

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**Tc-99m MIBI PARATİROİD
SİNTİGRAFİSİ DEĞERLENDİRMESİNDE
GÖZLEMCİLER İÇİ VE GÖZLEMCİLER
ARASI DEĞİŞKENLİĞİN SAPTANMASI**

CAFER DALAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**Tc-99m MIBI PARATİROİD
SİNTİGRAFİSİ DEĞERLENDİRMESİNDE
GÖZLEMCİLER İÇİ VE GÖZLEMCİLER
ARASI DEĞİŞKENLİĞİN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

CAFER DALAR

Danışman Öğretim Üyesi: Yrd.Doç.Dr. Özhan Özdoğan

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	vii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
4. AMAÇ	6
5. GENEL BİLGİLER I	
(Paratiroid Bezi Hastalıkları; Hiperparatiroidiler ve Tedavi)	7
5.1. Paratiroid Bezlerinin Anatomisi	7
5.2. Paratiroid Bezlerinin Histolojisi	7
5.3. Paratiroid Bezlerinin Embriyolojisi	8
5.4. Paratiroid Fizyolojisi ve Kalsiyum Metabolizması	9
5.4.1. Paratiroid Hormonu	10
5.4.2. Paratiroid Hormonunun Etkileri	10
5.5. Paratiroid Bezi Hastalıkları	12
5.5.1. Primer Hiperparatiroidizm	12
5.5.2. Sekonder Hiperparatiroidizm	13
5.5.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm	13
5.5.4. Persistan-Rekürrent Hiperparatiroidizm	14
5.6. Hiperparatiroidizmde Tanı Yöntemleri	14
5.6.1. Klinik Bulgular	15
5.6.2. Biyokimyasal Testler	16
5.6.3. Görüntüleme Yöntemleri	17
5.7. Hiperparatiroidizmde Tedavi Yöntemleri	17
5.7.1. Bilateral Boyun Eksplorasyonu	17
5.7.2. Ünilateral Boyun Eksplorasyonu	18
5.7.3. Minimal İnvaziv Endoskopik Paratiroidektomi	18
5.7.4. Minimal İnvaziv Paratiroidektomi	18
5.7.5. Minimal İnvaziv "Radio-Guided" Paratiroidektomi	19

5.7.6.	İntraoperatif Hızlı PTH Ölçümü	19
5.7.7.	Medikal Tedavi	19
6.	GENEL BİLGİLER II- Paratiroid Bezi Patolojilerinde Görüntüleme	20
6.1.	Radyolojik Yöntemler	20
6.1.1.	Boyun Ultrasonografisi	20
6.1.2.	Bilgisayarlı Tomografi	21
6.1.3.	Manyetik Rezonans	21
6.2.	Nükleer Tıp Yöntemleri	21
6.2.1.	Talyum 201/Tc-99m Perteknetat Çıkarma Sintigrafisi	22
6.2.2.	Tc-99m MIBI ile Paratiroid Sintigrafisi	23
6.2.3.	Tc-99m MIBI/Tc99m Perteknetat Çıkarma Sintigrafisi	24
6.2.4.	Tc-99m MIBI / I-123 Çıkarma Sintigrafisi	25
6.2.5.	Tc-99m Tetrofosmin ile Paratiroid Sintigrafisi	25
7.	GEREÇ ve YÖNTEM	26
7.1.	Çalışma Grubu	26
7.2.	Görüntüleme Protokolü	26
7.3.	Veri Toplama	27
7.4.	Gözlemciler	29
7.5.	Verilerin Değerlendirilmesi	29
8.	BULGULAR	30
8.1.	Lezyon Varlığı	30
8.2.	Lezyon ve Şüphe Varlığı	31
8.3.	Lezyon Sayısı	32
8.4.	Lezyon Lokalizasyonu	33
8.5.	Şüphe Varlığı ve Nedeni	35
8.6.	Ek Tetkik Gerekliliği	37
8.7.	Tanı (son yorum)	38
9.	TARTIŞMA	40
10.	SONUÇ	46
11.	KAYNAKLAR	47
12.	EKLER	52

TABLolar LİSTESİ:

Tablo 1: Gözlemci veri değerlendirme formu	28
Tablo 2: Lezyon varlığı konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum	30
Tablo 3: Lezyon ve şüphe varlığı konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum	31
Tablo 4: Lezyon sayısı konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum	32
Tablo 5: Lezyon lokalizasyonunda ilk ve ikinci değerlendirme karşılaştırma tablosu (birinci gözlemci).....	33
Tablo 6: Lezyon lokalizasyonunda ilk ve ikinci değerlendirme karşılaştırma tablosu (ikinci gözlemci)	33
Tablo 7: Lezyon lokalizasyonunda ilk ve ikinci değerlendirme karşılaştırma tablosu (üçüncü gözlemci)	34
Tablo 8: Lezyon lokalizasyonunda ilk ve ikinci değerlendirme karşılaştırma tablosu (dördüncü gözlemci)	34
Tablo 9: Lezyon lokalizasyonu konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum	35
Tablo 10: Şüphe varlığı-nedeni konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum	36
Tablo 11: Ek tetkik gerekliliği konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum	38
Tablo 12: Tanı (son yorum) konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum	39

ŞEKİLLER LİSTESİ:

Şekil 1. Paratiroid bezlerinin lokalizasyonu	8
Şekil 2. Paratiroid bezlerin embriyolojik gelişimi	9
Şekil 3. Parathormonun etkileri	11

KISALTMALAR:

USG:	Ultrasonografi
PTH:	Paratiroid hormonu
Ca⁺⁺:	Kalsiyum iyonu
İV:	İntravenöz
MEN:	Multipl endokrin neoplazi
EKG:	Elektrokardiyografi
RIA:	Radyoimmünüassay
IRMA:	İmmünoradiometrik assay
CAP:	“Cyclase-activating” PTH yöntemi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MR:	Manyetik rezonans görüntüleme
MIBI:	2-methoxyisobutyl-isonitrile
NIH:	National Institutes of Health
LEHR:	Düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu
SPECT:	Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
PACS:	Görüntü arşivleme ve iletişim sistemi

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bana olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof.Dr. Hatice Durak'a, Prof.Dr. Erkan Derebek'e, Prof.Dr. Berna Değirmenci'ye, Prof.Dr. Gamze apa Kaya'ya, Doç.Dr. Recep BekiŐ'e ve Yrd.Doç.Dr. Özhan Özdoğan'a çok teŐekkÖr ederim.

Tezimin hazırlanmasında bizzat zaman ve desteklerini esirgemeyen, değerli hocalarım Prof.Dr. Berna Değirmenci, Prof.Dr. Gamze apa Kaya, Doç.Dr. Recep BekiŐ'e ve tüm enerjisi ve sabrı ile bana yardımcı olan tez danıŐmanım Yrd.Doç.Dr. Özhan Özdoğan'a tekrar teŐekkÖr ediyorum.

Uzmanlık eğitimim sırasında benimle bilgilerini ve dostluklarını paylaŐan İsmail Evren'e, Banu Uysal'a, Türkan Ertay'a, Özden Ülker'e ve tüm bölüm çalıŐanlarına Őükranlarımı sunarım.

1. ÖZET

Tc-99m MIBI Paratiroid Sintigrafisi Değerlendirmesinde Gözlemciler İçi ve Gözlemciler Arası Değişkenliğin Saptanması

Cafer DALAR, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fak. Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı
*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 35340,
İnciraltı - İzmir*

Amaç ve hipotez: Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafilerinin yorumlanmasında gözlemciler içi ve gözlemciler arası farklılıkların olmadığı gösterilmesidir.

Yöntem: Dijital görüntü arşivinde son 18 ayda görüntülenen hastalar belirlendi. Standart çekim protokollerine uygunluk yönünden değerlendirildi. Standart dışı veya optimal olmayan çalışmalar dışlandı. Doksan sekiz hastaya ait paratiroid sintigrafileri en az 8 yıldır nükleer tıp uzmanı olarak çalışan 4 gözlemci tarafından değerlendirildi. Gözlemciler aynı görüntüleri iki hafta arayla iki kez değerlendirdi. Değerlendirmeler iş istasyonlarında bilgisayar ekranında yapıldı. Her vaka için form dolduruldu. Formda, lezyon varlığı, eğer lezyon var ise sayısı, lokalizasyonu, şüpheli mi kesin mi olduğu, şüpheli ise nedeni, değerlendirme için ek bir tetkik gerekip gerekmediği ve son yorum soruldu. İstatistiksel analiz için Cohen kappa ve total uyum yüzdeleri kullanıldı, testler SPSS 11.0 programında yapıldı.

Bulgular: Sekiz değerlendirmede dört gözlemci en az 38, en çok 43 vakada lezyon veya lezyonlar bildirmişti. Gözlemciler içi uyumluluk “çok iyi” düzeydeydi. Gözlemciler kendi aralarında ise en az bir değerlendirmede “çok iyi uyumluluk” göstermişti. Lezyon sayısı ve son yorum konularında da gözlemciler kendi içinde “çok iyi uyumluluk” göstermişti., gözlemciler arası uyum ise “iyi” ve “çok iyi” düzeydeydi. Lezyon lokalizasyonunun belirlenmesinde ikinci ve üçüncü gözlemciler kendi içinde, şüphe varlığı konusunda ise üçüncü gözlemci kendi içinde “çok iyi uyum” göstermişti. Bu iki konuda diğer gözlemcilerin kendi içinde ve tüm gözlemcilerin kendi aralarında uyumu “iyi” düzeydeydi. Şüphe nedeni ve ek tetkik gerekliliği sorgulandığında gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum oldukça düşüktü ve “orta”, “zayıf”, “çok zayıf” düzeyindeydi.

Sonuç: Tc-99m MIBI paratirioid sintigrafisi, paratiroid bezi lezyonlarının saptanmasında, sayılarının ve lokalizasyonlarının belirlenmesinde gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumun çok iyi düzeyde olduğu bir tetkiktir.

Anahtar Kelimeler; *Tc-99m MIBI, paratiroid sintigrafisi, gözlemciler içi uyumluluk, gözlemciler arası uyumluluk*

2. ABSTRACT

The Analysis of Intraobserver and Interobserver Variability in the Evaluation of Tc-99m MIBI Parathyroid Scintigraphy

Cafer DALAR, Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept. of Nuclear Medicine
*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 35340,
İnciraltı - İzmir*

Aim and hypothesis: Demonstration of the presence of intraobserver and interobserver agreement in the evaluation of Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphies.

Methods: We find out the patients with Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphies from the digital archive who were imaged during the last 18 months. The cases without standart imaging protocols and without optimal images were excluded. Finally, 98 cases were included in the study and were evaluated by four different observers who are experienced at least for eight years as a nuclear medicine specialist. The cases were evaluated twice at least two weeks apart. The evaluations were performed directly on the workstations with digital images. A questionnaire was filled for every evaluation by the observers. The presence of a lesion, the number and the localizations of the lesions, whether the lesion is clear or suspicious, if present the cause of the suspicion, the need for an additional examination for the evaluation and the final interpretation were all evaluated. Cohen kappa statistics and the total agreement percentages were calculated using SPSS 11.0.

Results: The four different observers performed eight different evaluations and identified a minimum of 38 and a maximum of 43 cases with lesion(s). The intraobserver agreement was “very high”. The interobserver agreement was also “very high” at least in one comparison between the observers. The intraobserver agreement was also “very high” and the interobserver agreement was “high” and “very high” in the evaluation of number of the lesions and the final interpretation.

When we evaluated the lesion localization the intraobserver agreement was “very high” for the second and third observers in lesion localization and again “very high” for

the third observer in evaluation of lesions as clear or suspicious. The intraobserver agreement for other observers and the interobserver agreements were “high” for in lesion localisation and the presence of suspicion.

The intraobserver and interobserver agreements were “moderate”, “weak” or “very weak” in evaluation of the cause of suspicion and the need for an additional examination.

Results: Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphy is an optimal study in lesion detection, in the determination of the number of lesions and localizations and in the final interpretation with “high” and “very high” intraobserver and interobserver agreements.

Keywords; *Tc-99m MIBI, parathyroid scintigraphy, interobserver agreement, intraobserver agreement*

3. GİRİŞ:

Primer hiperparatiroidi sık görülen endokrin hastalıklarından biridir (1,2). Bir veya birden fazla paratiroid bezinden aşırı parathormon salınması sonucu gelişen hastalık tablosudur. Günümüzde, hastaların büyük bir kısmı asemptomatik hiperkalsemi ile tanı almaktadır (3).

Primer hiperparatiroidinin en sık nedeni hiperfonksiyone paratiroid adenomudur ve %80-85 sıklıkla izlenir. Bunu %15-20 olguda görülen paratiroid hiperplazisi ve %1 sıklıkta görülen paratiroid karsinomu takip eder (4,5).

Hiperparatiroidinin standart tedavisi patolojik paratiroid dokusunun cerrahi olarak çıkarılıp normokalseminin sağlanmasıdır. İlk paratiroidektomi operasyonu 1925 yılında Felix Mandl tarafından gerçekleştirilmiştir. Bilateral boyun eksplorasyonu 1975 yılına kadar paratiroid cerrahisinde standart teknik olarak kullanıldı (6,7). Son yıllarda cerrahi teknikler içinde minimal invaziv paratiroidektomi yöntemi popüler hale geldiğinden patolojik bez(ler)in lokalizasyonunun belirlenmesi büyük önem kazanmıştır. Paratiroid bezlerin preoperatif lokalizasyonunda ultrasonografi (USG), manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve paratiroid sintigrafileri kullanılmaktadır. Günümüzde lokalizasyon çalışmalarında en sık kullanılan yöntemler ise USG ve paratiroid sintigrafisidir.

Tanısal amaçlı yapılan birçok tetkikte yorumcular arasında farklılıklar olduğu bilinmektedir ancak paratiroid sintigrafisi konusunda benzer bir bilgi yoktur. Bu nedenle, bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Nükleer Tıp Bölümünde görüntülenen bir kısım hasta retrospektif olarak dört nükleer tıp uzmanı tarafından yorumcular arasındaki ve yorumcular içindeki farklılıkların belirlenmesi amacıyla değerlendirildi.

4. AMAC

1. Paratiroid sintigrafisi değerlendirmesinde gözlemciler arasında ve gözlemciler içinde değişkenlik olup olmadığınının araştırılması.

5. GENEL BİLGİLER I:

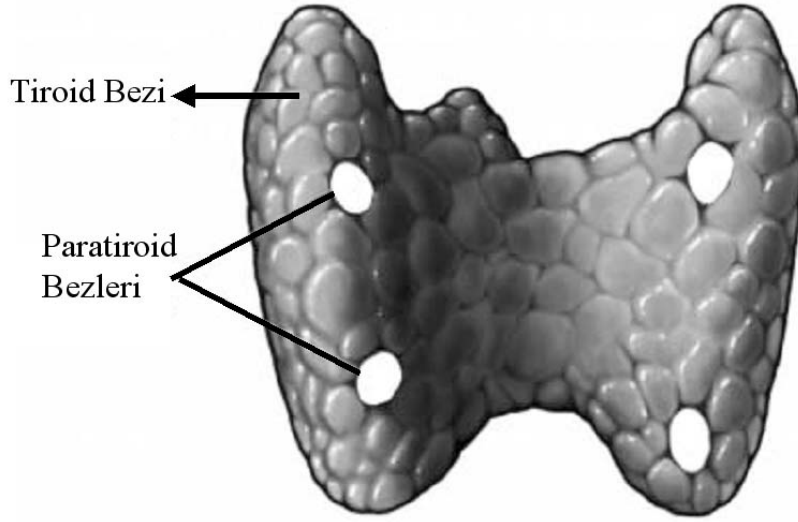
PARATIROID BEZİ HASTALIKLARI; HİPERPARATIROIDİLER

5.1. Paratiroid Bezlerinin Anatomisi

Paratiroid bezleri ilk kez 1850 yılında bir Hint gergedanında yapılan otopsi ile İngiliz anatomi profesörü Owen tarafından tanımlanmıştır (1). Owen bu bezleri “tiroid glandı çevresinde küçük, kompakt ve sarı glandüler cisimler” olarak tanımlamıştır. Takip eden yıllarda bir İsveçli tıp öğrencisi olan Victor Sanström köpeklerde ve insan kadavrası üzerinde yaptığı çalışmalarda bu bezleri ilk kez “glandulae parathyroidea” olarak tanımlanmıştır, ancak bu çalışması 1880 yılında ölümünden sonra yayınlanmıştır (1,2). İnsanlarda paratiroid bezleri genellikle iki çift halinde dört adet olarak bulunur. İki tiroid bezinin superior kesiminde posteriorda, ikisi de inferiorunda yerleşiktir (şekil 1). Hastaların %13’ünde sayıları dörtten fazla, %3’ünde ise ikiden az olabilmektedir (8). Boyutları genellikle birkaç milimetreyi geçmez (6mm x 3mm x 2mm). Eğer gland tiroid bezi kapsülü altında yerleşik ise intrakapsüler, tiroid kapsülünün üstünde yerleşmiş ise ekstrakapsüler olarak adlandırılır. Her bir paratiroid bezinin ağırlığı 35-40 mg kadardır. Tüm paratiroid bezlerin ağırlığı toplamda 150 mg’ı geçmez. Bu nedenle büyümedikleri takdirde ultrasonografi (USG) ile veya sintigrafik olarak güçlükle görüntülenebilirler (9). Paratiroid bezleri %1 oranında tiroid bezi ve özefagus arasında veya posterior mediastende ektopik yerleşimli olarak da bulunabilir. Paratiroid bezleri arteriyel kanlanmalarını inferior tiroid arterinden alırlar. Üst paratiroid bezleri %15 oranında superior tiroid arterinden ya da %5 oranında bu iki arterin anastomozundan kanlanmaktadır.

5.2. Paratiroid Bezlerinin Histolojisi

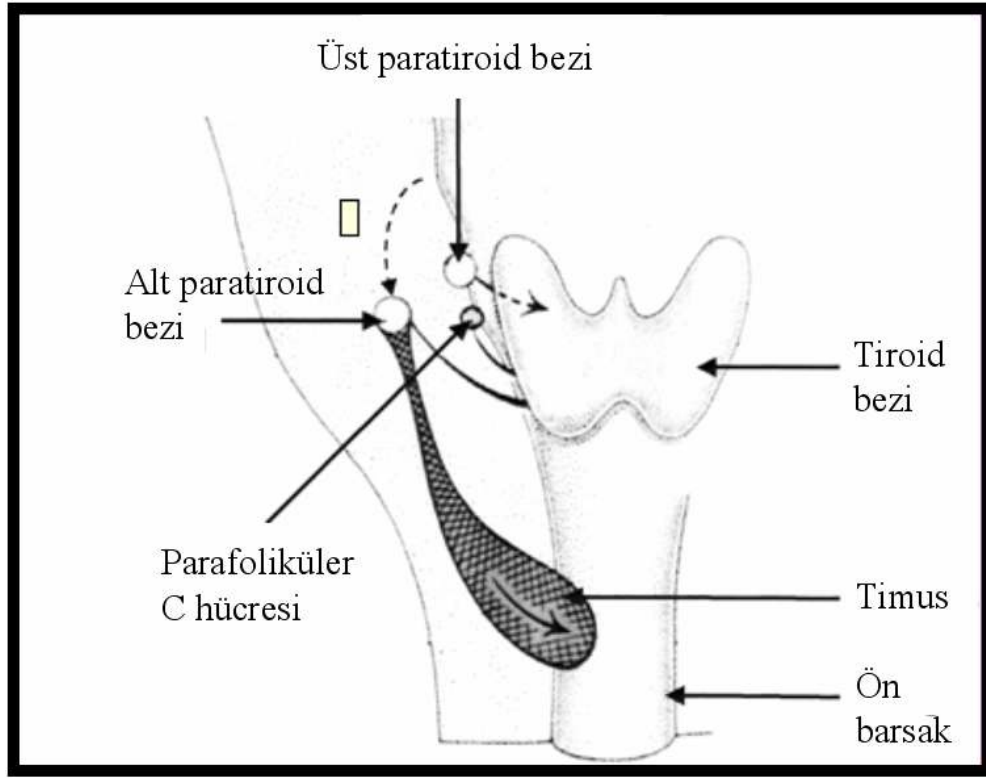
Erişkin paratiroid bezleri başlıca esas hücreler, oksifil hücreler ve “water clear” hücrelerden oluşurlar. Ayrıca transizyonel formlar da bulunur. Oksifil hücreleri genç insanlarda daha az sayıda bulunmaktadır. Oksifil hücrelerin fonksiyonu kesin olarak bilinmemektedir. Bu hücrelerin hormon salgılamayan, değişikliğe uğramış esas hücreler olduklarına düşünülmektedir. Parathormon (PTH) ise esas hücreler tarafından salgılanır.



Şekil 1: Paratiroid bezlerin lokalizasyonu

5.3. Paratiroid Bezlerinin Embriyolojisi:

Paratiroid bezleri endoderm kökenlidir (1,10). İntrauterin yaşamın altıncı haftasında gelişirler. Üçüncü faringeal cepten inferior paratiroid bezler (timustan önce) şekillenir. Timus çekirdeğinin ortaya çıkmasıyla paratiroidler ve timus kaudale doğru göç ederler. Bu hareket paratiroidler için alt tiroid kutbunda son bulur ve inferior paratiroid bezler buraya yerleşirler (şekil 2). Bazen bu göç timusla birlikte toraksa kadar uzanabilir. Bu durum ektopik yerleşimli paratiroid bezlerini izah etmektedir (10). Üst paratiroid glandlar dördüncü faringeal cepten köken alırlar. İnfirior paratiroidlere göre daha kranial yerleşirler. Çoğu olguda superior paratiroid bezleri nihai olarak tiroid bezinin üst 2/3 kısmı posteriorunda, nervus laringeus recurrens posteriorunda ve inferior tiroidal arter kranialinde yerleşirler. Karmaşık bir migrasyon süreci nedeniyle alt paratiroid bezlerinin nihai lokalizasyonu daha değişken olabilir. Olguların %50'sinde alt paratiroidler tiroid bezinin alt polü posteriorunda veya lateralindedir. Daha az sıklıkla inferior paratiroid glandlar tirotimik ligament içinde, timus içinde, mediastende veya intratiroidal yerleşimli olarak bulunabilir.



Şekil 2: Paratiroid bezlerin embriyolojik gelişimi (14. kaynaktan alınmıştır)

5.4. Paratiroid Bezlerinin Fizyolojisi ve Kalsiyum Metabolizması:

Ekstrasellüler sıvı konsantrasyonu yaşamsal öneme sahiptir. Kalsiyum (Ca^{++}) iskelet kası, düz kas ve kalp kası kasılması, pıhtılaşma ve sinir uyarılarının iletilmesi gibi pek çok olayda kritik rol oynar. Bu nedenle yaklaşık 9.4 mg/dl olan normal değeri çok iyi regüle edilir ve çok az değişim gösterir. Sinir hücreleri Ca^{++} konsantrasyonundaki değişikliklere ileri derece hassastır. Hiperkalsemi sinir sisteminin deprese olmasına, hipokalsemi ise sinir sisteminin uyarılabilirliğinin artmasına neden olur. Ekstrasellüler kalsiyumun kontrolü sonucunda vücutta bulunan toplam kalsiyumun sadece %0.1'i ekstrasellüler sıvıda, yaklaşık olarak %1'i intrasellüler alanda ve geri kalanı da kemiklerde bulunur. Bu nedenle kemikler Ca^{++} deposu görevi görürler (11).

Plazmada kalsiyum üç ayrı şekilde bulunmaktadır:

- (1) Yaklaşık olarak %41'i plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur.
- (2) İyonize olmayan biçimde başka maddelerle (sitrat ve fosfat gibi) bağlanmış olarak bulunan kısım %9 kadardır.

- (3) Kalsiyumun %50 kadarı ise kapiller membranlardan difüzyona uğrayabilecek şekilde iyonize durumdadır. Kalsiyumun kalp, sinir sistemi ve kemik yapımı gibi fonksiyonlarında bu iyon şekli önemlidir.

Serum Ca^{++} düzeyi PTH sentezini ve salgılamasını düzenleyen en önemli faktördür. Hipokalsemi parathormon düzeyini artırırken, hiperkalsemi durumunda PTH düzeyi düşer. PTH salgılanmasını etkileyen trofik bir hormon yaktır.

5.4.1. Paratiroid Hormonu (Parathormon):

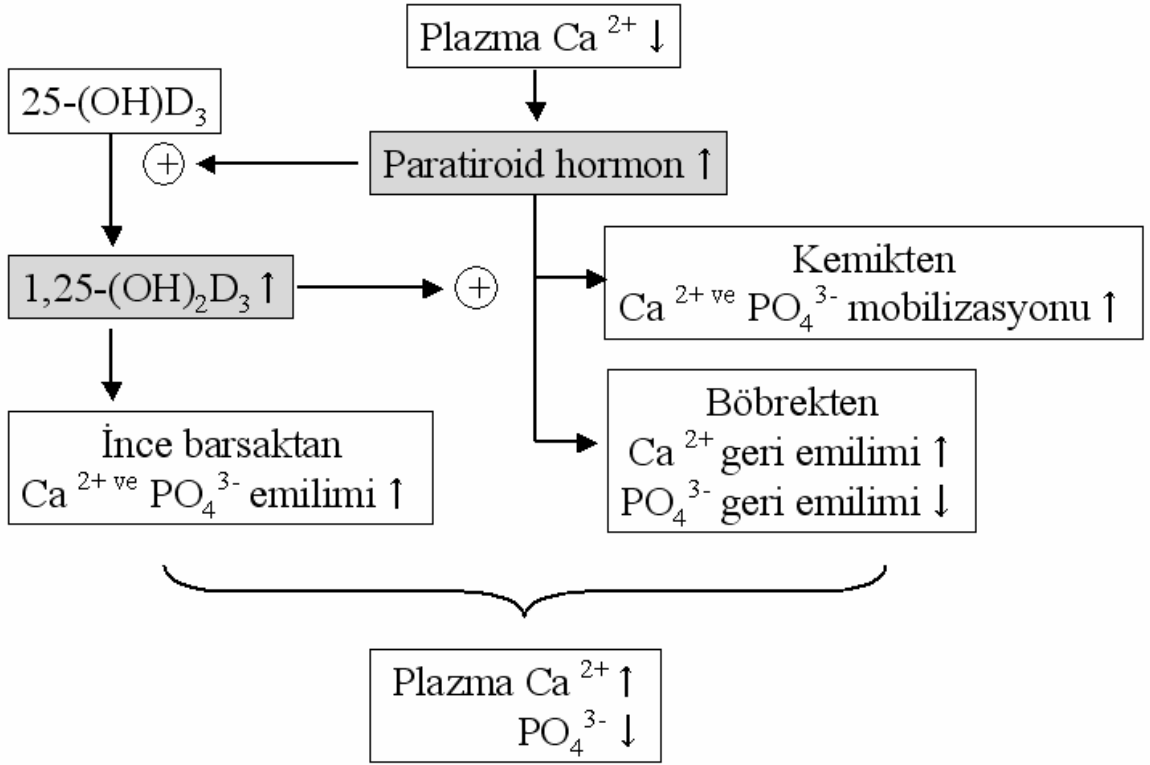
Hormon önce 115 amino asit zincirinden ibaret olan preproparatiroid hormon halinde ribozomlarda sentez edilir. Preproparatiroid hormondan endoplazmik retikulumda ve Golgi cisimciğinde önce 25 amino asitlik “pre” kısmı ayrılarak 90 amino asitlik paratiroid hormona, sonra 84 amino asitlik hormona parçalanır ve daha sonra sitoplazmada salgı granülleri olarak depolanır. Paratiroid hormonu kalsiyum ve fosfatın barsaklardan reabsorbsiyonunu, böbreklerden atılmalarını ve ekstrasellüler sıvı ile kemikler arasındaki değişimlerini düzenleyerek bu iyonlarının ekstrasellüler sıvıdaki düzeylerini kontrol eden bir hormondur. Paratiroid bezi aktivitesinin artması hiperkalsemi, bezlerinin hipofonksiyonu ise hipokalsemiye neden olur.

5.4.2. Paratiroid Hormonunun Etkileri:

PTH etkilerini böbrekler, kemikler ve barsaklar üzerinden gösterir. PTH etkilerini temel olarak böbreklerde ve kemiklerde bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak gösterir. Ayrıca fibroblastlarda, adipositlerde, plasentanın trofoblastik hücrelerinde parathormon reseptörleri mevcuttur.

PTH'nun başlıca görevi vücutta Ca^{++} “homeostasis”ini sağlamaktır. Plazma Ca^{++} seviyelerinde düşme olduğunda PTH kan düzeyi artar. Akut hipokalsemide kana daha önce paratiroid hücrelerinde depolanmış PTH dakikalar içinde kana geçer. Hipokalsemi stimülasyonu devam eder ise PTH sentezi başlar (6). PTH'nun fizyolojik etkileri intravenöz (İV) yolla enjekte edilmesi sonrasında araştırılmıştır. Dışardan PTH uygulanması, idrarda hızlı bir şekilde fosfat atılmasına sebep olur (şekil 3). Bu etki PTH'nın proksimal tubuluslarda fosfat iyonlarının geri emilimini azaltmasına bağlıdır. Paratiroid hormon fosfatın geri emilmesini azaltırken aynı zamanda kalsiyumun geri emilimini artırır. Ayrıca,

fosfat iyonlarına benzer şekilde, sodyum, potasyum iyonlarının ve amino asitlerin geri emilmesini azaltırken, magnezyum ve hidrojen iyonlarının geri emilim hızını ise artırır. Kalsiyum absorpsiyonu artışı esas olarak distal tubulusların son kısımları, toplayıcı tubulus ve toplayıcı kanalların ilk bölümlerinde yer almaktadır (12). Paratiroid hormonunun böbreklerde kalsiyumun geri emilimini artıran etkisi olmasa, kalsiyum sürekli olarak idrarla kaybedilecek, sonunda, kemik ve ekstrasellüler sıvı bu mineralden yoksun kalacaktır.



Şekil 1: Parathormonun etkileri:

Paratiroid hormonunun kemikten kalsiyum ve fosfat absorpsiyonuna neden olan iki ayrı etkisi vardır. Bunlardan ilki dakikalar içinde ortaya çıkar ve saatler boyunca artar. İkinci dönem ise daha yavaştır ve günler hatta haftalar sürer. Vücuda çok miktarda PTH IV olarak verildiğinde kemik hücresi gelişiminden önce dakikalar içinde hiperkalsemi gelişir. Araştırmalar PTH'nın kemik tuzlarını iki bölgeden (osteositlere yakın matriks ve kemik yüzeyinde osteoblastlara yakın bölgeden) ayırdığını göstermektedir (12). Ancak hem osteoblastlar hem de osteositler kemik yapımında ve kalsifikasyonda (osteoblastik aktivite) görev alırlar. Osteoblast ve osteositlerin birbirine bağlı bir hücre sistemi oluşturduğu

bilinmektedir. Ayrıca tüm kemiklerde osteositler arasında ince çıkıntılar uzanmaktadır ve bu çıkıntılar yüzeydeki osteoblast ve osteositleri birleştirir. Buna da osteositik membran sistemi denir. Bu membranın görevinin kemiği ekstrasellüler sıvıdan ayırmak olduğu sanılmaktadır. Osteositik membran ile kemik arasında bulunan sıvıya kemik sıvısı denir. Deneyle osteositik membranın kalsiyum iyonlarını kemik sıvısından ekstrasellüler sıvıya pompalayarak bu sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu ekstrasellüler sıvıdaki üçte biri değerinde tuttuğunu göstermektedir. Osteoliz olayı ise osteositik pompanın aktif olması durumudur. Paratiroid hormonunun öncelikle osteosit ve osteoblastlara paratiroid hormon reseptörleri aracılığı ile etki ettiği bilinmektedir. Bu etkileri ile amorf kristallerin uzaklaşmasına neden olur. Ayrıca parathormonun osteosit membranının kalsiyum geçirgenliğini artırdığı bilinmektedir. PTH'nın nihai etki ise ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonu artışıdır. Parathormonun geç dönem etkisi ise osteoklastları aktive ederek gösterir (12).

PTH'nun, Ca^{++} ve fosfatın barsaklardan emilmesini artırdığı bilinmektedir. Parathormon bu etkisini D vitamininden 1,25-dihidroksikolekalsiferol yapımını artırarak yürütmektedir (12).

5.5. Paratiroid Bezi Hastalıkları:

Paratiroid bezlerin hastalıkları klinikte kendini hiperfonksiyon ve hipofonksiyon şeklinde gösterebilir. Hipoparatiroidizm, hiperparatiroidizme göre çok daha seyrek görülür. Başlıca nedenleri cerrahi, konjenital yokluk (Di Georgi sendromu) ve otoimmün hipoparatiroididir (13). Hiperparatiroidi primer ve sekonder olmak üzere iki ana formda ortaya çıkabilir. Daha az sıklıkla tersiyer hiperparatiroidi de görülebilir.

5.5.1. Primer Hiperparatiroidizm:

Primer hiperparatiroidi 1970'ten sonra serum kalsiyum ölçümünün rutin pratiğe girmesiyle birlikte en sık görülen endokrin bozukluklarından biri haline gelmiştir. Paratiroid bezlerinden otonom olarak fazla parathormon salınmasına bağlı bir tablodur. Görülme insidansı 50'li yaşlarda artar ancak daha erken yaşlarda da görülebilmektedir. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülür (3,14). Primer hiperparatiroidinin nedeni olguların %80-85'inde soliter paratiroid adenomudur. Vakaların %15-20'sinde primer hiperparatiroidi nedeni birden fazla adenom veya hiperplazi iken, vakaların %1'inde neden

paratiroid karsinomudur (4,5,15). Tipik paratiroid adenomu iyi sınırlı, yumuşak, ince bir kapsülle çevrili bir nodüldür. Paratiroid adenomu yalnızca paratiroid bezlerden birinde bulunur ve diğer bezler normal veya küçülmüş boyutlardadır. Paratiroid adenomların %85'i normal anatomik lokalizasyonunda bulunurken adenomların %15'i ektopik yerleşimlidir. Ektopik paratiroid adenomu anterior-superior mediastende, özefagus boyunca, timus içinde veya dışında, posterior-superior mediastende yerleşebilir (6). Adenomlar kimi zaman karotik bifürkasyonu civarında, özefagus arkasında, nervus vagusta, tiroid glandı içinde de bulunabilir (15). Paratiroid adenomların çoğu 0.5 ile 5 gm arasındadır. Mikroskopik olarak esas ya da chief hücrelerden oluşurlar. Olguların çoğunda adenom içinde birkaç alanda oksifil hücreler de bulunur.

Paratiroid hiperplazisi ise sporadik ya da otozomal dominant geçişli [multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 ya da 2A komponenti] olarak ortaya çıkabilir (3,16). Paratiroid hiperplazisi karakteristik olarak birden fazla bezi tutarken paratiroid karsinomları adenomlar gibi bir bezi tutarlar. Paratiroid karsinomları adenomalardan daha büyüktürler ve genelde 5 gm'ın üzerinde ağırlıktadırlar.

5.5.2. Sekonder Hiperparatiroidizm:

Sekonder hiperparatiroidi, hipokalsemi ile sonuçlanan herhangi bir durumda görülen kompensatuar parathormon artışıdır. En sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir (6). Fosfor retansiyonu, böbrek parankiminin ve kemik dokunun parathormona cevapsızlığı patogeneizde suçlanan bazı mekanizmalardır. Ayrıca raşitizm, osteomalazi, intestinal malabsorbsiyon durumlarında, fankoni sendromu ve renal tubüler asidozda da sekonder hiperparatiroidi görülür.

5.5.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm:

Sekonder hiperparatiroidi başarılı renal transplantasyondan sonra kontrol altına alınabilmektedir. Bazı vakalarda hiperplaziye uğrayan paratiroid bezlerin otonom bir biçimde fazla PTH salgılanması sonucu hiperparatiroidi devam etmektedir ve bu durum tersiyer hiperparatiroidi olarak adlandırılır.

Diğer bir klinik durum olan “refraktör sekonder hiperparatiroidi” ise normokalsemi ile birlikte görülen suprese olamayan PTH artışı için kullanılan bir terimdir (6).

5.5.4. *Persistan ve Rekkürent Hiperparatiroidizm ve Paratiromatozis:*

Persistan veya reküren hiperparatiroidi cerrahi ile tedavi edilen primer hiperparatiroidi olgularının %5-10'unda görülen klinik durumlardır (6). Persistan hiperparatiroidi daha sık görülür. Nedenleri arasında paratiroid adenomunun yanlış lokalizasyonu, hiperplazi vakalarında yetersiz rezeksiyon veya metastatik hastalık varlığıdır. Cerrahi sonrası persistan hiperparatiroidi özellikle MEN 1 sendromlu hastalarda sık karşılaşılan bir durumdur.

Hiperparatiroidi eğer 6 aylık normokalsemik dönemden sonra yeniden ortaya çıkarsa reküren hiperparatiroidi söz konusudur. Burada neden cerrahi sonrası paratiroid dokusunun kalması, zaman içinde rezidüel dokunun büyümesi ve aşırı PTH salgılamasıdır.

Nadiren rekkürent veya persistan hiperparatiroidi “paratiromatozis” olarak tanımlanan bir tablo ile ilgili olabilir (6). Paratiromatozis boyun ve üst mediastende dağılmış multipl hiperfonksiyone paratiroid dokusu odakları varlığında kullanılan bir tanımlamadır. İki ana nedeni cerrahi sırasında dikkatsizlik sonucu paratiroid doku implantasyonlarının oluşması, diğeri ise embriyolojik gelişim sırasında iniş yolu üzerinde kalan odakların zamanla büyümesidir.

Tedavi amaçlı boyun ışınlanması hiperparatiroidi oluşumunda risk faktörü olarak bildirilmektedir. Graves hastalarında uygulanan düşük doz I-131 tedavisi hiperparatiroidizme neden olabileceği bildirilirken diferansiye tiroid kanserlerinde uygulanan yüksek doz I-131 ablasyon tedavilerinin bu riski oluşturmadığı bildirilmiştir (6).

5.6. **Hiperparatiroidizmde Tanı Yöntemleri:**

Primer hiperparatiroidi tanısında klasik bilgi olan ağırlı kemikler, psikiyatrik yakınmalar, karın ağrıları ve böbrek taşları (1,17,18) ile giden klinik tablo artık belleklerde yer almaktadır. Günümüzde en sık görülme şekli rutin kan tahlillerinde tespit edilen serum kalsiyum yüksekliğidir. Ancak, dikkatli bir şekilde öyküsü alınan asemptomatik hastalarda genel bir yorgunluk hali, kas-iskelet sistemi yakınmaları, kabızlık, depresyon veya peptik ülser, hipertansiyon, safra taşları ve gut gibi hastalıkların varlığı da saptanabilir. Sık izlenen diğeri bir görülme şekli ise kalsiyum-oksalat taşı ile gelen bir hastada hiperkalseminin tespit edilmesidir. Bu vakalarda kanda artmış intact PTH'nın saptanması ile tanı konur (7).

5.6.1. *Hiperparatiroidizmde Klinik Bulgular:*

Böbrekler ve idrar yolları klasik primer hiperparatiroidinin etkilediği major bir sistemdir. Nefrokalsinozis, tekrarlayıcı nefrolitiazis ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk görülebilir. Hastalarda taşlara sekonder kolik tarzda ağrılar ayrıca poliüri ve nokturi izlenebilir.

İskelet sisteminde ise kemik kaybı ve osteitis fibroza sistika hastalığı izlenebilir. Osteitis fibroza sistika subperiosteal kemik rezorbsiyonu ve takiben oluşan kemik kistleri ile bilinen seyrek bir durumdur. Kemik yapısını bozan bu hastalık ilk kez Von Recklinghausen tarafından 1891 yılında tanımlandı. 1925 yılına kadar bu hastalığın nedeni bilinmiyordu. Ünlü cerrah Dr. Felix Mandl ağır kemik hastalığı ve paratiroid adenomu bulunan genç bir erkek hastada ilk paratiroid cerrahisini 1925 yılında Viyana’da gerçekleştirdi. Post op dönemde kemik hastalığında klinik düzelme olduğu gözlemlendi ve böylece kemik hastalığının nedeninin hiperparatiroidi olduğu anlaşıldı (17,18). Takip eden yıllarda klasik primer hiperparatiroidinin klinik bulguları incelenmiş ve ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır. İskelet sistemi tutulumu, hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda en çok dikkati çeken klinik prezentasyondur. Jeneralize kemik demineralizasyonu, özellikle el kemiklerinde gözlenen subperiosteal rezorbsiyonlar, kostalarda ve pelvik kemiklerde kemik kistleri, uzun kemik, çene ve kostalarda oluşan brown tümörler ve patolojik fraktürler primer hiperparatiroidinin tipik radyolojik kemik tutulum paternlerini oluşturuyordu. Kemik demineralizasyonu, yani osteoporoz primer hiperparatiroidide görüldüğü gibi post menopozal kadınlarda da sıklıkla görülmektedir, bu nedenle postmenopozal çağıdaki kadınlarda görülen osteoporozun ayırıcı tanısı güçlükle yapılabilmektedir. Yapılan araştırmalar hiperparatiroidinin öncelikle kortikal kemiği, postmenopozal osteoporozun ise trabeküler kemiği etkilediğini göstermiştir (18). Kemik ağrıları, kifozis, iskelet sistemi deformiteleri ve kilo kaybı hastalarda sık izlenen şikayetlerdir.

Göz muayenesinde konjunktival kalsifikasyon, bant keratopati, nöromusküler muayenede kas zayıflığı, kardiyovasküler muayenede ise hipertansiyon ve aritmiler saptanabilir. Elektrokardiyografide (EKG) en sık izlenen bulgu ise Q-T aralığında kısalmadır. Gastrointestinal sistemle ilgili olarak ta peptik ülser, akut veya kronik pankreatite sekonder bulgular tespit edilebilir.

5.6.2. *Biyokimyasal Testler:*

Biyokimyasal yöntemlerle Ca^{++} ölçümünün 1970 yılı sonrası rutin kullanıma girmesinden sonra primer hiperparatiroidinin klinik prezentasyonunda değişiklik oldu. Olguların büyük kısmını asemptomatik veya çok müphem semptomlarla seyreden hiperkalsemili hastalar oluşturuyordu. Bu hastaların yaklaşık yarısında yorgunluk ve isteksizlik gibi nonspesifik yakınmalar rastlanabiliyordu ve bu semptomlar başarılı paratiroidektomi sonrası kayboluyordu (19).

Hiperkalsemi primer hiperparatiroidi tanısında saptanan temel biyokimyasal bulgudur. Hiperkalseminin ayırıcı tanısında metastatik kanser, multipl myelom, sarkoidozis ve diğer granülomatöz hastalıklar gibi kalsiyum ve D vitamini aşırı alımı, süt alkali sendromu da unutulmamalıdır (1,14). Diğer biyokimyasal parametre ise artmış kan PTH düzeyidir. Bazı olgularda hiperparatiroidi ile birlikte serum kalsiyum düzeyi normal bulunabilir. Bu durumda “normokalsemik primer hiperparatiroidi”den bahsedilir. Ancak bu durumu “intermittant hiperkalsemi” olarak tanımlamak daha uygun olabilir (20). Ayrıca D vitamini eksikliği olan hiperparatiroidili hastalarda normokalsemi saptanabilir. Bu hastalara D vitamini verilmesi ile kan kalsiyum düzeyi artar (20).

PTH ölçümü primer hiperparatiroidi tanısında kritik öneme sahiptir. İlk dönemlerde PTH ölçümü radyoimmünoassay yöntemi (RIA) ile mümkün yapıyordu. Bu yöntemle 84 aminiasitli PTH molekülünün karboksi terminal ucu uygun antikorlarla saptanıyordu. Ancak, bu yöntemle karboksi terminal ucu taşıyan ancak biyolojik olarak inaktif olan küçük PTH fragmanları da ölçülüyordu. Dolayısıyla bu yöntemle, özellikle üremik hastalarda, PTH olduğundan daha yüksek saptanılabiliyordu. Zamanla PTH ölçümü için immünoradiometrik assay (IRMA) yöntemi geliştirildi. Yalancı pozitif sonuçları ortadan kaldıran bu yöntemi 1977 yılında geliştiren Rosalyn Yalow bu buluşu ile Nobel Ödülünü kazanmıştır (2). Standart tetkikte 84 AA’li PTH ile birlikte ölçülen daha kısa PTH parçacıkları IRMA yöntemiyle dışlanabilir duruma gelmiştir. IRMA yönteminde molekülün her iki ucuna karşı antikor kullanılır ve “intact” PTH olarak adlandırılır. Bu teknikte de bu kez daha büyük olan inaktif PTH fragmanları sorun oluşturduğu için yeni “intact” yani “cyclase-activating PTH” (CAP) yöntemi kullanıma girmiştir (18,21). Bu yeni intact PTH ile 45 yaş üzerindeki kişiler için 10-65 pg/ml, 45 yaş altıdakiler için ise 10-45 pg/ml olan PTH değerleri normal kabul edilmiştir (18).

5.6.3 Görüntüleme Yöntemleri:

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi radyolojik yöntemler ve nükleer tıp departmanlarında yapılan paratiroid sintigrafileri paratiroid bezlerin patolojilerinin tespitinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir.

5.7. Primer Hiperparatiroidizmde Tedavi Yöntemleri:

Semptomatik primer hiperparatiroidizminin tedavisi tartışmasız cerrahidir. Cerrahinin temel amacı rekürrens hızı ve morbiditesi düşük, ucuz ve mortalite izlenmeyen bir yöntemle normal serum Ca^{++} düzeyini tekrar sağlamaktır (6,22). Burada tartışma konusu olan konu asemptomatik veya minimal semptomlu hastalara cerrahi tedavinin mi yoksa medikal tedavinin mi uygulanması gerektiğidir. National Institutes of Health (NIH) tarafından 2002 yılında gerçekleştirilen toplantıda cerrahi endikasyonlar yayınlanmıştır. Yayınlanan bu endikasyonlara göre tüm semptomatik olgular opere edilmelidir. Ayrıca;

1. Serum Ca^{++} düzeyi normalin 1mg/dl'nin üzerinde ise,
2. T skoru “-2.5” dan küçük ise (herhangi bir yerden),
3. Böbrek taşları varsa,
4. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının 400 mg üzerinde ise,
5. Hasta 50 yaşın altında ise,
6. Hasta takipsiz kalabilecek ise

asemptomatik hastalara da cerrahi yapılmalıdır.

Cerrahi birkaç farklı şekilde yapılabilir, bunlar; bilateral boyun eksplorasyonu, unilateral boyun eksplorasyonu, endoskopik (video-assisted) paratiroidektomi, minimal invaziv paratiroidektomi yöntemleridir. Cerrahi uygulanamayacak hastalara da ablatif tedavi uygulanabilir. Perkutan etanol enjeksiyonu, perkutan laser fotokoagülasyonu ve perkutan transkateter ablasyonu buna birkaç örnektir (23).

5.7.1. Bilateral Boyun Eksplorasyonu:

Standart cerrahi yaklaşım dört bezin cerrahi olarak operasyon sırasında palpe edilerek çıkartılması, yani bilateral boyun eksplorasyonudur. Bu yöntemim başarısı tecrübeli ellerde %95'dir (7,22). Bilateral boyun eksplorasyonunda preoperatif lokalizasyon, dolayısıyla görüntüleme gereksizdir. Bu yöntemle palpe edilen büyük bezler

eksize edilir, normal boyutlardaki bezlerden ise biyopsi alınabilir. Eğer tüm bezler normal ise ektopik bir odak karotis kılıfı civarında veya medistende aranır. Paratiroid hiperplazisi bilateral boyun eksplorasyonunun diğer bir endikasyonudur. Hiperplazi vakalarında üç bez tamamen, bir bez ise kısmen çıkartılır. Diğer bir yöntem ise dört bezin de çıkartılması ve bir tanesinin ototransplantasyon ile uygun bir alana ekilmesidir (6,22). Hiperparatiroidi ile seyreden MEN olgularında da bilateral boyun eksplorasyonu tercih edilmelidir. Ayrıca görüntülemenin negatif veya yetersiz olduğu vakalarda, paratiroid karsinom varlığında, paratiroid patolojisi ile birlikte tiroid patolojisi varlığında, başarısız minimal invaziv cerrahi sonrasında ve paratiroidektomi sonrası “persistant” hiperparatiroidinin izlendiği durumlarda da bilateral boyun eksplorasyonu uygulanabilir (23).

5.7.2. Unilateral Boyun Eksplorasyonu:

Bu yöntemde paratiroid patolojisi tek taraflı ise tek taraflı boyun diseksiyonu uygulanır. Bilateral yaklaşıma göre mortalitesi ve morbiditesi düşüktür, hastanede kalış süresi kısadır, kozmetik sonuç daha iyidir (24). Bu yöntem 1975 yılında Roth ve ark. tarafından “sudan black” boyası intraoperatif olarak kullanılarak geliştirilmiştir (25).

5.7.3. Minimal İnvaziv Endoskopik Paratiroidektomi:

Bu yöntem 1996 yılında Michael Gagner tarafından tanımlanmıştır. Boyunda cilt altı hava ile şişirilir ve video yardımıyla endoskopik cerrahi uygulanır (26). Ciddi teknik güçlükler nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

5.7.4. Minimal İnvaziv Paratiroidektomi:

Son yıllarda daha az invaziv cerrahi yöntemlerin tercih edilmesiyle birlikte minimal invaziv paratiroidektomi popüler hale gelmiştir. Aslında minimal invaziv paratiroidektomi unilateral boyun eksplorasyonunun bir varyantıdır. USG ve Tc-99m 2-methoxyisobutyl-isonitrile (MIBI) paratiroid sintigrafisi gibi preoperatif lokalizasyon çalışmasına ihtiyaç vardır (23). Minimal invaziv girişim ile lezyon tarafına lokal anestezi altında 1-2 cm’lik kesi yapılarak bu alanda görüntüleme ile tespit edilen adenom bulunarak çıkarılmaktadır. Mortalite ve morbidite diğer yöntemlere göre düşüktür. Hospitalizasyon süresi kısalmaktadır, kozmetik sonuçlar daha iyidir. Lezyonun eksizyonu sonrası PTH bakılarak cerrahinin yeterliliğinin saptanması giderek yaygınlaşmaktadır. PTH yüksekliği devam

eden vakalarda gerekirse total eksplorasyona gidilebilmektedir. Preoperatif lokalizasyon ve intraoperatif PTH ölçümü ile bu yöntemin başarısı bilateral boyun eksplorasyonu ile benzer sonuçlar vermektedir (27).

5.7.5. *Minimal İnvaziv “Radio-Guided” Paratiroidektomi*

Son yıllarda geliştirilen bir tekniktir. İsminden de anlaşıldığı gibi bir minimal invaziv cerrahi yöntemidir. Diğer tekniklerden farklı olarak paratiroid sintigrafisi ile soliter adenom tespit edilen olan hastalara operasyon günü ikinci bir Tc-99m MIBI enjeksiyonu (10-30 mCi) preoperatif olarak uygulanır ve cerrahi sırasında gama prob kullanılarak yüksek radyoaktif sayım tespit edilen adenom lokalize edilerek eksize edilir.

5.7.6. *İntraoperatif Hızlı PTH Ölçümü*

İntraoperatif hızlı PTH ölçümü yönteminde patolojik dokunun eksizyonundan 5 dk. önce ve 10 dk. sonra periferik venden kan örneği alınır ve PTH ölçülür. PTH düzeyinde %50’lik düşüş başarı olarak tanımlanır. Bu teknikle operasyon başarısı %93’ten %98’e yükselir (23).

5.7.7. *Medikal Tedavi*

Medikal (konservatif) tedavi cerrahi tedaviyi reddeden hastalara, cerrahiye uygun olmayanlar veya başarısız paratiroid cerrahi geçirenlere uygulanabilir. Primer hiperparatiroidili hastalarda hidrasyon çok önemlidir (21). Özellikle sıcak yaz sezonunda ve sıcak iklimlerde dehidratasyondan kaçınılmalıdır. Hiperkalsemiyi artırdıkları için tiazid grubu diüretikler kullanılmamalıdır. Primer hiperparatiroidinin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana gruba ayrılabilir. Birinci gruptakiler kalsimimetikler olarak adlandırılır. Bu ilaçlar kalsiyum etkisini taklit ederek PTH sekresyonu suprese eden ilaçlardır. Bu grubun en önemli temsilcisi “cinacalcet”tir. İkinci grupta yer alan östrojen, bifosfonatlar ve östrojen gen modülatörleri ise anti-resorptif ilaçlardır.

6. GENEL BİLGİLER II:

PARATIROID BEZİ PATOLOJİLERİNDE GÖRÜNTÜLEME:

Paratiroid bezlerin lokalizasyonunda farklı görüntüleme modaliteleri kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan radyolojik yöntem ultrasonografidir. Ayrıca BT ve MR da bu amaçla kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan nükleer tıp yöntemi ise Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisidir.

6.1. Radyolojik Yöntemler:

6.1.1. Ultrasonografi

Yüksek rezolüsyonlu USG günümüzde paratiroid bezlerinin değerlendirilmesinde sık kullanılan bir görüntüleme modalitesidir. Ucuz olması, kısa sürmesi ve radyasyona maruz kalınmaması bu tetkikin avantajlarıdır. Tetkik genelde hasta yatar pozisyonda, boyun hiperekstansiyonda iken, hastanın sağından yapılır (28). Yüksek çözünürlük elde edilmesi için yüksek frekanslı transdüserler (10-15 MHz) kullanılır. Normal paratiroid bezleri derinde yerleşik ve küçük oldukları için USG ile güçlüklerle görüntülenebilirler. Paratiroid adenomu 1 cm'den daha büyük olduğunda ultrasonografide görünür hale gelir (5). Doppler USG'nin paratiroid patolojisini göstermede rutin gerçek zamanlı USG'ye göre üstünlüğü kanıtlanmamış olduğu için kullanımı tartışmalı bir konudur (28). Ancak, patoloji saptandığı takdirde iyi kanlanan paratiroid adenomunu daha az kanlanan tiroid patolojilerden ayırt edebilmesi avantajıdır. Paratiroid adenomu genelde ovoid, iyi sınırlı solid lezyon şeklindedir. Lenf nodlarının aksine adenomlar USG'de homojen, hipoekoik görülür ve santral ekojenik hilus içermezler. Paratiroid bezlerinin multiglandüler tutulumunda bez boyutlarında anlamlı artış olmadığından USG ile değerlendirme güçleşir. Ruda ve ark. yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında 1995 ile 2003 yılları arasında primer hiperparatiroidide ultrasonografinin preoperatif lokalizasyon amaçlı kullanımını inceleyen 54 çalışmayı karşılaştırılmıştır. Ultrasonografinin sensitivitesi soliter adenom, hiperplazi ve çift adenom için sırasıyla %79, %35 ve %16 olarak hesaplanmıştır (29). Paratiroid bezi anormalliklerinin saptanmasında ultrasonografinin sensitivitesi farklı çalışmalarda %30 ila %90 arasında bulunmuştur (30). Bu farklılıklar tetkikin kullanıcı bağımlı olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak bu çalışmalar retrospektiftir. Siperstain ve ark. 1999-2003 yılları arasında 350 primer hiperparatiroidili hastayı prospektif olarak değerlendirmişlerdir

(31). Hastalara preoperatif olarak USG yapılmış, sonra da bilateral boyun eksplorasyonu uygulanmıştır. Bu grupta paratiroid adenomu %74 doğrulukla saptanmıştır. Ultrasonografinin çift adenomu saptamadaki düşük sensitivitesi birçok çalışmada gösterilmiştir. Hacıyanlı ve ark. yaptıkları bir retrospektif çalışmada ultrasonografinin çift adenom saptamada sensitivitesini %40 olarak bulmuştur (32). Preoperatif ultrasonografinin bilinen bazı limitasyonları da vardır. Paratiroid lezyonları mediastende, karotid kılıf içinde, özefagus posteriorunda ve intratiroidal yerleşimli ise veya yeteri kadar büyük değilse, USG ile görüntülenmeleri zorlaşır (9).

6.1.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi incelemesi günümüzde özellikle ektopik paratiroid adenomu şüphesi olan reküren hiperparatiroidili olgularda kullanılır. Tetkik hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda iken ve kontraendikasyon yoksa iyotlu kontrast kullanılarak yapılır. Bu tetkik USG ile karşılaştırıldığında özellikle mediastinal, retroözefageyal ve retrotrakeyal lezyonlarında daha sensitiftir. Farklı çalışmalarda sensitivite değerleri %46 ila %80 arasında bildirilmiştir (33,34). Ektopik paratiroid adenomu genellikle nonspesifik görünümündedir. Lenf nodları ile benzer özellikler gösterebilir. Kontrast kullanıldıysa paratiroid adenomu hızlı kontrastlanma gösterir. CT'nin temel dezavantajı ise metal klips taşıyan hastalarda istenmeyen artefaktlardır.

6.1.3. Manyetik Rezonans

MR hasta supin pozisyonda ve boyun ekstansiyonda iken yapılır. Kontrast madde olarak "gadolinium" kullanılması önerilir. Normal paratiroid bezler MR'da izlenmezler. Paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazisi veya ektopik paratiroid adenomu T1 ağırlıklı sekansta izointens, T2 ağırlıklı sekansta ise hiperintens görünürler ancak, vakaların %30'unda anormal paratiroid bezler bu özelliklere sahip değildir (5). Preoperatif lezyon saptamada MR'ın sensitivite değeri sintigrafi ile benzerdir (%50-%90), ancak spesifisite değerleri sintigrafiye göre daha düşüktür (22).

6.2. Nükleer Tıp Yöntemleri:

Paratiroid glandların sintigrafik görüntülemesinde kullanılan ilk radyofarmasötik 1965 yılında Selenyum-75 selenometyonin olmuştur. Selenyum-75 yarı ömrü 119.7 gün

olan, 279 keV'lik gama enerjisine sahip bir radyoizotoptur. Metyonin analogu olan bir amino asittir, bu nedenle protein sentezi olan alanlara inkorpore olmaktadır. Selenyum-75, metyoninin hem paratiroid hem de tiroid dokusunda tutulması nedeniyle tiroid dokusunun ayırt edilmesi için I-131 çıkarma sintigrafisi ile birlikte kullanılmıştır. Görüntü kalitesinin kötü olması, paratiroid adenomunu saptamada sensitivite ve spesifisite değerlerinin çok düşük olması gibi nedenlerle kullanımdan kısa zamanda kalkmıştır (35). Takip eden yıllarda paratiroid bezlerin görüntülenmesinde Cobalt 57-vitamin B12, Cesium-131 gibi radyofarmasötikler de denenmiştir ancak benzer nedenlerle yaygın kullanım alanı oluşmamıştır. Günümüzde de sadece paratiroid bezlerinde tutulan ve paratiroid bezlerinin görüntülenmesine olanak veren bir radyofarmasötik henüz yoktur. Bu nedenle görüntüleme paratiroid bezlerinde tutulum gösteren bir radyofarmasötik tek başına veya tiroid bezinde de tutulan bir radyofarmasötikle birlikte kullanılmaktadır.

6.2.1. Talyum 201 / Tc-99m Perteknetat Çıkarma Sintigrafisi

Nükleer kardiyoloji ve onkoloji alanlarında kullanılırken Tl-201'in paratiroid ve tiroid dokusunda tutulduğu dikkati çekmiştir. Bu gözlemden sonra takip eden çalışmalarla paratiroid adenomlarının lokalizasyonu amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.

Tl-201 bir potasyum analogudur. Siklotronda üretilir. Yarı ömrü 73 saattir. Görüntüleme enerjisi 69-83 keV olan yaydığı X ışını kullanılır, ancak 135 ve 167 keV enerjili gama ışınları da vardır. Na-K ATPaz pompası ile aktif transport mekanizması ile hücre içine taşınır. Uygulandığı doz genelde 3 mCi'dir.

Tc-99m perteknetat 140 KeV gama enerjisi ve 6.01 saat yarı ömre sahip bir radyofarmasötiktir. Tiroid parankiminde tutulduğu için Tl-201 ve Tc 99m MIBI ile birlikte "substaction" ajanı olarak kullanılır. Genelde 5-10 mCi dozda intravenöz olarak verilir.

Tl-201 / Tc-99m perteknetat çıkarma sintigrafisinde hastaya önce 1 mCi Tl-201 uygulanır. Tl-201 hem tiroid dokusunda hem de anormal paratiroid dokusunda tutulduğu için daha sonra sadece tiroid dokusunda tutulum gösteren Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi çekilir. Bilgisayar yardımıyla ikinci görüntü birinciden çıkartılır. Böylece tiroid ve paratiroid dokusu ayırt edilebilir. Bu yöntem ilk defa 1983 yılında Ferling ve ark. (36) tarafından tanımlanmıştır. Talyumun uzun yarı ömrü, düşük foton enerjisi ve iki tetkikin ardışık olarak elde edilmesine bağlı hasta pozisyonunda oluşabilen farklılıklar tetkikin olumsuz yönleridir. O'Doherty ve ark.(37) yaptıkları bir araştırmada primer

hiperparatiroidili 57 hastayı incelenmiş, Tl-201 ile 37 paratiroid adenomunu lokalize ederken, Tc-99m MIBI ile 39 adenomu lokalize etmişlerdir. Paratiroid hiperplazisi bulunan 15 hastada ise Tl-201 ile 29 hiperplastik bez saptanırken, Tc-99m MIBI ile 32 hiperplastik bez saptamışlardır.

6.2.2. Tc-99m MIBI ile Paratiroid Sintigrafisi:

Tc-99m MIBI Tl-201'in olumsuz özelliklerine karşılık geliştirilen bir myokard perfüzyon ajanıdır. Lipofilik kation özelliğindedir ve mitokondriden zengin myokard, tiroid ve paratiroid dokularında yüksek oranda tutulum gösterir. Hiperfonksiyone tiroid ve paratiroid dokularında tutulum gösteren Tc-99m MIBI tiroid dokusundan daha hızlı atılır ("washout"a uğrar). Tc-99m MIBI nonspesifik olarak sitoplazma ve mitokondride tutulum gösteren bir radyofarmasötiktir (38). Önceleri myokard perfüzyon ajanı olarak kullanılan Tc-99m MIBI, Coakley ve ark. tarafından anormal paratiroid bezlerde tutulumunun tesadüfen gösterilmesi sonrasında ilk kez 1989 yılında paratiroid sintigrafisi ajanı olarak tanıtılmıştır (39). Günümüzde paratiroid sintigrafisinde standart radyofarmasötik olarak kullanılmaktadır. Sestamibi ile paratiroid sintigrafisi birkaç değişik şekilde uygulanabilir:

- i. Dual faz görüntülemesi (Tc-99m MIBI ile)
- ii. Dual isotop görüntülenmesi (Tc-99m MIBI ve çıkarma ajanı olarak perteknetat veya I-123)

Dual faz Tc-99m MIBI sintigrafisi tekniği ilk kez Taillefer ve ark. tarafından tanımlanmıştır (40). Paratiroid ve tiroid dokularında tutulum gösteren sestamibi tiroid dokusundan daha hızlı washout'a uğramaktadır. Paratiroid lezyonu genellikle erken görüntülerde izlenen ve geç görüntülerde sebat eden aktivite tutulumu olarak görülmektedir. Ancak, sadece erken veya sadece geç görüntüde belirgin fokal aktivite izlenmesi paratiroid patolojisi açısından pozitiflik bulgularıdır (41). Sestamibi 10-20 mCi dozlarında intravenöz olarak uygulanmakta, takiben 10-15 dk. sonra erken ve 2-3 saat sonra geç görüntülemeler yapılmaktadır. Görüntülemelerde sıklıkla düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatör kullanılır ve boyuna ile mediastene yönelik planar görüntüleme yapılır. Boyun bölgesi anterior, sağ oblik ve sol oblik pozlar ile değerlendirilir. Her bir görüntü için 300.000 – 500.000 sayım alınır. Daha yüksek görüntü rezolüsyona ihtiyaç duyulduğunda pinhol veya konverjan kolimatör kullanılabilir. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) çekiminde genelde iki veya üç başlıklı

kamera kullanılır. Üç derece aralıklarla hastanın etrafından 360 derecelik 15-30 sn süreli multipl görüntüler alınır. Görüntüler 1.5 büyütme ile alınır ve 128 x 128 matris kullanılır. Planar görüntülere ek olarak SPECT görüntüleme yapılması özellikle ektopik odak saptanmasında tetkikin sensitivitesi artırır (42).

Literatürde dual faz sestamibi sintigrafisinin paratiroid adenomunu saptamada hiperplaziyi saptamaya oranla daha başarılı olduğu bildirilmektedir (22). Soliter adenomlu hastalarda Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı %62 - %90 olarak bildirilirken, multiglandüler hastalarda duyarlılık %15 - %50 düzeyindedir (43).

Sestamibinin %92'si farklı paratiroid hücrelerin (esas hücre, oksifil hücre gibi) mitokondrilerinde tutulur (44). Tutulum derecesi kan akımıyla, paratiroid bezi hacmiyle, dokunun mitokondri içeriğiyle ve mitokondriyal aktivite ile doğru orantılı olarak artar (41). Tiroid nodülleri, metastatik lenf düğümleri, otoimmün tiroidit ve "hurtle" hücreli tiroid patolojileri gibi durumlar paratiroid sintigrafisinin değerlendirilmesinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (45). Düşük gland ağırlığı, oksifil hücre yoğunluğunun az olması ve yüksek p-glikoprotein ekspresyonu ise yanlış negatiflik nedenleridir. Yeşim Erbil ve ark. 600 mg ağırlığından daha hafif ve oksifil hücre içeriği %20 az olan paratiroid patolojilerinde yanlış negatif sonuçlar anlamlı olarak yüksek bulunmuşlardır (43).

6.2.3. *Tc-99m MIBI / Tc99m Perteknetat Çıkarma Sintigrafisi:*

Bu tetkikte önce hastaya 5-6 mCi Tc-99m perteknetat İV olarak verilir, 15 dk beklenir ve anterior projeksiyondan tiroid görüntüleri alınır. 20 mCi Tc-99m MIBI enjeksiyonu uygulanır. Hasta kalkmaz, mümkün olduğunca hareketsiz kalır sonra sestamibi ile paratiroid görüntüleme yapılır. Görüntüler elde edildikten sonra dijital olarak "subtraction" uygulanır. Bu yöntemde tiroid dokusunda izlenen yüksek miktarda perteknetat tutulumu daha derinde yerleşik ve orantılı olarak daha az Tc-99m MIBI tutan paratiroid adenomunu maskeleyebilir. Bu olumsuzluğu önlemek için uygulanan Tc-99m perteknetat dozu azaltılabilir veya perklorat kullanılarak perteknetatın tiroid dokusundan atılımı hızlandırılabilir. Bu şekilde yapılan çalışmalarda tetkik duyarlılığı primer hiperparatiroidide % 94 - % 98 olarak bulunmuştur (41).

6.2.4. *Tc-99m MIBI / I-123 Çıkarma Sintigrafisi:*

Hastaya görüntülemeden 2-24 saat önce yaklaşık olarak 1 mCi I-123 oral olarak içirilir. Görüntülemeden 15 dk önce IV Tc-99m MIBI uygulanır. Görüntülemede I-123 ve perteknetat enerji piklerine ait sayımlar iki farklı görüntü elde edilebilecek şekilde ayrı ayrı fakat eş zamanlı olarak elde edilir. Burada dikkat edilmesi gereken teknik durum iki radyofarmasötüğün enerji piklerinin birbirine çok yakın olmaları (I-123 ve perteknetat için sırasıyla 159 ve 140 keV) nedeniyle görüntüleme enerji pencerelerin asimetric olarak seçilmesi gerekliliğidir. Tc-99m perteknetat için enerji aralığı alt %10 üst %5, I-123 için ise alt %5 üst %10 seçilmelidir (10). Bu tetkikin duyarlılığı paratiroid adenomu için %98, paratiroid hiperplazisi için ise %55 olarak bildirilmektedir (37). Tc-99m MIBI / I-123 ajanları ile dual “tracer” paratiroid görüntülemesi günümüzde paratiroid görüntüleme için optimal yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak I-123’ün pahalı olması ve çekimlerin uzun sürede tamamlanması bu tetkikin kullanımını sınırlayan faktörlerdir (41).

6.2.5. *Tc-99m Tetrafosmin ile Paratiroid Sintigrafisi:*

Tc-99m Tetrafosmin’in kimyasal ismi “bis(2ethoxyethyl) phosphino ethane”dir. İlk kez bir Japon araştırmacı olan Ishibashi ve ark. (29) tarafından 1995 yılında paratiroid bezlerin görüntülenmesinde kullanılmıştır. Paratiroid dokusunda Tc-99m MIBI’ye benzer şekilde lokalize olmakla birlikte bazı farklılıklar mevcuttur. Tc-99m MIBI daha çok mitokondride lokalize olurken Tc-99m Tetrafosmin daha çok sitozolde akümüle olmaktadır. Ayrıca Tc-99m Tetrafosmin tiroid dokusundan MIBI’ye göre daha yavaş washout’a uğramaktadır. Bu durum çıkarma ajanı ve yöntemlerinin kullanılması gerekliliğini artırmaktadır (6).

7. GEREÇ VE YÖNTEM:

7.1. Çalışma Grubu (vakalar)

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında son 18 ay içinde Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisi yapılmış ve görüntü arşivleme ve komünikasyon sistemi (PACS) içinde depolanan paratiroid görüntülemeleri bulundu. Görüntüler anabilim dalı standart görüntüleme protokolüne uygunluğu yönünden değerlendirildi. Görüntüleme protokolüne uymayanlar ve hasta hareketi veya başka nedenlerle optimal olmayan görüntüler çalışmadan çıkartıldı. Sonuçta kalan hastalara ait görüntüler gözlemciler tarafından değerlendirilmek üzere PACS sisteminde aynı klasör altında sıralı olarak toplandı. Bu klasör adresi çalışmaya katılan gözlemcilere bildirildi.

Çalışmaya yaşları 15 – 83 arasında değişen (ortalama 55.7 ± 14.4 yıl), 28'i erkek (%28.6), 70'i kadın (%71.4) toplam 98 hasta alındı.

7.2. Görüntüleme Protokolü

Görüntüleme için MIBI vial içinde hazır kitler şeklinde kullanılmıştı (Polatom). Her bir kit içinde 1mg “metoksiizobutilizonitril”, 0.064 mg kalay klorid, 1 mg “L-sistein”, 2.6 mg “sodium sitrat” ve 20 mg “mannitol” ihtiva etmekteydi. MIBI’yi işaretlemede kullanılan Tc-99m, Molibden 98-Teknesyum 99m jeneratöründen elde edilmişti. Sterilite kurallarına dikkat edilerek uygun miktarda Tc-99m, MIBI içeren vial içine ilave edilmişti. Kit 10 dk süresince kaynayan su içeren bir kapta ısıtılmış, sonrasında soğutulmuştu.

Görüntüleme öncesi hastalarda özel bir hazırlık yapılmamıştı, görüntüleme ve radyasyon güvenliği ile ilgili gerekli bilgiler verildikten sonra 15 mCi doz İV enjeksiyon şeklinde uygulanmıştı.

Radyofarmasötik enjeksiyonundan 10-15 dk. (erken çekim) ve 2-4 saat sonra (geç çekim) “Philips Forte” marka çift başlıklı gama kameralar ile görüntüleme yapılmıştı. Çekimler hasta supin pozisyonda, kolimatör anteriorda iken yapılmıştı. Erken görüntülerde pinhol kolimatör ile zoom yapılmaksızın 256 x 256 matriks kullanılarak 200.000 sayım toplanana dek anteriordan görüntüleme yapılmıştı. Daha sonra ilk görüntü süresince erken dönemde boyuna yönelik her iki anterior oblik görüntü ve geç dönemde aynı sürede anterior ve her iki anterior oblik görüntü aynı parametreler kullanılarak elde edilmişti. Ayrıca geç

dönemde olası bir ektopik odağı saptamak amacıyla mediastene yönelik, LEHR kolimatör kullanılarak 10 dakikalık planar görüntüler elde edilmişti.

7.3. Veri Toplama

Gözlemciler her hastaya ait paratiroid sintigrafisi görüntülerini PACS üzerinden direk olarak bir nükleer tıp iş istasyonu aracılığı ile değerlendirdi. Değerlendirme doğrudan bilgisayar ekranı üzerinden yapıldı. Her gözlemci değerlendirme sırasında görüntünün kontrastını ayarlama/değiştirme şansına sahipti. Değerlendirmede isteğe göre beyaz zemin üzerinde siyah görüntüler veya siyah zemin üzerinde beyaz görüntüler kullanıldı. Gözlemciler alışkanlıklarına göre, tek bir görüntüyü tam ekranda görme veya istenildiğinde görüntüleri ekrana farklı kompozisyonlarda çoklu olarak getirme seçeneğine sahipti. Gözlemcilere vakalara ait klinik ve diğer görüntüleme bilgileri verilmedi. Gözlemciler birbirinden habersiz olarak vakaları değerlendirdi.

Her yorumcuya 98 adet değerlendirme formu (tablo 1) verildi. Formda gözlemci ismi ve hasta protokol numaraları için boş alanlar bulunuyordu. İlk aşamada gözlemcilere önce lezyon olup olmadığı soruldu. Lezyon tespit edilmemesi durumunda değerlendirme o vaka için sonlandı. Lezyon tespit edilen vakalarda öncelikle lezyonun kesin mi yoksa şüpheli bir lezyon mu olduğu soruldu. Daha sonra her bir lezyon gözlemciler tarafından lokalizasyonuna göre tek tek belirlendi. Paratiroid lezyonu lokalizasyonu tiroid bezi esas alınarak sağ-üst, sağ-alt, sol-üst ve sol-alt olmak üzere dört bölgeye göre yapıldı. Ektopik bezler 5. bölge olarak ayrıca kayıt edildi. Lezyonun şüpheli olduğu durumlarda dört ayrı alt başlık altında şüphenin nedeni soruldu. Sonraki aşamada gözlemcilere değerlendirmede ek bir tetkike gerek duyup duymadıkları soruldu. Şüpheli veya kesin pozitif hastalar için son yorumlar (tanılar) soruldu.

Doksan sekiz hastanın değerlendirmesi bittiği zaman formlar incelendi, bilgiler kontrol edildi. Eksik doldurulan formlar yorumcuya tamamlanması için iade edildi. Daha sonra formlar eksiksiz olarak teslim alındı, ilk değerlendirmeye ait olduğuna dair işaretlendi ve yeni boş formlar en erken 2 hafta sonra teslim edildi. İkinci değerlendirmeye ait formlar benzer şekilde incelenerek teslim alındı.

Tc-99m MIBI Sintigrafisi Değerlendirme Formu

Yorumcu: (.....)

Hasta Protokol No:

1- Lezyon yok:

2- Lezyon var:

(şüpheli veya kesin)

	Pozitif lezyon					Şüpheli Lezyon				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Lezyon Sayısı										
Lezyon Lokalizasyonu	RU	RL	LU	LL	Ec	RU	RL	LU	LL	Ec

Şüphe:

- 1- Aktivite çok hafif
- 2- Geç görüntüleme negatif
- 3- Belirgin aktivite yok ama kontur seçiliyor
- 4- Diğer

Görüntü yorumlamasında gerekir

a. USG

b. Tiroid sintigrafisi

c. Diğer

Yorum:

1- Adenom

2- Çift adenom / hiperplazi

3- Hiperplazi

7.3. Gözlemciler

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp bölümünde çalışan 4 öğretim üyesi gözlemci olarak katıldı. En kısa nükleer tıp tecrübesi olan yorumcu 8 yıldır nükleer tıp uzmanı olarak çalışmaktaydı. Gözlemciler vakaları birbirlerinden ayrı ve habersiz olarak değerlendirdiler. Toplanan veriler gözlemcilerden gizli tutuldu.

Çalışmada elde edilen veriler istatistiksel analizlerin yapılacağı SPSS 11.0 programına aktarıldı.

7.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Gözlemcilere bir ila dört arasındaki rakamlar verilerek kodlandı. Her bir gözlemci için ilk ve ikinci değerlendirme sonuçları ayrı ayrı SPSS dosyalarına girildi. Daha sonra gözlemciler içindeki tutarlılık sırasıyla lezyon varlığı, var olan lezyonun şüpheli mi yoksa kesin mi olduğu, lezyon sayısı, lezyon lokalizasyonu, şüphe nedeni, ek tetkik gerekliliği ve tanı yönünden test edildi. Gözlemciler arasındaki tutarlılık ikili karşılaştırmalar şeklinde aynı parametrelerle değerlendirildi.

Değerlendirmede öncelikle total uyum (total agreement) hesaplandı. Daha sonra hesaplanan uyum içinde rastlantıya bağlı sonuçların ekarte edilebilmesi için “Cohen’s kappa” değerleri hesaplandı. Pozitif yönde olan ve 0.01-0.20 arasındaki kappa değeri çok zayıf, 0.21-0.40 arasındaki kappa değeri zayıf, 0.41-0.60 arasındaki kappa değeri orta, 0.61-0.80 arasındaki kappa değeri iyi ve 0.81-1.00 arasındaki kappa değeri ise çok iyi uyum olarak tanımlandı. Kappa değerlerinin simetrik iki yönlü tablolarda değişken değerlerinin uyuşmaması nedeniyle hesaplanamadığı durumlarda gözlemciler içi ve gözlemciler arası değişkenlik total uyum yüzdeleri kullanılarak belirlendi. Total uyum değeri %90 ve üzeri olması “çok iyi uyum”, %80-89 arasındaki değerler ise “iyi derecede uyum” olarak değerlendirildi.

8. **BULGULAR:**

Doksan sekiz hastaya ait paratiroid sintigrafisi görüntüleri dört gözlemci tarafından değerlendirildi. Gözlemcilerin yanıtlarından elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir.

8.1. **Lezyon Varlığı**

Birinci gözlemci her iki değerlendirmesinde de 38'er hastada (%39) paratiroid lezyonu tanımlarken, ikinci gözlemci sırasıyla 38 (%39) ve 43 hastada (%44), üçüncü gözlemci 39'ar (%40) hastada ve dördüncü gözlemci ise 40 (%41) ve 41 (%42) hastada lezyon tanımladı. Birinci gözlemcinin yorumları lezyon varlığı-yokluğu yönünden 90 vakada uyumluydu. İkinci, üçüncü ve dördüncü gözlemciler kendi içlerinde sırasıyla 93, 92 ve 91 vakada uyumlu bulundu. Gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumlu ve uyumsuz vaka sayıları, total uyum yüzdesi ve "Cohen Kappa" değerleri tabloda sunulmuştur (tablo 2).

Tabloda gri zemin ile boyanmış alanlarda gözlemciler içi değerler verilmektedir. Gri zemin dışında kalan alanlarda ise gözlemciler arası değerler verilmiştir. Tabloda herhangi iki gözlemci arasındaki veriler iki ayrı alanda yer almaktadır. Alanlardan birinde gözlemcilerden birinin ilk değerlendirmesi ile diğerinin ikinci değerlendirmesi karşılaştırılırken diğer alanda bunun tersi yapılmıştır.

LEZYON VAR YOK VAR				İlk Değerlendirme			
				Gözlemci			
				I	II	III	IV
İkinci Değerlendirme	Gözlemci	I	Uyumlu	90	92	91	90
			Uyumsuz	8	6	7	8
			Total Uyumluluk	% 92	% 94	% 93	% 92
			Cohen Kappa	0.83	0.87	0.85	0.83
		II	Uyumlu	91	93	90	89
			Uyumsuz	7	5	8	9
			Total Uyumluluk	% 93	% 95	% 92	% 91
			Cohen Kappa	0.85	0.90	0.83	0.81
		III	Uyumlu	89	89	92	89
			Uyumsuz	9	9	6	9
			Total Uyumluluk	% 91	% 91	% 94	% 91
			Cohen Kappa	0.81	0.81	0.87	0.81
		IV	Uyumlu	87	89	88	91
			Uyumsuz	11	9	10	7
			Total Uyumluluk	% 89	% 91	% 90	% 93
			Cohen Kappa	0.77	0.81	0.79	0.85

Tablo 2: Lezyon varlığı konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum

8.2. Lezyon ve Şüpheli Varlığı

Birinci gözlemci ilk değerlendirmesinde 60 hastada lezyon tanımlamazken 16 vakada şüpheli (%16), 22'sinde ise kesin lezyon (%23) tanımladı. Aynı gözlemci ikinci değerlendirmesinde tanımladığı 38 lezyonunun 20'sini şüpheli (%21), 18'ini ise kesin (%18) olarak bildirdi. İkinci gözlemci ilk ve ikinci değerlendirmesinde sırasıyla 60 lezyonsuz vaka, 14 şüpheli (%14), 24 kesin (%24) ve 55 lezyonsuz vaka, 21 (%21) şüpheli, 22 (%23) kesin lezyon bildirdi. Üçüncü gözlemci ilk ve ikinci değerlendirmesinde sırasıyla 59 lezyonsuz vaka, 17 şüpheli (%17), 22 kesin (%22) ve 59 lezyonsuz vaka, 13 (%13) şüpheli, 26 (%27) kesin lezyon bildirdi. Dördüncü gözlemci ilk ve ikinci değerlendirmesinde sırasıyla 58 lezyonsuz vaka, 17 şüpheli (%17), 23 kesin (%23) ve 57 lezyonsuz vaka, 18 (%18) şüpheli, 23 (%23) kesin lezyon bildirdi.

Lezyon şüpheli varlığı konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumlu ve uyumsuz vaka sayıları, total uyum yüzdesi ve "Cohen Kappa" değerleri tabloda sunulmuştur (tablo 3). Tabloda gri zemin ile boyanmış alanlar gözlemciler içi değerleri içermektedir. Gri zemin dışında kalan alanlarda ise gözlemciler arası değerler verilmiştir. Tabloda herhangi iki gözlemci arasındaki veriler iki ayrı alanda yer almaktadır. Alanlardan birinde gözlemcilerden birinin ilk değerlendirmesi ile diğerinin ikinci değerlendirmesi karşılaştırılırken diğer alanda bunun tersi yapılmıştır.

LEZYON ŞÜPHEVARLIĞI				İlk Değerlendirme			
				Gözlemci			
				I	II	III	IV
İkinci Değerlendirme	Gözlemci	I	Uyumlu	86	79	85	85
			Uyumsuz	12	19	13	13
			Total Uyumluluk	% 88	% 81	% 87	% 87
			Cohen Kappa	0.78	0.65	0.76	0.76
		II	Uyumlu	77	79	78	76
			Uyumsuz	21	19	20	22
			Total Uyumluluk	% 79	% 81	% 80	% 78
			Cohen Kappa	0.63	0.65	0.65	0.60
		III	Uyumlu	84	78	87	82
			Uyumsuz	14	20	11	16
			Total Uyumluluk	% 86	% 80	% 89	% 84
			Cohen Kappa	0.74	0.63	0.80	0.71
		IV	Uyumlu	80	77	78	82
			Uyumsuz	18	21	20	16
			Total Uyumluluk	% 82	% 79	% 80	% 84
			Cohen Kappa	0.67	0.62	0.64	0.71

Tablo 3: Lezyon-şüpheli varlığı konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum

8.3. Lezyon Sayısı

Birinci gözlemci ilk değerlendirmede 60 hastada lezyon tanımlamadı. Otuzdört hastada bir, dört hastada iki lezyon tanımladı. İkinci değerlendirmede 60 hastada lezyon tanımlamazken 36 hastada bir, bir hastada iki ve bir hastada ise üç lezyon bildirdi. İkinci gözlemci ilk değerlendirmede 60 hastada lezyon tanımlamadı, 33 hastada bir, beş hastada iki lezyon tanımladı. İkinci değerlendirmede ise 55 hastada lezyon tanımlamazken 38 hastada bir, beş hastada ise iki lezyon tanımladı. Üçüncü gözlemci ilk değerlendirmede 59 hastada hiç lezyon tanımlamadı, 35 hastada bir, üç hastada iki, bir hastada ise üç lezyon tanımladı. İkinci değerlendirmede yine 59 hastada lezyon tanımlamadı, 36 hastada bir, iki hastada iki ve bir hastada üç lezyon tanımladı. Dördüncü gözlemci ilk değerlendirmede 58 hastada lezyon tanımlamadı, 36 hastada bir, üç hastada iki, bir hastada üç lezyon tanımladı. İkinci değerlendirmede 57 hastada lezyon tanımlamadı, 37 hastada bir, üç hastada iki ve bir hastada üç lezyon tanımladı.

Lezyon sayısı konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumlu ve uyumsuz vaka sayıları, total uyum yüzdesi ve “Cohen Kappa” değerleri tabloda sunulmuştur (tablo 4). Tabloda gri zemin ile boyanmış alanlar gözlemciler içi değerleri içermektedir. Gri zemin dışında kalan alanlarda ise gözlemciler arası değerler verilmiştir.

LEZYON SAYISI				İlk Değerlendirme			
				Gözlemci			
				I	II	III	IV
İkinci Değerlendirme	Gözlemci	I	Uyumlu	89	89	89	88
			Uyumsuz	9	9	9	10
			Total Uyumluluk	% 91	% 91	% 91	% 90
			Cohen Kappa	*	*	0.84	0.80
		II	Uyumlu	90	92	87	86
			Uyumsuz	8	6	11	12
			Total Uyumluluk	% 92	% 94	% 89	% 88
			Cohen Kappa	0.84	0.88	*	*
		III	Uyumlu	87	87	92	86
			Uyumsuz	11	11	6	112
			Total Uyumluluk	% 89	% 89	% 94	% 88
			Cohen Kappa	*	*	0.88	0.76
		IV	Uyumlu	86	85	86	90
			Uyumsuz	12	13	12	8
			Total Uyumluluk	% 88	% 87	% 88	% 92
			Cohen Kappa	*	*	0.76	0.84

Tablo 4: Lezyon sayısı konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum

(*): İlk ve ikinci gözlemlerde farklı değerler yer alması nedeniyle hesaplanamamıştır.

8.4. Lezyon Lokalizasyonu

Birinci gözlemciye ait ilk ve ikinci değerlendirmelerin lezyon lokalizasyonuna göre sınıflandırılmış dökümü aşağıdaki tabloda verilmektedir (tablo 5). Birinci gözlemci ilk değerlendirmesinde sağ üstte tanımladığı lezyonu ikinci değerlendirmede normal bulgu kabul etmiş, ektopik olarak tanımladığı lezyonu ise ikinci değerlendirmede sağ alt bölgede tanımlamıştır. Elli altı hastada her iki değerlendirmede de lezyon tanımlamamıştır. En uyumlu üç lokalizasyonu sağ alt (17 hasta), sol alt (8 hasta) ve sol üsttür (4 hasta).

		lezyon lokalizasyonu ikinci değerlendirme						Total
		yok	RL	LU	LL	RL+LL	RL+LU+LL	
lezyon	yok	56	3	1				60
lokalisasyonu ilk değerlendirme	RU	1		1				2
	RL		17					17
	LU			4	1			5
	LL	1			8			9
	Ect		1					1
	RL+LL	2				1	1	4
Total		60	21	6	9	1	1	98

Tablo 5: Lezyon lokalizasyonunda ilk ve ikinci değerlendirmelerin karşılıklı dökümü, birinci gözlemci (RU; sağ üst, RL; sağ alt, LU; sol üst, LL; sol alt, Ect; ektopik)

İkinci gözlemciye ait ilk ve ikinci değerlendirmelerin lezyon lokalizasyonuna göre sınıflandırılmış dökümü aşağıdaki tabloda verilmektedir (tablo 6). Ellibeş hastada her iki değerlendirmede de lezyon tanımlamamıştır. Ektopik bir lezyonu her iki değerlendirmede tanımlarken, ilk değerlendirmesinde normal olarak yorumladığı başka bir hastada ikinci değerlendirmesinde ektopik bir alan tanımlamıştır. En uyumlu üç lokalizasyonu sağ alt (15 hasta), sol alt (9 hasta) ve sol üsttür (4 hasta).

		lezyon lokalizasyonu ikinci değerlendirme								Total
		yok	RU	RL	LU	LL	Ect	RL+LL	LL+LU	
lezyon	yok	55		1		2	1	1		60
lokalisasyonu ilk değerlendirme	RU		2	1						3
	RL			15						15
	LU				4					4
	LL			1		9				10
	Ect						1			1
	RL+LL			1				3		4
	LU+LL								1	1
Total		55	2	19	4	11	2	4	1	98

Tablo 6: Lezyon lokalizasyonunda ilk ve ikinci değerlendirmelerin karşılıklı dökümü, ikinci gözlemci (RU; sağ üst, RL; sağ alt, LU; sol üst, LL; sol alt, Ect; ektopik)

Üçüncü gözlemciye ait ilk ve ikinci değerlendirmelerin lezyon lokalizasyonuna göre sınıflandırılmış dökümü aşağıdaki tabloda verilmektedir (tablo 7). Üçüncü gözlemci

elli altı hastada her iki değerlendirmede de lezyon tanımlamamıştır. En uyumlu üç lokalizasyonu sağ alt (17 hasta), sol alt (7 hasta) ve sol üsttür (3 hasta). Ektopik lezyonu her iki değerlendirmede uyumlu olarak tanımlamıştır.

		lezyon lokalizasyonu ikinci değerlendirme								Total
		yok	RU	RL	LU	LL	Ect	RL+LL	RL+LU+LL	
lezyon	yok	56		2		1				59
lezyon	RU		1							1
lezyon	RL			17						17
lezyon	LU				3					3
lezyon	LL	2	1	2	1	7				13
lezyon	Ect						1			1
lezyon	RL+LL	1						2		3
lezyon	RL+LU+LL								1	1
Total		59	2	21	4	8	1	2	1	98

Tablo 7: Lezyon lokalizasyonunda ilk ve ikinci değerlendirmelerin karşılıklı dökümü, üçüncü gözlemci (RU; sağ üst, RL; sağ alt, LU; sol üst, LL; sol alt, Ect; ektopik)

Dördüncü gözlemciye ait ilk ve ikinci değerlendirmelerin lezyon lokalizasyonuna göre sınıflandırılmış dökümü aşağıdaki tabloda verilmektedir (tablo 8). Dördüncü gözlemci ellidört hastada her iki değerlendirmede de lezyon tanımlamamıştır. En uyumlu üç lokalizasyonu sağ alt (15 hasta), sol alt (8 hasta) ve sol üsttür (4 hasta). Ektopik lezyonu ise her iki değerlendirmede uyumlu olarak tanımlamıştır.

		lezyon lokalizasyonu ikinci değerlendirme								Total
		yok	RU	RL	LU	LL	Ect	RL+LL	LL+LU	
lezyon	yok	54				2	1	1		58
lezyon	RU		1	2						3
lezyon	RL	2		15						17
lezyon	LU				4	1				5
lezyon	LL	1		1		8				10
lezyon	Ect						1			1
lezyon	RL+LL							1		1
lezyon	LL+LU								1	1
lezyon	RL+LU+LL									1
lezyon	RL+LU			1						1
Total		57	1	19	4	11	2	2	1	98

Tablo 8: Lezyon lokalizasyonunda ilk ve ikinci değerlendirmelerin karşılıklı dökümü, dördüncü gözlemci (RU; sağ üst, RL; sağ alt, LU; sol üst, LL; sol alt, Ect; ektopik)

Lezyon lokalizasyonu konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumlu ve uyumsuz vaka sayıları, total uyum yüzdesi ve “Cohen Kappa” değerleri tabloda sunulmuştur (tablo 9). Tabloda gri zemin ile boyanmış alanlar gözlemciler içi değerleri içermektedir. Gri zemin dışında kalan alanlarda ise gözlemciler arası değerler verilmiştir. Tabloda herhangi iki gözlemci arasındaki veriler iki ayrı alanda verilmektedir. Alanlardan birinde gözlemcilerden birinin ilk değerlendirmesi ile diğerinin ikinci değerlendirmesi karşılaştırılırken diğer alanda bunun tersi yapılmıştır.

LEZYON LOKALİZASYONU				İlk Değerlendirme			
				Gözlemci			
				I	II	III	IV
İkinci Değerlendirme	Gözlemci	I	Uyumlu	86	84	86	82
			Uyumsuz	12	14	12	16
			Total Uyumluluk	% 88	% 86	% 88	% 84
			Cohen Kappa	*	*	*	*
		II	Uyumlu	85	90	84	79
			Uyumsuz	13	8	14	19
			Total Uyumluluk	% 87	% 92	% 86	% 81
			Cohen Kappa	*	0.87	*	*
		III	Uyumlu	83	83	88	80
			Uyumsuz	15	15	10	18
			Total Uyumluluk	% 85	% 85	% 90	% 82
			Cohen Kappa	*	*	0.83	*
		IV	Uyumlu	84	82	84	86
			Uyumsuz	14	16	14	12
			Total Uyumluluk	% 86	% 84	% 86	% 88
			Cohen Kappa	*	*	*	*

Tablo 9: Lezyon lokalizasyonu konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum

8.5. Şüpheli Varlığı ve Nedeni

Birinci gözlemci ilk değerlendirmesinde 16 şüpheli lezyon tanımlamıştı. Şüpheli nedeni olarak altı hastada aktivitenin hafif olmasını, dokuz hastada geç görüntünün negatif olmasını, bir hastada ise hem hafif tutulum hem de geç çekimde aktivite tutulumu olmamasını belirtmişti. İkinci değerlendirmede 20 şüpheli lezyon tanımlamıştı. Sekiz lezyonda hafif tutulumu, sekizinde geç görüntü negatifliğini, dördünde ise her ikisini şüpheli nedeni olarak işaretlemişti.

İkinci gözlemci ilk değerlendirmesinde 15 şüpheli lezyon tanımlamıştı. Şüpheli nedeni olarak yedi hastada aktivitenin hafif olmasını, üç hastada geç görüntünün negatif olmasını, bir hastada belirgin bir aktivite seçememesine rağmen kontur izlenmesini, dört hastada da diğer nedenleri belirtmişti. İkinci değerlendirmede 21 şüpheli lezyon tanımlamıştı ve altı lezyonda hafif tutulumu, dördünde geç görüntü negatifliğini, üçünde her ikisini, sekiz hastada da diğer nedenleri işaretlemişti.

Üçüncü gözlemci ilk değerlendirmesinde 17 şüpheli lezyon tanımlamıştı. Şüpheli nedeni olarak beş hastada aktivitenin hafif olmasını, üç hastada geç görüntünün negatif olmasını, üç hastada ise belirgin bir aktivite yokken kontur izlenimi varlığını, dört hastada aktivitenin çok hafif olması ve kontur izlenmesini birlikte ve son olarak iki hastada da diğer nedenleri belirtmişti. İkinci değerlendirmede 13 şüpheli lezyon tanımlamıştı. Üç

lezyonda hafif tutulumu, üçünde geç görüntü negatifliğini, dördünde ise aktivitenin çok hafif olması ve kontur izlenmesini birlikte neden olarak işaretlemişti. Geriye kalan üç hastada ise farklı neden kombinasyonları birer birer neden olarak gösterilmişti.

Dördüncü gözlemci ilk değerlendirmesinde 18 şüpheli lezyon tanımlamıştı. Şüpheli nedeni olarak yedi hastada aktivitenin hafif olmasını, iki hastada geç görüntünün negatif olmasını, altı hastada belirgin bir aktivite seçememesine rağmen kontur izlenmesini, üçünde ise aktivitenin çok hafif olması ve kontur izlenmesini birlikte neden olarak işaretlemişti. İkinci değerlendirmede 18 şüpheli lezyon tanımlamıştı. Onüç lezyonda hafif tutulumu, birinde geç görüntü negatifliğini, iki hastada belirgin bir aktivite seçememesine rağmen kontur izlenmesini, geriye kalan iki hastada ise farklı neden kombinasyonları birer birer neden olarak gösterilmişti.

Lezyon lokalizasyonu konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumlu ve uyumsuz vaka sayıları, total uyum yüzdesi ve “Cohen Kappa” değerleri tabloda sunulmuştur (tablo 9). Tabloda gri zemin ile boyanmış alanlar gözlemciler içi değerleri içermektedir. Gri zemin dışında kalan alanlarda ise gözlemciler arası değerler verilmiştir. Tabloda herhangi iki gözlemci arasındaki veriler iki ayrı alanda verilmektedir. Alanlardan birinde gözlemcilerden birinin ilk değerlendirmesi ile diğerinin ikinci değerlendirmesi karşılaştırılırken diğer alanda bunun tersi yapılmıştır.

ŞÜPHE VARLIĞI-NEDENİ				İlk Değerlendirme			
				Gözlemci			
				I	II	III	IV
İkinci Değerlendirme	Gözlemci	I	Uyumlu	82	76	77	76
			Uyumsuz	16	22	21	22
			Total Uyumluluk	% 84	% 78	% 79	% 78
			Cohen Kappa	0.49	*	*	*
		II	Uyumlu	73	75	72	72
			Uyumsuz	25	23	26	26
			Total Uyumluluk	% 75	% 77	% 74	% 73
			Cohen Kappa	*	*	*	*
		III	Uyumlu	81	78	82	79
			Uyumsuz	17	20	16	19
			Total Uyumluluk	% 83	% 80	% 84	% 81
			Cohen Kappa	*	*	*	*
		IV	Uyumlu	76	77	73	78
			Uyumsuz	22	21	25	20
			Total Uyumluluk	% 78	% 79	% 75	% 80
			Cohen Kappa	*	*	*	*

Tablo 10: Şüpheli varlığı-nedeni konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum

8.6. Ek Tetkik Gerekliliği

İlk gözlemci değerlendirmenin uygun olarak yapılabilmesi için ilk değerlendirmede 16 hastada ek tetkik gerektiğini bildirmiştir. Beş hastada USG'nin, 11 hastada ise USG ve tiroid sintigrafisinin değerlendirmede yararlı olacağı düşünmüştür. İkinci değerlendirmede yedi hastada USG, 13 hastada ise USG ve sintigrafi olmak üzere toplam 20 hastada ek tetkikin değerlendirmeye katkı sağlayacağını bildirmiştir.

İkinci gözlemci ilk değerlendirmede 15 hastada ek tetkik gerektiğini bildirmiştir. Dört hastada USG'nin, dört hastada USG ve tiroid sintigrafisinin ve yedi hastada ise tiroid sintigrafisinin değerlendirmede yararlı olacağı düşünmüştür. İkinci değerlendirmede üç hastada USG, 12 hastada tiroid sintigrafisi ve altı hastada ise USG ve sintigrafi, bir hastada ise BT olmak üzere toplam 22 hastada ek tetkikin değerlendirmeye katkı sağlayacağını bildirmiştir.

Üçüncü gözlemci ilk değerlendirmede yedi hastada USG, beş hastada tiroid sintigrafisi, iki hastada ise USG ve tiroid sintigrafisi, bir hastada BT olmak üzere toplam 15 hastada diğer görüntülemelerin yararlı olacağı düşünmüştür. İkinci değerlendirmede üç hastada USG, dört hastada tiroid sintigrafisi ve bir hastada ise USG ve tiroid sintigrafisinin (toplam sekiz hasta) yoruma katkı sağlayacağını bildirmiştir.

Dördüncü gözlemci ilk değerlendirmede 13 hastada ek tetkikin faydalı olacağını düşünmüş ve 10 hastada tiroid sintigrafisinin, üç hastada ise USG ve tiroid sintigrafisinin birlikte faydalı olacağı bildirmiştir. İkinci değerlendirmede ise 10 hastada ek tetkik bulunmasının yorumu kolaylaştıracağını düşünmüş, altı hastada tiroid sintigrafisi, iki hastada USG, iki hastada ise her iki tetkikin birlikte faydalı olacağı bildirmiştir.

Lezyon lokalizasyonu konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumlu ve uyumsuz vaka sayıları, total uyum yüzdesi ve "Cohen Kappa" değerleri tabloda sunulmuştur (tablo 10). Tabloda gri zemin ile boyanmış alanlar gözlemciler içi değerleri içermektedir. Gri zemin dışında kalan alanlarda ise gözlemciler arası değerler verilmiştir. Tabloda herhangi iki gözlemci arasındaki veriler iki ayrı alanda verilmektedir. Alanlardan birinde gözlemcilerden birinin ilk değerlendirmesi ile diğerinin ikinci değerlendirmesi arşılaştırılırken diğer alanda bunun tersi yapılmıştır.

EK TETKİK GEREKLİLİĞİ				İlk Değerlendirme			
				Gözlemci			
				I	II	III	IV
İkinci Değerlendirme	Gözlemci	I	Uyumlu	83	78	76	80
			Uyumsuz	15	20	22	18
			Total Uyumluluk	% 85	% 80	% 78	% 82
			Cohen Kappa	0.52	*	*	*
		II	Uyumlu	71	76	74	75
			Uyumsuz	27	22	24	23
			Total Uyumluluk	% 73	% 78	% 76	% 77
			Cohen Kappa	*	*	0.27	*
		III	Uyumlu	81	82	82	80
			Uyumsuz	17	16	16	18
			Total Uyumluluk	% 83	% 84	% 84	% 82
			Cohen Kappa	*	0.25	*	*
		IV	Uyumlu	76	76	79	86
			Uyumsuz	22	22	19	22
			Total Uyumluluk	% 78	% 78	% 81	% 88
			Cohen Kappa	*	0.04	*	*

Tablo 11: Ek tetkik gerekliliği konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum

8.7. Tanı (son yorum)

Birinci gözlemci ilk değerlendirmede 34 hastada adenom, iki hastada çift adenom veya hiperplazi, iki hastada ise hiperplazi tanımlarken, ikinci değerlendirmede 36 hastada adenom, bir hastada çift adenom veya hiperplazi bir hastada ise hiperplazi tanımlamıştır.

İkinci gözlemci ilk değerlendirmede 33 hastada adenom, dört hastada çift adenom veya hiperplazi, bir hastada ise hiperplazi tanımlarken ikinci değerlendirmede 39 hastada adenom, dört hastada çift adenom veya hiperplazi tanımlamıştır.

Üçüncü gözlemci ilk değerlendirmede 33 hastada adenom, bir hastada çift adenom veya hiperplazi, beş hastada ise hiperplazi tanımlarken ikinci değerlendirmede 36 hastada adenom, iki hastada çift adenom veya hiperplazi bir hastada ise hiperplazi tanımlamıştır.

Dördüncü gözlemci ilk değerlendirmede 36 hastada adenom, üç hastada çift adenom veya hiperplazi, bir hastada ise hiperplazi tanımlarken, ikinci değerlendirmede 37 hastada adenom, üç hastada çift adenom veya hiperplazi bir hastada ise hiperplazi tanımlamıştır.

Lezyon lokalizasyonu konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumlu ve uyumsuz vaka sayıları, total uyum yüzdesi ve “Cohen Kappa” değerleri tabloda sunulmuştur (tablo 11). Tabloda gri zemin ile boyanmış alanlar gözlemciler içi değerleri içermektedir. Gri zemin dışında kalan alanlarda ise gözlemciler arası değerler verilmiştir.

Tabloda herhangi iki gözlemci arasındaki veriler iki ayrı alanda verilmektedir. Alanlardan birinde gözlemcilerden birinin ilk değerlendirmesi ile diğerinin ikinci değerlendirmesi karşılaştırılırken diğer alanda bunun tersi yapılmıştır.

(TANI) SON YORUM				İlk Değerlendirme			
				Gözlemci			
				I	II	III	IV
İkinci Değerlendirme	Gözlemci	I	Uyumlu	88	89	89	88
			Uyumsuz	10	9	9	10
			Total Uyumluluk	% 90	% 91	% 91	% 90
			Cohen Kappa	0.80	0.82	0.82	0.80
		II	Uyumlu	87	90	84	85
			Uyumsuz	11	8	14	13
			Total Uyumluluk	% 89	% 92	% 86	% 87
			Cohen Kappa	*	*	*	*
		III	Uyumlu	87	87	90	86
			Uyumsuz	11	11	8	12
			Total Uyumluluk	% 89	% 89	% 92	% 88
			Cohen Kappa	0.78	0.78	0.84	0.76
		IV	Uyumlu	84	85	85	90
			Uyumsuz	14	13	13	8
			Total Uyumluluk	% 86	% 87	% 87	% 92
			Cohen Kappa	0.72	0.74	0.75	0.84

Tablo 12: Tanı (son yorum) konusunda gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum

9. TARTIŞMA

Çalışmamızda lezyon varlığını değerlendirdiğimizde gözlemciler içinde en düşük “kappa değeri” 0.83 olarak hesaplandı. Diğer kappa değerleri sırasıyla 0.90, 0.87 ve 0.85 idi. Gözlemciler içi uyumun “çok iyi” olduğu tespit edildi. Lezyon varlığı değerlendirildiğinde ilginç bir bulgu olarak gözlemciler arası uyumun da gözlemciler içi uyuma benzer olduğu dikkati çekti. Birinci, ikinci ve üçüncü gözlemciler arasında ve dördüncü gözlemci ile ikinci gözlemci arasında ilk ve ikinci değerlendirmelerine göre yapılan iki testte de lezyon varlığı konusunda “çok iyi uyum” ($\text{kappa} > 0.80$) tespit edildi. Dördüncü gözlemci ile bir ve üçüncü gözlemciler arasındaki uyum ise en az bir karşılaştırmada “çok iyi” idi. Gözlemciler içi ve gözlemciler arası kappa değerlerinin benzer ve çok iyi olması nedeniyle paratiroid sintigrafisinin paratiroid lezyonunu değerlendirmede gözlemciden bağımsız ve kişisel faktörlerden etkilenmeyen bir test olduğu düşünüldü. Bu durum paratiroid sintigrafisinin bu amaçla en sık kullanılan diğer yöntemlerden biri olan boyun ultrasonografisine bir üstünlüğüdür. Çünkü, boyun ultrasonografisinin paratiroid lezyonu değerlendirmesinde kişilere bağımlı olduğu bilinmektedir.(15,41,46). USG’de değerlendirme farkları aynı departmanda çalışan kişiler arasında olabileceği gibi farklı uzmanlık alanları arasında da olabilir. Akıncı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aynı hastalara endokrinoloji ve radyoloji uzmanları tarafından paratiroid ultrasonografileri yapılmış, radyologların negatif olarak değerlendirdikleri 19 hastada endokrinoloji uzmanları lezyon bildirmişler (47).

Bilgimiz dahilinde paratiroid sintigrafisi ile elde edilmiş görüntülerin değerlendirilmesinde gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumu değerlendiren bir çalışma literatürde yoktur. Bu konuda bulabildiğimiz tek çalışma farklı teknik yöntemler ile elde edilmiş görüntülerin değerlendirilmesi ile yapılmıştır, o çalışmada Arveschoung ve ark. pinhole kolimatör ile elde edilmiş görüntülerle paratiroid lezyonlarını paralel delikli kolimatöre oranla gözlemciler içi ve gözlemciler arasında daha yüksek duyarlılıkla tespit etmişlerdir (48).

Gözlemciler kendi içlerinde sırasıyla 56, 55, 56 ve 54 hastada uyumlu bir şekilde lezyon tanımlamadı. Tüm gözlemciler aynı 49 hastada hem ilk hem de ikinci değerlendirmede lezyon bulunmadığını bildirdi. Tüm gözlemcilerin lezyon tanımlamadığı

örnek bir MIBI negatif hasta görüntüsü ek-1’de yer almaktadır. Bu hastada erken ve geç görüntülerde hiçbir gözlemci paratiroid lezyonuna ait olabilecek aktivite bildirmemiştir.

Tüm gözlemciler 29 hastada lezyonu hem ilk, hem de ikinci değerlendirmelerinde tanımlamışlardır. Tüm gözlemcilerin lezyon tanımladığı örnek bir hasta görüntüsü ek-2’de yer almaktadır. Bu vakada tüm gözlemciler tiroid bezi sol lobu üst kesimi lokalizasyonunda hem ilk hem de ikinci değerlendirmelerinde kesin paratiroid lezyonu tanımlamışlardır. Kalan 20 hastada ise gözlemciler ilk veya ikinci değerlendirmelerinde farklı kombinasyonlarla lezyon okumuş veya okumamıştır. Ekte (ek-3) görüntüsü verilen hastada iki gözlemci her iki değerlendirmesinde de lezyon tanımlamazken, diğer iki gözlemci birer değerlendirmesinde sağ-üstte şüpheli lezyon tanımlamıştır. Bu hastada sağ lob üst kesim komşuluğunda erken görüntülerde tiroid bezi ile eş düzeyde aktivite tutan ancak geç görüntülerde eş düzeyde washout gösteren bir alan izlenmektedir. Muhtemelen bu vakayı negatif olarak değerlendiren gözlemciler bulgunun piramidal loba ait olabileceğini düşünürken şüphe belirten gözlemciler olası bir paratiroid lezyonunun ekarte edilemeyeceğine karar vermiştir. Piramidal lob varlığı normal bir bulgu olarak izlenen ve nadir olmayan bir durumdur. Bu hastaya ait tiroid sintigrafisinde aynı lokalizasyonda piramidal lob izlenmektedir. Özellikle dual faz Tc-99m MIBI görüntülemelerinde hatalı pozitif değerlendirmelere yol açabilecek bir durum olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Gözlemciler tarafından tespit edilen lezyon sayıları gözlemciler içi değişkenlik yönünden değerlendirildiğinde birinci gözlemci için kappa değerinin hesaplanamadığı görülmüştür, ancak bu gözlemci için hesaplanan total uyum %91’dir. Bu değer “çok iyi uyum” varlığını göstermektedir. İkinci, üçüncü ve dördüncü gözlemciler için hesaplanan kappa değerleri sırasıyla 0.88, 0.88 ve 0.84’dür. Her üç gözlemci de kendi içinde lezyon sayısını belirleme konusunda “çok iyi uyum” göstermiştir. Gözlemciler arası değişkenlik değerlendirildiğinde hesaplanan en düşük kappa değeri 0.76’dır. En yüksek kappa değeri ise 0.84’dür. Kappa değerlerine göre gözlemciler arası değişkenlik “çok iyi uyum” ve “iyi uyum” arasında değişkenlik göstermiştir.

Kappa değeri hesaplanamayan karşılaştırmalarda, tüm gözlemciler arasında elde edilen total uyum yüzde değerleri en yüksek %91, en düşük %87 olarak hesaplanmıştır. Gözlemciler arası değişkenlik lezyon sayısını belirleme konusunda total uyum yüzdeleri ile değerlendirildiğinde de “iyi uyum” ve “çok iyi uyum” göstermiştir.

Tüm gözlemciler arasında ikili olarak ikişer karşılaştırma yapılmıştır. Herhangi iki gözlemci arasında bu iki karşılaştırmada hesaplanan uyum yüzdeleri benzerdir ve sayısal fark en fazla %2'dir. Aynı iki gözlemci arasındaki değişkenlik her iki karşılaştırmada göz önüne alındığında “çok iyi uyum” ve “iyi uyum” arasında değişkenlik göstermiştir.

Paratiroid sintigrafisi ile belirlenen lezyon sayısı hastaya tedavi amaçlı uygulanacak cerrahi seçeneği değiştirebilecek bir faktördür. Tek lezyonlarda (adenom) çağdaş tedavi seçenekleri arasında minimal invaziv paratiroidektomi yer alırken, ikili ve daha çok lezyon bulunması durumunda tek taraflı veya bilateral servikal eksplorasyon doğru tercih kabul edilmektedir (23). Lezyon sayısını belirlemede gözlemciler içi uyum çok iyi düzeyde, gözlemciler arası uyum ise iyi ve çok iyi düzeydedir. Bu nedenle, paratiroid sintigrafisi cerrahın tedavi kararını doğru olarak verebilmesi açısından gözlemcilerden büyük oranda bağımsız ve kişisel yorumlara açık olmayan bir tetkik olarak gözükmemektedir.

Tüm gözlemcilerin her iki değerlendirmesinde 2 lezyon tanımladığı bir hastaya ait görüntü ek-4 de verilmiştir. Bu hastada erken görüntülerde belirgin bir aktivite izlenmezken geç görüntülerde, tiroid bezinden washout izlenmesi sonrası her iki lob alt komşuluğunda birer adet fokal alan izlenmiş ve gözlemciler tarafından her iki değerlendirmelerinde de bildirilmiştir.

Gözlemcilerin lezyon sayısı konusunda kendi içlerinde ve aralarında tutarsız olduğu bir hastaya ait görüntü ise ek-5'de verilmiştir. Bu vakada üç numaralı gözlemci her iki değerlendirmesinde de lezyon tanımlamamıştır. Oysa iki numaralı gözlemci her iki değerlendirmede de sağ-alt ve sol-alt bölgelerde birer lezyon bildirmiştir. Bu vakada bir ve dört numaralı gözlemciler bir değerlendirmesinde lezyon tanımlamamış, diğer değerlendirmesinde ise birinci gözlemci iki, dördüncü gözlemci ise bir lezyon tanımlamıştır. Gözlemcilerin kendi içlerinde ve aralarında lezyon varlığı ve lokalizasyonu konusundaki farklı yorumları bu vakanın bir renal transplant hastası olmasına ve muhtemelen sekonder hiperparatiroidi varlığına bağlı olabilir çünkü Tc-99m MIBI sintigrafisinin duyarlılığının hiperplazi vakalarında düşük olduğu bilinmektedir (49).

Gözlemciler içinde lezyon lokalizasyonu değerlendirildiğinde 2 yönlü tablolarda değişkenlerin farklı olması nedeniyle kappa değeri iki gözlemci için hesaplanabilmiştir ve uyum çok iyi düzeydedir (kappa: 0.87 ve 0.83). Diğer tüm değerlendirmeler total uyum

yüzdeleri kullanılarak yapılmıştır. Gözlemciler içi uyum yüzdeleri diğer iki gözlemci için %88 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler bu iki gözlemci içindeki uyumun iyi düzeyde olduğunu göstermektedir. Gözlemciler arası uyum %81 ile %88 arasında değişmektedir ve tüm değerler iyi düzeyde uyumu göstermektedir.

Lezyon lokalizasyonları ikili tablolardan analiz edildiğinde bazı çelişkili sonuçlar dikkati çekmiştir. Her gözlemci en az bir vakada aynı lezyonu iki değerlendirmesinde farklı taraflarda tanımlamıştır (sağ-sol hatası). Yine en az bir vakada aynı lezyon alt-üst hatası ile işaretlenmiştir. Alt üst hatası yapılan vakalarda paratiroid lezyonunun tiroid lobu orta kesimine yakın lokalize olduğu dikkati çekmiştir (ek-6). Ekte görüntüleri verilen hastada erken imajlarda sol lob üst ve alt kesiminde paratiroid veya tiroid lezyonuna bağlı olabilecek ancak normal bir bulgu da olabilecek hafif aktivite dikkati çekerken geç görüntülerde sadece bir alanda hafif retansiyon izlenmektedir. Retansiyon gösteren alanın geç görüntülerde izlenen belirgin “washout”a sekonder alt-üst ayrımı yapılamamaktadır. Bu nedenle geç görüntülerde daha da belirginleşen anatomik detay kaybının alt-üst farklı yorumlarının kaynağı olabileceğini düşündük. Bu durum çok sık olmamakla birlikte USG'nin de negatif olduğu durumlarda cerrahi lokalizasyon için ciddi sorun olabilir. Ekteki hasta örneğinde olduğu gibi erken görüntülerde lezyonun lokalize edilemediği vakalarda bu konuda geç görüntülerin faydası daha da düşüktür. Bu nedenle, görüntüleme yapan teknik personelin pozisyonlama konusunda optimal olarak eğitilmesi, işaretleme amaçlı radyoaktif cetveller kullanılması faydalı olabilir.

Yine tüm gözlemcilerde izlenen sağ sol hatasının ek-7'de da izlenebileceği gibi kişisel dikkatsizliklere bağlı olduğunu düşündük. Bu vakada sağ üstte lokalize paratiroid lezyonu belirgin olarak izlenmektedir ve dört gözlemcinin toplam sekiz değerlendirmesinden yedisinde uyumlu olarak belirtilmiştir. Gözlemcilerden biri ise hatalı bir şekilde aşık olan bu lezyonu formda yanlış tarafa işaretlemiştir. Sağ-sol hatalarının rutin değerlendirmelerde de yapılabildiği bilinmektedir. Bu çalışmada gözlemciler tek başlarına ve ardışık olarak tetkikleri değerlendirmişlerdir. Raporların rutin çalışmada iki veya daha fazla hekim tarafından değerlendirilmesi veya rapor onayı öncesi pozitif vakalarda lokalizasyonun kontrolü bu tip hataları azaltabilecek bir tutum olabilir.

Paratiroid bezi adenomlarında preoperatif olarak lezyon lokalizasyonunun belirlenebilmesi cerraha daha az invaziv yöntemleri seçme avantajını sağlar. Paratiroid adenomunun tespitinde Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisi günümüzde rutin olarak

kullanılan en başarılı yöntemdir. Sensitivitesi diğer lokalizasyon çalışmalara göre daha yüksektir. Dijkstra ve ark yaptıkları bir çalışmada USG, CT, MR ve MIBI sintigrafisinin paratiroid patolojisi saptamadaki sensitivite değerlerini sırasıyla %71-%80, %46-%80, %64-%78 ve %90.7 olarak bildirmişler (46). USG ile MIBI'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada Sukan ve ark. MIBI ve USG'nin primer hiperparatiroidideki sensitivite değerleri sırasıyla %70 ve %60 olarak bildirmişlerdir (50). Paratiroid sintigrafisi ile lezyon lokalizasyonunun belirlenmesinde gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumun iyi ve çok iyi düzeylerde olması tetkikin bu konuda güçlü olduğunu düşündürmektedir.

Tanı (son yorum) verileri değerlendirildiğinde gözlemciler içi kappa değerleri ve kappa değeri hesaplanamayan gözlemci için elde edilen uyum yüzdeleri “çok iyi uyum” varlığını göstermiştir. Son yorum konusunda gözlemciler arasında ise “iyi uyum” ve “çok iyi uyum” tespit edilmiştir. Son yorum konusunda elde edilen bulguların lezyon sayısı ile elde edilenlerle büyük oranda benzediği görülmüştür. Bu benzerliğin genel olarak son yorumun lezyon sayısına bakılarak yapılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tespit edilen lezyonların kesin bir lezyon mu yoksa şüpheli bir lezyon mu olduğu değerlendirildiğinde sadece bir gözlemci kendi içinde “çok iyi uyum” göstermiştir (kappa 0.80). Diğer tüm gözlemciler içi ve gözlemciler arası değerlendirmeler ise “iyi uyum” göstermiştir (kappa: 0.60-0.78). Tc-99m MIBI'nin paratiroid lezyonlarında tutulum derecesi bir çok faktöre bağlı olarak değişmektedir ve düşük tutulum izlenebilmektedir. Lezyonun 600 mg'dan daha hafif olması durumunda ve multiglandüler bezlerde testin sensitivitesi azalmaktadır (49). Lezyonun iyi kanlanması, metabolik aktivitesi yüksek ve mitokondriden zengin olan oksifil hücrelerin sayısının fazla olması MIBI tutulumunu artırırken, P-glikoprotein varlığı azaltmaktadır (51). Öte yandan primer hiperparatiroidili hastalarda paratiroid ve tiroid hastalığın birlikte bulunması olasılığı %15 - %70 arasında bildirilmektedir (52). Multipl veya soliter tiroid nodülü olan hastalarda tiroid nodülünde Tc-99m-MIBI tutulumu sıkça yanlış pozitiflik nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir (53). Tiroid karsinomu da çok nadir olmakla birlikte yanlış pozitiflik nedenidir (53). Tetkikin doğasından kaynaklanan bu durumlar tetkikin yorumlanmasında gözlemcilerde şüphe yaratmaktadır. Beklendiği üzere bu konudaki uyum lezyon varlığı konusuna göre daha düşüktür.

Ek tetkik gerekliliği incelendiğinde sadece bir gözlemci için gözlemci içi kappa değerinin hesaplanabildiği görülmüştür. Bu değer 0.52'dir ve orta düzeyde bir uyumu işaret etmektedir. Öte yandan gözlemciler arası değerlendirmede üç karşılaştırma için kappa değerleri hesaplanabilmiştir (kappa: 0.27, 0.25 ve 0.04). Bu değerler “zayıf” ve “çok zayıf” uyumu göstermektedir. Oysa verilen kappa değerlerine karşılık gelen total uyum yüzdeleri sırasıyla %76, %84 ve %78'dir. Bu çelişkinin nedeni ek tetkik istenmeyen uyumlu vakaların çokluğu nedeniyle total uyum yüzdesinin yüksek çıkmasına rağmen, ek tetkik istenen vakalarda istenen tetkiklerin büyük oranda çakışmamasıdır. Çalışmamızda şüpheli görüntülerde gözlemcilerin yorum için gerek duydukları ek tetkik konusunda belirgin bir ortak tutumu olmadığı görülmüştür. Öte yandan kendi içlerinde de tutarlılıkları düşüktür.

Şüphe nedenleri incelendiğinde bir gözlemci için kappa değerinin hesaplanabildiği görülmüştür. Tüm değerlendirmeler içinde en yüksek uyum yüzdesine sahip olan bu gözlemcinin kendi içindeki uyumu orta düzeydedir (kappa: 0.49). Diğer tüm gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum yüzdeleri bu gözlemciden düşüktür, dolayısıyla uyumlarının orta düzey veya daha alt düzeyde olduğu yorumlanabilir. Çalışmamızda şüpheli lezyonlarda, şüphe nedenini belirleme konusunda da ortak bir tutum olmadığı, tutarlılığın düşük olduğu görülmüştür.

10. SONUÇ:

Tc-99m MIBI ile dual faz paratiroid sintigrafisi hiperparatiroidi hastalarında lezyon varlığını, lezyon sayısını, lokalizasyonu ve son yorumu (tanı) değerlendirmede gözlemcilerden bağımsız güçlü bir tetkiktir. Bu yönü ile gözlemciler arası uyumluluğun düşük olduğu bildirilen USG'ye göre üstün bir tetkiktir. Gözlemcilerden bağımsız olması tedavi kararında ve yöntemin seçilmesinde cerrahlara güven verici bir tetkik olduğunu düşündürmektedir.

Çok seyrek de olsa sağ-sol ve alt-üst hataları gözlemciler tarafından yanlışlıkla yapılabilmektedir. Bu nedenle klinisyen ve cerrahların paratiroid sintigrafisi sonuçlarını sadece raporları ile değil, görüntülerle de değerlendirmesi önemlidir.

Piramidal lob varlığı Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisinde yanlış pozitif yorumlara yol açabilecek bir durum olabilir.

Şüpheli lezyonlarda, neden ve yorumlamada ek tetkik gerekliliği konularında gözlemciler içinde ve gözlemciler arasında standart bir yaklaşım mevcut değildir.

11. KAYNAKLAR

1. Korun N. Paratiroid glandın cerrahi hastalıkları. 2009-05-13. URL:http://www.uludaggenelcerrahi.com/dersnot/paratiroid_cerrahisi.doc. Accessed: 2009-05-13. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5gjfpkUjF>)
2. Hackett DA, Kauffman GL Jr. Historical perspective of parathyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(4):689-700
3. Uysal A. Primer hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi, sekonder hiperparatiroidizm. Erdoğan G. Ed. *Endokrinoloji Temel ve Klinik.* 2. baskı. Ankara: NM Medikal,2005; 295-296
4. Blackburn M, Diamond T. Primary hyperparathyroidism and familial hyperparathyroid syndromes. *Aust Fam Physician.* 2007;36(12):1029-33
5. Fakhran S, Branstetter BF 4th, Pryma DA. Parathyroid imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008 ;18(3):537-49
6. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G ve ark. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery . *J Nucl Med.* 2003 ;44(9):1443-58
7. Rodgers SE, Lew JI, Solórzano CC. Primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol.* 2008 ;20(1):52-8
8. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984 ;95(1):14-21
9. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 ;188(6):1706-15
10. Mullan BP. Nuclear medicine imaging of the parathyroid. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(4):909-39
11. Aydoğan S. Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. Çavuşoğlu H. (çev. ed.) *Tıbbi Fizyoloji.* 10. edisyon. İstanbul: Nobel. 2001; 899
12. Aydoğan S. Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. Çavuşoğlu H. (çev. ed.) *Tıbbi Fizyoloji.* 10. edisyon. İstanbul: Nobel. 2001; 907-908
13. Kargı A. Endokrin sistem. Çevikbaş U. (çev. ed.) *Robins Temel Patoloji.* 7.edisyon. İstanbul: Nobel. 2003;742

14. Judson BL, Shaha AR. Nuclear imaging and minimally invasive surgery in the management of hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 2008;49(11):1813-8
15. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(8):1251-62
16. Kargı A. Endokrin sistem. Çevikbaş U. (çev. ed.) *Robins Temel Patoloji.* 7.edisyon. İstanbul: Nobel. 2003;739-740
17. Bringhurst F, Demay M, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. *Textbook of Endocrinology.* Kronenberg HM, (ed). Williams Textbook of Endocrinology, 11. edisyon. Elsevier Health Sciences, 2007;1225
18. Levine MA. Primary hyperparathyroidism: 7,000 years of progress. *Cleve Clin J Med.* 2005;72(12):1084-5
19. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med.* 2000; 343(25):1863-75
20. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1(4):237-45
21. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):647-56
22. Ugur O, Bozkurt MF, Rubello D. Nuclear medicine techniques for radio-guided surgery of hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(2):95-104
23. Iglesias P, Díez JJ. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 2009;85(999):15-23
24. Kacker A, Komisar A. Unilateral versus bilateral neck exploration in parathyroid surgery: an assessment of 55 cases. *Ear Nose Throat J.* 2001;80(8):530-2
25. Roth SI, Wang CA, Potts JT Jr. The team approach to primary hyperparathyroidism. *Hum Pathol.* 1975;6(6):645-8
26. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996;83(6):875
27. Sozio A, Schietroma M, Franchi L, Mazzotta C ve ark. Parathyroidectomy: bilateral exploration of the neck vs minimally invasive radioguided treatment. *Minerva Chir.* 2005;60(2):83-9
28. Meilstrup JW. Ultrasound examination of the parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(4):763-78

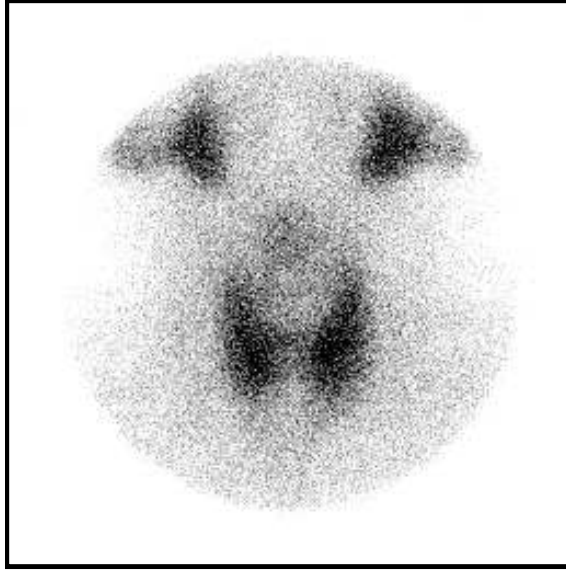
29. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(3):359-72
30. Francis IS, Loney EL, Buscombe JR, Thakrar DS ve ark. Tc99m-sestamibi dual phase SPECT imaging: concordance with ultrasonography. *Nucl Med Commun.* 1999;20:487-8
31. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M ve ark. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2004;136(4):872-80
32. Hacıyanlı M, Lal G, Morita E, Duh QY ve ark. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197(5):739-46
33. Koong HN, Choong LH, Soo KC. The role for preoperative localisation techniques in surgery for hyperparathyroidism. *Ann Acad Med Singapore.* 1998;27(2):192-5
34. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am.* 2000;38(5):1105-29
35. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. *The requisites: Nuclear Medicine.* Third edition. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2006; 101-105
36. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N ve ark. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med.* 1983;24(5):438-41
37. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Collins RE ve ark. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med.* 1992 ;33(3):313-8
38. Piwnica-Worms D, Holman BL. Noncardiac applications of hexakis(alkylisonitrile) technetium-99m complexes. *J Nucl Med.* 1990;31(7):1166-7
39. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ ve ark. 99Tcm sestamibi-a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun.* 1989;10(11):791-4
40. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med.* 1992;33(10):1801-7

41. Giordano A, Rubello D, Casara D. New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(9):1409-20
42. Greenspan BS; Brown ML; Dillehay GL; McBiles M et al . The society of nuclear medicine procedure guideline for parathyroid scintigraphy. 2009-05-21. URL:http://interactive.snm.org/docs/Parathyroid_v3.0.pdf. Accessed: 2009-05-21. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5gvnrEnF8>)
43. Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, Barbaros U ve ark. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2008;195(1):34-9
44. Hetrakul N, Civelek AC, Staqq CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery.* 2001;130(6):1011-8
45. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med.* 2005;35(4):266-76
46. Dijkstra B, Healy C, Kelly LM, McDermott EW ve ark. Parathyroid localisation-current practice. *J R Coll Surg Edinb.* 2002;47(4):599-607
47. Akıncı B, Demir T, Yener S, Comlekci A ve ark. Beneficial effect of endocrinologist-performed ultrasonography on preoperative parathyroid adenoma localization. *Endocr Pract.* 2009;15(1):17-23
48. Arveschoug AK, Bertelsen H, Vammen B. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of Tc-99m sestamibi: comparison of high-resolution parallel-hole and pinhole collimators, and interobserver and intraobserver variation. *Clin Nucl Med.* 2002;27(4):249-54
49. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GC, Rini JN ve ark. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings. *Radiology.* 2008;248:221-232
50. Sukan A, Reyhan M, Aydın M, Yapar AF ve ark. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual- phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med.* 2008;22:123-131
51. Ansquer C, Mirallié E, Carlier T, Abbey-Huguenin H ve ark. Preoperative localization of parathyroid lesions. Value of 99mTc-MIBI tomography and factors influencing detection. *Nuklearmedizin.* 2008;47(4):158-62

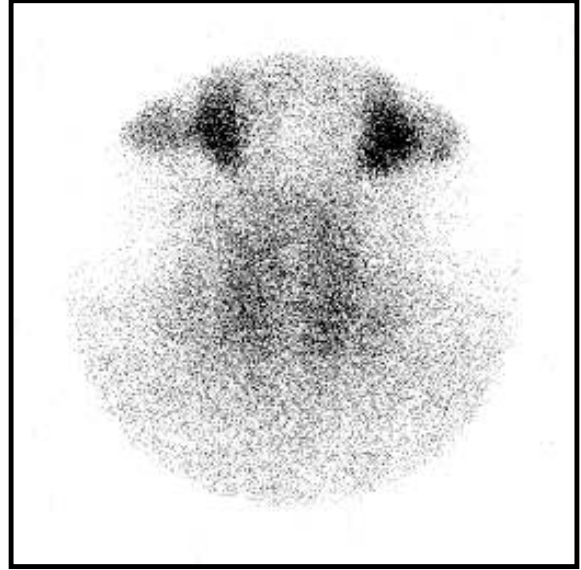
52. Beus KS, Stack BC Jr. Synchronous thyroid pathology in patients presenting with primary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol.* 2004;25(5):308-12
53. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gomez I ve ark. Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area. *J Nucl Med.* 1998;39(1):215-6.

Ek-1:

Tüm gözlemciler tarafından paratiroid lezyonu açısından negatif olarak bildirilen bir vaka



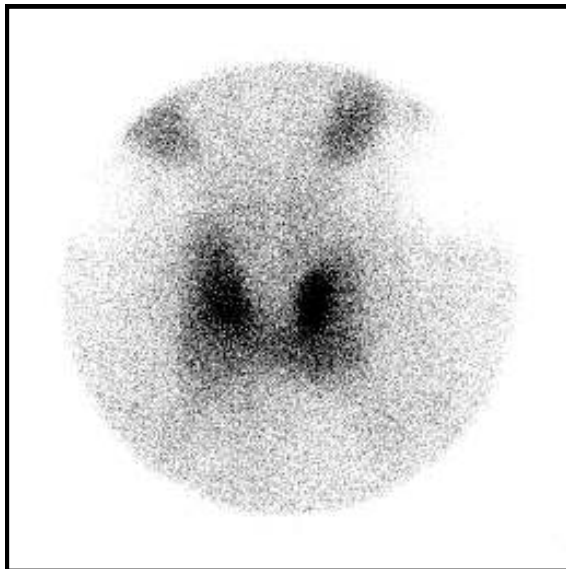
Erken anterior görüntü



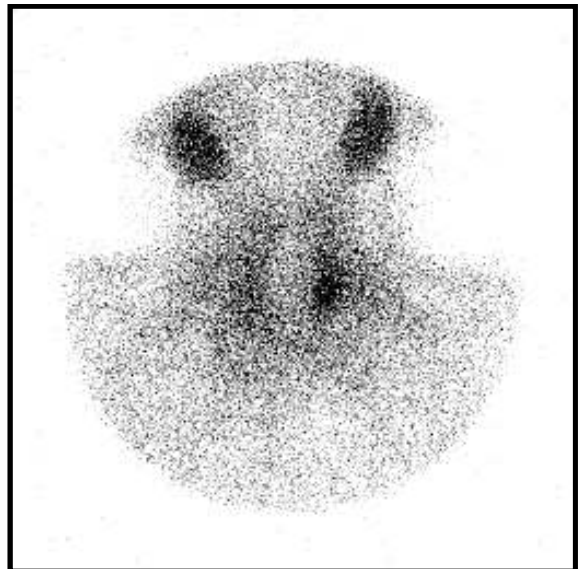
Geç anterior görüntü

Ek-2:

Tüm gözlemciler tarafından sol-üstte paratiroid lezyonu (adenom) tanımlanan vaka



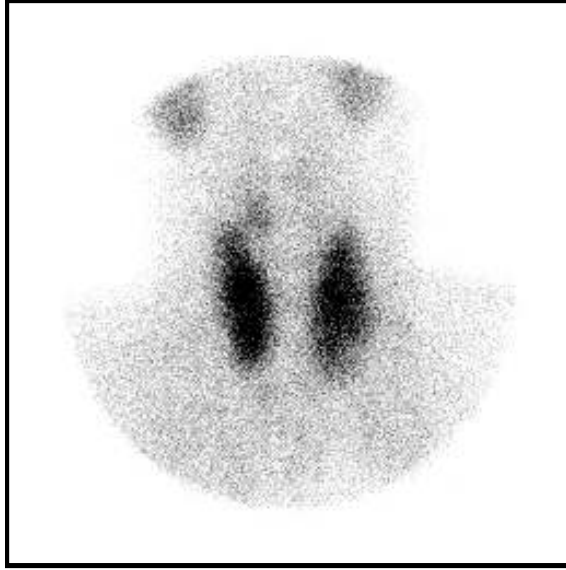
Erken anterior görüntü



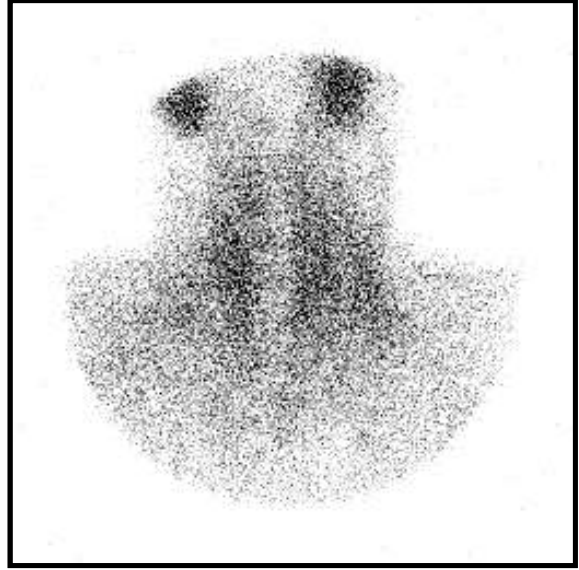
Geç anterior görüntü

Ek-3:

Gözlemciler tarafından lezyon varlığı yönünden farklı yorumlanan bir vaka

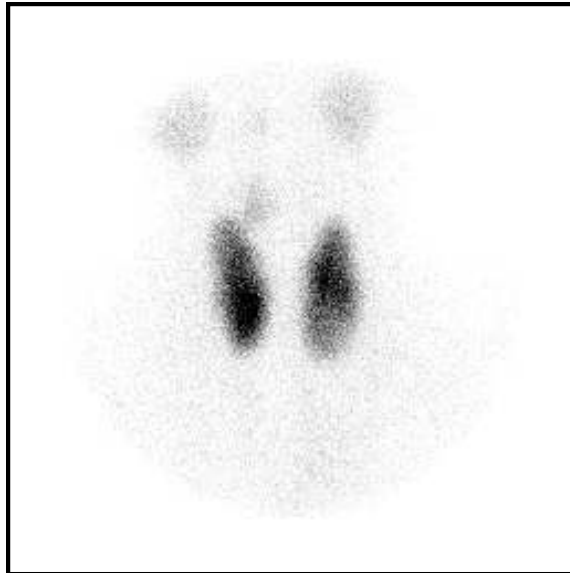


Erken anterior görüntü



Geç anterior görüntü

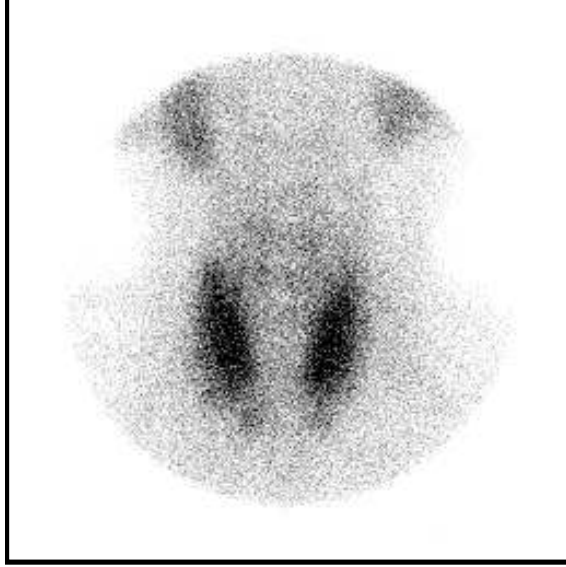
Aynı vakaya ait Tc-99m tiroid sintigrafisi



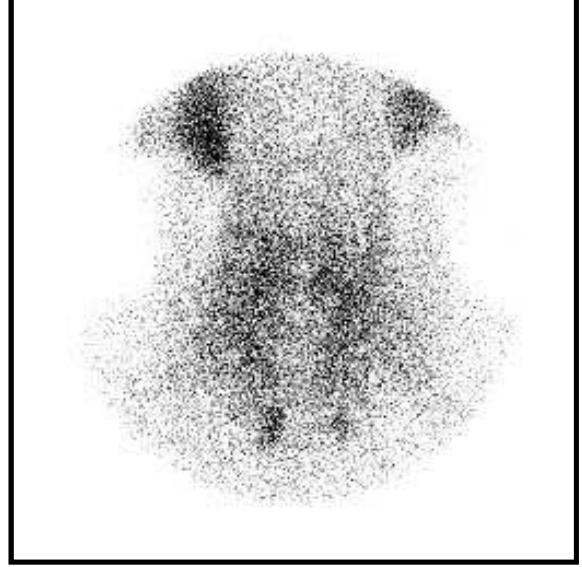
Erken anterior görüntü

Ek-4:

Gözlemciler tarafından sayı ve lokalizasyon olarak iki lezyonun uyumlu bir şekilde bildirdiği bir vaka



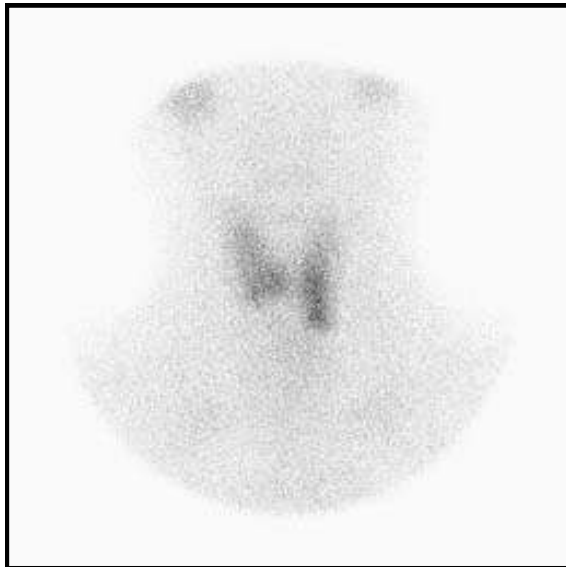
Erken anterior görüntü



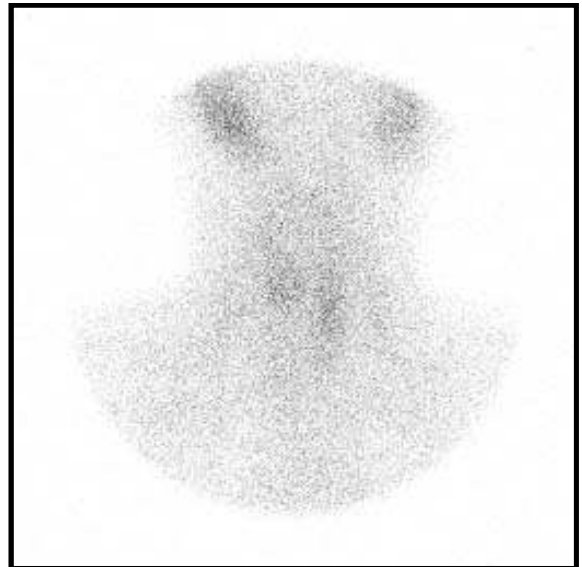
Geç anterior görüntü

Ek-5:

Gözlemcilerin lezyon varlığı ve sayısı konusunda farklı yorumladığı bir vaka



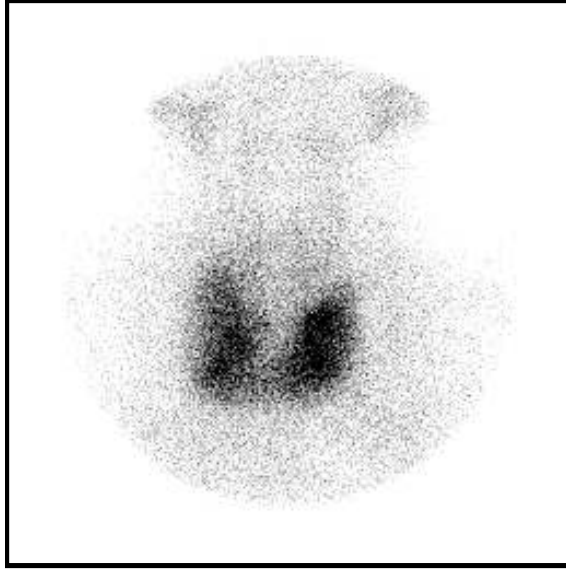
Erken anterior görüntü



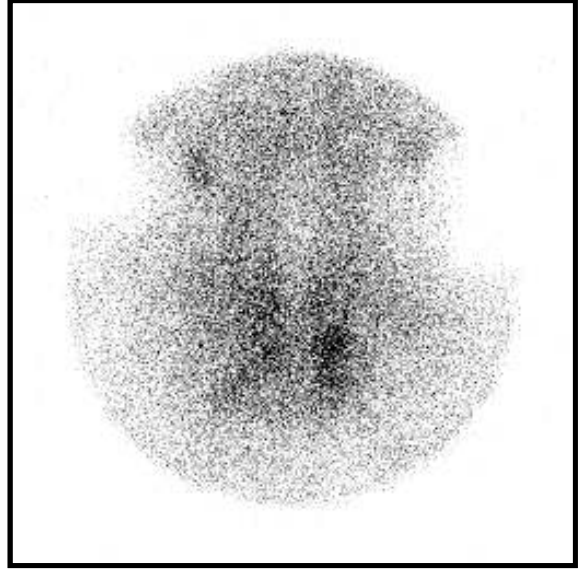
Geç anterior görüntü

Ek-6:

Gözlemcilerin “alt-üst” lokalizasyonunda uyumsuz olduğu bir vaka



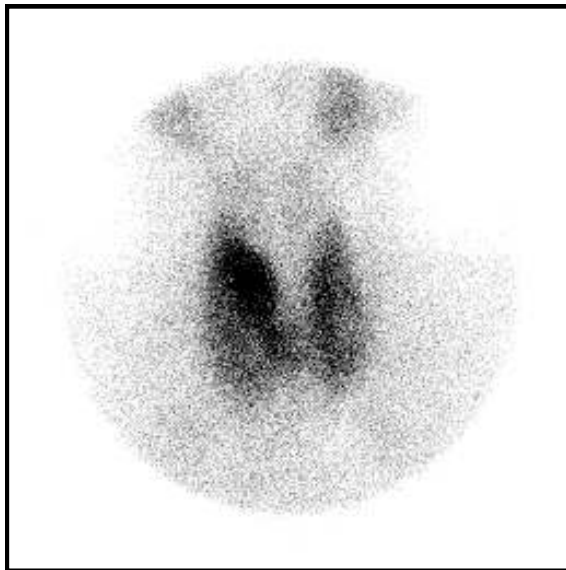
Erken anterior görüntü



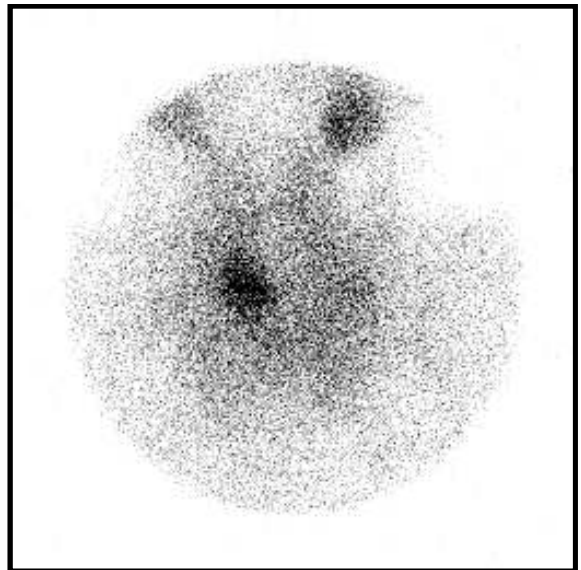
Geç anterior görüntü

Ek-7:

Gözlemciler tarafından lezyonun farklı taraflarda bildirildiği bir vaka



Erken anterior görüntü



Geç anterior görüntü