

اثر محلول روغنی یددار در درمان کمکاری تیروئید در کودکان و نوجوانان

دکتر فریدون عزیزی*، دکتر مسعود کیمیاگر*، دکتر علی اصغر میرسعیدقازی* و
ماه طلعت نفرآبادی*

خلاصه

محلول روغنی یددار برای پیشگیری و درمان گواتر به کار رفته است ولی اثر آن در بهبود کمکاری تیروئید قطعی به نظر نمی‌رسد. در این پژوهش، اثر تزریق محلول روغنی یددار بر علائم بالینی و آزمایشگاهی تیروئید قبل، ۴، ۷ و ۱۲ ماه پس از تزریق عضلانی ۴۸۰ میلیگرم لیپودول در ۴۵ دختر دانش آموز کیگا بررسی شد. چهار ماه پس از تزریق، غلظت T_4 سرم از 58 ± 24 به 127 ± 28 و غلظت T_3 سرم از 0.6 ± 2.6 به 0.5 ± 3.1 نانومول در لیتر افزایش و غلظت TSH سرم از 21.9 ± 19.5 به 2.2 ± 2.3 میلی یونیت در لیتر کاهش یافت. T_3 سرم در ۱۶ نفر بالاتر از حد طبیعی ($3/1$ نانومول در لیتر) بود ولی علائم بالینی پرکاری تیروئید در هیچ یک از آنان مشاهده نشد. متوسط غلظت T_3 سرم ۷ و ۱۲ ماه پس از تزریق به مقادیر قبل از تزریق کاهش یافت. در ۵ نفر که یک سال پس از تزریق غلظت T_3 یا T_4 یا هر دو در سرم آنان بالاتر از حد طبیعی بود، TSH سرم پس از تزریق TRH کمتر از مقدار طبیعی افزایش یافت. این بررسی نشان می‌دهد که تزریق محلول روغنی یددار به کودکان و نوجوانان مبتلا به کمکاری تیروئید ناشی از کمبود ید باعث می‌شود که فعالیت تیروئید آنان به حد طبیعی بازگردد. گفتنی است که امکان دارد در ماههای اول پس از تزریق، مقدار T_3 و T_4 به طور گذرا افزایش یابند.

مقدمه

استفاده از محلول روغنی یددار راه مناسبی برای پیشگیری اختلالات ناشی از کمبود ید (IDD) به شمار می رود (۱). نشان داده شده است که درمان با محلول روغنی یددار سبب بهبود فعالیت ذهنی و پسیکوموتور کودکان مدارس در مناطق کمبود ید شده است (۲ و ۳). اثرات این محلول در طبیعی کردن کار تیروئید در کسانی که به کم‌کاری تیروئید مبتلا هستند در سالهای اخیر مورد بررسی دقیق قرار گرفته است. در منطقه‌ای در زئیر که با کمبود شدید ید روبرو هستند تزریق محلول روغنی یددار در بیشتر کودکان زیر ۴ سال سبب طبیعی شدن کار تیروئید می‌شود، ولی در کودکان بزرگتر و نوجوانان بی‌اثر بود (۴). استفاده از محلول روغنی یددار به منظور فوق در مناطقی از چین که کمبود شدید ید وجود دارد کارساز نبود (۵). این بررسی برای پی بردن به اثر تزریق محلول روغنی یددار در دانش‌آموزان روستای کیگا که از قبل به عنوان منطقه هیپراندمیک کمبود ید با اختلال در رشد ذهنی و پسیکوموتور شناخته شده بود (۶)، طراحی شد.

روش بررسی

افراد مورد مطالعه

بررسی در روستای کیگا که در ۳۵ کیلومتری شمال غربی تهران در منطقه‌ای کوهستانی قرار دارد، انجام شد. ۹۶ دختر ۷ تا ۱۶ ساله در مدرسه کیگا به عنوان گروه تجربی و ۲۴ دختر در روستای رندان- که شدت کمبود ید در آنجا شبیه کیگا است- در گروه شاهد جایگزین شدند. اثرات و عوارض احتمالی محلول روغنی یددار برای شورای روستا و مسئولان بهداشتی منطقه شرح داده شد و برای انجام بررسی موافقت آنان را جلب کردیم.

برنامه پژوهشی

پس از انجام مطالعه مقدماتی به هر دانش‌آموز یک میلیلیتر محلول روغنی یددار (لیپودول، ساخت شرکت گرت فرانسه) حاوی ۴۸۰ میلیگرم ید تزریق شد و مطالعه در ماههای ۴، ۷ و ۱۲ پس از تزریق تکرار شد. در هر بررسی مطالعه بالینی و اندازه‌گیری T_3 ، T_4 و TSH و جذب T_3 توسط رزین انجام شد. ۵۴ نفر از افراد گروه تجربی تا یک سال تحت بررسی بودند.

متغیرهای بالینی

هر دانش‌آموز گروه تجربی در هر یک از زمانهای بررسی توسط یک متخصص غدد معاینه شد. دانش‌آموزان گروه شاهد، قبل و یک سال پس از شروع بررسی معاینه شدند. متخصص غدد کار غده تیروئید و نیز اندازه‌گواتر را طبق طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت (۷) مشخص کرد. نمونه خون پیش از تزریق و در هر یک از زمانهای بررسی اخذ و پس از سانتریفیوژ در ۲۰- درجه سانتیگراد فریز شد. برای اندازه‌گیری ید به طور تصادفی (Random) از ۲۵ دختر گروه تجربی و ۱۰ دختر گروه شاهد نمونه ادرار گرفته شد.

جواب TSH به تزریق ۴۰۰ میکروگرم TRH در افرادی که غلظت هورمونهای تیروئید آنان یک سال پس از تزریق بالا بود انجام و نمونه‌های خونی ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق TRH اخذ شد. اگر پس از تزریق TRH، افزایش TSH کمتر از ۲ و یا ۵ میکرویونیت در میلیلیتر بود به ترتیب "عدم جواب" و یا "پاسخ کمتر از طبیعی" نامگذاری شد.

کارهای آزمایشگاهی

نمونه‌های سرم هر بیمار به طور همزمان در یک مرحله مورد آزمایش قرار گرفت. غلظت سرمی T_4 ، TSH، T_3 و آزمون جذب T_3 توسط رزین با کیت‌های

FT₃I و FT₄I (r = -۰/۴۷۴) با FT₄I (r = -۰/۵۸۶) همبستگی داشت. (P < ۰/۰۰۱) در همه موارد. غلظت TSH با درجه گواتر ارتباط معنی داری نداشت. در جدول ۱ تغییرات هورمونها ۴، ۷ و ۱۲ ماه پس از تزریق دیده می شود. چهار ماه پس از تزریق T₄ و FT₄I در همه افراد افزایش یافت. TSH در همه بجز یکی کاهش یافت، که TSH آن فرد قبل از تزریق طبیعی بود. متوسط FT₃I، T₃ به طور معنی داری افزایش یافت - اگرچه در ۷ نفر کاهش نشان داده و در ۷ نفر دیگر بدون تغییر بود. غلظت T₃ در ۱۰ نفر (۱۸ درصد) قبل از تزریق و در ۱۶ نفر (۳۰ درصد) ۴ ماه پس از تزریق بین ۳/۱ تا ۳/۸ نانومول در لیتر بود. T₃ در ۲ نفر، قبل از تزریق و در ۸ نفر، پس از تزریق از ۳/۸ نیز بالاتر بود. علایم بالینی پرکاری تیروئید در هیچ فردی گزارش نشد. غلظت T₃ سرم ۷ و ۱۲ ماه پس از درمان کاهش یافت و متوسط آن، یک سال پس از تزریق به مقادیر قبل از تزریق رسید. در ۵ نفر که یا T₄ بالای ۱۶۱ و یا T₃ بالاتر از ۳/۱ نانومول در لیتر یا هر دو را داشتند، آزمون TRH انجام شد. در سه نفر از آنان "عدم پاسخ" و در دو نفر "جواب کمتر از طبیعی" دیده شد.

نمودار ۱ غلظت TSH و T₄ سرم را، قبل و ۴ ماه پس از تزریق، در ۲۹ دختری که TSH آنان بالاتر از ۱۰ میلی یونیت در لیتر بود نشان می دهد. T₄ در همه افراد تا حد طبیعی افزایش یافت. TSH نیز در همه کاهش یافت ولی در ۴ نفر هنوز بالاتر از ۵ میلی یونیت در لیتر (۵/۳، ۵/۵، ۱۰/۶، ۱۲/۵) بود.

برای تجزیه و تحلیل نتایج بر حسب سن، افراد مورد مطالعه به سه گروه سنی ۷ تا ۹، ۱۰ تا ۱۲ و ۱۳ تا ۱۶ سالگی تقسیم شدند (جدول ۲). قبل از تزریق یو، T₄ در دختران بزرگتر از دختران ۷ تا ۹ ساله کمتر بود. TSH سرم نیز بالاتر بود، ولی به دلیل انحراف معیار بزرگ، متوسط TSH فقط در گروه ۱۰ تا ۱۲

تجارتی انجام گرفت و شاخصهای آزاد T₃، T₄، (FT₄I)، FT₃I محاسبه شد (۸). در همه روشهای آزمایشگاهی تغییرات داخلی هر کیت و تغییرات بین کیتها، به ترتیب کمتر از ۱۲ و ۱۰ درصد بود. غلظت ید ادرار با روش Foss اندازه گیری شد (۹).

مقادیر طبیعی عبارتند از:

T₄: ۵۸-۱۶۱ نانومول در لیتر (۴/۵-۱۲/۵)

میکروگرم در دسی لیتر)

T₃: ۱/۲-۱/۳ نانومول در لیتر (۸۰-۲۰۰)

میکروگرم در دسی لیتر)

TSH: ۰/۳-۵ میلی یونیت در لیتر و ید ادرار

بیشتر از ۱۰۰ میکروگرم برای هر گرم کراتینین.

تجزیه و تحلیل آماری

تفاوتهای متغیرهای کمی با آزمون t و t مزدوج ارزیابی و از رگرسیون برای اثر متغیرها بر نتیجه مداخله استفاده شد. کلیه اعداد متوسط ± یک انحراف معیار در جداول و متن آورده شده است. هنگامی که P از ۰/۰۵ کمتر بود، یافته ها از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

نتایج

I) گروه تجربی

فعالیت تیروئید

قبل از تزریق ید، متوسط TSH سرم به ۲۱/۹ ± ۱۹/۵ میلی یونیت در لیتر افزایش یافته بود. TSH ۲۹ نفر بالای ۱۰، ۱۶ نفر بین ۵ و ۱۰ و ۹ نفر کمتر از ۵ بود. متوسط T₄ و FT₄I به ترتیب ۵۸ ± ۲۴ نانومول در لیتر و ۱۵/۴ ± ۶/۴ کاهش یافته بود. متوسط T₃ و FT₃I در حدود طبیعی و نزدیک به حد بالای طبیعی بودند: به ترتیب ۲/۶ ± ۰/۶ و ۰/۲ ± ۰/۷ ارتباط منفی بین غلظت TSH با T₄ (r = -۰/۶۲۷)، T₃،

جدول ۱) تغییرات بیوشیمیایی در ۵۴ کودک و نوجوان دچار کمبود ید، قبل و پس از تزریق محلول روغنی یددار

متغیر	قبل از تزریق	ماههای پس از تزریق		
		۴	۷	۱۲
T ₄ (nmol/l)	۵۸ ± ۲۴*	۱۲۷ ± ۲۸*	۱۲۵ ± ۲۸	۱۳۴ ± ۳۱*
FT ₄ I	۱۵ ± ۶/۴	۳۶ ± ۹/۰	۳۶ ± ۹/۰	۳۷ ± ۹/۰*
T ₃ (nmol/l)	۲/۶ ± ۰/۶	۳/۱ ± ۰/۷	۲/۶ ± ۰/۵	۲/۵ ± ۰/۶
FT ₃ I	۰/۷۲ ± ۰/۱۷	۰/۸۸ ± ۰/۱۸	۰/۷۳ ± ۰/۱۵	۷۱ ± ۰/۱۷
TSH (mU/l)	۱۹/۵ ± ۲۱/۹	۲/۳ ± ۲/۲*	۱/۰ ± ۱/۲*	/۰ ± ۱/۰*

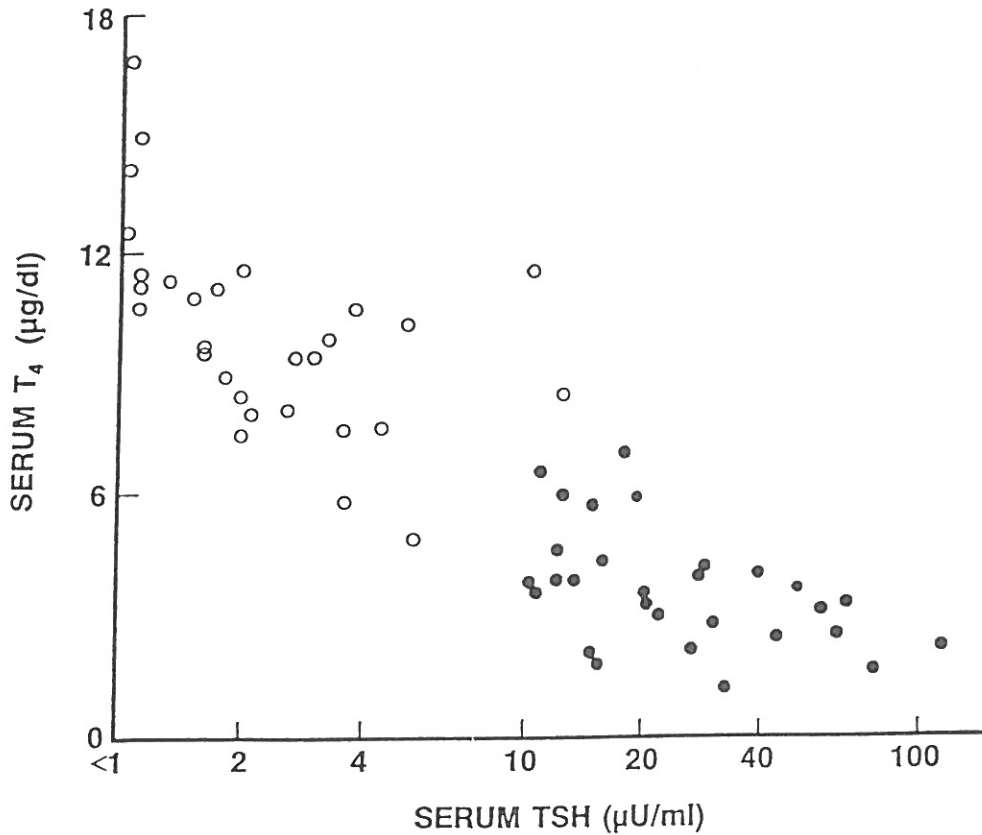
* P < ۰/۰۰۱، در مقایسه با قبل از تزریق

Mean ± SD +

قبل و پس از تزریق در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. ارتباط منفی بین TSH با تغییرات T₃ (r = -۰/۵۱۴، P < ۰/۰۰۱)، با FT₄I (r = -۰/۲۹۱، P < ۰/۰۰۵) و با FT₃I (r = -۰/۵۳۶، P < ۰/۰۰۱) بدست آمد. بین تغییرات T₃ و T₄ نیز ارتباط معنی‌داری وجود داشت (P < ۰/۰۲، r = ۰/۳۱۶).

ساله - نسبت به ۷ تا ۹ ساله - از نظر آماری افزایش با اهمیتی را نشان داد. افزایش T₄ پس از تزریق در دختران ۱۰ تا ۱۲ ساله (۴۱ ± ۹۱) بیشتر از آن در گروههای ۷ تا ۹ ساله (۲۷ ± ۴۴) و ۱۳ تا ۱۶ ساله (۲۴ ± ۶۰ نانومول در لیتر) بوده‌اند. لذا گروهی که TSH آنان قبل از تزریق بالاتر بود، حداکثر افزایش در T₄ را پس از تزریق نشان داد. غلظت T₃

نمودار ۱) نتایج انفرادی غلظت TSH و T₄ سرم دانش‌آموزان دختر مبتلا به کمکاری تیروئید در منطقه کمبود ید قبل (دایره‌های پر) و چهار ماه پس از تزریق محلول روغنی یددار (دایره‌های توخالی). به وضوح دیده می‌شود که پس از تزریق، T₄ همه افراد طبیعی (بالتر از ۶۴ نانومول در لیتر) می‌شود و ۲۵ تن از ۲۹ نفر دارای TSH طبیعی (کمتر از ۵ میلی‌یونیت در لیتر) هستند.



ید ادرار

متوسط ید ادرار در ۲۵ دختری که ید ادرار گرفته شد $110/4 \pm 19/8$ و در ۱۵ نفر کمتر از ۲۵ میکروگرم برای هر گرم کراتینین بود. یک سال پس از تزریق، میزان ید ادرار به 20 ± 78 افزایش یافت.

متغیرهای بالینی

قبل از درمان، دو نفر از دختران گواتر 1b، ۲۴ نفر درجه ۲ و ۲۸ نفر گواتر درجه ۳ داشتند. علائم بالینی

کم‌کاری تیروئید برای تشخیص قطعی و انطباق با یافته‌های بالینی کمک کننده نبودند و کم‌کاری تیروئید فقط در ۵ نفر گمانه زده شد. کاهش اندازه گواتر در ۴ و ۷ ماه پس از تزریق دیده شد و پس از یک سال مشخص تر بود. در این زمان تعداد افراد با گواتر درجه ۳ از ۲۸ (۵۲ درصد) به ۷ (۱۳ درصد) کاهش یافت و تعداد گواترهای کوچکتر بیشتر شد (جدول ۳). در چهار دختر که گواتر درجه ۳ داشتند کاهش اندازه گواتر چشمگیر و تیروئید فقط قابل لمس شده بود.

II) گروه شاهد

در ۲۴ دختر گروه شاهد، متوسط T_4, T_3, TSH به ترتیب ۲۶ ± ۶۹ و $۰/۵ \pm ۲/۷$ نانومول در لیتر و $۲۸/۴ \pm ۱۶/۹$ میلی یونیت در لیتر و غلظت ید ادرار در ۱۰ دختر $۶/۶ \pm ۱۱/۴$ میکروگرم برای هر گرم کره آنتین بود. از نظر آماری بین این یافته‌ها و نتایج گروه تجربی تفاوت معنی داری وجود نداشت. یک سال بعد، غلظت T_4, T_3, TSH به ترتیب ۲۴ ± ۷۵ و $۰/۷ \pm ۲/۵$ نانومول در لیتر و $۲۴/۹ \pm ۱۳/۵$ میلی یونیت در لیتر بود. این ارقام با مقادیر یک سال قبل تفاوت با اهمیتی را نشان نمی‌داد.

بحث

در بررسی کنونی اثر محلول روغنی یددار بر اندازه و کار تیروئید در دانش‌آموزان مبتلا به اختلالات ناشی از کمبود ید بررسی شد. یافته مهم این پژوهش آن است که چهارماه پس از تزریق محلول روغنی یددار به افرادی که گرفتار کم‌کاری تیروئید هستند، کار تیروئید به حد طبیعی باز می‌گردد. مع هذا باید توجه داشت که پیامد این درمان افزایش گذرای غلظت سرمی هورمونهای تیروئید دیده می‌شود.

دو بررسی قبلی در مورد اثر محلول یددار در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید به علت کمبود ید وجود دارد

جدول ۲) غلظت T_4 و TSH سرم در سه گروه سنی دختران دانش‌آموز گرفتار کمبود ید قبل، ۴، ۷ و ۱۲ ماه پس از تزریق محلول روغنی یددار

غلظت TSH سرم (ماه بعد از تزریق)				غلظت T_4 سرم (ماه بعد از تزریق)				سن (سال)
۱۲	۷	۴	قبل	۱۲	۷	۴	قبل	
$۱/۰ \pm ۱/۰$	$۱/۴ \pm ۱/۲$	$۲/۳ \pm ۰/۹$	$۹/۹ \pm ۷/۳$	۱۵۴ ± ۲۶	۱۴۳ ± ۲۲	۱۳۸ ± ۲۰	۷۹ ± ۱۷	۹-۷

جدول ۳) اثر محلول روغنی یددار بر اندازه گواتر دختران دانش‌آموز در منطقه کمبود شدید ید یک سال پس از تزریق

درجات گواتر (تعداد افراد)						سن (سال)
۳		۲		۱		
بعد	قبل	بعد	قبل	بعد*	قبل	
۱	۵	۱۱	۸	۲	۱	۹-۷ (تعداد=۱۴)
۲	۱۳	۱۵	۹	۶	۱	۱۲-۱۰ (تعداد=۲۳)
۴	۱۰	۱۱	۷	۲	۰	۱۶-۱۳ (تعداد=۱۷)
۷	۲۸	۳۷	۲۴	۱۰	۲	تعداد کل
۱۳	۵۲	۶۸	۴۴	۱۹	۴	درصد (تعداد=۵۴)

* قبل و بعد از تزریق محلول روغنی یددار

به مراتب کمتر بود و علائم بالینی کم‌کاری تیروئید فقط در ۵ نفر وجود داشت. ۸ دختری که بیشتر از ۱۴ سال داشتند در بررسی ما افزایش TSH داشتند ولی بخوبی به تزریق محلول روغنی یددار واکنش نشان دادند و تیروئید آنان چهار ماه پس از تزریق درست‌کار بود. اگرچه ما سلنیوم در ادرار را اندازه‌گیری نکردیم ولی بهبودی کامل کار تیروئید پس از تجویز ید نشانگر آن است که این افراد به احتمال زیاد کمبود سلنیوم نداشته‌اند. اثر تزریق محلول روغنی یددار در بروز کم‌کاری یا

(۴ و ۵). از این بررسی‌ها نتیجه گرفته می‌شود که فرآیند دژنراتیو پیشرونده‌ای که در موارد شدید کمبود ید در تیروئید عارض می‌شود، با افزایش سن سبب صغر غده و عدم جواب به تزریق محلول روغنی یددار می‌گردد (۵). ممکن است کمبود سلنیوم نیز در بی اثر بودن این درمان موثر باشد (۱۰ و ۱۱). نتایج بررسی کنونی نشان می‌دهد که عامل مهم دیگر در پاسخ تیروئید به تزریق محلول روغنی یددار شاید شدت کمبود ید باشد. متوسط غلظت TSH سرم در نمونه‌های ما از دو بررسی قبلی (۴ و ۵)

پرکاری تیروئید را در این گروه نشان می‌دهد. از نظر بهداشتی - درمانی یافته‌های این پژوهش در رابطه با تاثیر مناسب و عوارض مختصر ید روغنی حایز اهمیت است. درستکار شدن سریع کودکان و نوجوانان مبتلا به کمکاری تیروئید پس از دریافت ید تزریقی، برای بسیاری از افرادی که در مناطقی به سر می‌برند که کمبود ید به شدت وجود دارد و گرفتار کم‌کاری تیروئید هستند، نویدبخش یک درمان مناسب است. زیرا بجای مصرف ممتد و روزانه قرص‌های حاوی هورمونهای تیروئید می‌توانند هر ۳ تا ۵ سال از یک تزریق درون ماهیچه‌ای محلول روغنی یددار استفاده کنند. و این در صورتی است که مطالعات بیشتر و با مدت طولانی تر تداوم اثر و عدم بروز عوارض مهم را به اثبات برساند. این سوال که پس از خاتمه اثر محلول روغنی یددار، آیا دریافت مقادیر فیزیولوژیک یداز طریق مصرف نمک یددار می‌تواند درستکاری تیروئید را استمرار بخشد نکته مهمی است که باید در پژوهشی دیگر مورد بررسی قرار گیرد.

مراجع

- 1) Thilly CH, Delang F, Lagasse R, et al: Fetal hypothyroidism and maternal status in severe endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 47: 354-60 1978.
- 2) Batuista A, Barker PA, Dunn JT, Sanchez M, Kaiser DC: The effects of oral iodized oil on intelligence, thyroid status and somatic growth in school-age children from an area of endemic goiter. *Am J Clin Nutr* 35: 127-34, 1982.
- 3) Fierro-Benitez R, Cazar R, Stanbury JB, et al: Long term effect of correction of iodine deficiency on psychomotor and intellectual development. In: Dunn JT, Pretell EA, Daza CH, Viteri FE (eds): Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency. Washington DC: PAHO, 1986, pp182-200.
- 4) Vanderpas JB, Rivera-Vanderpas MT, Bourdroux P, et al: Reversibility of severe hypothyroidism with supplementary iodine in patients with endemic cretinism. *N Engl J Med* 315:791-5, 1986.
- 5) Boyages SC, Halpern, Maberly GF, et al: Supplementary iodine fails to reverse hypothyroidism in adolescents and adults with endemic cretinism. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 336-41, 1990.
- 6) Azizi F, Kalani H, Kimiagar M, et al: Physical, neuromotor and intellectual

پرکاری تیروئید قابل تامل است. مصرف ید در نقاط کم ید از مدتها قبل به عنوان عاملی برای افزایش بروز پرکاری تیروئید در نظر گرفته شده (۱۲ و ۱۳)، و مصرف ید به مقادیر فارماکولوژیک در بیماران مبتلا به گواتر چند گره‌ای سبب بروز تیروتوکسیکوز در مناطق با ید کافی شده است (۱۴). همچنین امکان دارد مقادیر فارماکولوژیک ید در بیماران که قبلا با ید پرتوزا (رادیواکتیو) و یا جراحی درمان شده‌اند (۱۵)، مبتلایان به تیروئیدیت هاشیموتو (۱۶) و بیماران با فیروکسیستیک لوزالمعده (۱۷) سبب بروز کم‌کاری تیروئید شود. در مطالعات زائر، بروز پرکاری و یا تشدید کم‌کاری تیروئید پس از مصرف نمک یددار گزارش نشده است (۴). بررسی کنونی به روشنی نشان می‌دهد که در دختران جوانی که در منطقه‌ای به زندگی می‌کنند که کمبود ید نسبتاً شدید است، تزریق محلول روغنی یددار در تعدادی از آنان سبب افزایش T_3 ، T_4 سرم به طور موقتی شده‌است. عدم جواب طبیعی TSH به TRH یک سال پس از تزریق، ادامه

- impairment in non-cretinous school children with iodine deficiency. *Int J Vit Nut Res* 65: 199-205, 1995.
- 7) Thilly CH, Delange F, Stanbury JB: Epidemiologic surveys in endemic goiter and cretinism. In: Stanbury B, Hetzel BS (eds): *Endemic goiter and endemic cretinism: Iodine nutrition in health and disease*. New York : John Wiley, 1980, pp157-65.
- 8) Sawin CT, Chopra D, Albano J, Azizi F: The free triiodothyronine (T₃) index. *Ann Intern Med* 88: 474-7, 1978.
- 9) Kimiagar M, Azizi F, Navai L, Yassai M, Nafarabadi T: Survey of iodine deficiency in a rural area near Tehran: Association of food intake and endemic goiter. *Eur J Clin Nutr* 44: 17-22, 1990.
- 10) Contempre B, Dumont JE, Neo Be, 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* 73:213-5, 1991.
- 11) Lazarus JH, Parkers AB, John R, et al: Endemic goiter in Senegal. Thyroid function, etiological factors and treatment with oral iodized oil. *Acta Endocrinol* 126:146-54, 1992.
- 12) Connolly RJ, Vidor GI, Stewart JC: Increase in thyrotoxicosis in endemic goiter area after iodination of bread. *Lancet* 1:500-2, 1970
- 13) Fradkin JE, wolff J: Iodine-Induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)* 62:1-20, 1983.
- 14) Vagenakis AG, Wong C, Burger A, et al: Iodine-induced thyrotoxicosis in Boston. *N Engl J Med* 287: 523-27, 1972.
- 15) Braverman LE, Woerber KA, Ingbar SH: The induction of myxedema by iodide in patients euthyroid following radioiodine or surgical treatment of diffuse toxic goiter. *N Engl J Med* 281: 816-21, 1969.
- 16) Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, et al: Enhanced susceptibility of iodide myxedema in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 32: 515-21, 1971.
- 17) Azizi F, Bentley D, Vagenakis A, et al: Abnormal thyroid function and the response to iodide in cystic fibrosis. *Trans Assoc Am Phys* 87: 111-9, 1974.