

Laktasyon Döneminde Oluşturulan Maternal Hipertiroidiye Bağlı Gelişen Öğrenme Bozukluğuna Selenyumun Etkisi

The Effect of Selenium on Learning Disability Due to Maternal Hyperthyroidism During Lactation

Burak TAN¹  Ercan BABUR²  Umut BAKKALOĞLU²  Ayşenur ÇİMEN¹ 
Cem SÜER¹  Meral AŞÇIOĞLU¹ 

ÖZ

Amaç: Hipertiroidi gelişimsel dönemde ve yetişkin dönemde hipokampal-bağımlı öğrenme ve bellek fonksiyonunda olumsuz değişikliklere neden olmaktadır. Bu çalışmada, laktasyon döneminde L-tiroksin verilen annelerin yavrularında meydana gelen öğrenme bozukluğuna selenyumun iyileştirici etkisi araştırıldı.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmada 12 adet gebe sıçan kullanıldı. Gebe sıçanlar rastgele üç gruba (grup başına n=8) ayrıldı: Laktasyon dönemi süresince L-tiroksin (0.2 mg/kg/gün) verilen anne sıçanların erkek yavruları laktasyonel hipertiroidi grubu (LHG)'nu, laktasyonel hipertiroidi oluşturulduktan sonra 39-60. günler arasında selenyum uygulanan sıçanlar laktasyonel hipertiroidi+selenyum grubu (LH+SeG)'nu, laktasyon dönemi süresince SF uygulanan anne sıçanların yavruları kontrol grubunu (KG) oluşturdu. Uzamsal öğrenme ve bellek fonksiyonu Morris su tankı ile test edildi (her grup için n=16). Tüm ölçümler yavru sıçanların 60-66. gününde yapıldı.

Bulgular: Tek yönlü ANOVA testi ile yapılan post-hoc testi; LHG sıçanların, kontrol grubuna göre daha uzun mesafe kat ederek ve daha uzun süre yüzerek platform bulduklarını gösterdi (p<0.001). Ayrıca daha yavaş yüzme hızı ve daha yüksek anksiyete bulgusu LHG grubu için diğer bulgulara eşlik etti (p<0.001). LH+SeG sıçanlarda ise kontrol grubundan anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.005). Probe (bellek testi) testinde hedef kadranda bulunma süresi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Çalışma bulguları, laktasyon döneminde anne sıçanlarda tiroit hormon seviyesi yüksekliğinin, yavru sıçanlarda hipokampal bağımlı öğrenme fonksiyonunda uzun süreli olumsuz etkileri olduğunu ve bu olumsuz etkiler üzerinde selenyumun iyileştirici etkisinin olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: laktasyonel hipertiroidi; morris su tankı testi; öğrenme ve bellek; selenyum

ABSTRACT

Purpose: Hyperthyroidism causes adverse changes in hippocampal-dependent learning/memory functions in developmental and adult periods. In the present study, the healing effect of selenium was investigated on learning disability in offspring of mothers given L-thyroxine during lactation.

Materials and Methods: 12 pregnant rats were used in the study. The pregnant rats were randomly assigned into three groups (n=8/group): Male offspring of dams administered L-thyroxine (0.2 mg/kg/day) during the lactation was formed as lactational hyperthyroidism group (LHG), male offspring of dams administered selenium between 39-60 days after induced lactational hyperthyroidism was formed as lactational hyperthyroidism+selenium group (LH+SeG), male offspring of dams administered SF during the lactation period was formed the control group (KG). Spatial learning/memory functions were measured with the Morris water maze (n=16/group). All measurements were made when offspring rats were 60-66 days.

Results: Post-hoc test with one-way ANOVA revealed that LHG rats were found on the platform by traveling longer distances and swimming longer than the control group (p<0.001). In addition, slower swimming speed and higher anxiety findings accompanied other findings for the LHG group (p<0.001). There was not any significant difference between the control group and LH+SeG rats. (p>0.005). There was also not any significant difference between the groups in terms of the time spent in the target quadrant in the probe trial.

Conclusion: The study findings show that high thyroid hormone levels in mother rats during lactation have long-term negative effects on hippocampal-dependent learning function in offspring rats, and selenium has a healing effect on these disorders.

Keywords: lactational hyperthyroidism; learning and memory; morris water maze; selenium

Gönderilme tarihi: 18.06.2021; Kabul edilme tarihi: 10.03.2022

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

²Tokat Gazi Osman Paşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Burak Tan, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye. e-posta: burak_tan49@hotmail.com

Makaleye atf için: Tan B, Babur E, Bakkaloğlu U, Çimen A, Süer C, Aşçıoğlu M. Laktasyon döneminde oluşturulan maternal hipertiroidiye bağlı gelişen öğrenme bozukluğuna selenyumun etkisi. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):242-247. DOI: 10.46332/aemj.954230

GİRİŞ

Tiroit hormonları, tiroksin (T4) ve tri-iyodotironin (T3), vücuttaki genel etkileri yanı sıra beynin normal gelişimi üzerinde önemli role sahiptirler. Özellikle, nöronal gelişiminin kritik periyodu olan prenatal ve postnatal dönemde önemli rol oynayan tiroit hormonları, seviyesinin azalması ya da artması durumunda, hipokampüste yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar.¹ Bu değişiklikler sinaptik fonksiyonlarda değişikliklere neden olarak öğrenme/bellek gibi bilişsel süreçlerde bozukluklara ve nörolojik bozukluklara yol açar.² Hipokampus, beynin medial temporal lobunda yer alan, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülme sürecinde ve yer-yön bulma işlevinde rol oynayan önemli bir beyin yapısıdır.^{3,4} Hipertiroidizmin hipokampal bağımlı öğrenme/bellek işlevini bozduğu yetişkin dönem başlangıçlı sıçanlarda, gelişimsel dönemde ve maternal olarak laktasyon döneminde annelerine L-Tiroksin verilen yavru sıçanlarda gösterilmiştir.⁵⁻⁸ Ayrıca, morfolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar hipertiroidizmin öğrenme/bellek ile ilişkili olarak yapısal ve fonksiyonel plastisiteyi olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur.⁹⁻¹¹

Selenyum (Se), tiroid hormonu metabolizması ve antioksidan savunma sistemleri dahil olmak üzere, bilinen birkaç ana metabolik yol için gerekli olan, doğal olarak bulunan bir esenlemdir.¹² Aktif parçacığı selenosisteinler olan selenyum, biyolojik işlevlerini selenoproteinler aracılığı ile gösterir. Organizmada, glutasyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz, iyodotironin deiyodinaz gibi çok sayıda selenoprotein olduğu bilinmektedir.¹³ İyodotironin deiyodinazlar, tip 1 deiyodinaz (DİO1), tip 2 deiyodinaz (DİO2) ve tip 3 deiyodinaz (DİO3), TH'lerin dolaşımdaki ve hücre içi seviyelerinin belirlenmesinde kritik rol oynarlar. Tip 1 deiyodinaz (periferik dokuda) ve tip 2 deiyodinaz (esas olarak beyinde) T4'ün T3'e dönüşümünden sorumluyken, tip 3 deiyodinaz bu hormonlardan inaktif ürünler üretir. İyodotironin deiyodinazlar, aktif bölgelerinde selenosistein formunda Se içerir.¹² Selenyum, hücre içi glutasyon peroksidaz (GPX) gibi antioksidan enzimler arasında yer alır.^{14,15} Bu, tiroid'i hormon sentezi sırasında H₂O₂ kaynaklı peroksidatif hasardan

korur.¹⁶ Bu nedenle Se, plazmada ve hücre düzeyinde T4/T3 düzeylerini düzenleyerek TH işlevinde hayati bir rol oynar.

Selenyumun, metimazol ile oluşturulan hipotiroidizmin neden olduğu nöronal hasara karşı nöroprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Buna ek olarak Se'nin oksidatif stresi azalttığı ve hipokampüste kurşun tedavisinin ardından uzun dönemli güçlenme (UDG)'nin indüksiyonunu tersine çevirebildiği gösterilmiştir.¹⁸ Daha önceki çalışmalarımızda, Se eksikliğinin hipokampal UDG'yi bozduğunu¹⁹ ve Se'nin propiltiourasil (PTU) ile indüklenen hipotiroidizmde görülen bozulmuş UDG yanıtını düzelttiğini gösterdik.²⁰ Fakat, Se'nin T4 hormonu ile oluşturulan hipertiroidili sıçanlarda öğrenme/bellek bozukluğunu önleyip önlemeyeceği laktasyon döneminde maternal olarak oluşturulan deneysel hipertiroidizmde henüz araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada laktasyon döneminde anne sıçanlara L-tiroksin verilerek yavrularda oluşturulan hipertiroidinin neden olduğu uzamsal öğrenme fonksiyonundaki bozukluğun, yetişkin dönemde Se takviyesi ile düzeltilip düzeltilemeyeceği araştırıldı.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 12.03.2014 tarih ve 14/037 sayılı onay ile Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'nden sağlanan Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada "Deney Hayvanları Kullanım ve Etik İlkeler" doğrultusunda hayvan hakları korundu. Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanılmaması ve deney hayvanlarına herhangi bir acı ve ıstırap verilmemesi için özen gösterildi.

Çalışmaya 12 adet Wistar albino türü gebe sıçan (250-300 gr) dahil edildi ve sıçanlar üç gruba ayrıldı. Laktasyon döneminde 21 gün süreyle (doğum sonrası 0.-21. gün) periton içine L-tiroksin (0.2 mg/kg/gün)²¹ enjekte edilen sıçanların erkek yavruları Laktasyonel Hipertiroidi grubunu (LHG, n=16), laktasyonel hipertiroidi oluşturulduktan sonra 39-60.

günler arasında Se (içme sularına, 10 ppm) takviye edilen erkek yavru sıçanlar Laktasyonel Hipertiroidi + Selenyum grubunu (LH+SeG, n=16) oluşturdu. Laktasyon döneminde serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu yapılan anne sıçanların erkek yavruları ise kontrol grubunu (KG, n=16) oluşturdu.

Morris Su Tankı Testi

Uzamsal öğrenme ve bellek fonksiyonu Morris su tankı testi ile değerlendirildi (her grup için n=12-16). Morris su tankı testi 180 cm çapında, 75 cm yüksekliğinde paslanmaz çelikten üretilen bir silindir su tankı kullanılarak yapıldı. Su tankı, sıcaklığı 22 ± 2 °C olacak şekilde 50 cm yüksekliğine kadar su ile dolduruldu ve toksik olmayan bir boya ile opaklaştırıldı. Bir clone CD disk (CCD) kamera sıçanların yüzme süresince tank içindeki hareketlerini kaydetmek için tankın merkezi üzerinde olacak şekilde tavana monte edildi. Kayıtlar NOLDUS izleme ve kayıt sistemi (Noldus, Leesburg, VA) kullanılarak kaydedildi. Morris su tankı testinde ilk 4 gün boyunca öğrenme deneyleri, 5. gün ise bellek deneyi (PROBE testi) şeklinde çalışıldı. Sıçanlar 4 gün süresince öğrenme deneylerinde, her gün 4 farklı kadrandan olacak şekilde 20'şer dakika aralıklarla suya bırakıldı ve suyun 1-2 cm altında gizli olan platform yerini öğrenmeleri için sıçanların 1 dk yüzmesine izin verildi. Bir dakika boyunca platformu bulamayan sıçanlar siyah bir çubuk yardımıyla platforma yönlendirilerek, zarar vermeden platform üzerine alındı ve 15 sn beklemleri sağlandı. 5. gün belleğin test edilmesinde platform çıkarılarak sıçanların hedef kadrandaki geçirdikleri zaman kaydedildi. Probe deneyinde her bir sıçanın, platformun bulunduğu kadranda diğer kadrana göre daha uzun süre bulunması beklendi. Probe denemesi en son yapılan öğrenme deneyinden tam 24 saat sonrasında yapıldı. Ölçümler yavru sıçanlar 60-66 günlük olduklarında yapıldı. Her denemede, sıçanların platformu bulması için geçen süre, kat edilen mesafe, yüzme hızı kaydedildi. Ayrıca uzamsal öğrenme fonksiyonunu karşılaştırmak için yüzme hızından etkilenmeyen bir parametre olması nedeniyle sıçanların platforma olan ortalama uzaklıkları da kaydedildi. Belleğin test edilmesinde platformun bulunduğu hedef kadranda geçirilen süre kaydedildi. Su tankı testinin bitiminde sıçanlar anestezi altına alınarak kan örnekleri alındı.

İstatistiksel Analiz

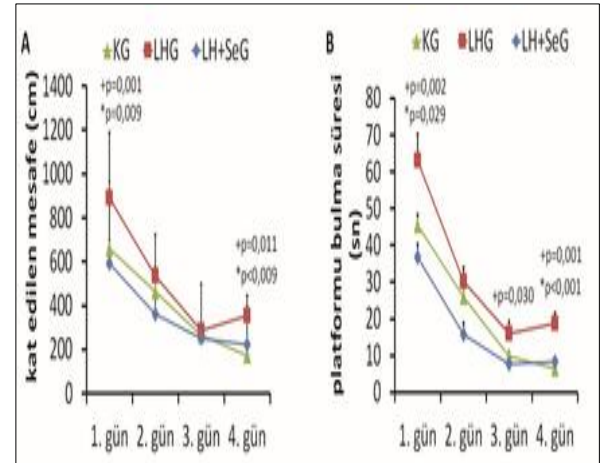
Uzamsal öğrenme ve bellek fonksiyonu testleri sonuçları'nın istatistiksel analizi için SPSS Version 21 paket programı²² ile Windows 10 Bilgisayar Programında günler arası karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Probe denemesinde, hedef kadranda harcanan zaman oranının, diğer kadrana kıyasla, rastlantısal olup olmadığını (yani % 25 oranına göre şansın üzerinde olup olmadığını) analiz etmek için Tek örneklem t-testi kullanıldı. Belleği test etmek için 5. Gün yapılan probe denemesi sonuçları ise tek yönlü varyans (ANOVA) analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak seçildi. Değerler ortalama±standart hata şeklinde kullanıldı.

BULGULAR

Morris Su Tankı Testi

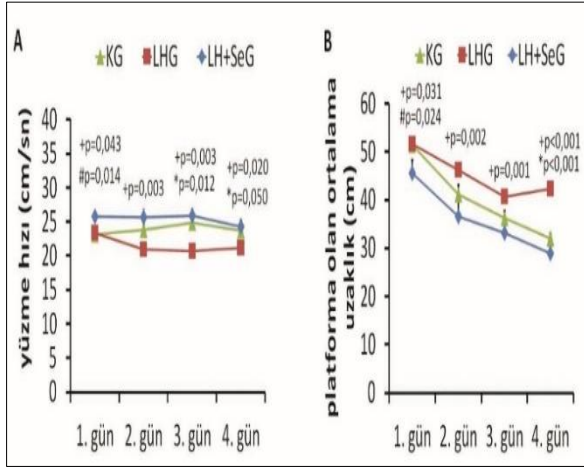
Uzamsal Öğrenme Testinin Değerlendirilmesi

Deney grubu ve kontrol grubu sıçanların yer öğrenme deneylerinde; günler boyunca azalan kaçış mesafesi ($F_{3,14}=81.01$; $p<0.001$, Şekil 1A) ve kaçış süresi ($F_{3,14}=86.65$; $p<0.001$, Şekil 1B) gösterdiği belirlendi. Bu bulgular sıçanların platformun yerini öğrendiklerini göstermektedir.



Şekil 1. Morris Su Tankında sıçanların A) platformu bulmak için kat ettiği mesafe grafiği ve B) platformu bulma süresi grafiği. Değerler ortalama ± standart hata şeklinde ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirildi. KG: Kontrol Grubu, LHG: Laktasyonel Hipertiroidi Grubu, LH+SeG: Laktasyonel Hipertiroidi+Selenyum Grubu. *Kontrol grubu ile LHG arasında anlamlı farklılığı ifade eder. +LHG ile LH+SeG arasında anlamlı farklılığı ifade eder. Her bir grup için n=16.

Yüzme hızı, grup içinde günler boyunca değişmezken (Gün etkisi: $F_{3,138}=1.793$; $p>0.05$, Şekil 2A), anlamlı grup etkisi ($F_{2,46}=7.677$; $p<0.001$) ve grup X gün etkileşimi ($F_{6,138}=2.889$; $p<0.05$) bulundu. Bu farklılıklar nedeni ile gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için, yüzme hızından etkilenmeyen bir parametre olarak değerlendirilen platforma olan ortalama uzaklık parametresi dikkate alındı.²³ Bu parametre için tekrarlayan ölçümlü ANOVA testinde, anlamlı grup etkisi olduğu ($F_{2,46}=18.89$; $p<0.001$, Şekil 2B) belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda LH+SeG sıçanların kontrol ($p=0.002$) grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde platforma daha yakın, LHG sıçanların ise kontrol ($p=0.002$) grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde platforma daha uzak mesafede yüzerek platformu buldukları belirlendi.

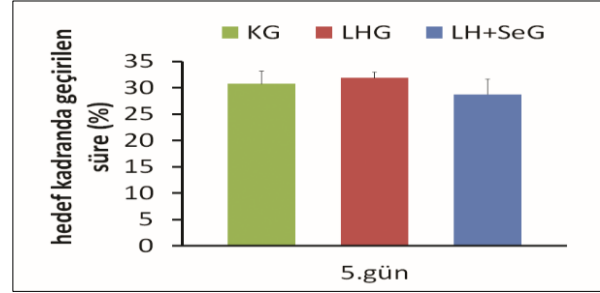


Şekil 2. Morris Su Tankında sıçanların A) yüzme hızı grafiği ve B) platforma olan ortalama uzaklık grafiği. Değerler ortalama±standart hata şeklinde ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirildi. KG: Kontrol Grubu, LHG: Laktasyonel Hipertiroidi Grubu, LH+SeG: Laktasyonel Hipertiroidi+Selenyum Grubu. *Kontrol grubu ile LHG arasında anlamlı farklılığı ifade eder. +LHG ile LH+SeG arasında anlamlı farklılığı ifade eder. # Kontrol grubu ile LH+SeG arasında anlamlı farklılığı ifade eder. Her bir grup için $n=16$.

Uzamsal Bellek Testinin Değerlendirilmesi

Uzamsal bellek fonksiyonu, platform havuzdan çıkarılarak değerlendirildi. Tek örneklem t-testi, hedef kadranda harcanan zaman oranının, diğer kadrana kıyasla, üç grup tarafından önemli ölçüde şansın üzerinde olduğunu (yani % 25) ortaya çıkardı. Tek-yönlü ANOVA testi ile yapılan karşılaştırma sonucu gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı ($F_{2,48}=0.409$; $p>0.05$) bulundu (Şekil 3). Bozulmuş edinime

rağmen, LHG önceki platform çeyreğinde 1 dakikalık deneme boyunca harcanan sürenin yüzdesi açısından kontrol grubundan önemli ölçüde farklı değildi ($F_{2,51}=2.31$; $p>0.05$). Benzer şekilde, probe denemesinde platforma olan ortalama uzaklık ve hız ($p>0.05$) açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı.



Şekil 3. Morris Su Tankında sıçanların hedef kadranda bulunma süresi grafiği. Değerler ortalama±standart hata şeklinde ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmadı. KG: Kontrol Grubu, LHG: Laktasyonel Hipertiroidi Grubu, LH+SeG: Laktasyonel Hipertiroidi+Selenyum Grubu. Her bir grup için $n=16$.

TARTIŞMA

Morris su tankı testinde, uzamsal öğrenme fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan platformu bulmak için kat edilen yüzme mesafesi ve kaçış süresi yüzme hızından etkilenen parametrelerdir. Yüzme hızı daha yüksek olan sıçanların platformu daha hızlı bulmaları ve daha fazla mesafe kat etmeleri beklenen bir durumdur. Bu nedenle, uzamsal öğrenme fonksiyonunun karşılaştırılmasında gruplar arasında yanıltıcı sonuçlar verebilir. Mevcut bulgular, LHG sıçanların kontrol grubu ve LH+SeG sıçanlara göre daha düşük yüzme hızına sahip olduğunu göstermektedir.

Hipokampus, öğrenme ve bellek süreçlerinde ve yer-yön bulmada önemli role sahiptir. Bilindiği üzere aşırı tiroid hormonuna maruz kalma, beyin gelişiminin erken safhasında, sıçanların hipokampusunda belirgin kimyasal ve morfolojik değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin işlevsel rolünü araştırmanın sınırlı sayıda çalışma vardır. Anne sıçanlara T4 hormonu verilerek oluşturulan maternal hipertiroidinin²⁴ ve neonatal dönemde T3 hormonu ile¹⁰ oluşturulan hipertiroidinin uzamsal öğrenme fonksiyonunu bozduğu bildirilmiştir. Ay-

rica, laboratuvarımızda yapmış olduğumuz daha önceki çalışmalarda, yetişkin dönemde T4 hormonu ile tedavi edilerek oluşturulan hipertiroidin²⁵ ve laktasyonel dönemde maternal olarak oluşturulan hipertiroidin²⁵ morris su tankı testinde uzamsal öğrenme fonksiyonunu bozduğunu gösterdik.⁸ Bu çalışmalarla uyumlu olarak, mevcut çalışma bulgularımız laktasyon döneminde T4 hormonu ile tedavi edilen anne sıçanların yavrularında uzamsal öğrenme fonksiyonunun genç-erişkin dönemde bozulduğunu ortaya koydu.

Bu çalışmada başlıca, laktasyon döneminde maternal olarak oluşturulan hipertiroidin²⁵ neden olduğu bozulmuş uzamsal öğrenme fonksiyonuna selenyumun iyileştirici etkisi olup olmadığı araştırıldı. Bu doğrultuda yapmış olduğumuz öğrenme denemelerinde, erişkin dönemde selenyum takviyesi yapılan laktasyonel hipertiroidili sıçanların uzamsal öğrenme fonksiyonunun kontrol grubu ile benzer sonuçlar gösterdiği bulundu. Selenyum beyinde özellikle DIO2 ve DI3 enzim aktivitesini artırarak etkisini gösterir.²⁶ Hipotiroidili sıçanlarda görülen bozulmuş öğrenme ve bellek fonksiyonunu ve azalmış UDG yanıtlarını selenyum takviyesinin düzelttiği bildirilmiştir.²⁰ Hipotiroide gözlenen bu bozukluklarda selenyumun DIO2 enzim aktivitesini artırarak T4 hormonun aktif form olan T3 hormonuna dönüşümünü katalize ederek gösterdiği düşünülmektedir.¹² Her ne kadar, hipertiroidili sıçanlarda görülen öğrenme fonksiyonundaki bozukluğu selenyum takviyesinin nasıl düzelttiğine dair çalışma bulunmasa da selenyum bu etkisini muhtemelen DIO3 enzim aktivitesini artırarak gösterebilir. Çünkü DIO3 enzimi T4 hormonu inaktif formu olan rT3 (reverse T3) hormona dönüştürür.¹² Bu durumda, selenyum aşırı T4 hormonunun hipokampüste oluşturabileceği olumsuz etkileri T4 hormon düzeyini azaltarak ortadan kaldıracaklığı düşünülebilir ve bu konuda moleküler düzeyde detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışma bulgularımız laktasyon döneminde anne sıçanlara L-tiroksin verilerek oluşturulan maternal hipertiroidin²⁵ yavru sıçanlarda hipokampal bağımlı uzamsal öğrenme fonksiyonunda uzun süreli olumsuz etkileri olduğunu ve bu olumsuz etkiler üzerinde selenyumun iyileştirici etkileri olduğuna işaret etmektedir.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 12.03.2014 tarih ve 14/037 sayı ile onaylanmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: CS, BT. Veri toplama/İşleme: EB, BT, UB, AÇ, CS. Veri analizi ve yorumlama: EB, BT, UB, AÇ, CS. Literatür taraması: UB, AÇ. Yazım: BT, EB. Gözden geçirme ve düzeltme: BT, EB. Danışmanlık: MA.

KAYNAKÇA

1. Reis-Lunardelli EAd, Ramirez MR, Castro CC, et al. Effects of an acute treatment with L-thyroxine on memory, habituation, danger avoidance, and on Na⁺, K⁺-ATPase activity in rat brain. *Curr. Neurovasc. Res.* 2007;4(4):259-267.
2. Calloni GW, Penno CA, Cordova FM, et al. Congenital hypothyroidism alters the phosphorylation of ERK1/2 and p38MAPK in the hippocampus of neonatal rats. *Dev. Brain Res.* 2005;154(1):141-145.
3. Morris RG, Garrud P, Rawlins Ja, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.* 1982;297(5868):681-683.
4. Anderson P, Morris R, Amaral D, et al. The hippocampus book. United Kingdom, Oxford University Press, 2007.
5. Hashimoto K, Curty FH, Borges PP, et al. An unliganded thyroid hormone receptor causes severe neurological dysfunction. *PNAS.* 2001;98(7):3998-4003.
6. Gerges NZ, Alzoubi KH, Park CR, et al. Adverse effect of the combination of hypothyroidism and chronic psychosocial stress on hippocampus-dependent memory in rats. *Behav. Brain Res.* 2004;155(1):77-84.
7. Hosseini M, Dastghaib SS, Rafatpanah H, et al. Nitric oxide contributes to learning and memory deficits observed in hypothyroid rats during neonatal and juvenile growth. *Clinics.* 2010;65(11):1175-1181.
8. Tan B, Bakkaloğlu U, Aşçıoğlu M, et al. Maternal l-thyroxine treatment during lactation affects learning and anxiety-like behaviors but not spatial memory in adult rat progeny. *Pharmacol. Rep.* 2021;73(2):454-463.
9. Nicholson JL, Altman J. The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of rat cerebellar cortex. I. Cell proliferation and differentiation. *Brain Res.* 1972;44(1):13-23.
10. Pavlides C, Westlind-Danielsson A, Nyborg H, et al. Neonatal hyperthyroidism disrupts hippocampal LTP and spatial learning. *Exp. Brain Res.* 1991;85(3):559-564.
11. Taşkın E, Artis AS, Bitiktas S, et al. Experimentally induced hyperthyroidism disrupts hippocampal long-

- term potentiation in adult rats. *Neuroendocrinology*. 2011;94(3):218-227.
12. Meinhold H, Campos-Barros A, Walzog B, et al. Effects of selenium and iodine deficiency on type I, type II and type III iodothyronine deiodinases and circulating thyroid hormones in the rat. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1993;101(2):87-93.
 13. Sur Ü, Erkekoğlu P, Koçer-Gümüşel B. Selenyum, Selenoproteinler ve Hashimoto Tiroiditi. *Fabad J. Pharm. Sci.* 2020;45(1):45-63.
 14. Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L, et al. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biol. Chem.* 2007;388(10):1053-1059.
 15. Schomburg L, Köhrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol. Nutr. & Food Res.* 2008;52(11):1235-1246.
 16. Howie A, Walker S, Åkesson B, et al. Thyroidal extracellular glutathione peroxidase: a potential regulator of thyroid-hormone synthesis. *Biochem. J.* 1995;308(3): 713-717.
 17. Abedelhaffez A, Hassan A. Brain derived neurotrophic factor and oxidative stress index in pups with developmental hypothyroidism: neuroprotective effects of selenium. *Acta Physiol. Hung.* 2013;100(2):197-210.
 18. Liu M-C, Xu Y, Chen Y-M, et al. The effect of sodium selenite on lead induced cognitive dysfunction. *Neurotoxicology*. 2013;36:82-88.
 19. Babür E, Tan B, Yousef M, et al. Deficiency but Not Supplementation of Selenium Impairs the Hippocampal Long-Term Potentiation and Hippocampus-Dependent Learning. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019;192(2):252-262.
 20. Bitiktaş S, Tan B, Batakçı M, et al. Effects of selenium treatment on 6 - n - propyl - 2 - thiouracil - induced impairment of long-term potentiation. *Neurosci. Res.* 2016;109:70-76.
 21. Vara H, Martínez B, Santos A, et al. Thyroid hormone regulates neurotransmitter release in neonatal rat hippocampus. *Neuroscience*. 2002;110(1):19-28.
 22. IBM Corp. IBM SPSS Statistics V21. Published online 2012.
 23. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat. Protoc.* 2006;1(2):848-858.
 24. Zhang L, Hernández VS, Medina-Pizarro M, et al. Maternal hyperthyroidism in rats impairs stress coping of adult offspring. *J. Neurosci. Res.* 2008;86(6):1306-1315.
 25. Bitiktaş S, Kandemir B, Tan B, et al. Adult-onset hyperthyroidism impairs spatial learning: possible involvement of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Neuroreport*. 2016;27(11):802-808.
 26. Valverde-R C, Orozco A, Solís-S JC, et al. Iodothyronine deiodinases: emerging clinical crossroads. *Cell. Endocrinol. Health and Disease*. 2014:365-377.