

İYOT METABOLİZMASI VE İYOT EKSİKLİĞİ HASTALIKLARI

Ece BÖBER, Atilla BÜYÜKGEBİZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi

SUMMARY

Iodine is a trace element present in human body. Its only confirmed role is in the synthesis of thyroid hormones. Consequently, iodine deficiency, if severe enough, will impair thyroid hormonogenesis.

Dietary iodine is absorbed from gastrointestinal tract and reached to blood. The mechanism of concentrating iodide by the thyroid cells, often called "the iodide pump", confers on the thyroid the ability to concentrate iodide to 20-40 times its levels in plasma under normal conditions. The renal clearance of iodide is about 35 ml/min in normal adults and is not influenced by the dietary intake of iodine.

When the physiologic requirements of iodine are not met in a given population, thyroid function abnormalities occur and when iodine deficiency is severe, endemic goiter and cretenism, decreased fertility rate and increased perinatal death and infant mortality exist. From a public health viewpoint, the most important complications of iodine deficiency are irreversible brain damage and mental retardation, which result from iodine deficiency and thyroid failure during fetal and early postnatal life.

Key words: *Iodine metabolism, iodine-deficiency disorders.*

ÖZET

İyot insan vücudunda bulunan bir eser elementtir. Tiroid hormonlarının sentezinde rol oynar. Bu nedenle eksikliğinde tiroidde hormon sentezi bozulur.

Diyetle alınan iyot gastrointestinal kanaldan absorbe edilerek kana karışır. İyotun tiroid hücreleri tarafından alınarak konsantre edilmesi "İyot Pompası" olarak adlandırılır; normal koşullarda tiroid iyodu plazma düzeyinin 20-40 katı kadar konsantre edebilmektedir. İyodun renal klirensi normal erişkinde 35 ml/dk olup diyetle alımdan etkilenmez.

Fizyolojik iyot ihtiyacının karşılanmadığı toplumlarda tiroid fonksiyon bozuklukları ve iyot eksikliği şiddetliyse endemik guatr ve kretenizm, azalmış fertilité, artmış perinatal ölüm ve infant mortalitesi meydana gelmektedir. İyot eksikliğinin toplum sağlığı açısından en önemli komplikasyonu fetal ve erken postnatal dönemdeki iyot eksikliği ve bunun yolaçtığı irreversible beyin hasarı ve mental retardasyondur.

Anahtar sözcükler: *İyot metabolizması, iyot eksikliği hastalıkları.*

Tiroid bezinin fonksiyonu iyodürü kandan çekip konsantre etmek ve onu periferik dokulara tiroid hormonları şeklinde geri vermektir. Tiroid hormonlarının normal miktarlarda formasyonu büyük ölçüde eksojen iyotun yeterli miktarlarda kullanılabilmesine bağlıdır. İyot eksikliği durumlarında iyotu muhafaza etmek için etkili mekanizmalar olmasına rağmen bunlar, iyot depolarının tükenmesini önlemede bütünüyle başarılı değildir. Bu durum sonuçta yetersiz hormon üretimine yolaçmaktadır.

İYOT METABOLİZMASI

İyot toprak, su ve havada bulunur. Deniz suyunda yaklaşık 50 µg/L, havada 0.7 µg/m³ toprakta ise bölgelere göre değişmek üzere 50-9000 µg/kg iyot vardır. Deniz ürünlerinde, et, süt, yumurta ve tahıllarda yüksek oranda bulunur. Normalde iyot dengesi besinler ve su gibi diyetel kaynaklardan sürdürülür. Ancak günümüzde iyot vücuda ilaçlar, tanısal araçlar, besinsel supplementler ve besin işleme endüstrisi tarafından iyot kullanılması sonucu olarak da alınmaktadır.

Diyetle günlük iyot alımının normal sınırlarını değerlendirmek çok zordur. Çünkü toprağın ve suyun iyot kontentine ve kültürel olarak yerleşmiş beslenme tercihlerine bağlı olarak tüm dünya yüzeyinde geniş farklılıklar gösterir. Hatta tek bir alanda dahi farklı kişiler arasında ve aynı kişide günden güne iyot alımında önemli varyasyonlar bulunur. Örneğin Amerika'nın birçok bölgesinde besinle günlük iyot alımı yaklaşık 500 µg olarak bulunurken karakteristik olarak iyotça zengin besinlerin büyük miktarlarda tüketildiği Japonya'da günlük alımı birkaç miligram kadar yüksek değerlere ulaşmaktadır. Batı Avrupa'da ise iyot alımı Amerika'dakinden çok daha düşük bulunmuştur (1).

Diyot en önemli iyot kaynağıdır. İyot barsaklardan hem inorganik hem organik olarak bağlanmış formlarda emilir. Organik olarak bağlanmış iyotun absorpsiyon hızı ve hangi formda emildiği belirsizdir fakat sonuçta inorganik iyot olarak kullanılabilir hale gelir. İyot gastrointestinal kanaldan hızlı ve etkili bir şekilde emilir ve dışkıyla az miktarda kaybedilir.

Vücutta iyot büyük ölçüde ekstrasellüler sıvıda yer almaktadır. Aynı zamanda eritrositlerin içinde de bulunur ve gastrointestinal kanalın lümen içi sıvılarında yoğunlaşmıştır. Özellikle tükürük ve mide sıvısında bulunur. İyot, tiroid bezi içine ekstrasellüler sıvıdan aktif transport yoluyla alınır. Plazma iyot konsantrasyonu normalde 10-15 µg/L'dir. Total vücut iyotunun çok küçük bir yüzdesi plazmada bulunur ve bu sürekli değişim halindedir. "İyot havuzu" da denilen ekstrasellüler sıvıdaki iyotun değişimi iki ana yolla olur:

1- Tiroid hücrelerine aktif transport

2- Böbrekler tarafından ekskresyon

Küçük miktarlarda iyot solunumdaki hava ve deri yoluyla da atılır ama bu önemsizdir (%1-2).

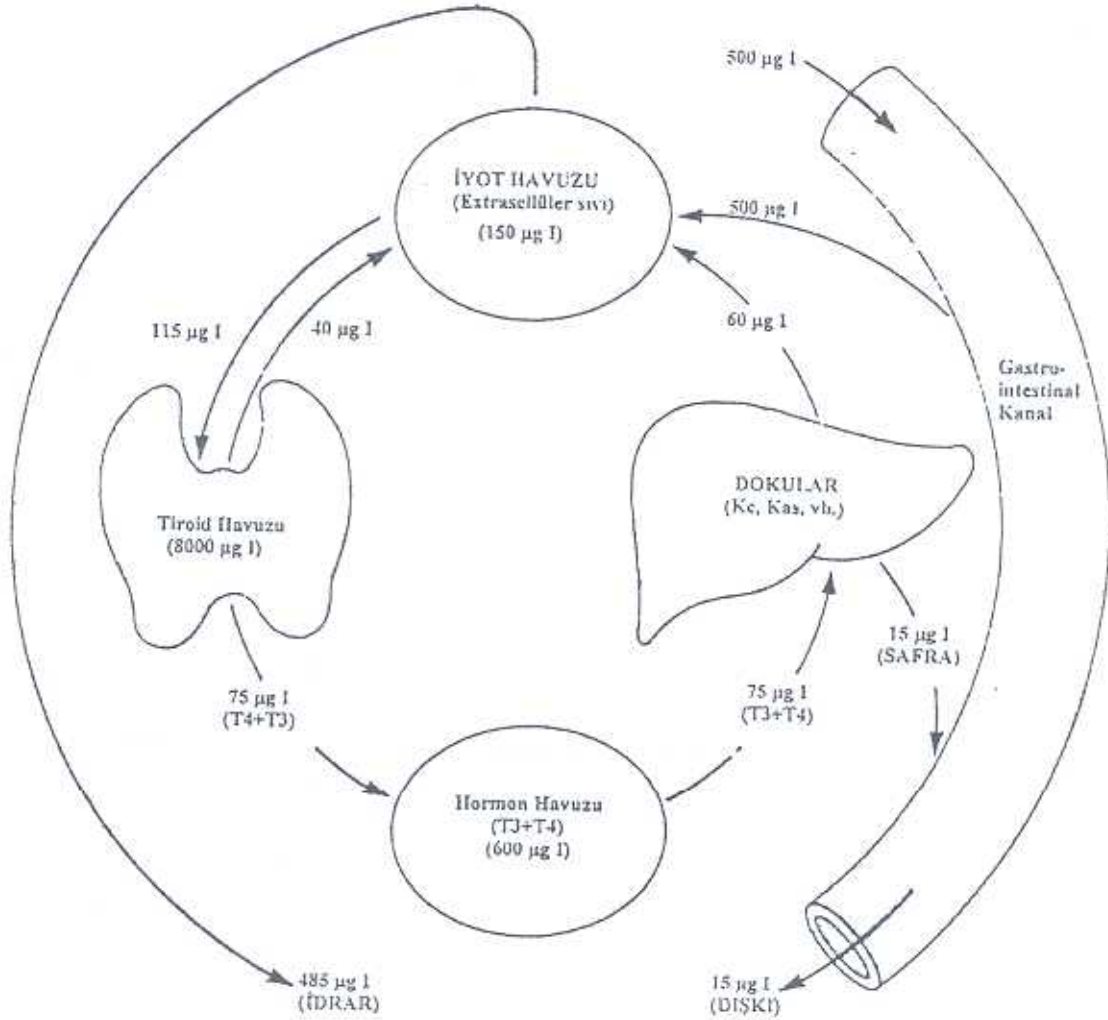
İyotun tiroid hücreleri tarafından konsantre edilme mekanizması "İyot Pompası" olarak adlandırılır. Bu pompa normal koşullar altında tiroide iyotun plazma seviyesinin 20-40 katı kadarını konsantre edebilme yeteneğini sağlar. Normal koşullarda iyodun tiroid klirensi 10-35 ml/dk'dır. İyodun tiroid bezi içine aktif transportu enerji gerektiren bir işlemdir. Biyokimyasala mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen Na-K-ATP'ase sistemi ile olmaktadır. Normalde tiroid follikül hücresi iyodun tiroid/serum oranını 30-40 civarında tutacak şekilde davranır. Diyetle düşük iyot alımında, bez TSH ile stimüle edildiğinde ve hormon sentezini bozan maddeler varlığında bu gradient artar.

İyodun erişkinlerdeki renal klirens hızı normalde 30-40 ml/dk'dır. İnsanlarda renal iyot klirens hızı klor veya diğer anyonların ekskresyonundan etkilenmez. Plazma iyot konsantrasyonunda da bağımsızdır. İdrar akım hızından minimal etkilenir. TSH gibi fizyolojik ajanlardan veya tiroidin iyot transportunu değiştiren ilaçlardan etkilenmez. Pasif olarak reabsorbe olan diğer üriner komponentlerde olduğu gibi iyodun da renal klirensi glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) değişikliklerle değişir. Yani GFR arttığında iyodun klirensi de artar, azaldığında klirens de azalır. Böylece böbrekler, anormal koşullar altında tiroid homeostazını sürdürmek için planlanan fizyolojik düzenlemelere katılmaksızın iyot metabolizmasının pasif katılımcısı olmaktadır. Normalde idrar yoluyla

günde yaklaşık 500 µg iyot atılır. Bu miktar ortalama diyetle günlük almıdan sadece biraz daha azdır. Bu da iyotun diğer yollardan olan kaybını yansıtır. Bunlar arasında gastrointestinal kanal en önemlisidir. Yaklaşık 12 µg iyot dışkıyla hergün kaydedilir. Nefroz ve diğer protenürik durumlarda, T3 (triiodotironin) ve T4 (tiroksin) idrarla, transport proteinleriyle beraber ekskrete edilirler. Kronik diyare ve bazı malabsorbsiyon durumlarında iyodun fekal kaybı aşırı olabilir. Bir de laktasyon yoluyla dikkate değer iyot kaybı

meydana gelebilir (1-7).

İyodun plazmada tiroid içine çekilmesi irreverzibil kayıp değildir. Çünkü sonuçta dolaşıma T3 ve T4 olarak sekrete edilmektedir. Bunların periferal deiyodinasyonu sonucunda ve ayrıca tiroidden kana direkt olarak (iyodür sızıntısı) iyot geri dönmektedir. Tiroid vücut iyodunun en büyük havuzunu içerir. Normal koşullarda ortalama 8000 µg çoğu aminoasit formunda iyot bez içinde bulunur ve bu iyot havuzu yavaş bir şekilde günde %1 devridaim olur (Şekil 1).



Şekil 1. İyot Metabolizması

İyodun Tiroid Fonksiyonları Üzerindeki Etkisi:

Tiroid follikül hücrelerinin fonksiyonu büyük ölçüde dolaşımdaki TSH ve iyot seviyeleri tarafından regüle edilir. TSH, iyodun trappingi ve tiroid hormon sentezine dek oluşan ara metabolizmanın birçok basamağını stimüle eder. Plazma iyodunun ortalama seviyesi de tiroid fonksiyonlarının kontrolünde önemlidir. İyot alımındaki fizyolojik orandaki varyasyonlar tiroid hücre membranının iyot trappingini değiştirir. Farmakolojik dozdaki iyot ise organifikasyonu, tiroglobulin sentezini ve hormon salınımını bloke eder (Wolff-Chaikoff etkisi) (1,8).

Kronik iyot eksikliği tiroide iyot depolarını azaltır ve günlük T4 üretimini düşürür. T4'ün kan düzeyindeki düşme TSH sekresyonunda artmaya, bu da artmış bez aktivitesi ve giderek tiroid bezinde hiperplaziye yol açar (Guatr). Tiroideki iyot pompasının etkinliği artar ve buna tiroideki iyodun daha hızlı devridaim olması eşlik eder. Bu durum radyoaktif iyot ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7,9,10).

İyodun Fötüs ve Yenidoğan Üzerindeki Etkisi:

İyot plasentadan kolayca geçer ya da aktif olarak transfer edilir. Maternal serum iyodu fetal tiroidin iyot depolarının oluşumu için tek kaynaktır. Tiroidin iyot depoları fetal hayatta progressif olarak artar. Genel popülasyonda iyot alımının 500 µg/gün'ün üzerinde olduğu bölgelerde yenidoğanın iyot deposu 300 µg'a ulaşmıştır. Oysa iyot alımının 50-70 µg/gün olduğu

Belçika'da bu miktar 80µg; hatta günlük alımın 20µg/gün'ün altında olduğu Polonya'da yenidoğan iyot deposu 40µg'dır. Yani yenidoğanın iyot deposu popülasyonun günlük iyot alımı ile ilişkilidir (3).

İyot eksikliği daha sonraki yıllarda iyot pompasının kronik stimülasyonu ile beze iyot alımını normal sınırlarda tutmaya çalışır ancak fetal tiroid dokusundaki biyokimyasal çalışmalar organifikasyon defekti, etkisizce iyodine olmuş tiroglobulin ve lizozomal fonksiyonlarla azalma olduğunu göstermiştir. Düşük iyot depoları, artmış T4 ihtiyacı, tiroid içindeki iyot depolarının artmış dönmür hızı, hormon sentez ve salınımindaki minör biyokimyasal anomaliler ile iyot yakalamadaki otoregülasyon işleminin matürasyonunun tam olamaması prematüre ve yenidoğan bebeklerin hem akut iyot aşırı alımına hem de iyot eksikliğine erişkinlerdekinden daha duyarlı olmalarına yol açmaktadır (1,3,7,8).

İYOT EKSİKLİĞİ HASTALIKLARI

"Guatr" tiroid bezinin boyutlarının patolojik olarak büyümesine verilen ad olup en yaygın nedeni iyot eksikliğidir. Eskiden iyot eksikliğinin sadece endemik guatr ve endemik kretenizm nedeni olduğu sanılırdı. Özellikle son 25 yılda popülasyondaki iyot eksikliğinin maternal ve fetal iyot eksikliğine yol açması ve bunun doğurduğu sağlık problemleri ve sosyal sonuçları daha iyi anlaşılmış ve İyot Eksikliği Hastalıkları (Iodine Deficiency Disorders) olarak adlandırılmıştır (9) (Tablo I).

Tablo I. İyot Eksikliği Hastalıkları

Görüldüğü Dönem	Hastalıklar
Fetus	Abortus Ölüdoğum Konjenital anomaliler Artmış perinatal mortalite Artmış bebek mortalitesi Nörolojik kretenizm Miksödemli kretenizm Psikomotor defektler
Yenidoğan	Yenidoğan guatırı Konjenital hipotiroidi
Çocuk ve Adölesan	Guatr Juvenil hipotiroidi Mental fonksiyon bozukluğu Fiziksel gelişme geriliği
Erişkin	Hipotiroidi Mental fonksiyon bozukluğu İyoda bağlı hipertiroidi
Tüm Yaşlar	Nükleer radyasyona artmış hassasiyet

Endemik Kretenizm: Hayvan deneylerinden elde edilen veriler, ağır iyot eksikliğinde fetusun gelişiminde görülen değişikliklerin hem anne, hem de fetusta meydana gelen hipotiroidi sonucu oluştuğunu göstermiştir. Maternal hipotiroidi özellikle gebeliğin ilk yarısında fetusun santral sinir sisteminin gelişmesini, nöroblastların bölünüp çoğalmalarını etkileyerek endemik kretenizmin nörolojik tipinin patogeneğinde önemli rol oynar. Fetus ve yenidoğandaki iyot eksikliği de insanda beyin gelişimi postnatal ikinci yılın sonuna dek çok hızlı olduğundan önemli mental fonksiyon bozuklukları ve zeka geriliğine yolaçar (7,9-15).

Endemik kretenizm günlük iyot alımının 25µg'ın altına düştüğü bölgelerde görülür. İki tipi vardır:

- 1. Nörolojik tip:** Zeka geriliği, ataksi, spastisite, spastik dipleji ve sağır-dilsizlik gibi nörolojik bulgular vardır. Klinik tablonun ağırlığı değişkendir. İzole sağır.-dilsizlik veya değişen derecelerde mental gerilikle giden

varyasyonlar vardır. Çin, Hindistan, Endonezya ve Okyanusya'nın yanısıra Güney Amerika'nın dağlık kesimlerinde görülür.

- 2. Miksödemli tip:** Mental geriliğin yanısıra cücelik ve miksödem bulguları ön plandadır. Özellikle Afrika'da Zaire'de görülür. Muhtemelen etiyojide iyot eksikliğinin yanısıra guatrojen besinlerin alımı da rol oynamaktadır (7,9,11-17).

Endemik Guatr: İyot eksikliğine bağlı guatr oranı yaşla birlikte artarak adölesan dönemde maksimuma ulaşır. Kızlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Okulçağı (6-12 yaş) çocuklardaki guatr oranının o bölgedeki iyot eksikliğinin iyi bir göstergesi olduğu bildirilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda iyot eksikliği bölgelerinde okul çocuklarının okul başarıları ve zeka düzeylerinin, iyot eksikliği olmayan bölgelerdeki kıyaslanabilir guruplara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (9,11,18).

Epidemiyoloji: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık dörte biri (1.5 milyar insan) iyot eksikliği bölgelerinde yaşamakta, dünya nüfusunun %4-5'i de iyot eksikliği hastalıklarından etkilenmiş durumdadır. Yapılan araştırmalar ülkemizde de endemik guatrın çok yaygın olduğunu göstermiş ve değişik bölgelerde %7 ile 30.5 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Bu duruma göre ülkemizde en az üç milyon insan iyot eksikliği olan bölgelerde yaşamaktadır (3,7,9,11,19-23).

Tanı: Bir popülasyonda ya da belirli bir bölgede yaşayanlarda iyot eksikliğini saptamada başlıca şu parametreler kullanılmaktadır:

- 1) Guatr oranının belirlenmesi: Guatr tiroid

bezinin boyutlarının patolojik olarak büyümesidir. DSÖ kriterlerine göre tiroid bezinin lateral lobları, muayene edilen kişinin baş parmağının distal falanksını geçecek şekilde büyümüşse guatr olarak kabul edilmektedir. Ultrasonografi ile saptanan tiroid bezi boyutları genellikle daha küçük olsa da populasyon çalışmalarında yaygın kullanımı zordur. Guatr oranı yaşla artmakta ve kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Okul çağı çocuklarında (6-12 yaş) %5'den fazla guatr saptanması ve bölgede endemik iyot eksikliği olduğunu gösterir (6,9,24).

- 2) İdrarda iyot ekskresyonunun ölçümü: Ölçüm 24 saatlik idrarda yapılmalıdır. Bu nedenle populasyon çalışmalarında toplumu temsil eden seçilmiş 40 kişilik denek grubu üzerinde uygulanmaktadır. Günlük iyot atılımının 100µg/L'nin altında olması endemik iyot eksikliğini gösterir.
- 3) Serum T4 ve TSH düzeylerinin ölçümü: Özellikle TSH ölçümü yenidoğan ve gebe kadınlarda önemlidir. Yenidoğanların %3'ünden fazlasında TSH >5mIU/L olması iyot eksikliğinin göstergesidir. İyot eksikliği bölgelerinde yenidoğanlarda geçici hipotiroidi durumuna sıklıkla rastlanmakta olup bu durum tarama testlerinde TSH yüksekliği ve buna bağlı geri çağırma oranının artmasıyla belirmektedir. İlimh iyot eksikliği bölgesi olan Belçika'da özellikle prematürelde geçici hipotiroidi görülme sıklığı yüksek olup (%20) bunlara 40µg/gün iyot verilmesi ile durumun

düzeltilmiş saptanmıştır (3,25,26).

İyot gereksinimi ve etkileyen faktörler

Besinlerle alınan iyot toprağın iyot içeriğine ve toplumun beslenme alışkanlıklarına göre değişmektedir. Pişirme, yiyeceklerin iyot içeriğini azaltır. Protein-enerji malnutrisyonunda emilim bozulmaktadır. Günlük iyot gereksinimi ortalama 100-150 µg'dır. Gebelik ve laktasyonda ihtiyaç artar. Ayrıca diyetle guatrojenlerin varlığında günlük alım 200-300 µg'ın üzerinde olmalıdır (9). Guatrojenler iyodun tiroid bezi içine aktif transportunu kompetitif inhibisyonla bozarak guatr ve hipotiroidiye yolaçarlar. Bunlar bazı anyonlar (bromid, nitrit, tiyosiyanat, perklorat, tagnesyum), katyonlar (kobalt, arsenik, lityum) ilaçlar (tionamidler, aminosalisilik asit, aminoglutetimid, fenilbutazon) ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde çokça tüketilen bazı sebzelerdir (manyoka kökü, soya fasulyesi, bambu filizi, tatlı patates, karalahana vb...). Bu sebzeler siyanojenik glikozidler içerir ve hidrolize olduklarında açığa çıkan siyanid vücutta tiyosiyanata dönüşür (1,7,9). Son çalışmalar selenyumun T4'ü T3'e dönüştürmekten sorumlu enzimlerden birinin temel elemanı olduğunu ve bu nedenle selenyum eksikliğinin iyot eksikliği sonuçlarını ağırlaştırdığını göstermiştir (27,28).

İyot Eksikliğinin Giderilmesi

İyotlu Tuz: Hafif iyot eksikliği bölgelerinde yararlıdır. İlk kez İsviçre'de, daha sonra Orta ve Güney Amerika, Çin ve Finlandiya'da kullanılmıştır. Topluma maliyeti ucuzdur ancak üretim, kalitenin devamı ve uzak çevrelere ulaştırılmasında güçlük vardır.

İyotlu Yağ: Ağır iyot eksikliği bölgeleri ile ulaşımı güç bölgelerde başarıyla kullanılmaktadır. Tek bir enjeksiyonla iyot eksikliğini 4 yıl süreyle düzeltmektedir. 40 yaşına kadar olan kadınlar ile 20 yaş altı erkeklere önerilmektedir. Kullanılan preparat 480mg/ml iyot içeren haşhaş tohumu yağıdır. Dünyada kitle tedavi programlarıyla 20 milyondan fazla enjeksiyon yapılmıştır. Oral iyotlu yağ veriliminin de enjeksiyonun yarı süresi kadar etkili olduğu bildirilmişse de kitle uygulama sonuçları yoktur.

İyot Fazlalığı: Japonya'da yapılan çalışmalarda diyetle yüksek iyot alımının diffüz ve toksik noduler guatr insidensini azalttığı; Graves ve Hashimoto hastalığının insidensini değiştirmediği ancak otoimmün tiroid hastalıklarında beliren hipotiroidiyi indüklediği ve tionamid ilaçların etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir. İyot profilaksisi uygulanan bölgelerde hipertiroidi insidensinin özellikle ileri yaşta arttığı gösterildiğinden profilaksi 40 yaşın üstüne önerilmemektedir (8,9,29).

KAYNAKLAR

1. Larsen PR, Ingbar SH, Iodine metabolism: Synthesis, secretion and metabolism of thyroid hormones. In: Wilson JD, Foster DW eds. Williams Textbook of Endocrinology, 8th edition. Philadelphia: W.B. Saunders 1992; 360-374.
2. Foley T, Malvaux P, Blizzard R, Thyroid Disease. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ eds. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence, fourth edition. Illinois: CC Thomas Publisher 1994; 480-487.
3. Delange F, Fisher DA, The Thyroid Gland. In: Brook CGD ed. Clinical Paediatric Endocrinology, third edition. Oxford: Blackwell Science Ltd 1995; 397-419.
4. Fort PF, Brown RS, Thyroid Disorders in Infancy. In: Lifshitz F ed. Pediatric Endocrinology, third edition. New-York: Marcel Dekker Inc 1996; 369-379.
5. Boyages SC. Iodine Deficiency Disorders. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 587-591.
6. Dallas JS, Foley TP, Thyromegaly. In: Lifshitz F ed. Pediatric Endocrinology, third edition. New-York: Marcel Dekker Inc 1996; 383-389.
7. Delange FM, Ermans AM, Iodine Deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD eds. Werner and Ingbar's The Thyroid, 7th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996; 296-312.
8. Roti E, Vagenakis AG, Effect of Excess Iodide: Clinical Aspects. In: Braverman LE, Utiger RD eds. Werner and Ingbar's The Thyroid, 7th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996; 316-324.
9. Trace Elements in Human Nutrition and Health. Geneva WHO publ 1996; 49-62.
10. McMichael AJ, Potter JT, Hetzel BS. Iodine Deficiency, Thyroid Function and Reproductive Failure. In: Stanbury JB, Hetzel BS eds. Endemic Goiter and Endemic Cretenism. New-York. Wiley, 1980; 445-460.
11. Mavi E, Dancan Ş. İyot ve Çocuklukta Önemi. Ege Pediatri Bülteni 1997; 4; 85-89.
12. Şimşek E, Yordam N. İyot Eksikliği, İyot Eksikliğine Bağlı Hastalıklar ve Profilaksinin Önemi Katkı Pediatri Dergisi 1995; 3; 447-459.
13. Escobar RF, Pastor R, Mallol J et al. Effects of

- maternal iodine deficiency on the L-thyroxine and 3,5,3-triiodo-L-thyroxine contents of rat embryonic tissues before and after onset of fetal thyroid function. *Endocrinology* 1986; 118; 1259-1265.
14. Phorah POD, Connolly KJ, Ekins RP et al. Maternal thyroid hormone levels in pregnancy and subsequent cognitive and motor performance of children. *Clin Endocrinol* 1984; 21; 265-270.
 15. Lamberg B. Iodine deficiency disorders and endemic goiter. *Eur j Clin Nutr* 1993; 47;1-8.
 16. Hetzel BS, Potter BJ, Dulberg EM. The iodine deficiency disorders: nature, pathogenesis and epidemiology. *World review of nutrition and diet* 1990; 62; 59-119.
 17. Delange F. The Disorders Induced by Iodine Deficiency. *Thyroid* 1994; 4; 107-128.
 18. Boyages SC, Halpern JP, Maberly GF et al. A comparative study of neurological and myxedematous endemic cretenism in Western China. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67; 1262-1271.
 19. Kurtoğlu S. İyot eksikliği sorununun değerlendirilmesi ve çözüm yolları. *Türk Pediatri Arşivi* 1977; 32; 4-13.
 20. Koloğlu S. Türkiye'de endemik guatr. *Elif Matbaacılık*, Ankara, 1984.
 21. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Türkiye'de endemik guatr. *Emek Matbaacılık*, İstanbul, 1989.
 22. Mavi E, Kendir G. Toplum sağlığında endemik guatrın önemi. *Çağdaş Pratisyen* 1980; 4; 6-7.
 23. Hatemi H, Urgancıoğlu İ. Türkiye'de Tiroid Sorunları. *Sindrom* 1991; 10; 7-12.
 24. Büyükgebiz A, Ören H, Eroğlu Y, Şen A, Özdamar F, Yenici O. İzmir'de konjenital hipotiroidi taraması. *Dokuz Eylül Ü Tıp Fak Dergisi* 1994; 8; 86-90.
 25. Delange F, Benker G, Caron Ph et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 1997; 136; 180-187.
 26. Gliener D, Delange F, Laborerurur I et al. Maternal and Neonatal Thyroid Function at Birth in an area of Marginally Low Iodine Intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75; 800-805.
 27. Corvilain B, Contempre B, Longambe AO et al. Selenium and the thyroid. How the relationship was established. *Am J Clin Nutr* 1993; 57; 2445-2485.
 28. Contempre B, Dumont JE, Bebe N et al. Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73; 213-215.
 29. Mu L, Derun L, Chengyi Q et al. Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake. *Lancet* 1987, 1; 257-259.