

HAYVAN MODELLERİNDE DEPRESYON VE HİPOTİROİDİ

DEPRESSION AND HYPOTHYROIDISM IN ANIMAL MODELS

İD MERVE DENİZ DEĞİRMENCİ¹ İD HASAN ÇALIŞKAN²

¹Eskisehir Şehir Hastanesi, Fizyoloji Kliniği, Eskisehir, Türkiye

²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

ÖZET

Hipotiroidizm, tiroid bezinin vücudun metabolik gereksinimi için yeterli tiroid hormonu üretmemesi durumunda ortaya çıkan, dünya çapında yaygın hastalıklardan biridir. Tiroid hormonları beyin metabolik aktivitesinde kritik bir rol oynamaktadır ve hipotiroidizmin nöropsikiyatrik fonksiyon üzerinde önemli etkileri vardır. Hipotiroidili hastalarda depresif sendrom görülme oranı daha yüksektir. Bununla birlikte, hipotiroidizmin neden olduğu depresyon ve diğer psikiyatrik bozuklukların mekanizması hala belirsizdir. Depresyonun semptomatik bulguları çeşitlidir ve deney hayvanlarında bunların çoğunu modellemek mümkün olmaktadır. Yapılan çalışmalar, ötiroid kontrollerle karşılaştırıldığında hipotiroid hayvanların depresyon benzeri davranışları geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda hipotiroid sıçanlarda, zorunlu yüzmeye testinde çok daha uzun hareketsizlik süresi gözlenmiştir. Tiroid hormonları ve depresif semptomları arasındaki ilişkinin mekanizmasında özellikle serotonin başta olmak üzere beyindeki nörotransmitter sistemlerin rol aldığı ortaya atılmıştır. Klinik pratikte depresyon ve hipotiroidizm birlikteliğinin yüksek olması sebebiyle, tiroid disfonksiyonu olan hastalarda depresif belirtiler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu derlemede amaç, deneysel hipotiroidi oluşturulmuş kemirgenlerde depresyon benzeri davranışları zorunlu yüzmeye testi ile incelemektir.

Anahtar kelimeler: depresif semptomlar, hipotiroidizm, nöropsikiyatrik işlevler

ABSTRACT

Hypothyroidism is one of the common diseases worldwide that occurs when the thyroid gland is unable to produce enough thyroid hormone for the body's metabolic needs. Thyroid hormones play a critical role in the metabolic activity of the brain, and hypothyroidism has important effects on neuropsychiatric function. The incidence of depressive syndrome is higher in patients with hypothyroidism. However, the mechanism of depression and other psychiatric disorders caused by hypothyroidism is still unclear. The symptomatic manifestations of depression are diverse and it is possible to model many of them in experimental animal models. Studies have shown that hypothyroid animals are more likely to develop depression like behaviors when compared to euthyroid controls. In these studies, a much longer immobility time was observed in the forced swim test in hypothyroid rats. It has been suggested that neurotransmitter systems in the brain, especially serotonin, are involved in the mechanism of the relationship between thyroid hormones and depressive symptoms. Since the prevalence of hypothyroidism and depression is high in clinical practice, depressive symptoms should be considered in patients with thyroid dysfunction. The aim of this review is to examine depression like behaviors in rodents with experimental hypothyroidism using the forced swim test.

Keywords: depressive symptoms, hypothyroidism, neuropsychiatric functions

GİRİŞ

Hipotiroidizm, tiroid bezinin yeterli tiroid hormonu üretmediği veya hipotalamus veya hipofiz bezi tarafından yetersiz stimülasyon olduğunda ortaya çıkan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) eksikliği ile ilişkili kronik bir hastalıktır. Hipotiroidizme yol açan durumlar, primer tiroid bez yetmezliğini (otoimmün tiroidit, konjenital anomaliler, infiltratif hastalıklar, iyot eksikliği) içerebilir veya iyatrojenik (radyasyon tedavisi, antitiroid ilaçlar, tiroid cerrahisi), geçici (postpartum tiroidit, gebelik, subakut tiroidit) veya santral (hipotalamus veya hipofiz kaynaklı) sebeplerden kaynaklanabilir (1). Subklinik hipotiroidizm, TSH seviyesi yüksekliğiyle beraber normal T4 seviyelerinin görüldüğü bir durum olup bu çalışma primer hipotiroidizme odaklanmaktadır.

Tiroid hormonlarının metabolizma üzerinde güçlü bir etkisi vardır. Tedavi edilmeyen hipotiroidizm hipertansiyon, dislipidemi, infertilite, kognitif bozukluk ve nöromusküler

disfonksiyona yol açabilir (2). Hipotiroidizm ve depresyon arasındaki ilişki ilk olarak 1825'te tiroid hastalığında "sinir felçlerinin" arttığını gözlemleyen Parry tarafından tanımlanmıştır (3). Günümüzde, tiroid disfonksiyonunun hipotiroidi hastalarında mental durumu, özellikle ruh halini ve bilişsel durumu önemli ölçüde etkileyebileceği kanıtlanmıştır. Hipotiroidizm uygun bir şekilde tedavi edildiğinde, duygudurum bozuklukları geri döndürülebilmektedir (4).

Hipotiroidisi olan hastalarda depresyon ve anksiyete bozukluklarının prevalansı yüksektir (5). Hipotiroidi ile depresyon arasındaki ilişki klinik birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen bu ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır (6). Yapılan meta analizler ve sistematik derlemelere göre hipotiroidi depresyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Hem komorbiditeyi hem de oluşabilecek mortaliteyi önlemek açısından hipotiroidisi olan hastalar dikkatle izlenmelidir (7). Subklinik hipotiroidi de depresyona yol açabilmektedir. Yapılan bir meta analizde, subklinik hipotiroidisi olan

Sorumlu yazar: Merve Deniz Değirmenci, Eskisehir Şehir Hastanesi, Fizyoloji Bölümü, 71 Evler Mahallesi, Çavdarlar Sk. No:144/A, Eskisehir, Türkiye

Telefon: +905348946687

E-mail: mervedeniz93@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9549-8029>

Gönderim tarihi: 07.12.2022 **Kabul tarihi:** 24.01.2023

Atf: Değirmenci MD, Çalışkan H. Hayvan Modellerinde Depresyon ve Hipotiroidi.

Eskisehir Med J. 2023; 4(1): 67-70

doi: 10.48176/esmj.2023.106

genç hastalarda depresyon ilişkisi gösterilmişken, yaşlı hastalarda depresyon ilişkisi bulunmamıştır (8).

Hipotiroidinin depresyona yol açabileceği konusunda bazı çelişkili sonuçlar da bulunmaktadır. Örneğin yapılan bir meta analizde hipotiroidizm ile klinik depresyon arasındaki ilişkinin etki büyüklüğünün düşük olduğu sonucuna varılmıştır (9).

Hipotiroidi modellerinde depresyon çalışmaları, bu bozukluğun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması için çok önemlidir. Bu nedenle, hayvan modelleri bu alandaki araştırmaları ilerletmek için gereklidir. Bu çalışmada hipotiroidi modeli oluşturulmuş deney hayvanlarında, depresyon benzeri davranışları ölçen zorunlu yüzme testi sonuçları Pubmed veritabanında taranarak sonuçlar tablo halinde sunulmuş ve tartışılmıştır.

1. Tiroid bezi fizyolojisi ve nöropsikiyatrik işlevler

Tiroid hormonları, vücudun temel metabolik hormonları olarak kabul edilmektedir. Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonunun düzenlenmesi hipotalamus hipofiz tiroid aksı tarafından sağlanmaktadır. Hipotalamustan, hipotalamik hipofiz portal sistemine tiotropin salgılatırıcı hormon (TRH) salgılanır. TRH, ön hipofizdeki tiotropin hücrelerini uyarır, buradan tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılanır. Tiroid bezinin foliküler hücreleri primer olarak tiroksin (T4) salgılamaktadır, bu hormon tiroid hormonunun biyolojik aktif formu olan triiyodotironin (T3) hormonunun öncüsüdür. Tiroid hormonlarının biyolojik etkileri, T3'ün nükleer reseptörlere hücre içi bağlanmasıyla başlamaktadır. Tiroid hormonları, kalp, santral sinir sistemi, otonom sinir sistemi, kemik, gastrointestinal sistem ve metabolizma üzerine olan etkileriyle vücuttaki hemen hemen her organ sistemini etkilemektedir (10). Beyin, tiroid hormonları için hedef organlardan biridir. Hipotiroidizmin nöropsikiyatrik işlevler üzerinde önemli etkileri olabilmektedir (11). T4, kan beyin bariyerinden transtiretin adı verilen hormon taşıyıcıları aracılığıyla beyne taşınmaktadır (12). Sıçan beyinde yüksek afiniteli T3 bağlanma bölgeleri gösterilmiş olup, tiroid hormon reseptörleri ve bunların mRNA'larının beyinde dağılım gösterdiği bölgeler hem gelişimsel dönemde hem de yetişkinlerde tanımlanmıştır (13). Nükleer tiroid hormon reseptörleri yetişkin beyinde filogenetik olarak daha genç beyin bölgelerinde (amigdala ve hipokampus) daha yüksek yoğunlukta, beyin sapı ve serebellumda ise daha düşük yoğunlukta bulunmaktadır (14). Tiroid hormon reseptörlerinin yaygın olduğu limbik sistem yapıları, duygudurum bozukluklarının patogenezinde rol oynamaktadır. Tiroid hormonunun ruh hali ve davranışın düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitter sistemlerle etkileşimleri, duygudurum üzerine etki mekanizmasını açıklayabilir. Tiroid hormonu, serotonin ve norepinefrin

sistemleri ile etkileşimler yoluyla ruh halini düzenliyor olabilir (15). Bazı hayvan çalışmalarında, tiroid hormon reseptör genlerindeki (tiroid hormon reseptörü alfa 1 gibi) heterozigot mutasyonların, depresif davranışı artırabileceği ortaya konulmuştur (16).

Hipotiroidi hastalarında sıklıkla psikomotor gerilik, iştah azalması, yorgunluk ve uyuşukluk gibi depresyon benzeri semptomlar ortaya çıkmaktadır, ayrıca nörobilişsel işlev bozukluğu ve depresyonun yanı sıra paranoya ve görsel halüsinasyonlarla birlikte algı bozukluğu gelişebilmektedir (17).

2. Deney hayvanlarında depresyon testleri

Majör depresif bozukluk veya depresyon, sosyal işlev bozukluğuna ve mortalite artışına yol açan şiddetli ve kalıcı semptomlarla ilişkilendirilen yaygın bir hastalıktır. Majör depresyonda semptomların patogenezi hakkında mevcut bilgilerin çoğu hayvan modellerinden elde edilmiştir. Kemirgenlerde, insanlarda olduğu gibi majör depresif bozukluğun tüm yönlerini modellemek mümkün olmamaktadır. Suçluluk, intihar eğilimi ve hüzünlü ruh hali gibi semptomlar insana özgü olmakla beraber çaresizlik, anhedoni, davranışsal umutsuzluk, uyku ve iştah değişiklikleri gibi semptomlar deney hayvanlarında incelenebilmektedir (18). Depresif bozukluğun incelenmesi için kullanılan pek çok test vardır (örneğin sükröz tercih testi, kuyruk süspansiyon testi). Zorunlu yüzme testi (FST), depresyon benzeri davranışların değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılanlardan biridir (19).

Zorunlu yüzme testi, 1977 yılında Porsolt ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur (20). 1995 yılında Detke ve Lucki, su yüksekliğini yükselterek modifiye etmiştir (21). Yüzmeye zorlanan sıçan ve farelerde kurtulma ümitlerinin azalması ile hareketsizlik süresi artmaktadır. Hareketsizlik süresi, depresyon benzeri davranış olarak kabul edilmektedir. Su içinde deneklerin vertikal yönde yüzmeleri tırmanma, horizontal yöndeki hareketleri ise yüzme davranışı olarak kabul edilmektedir (Tablo 1). Tırmanma davranışı noradrenerjik sisteme etki eden antidepresanlar aracılığı ile artarken, yüzme davranışı serotonerjik sisteme etki eden antidepresanlarla artar (22).

3. Hipotiroidi hayvan modellerinde depresyon çalışmaları

Hem cerrahi hem de farklı kimyasal ajanlarla yapılan hipotiroidi modellerinde genel olarak depresyon benzeri davranışlar artmıştır (Tablo 2). Depresyon davranış kalıbı olarak, genellikle toplam hareketsizlik süresinin analiz edildiği, bu sürenin depresyon benzeri davranışların artışı ile arttığı görülmüştür (Tablo 2). Yine depresyon davranışı olan hareketsiz kalma gerçekleşinceye kadar geçen sürenin kısalması beklenmektedir. Yapılan çalışmalarda

Tablo 1. Zorunlu yüzme testinde davranış kalıpları

Davranış Kalıbı	Tanımlanması	Yorumu
Toplam hareketsizlik süresi	Üç veya dört uzvun su içinde hareketsiz kaldığı aşama	Bu sürenin artışı depresyon benzeri davranışların artışı gösterir.
İlk hareketsizliğe geçinceye kadarki süre	İlk hareketsizliğin başladığı an	Bu sürenin kısalması depresyon benzeri davranışların artışı gösterir.
Yüzme	Su içindeki horizontal hareketler	Bu davranışın süresindeki artış antidepresan aktiviteyi gösterir ve serotonerjik sistemle ilişkilidir.
Tırmanma	Su içindeki vertical hareketler	Bu davranışın süresindeki artış antidepresan aktiviteyi gösterir ve noradrenerjik sistemle ilişkilidir.

bu davranış kalıbı analiz edilmemiştir. Da Conceição ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada bu süre analiz edilmiş ve anlamlı bir fark görülmemiştir (26). Serotonerjik sisteme etki eden antidepresanlar tarafından etkilenen yüzme davranışı (horizontal yönde) hipotiroidi modelinde olumsuz bir şekilde etkilenerek kısalmıştır (23, 24, 25).

Noradrenerjik sisteme etki eden antidepresanlar tarafından etkilenen tırmanma davranışı (vertical yönde) hipotiroidi modelinde olumsuz bir şekilde etkilenmiş ve kısalmıştır (23, 24). Yapılan bazı çalışmalarda ise bu davranışta olumsuz etkilenme görülmemiştir (25).

Genel konsensüsün aksine, 2016 yılında cerrahi işlemlerle yapılan hipotiroidi modelinde depresyon davranış kalıbı olan toplam hareketsizlik süresi kısalmıştır (26). Aynı çalışmada toplam hareketsizlik süresinin tersine antidepresan aktivite göstergesi olan tırmanma davranışı ise kısalmıştır. Söz konusu çalışmada toplam hareketsizlik süresi azalırken, aktif davranış olan tırmanma süresinin azalışı çelişkili bir bulgudur. Yazarların analiz etmediği yüzme davranışı artışı ile ancak bu durum kompanse edilebilir.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde tür, cinsiyet ya da hastalık modeli oluşturmak açısından farklılık olmasına rağmen, depresyonun analiz edildiği zorunlu yüzme testinde ortak bir tablo görülmektedir. Bu şekilde ortak bir tablo ve davranış sonuçlarında birliğin olması, farklı hipotiroidi modellerinde depresyonu incelemek için zorunlu yüzme testinin elverişli olduğunu göstermektedir.

Hipotiroidinin yol açtığı depresyon benzeri davranışlarda artışın mekanizmasına yönelik çalışmalar da yapılmıştır. 5 hafta süresince propiltiyourasil (PTU) uygulanan sıçanlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serotonin (5-HT) reseptörü ve 5-HT reseptör proteinlerinin ekspresyon seviyelerinde azalma ile ilişkilendirilmiş, FST'de hareketsizlik süresi ile negatif korelasyon göstermiştir. Hipotiroidizmin, serotonin sisteminin etkisi ve 5-HT ekspresyonunun azalması yoluyla depresif davranışlara neden olduğu gösterilmiştir (27).

Tablo 2. Zorunlu yüzme testinde hipotiroidili hayvanların, depresyon benzeri davranışları

Çalışma	Hipotiroidi modeli	Hayvan Türü	İncelenen Parametre	Davranış Sonucu
Kulikov ve ark., 1997 (28)	Cerrahi	Erkek yetişkin Wistar albino sıçanlar	Toplam hareketsizlik süresi ↑	DBD ↑
Redei ve ark., 2001 (29)	PTU	Erkek yetişkin Wistar- Kyoto sıçanlar	Toplam hareketsizlik süresi ↓, Tırmanma süresi ↓	DBD ↑
Montero-Pedraza ve ark., 2006 (30)	Cerrahi	Erkek yetişkin Wistar albino sıçanlar	Toplam hareketsizlik süresi ↑	DBD ↑
Wilcoxon ve ark., 2007 (31)	PTU	Erkek yetişkin C57BL/6J fareler	Toplam Hareketsizlik süresi ↑	DBD ↑
Silva ve Paiva, 2015 (23)	PTU	Erkek yetişkin Swiss fareler	Toplam hareketsizlik süresi ↑, Tırmanma süresi ↓, Yüzme süresi ↓	DBD ↑
Özgür ark., 2016 (24)	Metimazol	Genç Wistar albino sıçanlar	Toplam hareketsizlik süresi ↑, Tırmanma süresi ↓, Yüzme süresi ↓ (Sadece postnatal hipotiroidi grubunda)	DBD ↑
da Conceição ve ark., 2016 (26)	Cerrahi	Erkek Yetişkin Wistar albino sıçanlar	Toplam hareketsizlik süresi ↓, Tırmanma süresi ↓, İlk hareketsizliğe geçiş süresi ↔	DBD ↓
Ge ve ark., 2016 (25)	Cerrahi	Erkek yetişkin Sprague Dawley sıçanlar	Toplam hareketsizlik süresi ↑, Tırmanma süresi ↔, Yüzme süresi ↓	DBD ↑
Zhang ve ark., 2016 (32)	Cerrahi	Dişi yetişkin Wistar albino sıçanlar	Toplam hareketsizlik süresi ↑, Tırmanma süresi ↓	DBD ↑
Bortolotto ve ark., 2018 (33)	Metimazol	Yetişkin dişi C57BL/6 fareler	Toplam hareketsizlik süresi ↑	DBD ↑
Jin ve ark., 2021 (27)	PTU	Yetişkin erkek Sprague Dawley sıçanlar	Toplam hareketsizlik süresi ↑	DBD ↑
Zhao ve ark., 2022 (34)	PTU	Sprague Dawley sıçanlar	Toplam hareketsizlik süresi ↑	DBD ↑

*DBD: depresyon benzeri davranışlar, PTU: propiltiyourasi

SONUÇ

Tiroid hormonlarının vücutta sistemik etkilerinin yanı sıra merkezi sinir sistemi üzerinde normal beyin fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemli etkileri vardır. Tiroid hormonu yetersizliğinde duygudurum bozukluğu, bilişsel bozukluk ve diğer psikiyatrik belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Hipotiroidizm, depresyonun nedeni veya güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir, ancak hipotiroidizm ve depresyon arasındaki ilişkinin varlığı ve kapsamı hakkında çelişkili kanıtlar sunan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu derlemede hayvan modellerinde hipotiroidinin, depresyon benzeri davranışları arttırdığı sonucuna varılmıştır. Sonuçlar hipotiroidizm ve depresyon arasındaki bağlantıyı güçlendirmektedir. Bu ilişkinin altında yatan patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Yazarlık Katkısı:

Fikir/Kavram: MD, Tasarım/Dizayn: HÇ, Denetleme/ Danışmanlık: HÇ, Veri Toplama ve/veya işleme: MD, Analiz ve/veya Yorum: MD, Literatür Taraması: MD, HÇ, Makalenin Yazımı: MD, Eleştirel İnceleme: HÇ, Kaynaklar ve Fon Sağlama: -, Malzemeler: -.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Kaynaklar: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2021;103:605-13.
2. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician* 2012;86:244-51.
3. Nuguru SP, Rachakonda S, Sripathi S, Khan MI, Patel N, Meda RT. Hypothyroidism and Depression: A Narrative Review. *Cureus* 2022;14:1-8.
4. Chiovato L, Magri F, Carle A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther* 2019;36:47-58.
5. Pelúcio L, Nardi A, Ornelas A, Levitan M. Psychiatric disorders and quality of life in patients with hypothyroidism: a narrative review. *J Depress Anxiety* 2016;5:241-8.
6. Dayan CM, Panicker V. Hypothyroidism and depression. *Eur Thyroid J* 2013;2:168-79.
7. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019;19:12-22.
8. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2018;8:239-47.
9. Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Association of Hypothyroidism and Clinical Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:1375-83.
10. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, thyroid hormone. 1st ed. Treasure Island, StatPearls Publishing; 2022.
11. Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:377-83.
12. Robbins J, Lakshmanan M. The movement of thyroid hormones in the central nervous system. *Acta Med Austriaca* 1992;19:21-5.
13. Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:45-60.
14. Ruel J, Faure R, Dussault JH. Regional distribution of nuclear T3 receptors in rat brain and evidence for preferential localization in neurons. *J Endocrinol Invest* 1985;8:343-8.
15. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol* 2008;20:1101-14.
16. Pilhatsch M, Winter C, Nordstrom K, Vennstrom B, Bauer M, Juckel G. Increased depressive behaviour in mice harboring the mutant thyroid hormone receptor alpha 1. *Behav Brain Res* 2010;214:187-92.
17. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
18. Krishnan V, Nestler EJ. Animal models of depression: molecular perspectives. *Curr Top Behav Neurosci* 2011;7:121-47.
19. Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *J Vis Exp* 2015;97:1-7.
20. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977;266:730-2.
21. Detke MJ, Lucki I. Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behav Brain Res* 1996;73:43-6.
22. Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:547-69.
23. Silva VC, Giusti-Paiva A. Sickness behavior is delayed in hypothyroid mice. *Brain Behav Immun* 2015;45:109-17.
24. Ozgur E, Gurbuz Ozgur B, Aksu H, Cesur G. The Effect of Congenital and Postnatal Hypothyroidism on Depression-Like Behaviors in Juvenile Rats. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8:439-44.
25. Ge JF, Xu YY, Qin G, Cheng JQ, Chen FH. Resveratrol Ameliorates the Anxiety- and Depression-Like Behavior of Subclinical Hypothyroidism Rat: Possible Involvement of the HPT Axis, HPA Axis, and Wnt/beta-Catenin Pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:44-55.
26. da Conceicao RR, Laureano-Melo R, Oliveira KC, et al. Antidepressant behavior in thyroidectomized Wistar rats is induced by hippocampal hypothyroidism. *Physiol Behav* 2016;157:158-64.
27. Jin Z, Ling J, Yu J, et al. Serotonin 2A receptor function and depression-like behavior in rats model of hypothyroidism. *Exp Brain Res* 2021;239:2435-44.
28. Kulikov A, Torresani J, Jeanningros R. Experimental hypothyroidism increases immobility in rats in the forced swim paradigm. *Neurosci Lett* 1997;234:111-4.
29. Redei EE, Solberg LC, Kluczynski JM, Pare WP. Paradoxical hormonal and behavioral responses to hypothyroid and hyperthyroid states in the Wistar-Kyoto rat. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:632-9.
30. Montero-Pedrazuela A, Venero C, Lavado-Autric R, et al. Modulation of adult hippocampal

neurogenesis by thyroid hormones: implications in depressive-like behavior. *Mol Psychiatry* 2006;11:361-71.

31. Wilcoxon JS, Nadolski GJ, Samarut J, Chassande O, Redei EE. Behavioral inhibition and impaired spatial learning and memory in hypothyroid mice lacking thyroid hormone receptor alpha. *Behav Brain Res* 2007;177:109-16.

32. Zhang Q, Feng JJ, Yang S, Liu XF, Li JC, Zhao H. Lateral habenula as a link between thyroid and serotonergic system mediates depressive symptoms in hypothyroidism rats. *Brain Res Bull* 2016;124:198-205.

33. Bortolotto VC, Pinheiro FC, Araujo SM, et al. Chrysin reverses the depressive-like behavior induced by hypothyroidism in female mice by regulating hippocampal serotonin and dopamine. *Eur J Pharmacol* 2018;822:78-84.

34. Zhao JY, Yan J, Wang HY, Liu QQ, Zhang TS, Hao CY. Effect of wheat-grain moxibustion on the expression of 5-HT and cortisol in the serum, and MR and GR in the hippocampus in rats with hypothyroidism complicated with depression. *Zhongguo Zhen Jiu* 2022;42:525-32.