

KLİNİK ARAŞTIRMA

Larenjektomi ve izleyen radyoterapinin tiroit fonksiyonları üzerine etkisi

The effect of laryngectomy and postoperative radiotherapy on thyroid gland functions

Dr. Uğur ÇINAR, Dr. Özgür YİĞİT, Dr. Seyhan ALKAN, Dr. Berna USLU, Dr. Ebru TOPUZ,
Dr. Özlem ÜNSAL, Dr. Gökhan AKGÜL, Dr. Burhan DADAŞ

Amaç: T₃-T₄ larenks kanserleri nedeniyle larenjektomi sırasında hemitiroidektomi-isthmusektomi uygulanan ve ameliyat sonrasında radyoterapi gören olgularda hipotiroidi sıklığı araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya T₃-T₄ larenks kanseri nedeniyle kombine tedavi gören 29 hasta (tümü erkek; ort. yaş 54; dağılım 43-72) alındı. Tüm olgularda ameliyat öncesi tiroit fonksiyon testleri normal idi. Radyoterapi sonrasında serum tiroit stimulan hormon (sTSH), serbest triiodotironin (FT₃), serbest tiroksin (FT₄) düzeyleri üç ay arayla en az 12 ay süreyle izlendi. sTSH değeri yüksek, FT₃ ve/veya FT₄ değerleri düşük olan olgular klinik hipotiroidi; sTSH değeri yüksek, FT₃ ve FT₄ düzeyleri normal olgular subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi. Klinik veya subklinik hipotiroidi gelişiminin yaş ve radyoterapi dozu ile ilişkisi incelendi. İstatistiksel değerlendirmeler Student t- ve Mann-Whitney U testleriyle yapıldı.

Bulgular: On iki olguda (%41) kombine tedavi sonrasında tiroit fonksiyonları normal bulundu. On iki olguda (%41) subklinik, beş olguda (%18) klinik hipotiroidi gelişimi izlendi. Hipotiroidi gelişimi ile yaş arasında anlamlı ilişki görülmedi (p>0.05); kullanılan radyoterapi dozu ile tiroit fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı ilişki gözlemlendi (p<0.05).

Sonuç: Yüksek oranda klinik veya subklinik hipotiroidi gelişmesi nedeniyle, T₃-T₄ larenks kanseri nedeniyle larenjektomi sonrasında hastaların tiroit fonksiyonları açısından da yakın takibi gerekir.

Anahtar Sözcükler: Kombine tedavi; larenjeal neoplazmlar/cerrahi/radyoterapi; hipotiroidi/etioloji; larenjektomi; radyoterapi/yan etki; tiroit bezi/immünoloji/radyasyon etkisi; tiroit fonksiyon testleri; tiroidektomi/yan etki.

Objectives: We investigated the frequency of hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy, hemithyroidectomy-isthmectomy, and postoperative radiotherapy for T₃ or T₄ larynx cancers.

Patients and Methods: Twenty-nine male patients (mean age 54 years; range 43 to 72 years) with T₃ or T₄ larynx cancers were prospectively included in the study. Preoperatively, thyroid function tests were normal in all the patients. Following radiotherapy, serum thyroid-stimulating hormone (sTSH), free triiodothyronine (FT₃), and free thyroxine (FT₄) levels were measured every three months at least for a year. Detection of an increased level of sTSH together with decreased or normal levels of FT₃ and/or FT₄ indicated clinical and subclinical hypothyroidism, respectively. The relationship was assessed between hypothyroidism and both age and radiotherapy dosage. Statistical analyses were made with the use of the Student's t- test and Mann-Whitney U-test.

Results: Following radiotherapy, thyroid function tests remained normal in 12 patients (41%), while 12 patients (41%) and five patients (18%) developed subclinical and clinical hypothyroidism, respectively. No significant relationship was found between age and thyroid dysfunction (p>0.05), whereas radiotherapy dosage was found in significant relationship with the development of hypothyroidism (p<0.05).

Conclusion: Due to high rates of subclinical or clinical hypothyroidism following combined therapy, thyroid functions should be closely monitored in patients undergoing laryngectomy for T₃ or T₄ larynx cancers.

Key Words: Combined modality therapy; laryngeal neoplasms/surgery/radiotherapy; hypothyroidism/etiology; laryngectomy; radiotherapy/adverse effects; thyroid gland/immunology/radiation effects; thyroid function tests; thyroidectomy/adverse effects.

- ◆ Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. KBB Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
- ◆ Dergiye geliş tarihi: 23 Aralık 2002. Düzeltme isteği: 19 Nisan 2003. Yayın için kabul tarihi: 30 Nisan 2003.
- ◆ İletişim adresi: Dr. Uğur Çınar, Körkadı Sok. Turizm Sitesi, 4. Blok, No: 13, 80630 Ulus, İstanbul. Tel: 0212 - 266 11 27 Faks: 0212 - 266 40 59 e-posta: u_cinar@yahoo.com

- ◆ 2nd Department of Otolaryngology, Şişli Etfal Training Hospital, İstanbul, Turkey.
- ◆ Received: December 23, 2002. Request for revision: April 19, 2003. Accepted for publication: April 30, 2003.
- ◆ Correspondence: Dr. Uğur Çınar, Körkadı Sok. Turizm Sitesi, 4. Blok, No: 13, 80630 Ulus, İstanbul, Turkey. Tel: +90 212 - 266 11 27 Fax: +90 212 - 266 40 59 e-mail: u_cinar@yahoo.com

Baş-boyun kanserli hastaların tedavi sonrası takiplerinde bölgesel ve boyun nüksleri öncelikle araştırılmakta, tiroit fonksiyonları ise çoğu zaman ihmal edilmektedir. Larenjektomiye eklenen hemitiroidektomi-isthmusektomi tiroit bezi fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmekte, cerrahi tedavi sonrası uygulanan radyoterapi ise bu olumsuz etkiyi belirgin derecede artırabilmektedir.^[1-3] Hipotiroidi semptomları, metabolizmada yavaşlama, kilo alımı, soğuk tahammülsüzlüğü, kuvvet kaybı, konstipasyon, yüzde ödem, konuşmada yavaşlama, yara iyileşmesinde bozulma, serum trigliserid ve kolesterol seviyelerinde yükselme olarak sıralanabilir.^[4] Ayrıca, hipotiroidi varlığında yara iyileşmesindeki bozulmaya bağlı olarak total larenjektomili hastalarda farengokutanöz fistül sıklığının arttığı da gösterilmiştir.^[5,6]

Bu çalışmada, ileri evre larenks kanseri nedeniyle larenjektomi, boyun diseksiyonu ve hemitiroidektomi-isthmusektomi yapılan, ameliyat sonrasında radyoterapi uygulanan olgularda tiroit fonksiyonlarında meydana gelen değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmada T₃-T₄ larenks kanseri tanısı konularak total larenjektomi, boyun diseksiyonu, hemitiroidektomi-isthmusektomi yapılan ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulanan 29 hasta (tümü erkek; ort. yaş 54; dağılım 43-72) incelendi. Tüm olgularda ameliyat öncesi tiroit fonksiyon testleri normal değerlerdeydi. Tiroit fonksiyonları serum tiroit stimulan hormon (sTSH), serbest triiyodotironin (FT₃) ve serbest tiroksin (FT₄) düzeylerine bakılarak değerlendirildi. Normal düzeyler olarak sTSH için 0.2-3.8 uIU/ml, FT₃ için 1.4-4.1 pg/ml, FT₄ için ise 0.7-1.7 ng/dl değerleri esas alındı (Chemiluminescent Immunoassay, Liaison, Byk-Sangtec Diagnostica, Dietzenbach, Almanya). Daha önce geçirilmiş tiroit hastalığı, boyna radyoterapi uygulanan veya ameliyat sonrasında kemoterapi gören olgular çalışmaya alınmadı. Olgulara ameliyat sonrası birinci ayda 60-70 Gy radyoterapi uygulandı. Ameliyattan sonra, en az 12 ay süreyle olmak üzere, üçer ay ara ile tiroit fonksiyon testleri tekrarlandı. sTSH değerleri yüksek, FT₃ ve/veya FT₄ değerleri düşük olgular klinik hipotiroidi; sTSH değeri yüksek, FT₃ ve FT₄ değeri normal olgular subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi. Subklinik ve klinik hipotiroidi saptanan olguların serum tiroit peroksidaz (anti-TPO) ve ti-

roglobulin (anti-Tg) antikörlerine bakıldı ve bu antikörler açısından pozitiflik saptanan olgular otoimmün tiroidit kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı. Subklinik ve klinik hipotiroidi gelişimi ile yaş ve radyoterapi dozu arasındaki ilişki incelendi. Klinik hipotiroidi saptanan olgular tedavi amacıyla endokrinoloji kliniğine yönlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler için Mann-Whitney U ve Student t testleri kullanıldı; p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların yaş, ameliyat sonrası takip süresi, aldıkları radyoterapi dozu, klinik hipotiroidi gelişim zamanı ve tiroit fonksiyon testi sonuçları Tablo I'de gösterildi. Tabloda tiroit fonksiyon testleri sonuçları verilirken, klinik hipotiroidi saptanan olgularda hipotiroidi gelişim tarihindeki test sonuçları, ötiroid olan ve subklinik hipotiroidi saptanan olgularda ise en son yapılan test sonuçları esas alındı. Beş olguda (%18) klinik hipotiroidi, 12'sinde (%41) subklinik hipotiroidi belirlendi; 12 olguda (%41) tiroit fonksiyonları normal bulundu. Subklinik ve klinik hipotiroidi saptanan olguların hepsinde anti-TPO ve anti-Tg negatif bulundu. Takip aralığı 12-20 ay (ort. 15.5±3.3 ay), klinik hipotiroidi gelişim zamanı 6-12 ay (ortalama 9.6±2.1 ay), subklinik hipotiroidi gelişim süresi ise 6-12 ay (ortalama 9.7±2.4 ay) bulundu. Subklinik ve klinik hipotiroidi gelişimi ile hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.81). Ötiroid olguların (63.1±2.5 Gy) ve klinik ve subklinik hipotiroidi saptanan olguların (66.2±3.7 Gy) aldıkları ortalama radyoterapi dozları arasında anlamlı fark bulundu (p=0.028). Hiçbir olguda cerrahi veya radyoterapiye bağlı geçici hipotiroidi saptanmadı. Yirmi beş olguya eşzamanlı iki taraflı boyun diseksiyonu, dört olguya ise tiroit lobunun çıkarıldığı tarafta olmak üzere tek taraflı boyun diseksiyonu yapıldı. Tek taraflı boyun diseksiyonu yapılan dört olguda da subklinik hipotiroidi gelişimi izlendi.

TARTIŞMA

Larenks epidermoid kanserinin tedavisinde larenjektomiye eşlik eden hemitiroidektomi-isthmusektomi birçok merkezde rutin olarak uygulanmaktadır.^[1,7-9] Larenks kanserleri iki yolla tiroit bezini etkileyebilir: Birinci yol larenksteiki kanserin tiroit bezine direkt yayılımıdır. Bu yayılım oranının %1-17 arasında görüldüğü bildirilmiştir.^[1,8-10] Tiroit bezi tutulumunun ikinci yolu olan lenfatik yayılımının sıklığı ise %0-5 arasındadır.^[1,8,11] Bu çalışmada

ameliyat sonrasında tiroit fonksiyonları incelenen 29 olgunun hiçbirinde tiroit bezinde tümör yayılımına rastlanmamıştır. İpsilateral tiroit lobunun çıkartılması, bu bölgede olabilecek gizli lenfatik metastazlara ulaşılması ve subglottik uzanımli kanserlerde paratrakeal lenf nodlarının çıkartılması açısından önemlidir.^[3] Ancak larenjektomiye eklenen hemitiroidektomi-isthmusektomi, ameliyat sonrası hipotiroidi riskini de beraberinde getirmektedir. Her ne kadar geride bir tiroit lobu bırakılsa da, bunun diseke ediliyor olması damarlanmasının bozulmasına ve yeterli kompensasyon yapamamasına neden olmaktadır.^[1,3]

Hipotiroidi gelişme sıklığı larenjektomiye hemitiroidektomi eklenmesi ile %25'e, ameliyat sonrasında radyoterapi uygulanması ile %70'e çıkabilmektedir.^[1,8] Vrabec ve Heffron^[12] baş-boyun kanseri nedeniyle tedavi ettikleri 196 olguda, yalnızca radyoterapi uyguladıkları grupta %14, tiroit rezeksiyonu yapmadan cerrahi ve radyoterapi uyguladıkları grupta %21, tiroit rezeksiyonu içeren cerrahi uygulanan ve radyoterapi gören grupta ise %66 oranında hipotiroidi gelişimi göstermişlerdir. Buisset ve ark.^[13] larenks ve hipofarenks kanseri nedeniyle ameliyat ettikleri 32 olguda, tiroit rezeksiyonu yapmadan cerrahi ve radyoterapi uyguladıkları grupta %20, cerrahiye ti-

TABLO I

OLGULARIN YAŞ, RADYOTERAPİ DOZU, TAKİP SÜRESİ VE TİROİT FONKSİYONLARI YÖNÜNDEN DÖKÜMÜ

No	Yaş	Radyoterapi dozu	Takip süresi (ay)	Subklinik ve klinik hipotiroidi gelişim zamanı (ay)	Tiroit fonksiyonlarının son değerlendirme zamanı (ay)	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (ng/dl)	sTSH (uIU/ml)	Tiroit fonksiyonu
1	70	59	16	-	15	2.02	1.04	1.39	Ötiroid
2	55	63	12	-	12	2.24	0.82	1.63	Ötiroid
3	47	63	13	-	12	1.80	0.89	3.63	Ötiroit
4	45	70	20	6	6	1.68	0.51	86.2	Hipotiroidi
5	72	66	19	12	12	1.72	0.49	94.9	Hipotiroidi
6	52	63	14	3	12	2.42	1.12	3.92	Subklinik hipotiroidi
7	71	70	13	12	12	2.07	0.64	21.6	Hipotiroidi
8	58	66	12	6	12	2.46	0.95	15	Subklinik hipotiroidi
9	53	63	16	12	15	2.51	0.90	11.2	Subklinik hipotiroidi
10	51	66	12	6	12	1.86	0.77	5.16	Subklinik hipotiroidi
11	43	60	12	9	12	2.35	0.79	4.12	Subklinik hipotiroidi
12	48	70	13	12	12	2.10	0.75	3.90	Subklinik hipotiroidi
13	55	63	15	-	15	2.24	0.82	1.63	Ötiroit
14	70	66	16	-	15	2.02	1.04	1.39	Ötiroit
15	51	60	14	-	12	2.28	1.05	2.95	Ötiroit
16	62	63	18	-	18	2.18	1.11	0.37	Ötiroit
17	51	66	16	-	15	2.35	0.93	2.70	Ötiroit
18	55	60	19	-	18	2.15	0.78	1.20	Ötiroit
19	59	63	14	9	12	2.48	1.22	4.73	Subklinik hipotiroidi
20	63	66	15	9	9	2.08	0.66	27.6	Hipotiroidi
21	48	60	17	12	15	2.64	0.98	6.72	Subklinik hipotiroidi
22	53	70	17	15	9	1.98	0.59	62.4	Hipotiroidi
23	71	63	15	12	15	2.42	0.87	5.63	Subklinik hipotiroidi
24	52	70	19	9	18	3.21	0.78	4.66	Subklinik hipotiroidi
25	57	70	18	15	18	2.22	0.96	5.32	Subklinik hipotiroidi.
26	45	63	18	-	18	2.42	1.26	3.25	Ötiroit
27	56	70	15	12	15	2.07	0.98	5.04	Subklinik hipotiroidi
28	48	66	17	-	15	2.41	1.28	1.68	Ötiroit
29	54	66	14	-	12	2.09	1.14	2.68	Ötiroit

roit rezeksiyonunun da eklendiği grupta ise %58 oranında hipotiroidi geliştiğini bildirmişlerdir. Tami ve ark.^[2] baş-boyun kanseri nedeniyle cerrahi ve radyoterapi uyguladıkları 62 olgunun %18'inde subklinik, %24'ünde klinik hipotiroidi geliştiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, sadece radyoterapi uygulanan 28 olgunun %21'inde subklinik, %7'sinde klinik hipotiroidi görülmüş; sadece cerrahi tedavi uygulanan 10 olguda ise tiroit fonksiyonlarının değişmediği gözlenmiştir. Liening ve ark.^[14] ise larenjektomi ve hemitiroidektomiden sonra radyoterapi uygulanan hastalarda hipotiroidi sıklığını %65 bulmuşlardır. Görüldüğü gibi, sadece larenjektomi yapılan hemitiroidektomi ve radyoterapinin uygulanmadığı olgularda tiroit fonksiyonları en düşük düzeyde bozulmaktadır. Öte yandan, larenjektomi ile birlikte hemitiroidektomi yapılan ve ameliyattan sonra radyoterapi uygulanan grupta ise tiroit fonksiyonlarının bozulma sıklığı en yüksektir. Bu çalışmada, larenjektomi ve hemitiroidektomi yapılan ve ameliyattan sonra radyoterapi uygulanan hastalar incelendi ve olguların %59'unda subklinik veya klinik hipotiroidi gelişimi gözlendi.

Cerrahi ve radyoterapi uygulanan olgularda ameliyattan sonra hipotiroidi gelişiminde kadın cinsiyet, ileri yaş, yüksek radyoterapi dozunun etkili olduğu ileri sürülmüştür.^[2,12,15] Grande^[16] 60 Gy üzerindeki radyoterapi dozunun hipotiroidi gelişimine neden olduğunu bildirmiştir. Tell ve ark.^[17] ise radyoterapi dozunun hipotiroidi gelişimi üzerine etkili olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, ötiroid olgularda alınan radyoterapi dozu ortalaması 63.1 ± 2.5 Gy, subklinik ve klinik hipotiroidi gelişen olgularda ise 66.2 ± 3.7 Gy bulundu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgu, radyoterapi dozunun yükselmesinin hipotiroidi gelişimini artırdığı görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda yaş ile hipotiroidi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki görülmedi; olguların tamamının erkek olması nedeniyle cinsiyetin hipotiroidi gelişimi üzerine etkisi ise incelenemedi.

Subklinik hipotiroidi terimi, tiroit hormon düzeyi normal veya normalin alt sınırında, TSH değeri ise hafif yükselmiş bulunan asemptomatik hastalar için kullanılmaktadır. Bu durumu tanımlamak için "azalmış tiroit rezervi" terimi de kullanılabilir. Bu hastalara tiroit hormon tedavisi uygulanmasının ne derece gerekli olduğu tartışmalı bir konudur.^[18] Ancak anti-TPO ve anti-Tg antikörlerinin pozitif veya sTSH düzeyinin 10 mIU/ml'nin üzerinde olduğu

durumlarda tiroit hormon tedavisi önerenler vardır.^[18] Tiroit dokusunun kaybı veya atrofisi sonucu, sağlam kalan tiroit dokusunun sTSH tarafından uyarılmasına karşın yeterli hormon yapımını sağlamadığı durum ise "primer atrofik hipotiroidizm" (klinik hipotiroidi) olarak adlandırılmaktadır. sTSH düzeyinin yüksek, FT₃ ve/veya FT₄ düzeylerinin düşük olduğu bu durumda hormon tedavisi gerekir.^[18] Çalışmamızda olguların %41'inde subklinik hipotiroidi saptandı; bu olgular üçer ay ara ile yapılan tiroit fonksiyon testleri ile izlenmektedir. Klinik hipotiroidi saptanan olgularda (%18) ise, bu durumun belirlendiği andan itibaren replasman tedavilerine başlanmıştır. Klinik hipotiroidi saptanan hastalarda ayrıca, kilo alımı, soğuğa tahammülsüzlük, kuvvet kaybı, konstipasyon gibi hipotiroidi semptomları da görüldü. Subklinik ve klinik hipotiroidi gelişen olguların serumunda gözlenen anti-TPO ve anti-Tg negatifliği, bu durumun otoimmün tiroidite bağlı gelişen tiroit fonksiyon bozukluğu olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, total larenjektomi ile birlikte hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanan ve ameliyattan sonra radyoterapi gören olgularda klinik ve subklinik hipotiroidi gelişme oranı yüksek bulunmuştur. Bu olguların ameliyat sonrası takiplerinde bölgesel ve boyun nüksü kadar tiroit fonksiyonları da dikkate alınmalı ve olgular tiroit fonksiyon testleri ile en az bir yıl izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Brennan JA, Meyers AD, Jafek BW. The intraoperative management of the thyroid gland during laryngectomy. *Laryngoscope* 1991;101:929-34.
2. Tami TA, Gomez P, Parker GS, Gupta MB, Frassica DA. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol* 1992;13:357-62.
3. Fagan JJ, Kaye PV. Management of the thyroid gland with laryngectomy for cT3 glottic carcinomas. *Clin Otolaryngol* 1997;22:7-12.
4. Uzunalioglu A. Hipotiroidi. In: Koloğlu S, editör. *Temel ve klinik endokrinoloji*. 1. baskı. Ankara: Kozan Ofset Yayıncılık; 1996. s. 243-6.
5. Alexander MV, Zajtchuk JT, Henderson RL. Hypothyroidism and wound healing: occurrence after head and neck radiation and surgery. *Arch Otolaryngol* 1982;108:289-91.
6. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y. Pharyngeal fistulas in postoperative hypothyroid patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:267-8.
7. Silver CE, Rubin JS (editors). *Atlas of head and neck surgery*. 2nd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1999.
8. Biel MA, Maisel RH. Indications for performing

- hemithyroidectomy for tumors requiring total laryngectomy. *Am J Surg* 1985;150:435-9.
9. Dadas B, Uslu B, Cakir B, Ozdogan HC, Calis AB, Turgut S. Intraoperative management of the thyroid gland in laryngeal cancer surgery. *J Otolaryngol* 2001; 30:179-83.
 10. Şerbetçi E, Çölhan İ, Yazıcıoğlu E, Delioğlu K, Öztürk S. Larengofarengeal kanser cerrahisinde tiroit bezine yaklaşım. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 1991; 2:59-61.
 11. Gilbert RW, Cullen RJ, van Nostrand AW, Bryce DP, Harwood AR. Prognostic significance of thyroid gland involvement in laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:856-9.
 12. Vrabec DP, Heffron TJ. Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:449-53.
 13. Buisset E, Leclerc L, Lefebvre JL, Stern J, Ton-Van J, Gosselin P, et al. Hypothyroidism following combined treatment for hypopharyngeal and laryngeal carcinoma. *Am J Surg* 1991;162:345-7.
 14. Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, Smith DB. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103:10-3.
 15. Posner MR, Ervin TJ, Miller D, Fabian RL, Norris CM Jr, Weichselbaum RR, et al. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1984;94:451-4.
 16. Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiother Oncol* 1992;25:31-6.
 17. Tell R, Sjödin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:303-8.
 18. Akalın S, Sezgin Ö. Hipotiroidizm. In: İşgör A, editör. *Tiroit hastalıkları ve cerrahisi*. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. s. 253-76.