

تأثیر نمک یددار بر هورمونهای تیروئید، ید ادرار و درجه گواتر در منطقه شهریار

لیدا نوایی، دکتر فرید فتاحی، ماه طلعت نفرآبادی، دکتر فریدون عزیزی

چکیده: در بررسی قبلی ما در سال ۱۳۶۲، گواتر بصورت فرابومی (هیپراندمیک) در شهریار وجود داشت. با توجه به اینکه ۱۲ سال است نمک یددار در این منطقه توزیع شده، این بررسی جهت تأثیر نمک یددار بر هورمونهای تیروئید، ید دفعی ادرار و درجه گواتر در سال ۱۳۷۴ در منطقه شهریار انجام گردید. ۳۱۶۴ نفر شامل ۵۸٪ زن و ۴۲٪ مرد از طریق نمونه‌گیری تصادفی در منطقه شهریار انتخاب شدند. درجات گواتر بر اساس طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت، سنجش ید ادرار با روش هضم و اندازه‌گیری هورمون‌ها با کیت‌های تجاری انجام گردید. نتایج با یافته‌های سال ۱۳۶۲ مقایسه شد. شیوع گواتر در سالهای ۶۲ و ۷۴ بترتیب در مردان ۵۰ و ۴۰٪، در زنان ۷۰ و ۵۱٪ و در کل جامعه ۶۰ و ۴۷٪ بود. این کاهش در هر سه مورد معنی‌دار ($P < 0/001$) بود. کاهش شیوع گواتر بخصوص در سنین پایین مشاهده شد، بترتیب برای سالهای ۶۲ و ۷۴، کمتر از ۶ ساله ۲۳ در مقابل ۷٪؛ ۶ تا ۱۲ ساله ۸۲ در مقابل ۴۶٪؛ و ۱۳ تا ۱۸ ساله ۷۸ در مقابل ۶۶٪ بود ($P < 0/001$). میانگین ید دفعی ادرار قبل و پس از مصرف نمک یددار $6/5 \pm 7/6$ و $11/8 \pm 13/1 \mu\text{g/dL}$ ($P < 0/001$) بود. در بررسی سال ۱۳۶۲، ۴۷/۵٪ افراد مورد بررسی ید ادرار در حد ۲ تا ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر داشتند، در حالی که در بررسی سال ۱۳۷۴ میزان ید ادرار در ۶۵٪ افراد مورد بررسی بین ۱۰ تا ۲۵ میکروگرم در دسی‌لیتر بوده است. میانگین هورمون‌ها قبل و بعد از مصرف نمک یددار بترتیب عبارت بودند از T_4 معادل $9/2 \pm 1/1$ در مقابل $9/3 \pm 1/9 \mu\text{g/dL}$ (NS)، T_3 معادل 142 ± 30 در مقابل $154 \pm 42 \text{ ng/dL}$ ($P < 0/001$) و TSH معادل $1/8 \pm 1/1$ در مقابل $1/5 \pm 1/3 \mu\text{U/mL}$ ($P < 0/001$)، و در سال ۱۳۶۲، ۱/۵٪ افراد مورد بررسی در سال ۱۳۶۲ و ۴/۵٪ در سال ۱۳۷۴ بیشتر از $12/5 \mu\text{g/dL}$ داشتند. T_3 بیشتر از 200 ng/dl در افراد مورد بررسی قبل و بعد از مصرف نمک یددار ۰/۴ و ۱/۱۵٪ بود. TSH بالاتر از $5 \mu\text{U/ml}$ در سال ۱۳۶۲، ۰/۶٪ و در سال ۱۳۷۴ در ۱/۹٪ افراد مورد بررسی دیده شد. موارد مثبت آنتی‌بادیهای ضد تیروئید تغییر نیافت. تعداد افراد مبتلا به کم‌کاری و پرکاری تیروئید قابل اهمیت نبود. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که مصرف نمک یددار سبب کاهش شیوع گواتر بویژه در سنین پایین و افزایش دفع ادراری ید شده است. همچنین نتایج نشان می‌دهد که مصرف نمک یددار به میزان 40 ppm در این منطقه عوارض جانبی زیانباری به دنبال ندارد.

کلیدواژگان: گواتر، کمبود ید، نمک یددار، تیروئید

مقدمه

میلیون نفر از مردم جهان و از جمله ایران را در معرض خطر قرار داده است.^۱ حدود ۲۰ میلیون نفر از مردم کشور ما در معرض کمبود ید (کمبود خفیف تا شدید ید) قرار دارند.^۲ در برخی از نواحی کوهستانی اطراف تهران، عوارض شدید کمبود ید از

اختلالات ناشی از کمبود ید سلامت بیش از ۸۰۰

و عیار سرمی پادتنهای ضد تیروئید (Anti M) و (Anti Tg) با روش مهار هم‌آگلوتیناسیون گویچه‌های قرمز با کیت‌های Wellcome در آزمایشگاه هورمون‌شناسی بیمارستان طالقانی انجام شد. میزان ید ادرار با استفاده از روش هضمⁱ در آزمایشگاه رفرانس دانشگاه علوم پزشکی ایران اندازه‌گیری شد. ^v اطلاعات بدست آمده در این بررسی با داده‌های مربوط به سال ۱۳۶۲ مقایسه گردید. در این مطالعه برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون t و ANOVA و برای مقایسه متغیرهای کیفی از مجذور خیⁱⁱ استفاده گردید.

نتایج

مقایسه نتایج حاصل از بررسی شیوع گواتر بیانگر کاهش قابل ملاحظه گواتر در زنان، مردان و به طور کلی در ساکنان منطقه شهریار در طی ۱۲ سال می‌باشد. این نتایج در نمودار (۱) مشاهده می‌شود. شیوع گواتر در سالهای ۶۲ و ۷۲ به ترتیب در مردان ۵۰ و ۴۰٪، در زنان: ۷۰ و ۵۱٪، و در کل جامعه ۶۰ و ۴۷٪ بود. کاهش شیوع گواتر در زنان، مردان و کل افراد مورد بررسی با ($P < 0.001$) معنی‌دار بود.

شیوع گواتر در گروه‌های مختلف سنی نیز به طور محسوس کاهش یافته است. این کاهش بخصوص در گروه سنی ۱۲-۶ سال که بیشترین تأثیر نمک یددار در آنان است، دیده می‌شود. شیوع گواتر در این گروه سنی به طور تقریبی به نصف تقلیل یافته، از ۸۲٪ به ۴۶٪ رسید. در دیگر گروه‌ها به ترتیب برای سالهای ۶۲ و ۷۴، کمتر از ۶ سال: ۲۳، ۷ و ۱۳ تا ۱۸ سال: ۷۸ و ۶۶٪ بود. کاهش شیوع گواتر

جمله عقب‌ماندگی رشد، اختلال شنوایی و کاهش ضریب هوشی در برخی از مبتلایان گزارش شده است.^۲ خوشبختانه در سالهای اخیر توجه خاصی به پیشگیری از اختلالاتی کمبود ید در ایران صورت گرفته است.^۴ پس از تشکیل کمیته کشوری در سال ۱۳۶۸، تهیه و توزیع نمک یددار به عنوان راهکار اصلی مبارزه با اختلالات ناشی از کمبود ید انتخاب و به مرحله عمل درآمد است.^۵ در حال حاضر افزودن ۴۰ گاما (۴۰PPm) ید بصورت یدات پتاسیم مورد تأیید کمیته کشوری قرار گرفته است. با توجه به تولید و توزیع نمک یددار و افزایش مصرف آن در سالهای اخیر، و با عنایت به اینکه مطالعات اولیه، قبل از توزیع نمک یددار در منطقه شهریار در سال ۱۳۶۲ انجام شده بود، این بررسی در منطقه شهریار، صورت گرفت تا میزان کفایت ید مصرفی، اثر آن بر کاهش شیوع و شدت گواتر، میزان ید ادرار، هورمونهای تیروئید و آنتی‌بادیهای ضد تیروئید مشخص گردد.

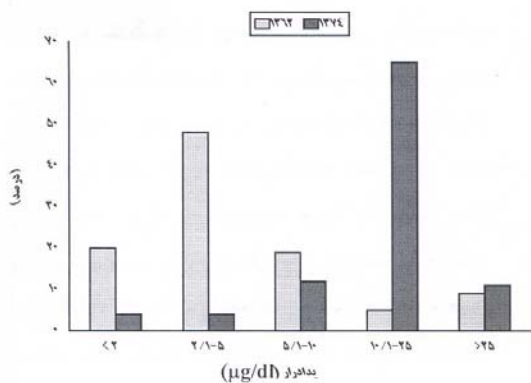
مواد و روشها

۳۱۶۴ نفر، ۱۳۲۱ مرد (۴۲٪) و ۱۸۴۳ زن (۵۸٪) از ۶۶۶ خانوار در ۴۸ روستای شهریار با استفاده از روش تصادفی انتخاب شدند. در خانه‌های بهداشت ابتدا پرسشنامه مربوط به خانواده تکمیل گردید. سپس معاینه بالینی جهت تعیین درجه گواتر، نمونه‌گیری ادرار به منظور تعیین میزان ید دفعی ادرار و نمونه‌گیری خون جهت اندازه‌گیری غلظت هورمونهای تیروئید به عمل آمد. طبقه‌بندی گواتر بر اساس تقسیم‌بندی سازمان جهانی بهداشت^۶ توسط پزشک متخصص غدد درون‌ریز انجام شد. در نمونه سرم گرفته شده، غلظت سرمی T_3 ، T_4 به روش RIA و TSH به روش IRMA و با کیت‌های تجاری امرشام

i- Digestion

ii - Chisquare

گواتر درجه 1a از ۲۱٪ به ۱۶/۷٪ کاهش یافته و گواتر درجه 1b از ۳۲٪ به ۱۸/۵٪ رسیده است. شیوع گواترهای درجه ۲ و ۳ در سالهای ۱۳۶۲ و ۱۳۷۴ به ترتیب ۷ و ۱۱/۴٪ و ۱ و ۰/۳٪ بود. تغییرات شدت گواتر از نظر آماری با $P < 0/001$ معنی دار است. یافته‌های غلظت ید دفعی ادرار مؤید افزایش قابل ملاحظه ید ادرار در طی این ۱۲ سال می‌باشد. در بررسی سال ۱۳۶۲، ۴۷/۵٪ افراد مورد بررسی ید ادرار در حد ۲ تا ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر داشتند، در حالی که در بررسی سال ۱۳۷۴ میزان ید ادرار ۶۵٪ افراد مورد بررسی بین ۱۰ تا ۲۵ میکروگرم در دسی‌لیتر می‌باشد. در سال ۱۳۷۴ در کمتر از ۱۰٪ افراد غلظت ید ادرار پایین‌تر از ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر بود. نتایج حاصل از بررسی سال ۱۳۷۴ با نتایج بدست آمده از بررسی انجام شده در سال ۱۳۶۲ در نمودار (۳) آورده شده است.

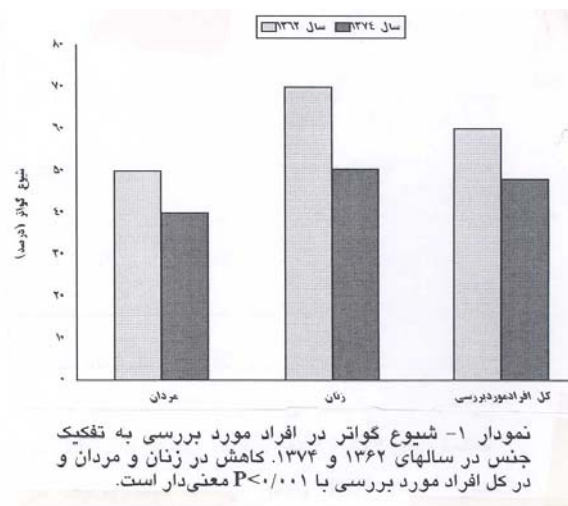


نمودار ۳- مقایسه ید ادرار در افراد مورد بررسی در سالهای ۱۳۶۲ و ۱۳۷۴

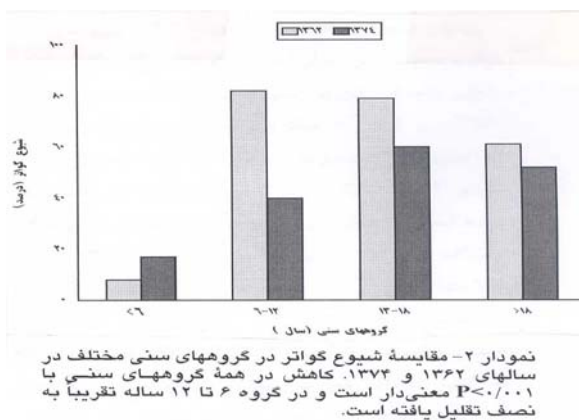
نمودار ۳- مقایسه ید ادرار در افراد مورد بررسی در سالهای ۱۳۶۲ و ۱۳۷۴

میانگین ید ادرار دفع شده در سال ۱۳۶۲ معادل $7/6 \pm 6/5$ میکروگرم در دسی‌لیتر بوده که در سال ۱۳۷۴ به $18/5 \pm 13/1$ میکروگرم در دسی‌لیتر افزایش یافته است. این افزایش از نظر آماری معنی دار است ($P < 0/001$).

در کلیه گروههای سنی با ($P < 0/001$) از نظر آماری معنی دار بود. (نمودار ۲)



نمودار ۱- شیوع گواتر در افراد مورد بررسی به تفکیک جنس در سالهای ۱۳۶۲ و ۱۳۷۴. کاهش در زنان و مردان و در کل افراد مورد بررسی با $P < 0/001$ معنی دار است.



نمودار ۲- مقایسه شیوع گواتر در گروههای سنی مختلف در سالهای ۱۳۶۲ و ۱۳۷۴. کاهش در همه گروههای سنی با $P < 0/001$ معنی دار است و در گروه ۶ تا ۱۲ ساله تقریباً به نصف تقلیل یافته است.

از نظر تغییر درجات مختلف گواتر در طی این ۱۲ سال، نتایج بررسی نشان داد که درصد افراد سالم بدون گواتر به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته و از ۳۹٪ در سال ۱۳۶۲ به ۵۳٪ در سال ۱۳۷۴ رسید.

مقایسه آزمونهای هورمونی تیروئید بیانگر افزایش T_3 و TSH در سال ۱۳۷۴ در مقایسه با سال ۱۳۶۲ می باشد (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین هورمونهای T_4 ، T_3 و TSH در افراد مورد بررسی در سالهای ۱۳۶۲ و ۱۳۷۴

سال بررسی	T_4 (μg/dl)	T_3 (ng/dl)	TSH (μU/ml)
۱۳۶۲	۹/۲±۱/۱	۱۴۲±۳۰	۱/۸±۱/۱
۱۳۷۴	۹/۳±۱/۹	۱۵۴±۴۲	۱/۵±۱/۳
P value	NS	<۰/۰۰۱	<۰/۰۱

مقایسه موارد پرکاری و کمکاری تیروئید نشان می دهد که در بررسی سال ۱۳۶۲ یک نفر و در مطالعه سال ۱۳۷۴، ۶ نفر سابقه پرکاری داشته اند. در سال ۱۳۶۲، TSH بالاتر از ۱۰ میکرویونیت در میلی لیتر وجود نداشته و ۶ مورد TSH بین ۵ تا ۱۰ میکرویونیت در میلی لیتر داشته اند که فاقد علائم بالینی بوده اند. در بررسی سال ۱۳۷۴ دو مورد داری TSH بین ۵ تا ۱۰ میکرویونیت در میلی لیتر بوده اند که بدون علامت بوده و یک فرد نیز بدون علامت دارای TSH بالاتر از ۴۲ میکرویونیت در میلی لیتر بوده است. از نظر موارد پرکاری و کمکاری تیروئید اختلاف معنی داری بین سالهای ۱۳۶۲ و ۱۳۷۴ وجود نداشت.

مقایسه نتایج حاصل از بررسی پادتنهای ضد تیروئید در سالهای ۱۳۶۲ و ۱۳۷۴ نشان داد که نه تنها تعداد موارد مثبت پادتنهای ضد تیروئید افزایش نیافته، بلکه عیار موارد مثبت نیز به طور نسبتاً معادلی در بین دو بررسی باقی مانده است.

بحث

نتایج بدست آمده از این بررسی، کاهش شیوع گواتر در زنان و مردان خانوارهای ساکن شهریار را در سال ۱۳۷۴ در مقایسه با سال ۱۳۶۲ نشان داد.

کاهش شیوع گواتر در هر دو جنس بویژه در سنین پایین مشاهده شد. اگرچه افزایش چشمگیری در میزان ید ادرار دیده شد، پادتنهای ضد تیروئید افزایش قابل اهمیتی را نشان ندادند. همچنین افزایش مختصر T_3 و کاهش مختصر TSH در مقایسه با قبل از مصرف نمک یددار مشاهده شد، ولی موارد کمکاری و پرکاری تیروئید تفاوت قابل توجهی را در دو بررسی نشان نداد.

مصرف نسبتاً فراگیر نمک یددار، سبب کاهش قابل توجه شیوع گواتر در منطقه شهریار شده، ولی درصد افراد دارای گواتر هنوز بالا است. علت این امر عدم مصرف طولانی مدت نمک یددار در جامعه مورد مطالعه می باشد. گزارشهای وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی نشان می دهد که از سال ۱۳۷۳ به بعد بیش از نیمی از جامعه نمک یددار مصرف کرده اند. هر قدر که مدت مصرف نمک یددار در جامعه بیشتر باشد از شدت و شیوع گواتر در سنین جوانی بخصوص گروه ۱۲-۶ ساله کاسته می شود، ولی شیوع و شدت گواتر در سنین بعد از بلوغ ممکن است تا دو دهه همچنان قابل توجه باشد و تغییری نکند. گواتر در گروه سنی بعد از بلوغ اغلب اتونوم شده، و با تجویز و مصرف ید کافی در جیره غذایی تغییری در وضعیت آن حاصل نمی گردد.^۸ در طی این ۱۲ سال درجات مختلف گواتر نیز دچار تغییر شدند، به طوری که بیشترین انواع شایع را گواترهای کوچکتر تشکیل می دهند، که این نیز مشابه یافته های سایر متخصصان در کشورهای صنعتی و در حال رشد می باشد.^۹ به طور مثال در بررسی حاضر در گروه سنی ۱۲-۶ ساله ۵۴٪ افراد فاقد گواتر و ۲۲٪ گواتر درجه 1b داشتند، در حالی که در ۱۲ سال قبل در همین گروه سنی ۵۶٪ افراد گواتر 1b داشته و افراد سالم نیز ۲۰٪ بودند.

TSH سرم نیز کاهش اندک و معنی‌داری پیدا کرده است.

با توجه به یافته‌های پژوهشگران مختلف با شروع مصرف نمک یددار در جوامع دارای کمبود ید شیوع پرکاری تیروئید برای مدتی افزایش می‌یابد. این افزایش تابع مستقیم میزان ید مصرفی در نمک یددار و شدت کمبود ید قبلی در جامعه مورد بررسی می‌باشد.^{۸،۱۲} در بررسی سال ۱۳۶۲ فقط یک مورد پرکاری تیروئید و در بررسی سال ۱۳۷۴، ۶ مورد پرکاری تیروئید مشاهده گردید که از نظر آماری فاقد ارزش می‌باشد.

از نظر کاهش یا افزایش شیوع ایجاد پادتن بر ضد نسوج مختلف غده تیروئید (آنتی Tg و آنتی M) گزارش‌های مختلفی وجود دارد. در مطالعه بوکین و کوتراس افزایش قابل توجهی (۴۳٪) در پادتنهای ضد تیروئید در افراد دچار کمبود ید پس از تجویز ید روغنی اتفاق افتاد.^{۱۳} در حالی که کوچوپیلای^{۱۴} و نوبل^{۱۵} با تزریق محلول ید روغنی افزایش عیار و شیوع پادتنهای ضد تیروئید را در افراد مورد مطالعه مشاهده نمودند. در بررسی کنونی مصرف نمک یددار به مدت ۱۲ سال، با وجود افزایش ید ادرار به ۲/۵ برابر قبل از مداخله، سبب افزایش شیوع و عیار پادتنهای ضد تیروئید نگردید.

میزان ید در نمک یددار در کشور ما معادل ۴۰ PPM و بصورت یدات پتاسیم می‌باشد. میزان ید در نمک یددار در کشورهای مختلف بسیار متفاوت بوده، و ۱۰ PPM تا ۸۰ PPM متفاوت می‌باشد.^{۱۶} هر اندازه که میزان ید در نمک افزایش یابد احتمال بروز پرکاری تیروئید بیشتر می‌شود و با مقدار معادل ۱۰۰ PPM و بالاتر شیوع آن در جامعه و بخصوص در نواحی دچار کمبود ید بسیار افزایش می‌یابد.^{۱۲} این شیوع پرکاری تیروئید از ۳-۶ ماه بعد از شروع مصرف نمک یددار در اجتماع شروع شده و تا ۵ سال

ید ادرار در پی دریافت نمک یددار همانند بررسی‌های دیگران افزایش داشته است.^{۱۰} در بررسی سال ۱۳۶۲ در مجموع ۸۵٪ افراد مورد بررسی دفع ید ادرار کمتر از ۱۰ میکروگرم در دسی‌لیتر داشته‌اند که رقمی کمتر از حد مطلوب است و ۶۷٪ افراد دفع ید ادراری کمتر از ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر داشتند که معادل کمبود ید متوسط تا شدید می‌باشد. در حالی که در سال ۱۳۷۴ در مجموع ۷۸٪ افراد مورد بررسی دفع ید ادرار بالاتر از ۱۰ میکروگرم در دسی‌لیتر داشتند که دال بر افزایش قابل ملاحظه و قابل قبول ید ادرار در اثر مصرف کافی ید خوراکی در نمک یددار می‌باشد که مشابه آن در تحقیق «لابرگ» گزارش شده است.^{۱۱} متوسط ید ادرار در طی ۱۲ سال مصرف نمک یددار به بیش از ۲/۵ برابر افزایش یافته است. از آنجا که میانه ید ادرار بیشتر از ۱۰ میکروگرم در دسی‌لیتر است و کمتر از ۱۰٪ افراد دارای ید ادرار پایین‌تر از ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر هستند، بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت، منطقه شهریار در سال ۱۳۷۴ منطقه عاری از اختلالات ناشی از کمبود ید^۱ بوده و برنامه یدرسانی کفایت داشته است. وسعت انحراف معیار در مقایسه با میانگین ید ادرار نشان می‌دهد که هنوز مقدار مصرف نمک یددار در جامعه مورد بررسی همگون و یکنواخت نیست.

آزمونهای هورمونی تیروئید در طی دو بررسی تغییر چندانی نکرده است. هر چند که به مقدار کمی سطح T₃ سرم افراد مورد بررسی افزایش یافته است، ولی تمام این افراد، بجز ۶ نفر، تیروئید درستکار داشته‌اند. افزایش T₃ در اثر مصرف نمک یددار اغلب موقت و گذرا است و در طی چند سال با کاهش شیوع گواتر به حد طبیعی خواهد رسید. متوسط

سیاسگزاری

بودجه این طرح پژوهشی توسط مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم تأمین شده است. نگارندگان از مسئولان و کارکنان آزمایشگاه فرانس دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، کارکنان و بهورزان شبکه بهداشت و درمان شهریار و رباط کریم در اجرای پژوهش تشکر و قدردانی می کنند.

و گاه تا ۱۰ سال بعد همچنان ادامه دارد.^{۱۲} با مصرف نمک یددار به میزان ۱۰۰PPm ید در نمک عارضه پرکاری تیروئید همچنان در جامعه باقی مانده و مصرف این مقدار ید در نمک توصیه نمی گردد. با توصیه سازمان جهانی بهداشت مقدار ۴۰-۲۰PPm ید در نمک جهت مصرف بصورت فراگیر در بیشتر کشورهای دنیا مورد تأیید قرار گرفته است.^{۱۷} نتیجه این بررسی مؤثر بودن برنامه کشوری مبارزه با کمبود ید در بخشی از میهن اسلامی را نشان می دهد. کفایت ید رسانی، عدم وجود عوارض نامطلوب در عملکرد تیروئید و فقدان افزایش پادتنهای ضد تیروئید برای طراحان و مجریان برنامه امیدوارکننده و برای افراد جامعه اطمینان بخش است.

Reference

- Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB. The prevention and control of iodine deficiency disorders. Elsevier publ. New York, 1987.
- Azizi F, Kimiagar M, Nafarabadi M, Yassai M. Current status of iodine deficiency disorders in the Islamic Republic of Iran. *EMR Health Surv J*. 1990; 8:23-26.
- کیمیاگر م، میرسعیدقاضی ع، نفرآبادی م و همکاران. تأخیر رشد، شیوع گواتر و کم کاری تیروئید در دانش آموزان مدارس حومه تهران. دارو و درمان، سال نهم، شماره ۱۰۰، صص ۶-۱۱، ۱۳۷۱
- عزیزی ف، شیخ الاسلام ر. نمک یددار. واقعیتها و توهمات. دارو و درمان، سال دهم، شماره ۱۱۹، صص ۳-۶، ۱۳۷۲.
- Kimiagar M, Azizi F. Iodine deficiency disorders in the Islamic Republic of Iran. *Current status*. *IDD Newsletter*. 1990; 6:6-8
- Thilly CH, Delange F, Stanbury JB. Epidemiologic surveys in endemic goiter and endemic cretinism. New York: John Wiley, 1980; pp 157-165.
- Wawschinek O, Eber O, Petek P, Wakoning P, Guraker A. Bestimmung der Harnjodausscheidung mittels einer modifizierten Cer-Arsenitmethode. *Berichte der OGKC* 1985; 8:13-15
- Wilders Truschnig MM, Warnkross H, Leb G, Langsteger W, Eber O, Tiran A, et al. The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid size-thyroid growth stimulating immunoglobulins in endemic goiter patients. *Clin Endocr*. 1993; 39: 281-6.

- Vankatesh Mannar MG. Control of IDD by iodinated salt: Strategy for developing countries. In: Hertzels BS, Dunn JJ and Stanbury JB eds. Amsterdam, Elsevier publications; 1987, pp 111-5.
- Ouyang AN, SuTian-Shui, Pangxuan-Ping, Jerome M. Hershman. Measurement of serum TSH Level by ultrasensitive method in inhabitants of endemic goiter area supplied with iodized salt for 25 years. *Chin Med J* 1991; 104:971-4.
- Lamberg BA, Haikonen M, Makela M, Jukkara A, Axelson E, Welin MG. Further decrease in thyroidal uptake and disappearance of endemic goitre in children after 30 years of iodine prophylaxis in the east of Finland. *Acta Endocrinol* 1981; 98: 205-9.
- Fradkin JE, Wolff J. Iodine induced thyrotoxicosis. *Medicine-Baltimore* 1983; 62:1-20.
- Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 859-62.
- Kochupillai N, Kamarkar MC, Weigntman D, et al. Pituitary-thyroid axis in endemic goiter. *Lancet* 1973; 1:1021-24.
- Knobel M, Medeiros-Neto G. Iodized oil treatment for endemic goiter does not induce the surge of positive serum concentrations of antithyroid antibodies. *J Endocrinol Invest* 1986; 9:321-4.
- Indicators for assesing iodine deficiency disorders and their control programes. Report of a joint WHO/unicef/ICCIDD consultation. WHO/Nut/93.1, p 17.
- Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness, WHO-ICCIDD-/WHO/Nut/ 96.13.