki değişim gözlenmektedir. Akut ya da kısa süreli antidepresan tedavilerle hareketsiz kalmaya kadar geçen süre uzayıp, toplam hareketsiz geçen süre azalır. Bu sonuç antidepresanların yüzme stresine karşı aktif başa çıkma yanıtını artırması olarak yorumlanır. Uygulamanın kolaylığı nedeniyle bu model yaygın olarak kullanılmaktadır (Cryan ve ark. 2002).

Zorunlu yüzme testinin geçerliği farklı kimyasal sınıflardan antidepresanlara yanıt vermesinden kaynaklanmakla birlikte (Porsolt ve ark. 1978), testin duyarlılığı ile ilgili sorunlar daha sonraki çalışmalarda ortaya konmuştur. Amfetamin gibi psikostimulanlar yalancı pozitif yanıtı neden olmakta, skopolamin gibi hareketliliği arttıran ilaçlar testin sonuçlarının başka bir hareketlilik testi ile doğrulanmasını gerektirebilmektedir. Ancak asıl sorun testin serotonin gerilim inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda güvenilir sonuçlar vermemesidir (O'Neil ve Moore 2003). Bu nedenle sıçanlarda test gözden geçirilmiştir. Su tankının klasik uygulamada 15-18 cm olan derinliği 30 cm'e çıkarılmıştır. Testin ilk halinde sadece hareketsizliğe geçiş ve hareketsizlik süresi dikkate alınırken, tankın içinde hayvanın davranışları yüzme hareketi, tırmanma hareketi, hareketsizlik olarak kaydedilmiştir (Lucki 1997). Beş saniyelik periyotlarla hakim olan hareket tipi de değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu değişikliklerle SSRI'ya yanıtta güvenilirlik artırılmış, antidepresanların ayırıcı özelliklerini de gösterebilir hale getirilmiştir. Örneğin, norepinefrin gerilim inhibitörleri tırmanma davranışını arttırırken, seçici serotonin gerilim inhibitörleri yüzmeyi arttırmaktadırlar.

Akut tedaviyle yanıt alınması, ilaçların modeldeki etkinliği ile depresyon üzerindeki etkileri arasındaki paralellığe kuşku düşürmektedir. Ancak akut uygulamada yanıt alınamayan bazı ilaçlarla kronik tedavi ile antidepresan yanıt alınabilmesi modelin geçerliğine katkıda bulunmuştur (Willner 1991).

Testin farelerde kullanımı, hayvanların yanıtında

Tablo 2. Depresyon araştırmalarında yaygın kullanımı olan hayvan modellerinin genel özellikleri

Hayvan modeli	Güvenilirliği	Öngörücü geçerliği	Yapısal geçerliği	Uygulama kolaylığı
Rezerpin etkisi	Orta	Orta	Düşük	Yüksek
Apomorfine bağlı hipotermi	Orta	Orta	Düşük	Yüksek
5-HTP'ye bağlı davranış değişiklikleri	Orta	Orta	Düşük	Yüksek
Psikostimulan yoksunluğu	Düşük	Orta	Orta	Düşük
Öğrenilmiş çaresizlik	Orta ^a	Yüksek	Orta	Orta
Zorunlu yüzme testi	Yüksek ^a	Yüksek	Orta	Yüksek
Kuyruktan asma testi	Yüksek	Yüksek	Orta	Yüksek ^b
Olfaktör bulbektomi	Yüksek	Yüksek	Düşük	Orta
Kronik hafif stres	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
Sosyal stress				
Prenatal stres	?	?	Yüksek	Düşük
Saldırgan bağlı	?	Orta	Yüksek	Düşük

5-HTP: 5-hidroksitriptofan, ^a: sıçanlarda yüksek, farelerde düşük güvenilirlik, ^b: sıçanlarda uygulanması önerilmez

büyük değişkenlik görülmesi nedeniyle daha sınırlıdır. Farelerde başı suyun üzerinde tutmaya yönelik küçük hareketlerle kaçma davranışını ayırmak güç olmaktadır (Borsini ve Meli 1988).

Testin yordayıcı geçerliği yüksek olsa da, depresyon semptomatolojisi ile tek benzerliği, genel bir hareketsizliğin değil de belli bir çabanın sürdürülmesi ile ilgili isteksizlik ya da kaybın görülüyor olmasıdır (Willner 1991). Depresyon hastalarında da psikomotor bozukluğun en belirgin görüldüğü ödevler çaba sürdürülmesini gerektirenlerdir. Ancak bu teorik temelle ilgili sorunlar, öğrenilmiş çaresizliktekinе benzer şekillerde, testin yapısal geçerliğini zayıflatmaktadır.

Bu modelin davranışsal umutsuzluk olarak yorumlanmasına, hareketsiz kalmanın enerji sarfiyatını azaltarak su üzerinde kalmabilecek süreyi artırdığı ve avantaj sağladığı, ilaçların bilişsel işlevler üzerinde etkili olarak hayvanın hareketsiz kalması gerektiğini öğrenmesi üzerinde etkili oldukları şeklinde eleştiriler yapılmıştır.

Kuyruktan asma testi

Hayvanların kuyruklarından havada asılı tutuldukları ve hayvanın hareketsiz kalmasına kadar geçen sürenin ölçüldüğü bu model, zorunlu yüzme testindeki gibi davranışsal umutsuzluk üzerine kuruludur. Aynı şekilde akut antidepresan uygulamalarıyla da, kroniklerde olduğu gibi hareketsizlik azalmaktadır (Steru ve ark. 1985). Hem sıçan hem farede uygulanabilir, ancak sıçanlarda kuyruktan

asma testi kullanımı önerilmez. Uygulaması kolay olmakla birlikte zorunlu yüzme testine benzer eleştirilere maruz kalmaktadır. Yapısal geçerlikle ilgili sorunlara rağmen, yordayıcı geçerliğinin yüksek olması ve kullanım kolaylığı çok sayıda bileşiğin test edilmesini gerektiren ilaç geliştirme çalışmalarında sık tercih edilmesini sağlamıştır (Willner 1991).

Hayvan modellerinde soy farklılıkları

Genetik müdahalelerle davranışsal farmakoloji çalışmalarında elde edilen sonuçlar, hayvanların soylarına bağlı olarak modellerde bazal ve müdahale sonrası yanıtlarında farklılıklar olabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir. Hemen tüm modellerde soya bağlı farklılıklar gösterilmiştir. Örneğin zorunlu yüzme testi uygulanan 11 farklı soydan farenin bazal hareketsizlik ölçümlerinin on kat değişkenlik gösterdiği bildirilmiş (Lucki ve ark. 2001), benzer sonuçlar kuyruktan asma testi ile tekrarlanmış (Liu ve Gershenfeld 2001), her iki modelde de bazal yanıtla antidepresana duyarlılık arasında ilişki gösterilememiştir.

Depresyon benzeri davranışlarda genlerin etkisini araştırmak üzere, modellerdeki bireysel yanıtlara göre seçici çiftleştirme yapılması çeşitli araştırmacılarca benimsenmiştir. Amaç depresyon benzeri fenotipte daha belirgin farklılıklar gösteren hayvanlar elde etmektir. Diğer hayvan modelleri normal, sağlıklı hayvanları kullanırken, depresyon sıklıkla insanlarda genetik ya da çevresel zeminli bir yatkınlığı gerektirmektedir. Zorunlu yüzme testi,

kuyruktan asma testi ve öğrenilmiş çaresizlikle ilgili olarak böyle soylar üretilmiştir (Cryan ve ark. 2002).

Model için uygulanan müdahalelere yanıtları dışında, depresyon etiolojisinde rolü olduğu düşünülen reseptör/reseptör alttıplerinin duyarlılığına göre de seçici çiftleştirme yapılabilir. Depresyonun kolinerjik-noradrenerjik nörotransmitter dengesinde bozulmayla ilişkili olduğuna dair hipotezler doğrultusunda, bir muskarinik kolinerjik agoniste artmış termik yanıt veren sıçanların seçici çiftleşmesiyle "Flinders Sensitive Line" depresyon modeli olarak oluşturulmuştur (Overstreet ve ark. 2005). Bu sıçanlar azalmış iştah ve psikomotor etkinlik göstermeleriyle insandaki depresyona benzerlik göstermektedirler. Ayrıca insanlardakine benzer uyku bozuklukları ve bağışıklık sistemi değişiklikleri görülür, bunlar da modelin yapı ve ilk bakış geçerliğini desteklemektedir. Ancak bu değişikliklerin genetik kökeni bilinmemektedir ve saptanan nörokimyasal farklılıkların bu davranışsal değişikliklerle ilişkisi de açıklığa kavuşmamıştır. Modelin etiolojik geçerliği düşüktür. Bu hayvanlar zorunlu yüzmeye testi ve öğrenilmiş çaresizlik düzeneğinde pozitif yanıt vermeye meyillidirler, sonuçta gözlenen değişiklikler antikolinerjik özelliği olmasa da antidepresanlarla ortadan kaldırılabilir. Zorunlu yüzmeye testinde süregelen antidepresan uygulamasına yanıt verirken, psikostimulan uygulamasına yanıt gelişmemektedir (Overstreet ve ark. 2005).

Olfakter bulbektomi

Antidepresanların etkinlik başlangıcı açısından farklılıklarının çalışılabilmesi için, tek uygulamada değil de, ancak süregelen uygulama ile antidepresanların etkin olabildikleri modeller geliştirilmesi gerekmiştir. Sıçan ve farelerin olfakter bulbuslarının bilateral alınması, hayvanlarda çoğu depresyonda gözlenenlere benzer davranışsal, nörokimyasal, nöroendokrin ve nöroimmunolojik değişikliklere yol açmaktadır (Leonard ve Tuite 1981, O'Neil ve Moore 2003). Klasik olarak değerlendirilen davranış, açık alan testinde artmış hareketliliktir. Bu değişiklikler akut antidepresan tedavisine yanıt vermezken, kronik uygulama ile düzelmektedir (Van Riezen ve Leonard 1990). Koku alma kemirgenler için temel duyu modalitesidir. Bunun kaybının neden olduğu duyuusal yok-

sunluğun depresyon olarak kabul edilen sonuçlara neden olduğu öne sürülmüştür. Ancak, koku duyusunun kimyasal yollarla zedelendiği başka bir çalışmada benzer davranışsal yanıtlar alınmamıştır (Mar ve ark. 2000). Yapısal ve etiolojik geçerliği çok tartışmalı olmakla birlikte bu model, öngörücü geçerliği ve güvenilirliği çok yüksek bir modeldir (O'Neil ve Moore 2003).

Kronik hafif stres

Stresin tekrarlayan uygulamasını model olarak kullanmakla ilgili temel sorun, hayvanların genellikle zamanla uyum sağlamasıdır. Sıçanların tekrarlayan şekilde hareketsiz bırakılmaları, başlangıçta hareketliliklerinde ve yemelerinde azalmaya neden olurken, tekrarlayan uygulama ile bu yanıtın azaldığı, hareketsizlik stresine yanıtın ve uyumun cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği bir seri çalışma ile gösterilmiştir (Kennett ve ark. 1985, Kennett ve ark. 1986). Uyumla ilgili sorunu ortadan kaldırmak için, sonraki modellerde farklı stresörler, değişik sıralarda uygulanmıştır. Katz ve arkadaşları (1981) üç hafta süreyle, farklı, şiddetli stresörlere maruz bırakmanın, sıçanların daha sonra açık alan testine verdikleri hareketlilik artışı yanıtını azalttığını göstermiştir. Bunun dışında kortikosteroid düzeylerinde artma, şekerli su tüketme davranışında azalma gibi sonuçlar da gözlenmiş, bu değişiklikler çeşitli sınıflardan antidepresanların kullanımıyla engellenebilmiştir (Katz 1982). Farklı stresörlerin etiolojide rol oynaması ve davranışsal sonuçları açısından bu modelin ilk bakış geçerliği nispeten yüksektir. Uygulamalar sonrası meydana gelen değişikliklerin tedaviyle ortadan kaldırılamaması, antidepresan tedavinin sadece profilaktik olarak uygulandığında etkili olması yapısal geçerlikle ilgili sorun olmaktadır (Willner 1990).

Kronik hafif stres modelinde, kemirgen süregelen olarak çeşitli, nispeten hafif şiddette stresöre maruz bırakılır. Bunlar arasında izole olarak kafeslere konması, gece-gündüz döngüsünün bozulması, yemek ve sudan mahrum bırakılması, kafeslerine eğim verilmesi, sarsılması, kafesin zemininin ıslak tutulması sayılabilir. Bu stresörler birkaç saatliğine dönüşümlü olarak uygulanır, bu uygulama haftalar ya da aylar sürebilir (Willner 1997). Bu modelin güvenilirliği, tekrar uygulandığında benzer sonuçlar vermesi, sıçanlarda farelerden daha iyidir.

Diğer testlere göre daha yüksek ilk bakış geçerliğine sahiptir, çünkü çok daha doğal şiddette stresörlere sahiptir. Sonuçta hayvanlarda "anhedoni" olarak değerlendirilebilecek davranışsal değişiklikler (sukrozlu su tüketiminde azalma) ve kardiyovasküler değişiklikler gözlenir. Kronik hafif stresin haftalarca uygulanmasına rağmen bu değişikliklerin gözlenmeye devam etmesi habituasyonun gerçekleşmediğini düşündürür. Sonuçta gözlenen davranışsal değişiklikler birkaç ay sürebilmektedir. Kronik antidepresan tedavilerle, kronik hafif stres uygulaması devam etmesine rağmen bu değişiklikler ortadan kalkar. Temel dezavantajı zayıf tekrarlanabilirliği, farklı laboratuvarlarda farklı protokollerle tekrarlanmasına rağmen güvenilirliğinin düşük olmasıdır (Nestler ve ark. 2002).

Yapı geerliğiyle ilgili olarak kronik hafif stres modeline yönelik eleştiriler Willner (1997) tarafından gözden geçirilmiştir. Sukrozlu su tüketimindeki azalma genel su tüketiminde azalma olduğuna ilişkin bulgularla ilişkilendirilmiştir. Ancak çalışmaların çoğunda genel su tüketiminde değişiklik yokken sukrozlu su tüketimi azalmıştır. Modelde kilo kaybı, uygulanan stresörlerden birinin yemeyi kısıtlama olmasıyla açıklanmaya çalışılmış, ancak bu stresörün kullanılmadığı protokollerde de kilo kaybı gösterilmiştir. Yeme miktarında değişiklikten çok, yemenin ödül etkisinin kaybolduğu çalışmalarla gösterilmiştir, bu da anhedoni geliştiğine dair diğer bir kanıttır.

Bu modelde anhedoniye değerlendirmek için kullanılan bir diğer paradigma da kafaici kendini uyarımdır. Kronik hafif stresin, kafaici kendini uyarımda eşişin yükselmesine yol aması da anhedoniye destekleyen diğer bir bulgudur (Geyer ve Markou 2000). Antidepresan tedavilere 3-4 hafta içinde yanıt vermesi ve antidepresanlara yanıtıyla ilgili farmakolojik izomorfizm göstermesi öngörücü geçerliğini artırmaktadır.

Sosyal stres

Bu depresyon modelinde, hayvanlar arasındaki sosyal ilişkilerin neden olduğu stres kullanılmıştır. Küçük gruplar ya da çiftler halinde barındıkları zaman hayvanlar arasında bir hiyerarşi oluşmaktadır. Bu ilişki örüntüsünde baskın olan ve olmayanların davranışlarında farklılıklar, baskın

olmayanların sağlık durumuyla ilgili belirgin olumsuz sonuçlar gösterilmiştir. Blanchard ve arkadaşları (2001), gözleme imkan veren barınaklarda tutulan sıçanlarla ilgili yaptıkları bir dizi çalışmada, hayvanların sosyal statüsü ile davranışı arasındaki ilişkiyi çalışmışlardır. Düşük sosyal statüdeki hayvanlar süreğen stres belirtileri göstermektedirler. Buna sosyal yenilgi modeli de denir. Sonuçta görülen davranışsal ve fizyolojik değişiklikler kronik hafif stresten farklı değildir (Nestler ve ark. 2002). Bu modelde çeşitli müdahaleler yapılmaktadır. Hayvan tekrarlayan şekilde baskın ve saldırgan başka bir hayvanla karşı karşıya bırakılabilir. Bazen fiziksel hasara da izin verilir. Sıklıkla aralıklı karşılaşmalar ve bunların dışında temasa izin verilmeyen, ancak görsel stresin devamlılığının sağlandığı düzenekler kullanılır. Fareler için sıçanların saldırgan olarak kullanıldıkları bir düzenekte, yirmibir günlük antidepresan uygulaması ile, farelerde gözlenen korku ve anksiyete davranışlarının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Griebel ve ark. 1995). İekli karşılaşmalar yerine, aynı kafese bir grup hayvan yerleştirilip doğal karşılaşmalar izlenebilir, daha önceden oluşturulmuş gruplar karıştırılarak ya da saldırgan tek bir hayvan bir gruba eklenerek karşılaşmalar provoke edilebilir. Bu şekilde yenilgi ve zafer tecrübesi olan hayvan grupları elde edilir. Bunların dışında bazen hayvanların kalabalık kafelerde tutulması, bazen de izole edilmeleri sosyal stresör olarak kullanılır. Bu modelin diğerlerine göre avantajı, tek bir stresör ya da olayla değil farklı koşullarda tek bir hayvanın verdiği yanıtlarla ilgili alışılabilmesidir. Baskın ve baskın olmayan hayvanlar sosyal statüleriyle ilişkisiz streslere verdikleri yanıtlar açısından karşılaştırılabilirler. Tüm bu müdahalelerle ilgili nesnel ölçümler yapmak, bu müdahalelerin tekrarlanması, operasyonel olarak tanımlanması mümkün değildir ve zorluk yaratmaktadır.

Erken yaşamda çevrenin prenatal stres yaratılarak, postnatal dönemde erken ele alınarak veya anneden ayrılarak manipüle edilmesi nöroendokrin ve davranışsal değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olmakta, bu değişiklikler erişkinliğe kadar devam etmektedir. Genç maymunlarda anneye ilişkinin kısıtlanması ile erişkinliğe kadar devam eden kalıcı davranış değişiklikleri ortaya çıkar. Başlangıçta motor aktivitenin ve vokalizasyonun

arttığı bir protesto dönemi gözlenir. Daha sonra, hareket ve oyun davranışında azalma, su ve yiyecek tüketiminde düşme ve sosyal etkileşimde azalma görülür. Bu davranış değişiklikleri çeşitli antidepresanlarla ortadan kaldırılabilmektedir (Suomi 1991). Anneden ayrılmanın etkileri primatlara özgü değildir. Sıçanlarda yavruyken yuva ve anneden kısa (15 dakikaya kadar) tekrarlayan ayrılıkların erişkin dönemde strese dayanıklılığı arttırdığı, uzun süreli ayrılıkların ise (24 saate kadar) kalıcı olarak strese artmış yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (Francis ve ark. 1999). Ayrılığın etkilerinin ayrılık dönemlerinin süresinden çok, temas yeniden sağlandığında annenin ilgisinin niteliği ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Caldji ve ark. 2000). Dolayısıyla kemirgenler, primatlara özgü karmaşık sosyal örgütlenmelerden uzak olsalar da, erken dönem deneyimleri insanlardakine benzer sonuçlar verebilmektedir.

Genetik modellerin genel özellikleri

İnsan genomu ile ilgili bilgi birikiminin artması, giderek işlevsel ilişkilerin de açığa çıkarılması, birçok psikiyatrik hastalık ve depresyona dair etiyoloji, seyir ve tedavi stratejileri üstüne anlayışımızı önemli ölçüde etkilemektedir (Cowan ve ark. 2002). Bu konuda yapılan prelinik çalışmalarda önemli çığır açan gelişme ise belirli protein, reseptör, taşıyıcı ya da enzimlerin farklı genetik ifadelerine sahip fareler üretilebilmesidir (Cryan ve Mombreau 2004). Bu şekilde depresyon ya da antidepresan tedavilerle ilgili bir fenotip sergileyen kırka yakın fare soyu üretilmiştir. Bu hayvanlarla depresyonla ilişkili gündemdeki moleküler teorilerin geçerliği üzerine çalışmanın yanı sıra, henüz farmakolojik araçlarla üzerinde çalışılmayan yeni tedavi araçları ve hedef moleküllerle ilgili araştırmalar yapmak mümkün olmuştur. Genetik değişikliklerle sıklıkla ilk bakış geçerliği yüksek, fenomenolojik olarak depresyona benzeyen hayvan modelleri üretmek hedeflenmemiştir (Cryan ve ark. 2002). Daha çok genlerle davranışsal fenotipler arasında ilişki açığa çıkarılmaya çalışılmaktadır.

Genetik müdahalelerde bir hayvan modelinde ya da antidepresan tedavi mekanizmalarında rolü olduğu düşünülen bir protein hedef alınır. Bu proteinle ilgili genetik yapısı değiştirilmiş, transgenik hayvanlar elde edilmeye çalışılır. Transgenik

memeli hayvan üretmenin klasik yolu, zigotun pronukleusuna DNA enjekte etmektir. Ancak bu haliyle gen, DNA zincirinin önceden kestirilemeyecek yerlerine, bilinmeyen sayıda bütünleşmekte, böylece gen ifadesinin niteliği de kestirilememektedir. Yerdeğiştirme (replasman) yolu ile hedef gen, ürününün özellikleri bilinen belirli genlerin komşuluğuna getirilerek DNA zincirine eklenirlerse, komşu oldukları ürünün aktivitesi ölçülerek, ne kadar ifade edildiği ile ilgili fikir yürütülebilir (Carter 2004).

Genetik yapıya gen eklenmesi yanında gen silinmesi de davranışsal değerlendirmelerde sık kullanılan bir yöntemdir. Gen silinmesinin (knock out) klasik yönteminde seçili bir DNA dizisi başka bir dizi ile değiştirilmektedir. Gen yapısı değiştirilmiş hücreler, blastosist evresindeki erken embriyolara enjekte edilirler. Elde edilen hayvanlar, sokaktipi (wildtype) hayvanlarla eşleştirilerek, mutant homozigot hayvan elde edilmeye çalışılır (Self 2005). Genetik değişikliklerin fetus döneminden itibaren etkin olması ve gelişim sürecinde telafi edici mekanizmaların etkili olabilmesi, tüm organizmada yaygın olarak mutasyonun görülmesi ve istenmeyen ek değişikliklere de neden olması, genetik yapıda değişime neden olan bu yöntemlerin uygulamasını sınırlandırmaktadır.

Genetik değişikliklerin zamansal ve dokuya özgü yapılabilmesi ile ilgili teknikler de geliştirilmiştir. Dokuya özgü gen değişiklikleri için, transgenik hayvan oluşturulurken, hedef gen ifadesi belli dokulara özgün düzenleyici gen bölümleriyle (promoter diziler) birlikte gen yapısına eklenir. Bu şekilde belirli dokularda gen ifadesi artırılıp azaltılabilir. Telafi edici değişikliklerin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla, erişkin hayvanda belli bir gen ürününün, beyinin belli bir bölgesinde, belli bir zaman aralığında ekspresyonunu artırıp azaltmak üzerinde çalışılmıştır (Morozov ve ark. 2003). Bu da dokuya özgü etkinlik gösteren düzenleyici dizinin etkinliğini dışarıdan verilecek ajanlarla düzenlenebilir hale gelmesiyle sağlanabilmektedir.

Gen ifadesindeki değişiklikler, genin yapısını değiştirmeden de sağlanabilir. DNA'nın transkripsiyonu sırasında değil de translasyon ve sonrası basamakları etkilemek üzere RNA dizileri kullanılabilir (Self 2005).

SONUÇ

Depresyonun laboratuvar hayvanlarında modellenmesinin diğer birçok hastalığa göre çok sayıda dezavantajı olduğu açıktır. Sendromu bütün halinde modelleme yaklaşımından vazgeçildiğinde, belirtiler ve patofizyolojik özelliklerle ilgili geçerliği daha yüksek modeller oluşturulması mümkün olmuştur. Ancak bu modeller kolay uygulanmaları nedeniyle, çok sayıda yeni molekülün test edildiği ilaç araştırmalarında kullanışlı olmuşsa da, yapısal ve etiyolojik geçerlikle ilgili üstesinden gelinmemiş sorunlar önemini korumaktadır. Bu modellerle ilgili iki temel sorun, insanda depresyon kronik tedaviyle fayda görmekteyken akut tedavi uygulamalarıyla hayvanlarda sonuç alınabilmesi ve gözlenen durum kısa süreli olduğuunda tekrarlanan tedavi sonucuyla ilgili çalışmalar yapılmasında güçlükler yaşanmasıdır. Olfakter bulbektominin kronik tedaviyle yanıt seyrinin incelenmesiyle ilgili avantajlı olsa da, uygulanması güç, yapısal geçerliği düşük bir modeldir (Van Riezen ve Leonard 1990). Farklı modellerin birlikte uygulanmasıyla (örneğin, öğrenilmiş çaresizlik ve kronik hafif stres (Gambarana ve ark. 2001)) bu sorunların üstesinden gelinmeye çalışılmaktadır. İnsanlarda depresyonda etkili olduğu düşünölen müdahaleler kullanılarak geliştirilen yapısal geçerliği nispeten yüksek modellerde de (kronik hafif stres, sosyal stres gibi), uygulama ve tekrarlanabilirlikle ilgili güçlükler belirgindir.

İlaç çalışmalarında kullanılan, uygulaması daha

kolay olan modellerle ilgili önemli bir sorun da, kullanılmakta olan modellerin güvenilirlik ve geçerliği ile ilgili bilginin sadece halen kullanılmakta olan tedavilerle sınırlanabilmesidir. Bu sadece benzer etki mekanizmasına sahip ilaç adaylarının etkili olduğunu düşöndürebilmektedir ve bu nedenle sınırlayıcıdır.

Gen ve gen ürünlerine müdahaleler yoluyla geliştirilmekte olan modellerin, uygulamanın giderek pratikleşmesi ve yaygınlaşması göz önünde bulundurulduğuunda, araştırmalarda artarak yer alacağı öngörölebilir. Bu yöntemlerle etiyolojik ve yapısal geçerliği daha yüksek modeller üretilmesi beklenmektedir. Genetik modellerin geliştirilmesinde, daha önceki modellerle elde edilen bulguların ve insanda yapılan klinik çalışmaların önemli rolü olmaktadır.

Modellerin gelişimi gözden geçirildiğinde, depresyonla ilgili insan çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında, özellikle de genetik ve laboratuvar tekniklerinin gelişmesiyle, daha geçerli, güvenilir ve yordayıcı gücü daha fazla hayvan modellerine ulaşılması olası görünmektedir.

Yazışma adresi: Dr. Koray Başar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakölteesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, kbasar@hacettepe.edu.tr

KAYNAKLAR

- Barr AM, Markou A, Philips AG (2002a) A crash course on psychostimulant withdrawal as a model of depression. *Trends Pharmacol Sci*, 23:475-482.
- Barr AM, Zis AP, Phillips AG (2002b) Repeated electroconvulsive shock attenuates the depressive-like effects of d-amphetamine withdrawal on brain reward functions in rats. *Psychopharmacology*, 159:196-202.
- Blanchard RJ, McKittrick CR, Blanchard DC (2001) Animal model of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiol Behav*, 73: 261-271.
- Borsini F, Meli A (1988) Is the forced test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, 94:147-160.
- Caldji C, Diorio J, Meaney MI (2000) Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity. *Biol Psychiatry*, 48: 1164-1174.
- Carter DA (2004) Comprehensive strategies to study neuronal function in transgenic animal models. *Biol Psychiatry*, 55: 785-788.
- Cooper B (2001) Nature, nurture and mental disorder: old concepts in the new millennium. *Br J Psychiatry*, Suppl 40: 91-101.
- Cowan WM, Kopnisky KL, Hyman SE (2002) The human genome project and its impact on psychiatry. *Annu Rev Neurosci*, 25: 1-50.
- Cryan JF, Markou A, Lucki I (2002) Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci*, 23:238-245.
- Cryan JF, Mombereau C (2004) In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol Psychiatry*, 9: 326-357.
- Francis DD, Caldji C, Champagne F ve ark. (1999) The role of

- corticotropin-releasing factor-norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biol Psychiatry*, 46: 1153-1166.
- Gambarana C, Scheggi S, Tagliamonte A ve ark. (2001) Animal models for the study of antidepressant activity. *Brain Res Brain Res Protoc*, 7:11-20.
- Geyer MA, Markou A (2000) Animal models of psychiatric disorders. *Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress*, FE Bloom, DJ Kupfer (Eds), Lippincott Williams & Wilkins.
- Griebel G, Blanchard DC, Agnes RS ve ark. (1995) Differential modulation of antipredator defensive behavior in Swiss-Webster mice following acute and chronic administration of imipramine and fluoxetine. *Psychopharmacology*, 120: 57-66.
- Henn FA, Johnson J, Edwards E (1985) Melancholia in rodents: neurobiology and pharmacology. *Psychopharmacol Bull*, 21:443- 446.
- Katz RJ (1982) Animal model of depression: Pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacol Biochem Behav*, 16:965-968.
- Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ (1981) Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 5: 247-251.
- Kennett GA, Dickinson SL, Curzon G (1985) Central serotonergic responses and behavioral adaptation to repeated immobilisation: the effect of the corticosterone synthesis inhibitor metapyrone. *Europ J Pharmacol*, 119: 143-152.
- Kennett GA, Chaouloff F, Marcou M ve ark. (1986) Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin. *Brain Res*, 382:416-421.
- Leonard BE, Tuite M (1981) Anatomical, physiological and behavioral aspects of olfactory bulbectomy in the rat. *Int Rev Neurobiol*, 22: 251-286.
- Liu X, Gershenfeld HK (2001) Genetic differences in the tail suspension test and its relationship to imipramine response among 11 inbred strains of mice. *Biol Psychiatry*, 49:575-581.
- Lucki I (1997) The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol*, 8: 523-532.
- Lucki I, Dalvi A, Mayorga AJ (2001) Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice. *Psychopharmacology*, 155:315-322.
- Maier SF (1984) Learned helplessness and animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 8:435-446.
- Mar A, Spreckmeester E, Rochford J (2000) Antidepressants preferentially enhance habituation to novelty in the olfactory bulbectomized rat. *Psychopharmacology*, 150:52-60.
- McKinney WT Jr, Bunney WE Jr (1969) Animal models of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry*, 21: 240-248.
- Morozov A, Kellendock C, Simpson E ve ark. (2003) Using conditional mutagenesis to study the brain. *Biol Psychiatry*, 54: 1125-1133.
- Nestler EJ, Gould E, Manji H ve ark. (2002) Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry*, 52: 503-528.
- O'Neill MF, Moore NA (2003) Animal models of depression: are there any? *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 18: 239-254.
- Overstreet DH, Friedman F, Mathe AA ve ark. (2005) The Flinders Sensitive Line rat: a selectively bred putative animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 29: 739-759.
- Porsolt RD, Bertin A, Blavet N ve ark. (1978) Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*, 47: 379-391.
- Self DW (2005) Molecular and genetic approaches for behavioral analysis of protein function. *Biol Psychiatry*, 57: 1479-1484.
- Steru L, Chermat R, Thierry B ve ark. (1985) The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85: 367-370.
- Street H, Sheeran P, Orbell S (2001) Exploring the relationship between different psychosocial determinants of depression: a multidimensional scaling analysis. *J Affect Dis*, 64:53-67.
- Suomi SJ (1991) Early stress, adult emotional reactivity in adult rhesus monkeys. *Ciba Foundation Symposium*, 156:171-188.
- Uzbay İT (2004) Depresyon modelleri. *Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri*, 1. Baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi.
- Van Riezen H, Leonard BE (1990) Effects of psychotropic drugs on the behaviour and the neurochemistry of olfactory bulbectomized rats. *Pharmac Ther*, 47:21-34.
- Vollmayr ve Henn (2001) Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Research Protocols*, 8:1-7.
- Willner P (1990) Animal models of depression: an overview. *Pharmac Ther*, 45:425-455.
- Willner P (1991) Animal models as simulations of depression. *Trends Pharmacol Sci*, 12:131-136.
- Willner P (1997) Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 134: 319-329.