

Çevresel Guatrojenler (NIS İnhibitörleri) ve Subklinik Hipotiroidizm

Aysel Özpınar

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

“Elimination goiter and cretinism world wide would amount to more than building the Egyptian Pyramids”

Theodor Kocher*

(1841–1917)

*Bern Üniversitesi (İsviçre) Cerrahi Profesörü; 1909 yılında tiroid hastalıklarının fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi konusunda yaptığı araştırmalarla Nobel Tıp Ödülüne layık görülmüştür.

ÖZET

İyot yetersizliği ve buna bağlı olarak ortaya çıkan subklinik hipotiroidizm tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gündemdeki yerini korumaktadır. Özellikle gebeler, laktasyondaki genç anneler ve yaşlı kadınlar, ayrıca fetüs ve yeni doğanlar iyot yetersizliğine en duyarlı grupları oluşturmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1990 yılından itibaren iyotlu tuz kullanımını, başta iyot yetersizliği sorunu bulunan ülkeler olmak üzere, tüm dünyaya önermiş ve desteklemiştir. İyot kullanımının yaygınlaşmasına rağmen iyot yetersizliği sorunu pek çok ülkede halen sürmektedir. Bu sorunun, iyot alımını engelleyen çevresel kimyasalların artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu makede perklorik asit ve tiyosiyanat gibi iyot alımını engelleyen çevresel kimyasalların yaygınlaşması ve tiroid metabolizmasına etkileri konusunda bilgi vermek ve ülkemizde bu konuda farkındalık yaratmak hedeflenmiştir.

Anahtar sözcükler: perklorik asit, tiyosiyanat, nitrat, NIS inhibitörleri, tiroid hormonları

ENVIRONMENTAL GOITROGENS (NIS INHIBITORS) AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

ABSTRACT

Iodine deficiency and subclinical hypothyroidism that develops as a result of this deficiency remain as significant problems of public health in the whole world. Pregnant, elderly or lactating women as well as fetuses and newborns constitute the groups most sensitive to iodine deficiency. The World Health Organization (WHO) supports the use of iodinated salt since 1990 in the whole world, and particularly in regions with iodine deficiency. However, despite the increase in the use of iodine, iodine deficiency remains as a significant problem in many countries. This problem might be related to the increase in the environmental chemicals that inhibits the iodine penetration. Therefore, this article studies the impact of the spread of environmental chemicals such as perchloric acid and thiocyanate on thyroid metabolism and aims to raise awareness on this issue in Turkey.

Key words: perchloric acid, thiocyanate, nitrate, NIS inhibitors, thyroid hormones

Giriş

İyot yetersizliği ve buna bağlı olarak ortaya çıkan subklinik hipotiroidizm tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gündemdeki yerini korumaktadır. Özellikle gebeler, laktasyondaki genç anneler ve yaşlı kadınlar, ayrıca fetüs ve yeni doğanlar iyot yetersizliğine en duyarlı grupları oluşturmaktadır (1).

Subklinik hipotiroidizm ya da orta düzeyde tiroid yetmezliği prevalans oranı tüm dünyada %3 ilâ %8,5 arasında değişmektedir (2,3). Bu sorun, Amerikan toplumunda oldukça yaygındır. Colorado eyaletinde prevalansın %8,5 ile ülke genelinin çok üzerinde seyrettiği (4) yaşa paralel olarak arttığı (%10) ve kadınlarda daha yüksek

olduğu (%13,6) bildirilmiştir (2). Öte yandan Avrupa’da ise iyot alımındaki farklılığa bağlı olarak subklinik hipotiroidizm prevalansının %4,2 ilâ %23,9 arasında değiştiği tespit edilmiştir (5). Dünyadaki insan popülasyonunun yaklaşık %38’i, bir başka deyişle 2,2 milyon insan, iyot yetersizliği olan bölgelerde yaşamaktadır (6).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1990 yılından itibaren iyotlu tuz kullanımını, başta iyot yetersizliği sorunu bulunan ülkeler olmak üzere, tüm dünyaya önermiş ve desteklemiştir. İyot kullanımının yaygınlaşmasına rağmen iyot yetersizliği sorunu pek çok ülkede halen sürmektedir (7).

Amerikan toplumunda ortalama iyot alımı yeterli düzeyde olmasına rağmen, iyodun tiroid bezi tarafından tutulumunun bir

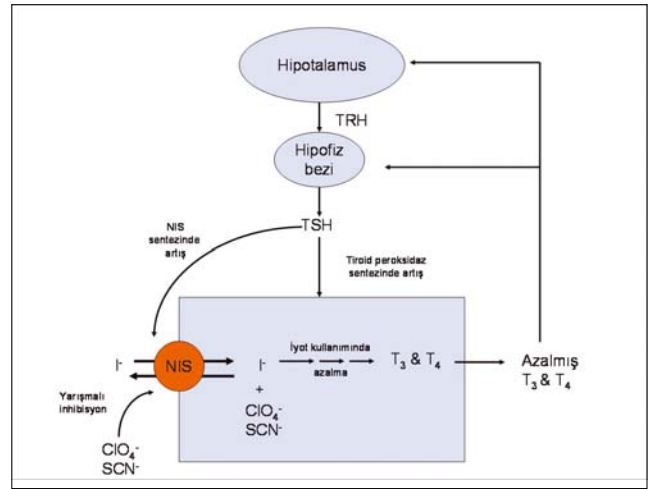
göstergesi olan idrardaki iyot düzeyi, Amerikan toplum sağlığı verilerine göre 24 yılda ortalama 320 µg/L'den 145–168 µg/L'ye düşmüştür (2,8). Bu düşüşün, iyot alımını engelleyen çevresel kimyasalların artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde de iyotlu tuz kullanımını yaygınlaştırılmasına rağmen tiroid bezi hastalıklarının, özellikle kadınlarda hipotiroidizmin arttığı gözlenmektedir. Orta düzeyde endemik iyot yetersizliğinin ve sigara kullanım oranının yüksek olması nedeni ile bu makalede iyot alımını engelleyen perklorik asit, tiyosiyanat ve nitratin tiroid metabolizmasına etkileri bu makalede anlatılmaktadır.

İyot ve tiroid hormon sentezi

İyot tiroid bezi hormonlarının sentezi için dışarıdan yeterli miktarda alınması gerekli bir iz elementtir. Söz konusu elementin yetersizliği veya fazlalığında, tiroid hastalıkları ve prevalansını etkileyen en önemli faktördür. Tiroid hormonları (TH) yaşam süresince bütün hücreleri etkileyerek metabolizmayı düzenler (1,9–14). İyot yetersizliği, büyüme ve gelişme problemlerine yol açar. İyot, normal beyin gelişiminde, merkezi sinir sisteminin gelişiminde ve olgunlaşmasında çok önemli role sahiptir (9,10). İyot yetersizliği, tüm dünyada, açlıktan sonra zekâ geriliğinin en önemli önlenebilir sebebi olarak bilinmektedir (15–17). Fetüs ve gelişmekte olan bebekler, iyot yetersizliğine karşı en hassas grupları oluşturmaktadır. Kadınlarda, gebelik ve laktasyon döneminde iyot alımındaki yetersizliğin, yeni doğanlarda kalıcı beyin hasarlarına neden olduğu gözlenmiştir (9,11). Bu hasarın şiddeti, iyot yetersizliğinin ileri olduğu yerleşim bölgelerinde kretinizmden, orta düzeyde olduğu yerlerde ise potansiyel zekâ düzeylerine ulaşamamalarına kadar değişir. Bu nedenle 1990 yılından beri gebe kadınlara ve çocuklara yeterli iyot sağlanması temel bir insan hakkı kabul edilmiştir. Gelecek nesillerde iyot yetersizliğinden kaynaklanabilecek sinir sistemine bağlı sorunların önlenmesi için, anne adaylarına gebelik planlandığında veya gebelikte, iyotlu tuz ve diğer iyot içeren maddelerin kullanımı önerilmektedir (6,7). Öte yandan fazla iyodun ise toksik olabileceği, bu bağlamda hipertiroidizme, hipotiroidizme, ötiroid guatra ya da otoimmün tiroid hastalıklarına neden olabileceği vurgulanmaktadır (18–22).

Gebe kadınlarda, primer subklinik hipotiroidizm görülme oranı yaklaşık %2,5'tur. (9, 10, 17). Ülkemizde yapılan küçük ölçekli bir çalışmada ise bu oranın gebelerde %2,8 olduğu belirlenmiştir (23). Bir diğer araştırma sonuçlarına göre ise Türkiye'nin değişik yörelerinde kalıcı konjenital hipotiroidizm görülme sıklığının 1/1847 ila 1/3800 arasında değiştiği tespit edilmiştir (24). Tiroid hormonları, özellikle fetal beyin gelişiminin en kritik hormonal düzenleyicisidirler (13,25–28). Çünkü fetüs, gebeliğin ilk 6 ayı boyunca kendi tiroid bezi gelişmediği için gereksinim duyduğu TH'larını kendisi sentezleyemez. Bu nedenle, maternal TH fetüsün beyin gelişimi için çok önemlidir (24–28, 29, 30). Çeşitli araştırma bulgularına göre, fetüs beyin dokusunda TSH reseptörleri plasental bariyerleri gebeliğin 10. haftasında, maternal T4 hormonu ise gebeliğin 2. ayında geçebilmektedir (1,9). Prematüre bebeklerde, üçüncü trimester erken bittiğinden, dolayısıyla bebek maternal TH desteğini tam alamadığından, geçici hipotiroidizmi oluşur. Bu hipotiroidizmi, daha erken doğan bebeklerde daha uzun sürer ve daha ciddi sinir sistemi gelişim sorunlarına yol açar (30–33). İleri hipotiroidizmi annelerden doğan



Şekil 1. NIS inhibitörlerinin etki mekanizması (56)'dan adapte edilmiştir.

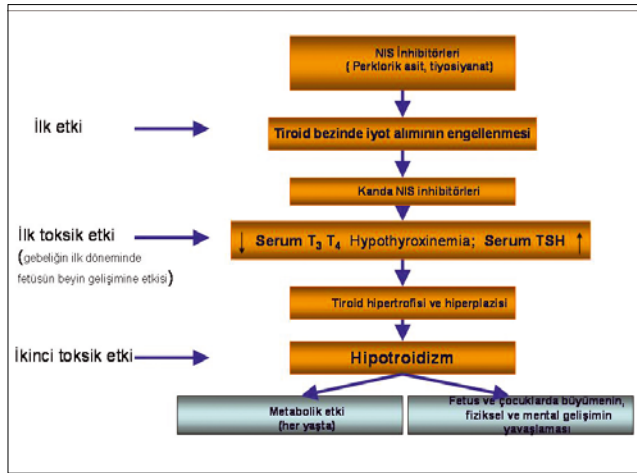
çocuklarda ise nöropsikolojik gelişimsel belirteçlerin, IQ skorlarının ve öğrenme yeteneklerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Hatta maternal TH'daki hafif bir yetersizlik dahi, bebeklerde biliş, akıl ve motor gelişmeyi olumsuz etkiler (31–36). Diğer çalışmalarda ise gebelik süresince orta düzeyde subklinik hipotiroidizm sorunu yaşayan annelere ait çocukların IQ skorlarının düşük olduğu, bilişimde, bellekte ve görme fonksiyonlarında hafif düzeyde eksiklikler bulunduğu, ADHD (Attention Deficiency Hyperactive Disorders) görülme sıklığında artışlara rastlandığı gözlemlenmiştir (11, 37). Yapılan hayvan modeli çalışmaları, erken dönemde tiroid fonksiyonlarında gözlenen orta düzeydeki yetersizliklerde nöroanatomik değişimlerin bulunduğunu göstermiştir (30, 32). Bu yapısal değişikliklerin, sinaptik iletişimde, işitsel fonksiyonlarda, öğrenme ve belleğin davranışsal ve nörofizyolojik değerlendirmelerindeki bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (22, 30, 32).

Çevresel Guatrojenler (Natrium Iodide Symporter (NIS) inhibitörleri)

Perklorik Asit (ClO_4^-)

Perklorik asit, iyodun tiroid bezi hücrelerine aktif transportunu engelleyerek tiroid hormon sentezini azaltan çevresel bir kontaminanttır (38). Perklorik asit tuzlarının suda çözünürlüğü çok yüksektir ve sulu ortamlarda değişmeden yıllarca kalabilirler (39). Üretilen amonyum tuzları, silah sanayisi tarafından roketlerde ve diğer patlayıcılarda, havai fişeklerde, hava yastığı sistemlerinde oksitleyici olarak ya da suni gübrelerde kullanılmaktadır. İnsanlar özellikle endüstriyel atık sonucu yeraltı sularının kirlenmesi neticesinde, gıdalar ve içme suları ile perklorik aside maruz kalırlar (40,41). Amerika, Kanada, Japonya, Çin ve Hindistan'da yapılan çalışmalarda, perklorik asidin süt (40–45), yumurta (46) ve tahıllar dahil olmak üzere çeşitli gıda maddelerinde bulunduğu saptanmıştır (41, 47–55). Perklorik asit, sindirim sistemi kanalıyla absorbe edilir, aktivasyon enerjisi yüksek olduğundan metabolize olmaz, 4–6 saat içinde tiroid bezi tarafından alımı maksimuma ulaşır ve öncelikle idrar ile dışarı atılır. Sıçanlarda yarılanma ömrü 8–20 saattir.

Perklorik asit tiroid bezindeki NIS (Natrium Iodide Symporter)'in yarışmalı inhibitörüdür (Şekil 1). Hormon sentezinde çok önemli



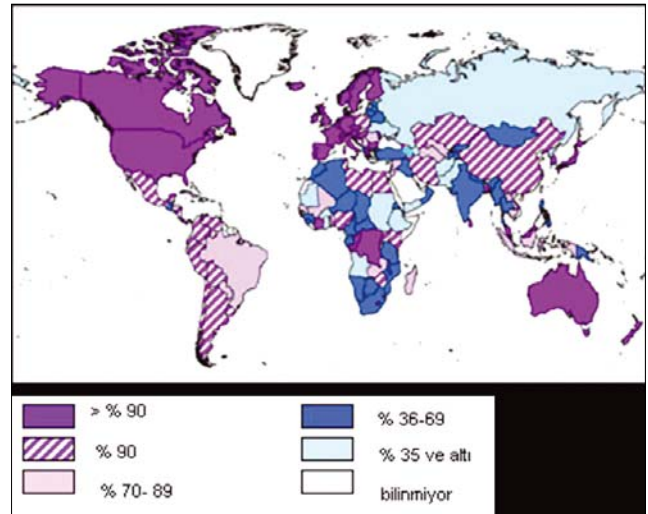
Şekil 2. Gebelerde NIS İnhibitörlerinin beklenen toksik etkisi (56) dan adapte edilmiştir).

role sahip bir element olan iyot alımını engeller ve asıl toksik etkisi olarak tanımlanan tiroid hormon sentezini olumsuz etkiler (38). Aslında perklorik asit 1960'lı yılların ortalarına kadar hipertiroidizm tedavisinde kullanılmıştır. Ancak aplastik anemi dahil olmak üzere yan etkilerinden dolayı ABD'de kullanımı yasaklanmıştır (38). Perklorik asidin hem tiroid bezinde iyot alımını engellediği, hem de memedeki süte (42–45) ve tavuk yumurtasında (46) biriktiği saptanmıştır. NIS'in perklorik asit iyonlarına ilgisi, iyoda olan ilgisinden 30 kat daha fazladır (57,58).

Perklorik asidin toksisitesindeki temel olaylar sırası ile şöyledir: 1) tiroid bezi tarafından iyot alımının engellenmesi (44,59), 2) Serumdaki TSH ve FT₄'ün değişimi (9,11), 3) Tiroid bezinde (60,61) ve beyinde histolojik değişimler, 4) Diğer ölçülebilen hematolojik ve metabolik fonksiyon bozuklukları (Şekil 2).

Tiyosiyanat [SCN⁻]

Perklorik asitten sonra iyodun tiroid bezi tarafından alınımının diğer önemli potansiyel inhibitörü tiyosiyanattır. Tiyosiyanat iyonları (SCN⁻) kompleks anyondur ve siyanitin bir metabolitidir. Gıdalarda yaygındır. Siyanit ya doğal olarak gıdalarda ya da tütün dumanı ile vücuda alınır. Siyanit en çok kayısı, şeftali, erik ve kiraz gibi çekirdekli meyvelerde, bademde, sorgumda, soya fasulyesinde, lima fasulyesinde, darıda, lahanada, brokolide ve şeker kamışı gibi değişik bitkiler ile farklı meyvelerde, tohumlarda, köklerde ve yapraklarda doğal olarak bulunur (62,63). Ayrıca süt tozunda ve bebek mamalarında da tiyosiyanat saptanmıştır (64). Öte yandan, sigara içimi de önemli bir siyanit kaynağıdır. Gaz ya da tuzlar halinde ağızdan ya da solunum yolu ile alınan siyanit hızla absorbe edilir. Siyanitin deri ile emilmesi de mümkündür ama bu süreç oldukça yavaştır. Emilen siyanit hızla vücuda yayılır ve vücutta 20 ila 60 dakika arasında detoksifikasyon ürünü olan tiyosiyanata dönüşür. Tiyosiyanat [SCN⁻] - oksijen yerine kükürtün geçtiği siyanat iyonunun [OCN⁻] - bir analogudur. Siyanit metabolitlerinin büyük bir bölümü idrar, çok az bir kısmı ise solunum ile dışarı atılır. Tiyosiyanatın biyolojik yarılanma ömrü 1–2 haftadır. İyot ile ortak bazı fizyolojik özelliklere sahiptir. Her ikisi de peroksidaz enzimleri



Şekil 3. Dünyada iyotlu tuz kullanım oranları (7) www.icidd.org

tarafından okside edilir. Normalde siyanit konsantrasyonu plazmada 0–14 µg/dL'dir. Maruz kalınan düzey, kanda siyanit ya da tiyosiyanat ölçülerek belirlenebilir. Bir sigaranın dumanında 120 ilâ 400 µg siyanit olduğu bildirilmektedir (63). İyot alımı, siyanitin detoksifikasyon ürünü olan tiyosiyanat toksisitesi sonucu engellenir ve bunun sonucunda iyot yetersizliğine bağlı hipotiroidizm gözlenir. Gebelik sırasında aktif veya pasif sigara içiciliği durumunda, hem annenin, hem de bebeğinin tiroid bezi fonksiyonunda yetersizlikler görülür. Serum tiyosiyanat düzeyindeki artışın, sigara içme düzeyindeki artış ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (62). Yine yapılan araştırmalarla tütün içimi ile tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ve post partum tiroidit arasında orta düzeyde pozitif bir ilişkinin varlığı saptanmıştır (65). Laktasyondaki kadınlarla yapılan başka bir araştırmada ise sigara içen kadınlarda serum tiyosiyanat düzeyinin, içmeyenlere kıyasla önemli düzeyde yüksek seyrettiği ve bu kadınların sütündeki iyot düzeyinin sigara içmeyen annelere oranla %52 oranında daha az iyot içerdiği bildirilmiştir (66). Sigara kullanımının, hem annenin hem de doğmamış bebeğinin tiroid fonksiyonlarını etkilediği, aktif ya da pasif sigara kullanıcıları annelerin serum TSH düzeylerinin, içmeyenlere oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir (67).

Nitrat (NO₃⁻)

Çeşitli yiyeceklerde ve suda saptanan nitrat da, perklorik asit ve tiyosiyanata benzer şekilde, aynı mekanizma üzerinden iyot alımını engeller (68). Ancak nitratın yarılanma ömrü çok kısa olduğu için birikimi bilinmemektedir. Nitratın, tiyosiyanat gibi perklorik asit ile etkileşim yaparak tiroid bezi fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmektedir (69). Sularda saptanan yüksek nitrat düzeyinin özellikle duyarlı popülasyonlarda tiroid yetmezliği için bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır (70).

Sonuç

Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü tarafından orta düzeyde endemik iyot yetersizliğinin görüldüğü bir ülke olarak tanımlanmaktadır (Şekil 3). Global Scorecard 2010 verilerine göre, Türkiye'de yürütülen çalışmalar sonucunda, iyotlu tuz kullanımının 2003–2008

yılları arasında %69, idrardaki medyan iyot düzeyinin ise 75 µg/L düzeyinde seyrettiği, öte yandan 100 µg/L'nin altında idrar iyot düzeyine sahip popülasyon oranının %61, total guatr oranının ise %30 olduğu açıklanmıştır (7). Dolayısıyla halkın %61'inde iyot eksikliği riski halen sürmektedir. Öte yandan Türkiye'de sigara kullanımı oranı oldukça yüksektir. Türkiye sigara tüketimi konusunda dünyada ilk on ülke arasındadır (71). Özellikle kadınlarda sigara içme sıklığı geçmiş yıllara göre artmaktadır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'na göre kadınların sigara içme oranı 1998 yılında %18 iken, 2003 yılında %28'e çıkmıştır. Aynı kaynağa göre, lise ve üzerinde öğrenimli kadınların %43,9'u sigara içmekte iken, lise altı öğrenimli olanlarda bu oran %18,4'tür (72). Son yılda başlatılan kapalı alanlarda sigara içme yasağı ile bu oranların düşürülmesi hedeflenerek önemli bir halk sağlığı sorununun çözümüne destek verilmek istenmektedir.

Kadınlarda idrardaki perklorik asit düzeyi ile serum T₄ düzeyinin ilişkili olduğu ilk kez 2006 yılında gözlemlenmiştir (73). Daha sonra yapılan araştırmalarla tütün dumanındaki tiosiyanat ile perklorik asit ve nitratın etkileşim yaparak tiroid fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu etkileşimlerin de özellikle perklorik asit kontaminasyonunun olduğu durumlarda önemli sonuçlar yaratabileceği vurgulanmıştır(69,74). Tüm dünyadaki subklinik hipotiroidizm görülme sıklığındaki artışın iyot alımını engelleyen perklorik asit, tiosiyanat, nitrat ve diğer benzer

kimyasal ajanlara maruz kalma ve bunun sonucunda uzun vadede tiroid fonksiyonlarının bozulması ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde iyotlu tuz kullanımı yaygınlaştırılmasına rağmen tiroid bezi hastalıklarının, özellikle kadınlarda hipotiroidizmin arttığı gözlenmektedir. Orta düzeyde endemik iyot yetersizliğinin ve sigara kullanımı oranının yüksek olmasının, insanlarda, özellikle de gebe kadınlar ile yeni doğanlarda tiroid bezi hastalıklarının görülme sıklığının artışı açıklayabileceği düşünülmeli ve bu konuda araştırmalar yapılmalıdır. Sonuç olarak:

1. Öncelikle tüm popülasyonda, özellikle endemik iyot yetersizliği olan değişik coğrafik bölgelerde, iyodun yetersizliğinin göstergesi olarak bilinen, idrarda iyot düzeyi ve perklorik asit, tiosiyanat gibi NIS inhibitörlerinin düzeyi belirlenmelidir.
2. Anne sütü, su, süt tozu, bebek mamaları, yumurta ve tahıllar perklorik asit yönünden incelenmelidir.
3. Özellikle gebe ve laktasyondaki kadınlar düzenli olarak iyot ve NIS inhibitörleri açısından taranmalıdır.
4. Kadınlarda (gebelik ve laktasyon dönemindeki ve 60 yaş üstü kadınlar) klinik ve subklinik hipotiroidizm ülke genelinde bölgelere göre düzenli olarak her yıl taranmalıdır.

Kaynaklar

1. Morreale de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE: Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18: 225-248.
2. Hallowell, JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Maberly GF, Braverman LE, Pino S, Miller DT, Garbe PL, Delozier DM, Jackson RJ: Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(10), 3401-3408.
3. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2008 Mar;18(3):303-8.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160: 526-534.
5. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgó M, Takáts KI, Góth M, Kovács L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilágyi G. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Jul;47(1):87-92.
6. International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) <http://www.iccidd.org/pages/iodine-deficiency.php> (15.03.2010 tarihinde)
7. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. WHO/nhd/01.1. Geneva: World Health Organization, 2007.
8. Hallowell, JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE: Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2); 489-499.
9. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ: Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol*. 1999; 50: 149-155.
10. Pop VJ, Brouwers EP, Vadert HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ: Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol*. 2003; 59: 282-288.
11. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999(8); 341: 549-55.
12. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001; 77: 217-220.

13. Glinoe D & Delange F: The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000;10: 871-887.
14. Boelaert K and Franklyn JA: Thyroid hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology* 2005; 187: 1-15.
15. Stanbury JB: Iodine and human development. *Med Anthropol.* 1992;13(4): 413-423.
16. Glinoe D: Pregnancy and Iodine. *Thyroid* 2001; 11(5): 471-481.
17. Lazarus JH: Thyroid diseases in pregnancy and childhood. 2005a; 30(2): 71-87.
18. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, Vidor G, Braverman LE, Medeiros-Neto G. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid*, 1998 Jan; 8(1):83-100.
19. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr*, 2005 Apr; 81(4): 840-844.
20. Bürgi, H. Iodine excess. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;24: 107-115.
21. Suzuki K, Kimura H, Wu H, Kudo N, Bae Kim W, Suzuki S, Yoshida A, Caturegli P, Kohn LD. Excess iodide decreases transcription of NIS and VEGF genes in rat FRTL-5 thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Mar 5;393(2):286-290.
22. Andersen S, Iversen F, Terpling S, pedersen KL, Gustenhoff P, Lauberg P. More hypothyroidism and less hyperthyroidism with sufficient iodine nutrition compared to mild iodine deficiency-A comparative population-based study of older people. *Maturitas* 2009; 64, 126-131.
23. Karakurt F, Gümüş İ, Kargılı A, Uz B, Keskin E, Köroğlu M. Gebe Hastalarımızda Tiroid Fonksiyon Testleri. *Yeni Tıp Dergisi*, 2007;51-54.
24. Cinaz P, Yeşilkaya E, Acar D, Bideci A, Camurdan O, Ayvalı E. Yenidoğan konjenital hipotiroidizm tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2008;71(1): 78-83.
25. Bernal J & Nunez J: Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133(4): 390-398.
26. Delange F: The role of iodine in brain development. *Proceedings of the Nutrition Society* 2000; 59: 75-79.
27. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B: Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71(2): 276-287.
28. Glinoe D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 1997; 18(3): 404-481.
29. Van den Hove MF, Beckers C, Devlieger H, de Zeigher F, De Nayer P: Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: Effect of thyroxine treatment. *Biochimie* 1999; 8: 563-570.
30. Auso E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Escobar Del Rey F, Morreale De Escobar G, Berbel P: A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004; 145(9): 4037-4047.
31. Kooistra L, Snijders TA, Schellekens JM, Kalverboer AF, Geuze RH: Timing variability in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Acta Psychol (Amst).* 1997; 96: 61-73.
32. Lavada-Autric R, Auso E, Garcia-Valesco JV, Arufe MDC, Escobar del Rey F, Berbel P, Morreale de Escobar: Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 2003; 111: 1073-1082.
33. Mirabella G, Westall CA, Asztalos E, Perlman K, Koren G, Rovet J: Development of contrast sensitivity in infants with prenatal and neonatal thyroid hormone insufficiencies. *Pediatr Res.* 2005; 57(6): 902-907.
34. Morreale de Escobar GM, Obregon MJ, and Escobar del Rey, F: Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(11): 3975-3986.
35. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):1704-12.
36. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL: Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol.* 1992;17: 187-213.
37. Zoeller RT & Rovet J: Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol.* 2004; 16: 809-818.
38. Wolff, J: Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev.* 1998; 50(1): 89-105.
39. Urbansky ET: Perchlorate as an environmental contaminant. *Environ Sci Pollut Res Int* 2002; 9(3): 187-192.
40. U.S. EPA, (U.S. Environmental Protection Agency): Perchlorate, 2005 (online). Available: <http://www.epa.gov/fedfac/documents/perchlorate.htm> (accessed July 31, 2006).
41. Jackson WA, Joseph P, Laxman P, Tan K, Smith PN, Yu I: Perchlorate accumulation in forage and edible vegetation. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 369-373.
42. Kirk AB, Smith EE, Tian K, Anderson A, Dasgupta PK: Perchlorate in Milk. *Environ. Sci Technol.* 2003; 37: 4979-4981.
43. Kirk AB, Martinelango PK, Tian K, Dutta A, Smith EE, Dasgupta PK: Perchlorate and Iodide in Dairy and Breast Milk. *Environ Sci. Technol.* 2005; 29: 2011-2017.
44. Özpınar A, M. Golub, R. Poppenga, B. Blount, B. Lasley, J. Gillespie: Thyroid status of female rhesus monkeys in a breeding colony, relationship to reproductive outcome and preliminary information on impact of perchlorate administration on thyroid function. Annual 80th Meeting of the American Thyroid Association, Palm Beach, Florida, USA, 22-27 September 2009, 192.
45. Pearce EN, Leung A, Blount BC, Bazrafshan HR, He X, Pino S, Valentin-Blasini, Braverman LE: Breast Milk Iodine and Perchlorate Concentrations in Lactating Boston-Area Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007; 92(5):1673-1677.
46. Blount BC, A. Özpınar A, Alwis UK, Gillespie JR: Perchlorate, nitrate, thiocyanate and iodide levels in chicken feed, water and eggs. *Journal of Agriculture and Food Chemistry.* 2008; 56(22): 10709-10715.
47. Sanchez CA, Krieger RI, Khandaker N, Moore RC, Holts KC, and Neidel LL: Accumulation and perchlorate exposure potential of lettuce produced in the lower Colorado River Region. *J Agric Food Chem.* 2005a; 53: 5479-5486.

48. Sanchez CA, Crump KS, Krieger RI, Khandaker NR, and Gibbs JP: Perchlorate and nitrate in leafy vegetables of North America. *Environmental Science & Technology* 2005b; 39(24): 9931-9937.
49. Sanchez CA, Krieger RI, Khandaker N, Valentin-Blasini L, Blount BS: Potential perchlorate exposure from citrus sp. Irrigated with contaminated water. *Analitica Chimica Acta* 2006a; 567: 33-38.
50. Sanchez CA, Barraj LM, Blount BC, Scrafford CG, Valentin-Blasini L, Smith KM, Krieger RI. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2009 May;19(4):359-368.
51. U.S.FDA, (U.S. Food and Drug Administration): Exploratory Data on Perchlorate in Food. 2004 (online) Available: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/clo4data.html> (accessed 22 November 2006).
52. Dyke JV, Ito K, Obitsu T, Hisamatsu Y, Daguspa PK, and Blount B: Perchlorate in Dairy Milk. Comparison of Japon versus the United States. *Environ Sci.Technol.* 2007; 41, 88-92.
53. El Aribi H, Le Blanc YJ, Antonsen S, Sakuma T. Analysis of perchlorate in foods and beverages by ion chromatography coupled with tandem mass spectrometry (IC-ESI-MS/MS). *Analytica Chimica Acta* 2006; 567: 39-47.
54. Shi Y, Zhang P, Wang Y, Shi J, Cai Y, Mou S, Jiang G. Perchlorate in sewage sludge, rice, bottled water and milk collected from different areas in China. *Environment International* 2007; 33: 955-962.
55. Kannan K, Praamsma ML, Oldi JF, Kun,sue T, Sinha RK. Occurrence of perchlorate in drinking water, groundwater, surface water and human saliva from India. *Chemosphere* 2009 Jun; 76(1): 22-26.
56. NRC National Research Council: Health Implications of Perchlorate Ingestion. National Academy Press, Washington, D.C., 2005
57. Dohan O, De a Vieja A, Paroder V, Rieder C, Artani M, Reeder M, Ginter CS, Crrasco N: The sodium//iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine Rev.* 2003; 24(1): 48-77.
58. Dohán O, Portulano C, Basquin C, Reyna-Neyra A, Amzel LM, Carrasco N. The Na+/I symporter (NIS) mediates electroneutral active transport of the environmental pollutant perchlorate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Dec 18;104(51):20250-20255.
59. Greer MA, Goodman G, Pleus RC, and Greer SE: Health effects assessment for environmental perchlorate contamination, the dose-response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environ Health Perspective* 2002; 110(9): 927-937.
60. Bradford CR, Richard J, Carr JA, Thedorakis C: Perchlorate affects thyroid function in eastern mosquitofish (*Gambusia holbrooki*) at environmentally relevant concentrations. *Environ Sci Technol.* 2005; 39(14): 5190-5195.
61. Stoker TE, Ferrell JM, Laws SC, Cooper RL, Buckalew A: Evaluation of ammonium perchlorate in the endocrine disruptor screening and testing program's male pubertal protocol: Ability to detect effects on thyroid endpoints. *Toxicology*, 2006; 228: 58-65.
62. Foss OP, Lund-Larsen PG. Serum thiocyanate and smoking: interpretation of serum thiocyanate levels observed in a large health study. *Scand J Clin Lab Invest.* 1986 May;46(3):245-51.
63. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2006. Toxicological Profile for Cyanide (Uptake). Atlanta, GA: U.S. Department of Human Health and Human Services, Public Health Services.
64. Niemann RA, Anderson DL Determination of iodide and thiocyanate in powdered milk and infant Formula by on-line enrichment ion chromatography with photodiode array detection. *Journal of Chromatography A.* 2008; 1200: 193-197.
65. Galanti MR, Cnattingius S, Granath F, Ekblom-Schnell A, Ekblom A. Smoking and environmental iodine as risk factors for thyroiditis among parous women. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(7):467-72.
66. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Fuglsang. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 2004; 89(1): 181-187.
67. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilou RW, and Vaidya B*. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):570-574.
68. Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, Ferrarini E, Agretti P, Vitti F et al. Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid* 2004; 14: 1012-1019.
69. Steinmaus C, Miller MD, Howd R. Impact of Smoking and Thiocyanate on Perchlorate and Thyroid Hormone Associations in the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(2): 1333-1338.
70. Garseva PD and Argirova MD. High-nitrate levels in drinking water may be a risk factor for thyroid dysfunction in children and pregnant women living in rural Bulgarian areas. *Int J Hyg Environ Health* 2008 Oct; 211 (5-6): 555-559.
71. WHO. http://www.who.int/tobacco/resources/publications/tobacco_atlas/en/index.html Accessed 26 March 2010.
72. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Ulusal Tütün Kontrol Programı. Ağustos 2006, Ankara.
73. Blount BC, Pirkle JL, Osterloh JD, Valentin-Blasini L, Caldwell KL: Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(2): 1865-1871
74. Kirk AB, Dyke JV, Martin CF, Dasgupta PK: Temporal Patterns in Perchlorate, Thiocyanate, and Iodide Excretion in Human Milk. *Environmental Health perspectives.* 2007; 115(2): 182-186.