

Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri

Models of rat behavior used for studies of anxiety

Aslı AYKAÇ, Kaya SÜER, Cahit TAŐKIRAN

ÖZET

Klinik öncesi çalışmalar kapsamında oluşturulan hayvan modelleri ile yeni ilaçların anksiyolitik etkileri araştırılmaktadır. Bu modellerde en sık kullanılan hayvanlar sıçanlar ve farelerdir. Anksiyete oluşturulan hayvanlarda; çevreyi araştırma ve tanıma davranışlarındaki değişiklikleri inceleyerek, ilaca verilen yanıtta bu davranışlardaki değişimlerin saptanması araştırmaların temelini oluşturmaktadır. İnsanlarda görülen anksiyete davranışlarını tam olarak karşılamamakla birlikte hayvan modellerinde sıçanlardaki bu davranışlar modelin esasını oluşturmaktadır. Stres yaratan etken olarak; elektrik şoku, kafeslere eğim verilmesi, olfaktor bulbektomi, ortamın yükseltilmesi, aydınlatmanın değiştirilmesi, sosyal izolasyon, sualtı travmaları, saldırgan hayvanın kendisine ya da saldırgan hayvana ait ipuçlarına (saldırganın ait koku, tüy, idrar vb) maruz bırakma kullanılmaktadır. Oluşturulan strese karşı bu çalışmalarda genellikle aşırı irkilme, bilişsel bozukluklar, gelişmiş korku, düşük sosyal etkileşim gibi anksiyete davranışlarındaki değişimler ölçülmektedir. Sık kullanılan modeller arasında; açık alan, zorunlu yüzme, çatışma testleri, tekrarlayan stres uygulamaları, kuyuktan asma, yükseltilmiş labirentler, sosyal izolasyon, uzun süreli tek bir strese maruz bırakma, kronik hafif stres ve saldırgan ya da saldırgan ile ilgili ipuçlarına maruz bırakma testlerini saymak mümkündür.

Bu derlemede, farklı stresörler ile anksiyete oluşturmada kullanılan sıçan modelleri tanımlanmaktadır. Modellerin özellikleri ve kullanım alanları gözden geçirildiğinde; kolay oluşturulabilir

ve tekrarlanabilir oluşları, yeni geliştirilmekte olan ilaçların ya da mevcut benzer ilaçların anksiyeteyi önleme ve tedavi edici etkileri daha etkin olarak araştırılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, Sıçan davranışları, Hayvan modelleri.

ABSTRACT

This review focuses on the methods of study that investigated the anxiolytic effects of new drugs with animal models. In a research setting, researchers investigate inquiry and recognition behavior changes of animals with anxiety in response to drug therapy. This forms the basis of a research. Although, “anxious” behaviors of rats do not exactly match the actual human behavior, they are still used as a model of human behavior. Several different stressor agents have been used including electric shocks, tilting the cage, olfactory bulbectomy, elevation of the setup, changing the lighting situation, under water trauma or exposure to predator materials. In these studies, generally the reaction to the stress is tested by observing the changes in the “anxious” behavior, cognitive impairment, fear and decreased social interaction. Frequently used models are; open field test, forced swimming test, social isolation, conflict tests, repeated stress test, tail suspension test, elevated maze tests, single prolonged test, chronical mild stress and predator scent tests.

We explain various rat models and their properties and show how they are used to create anxiety with different stressor agents. Ease and repeatability of these models suggest that they are effective for studying drugs for the prevention and treatment of anxiety.

Keywords: Anxiety, Rat behavior, Animal models.

Aslı Aykaç (✉)

Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi, Leşkoşa, KKTC

e-mail: aykacasli@yahoo.com

Kaya Süer

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi, Leşkoşa, KKTC

Cahit Taşkiran

Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi, Leşkoşa, KKTC

Gönderilme/Submitted: 17.10.2014

Kabul/Accepted: 03.12.2014

Giriş

Anksiyete, farklı durumların neden olduğu, kişinin içten ya da dıştan algıladığı tehlikeye karşı duyduğu endişe,

hatta korku duygusudur. Farklı olaylar ya da oluşumlar anksiyeteye sebep olabilir. Anksiyete semptom olarak bir çok mental hastalıkta karşımıza çıkmaktadır [1].

Son yıllarda dünyada anksiyetinin sıklıkla görölmesi bu hastalığın tedavisi ile ilgili gerek klinik, gerekse prelinik çalışmaların artmasına yol açmıştır. Klinik öncesi çalışmalarda, yapılan hayvan modelleri ile yeni ilaçların anksiyolitik etkileri araştırılmaktadır. Bu modellerde kemirgenler arasında en sık kullanılanları sıçanlar ve farelerdir. Bu türler, zemindeki emosyonel ve motivasyonel işlevlerin altındaki mekanizmayı araştırmada yoğun olarak kullanılmaktadır.

Sıçanlar, yeni çevreye ilk girdiklerinde, alanın kuytu kısımlarında ya da duvar kenarları boyunca ilerleyip onlar için korunmasız olan alanı tanımak üzere çevrede bulunan nesnelere ve potansiyel tehlikeleri araştırmaya başlarlar. Araştırma davranışları olarak sıçanlar; iki ayağı üzerine kalkma (vertikal aktivite), tırmanma, havayı koklama, süslenme gibi davranışlar sergilerler. Tüm canlı türlerinde olduğu gibi sıçanlar da türlerini tehdit eden bir uyarı ile karşılaştıkları zaman kendi türlerine özgün davranışlar sergilemektedirler. Sıçanlar, kendini tehdit eden şeyin ne olduğunu anlamak, hakkında bilgi toplamak veya çevreyi incelemek için risk ölçümü davranışı olarak nitelendirilen havayı koklama ve uzanma hareketleri ile savunmaya geçmektedirler. Sıçanlar, kendileri için korunmasız alan olarak gördükleri alanlarda bu davranışlarını arttırmış olmaları anksiyete ile yakından ilişkilidir. Anksiyete durumu arttıka sıçanların araştırma davranışları azalmaktadır [2].

Sıçanların bilmedikleri bir alanı araştırırken ortamın aydınlık ya da karanlık olması araştırma davranışlarını etkilemektedir. Sıçanlar, bilmedikleri çevrenin karanlık alanlarında hareket etmede rahat hissederlerken, parlak ışıklı alanlardan uzak durmayı tercih ederler. Sıçanın ortamın karanlık alanlarında hareket etmesi ve aydınlık alanda hareketten sakınması anksiyetenin göstergesidir. Sıçanın karanlık bölmede kalıp aydınlık bölmeye ilk geçiş süresindeki uzama anksiyetede ki artışa paralel olarak değerlendirilmektedir [3]. Sıçanların bilmedikleri bir çevreden uzak durmasında etkili olan bir diğer etken ise alanın yükseltilmiş olmasıdır. Sıçanın yükseltilmiş alanın kıyı noktasını görmesi de, o alandan sakınması için iyi bir etkidir. Korunma davranışı, hayvanın görme kapasitesi, lokomotor aktivitesi, motive edici etkenler ve onun araştırma yöntemine bağlı olarak değişebilmektedir [4]. Yeni bir çevreye giren sıçanlar yemek yemede

isteksizleşirler ve yemeği yemeleri için geçen süre uzamaktadır [2, 5, 6].

Stres kaynaklı anksiyete ile ilgili literatürde yer alan hayvan modelleri çok çeşitlilik göstermektedir [7]. Deney hayvanlarının kullanıldığı anksiyete modelleri ile insandaki duruma benzer değişiklikler taklit edilmeye çalışılmaktadır. Ancak insandaki durumu bire bir yansıtan bir hayvan modeli bulunmamaktadır [8]. Hayvan modelleri her ne kadar insanda görülen anksiyete davranışlarını tam olarak karşılamasa da aşağıda sınıflandırılmaya çalışılan sıçan davranışları araştırmalarda kullanılan modeller için çıkış noktası oluşturmaktadır.

Anksiyete oluşturmada kullanılan sıçan modelleri

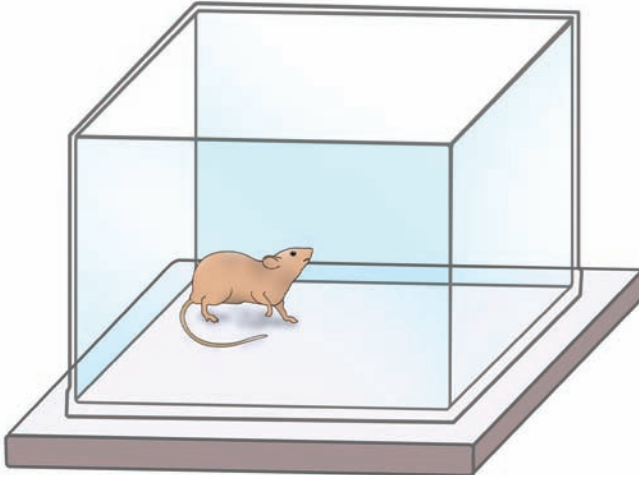
Sıçanların kullanıldığı klinik öncesi araştırmalarda anksiyete oluşturmada çeşitli tiplerde stresörler kullanılmıştır [9, 10]. Stresör olarak elektrik şoku, kafeslere eğim verilmesi, koku alma duyusunun yok edilmesi, ortamın yükseltilmesi, ışıklandırma seviyeleri değiştirilmiş ortamlar, sosyal izolasyon, sualtı travmaları (su dolu ortamlar), saldırgan hayvanın kendisine ya da saldırgan hayvana ait ipuçlarına (saldırganlık ait koku, tüy, idrar vb.) maruz bırakma kullanılmaktadır. Sıçanda anksiyete oluşup oluşmadığının izlenmesi ya da oluşan anksiyetenin skorlanmasında çeşitli testler kullanılmaktadır. Bu testler arasında; açık alan, zorunlu yüzme, çatışma testleri, tekrarlayan stres uygulamaları, kuyruktan asma, yükseltilmiş labirentler, uzun süreli tek bir strese maruz bırakma, kronik hafif stres ve saldırgan ya da saldırgan ile ilgili ipuçlarına maruz bırakma testlerini saymak mümkündür [10-15].

1. Açık alan testleri

Açık alan korkusu ile tetiklenen anksiyete, spontan lokomotor aktivitelerin ve sedasyonun tespitinde kullanılan testtir. Açık alan testi, yuvarlak, kare veya dikdörtgen bir alanda sıçanın kaçışını engelleyen duvarlara yakın bir yere ya da merkeze bırakılıp günün değişik saatlerinde hareketlerinin gözlemlendiği bir testtir (Şekil 1). Bu modelde kullanılan test alanlarının yanısıra, aydınlatma seviyeleri, kullanılan aydınlatma çeşitleri hatta alanın aydınlatılan yerleri de farklı olabilir. Ayrıca alanda platform, kolon, tünel gibi bölümler de yer alabilir [16, 17].

Açık alan testinde zaman ölçütleri olarak; merkeze ilk giriş latensi, merkezde geçirilen süre ve duvar diplerinde geçirilen süreler değerlendirilmektedir. Aydınlık-

karanlık tercih testinin zaman değerlendirilmesinde çeşitli parametreler değerlendirilmektedir. Bunlar; sıçanın aydınlık bölümden karanlık bölüme (ya da tam tersi olan karanlık bölümden aydınlık bölüme) ilk geçişinde geçen süre, sıçanın tüm test süresi boyunca aydınlık alanda geçirdiği toplam süre ve sıçanın test süresi boyunca karanlık alanda geçirdiği toplam süredir. Sıçanların kendilerini savunma için sergiledikleri donakalma hareketi ise en az 10 solunum sayısı kadar geçen sürede hiçbir hareket yapmaması olarak değerlendirilmektedir [16, 17].



Şekil 1. Açık alan testi düzeneği

Lokomotor aktivitesi olarak; deney düzeneğinin merkezinde ve duvar diplerinde sıçanın geçtiği karelerin sayısı, merkezden geçiş sıklığı kaydedilmektedir. Açık alan testinde davranış ölçütleri olarak incelenen parametreler; duvara dayalı olarak ayağa kalkma davranışı (düzenekten dışarı çıkma isteği), serbest ayağa kalkma davranışı (düzeneği araştırma isteği) ve merkezde serbest ayağa kalkma davranışıdır.

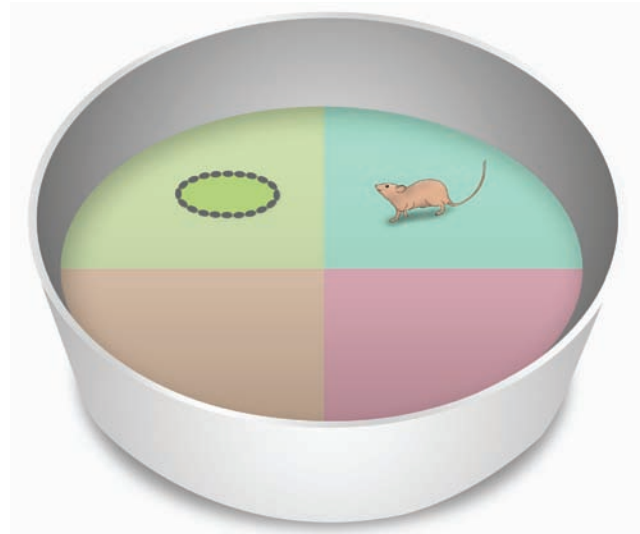
Aydınlık-karanlık tercih testinde davranış ölçütleri olarak; aydınlıktan karanlığa baş uzatma sayısı, karanlıktan aydınlığa baş uzatma sayısı, karanlık bölüme geçiş sıklığı, aydınlık alandan karanlık alana ve karanlık alandan aydınlık alana toplam giriş-çıkış sayısı skorlanmaktadır. Bu verilerin değerlendirilmesi sırasında; merkezi alanda geçirilen toplam sürenin azalması, merkezi alana geçiş sayısının azalması ve vertikal aktivitedeki artış, sıçandaki anksiyolitik etkinin varlığı ile doğru orantılıdır. Bu düzenekte duvarlara yakın alanlar sıçan için korumalı, güvenli alanlarken, merkezi alan sıçan için anksiyojenik etki yaratmaktadır [16, 17].

2. Zorunlu yüzme testleri

Morris'in su tankı olarak da bilinen Porsolt'un zorunlu yüzme testi, sıklıkla depresyon ve anksiyete araştırmalarında, antidepressanların etkinliğini araştırmada kullanılmaktadır. Su dolu tankın içinde sıçanların kaçabilmeleri için bir platformun bulunduğu test düzeneği; 45 cm yüksekliğinde pleksiglastan yapılmış silindir kabın 30 cm'sinin 25°C opak su ile doldurulmasıyla oluşturulmaktadır. Deneylerin ilk aşamalarında sıçanların kaçmak için kullanabilecekleri platform, deney düzeneğinde yer alırken, anksiyetenin değerlendirileceği deneyler sırasında platform deney düzeneğinden çıkarılmaktadır. Onar dakikalık periyotlarda gerçekteşirilen deneylerde sıçanların ortamdan kurtulmak için çabalamaktan vazgeçip tamamen hareketsizleştiği süre skorlanmaktadır. Bu davranışsal parametreler dışında sıçanların tankın içindeki davranışları; yüzme ve tırmanma hareketleri de kaydedilmektedir [18-20]. Deneylerde sıçanın ortamdan kurtulmak için platformu bulma çabasından kısa süre içinde vazgeçmesi anksiyetede ki artış ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

3. Ödül-ceza sistemine dayalı çatışma testleri

Çatışma testleri genellikle potansiyel anksiyolitik ajanların etkilerini araştırmada kullanılmaktadır. Çatışma testleri önce cezasız sonra cezalı ödüllendirme bölümlerinden oluşmaktadır. Ödül olarak yiyecek ve/veya su kullanılmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Ödül testi düzeneği

Şartlı zıtlışma testinde; su ve yem vererek ödüllendirme ve ayaktan çok vererek cezalandırma sistemi kullanılmaktadır.

Vogel zıtlama testinde; elektriksel uyarılar sıçana su içerirken verilmektedir. Bir gün boyunca sussuz bırakılan sıçana 5 dk su içme izninin verilmesi sırasında 21. yalamadan itibaren ayaktan çok uygulanmaktadır. Geller Seifter atışma testi ise a ve susuz bırakılan sıçana kafesin tabanında yer alan pedala her basışında şekerli su ile dllandirme sistemi uygulanır. Sonraki bölümlerde ödül sistemi ile birlikte pedala bastıkça belirli aralıklar ile ayaktan çok uygulanmaktadır [2, 21, 22].

Bu testlerin ödül etaplarında, sıçanın pedala kaç kez basmış olduğu veri olarak toplanmaktadır. Testin cezalı dllandirilme bölümünde yine sıçanın pedala basış sayısı veri olarak toplanmaktadır.

4. Yükseltilmiş labirent testleri

Yerden yüksekliliği 50 cm olan sıfır ve artı şekillerinde, uzunlukları 50 cm ve genişlikleri 10 cm' lik açık ve kapalı alanlar içeren labirentler kullanılmaktadır (şekil 3a, 3b). Sıçanların bilmedikleri çevreyi tanıma davranışları sırasında alanın yükseltilmiş olması anksiyeteyi arttırıcı bir etkendir [23]. Yükseltilmiş labirent deneylerinde sıçanlar genellikle yüzü açık olan kollardan birine bakar şekilde alanın merkezine doğru bırakılırlar. Sıçanın açık kolu görecek şekilde labirent üzerine yerleştirilmesinin nedeni, sıçanların doğuştan açık ve yüksek yerlerden korkuyor olmalarıdır [4, 24]. Anksiyeteye işaret eden davranış değerlendirmeleri; kapalı kol üzerinde geçen zamanın uzaması, donakalma sresindeki artış, açık kola giriş sayısındaki azalma, merkezi alanda gezinme sresindeki azalma ve iki ayağı üzerinde kalkıp havayı koklama sayısındaki ve sresindeki artışlardır [25].



şekil 3a. Yükseltilmiş sıfır labirent düzeneği



şekil 3b. Yükseltilmiş artı labirent düzeneği

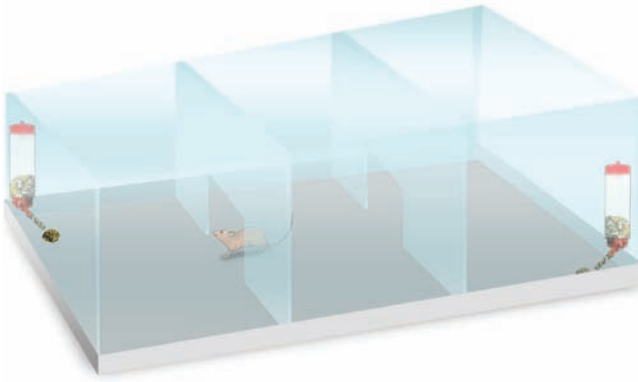
5. Kronik hafif stres testleri

Sıçanların tekrarlayan şekilde çeşitli ve hafif stresörlere maruz bırakılması üzerine kurulu bu modellerde; kafeslerine eğim verilmesi, kafeslerin sarsılması, kafeslerin altlık malzemelerinin ıslatılması, sosyal ortamlarından izole edilmeleri, gece/gündüz sikluslarının ters döndürülmesi gibi stresörler dönüşümlü olarak uygulanmaktadır. A bırakıldıktan sonra dönüşümlü uygulanan stresörler ile karşılaşan sıçanların kafeslerine geri alındıktan sonra anksiyetede ki artışa paralel olarak yeme-içme ve hareketlerinde azalma meydana geldiği belirlenmiştir [26].

6. Sosyal etkileşim testleri

Sosyal etkileşim testinde sıçanlar ya gruplarından izole edilmektedirler ya da çok daha kalabalık ve büyük (agorafobi) kafeslere alınmaktadır (şekil 4). Gruplar halinde izole edilen sıçanlarda hiyerarşik bir yapı oluşmaktadır. Gruplar arasında baskın karakteri sergileyemeyen sıçanlarda anksiyete benzeri davranışlar görülmeye başlamaktadır. Anksiyetenin etkisi ile sıçanın hareket ve oyun davranışlarında, yeme-içmede ve sosyal etkileşimde azalma görülmektedir [27].

Sıçanın sosyal grubundan ayrılmış olması, kendi yaşam koşullarına göre içinde bulunduğu alanın çok büyük olması gibi etmenler de anksiyetede ki artışı tetiklemektedir. Yapılan çalışmalarda, sosyal izolasyonlu sıçanların açık alan test düzeneği merkezine daha kısa sürede girdiği, düzeneğin merkezinde geçirilen sürenin uzadığı görülmüştür. Bu tip değişiklikler anksiyete benzeri davranışlarda azalma olarak değerlendirilmektedir. Çalışmaların bir kısmında anksiyete davranışlarında azalma bulunmasına rağmen bir kısım çalışmalarda ise anksiyetede artış gösterilmiştir [28, 29].



Şekil 4. Sosyal etkileşim testi düzeneği

7. Saldırđan hayvana ya da saldırđan hayvan ile ilgili ipuçlarına (koku, tüy, ses vb) maruz bırakma testleri

Stres temelli anksiyete oluşturmada kullanılan saldırđan hayvanın kendisinin ya da saldırđan hayvana ait koku, tüy, idrar, ses vb ipuçlarının kullanıldığı modeldir. Bu modelde sıçan arada bir ayırıcı bölmenin yer aldığı test düzeneğinde saldırđan hayvanın kendisi ile direkt olarak karşılaştırılmaktadır. Türünü tehdit eden saldırđan hayvan ile karşılaşan sıçan kendini koruma amaçlı donakalma hareketi göstermektedir.

Saldırđan hayvana ait ipucu olarak çoğunlukla kedi tüyü ya da ıslatılmış ve kirletilmif kedi kumu kullanılmaktadır. Tüyün kullanıldığı deneylerde aynı kedinin üzerine 2 gün boyunca giydirilmif kumaştan aparatın, sıçanın bırakılacağı panelde yer alan plakaya kaplanarak kullanılmasıyla oluşturulmaktadır. Aynı kedi tarafından 2 gün boyunca kullanılmış olan kirli ve ıslak kedi kumundan 125 ml alınarak sıçanın yerleştirileceği 24x30x30 cm boyutlarındaki pleksiglass kaba aktarılır. Deneylerde sıçanların, 10 dakika boyunca tüy ve kokunun yedirildiği ya da kirletilmif ve ıslatılmış kedi kumunun bulunduğu kaptaki davranışları incelenir. Korunmasız ortamda olduğunu farkedenden sıçan, her an saldırđan hayvan ile karşılaçağı endişesiyle ortamdan uzaklaşmak için çabalar. Deneyin sonlarına doğru sıçan çabalamaktan vazgeçip kabın kenar kısımlarında pusmuş bir şekilde çaresizlik duygusunun analoğu olan donakalma hareketi sergilemektedir. Sıçanın umutsuzluğa düşüp ortamdan uzaklaşma çabasından vazgeçerek donakalma süresindeki artış anksiyete düzeyi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Sıçanın bir stresöre maruz kalması ve bu stresöre maruz kalma süresinin uzaması sıçanda anksiyete gelişme

olasılığını arttırmaktadır. Bir hafta sonra aynı sıçan bu defa temiz kumaş ya da temiz ve kuru kedi kumunun bulunduğu deney düzeneğine alınmaktadır. Sıçanlara tekrarlanarak uygulanan hatırlatıcı etken olarak kullanılan saldırđan hayvan kokusu ya da saldırđan hayvan tüyü (temiz kumaş ya da temiz kedi kumu) maruz bırakılma ile birden fazla kaçınılmaz travmatik deneyimler yaşatılmaktadır. Sıçan ikinci kez saldırđan hayvana ait ipucuna maruz kaldığında, yeniden deneyimleme ile orijinal stresi yaşamaya zorlanmış olmaktadır [30-33].

8. Olfaktor bulbektomi testi

Sıçanlar için koku alma temel duyu modalitesi olduğundan, olfakter bulbuslarının bilateral olarak alınması ile depresyon yaratılmaktadır [25, 34]. Bu modelin kullanıldığı antidepresan aktivite değerlendirme çalışmalarında, sıçanların açık alandaki davranışlarında hiperaktivite azalması kaydedilmiştir [35].

9. Kuyruktan asma testi

Sıçanların kuyruklarından havaya asıldığı bir modeldir. Bu modelle de antidepresanların etkinliği değerlendirilmektedir. Bu testte sıçanın hareketsiz kalıncaya kadar geçirdiği süre ölçülmektedir [20, 36].

10. Ultrasonik vokalizasyon testi

Bu model, korku ve benzeri emosyonel durumların anksiyeteden ayırtdilmesinde kullanılmaktadır. Farklı uyaranların (bir tehlike sinyali ardından kuyruktan elektrik şoku verilmesi gibi) oluşturduğu etkiler sıçanın çıkardığı ultrasonik seslerin frekans aralıkları ile karşılaştırılmaktadır. Düşük frekanslardaki sesler sıçanın kaçınılması gereken uyaran ile karşılaştığında, yüksek frekansdaki sesler ise sıçan oyun oynarken ya da mutlu olduğu zamanlarda ortaya çıkmaktadır. 18-32 kHz frekans aralığındaki sesler kaçınılmaz korku ve anksiyeteyi göstermektedir [37]. Bu model ile oluşturulan ayrıntılı spektrogramlar aracılığıyla, standart davranış ölçümleri ile saptanamayan tedavinin etkisine bağlı ve bireysel farkları saptamak mümkün olmaktadır [38].

Sonuç

Deney hayvanlarında çeşitli stresörlerin kullanıldığı bu çalışmalarda, genellikle aşırı irkilme, bilişsel bozukluklar, gelişmiş korku, düşük sosyal etkileşim gibi anksiyete davranışlarındaki değerifimler ölçülmektedir.

Sıçanların anksiyeteye verdikleri yanıtın gözlenmesi amacı ile incelenen lokomotor aktivite davranışındaki değişimlerin değerlendirilmesinde; açık alan, sosyal etkileşim ve olfaktor bulbektomi testlerinde düzeneğın değişik bölümlerinde geçirilen zaman; zorunlu yüzme testlerinde yüzme ve tırmanma hareketleri; ödül ve ceza sistemine dayalı çatışma testlerinde pedala basma sayısı; yükseltilmiş labirent testinde merkezde, açık ve kapalı kollarda geçirilen süre; kronik hafif stres testlerinde hareketlerdeki değişimler ölçülmektedir. Zorunlu yüzme testleri, labirent testleri, kronik hafif stres testleri, kuyruktan asma testi ve saldırgan hayvan ya da saldırgan hayvanla ilgili ipuçlarına maruz bırakma testlerinde donakalma ve hareketsizlik süreleri skorlanmaktadır. Kronik hafif stres ve sosyal etkileşim testlerinde ise ayrıca sıçanların yeme ve içme alışkanlıklarındaki değişimler gözlenmektedir. Ultrasonik test modeli ile farklı frekans aralıklarında elde edilen ses ölçümleri yoluyla standart davranış ölçümleri ile saptanamayan farklılıkların tespit edilmesi mümkün olmaktadır.

Bu modellerde incelenen anksiyete davranışları, altında yatan mekanizmaların araştırılması ve ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde yol gösterici olmaktadır. Her modelin özellikleri ve kullanım alanları göz önüne alındığında; kolay ve tekrarlanabilir olmalarının yanı sıra benzer davranış biçimlerinin gözlenebilmesi, geliştirilmekte olan ilaçların ya da benzerlerinin anksiyete tedavisinde klinik kullanım için yararlı olup olmayacaklarının daha etkin olarak araştırılabilmesine olanak sağlamaktadır.

Teşekkür

Bu yazıda kullanılmış olan şekiller Yakın Doğu Üniversitesi, Güzel Sanatlar ve Tasarım Fakültesi, Grafik Tasarım Bölümü'nden Araştırma Görevlisi Raif M. Kızıl tarafından çizilmiştir. Raif Kızıl'a katkıları için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V. Amer Psychiatric Pub Incorporated, 2013.
2. Barnett SA. The rat: a study in behavior. New Jersey: Transaction Publishers, 2007.
3. Belzung C, Misslin R, Vogel E. Anxiogenic effects of methyl- carboline-carboxylate in a light/dark choice situation. *Pharmacol Biochem Behav* 1987;28:29-33. doi:10.1016/0091-3057(90)90260-O
4. Montgomery KC. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behaviour. *J Comp Physiol Psychol* 1955;48:254-60. doi: 10.1037/h0043788
5. Foa EB, Keane TM, Freidman MJ, Kohen JA, (editors). *Effective Treatments for PTSD: Practice Guidelines From the International Society of Traumatic Stress Studies*. New York: Guilford Press, 2005.
6. Boissier JR, Simon P, Soubrie P, Airaksinen M, (editors). *New approaches to the study of anxiety and anxiolytic drugs in animal: CNS and behavioral pharmacology*. New York: Pergamon, 1976.
7. Ohl F. Testing for anxiety. *Clin Neurosci Res* 2003;3:233-8. doi:10.1016/S1566-2772(03)00084-7
8. Uzbay T. *Depresyon Modelleri, Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri*. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2004.
9. Pynoos RS, Ritzmann RF, Steinberg, AM, Goenjian A, Priscearu I. A behavioral animal model of post traumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders. *Biol Psychiatry* 1996;39:129-34. doi:10.1016/0006-3223(95)00088-7
10. Servatius RJ, Ottenweller JE, Natelson BH. Delayed startle sensitization distinguishes rats exposed to one or three stress sessions: Further evidence toward an animal model of PTSD. *Biol Psychiatry* 1995;38:539-46. doi:10.1016/0006-3223(94)00369-E
11. Rau V, De Cola JP, Fanselow MS. Stress-induced enhancement of fear learning: An animal model of post traumatic stress disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:1207-23. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.04.010
12. Richter LG. Acute and long-term behavioral correlates of underwater trauma: Potential relevance to stress and post stress syndromes. *Psychiatry Res* 1998;79:73-83. doi:10.1016/S0165-1781(98)00030-4
13. Kohda K, Harada K, Kato K, et al. Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single prolonged stress rats: A putative post traumatic stress disorder model. *Neurosci* 2007;148:22-33. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.05.041
14. Cohen, H, Joseph Z, Matar M. The relevance of differential response to trauma in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Bio Psychic* 2003;53:463-73. doi:10.1016/S0006-3223(02)01909-1
15. Rodgers RJ, Dalvi A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;21:801-10. doi: 10.1016/S0149-7634(96)00058-9
16. Prut I, Belzung C. The open field as an a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J of Pharmacol* 2003;463:3-33. doi:10.1016/S0014-2999(03)01272-X
17. Belzung C. Measuring exploratory behavior. In: Crusio WE, Gerlai RT, editors. *Handbook of Molecular Genetic Techniques for Brain and Behavior Research: Techniques in the Behavioral and Neural Sciences*. Amsterdam: Elsevier, 1999:739-49.
18. Porsolt RD, Bertin A, Blavet N, et al. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 1978;47:379-91.
19. Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol* 1997;8:523-32.
20. Willner P. Animal models as simulations of depression.

- Trends Pharmacol Sci 1991;12:131-6. doi:10.1016/0165-6147(91)90529-2
21. Lyons DM. Animal models of anxiety disorders. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. 4th edition. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2009:153-9.
 22. Vogel JR, Beer B, Clody DE. A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. Psychopharmacol 1971;21:1-7.
 23. Wall PM, Messier C. Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior. Neurosci Biobehav Rev 2001;25:275-86. doi:10.1016/S0149-7634(01)00013-6
 24. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. J Neurosci Methods 1985;14:149-67. doi:10.1016/0165-0270(85)90031-7
 25. O'Neill MF, Moore NA. Animal models of depression: are there any? Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003;18:239-54.
 26. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. Psychopharmacol 1997;134:319-29. doi: 10.1007/s002130050456
 27. Blanchard RJ, McKittrick CR, Blanchard DC. Animal model of social stress: effects on behavior and brain neuro-chemical systems. Physiol Behav 2001;73:261-71. doi:10.1016/S0031-9384(01)00449-8
 28. Kocahan S, Akıllıoğlu K, Babar Melik E, Melik E. Beyin ve davranışlar üzerine sosyal çevrenin etkileri. İstanbul Tıp Derg 2010;73:108-12.
 29. Hellemans KGC, Bengel LC, Olmstead MC. Adolescent enrichment partially reverses the social isolation syndrome. Dev Brain Res 2004;150:103-15. doi: 10.1016/j.devbrainres.2004.03.003
 30. Cohen H, Zoher J. An animal model of posttraumatic stress disorder: The use of cut-off behavioral criteria. Ann N Y Acad Sci 2004; 1032: 167-78. doi: 10.1196/annals.1314.014
 31. Mazor A, Matar MA, Kaplan Z, Kozlovsky N, Zohar J, Cohen H. Gender-related qualitative differences in baseline and post-stress anxiety responses are not reflected in the incidence of criterion-based PTSD-like behaviour patterns. Bio Psych 2007;1:1-14. doi:10.1080/15622970701561383.
 32. Kesner Y, Zohar J, Merenlender A, I Gispán, F Shalit, G Yadirid. WFS1 gene as a putative biomarker for development of post-traumatic syndrome in an animal model. Mol Psychiatr 2009; 14: 86-94. doi:10.1038/sj.mp.4002109
 33. Aykaç A, Aydın B, Cabadak H, Gören M. The change in muscarinic receptor subtypes in different brain regions of rats treated with uoxetine or propranolol in a model of post-traumatic stress disorder. Behav Brain Res 2012; 232:124-29. doi:10.1016/j.bbr.2012.04.002
 34. Nowak G, Szewczyk B, Wieranska JM, et al. Antidepressant like effect of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rat. Brain Res Bull 2003;61:159-64.
 35. Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. Pharmacol Ther 1997;74:299-316. doi:10.1016/S0163-7258(97)00004-1
 36. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacol 1985;85:367-70. doi:10.1007/BF00428203
 37. Jelen P, Soltysik S, Zagrodzka J. 22-kHz Ultrasonic vocalization in rats as a index of anxiety but fear: behavioral pharmacological modulation of affective state. Behav Brain Res 2003;141:63-72. doi:10.1016/S0166-4328(02)00321-2
 38. Brudzynski SM. Pharmacological and behavioral characteristic of 22kHz alarm calls in rats. Neurosci Biobehav Rev 2001;25:611-7. doi:10.1016/S0149-7634(01)00058-6