

T.C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Prof. Dr. Zeynep BURAK

**ONKOLOJİK F-18 FDG PET/BT'DE SAPTANAN
SÜRRENAL BEZ LEZYONLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Berrak TUĞRAL

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Ülkem YARARBAŞ

İzmir-2014

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iv
GRAFİK LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Anatomi.....	2
2.2.1. Makroskobik Anatomi.....	2
2.3. Histoloji	5
2.4. Embriyoloji	7
2.5. Sürrenal Fizyoloji	8
2.5.1. Korteks.....	8
2.5.1.1. Mineralokortikoidler	9
2.5.1.2. Glukokortikoidler	10
2.5.1.3.Adrenal androjenler.....	11
2.5.2. Medulla	12
2.6. Sürrenal bez lezyonları	13
2.6.1. İşlevsel olan adrenal lezyonlar	14
2.6.1.1. Cushing Sendromu	14
2.6.1.2. Conn Sendromu (Primer Hiperaldosteronizm)	15
2.6.1.3. Feokromasitoma	15
2.6.2. İşlevsel olmayan adrenal kitleler	16
2.6.2.1. Adenom.....	16
2.6.2.2. Adrenokortikal Karsinom	16
2.6.2.3. Myelolipom.....	17
2.6.2.4. Kist.....	17
2.6.2.5. Nöroblastom.....	17
2.6.2.6. Metastaz	18
2.7. Sürrenal beze yönelik tanısal yöntemler	18
2.7.1. Girişimsel yöntemler.....	18
2.7.1.1. Biyopsi	18

2.7.1.2. Adrenalektomi	18
2.7.2. Sürrenal beze yönelik görüntüleme yöntemleri	18
2.7.2.1. Ultrasonografi	18
2.7.2.2. Bilgisayarlı Tomografi	19
2.7.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	21
2.7.2.4. Adrenal Korteks Sintigrafisi	22
2.7.2.5. MIBG Sintigrafisi.....	23
2.7.2.6. PET/BT	24
2.7.2.6.1.Sürrenal bez görüntüleme ve PET/BT	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta Hazırlığı	33
3.2. PET/BT Görüntüleme Protokolü.....	34
3.3. Değerlendirme	34
3.4. Veri Analizi ve İstatistik	35
4.BULGULAR.....	37
4.1. Lezyon boyutu.....	39
4.2. Lezyon SUVmax değerleri	39
4.3. Lezyon atenüasyon değeri	41
4.3.1. Lipidden fakir adenomlar	42
4.4. Lezyonlarının SUVmax değerinin karaciğer ve karşı sürrenal bez SUVmax değerleri ile kıyaslanarak değerlendirilmesi	43
4.5. Bir buçuk cm'den küçük lezyonların değerlendirilmesi.....	45
4.6. Diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçları	47
5. ÖRNEK OLGULAR	48
6. TARTIŞMA.....	51
7. ÖZET	57
8. ABSTRACT	60
9.KAYNAKLAR	63

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Sürrenal bezlerin komşulukları

Tablo 2: Sürrenal bezin tabakaları ve ağırlıklı olarak salgıladıkları hormonlar

Tablo3: Klinik çalışmalarda adrenal insidentaloma nedenleri ve sıklığı

Tablo 4: PET radyofarmasötikleri

Tablo 5: Sürrenal bez lezyonu saptanan olguları PET/BT görüntüleme için gönderen klinikler

Tablo 6: Lezyon lokalizasyonu

Tablo 7: Histopatolojik tanı konan vakaların PET/BT bulguları

Tablo 8: Sürrenal lezyon bulguları

Tablo 9: ROC analiz sonuçları

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Sürrenal bez lezyonu saptanan hastaların primer tanı dağılımları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sürrenal bezlerin anatomik görünümü

Şekil 2: Sürrenal bezi oluşturan yapıların mikroskopik görünümü

Şekil 3: Adrenal steroidlerin sentez aşamaları

Şekil 4: Hipotalamohipofizer aks

Şekil 5: Katekolaminerin sentezi

Şekil 6: Anhilasyon fotonu ve PET görüntü oluşumu

Şekil 7: PET görüntü oluşumunda koincidans tekniği

Şekil 8: Sürrenal lezyonların SUVmax verileri ile elde edilen ROC analiz eğrisi

Şekil 9: Sürrenal lezyonların atenüasyon değerleri ile elde edilen ROC analiz eğrisi

Şekil 10: Lezyon SUVmax/karaciğer SUVmax oranı için ROC analizi

Şekil 11: Lezyon SUVmax/karşı sürrenal bez SUVmax oranı için ROC analizi

Şekil 12: 1,5cm'den küçük boyutlu sürrenal bez lezyonlarının SUVmax değerlerinin ROC analizi

KISALTMALAR

USG	:	Ultrasonografi
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
F-18 FDG	:	18-Fluorodeoksiglukoz
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografisi
ACTH	:	Adrenokortikotropin hormon
RAAS	:	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
ACE	:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
CRH	:	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
NF-1	:	Nörofibromatozis Tip1
VHL	:	Von Hippel Lindau
HU	:	Haunsfield Ünitesi
MAY	:	Mutlak Arınma Yüzdesi
GAY	:	Görece Arınma Yüzdesi
Np-59	:	131-I-6-beta-iyodometil-norkolesterol
mCi	:	Milicurie
MBq	:	Megabecquerel
MIBG	:	Metaiyodobenzilguanidin
GLUT	:	Glukoz Taşıyıcı Protein
HIF-1	:	Hipoksi İndüksiyon Faktör-1
VEGF	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör
P+	:	Proton
n0	:	Nötron
β^+	:	Pozitron
ν	:	Nötrino
E	:	Enerji
LOR	:	Line of Response
BGO	:	Bizmut Germinat
GSO	:	Gadolinium Oksiortosilikat
LSO	:	Lutesyum Oksiortosilikat
LYSO	:	Lutesyum-Yitrium Ortosilikat
SUV	:	Standart Uptake Degeri

IV	:	İntravenöz
MIP	:	Maksimum İntensity Projection
AC	:	Atenuasyon Düzeltilmesi Yapılmış
NAC	:	Atenuasyon Düzeltilmesi Yapılmamış
ROC	:	Receiver Operating Characteric
NIH	:	National Institutes of Health

1.GİRİŞ

Sürrenal bezlere yönelik görüntüleme çalışmaları, klinik olarak işlevsel tümörden şüphelenildiğinde, primeri bilinen olguda metastaz araştırılmasında verastlantısal bulunan kitlelerin karakterizasyonu amacıyla yapılmaktadır.

Sürrenal bez dışında başka nedenler ile yapılan araştırmalar sırasında sürrenal bezlerde saptanan kitlelere adrenal insidentaloma adı verilmektedir. Sürrenal kitleler için işlevselliğin araştırılması ve benign ya da malign oluşunun belirlenmesi iki önemli araştırma konusudur. Sürrenal bez kitleleri histopatolojik olarak adenom, adrenokortikal kanser, feokromositoma, miyelolipoma, gangliyon roma, onkositoma, adrenal kist, hemanjiyoma, adrenal gland metastazları ve diğer patolojiler şeklinde sınıflandırılmaktadır (1). Benign ve malign adrenokortikal kitlelerinin ayrımı güç olabilir (2). Günümüzde, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18-Fluorodeoksiglukoz (F-18 FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri sürrenal bez lezyonun malign benign ayrımında kullanılabilmektedir.

Sürrenal bez lezyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem BT olmakla birlikte işlevsel görüntüleme yöntemi olan F-18 FDG PET ve BT'yi bir araya getiren PET/BT'nin sürrenal lezyonlarının değerlendirilmesinde katkı sağlayacağı düşünülmektedir (3).

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında onkolojik PET/BT  ekimi yapılan ve sürrenal bez lezyonu saptanan hastaların lezyon karakterizasyonunda PET/BT'nin yerini araştırmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Bergama'da yaşamış Cladius Galen (130-201) yaptığı hayvan deneyleri ile ilk kez sol adrenal bezi böbreğin bir aksesuar dokusu olarak tanımlamıştır. Adrenal bezlerin ayrıntılı bir şekilde tanımlanması ise ilk kez 1552 yılında insan anatomisi biliminin öncülerinden Bartolomeo Eustachi tarafından gerçekleştirilmiştir. 1805 yılında Cuvier bezin medulla ve korteks yapılarından oluştuğunu ayırdederken, 1852' de Albert von Kölliker ilk detaylı mikroskopik anatomik tanımlamayı yapmıştır.

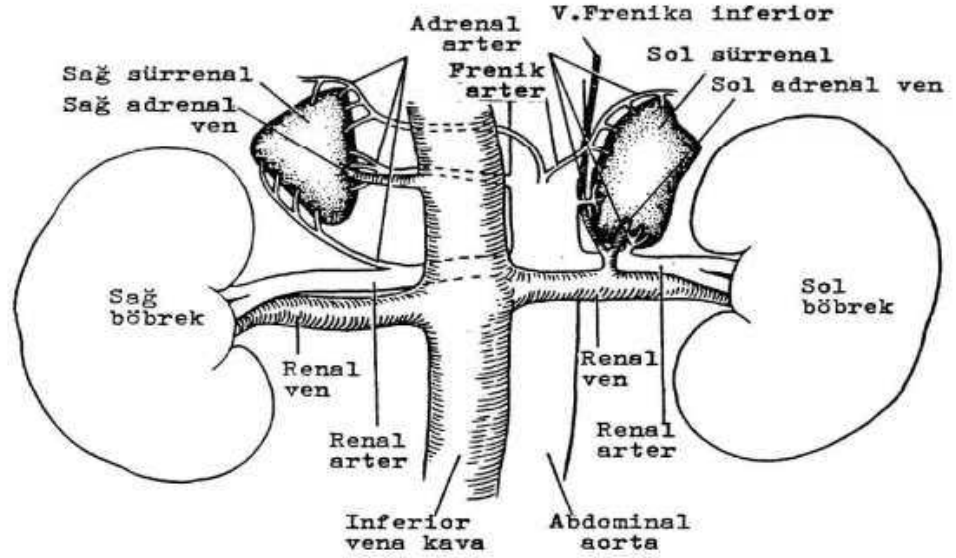
2.2.Anatomi

2.2.1.Makroskobik Anatomi

Adrenal bez embriolojik, anatomik, histolojik ve fizyolojik olarak tamamen farklı korteks ve medulla tabakalarının iç içe girmesiyle oluşmuştur. Adrenal bezler retroperitoneal alanda, her iki böbreğin üst polü komşuluğunda, torakal 11 ve lomber 1. vertebralar düzeyinde yerleşmiş endokrin bezlerdir. Bezler yağ dokusu ve perirenal fasia ile çevrelenmiştir. Sağ piramit, soldaki ise yarım ay şeklinde olup sağ surrenal sola göre daha büyüktür. Bezlerin ağırlığı ortalama 4-6 gramdır. Sürrenal bezler 2-3 cm eninde ve 4-6 cm boyunda olup bez kalınlığı gövde kısmında 10 mm, krus düzeyinde ise 5 mm'den küçük olmalıdır. Stres, gebelik gibi durumlarda bezin ağırlığının %50 dolayında artabildiği bilinmektedir (4). Bez boyutları doğumda böbreğin 1/3'ü kadar iken erişkin yaşta bu oran 1/13'e kadar düşmektedir.

Tablo 1: Sürrenal bezlerin komşulukları

Sağ sürrenal		Sol sürrenal	
Yüzey	Komşuluk	Yüzey	Komşuluk
Anterior	- Medialde; inferior vena kava - Lateralde; karaciğer inferomediali	Anterior	- Superiorda; periton ile mideden (kardia) ve dalak arka yüzünden ayrılır - İnferiorda; pankreas kuyruğu ve splenik arter
Medial	- Sağ çöliak ganglion - Sağ inferior frenik arter	Medial	- Sol çöliak ganglion - Sol inferior frenik arter - Sol gastrik arter
Posterior	- Superiorda; diafragma - İnferiorda; sağ böbrek	Posterior	- Medialde diafragma krusu - Sol böbrek



Şekil-1 Adrenal bezlerin anatomik görünümü (5).

Damarlar:

- Arteria frenika inferiorun dalı olan arteria suprarenalis superior
- Aortun dalı olan arteria suprarenalis media
- Arteria renalisin dalı olan arteria suprarenalis inferior ile bezin arteriel kanlanması sağlanır.

Bu arter dalları beze girmeden önce plexus supkapsularis isimli ağı oluştururlar. Buradan çıkan damarlar zona glomerulozada hücreler arasında sinuzoidlere açılırlar. Sonra zona fasikulatada hücre kordonları arasından zona retikularisde bulunan damar ağı ile birleşirler. Buradan başlayan küçük venüller medullada kromafin hücreler arasından geçerek vena medullaris açılırlar. Vena medullarisler uzunlamasına seyrederek vena suprarenalis'e dökülürler. Adrenal bez hilusundan çıkan vena suprarenalis;

- Sağda vena cava inferior'a

- Solda ise vena frenika inferior ile birleşerek, vena renalis sinistra'ya açılır.

Normalde adrenal beze kan akımı 10ml/dakikadır. Stres durumunda hem korteks hem de medullaya olan kan akımı artar.

Lenfatikler:

Kapsül ve medülla olmak üzere iki plexus tanımlanmaktadır. Her iki plexus paraaortik, subdiafragmatik ve renal nodlara ulaşmaktadır.

Sinirler:

Korteksin çalışması genel olarak hipofiz bezi ön lobundan salgılanan ACTH ile denetlenir.

Medullada preganglionik sempatik lifler kromaffin hücrelerde dağılır (6,7).

2.3. Histoloji

Adrenal bezin kesitinde, dışta sarı renkte korteks, ite kırmızı kahverengi merkezi medulla vardır. Korteks ve medulla, anatomik, embriyolojik, histolojik ve fonksiyonel olarak birbirinden tamamen farklı iki organ gibi kabul edilebilir.

Adrenal korteks üç konsantrik tabakadan oluşur;

- Zona glomerüloza
- Zona fasikülata
- Zona retikülaris

Zona glomerüloza; adrenallerin %15'ini kaplar. Kapsülün hemen altında yer alır. Prizmatik ya da piramidal hücreler, kapillerlerle çevrili, sıkı, yuvarlak ya da yay şeklinde topluluklar oluşturacak biçimde dizilmişlerdir. Esas olarak elektrolit ve su dengesi ile ilişkili mineralokortikoidleri, öncelikle de aldosteronu salgılar. Mineralokortikoidler başlıca böbrek distal tübülleri olmak üzere mide mukozası, tükürük ve ter bezleri üzerine etki göstererek sodyum emilimini uyarırlar.

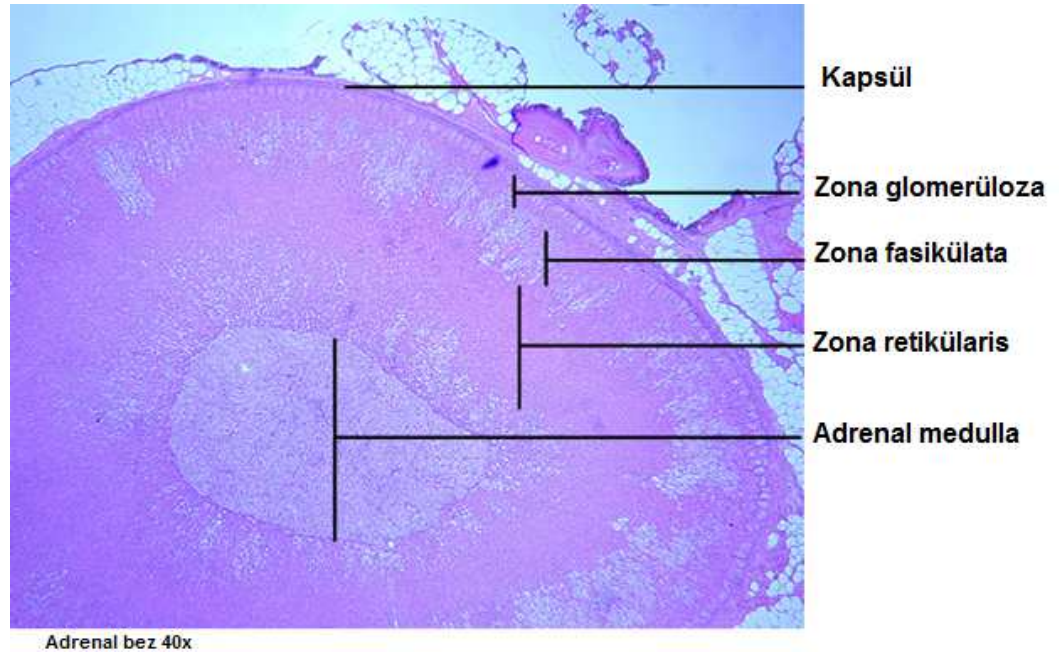
Zona fasikulata; adrenallerin % 65'ini oluşturur. Aralarında kapillerlerin bulunduğu ve organın yüzeyine dik açılarla seyreden bir ya da iki hücre kalınlığında düzgün kordonların sıralanmasından dolayı bu adı almıştır. Hücreleri polihedral olup sitoplazmalarında çok sayıda lipid damlacıkları barındırırlar. Histolojik preparatların hazırlanışı sırasında lipidlerin erimesi sonucu vakuollü olarak görünür.

Zona retikülaris; adrenallerin % 7'sini oluşturur. Korteksin en iç tabakasıdır. Medulla ile zona fasikülata arasında yer alır. Anastomoz yapan bir ağ oluşturmuş düzensiz kordonlar şeklinde dizili hücreler içerir. Bu hücreler diğer iki tabakadaki hücrelerden daha küçüktür. Lipofuskin pigmentleri büyüktür ve çok sayıda bulunur. Bu tabakada hücresel bozulmaları yansıtan piknotik nükleuslu, düzensiz şekilli hücreler de sıklıkla izlenir.

Adrenal korteks hücreleri salgı ürünlerini granüller halinde depolamazlar; daha ziyade gerektiğinde steroid hormonları sentezleyip salgırlar. Steroidler, yağda çözünen düşük molekül ağırlıklı moleküller olduklarından plazma membranından serbestçe geçebilir. Steroid salgılayıcı hücrelerin sitoplazmaları çok büyük miktarda granülsüz endoplazmik retikulum içerir. Granülsüz endoplazmik retikulum asettan ve diğer bileşiklerden kolesterol sentezlemekte kullanılan enzimleri içermesinin yanı sıra, mitokondrilerde üretilen pregnenolonu androjen, östrojen ve progestojenlere çevirmek için gerekli olan enzimlere de sahiptir. Burada mitokondriler diğer epitel hücrelerinden farklı olarak, steroid hormonunun oluştuğu bir dizi reaksiyona katılmak için gerekli enzimatik donanımına da sahiptir.

Adrenal medulla; retiküler lif ağı ile desteklenmiş kordonlar ya da gruplar oluşturan kromafin hücreler adı verilen polihedral parankim hücrelerinden oluşmuştur (8). Komşu kordonlar arasında yaygın kapiller donanımı ve az sayıda parasempatik gangliyon hücreleri bulunur. Medullanın parankim hücreleri de sempatik ve parasempatik gangliyonların post-gangliyoner nöronları gibi nöral kristadan köken alır. Adrenal medullanın parankim hücreleri akson ve dendritlerini kaybetmiş modifiye sempatik post-gangliyoner nöronlar olarak düşünülebilirler.

Meduller parankim hücreleri 150-350nm çapında membranla sarılı ve elektron yoğun, çok sayıda salgı granülü taşır. Bu granüller iki katekolaminden birini epinefrin ya da norepinefrin içerir. Medullada epinefrin ve norepinefrin farklı iki tip hücreden salgılanmaktadır. Dopaminin salgılandığı hücre tipi bilinmemektedir. Adrenal vendeki katekolaminlerin %80'i epinefrindir. Epinefrin salgılayan hücreler daha küçük ve daha az elektron yoğun granüller içerir ve bu granüllerin içeriği granülü tamamen doldurur. Norepinefrin salgılayan hücreler daha fazla elektron yoğun ve daha büyük granüller içerir. Granüllerin içerikleri düzensiz şekilli olup, çevresindeki membranın altında elektron-açık bir tabaka bulunur (9,10)



Şekil 2:Sürrenal bezi oluşturan yapıların mikroskopik görünümü

2.4. Embriyoloji

Böbreküstü bezi, iki komponentten gelişir: korteksi oluşturan bir mezodermal kısım ve medullayı oluşturan ektodermal kısım.

Gelişimin 5. haftasında gelişmekte olan gonad ile mezenter kökü arasında yerleşmiş mezoteliyal hücreler çoğalmaya başlar ve altta uzanan mezenşime girerler. Burada böbreküstü bezinin fetal veya primitif korteksini meydana getirmek üzere, geniş asidofilik organlar haline farklılaşırlar. Kısa bir süre sonra mezoteliyumdan kaynaklanan ikinci bir hücre dalgası mezenşime girerek, asidofilik hücre yığınının çevresini sarar. İlk dalganın hücrelerinden daha küçük olan bu yeni hücreler, daha sonra bezin kalıcı korteksini oluşturacaklardır. Yenidoğanın adrenal bezi erişkindekine oranla daha büyüktür (9). Doğumdan sonra fetal korteks, retiküler tabakaya farklılaşacak olan en dış tabakası dışında, hızla regresyona uğrar. Erişkindeki korteks yapısına, puberteye kadar ulaşamaz.

Fetal korteks ortaya çıkarken, sempatik sistemden kaynaklanan hücreler (nöral krest hücreleri) bu yapının iç yüzünü invaze ederler ve burada kordonlar ve kümeler halinde düzenlenirler. Bu hücreler, böbreküstü bezinin

medullasını oluşturular. Bunlar krom tuzlarıyla sarı-kahverengi boyandıkları için kromaffin hücreler adını alırlar. Kromaffin hücreler embriyonik yaşam boyunca embriyonun her yanına dağılmış haldedirler, ancak erişkinde sadece adrenal medullada varlıklarını sürdürürler (11)

2.5. Sürrenal Fizyoloji

2.5.1. Korteks

Adrenal korteksin üç tabakası da kortikosteron salgılamak, aldosteron biyosentezi sadece zona glomeruloza tabakası ile sınırlıdır. Zona fasikulata ağırlıklı olarak glukokortikoidleri salgılamak, zona retikularis ise seks steroidlerini salgılar (12).

Tablo 2: Sürrenal bezin tabakaları ve ağırlıklı olarak salgıladıkları hormonlar

Korteks	Glomeruloza	Mineralokortikoidler (Aldosteron)
	Fasikülata	Glukokortikoidler (Kortizol)
	Retikularis	Seks steroidleri (Androjenler)
Medulla	Katekolaminler (Epinefrin, Norepinefrin)	

Aldosteron salınımını artıran faktörler zona glomerulozada hipertrofiye neden olurken, zona fasikülata ve retikulariste etkisi yoktur. Ayrıca kortizol ve adrenal androjenlerin salgısında artışa neden olan faktörler zona glomeruloza da etkisizken, zona fasikülata ve retikulariste hipertrofiye neden olur. Bu durum özellikle Adrenokortikotropin hormon (ACTH) salgısı ile gerçekleşir (13).

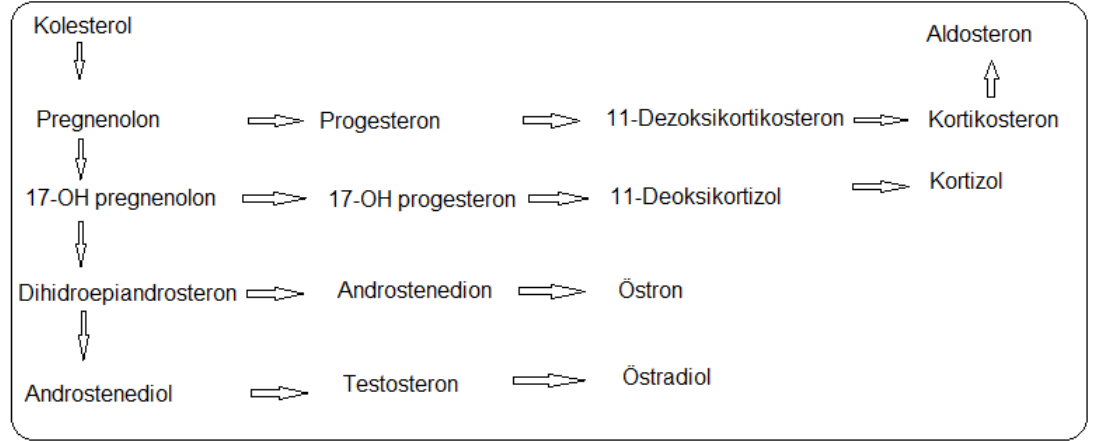
Adrenal bez hormonları kolesterol türevidir. Siklopentanoperhidrofenantren çekirdeğine sahiptir. Gonad ve adrenal korteks steroidleri üç tiptir;

-On yedinci karbonunda 2 karbonlu bir yan zincire sahip C₂₁ steroidler

-On yedinci karbonunda keto veya hidroksil grubuna sahip C₁₉ steroidler

-On yedinci karbonunda ek keto veya hidroksil grubuna ek 10. karbonuna bağlı açısıl metil grubuna sahip olmayan C₁₈ steroidler

Korteks esas olarak C₁₉ ve C₂₁ steroidleri salgılar. C₁₉ steroidleri androjenik etkinliğine sahiptir.



Şekil 3: Adrenal steroidlerin sentez aşamaları

2.5.1.1. Mineralokortikoidler

Aldosteron mineralokortikoid aktivitenin %90'ından sorumlu en güçlü mineralokortikoid hormondur. Aldosteron dışında dezoksikortikosteron, kortikosteron ve kortizol hormonlarında zayıf mineralokortikoid etkisi olduğu bilinmektedir (14).

Aldosteron; 'renin-anjiyotensin-aldosteron' sisteminin (RAAS) parçası olarak sodyum ve su metabolizmasının düzenlenmesini sağlamaktadır. Kan basıncı düştüğünde, böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerden salgılanan renin, anjiyotensinojenden anjiyotensin I oluşumunu uyarır. Anjiyotensin I ise daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE)ile anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II ise adrenal korteksten aldosteron enziminin salınımını uyarır. Aldosteron böbrek tübüllerinden kana sodyum ve osmotik olarak da su geri alımını artırır. Aldosteronun etkisi ile özellikle toplayıcı kanal ve distal tübülde sodyum emilirken eş zamanlı olarak potasyum atılır.

Aldosteronun net etkisi ekstrasellüler sıvıda sodyumu arttırmak ve potasyumu azaltmaktır. Aldosteron arttığında ekstrasellüler sıvı artar ve hipertansiyona neden olur. Fazla aldosterona yanıt olarak ekstrasellüler sıvı hacmi % 5-15 arttığında fazla aldosterona rağmen böbreklerden tuz ve su atılır (aldosterone escape) (15).

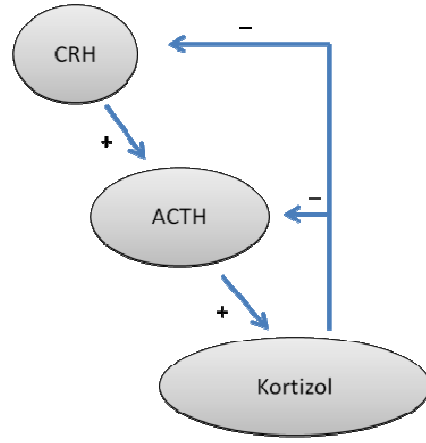
Aşırı aldosteron etkisi ile potasyum konsantrasyonunda ciddi azalmaya bağlı sinir ve kas lifleri membranındaki elektriksel aktivite değişimine bağlı ağır kas zayıflığı gelişir. Aldosteron yokluğunda büyük miktarda tuz kaybı nedeniyle ekstrasellüler sıvı hacmi azalır. Dolaşım şoku gelişerek tablo birkaç gün içinde ölümle sonuçlanır. Potasyum konsantrasyonundaki artış nedeniyle aritmi, kontraktilite kusuru gelişebilir.

Aldosteron salınımına en etkin faktör olan RAAS dışında ekstrasellüler sıvıdaki potasyum düzeyinin ve ACTH'nın da katkısı bulunmaktadır. Potasyum düzeyindeki yükseliş ve ACTH aldosteron salınımını uyarır.

2.5.1.2. Glukokortikoidler

Doğal glukokortikoid kortizol (hidrokortizon), ACTH'ya yanıt olarak sirkadiyen ritim ile salınmaktadır. Doğal glukokortikoidlerin, glukokortikoid etkiler yanısıra hafif mineralokortikoid etkinlikleri de vardır.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı, kortizol salınımını olumsuz geri beslemeler ile kontrol ederek sağlamaktadır. Fiziksel veya mental her çeşit stres hipotalamusda paraventricüler çekirdeklerden peptid yapıdaki kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) salınımına neden olur. CRH ön hipofizden ACTH salgısını, ACTH ise adrenal korteksten kortizol salınımını uyarır. CRF yokluğunda düşük miktarlarda ACTH salgılanabilmektedir (16).



Şekil 4: Hipotalamohipofizer aks

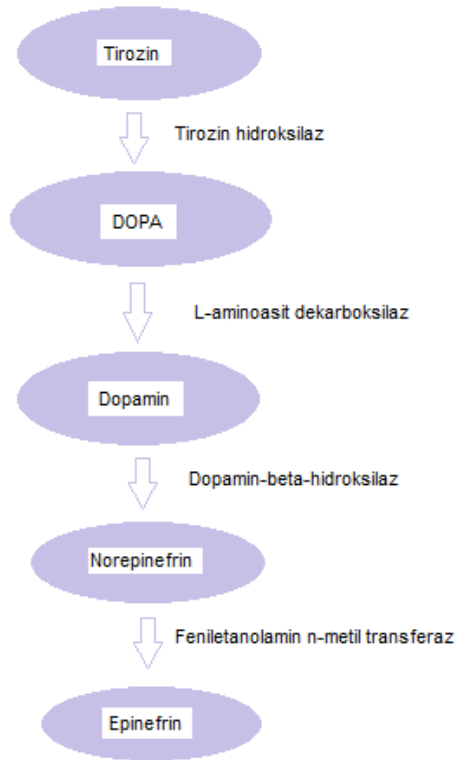
Glukokortikoidlerin önemli metabolik etkileri bulunmaktadır. Karbonhidrat metabolizmasında; glikoneogenezi uyarılır. Glikozun hücrelerdeki kullanımı azalır. Tüm bu faktörler kan şekerinin ve karaciğerde glikojen oranlarının yükselmesine ve bazen adrenal diyabet adı verilen tablonun oluşmasına yol açar. Protein metabolizmasında; özellikle kas dokudan aminoasitlerin çıkışının, lipid metabolizmasında ise lipolizin yani yağlı dokudaki yıkımın hızlandığı bilinmektedir. Serbestleşen aminoasit ve yağ asitleri enerji ihtiyacının karşılanması ve yeni proteinlerin sentezi yanısıra glikoneogenez için substrat oluşturmaktadır. Kortizol düzeyi stres ve inflamasyonda artar. Kortizolün lizozomal membranların stabilizasyonunu sağlayarak, proteolitik enzimlerin serbestlenmesini, lökositlerin inflamasyon alanına göçünü, lenfosit yapımını ve interlökin-1 serbestlenmesini azaltarak inflamatuvar etkileri baskıladığı bilinmektedir. İnflamasyonun kronik döneminde de yatıştırıcı etki devam etmektedir (16).

2.5.1.3.Adrenal androjenler

Adrenal androjenlerden en önemlisi dehidroepiandrosterondur. Bunun dışında androstenedion dolaşımda östrojen ve testosterona çevirilir. Adrenal androjenler normal koşullarda zayıf etkiye sahiptir. Dişide koltuk altı ve genital kılların büyümesinde hafif etkilidir. Adrenal androjenlerin bir kısmı adrenal dışı dokuda erkek seks hormonu olan testosterona dönüşür.

2.5.2. Medulla

Medulladan salgılanan katekolaminler; noradrenalin, adrenalin ve dopamindir. Dolaşımdaki dopaminin fizyolojik işlevi bilinmemektedir. Katekolaminler tirozinden sentez edilirler. Adrenalmedullada norepinefrin daha sonra feniletanolamin n-metiltransferaz ile epinefrinedönüşür. Adrenal medulladan kana verilen katekolaminlerin % 80'i epinefrin, % 20'si norepinefrindir.



Şekil 5: Katekolaminlerin sentezi

Katekolaminler etkilerini; alfa ve beta adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler ile gösterir. Epinefrin ve norepinefrinin etkileri hemen hemen aynıdır. Ancak epinefrin beta reseptörlerini daha güçlü uyardığından daha güçlü kardiyak stimülasyon etkisi yapar. Norepinefrinin ise kas damarlarında konstriksiyon etkisi daha güçlüdür (13,16).

2.6. Sürrenal bez lezyonları

Adrenal bez tümörleri korteks ve medulladan kaynaklanmaktadır. Adrenal bez tümörleri malign veya benign, işlevsel olan ve olmayan olarak sınıflandırılır. Belirgin bir adrenal hastalık kuşkusu yok iken çeşitli sebeplerle yapılan tanısal görüntüleme ya da girişim sırasında tesadüfen saptanan 1 cm'den büyük kitleler adrenal insidentaloma olarak isimlendirilmektedir. Bu tanımlamada bilinen malign tümörü olan olgular dışlanmaktadır. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeye ve yaygınlaşmaya bağlı olarak insidentalomalar giderek artan oranda karşımıza çıkmakta ve günümüzde sık karşılaşılan problemlerden birisini oluşturmaktadır (17). Bu kitlelerin büyük çoğunluğunu işlev göstermeyen adenomlar oluşturmakla birlikte, olguda gidişatı değiştirebilecek metastatik ya da primer malign kökenli bir tümör veya fonksiyon gösteren endokrin bir tümör de söz konusu olabilir. Adrenal kitle lezyonu saptanmış bir kişide cevaplanması gereken temel iki soru; lezyonun benign ya da malign oluşu ve hormon aktif olup olmadığıdır (18,19).

Otopsi serilerinde adrenal insidentalomaların prevalansı % 2,1'dir. Tarama amaçlı yapılan sonografik çalışmalarda bu oran % 0,1 olarak bildirilmektedir. Sonografik değerlendirme alt gruplara ayrılarak incelendiğinde, insidentaloma sıklığı endokrinoloji dışı yakınmaları olan hastalarda % 0,42, önceden kanser tanısı almış hastalarında ise % 4,3 olarak saptanmaktadır. Bilinen malign tümürlü olgularda adrenal lezyonların %75'i metastatik lezyon olarak tanı alırken, malignite öyküsü bulunmayan olgularda bu lezyonların %65 oranında benign kökenli oldukları bildirilmektedir. Saptanan insidentalomada lezyonun primer adrenokortikal tümöre ait olma olasılığı lezyon boyutu ile değişkenlik göstermektedir; 4 cm ve daha küçük lezyonlarda malignite oranı %2 iken, 4-6cm arasında %6, 6cm'in üzerinde ise % 25 dolayındadır (20).

Adrenal korteksten kaynaklanan işlevsel tümörler başta Cushing sendromu olmak üzere birçok klinik hastalığa neden olabilir. Glukortikoidlerin fazla salınımı Cushing sendromuna, aldosteronun fazla salınımı hiperaldosteronizme, androjenlerin fazla salınımı da adrenal virilizasyona

neden olur. Adrenal medulladan kaynaklanan işlevsel tümör feokromasitoma, işlevsel olmayan tümörler ise nöroblastom ve gangliyonörom'dur. Bu sayılan lezyonlar dışında benign adrenokortikal adenomlar, adrenal kistler, adrenal lenfoma, schwannom, myelolipom, metastatik lezyonlar işlevsel olmayan lezyonlardır (21,22). Adrenal bez lezyonların sıklığını inceleyen çalışmaların dağılım ve ortalama sonuçları tablo 3'de görülmektedir(18).

Tablo 3:Klinik çalışmalarda adrenal insidentaloma nedenleri ve sıklığı

	Ortalama (%)	Dağılım
Adenom	80	33-96
İşlevsel olmayan	75	71-84
Kortizol sekrete eden	12	1,0-29
Aldosteron sekrete eden	2,5	1,0-3,3
Feokromasitoma	7,0	1,5-14
Karsinoma	8,0	1,2-11
Metastaz	5,0	0-18

2.6.1. İşlevsel olan adrenal lezyonlar

2.6.1.1. Cushing Sendromu

Nedenine bakılmaksızın hiperkortizolizm belirti ve bulgularına “Cushing Sendromu” adı verilmektedir. Cushing sendromu adrenokortikal tümörlerin arasında en sık görülen klinik görünümdür. Bu semptomlar hipofiz adenomu neden olduğu zaman “Cushing hastalığı” ifadesi kullanılmaktadır. Cushing sendromu % 0,1 oranında ve en sık 30-40 yaşlarında saptanır. Kadınlarda erkeğe göre dört kat daha fazla görülür. Cushing sendromunun en sık nedeni sentetik kortikosteroidlerin ekzojen kullanımıdır.

Cushing sendromunda hastalar genellikle halsizlik, kilo artışı ve depresyon gibi spesifik olmayan şikayetlerle başvururlar. Klasik Cushing sendromunda azalan sıklıkla; ay yüzü, obezite, libido kaybı, hipertansiyon, hirsutizm, proksimal kaslarda zayıflama, pigmentasyonda artma, menstrüel

değişiklikler, karbonhidrat intoleransı, diyabet, halsizlik, akne, boyunda yağ birikimi (buffalo hump), trunkal obezite, belirti ve bulgular görülmektedir (23).

Cushing sendromunun biyokimyasal belirtileri kortizolün fazla salınımı, normal feedback mekanizmasının kaybı ve kortizol sekresyonunun normal sirkadiyan ritminin bozukluğuna bağlıdır. Yapılan testler bu parametrelere dayanmaktadır. Teşhis gece verilen 1 mg deksametazon süpresyon testinin normal ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol değerinin normal olması ile ekarte edilebilir. Gece ölçülen kortizol değerinin desensitivitesi yüksektir ama hastalar için uygulanabilirliği kolay değildir.

Plazma ACTH seviyesi ile ACTH bağımlı ve ACTH'dan bağımsız ayırım sağlanabilir. ACTH bağımlı Cushing sendromu'nun ayırımı da yüksek doz deksametazon (8 mg) süpresyon testi, öncesinde ve sonrasında plazma kortikotropin seviyesi ölçümü ile yapılabilir (24).

2.6.1.2. Conn Sendromu (Primer Hiperaldosteronizm)

En sık orta yaşlarda arasında ve kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülür. Adrenal bezlerde zona glomeruloza aktivitesinde patolojik artma sonucu aldosteronun aşırı salınımından kaynaklanır. Vakaların %70'inde adrenalde aldosteron sekrete eden adenom mevcuttur. Genellikle 2 cm'den küçük kapsüllü kitlelerdir. Fazla aldosteron salınımı hipertansiyon, hipokalemi ve plazma renin aktivitesinde düşmeye neden olur (25). En fazla görülen klinik semptomlar; hipertansiyon, polidipsi, poliüri, baş ağrısı, kas güçsüzlüğü ve hipokalemik alkalozdur. Olguların %15'inin sebebini adrenal hiperplazi oluşturur. Sıklıkla bilateralidir. Medikal olarak tedavi edilir. Histolojik olarak zona fasikülatada hipertrofi ve mikroskopik-makroskopik nodüller görülür. Böylece irregüler genişlemiş adrenal glandlara sebep olur (8).

2.6.1.3. Feokromasitoma

Kromaffin hücrelerin katekolamin salgılayan tümörüdür. Her yaşta görülebileceği gibi en sık 20-40 yaşları arasında görülür. Tümörlerin çoğu adrenal medullada görülür. Adrenal medulla dışında da aşırı katekolamin salgılayan tümörler bulunabilir. Bunlara paraganglioma denir ve en çok

Zuckerkindl organında (aortanın her iki yanında yerleşen sempatik paraganglionlar) rastlanır. Yaklaşık olarak %10 ailesel, %10 malign, %10 bilateral, %10 ekstraadrenal yerleşimli ve %10 çocuklarda görülür (26).

Feokromositomalar sporadik ve herediter sendromun bir parçası olarak karşımıza çıkabilir. Herediter feokromositomalar;

- Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2A (Sipple sendromu)
- Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2B (William sendromu)
- Nörofibromatozis Tip1 (NF–1)
- Von Hippel Lindau (VHL) Sendromu
- Sturge Weber Sendromu olarak sıralanabilir (8).

Hastalığın tanısında 24 saatlik idrarda yüksek serbest katekolaminleri (epinefrin, norepinefrin, dopamin) veya katekolamin metabolitleri (vanil mandelik asit, metanefrin ve normetanefrin) feokromasitoma teşhisini sağlar. Plazma katekolaminlerinin ölçümünün hassasiyeti yüksek özgüllüğünün nispeten düşük olması ve yanlış pozitif sonuç oranının yüksek olması nedeniyle daha çok destekleyici olarak kullanılması önerilmektedir (27).

2.6.2. İşlevsel olmayan adrenal kitleler

2.6.2.1. Adenom

İnsidentalomaların büyük çoğunluğunu oluştururlar. Genellikle küçük boyutludur. Bu nedenle fokal hiperplazi ayrımı güç olabilir. Adenomların çoğu hormon salgılamayan özelliktedir. İşlevsel ya da işlevsel olmayan, sürrenal bezi büyüten, iyi sınırlı nodüler lezyonlardır (8).

2.6.2.2. Adrenokortikal Karsinom

Her yaşta görülebilen, ender bir neoplazidir. Ender görülen kalıtsal nedeni Li-Fraumeni ve Beckwith-Wiedeman sendromlarıdır. Adrenal bezin normal yapısını bozan büyük, invaziv lezyonlardır. Adrenal ven, vena cava inferior ve çevre yapılara invazyon sıktır. Ortalama yaşam süresi 2 yıldır.

İşlevsel olan ve olmayan lezyonlar görülebilir. Çocuklukta virilizan olup agresif değildir (8). Kortizol sekrete eden adrenal kanserlere bağlı gelişen Cushing sendromlarının kliniği kanser olmayan Cushing vakalarının kliniğinden biraz farklıdır. Malign cushinglerde aydede yüz, ensede ve supraklaviküler yağ birikimi ile santral obezite gibibulgular daha az görülür. Klinik olarak hipertansiyon, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilokaybı, ciddi abdominal gaz şikayetleri, miyalji, ileri evrelerde palpabl kitle, tümörnekrozu, hemoraji ve fırsatçı enfeksiyona bağlı ateş görülebilir. Bazı hastalarda ciddi psikiyatrik problemler ortaya çıkabilir (16).

2.6.2.3. Myelolipom

Adrenal bezin nadir, benign, hormon salgılamayan yağ ve kemik iliği hücreleri içeren tümörleridir. Genelde tek taraflıdır. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte sürrenal dokusu içerisindeki pluripotansiyel hücrelerin metaplazisi sonucu geliştiği sanılmaktadır. Myelolipomlar genelde insidental olarak bulunurlar 4. ve 6. dekatta rastlanılan hormon salgılamayan lezyonlardır. Genelde asemptomatikler ve klinik önem taşımazlar. Ancak bazen çok büyük boyutlara ulaşarak künt karın ağrısına ve retroperitoneal kanamaya neden olurlar. Malign potansiyel taşımazlar.

2.6.2.4. Kist

Sürrenal kistler, seyrek görülen benign lezyonlardır (28). Genellikle non-spesifik abdominal ağrı araştırılırken saptanır. Her iki sürrenal bezi eşit olarak tutar, bilateral sürrenal kistler % 15 kadardır (29).

2.6.2.5. Nöroblastom

Bu tümör, medullanın sempatik ganglionlarından köken alır. Histolojik tablosu yüksek derecede maligniteden (simpatikogonioma) daha az maligniteye (nöroblastom) veya benign (ganglionörom) şekile kadar değişebilir. Nöroblastom terimi, genellikle bu tümörlerin malign şeklini; ganglionörom terimi, ise benign şeklini belirtmede kullanılır (30).

2.6.2.6. Metastaz

Akciğer, meme kanserleri, lenfomalar adrenal metastazların çoğunu oluşturur. Pankreas, kolon, böbrek ve over kanserleri ile malign melanomlar adrenal bezlere metastaz yapabilirler. Nadir olarak adrenal kitleler primeri bilinmeyen metastatik bir kanser odağı şeklinde de bulunabilir.

2.7. Sürrenal beze yönelik tanısal yöntemler

2.7.1. Girişimsel yöntemler

2.7.1.1. Biyopsi

Hormon üreten, boyutu >4cm olan, radyolojik olarak malignite düşündüren kitlelerin tetkik edilmesi ve gereğinde ameliyat edilmesi önerilmektedir. Diğer kitleler hormon üretimi ya da boyut değişikliği açısından takip edilmelidir (31). Metastazı doğrulamada biyopsi etkin bir yoldur. İğne ile aspirasyon biyopsisi kistik kitlenin solid kitleden ayrımında büyük rol oynar. Berrak sıvı aspirasyonu benign lezyonu düşündürür. En sık komplikasyonu pnömotorakstır. Bakteriyemi, pankreatit, kanama, tümör ekimi gibi komplikasyonlar da olabilir (32) Hipertansiyon krizi riski nedeniyle, biyopsi düşünüldüğünde mutlaka feokromasitoma ekarte edilmelidir (33).

2.7.1.2. Adrenalektomi

İlk olarak laparoskopik adrenalektomi 1992'de Gagner ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (34). Adrenal insidentalomada cerrahi tedavi kararı lezyonun malignite risk faktörleri ve fonksiyonel durumuna göre karar verilir (35).

2.7.2. Görüntüleme yöntemleri

2.7.2.1. Ultrasonografi (USG)

Sensitivitesi BT ve MR' a göre düşüktür. 61 hastadan oluşan bir seride 3 cm'den büyük olan tüm adrenal kitleler USG ile saptanmış, 3 cm'den küçük olanların ise % 65'i saptanabilmiştir. Adrenal kitlenin çap ölçümü USG ve BT'de korelasyon gösterir. Bu nedenle adrenal kitlelerin büyüklüğünün takibinde kullanılabilir (36).

2.7.2.2. Bilgisayarlı Tomografi

Adrenal bezde lezyon saptanmış kişide yapılan ilk inceleme yöntemi genellikle kontrastsız BT olmaktadır. Kontrastsız BT’de lezyon boyutu ve lezyonun iç yapısı benign/malign ayırımında kullanılan önemli parametrelerdir. Lezyonların düzgün sınırlı, homojen yapıda olmaları adenom lehine yorumlanırken, düzensiz sınırlı ve heterojen yapıda olanlar metastazı düşündürür. Çevre dokulara invazyon malign lezyonlara ait bir görünümdür. Adrenalkitle değerlendirilmesinde, eşik değer olan 4 cm’nin aşılması malignite lehine değerlendirilmektedir. Adenomların yaklaşık %70’i belirgin intraselüler yağ içerir ve bu durumda kontrastsız BT’de dansite değeri 10 Haunsfield Ünitesi (HU)’sinin altında olacaktır. Malign lezyonların ise sıklıkla intraselüler yağ içeriği düşük olduğu için prekontrast BT’de dansite değerleri genellikle 10 HU’nun üzerinde ölçülecektir. İntraselüler yağ oranı yüksek olmayan benign lezyonlar veya yapısında yağ barındıran metastatik lezyonlar BT’nin başarısını olumsuz yönde etkileyen lezyonlardır (37,38). On çalışma ve 495 lezyondan oluşan bir meta-analizde prekontrast BT’de dansite eşik değeri 10 HU alındığında, adrenal lezyonlarda benign malign ayırımında duyarlılık %71, özgüllük %98 olarak bulunmuştur (39).

Kontrastlı BT

Kontrastlı BT’de enjekte edilen kontrast maddenin yıkanma yüzdesi ile adrenal lezyonlarda malign adrenal kitleler ile adrenal adenomların ayırımı sağlanabilmektedir (40). Malign adrenal lezyonların kapiller geçirgenliğinin bozulması kontrast maddeyi adenomlara kıyasla daha yavaş bırakmasına neden olur. Mutlak arınma yüzdesi (MAY) ve görece arınma yüzdesi (GAY) gibi kontrast maddenin arınma yüzdesinin tahmini için iki ölçüm vardır.

$$MAY = \frac{\text{(Kontrastlı BT'deki atenüasyon değeri - geç kontrastlı BT'deki atenüasyon değeri)}}{\text{(Kontrastlı BT'deki atenüasyon değeri - kontrastsız BT'deki atenüasyon değeri)}} \times 100$$

$$GAY = \frac{\text{(Kontrastlı BT'deki atenüasyon değeri - geç kontrastlı BT'deki atenüasyon değeri)}}{\text{(Kontrastlı BT'deki atenüasyon değeri)}} \times 100$$

On beş dakika sonra geç BT çekim protokolünde MAY hesabı için eşik değeri %60 olarak belirlendiğinde; adenomlar ile adenom dışı lezyonların (metastaz, adrenokortikal karsinom, feokromasitoma) ayrımı için hassasiyet % 86-100, özgüllük % 83-92 olarak bildirilmiştir. Lipidden fakir adenomları adenom dışı lezyonlardan ayırmada GAY hesabı için eşik değeri %40 olarak belirlendiğinde; hassasiyet % 82-97, özgüllük % 92-100 bulunmuştur (41,42).

BT Histogram analiz

Histogram analiz negatif yani sıfırın altında atenuasyon değeri olan piksel sayısını ifade eder (43,44). Kontrastsız BT'de %10'dan daha fazla negatif piksel varlığı benign lezyon lehine değerlendirilmektedir. Ho ve arkadaşlarının çalışması, %10 eşik değeri kullanılarak yapılan BT histogram analizinin (hassasiyet: %84, özgüllük: %100) atenuasyon değeri 10 HU'yu eşik değeri olarak kullanan kontrastsız BT'ye göre (hassasiyet: %68, özgüllük: %100) çok daha hassas olduğunu göstermiştir. Kontrastsız BT ile ayrımı yapılamayan lezyonların BT histogram analiz ile rahatlıkla lipidden fakir adenom tanısı alabileceği belirtilmiştir (45,46).

Bazı spesifik lezyonların BT bulgularını gözden geçirecek olursak; Myelolipomların dansitesi tipik olarak -20HU ile -100 HU arasındadır (47).

Feokromasitomalar genellikle 4cm'den büyük, soliter, unilateral, sınırları düzenli heterojen kistik yapıda izlenen, hemoraji, kalsifikasyon, kistik nekroz alanları barındıran lezyonlardır. Lezyon dansitesi kontrast öncesi çekimlerde >20 HU, kontrast enjeksiyonu sonrası 30. dakikadaki geç çekimlerde >40 HU olarak izlenir. Hipervaskülarizasyon nedeniyle yoğun kontrast tutarlar (35).

Adrenokortikal karsinomlar genellikle büyük boyutludur. Lezyonun dansitesi yüksek, düzensiz konturlu, heterojen yapıda olup, çevreye invazyon gösterebilir. Dansitesi; kontrastsız BT'de >10 HU, kontrast enjeksiyonu sonrası 30. dakikadaki geç çekimlerde > 40 HU'dur (48). Metastazlar da benzer dansitede izlenmektedir. Bilateralite gösterme oranları diğer lezyonlardan yüksektir ve sıklıkla 3cm'den küçük boyutlu izlenirler (35).

2.7.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Lezyonun tanımlanması BT'de olduğu gibi lipid içeriğinin gösterilmesine dayanmaktadır. Lezyonun lipid içeriği, BTden farklı olarak su ve yağda bulunan protonların farklı salınım frekansına sahip olmaları ile gösterilir. Bu farklılık kimyasal sapma (shift) olarak bilinir. Bu farklılık minimal olup sadece yüksek Tesla gücündeki MR cihazları tarafından saptanabilmektedir. Normal bezler tüm puls sekanslarda homojen yapılar olarak düşük veya orta sinyal intensitesinde izlenirler. Genel olarak karaciğer parankimi ve renal kortekse göre hafif düşük, diafragma krusuna göre daha yüksek intensiteye sahiptir.

Sürrenal bezler komşu organ ve dokulardan rahatlıkla ayırt edilebilmelidir. Küçük lezyonlar için ince kesitler kullanılmalıdır. Retroperitoneal yağ doku azlığında ve hepatosplenomegalide bezi görüntülemek zor olabilir. T1A görüntüler normal bez morfolojisini değerlendirmek için yeterlidir. T2A sekanslar sürrenal lezyonlarının biyolojik yapısı hakkında daha çok bilgi verir. %91 oranında sağ sürrenal bez görüntülenebilirken, sol sürrenalde bu oran daha da artmaktadır (%99) (49).

Önceki çalışmalarda görüldüğü gibi iç faz dış faz görüntülerinin nicel ve nitel analizleri sonucunda adrenal kitlelerin dalağa göre sinyal yoğunluk kaybının hassasiyetinin %84-100, özgüllüğünün % 92-100 olduğunu göstermiştir. Genellikle, adrenal adenomlar T1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere kıyasla izointens veya hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde karaciğer ile karşılaştırıldığında hiperintens veya izointens olarak gözlenir (40). Korobkin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lipid içeriği zengin olan hücrelerin yüzdesi ile kimyasal shift MR'da sinyal yoğunluğundaki rölatif değişim arasında negatif doğrusal bir ilişki bulmuşlar (50). Önceki çalışmalar, lipid-zengin adenomlar için kimyasal shift MR ve kontrastsız BT arasında malign adrenal kitleler ile adrenal adenom ayırmada önemli bir fark olmadığını, ancak atenüasyon değeri 30'a kadar olan yağdan fakir adenomları değerlendirirken kimyasal shift MR'ın üstün olabileceğini göstermiştir. Adrenal dalak kimyasal shift oranı 0,71'den az olması veya

adrenal sinyal yoğunluk indeksinin % 16,5'in üzerinde olması lipid içeriği zengin adenom ile uyumdur (51,52).

2.7.2.4. Adrenal Korteks Sintigrafisi

Sürrenal korteksin tüm hormonları kolesterolden sentez edilmektedir. Bu nedenle sürrenal bez görüntüleme amacıyla kolesterol işaretli radyofarmasötikler kullanılmaktadır. ¹³¹I-19-iodocholesterol ve ¹³¹I-6-beta-iyodometil-norkolesterol (Np-59) kullanılan başlıca sintigrafi ajanlarıdır. ⁷⁵Se işaretli norkolesterol de benzer özelliktedir (53,54). Np-59 radyofarmasötiğinin tutulumu ACTH ile artar, deksametazon ile azalır. Deksametazon supresyon için sık kullanılan yöntem radyofarmasötikenjeksiyonundan 7 gün önce günde 1mg deksametazon verilmesidir. ¹³¹I işaretli radyofarmasötik kullanılacaksa tiroit bezinin fizyolojik tutulumunu engellemek için enjeksiyondan 3 gün önce 10 gün süre ile lugol solüsyonu verilerek tiroit blokajı yapılır. Yetmiş kg'lık bir kişi için 1 millicurie (mCi) (37 megabecquerel (MBq)) NP-59 enjeksiyonu yapılır. Normal adrenal bezde her iki sürrenal bezde hafif aktivite tutulumu izlenir.

Cushing Sendromunda ;

- Bilateral simetrik tutulum: ACTH bağımlı, hipotalamik, hipofizer ya da ektopik ACTH sendromu

- Bilateral asimetrik tutulum: ACTH bağımsız, nodüler hiperplazi

- Tek taraflı tutulum: adrenal adenom, ektopik adrenokortikal doku

-Her iki sürrenalde aktivite tutulumu izlenmemesi: adrenal karsinom, hiperkolesterolemi düşündürür.

Aldosteronizmde;

Conn sendromundaki asimetrik aktivite tutulumunu primer hiperaldosteronizmde hiperplaziye bağlı izlenen bilateral simetrik aktivite tutulumundan ayırmada kullanılabilir. Deksametazon süpresyon testi ile birlikte yapıldığında normal sürrenal bezde aktivite tutulumu gözlenmemelidir. Deksametazon ile supresyon uygulanıp NP-59 enjeksiyonu yapıldığında;

- 5 günden önce simetrik aktivite; bilateral adenomatöz hiperplazi, sekonder hiperaldosteronizm
- 5 günden önce tek taraflı tutulum; adenom; Conn sendromu
- 5 günden sonra simetrik tutulum; deksametazon ile suprese aldosteronizm, normal adrenal bez düşündürmelidir.

Hiperandrojenizmde;

Primer hiperaldosteronizm ile benzer bulgular izlenir (55, 56, 57, 58).

2.7.2.5. MIBG Sintigrafisi

Radyoiyot işaretli metaiyodobenzilguanidin (MIBG) ilk olarak 1980 yılında adrenal medulla ve hastalıklarını görüntülemeye, daha sonra nöroblastom ve nöral krest kökenli biyolojik amin üreten nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesinde kullanılmıştır. Norepinefrine benzer özellikler gösterir (59, 60, 61).

Nöroblastoma ve feokromasitomada yüksek hassasiyet (%81-96) ve özgüllük (%95-100) gösterdiği için tedavi amacıyla kullanılmaktadır (62, 63). Bazı ilaçlar (reserpin, kokain, opioidler, guanetidin, trisiklik antidepresanlar, antipsikotik ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, norepinefrin, serotonin, labetalol, metoprolol) sürrenal bezde MIBG tutulumunu azaltır. Bu nedenle enjeksiyondan önce kesilmeleri gerekir.

Görüntülemeye ^{131}I ve ^{123}I ile işaretli MIBG kullanılabilir. ^{123}I -MIBG, ^{131}I -MIBG'ye göre düşük enerjili olması (159 kilo elektron volt (keV)) ve kısa yarı ömrü (13,2 saat) nedeniyle gama kamerada kaliteli görüntüleme ve SPECT görüntüleme olanağı sağlar ve hastada daha az radyasyon maruziyetine neden olur (64). Erken çekimlerde kalp ve akciğerde tutulum görülebilir. Tükrük bezleri, karaciğer, dalak ve safra kesesinde normal olarak tutulum izlenir. Kolonik aktivite hastaların %20'sinde görülebilir (65).

2.7.2.6. PET/BT

PET görüntüleme ile diğer radyolojik tetkiklerden farklı olarak anatomiden çok, fizyolojiye dayanan metabolik görüntüler elde edilmektedir. Rutin klinik uygulamalarda en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla FDG PET görüntülemesinde deoksiglukozun F18 ile işaretlenmiş formu kullanılmaktadır. Tümör hücrelerinde normal hücrelere göre artmış glukoz metabolizması 18 FDG'nin tümörgörüntülemesinde kullanılmasının temelini oluşturmaktadır.

Tümör hücrelerinde glukoz taşıyıcı proteinlerinin (GLUT) sayısında (en çok GLUT1) ve intraselüler heksokinaz enzim düzeylerinde artma glikolizin artmasına neden olmaktadır. 18 FDG ve glukoz intravenöz verildikten sonra glukoz metabolizmasının belli bir aşamasına kadar aynı yolu izlerler. 18FDG, glukoz gibi insülin bağımlı olmayan GLUT1 ile tümör hücresi içine alındıktan sonra heksokinaz enzimi ile fosforile olur ve 18 FDG-6P formuna dönüştürülür. 18 FDG-6P'nin ikincil konumunda hidroksil grubu bulunmaması nedeniyle, glukoz-6-izomeraz enzimi için uygun olmadığından glikolizin diğer metabolik reaksiyonlarına ilerleyemez. 18 FDG-6P, kandan yeni 18 FDG geldiği ölçüde tümör hücresinde giderek artan bir biçimde birikmeye başlar. 18 FDG-6P'nin tümör hücresinden çıkmasının tek yolu fosforilaz enzimleri ile 18 FDG'ye dönüşüp hücre dışına taşınmasıdır. Ancak, 18FDG-6P'nin hücre zarından serbestlenmesi için gerekli olan glukoz-6-fosfataz enzimi karaciğer hücreleri dışında çok az miktarda bulunduğundan 18 FDG-6P dokularda glikoliz hızına bağlı olarak birikmeye devam eder ve hapsolür (66). Böylece belirli bir dokuda FDG'nin birikme hızı o dokunun glukozu metabolize etme hızını yansıtır. Glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokular, daha çok FDG tutmaları nedeniyle, elde edilen PET görüntülerinde normal dokulara göre daha yüksek sayım yoğunluğu gösteren odaklar olarak karşımıza çıkarlar (67). FDG tümöral dokuya özgü olmadığından enfeksiyöz, enflamatuvar, tüberküloz sarkoidoz, fungal enfeksiyon gibi pek çok durumda artmış aktivite izlenir.

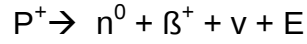
Tümör hücrelerinin canlı kalabilmesinde Hipoksi İndüksiyon Faktörü-1 (HIF-1) proteinin etkisi olduğu düşünülmektedir. HIF-1 etkisi ile GLUT1 ve heksokinaz üretimini artırır. Ayrıca neovaskülariteyi destekleyen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini de uyarır (68).

PET'de kullanılan ve pozitron yayan radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü elementlerdir. Buradyonüklidler siklotron ünitelerinde oluşurlar ve kısa yarı ömürleri nedeniyle üretildikleri yerde kullanılmaları gereklidir. ^{18}F nispeten uzun yarı ömrü nedeniyle çevredeki PET görüntüleme merkezlerine ulaştırılmakta ve günümüzde rutin onkolojik amaçlı PET uygulamalarında pozitron salıcı olarak kullanılmaktadır.

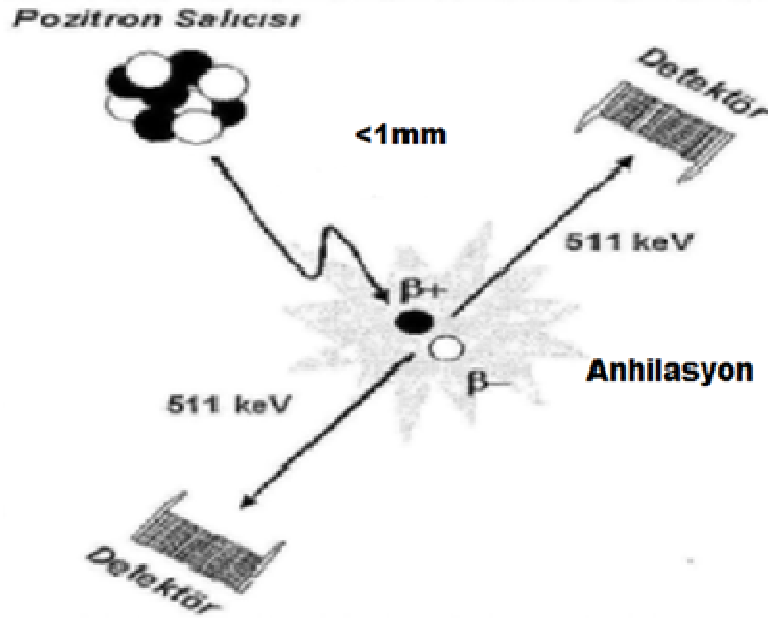
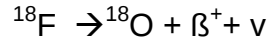
Tablo 4: PET Radyofarmasötikleri

İzotop	Yarı ömrü
C-11.....	20.4 dk
N-13.....	9.96 dk
O-15.....	2.02 dakika
F-18.....	110 dk
Rb-82.....	75 sn

FDG PET görüntülemeye pozitron bozunması sonucunda çekirdekten salınan pozitron dokuda 1mm'den kısa mesafe katederek atomun bir elektronu ile çarpışıp yok olur. Bu sırada elektron ve pozitronun kütleleri enerjiye dönüşerek 180 derece açı ile birbirine zıt hareket eden 511 keV enerjili foton çifti oluşur. Buna anihilasyon (yok olma) fotonu denir ve PET görüntülemeye bu zıt yönlü iki fotonun birlikte deteksiyonu görüntüyü oluşturur.



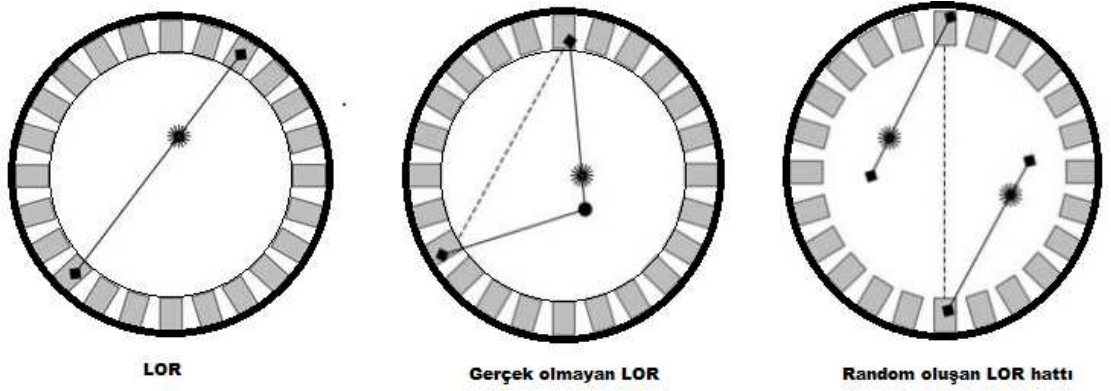
(P^+ : proton, n^0 : nötron, β^+ : pozitron, ν : nötrino, E: enerji)



Şekil 6: Anihilasyon fotonu ve PET görüntü oluşumu

Anihilasyon fotonlarının birbiri ile zıt doğrultuda yayıldığı sanal hat LOR (Line of Response –Eş cevap Eğrisi) olarak adlandırılır. PET kameralarında iki dedektör karşılıklı olarak yerleştirilir. Aynı anda zıt doğrultularda yayılan iki anihilasyon fotonunu eş zamanlı olarak detekte eden sistemlere anihilasyon koinsidans deteksiyon sistemi de denilir.

Nükleer tıp görüntülerinde saçılmış fotonların olumsuz etkileri kaçınılmazdır. PET görüntülemeye koinsidans tekniği ile bu sorun önemli ölçüde giderilmiştir. Sistem LOR hatları boyunca karşılıklı gelen fotonları belirler. Belli bir zaman aralığında gelen fotonlar gerçek foton olarak algılanır. Bu süreden önce veya sonra gelen fotonlar gerçek olmayan sinyal olarak algılanır. Farklı noktalarda oluşan anihilasyon fotonları koinsidans çalışan detektöre farklı zamanlarda ulaşan fotonlar random olarak değerlendirilir.



Şekil 7: PET görüntü oluşumunda koinsidans tekniği (69).

PET fotonlarının deteksiyonu için kullanılan detektörlerin bloklarını birbirinden ayırmak için kurşun plakların kullanıldığı sistemler 2D, kurşun plaklarının kullanılmadığı sistemler 3D olarak adlandırılır. 2D görüntülemelerde rezolüsyonun artırılması amaçlanır, ancak 3D görüntülemelerde sayım verimi daha yüksek olacaktır. Günümüzde gelişen bilgisayar programları ile 3D görüntülemelerde oluşan random sayımlar gerçek fotonlardan ayrılarak görüntü kalitesi artırılmaktadır.

Fotonlar detektöre gelene kadar insan vücudunda bazı etkileşimler sonucunda atenuasyon oluşur. En sık ve istenmeyen olay Compton saçılmasıdır. Foton, atomların dış elektronları ile etkileşerek enerjisinin bir kısmını kaybeder ve yön değiştirir. Böylece detektöre ulaşamaz ve görüntü oluşturamaz. Ayrıca vücut içinde katedilen materyal kalınlığına göre azalarak detektöre ulaşır. Özellikle obez hastalarda bu atenuasyon daha da fazla olacaktır.

Detektöre gelen yüksek enerjili foton enerjisi sintilasyon kristalleri ile etkileşerek sintilasyon (parlama) meydana gelir. Bu sintilasyonlar kristalden sonra foton çoğaltıcı tüpler tarafından elektrik sinyallerine dönüştürülür ve çoğaltılırlar. PET tarayıcıda bizmut germinat (BGO), gadolinium oksitortosilikat (GSO), lutesyum oksitortosilikat (LSO) ve lutesyum-yitrium ortosilikat (LYSO) gibi sintilatörler kullanılmaktadır. Kısa decay time (40 nsn), yüksek foton verimi (25000 foton/ MeV), yüksek atom numarası (66), yüksek yoğunluk (7,4 cm³/gr) gibi iyi özellikleri LSO kristallerini 511 KeV yok olma fotonlarının deteksiyonu için ideal sintilasyon kristali yapmaktadır. Bu nedenle

son dönemlerde üretilen birçok PET cihazında LSO kristalleri tercih edilmektedir (70,71,72).

Tüp şeklindeki dedektör sisteminde hastaya bakan yüzde birkaç milimetre boyutta bağımsız sintilasyon kristalleri bloklar halinde paketlenmiştir. Her blok birkaç küçük foton çoğaltıcı tüp ile ilişkilendirilmiştir. Foton çoğaltıcı tüpten koincidans zaman penceresi içinde elde edilen sinyaller kullanılır (68).

Klinik çalışmalarda PET görüntüleme sistemlerinden elde edilen sonuçların güvenilirliği ve doğruluğu için kalite kontrol uygulamaları gerçekleştirilmelidir (73). PET/BT cihazları aktivitesi bilinen kaynaklar ile kalibre edilirler. Kalibrasyon sonrasında her cm³'deki radyoaktivite miktarı hesaplanabilmektedir. Bu amaçla standart uptake değeri (SUV) kullanılmaktadır. Bu bilgiler PET tarama öncesi 511 keV enerjili bir nokta kaynak (Germanyum-68 veya Sezyum-137 gibi) veya x-ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınarak (daha kısa sürede ve bu verinin daha düşük istatistiksel gürültü içerir) transmisyon görüntüleme sağlanır (74,75).

SUV Değeri Hesabı

$$SUV = \frac{\text{İlgi alanındaki doku aktivitesi (mCi/ ml) x Vücut ağırlığı (g)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi)}}$$

Bu hesaplamada ilgi alanındaki en yüksek değeri alınarak (SUV_{max}) ya da ilgi alanının ortalaması (SUV_{mean}) kullanılabilir. Vücut ağırlığı yerine yağsız vücut ağırlığı ya da vücut yüzey alanı koymak özellikle obez hastalarda daha doğru hesaplama yapılmasını sağlayacaktır.

SUV değeri yarı nicel bir ölçüm değeridir ve birçok faktörden etkilenir:

a- Hasta Ağırlığı;

Obez hastanın normal dokudaki SUV değeri zayıf hastaya göre daha yüksektir. Çünkü yağ dokuda görece daha az glukoz metabolizması olur.

b- Görüntüleme Zamanı;

FDG tutulumu pek çok lezyonda FDG uygulamasını takiben ilk iki saatte hızlı, daha sonra yavaş artar (76).

Erken görüntülemelerde düşük SUV değerleri ölçülmektedir. Bunun aksine, gecikmiş taramalarda yüksek SUV değeri ölçülür. Erken görüntülemeler lezyonlardaki SUV plato değerlerine henüz ulaşmadığından önemli ölçüm hatalarına neden olabilir. Tedavi girişimlerinden sonra SUV plato değerine daha erken ulaşır.

c- Plazma glukoz düzeyi;

İşaretlenmemiş glukoz FDG tutulumu ile rekabet durumunda olduğundan, plazma glukozu ne kadar yüksek olursa SUV değeri de o kadar düşük olur. Bu nedenle yüksek glukoz düzeylerinde SUV olduğundan daha düşük hesaplanır. Bu durumda ideal olarak bu değeri yükselten bir düzeltme yapılmalıdır.

Plazma glukoz düzeyine göre SUV değeri düzelmesi kullanılabilir (örneğin SUV değeri X glukoz konsantrasyonu /100mg/dl) Bu öncelikle aynı hastanın ardışık takiplerinde faydalıdır, ancak çalışmalar arasında normal dokulardaki SUV değeri değişkenliği artacaktır.

d- Kısmi hacim etkisi;

Kısmi hacim etkilerinden ötürü küçük lezyonlarda işlem hatası sonrası düşük SUV değerleri saptanabilir.

e- Zemin Aktivitesi;

Bir başka kısmi hacim etkisi de zemin aktivitenin ilgi alanı içine sızmasıdır. Bir karaciğer tümörüyle eşit metabolik aktiviteye sahip olan bir akciğer tümörünün SUV değeri, daha az zemin aktivitenin ilgi alanı içine sızmasından dolayı daha düşük olabilir.

f- Dozun damar dışına kaçması;

SUV değerleri olduğundan düşük hesaplanır. Bu durumda zemin aktiviteye oranını kullanmak daha doğru olacaktır.

g- Rekonstrüksiyon parametresi;

Filtrelenmiş geri projeksiyon ve iteratif rekonstrüksiyon ile elde edilen SUV değerleri farklı olacaktır.

h- BT tabanlı atenüasyon düzeltmesi;

BT tabanlı atenüasyon düzeltme ile dış kaynak ile elde edilen SUV değerlerinden farklı olabileceği bildirilmiş (68).

Onkolojik F18-FDG PET/BT endikasyonları şunlardır;

- Tanı; ilgilenilen lezyonun benign-malign ayrımı,
- Kanserin ilk bulgusu olarak primeri bilinmeyen tümör metastazı fark edildiğinde ya da paraneoplastik sendromlu hastaların değerlendirilmesi,
- Bilinen malignitelerin evrelendirilmesi,
- Bilinen malignitelerin tedavi monitorizasyonu (takip ve yönlendirmede),
- Tedavi cevabı değerlendirmede; tedavi sonrası fizik muayenede ya da diğer görüntüleme çalışmalarında saptanan anormal bulguların tümöral yapıdan fibroz/hekroz ayrımının yapılması,
- FDG pozitif ve potansiyel olarak tedavi edilebilir relapsı olan hastalarda yeniden evreleme,
- Tümör belirteçlerinin yükseldiği durumlarda tümör rekürensini saptanması,

- Biyopsi; en fazla bilgi verecek lokalizasyonun belirlenmesi,
- Radyasyon tedavi planlamada rehberlik amaçlı, (77)

Normal FDG PET görüntüsünde; FDG primer enerji kaynağı olduğundan beyinde ve İdrar yolu ile atıldığından üriner sistemde fizyolojik olarak belirgin tutulum göstermektedir. Karaciger ve dalakta fizyolojik olarak düşük düzeyde ancak homojen FDG tutulumları izlenebilir. Oksitatif koşullarda kalp enerjisini serbest yağ asitlerinden sağladığından düşük düzeyde FDG tutulumu normaldir. Ancak iskemik koşullarda glukoz kullanılabilir. İnsülin verilmesi veya yemek sonrası insülin salınımı etkisi ile insülin duyarlı GLUT4 aracılığıyla miyokart ve iskelet kasında artmış aktivite izlenir. En az 4 saat açlık ve 200 mg/dl'den düşük kan glukoz düzeyi ideal görüntüleme için uygun olacaktır.

Kas tutulumu azaltmak için hasta çekim günü egzersizden kaçınılmalıdır. Enjeksiyon öncesi larinks kas tutulumunu önlemek için konuşmaması konusunda uyarılmalıdır. Üriner aktiviteyi azaltmak için iyi hidrasyon ve sık idrar boşaltılması önerilir. Gerekirse diüretik veya sonda takılması da uygulanabilmektedir.

Kahverengi yağ dokusu genelde genç kadınlarda daha sık izlenir. Özellikle zayıf hastalarda olduğu bildirilmiştir. Daha çok boyun, supraklavikuler bölgede daha çok görülebileceği gibi aksiller, mediastinal, paraspinal, perirenal alanlarda da görülebilir. Kahverengi yağ dokusu yoğun ve genellikle simetrik FDG tutulumu gösterir. Adrenerjik sistem etkisinde olması nedeniyle kahverengi yağ dokusundaki FDG tutulumunun beta blokerler ile azaltılabileceği bildirilmiştir (78).

Koldan intravenöz (IV) enjeksiyonundamar dışı olması nedeniyle bu alanın drenajını sağlayan aksiller lenf nodunda aktivite görülebilir. Midede diffüz veya segmental uptake görülebilir. Kolonda segmental kolon uptake'i genellikle enflamasyon ile ilişkili olabilir. Diyabetik hastalarda oral antidiyabetiklerden metformin kullanımına bağlı barsaklarda en belirgin olarak da kolonda diffüz uptake artışı görülebilir. Bu durumu engellemek için mümkünse çalışmadan 3 gün önce kesilmesi önerilmiştir (79).

2.7.2.6.1.Sürrenal bez görüntüleme ve PET/BT

Sürrenal bezler normal bir PET çalışmasında ayırt edilip tanımlanamazlar. PET/BT'de ise sıklıkla minimal tutulum gösterdikleri saptanır. Sürrenal bezlerde fokal tutulum olması anormal bir bulgudur. Metastatik hastalık, benign malign feokromasitoma, dev sürrenal myelolipom (Myelolipomların çoğunluğu tutulum göstermezler) sürrenal karsinom, sürrenal hemoraji, sürrenal histoplazmoz fokal tutulum nedenleri arasında sayılabilir. Bilateral tutulum ise metastaz açısından tedirgin edici olmakla beraber sürrenal hiperplaziye sekonder de görülebilir(68).

FDG PET/BT bilinmeyen sürrenal bez metastazlarını saptamada, BT veya MRG ile görülen ancak kuşku sürrenal bez lezyonlarını değerlendirmede katkı sağlamaktadır.

Akciğer kanserinin sürrenal metastazının tespitinde hassasiyet %100, özgüllük %80 olarak bildirilmiştir (80). Bilinen malignitesi olan hastalarda sürrenal lezyonların karakterize edilmesinde hassasiyetin %98,  zg ll  n %92 olduğu bildirilmiştir (81).

Benign lezyonların çoğu karaciğerden düşük düzeyde aktivite tutulumu göstermektedir. Karaci erden yüksek düzeyde sürrenal aktivite tutulumu metastazları adenomlardan ayırt etmede kullanılabilir. G rsel yorumlama da SUV değeri kadar doğruluk göstermektedir (82).

Yanlış pozitiflik nedenleri arasında sayılan sürrenal hiperplazide bilateral sürrenal metastazı taklit eden FDG tutulumu izlenebilmektedir. Metastazların dışındaki sürrenal bezin primer tümörleri de FDG tutulumu gösterebilirler ancak bu lezyonların BT veya MRG ile metastazdan ayrımları yapılabilme tedir. Sürrenal hemoraji ve histoplazmozis'te de artmış FDG tutulumu olabilir (83, 84). Sürrenal adenomların %5'inde ciddi düzeyde FDG tutulumu gözlenebilir.

Bir santimetreden küçük lezyonlar, FDG afinitesi düşük tümör metastazları, kanamalı ya da nekroze lezyonlar yanlış negatif sonuçlar verebilen lezyonlardır (85).

3. GEREÇ YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 1 Şubat 2012 – 31 Ocak 2013 tarihleri arasında 2006 tane onkolojik PET/BT tetkiki yapılan hastalar taranarak adrenal bezde 1cm'den büyük lezyon rapor edilen vakalar çalışmaya dahil edildi. Adrenal bezde 1cm'den küçük boyutta bulgu saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İncelen hastalardan 5 tanesi lezyonların adrenal bez ile net sınır ilişkisinin değerlendirilememesi, 35 tanesi histopatolojik korelasyon ya da takip çalışması yapılmamış olması, 2 tanesi ise yakın zamanda geçirilmiş cerrahi girişim öyküsü bulunması nedeniyle çalışma grubuna dahil edilmedi. Kalan 50 sürrenal lezyon rapor edilen hastanın görüntüleri önceki veya sonraki kontrol PET görüntüleri ile birlikte incelendi. Hastaların takip PET/BT görüntüleri arasında geçen süre 3 ay ile 2 yıl arasında değişmekteydi. Elli hastalık olgu grubumuz içerisinde takip süresi 6 aydan kısa olan iki olgunun sürrenal bez lezyonlarında progresyon izlenmesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmadı.

Çalışma protokolü 03.03.2014 tarihli 14-2/9 karar numarası ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.1. Hasta Hazırlığı

PET/BT isteği ile gönderilen olgular randevu aşamasında PET/BT tetkiki hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi. Olguların çekim günü en az 4 saatlik açlık sonrası gelmeleri ve son 2 gün içinde ağır egzersizden uzak kalmaları istendi. Çekim günü hastaların yazılı onamları alındı. Radyofarmasötik enjeksiyonundan hemen önce glukometre cihazı ile kan glikoz seviyesi ölçüldü. Kan şekeri düzeyi 200 mg/dl'nin altında ise damar yolu uygun şekilde açılarak IV olarak F-18 FDG enjeksiyonu yapıldı. Hastalara yapılan F18-FDG dozu 8 mCi ile 14 mCi arasında değişmekteydi (ortalama: 10,6 mCi). Hastalara, enjeksiyon sonrasında 1 litre su içine 25 ml oral kontrast maddenin (Omnipaque 350 mg/50ml) karıştırılması ile hazırlanan karışımın 3/4'ün bekleme süresince, kalan miktarının ise çekim odasına alınmadan hemen önce içmeleri söylendi. Enjeksiyonu takiben

radıofarmasötiğın biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için hastaların özel odalarda, sakin ve rahat bir ortamda, hareketsiz ve sessiz bir şekilde, 45-60 dakika süreyle yarı yatar pozisyonda dinlenmeleri sağlandı. Hastalar diürez sonrasında çekim odasına alınarak PET/BT tarayıcının (Siemens biograph HD) yatağına sırtüstü yatırıldı.

3.2. PET/BT Görüntüleme Protokolü

Önce topogram görüntüleri alındı. Daha sonra atenüasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon için önce verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar düşük doz BT parametrelerinde BT çekimi yapıldı. BT çekiminde kullanılan parametreler 120 mA ve 130 keV değeri, 5 mm kesit kalınlığı, 0,6 sn rotasyon süresi, 1 mm/sn yatak hızı ve 512 x 512 matriks idi.

BT çekiminin hemen ardından verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar PET görüntüleme gerçekleştirildi. PET çekimi her bir yatak pozisyonu 1,8 dakika olacak şekilde 7-10 yatak pozisyonu alınarak yaklaşık 14-20 dakikada gerçekleştirildi. Olguların 23'üne bölgesel geç PET/BT çekimi yapıldı.

3.3. Değerlendirme

Hastaların maksimum intensity projection (MIP) imajları ile birlikte, atenuasyon düzeltilmesi yapılmış (AC) ve atenuasyon düzeltilmesi yapılmamış (NAC) görüntülerin sagittal, koronal ve transaksial şekilde elde edilen üç düzlemdeki kesitler elde edildi. Değerlendirmeler en az bir deneyimli Nükleer Tıp Uzmanı ve bir deneyimli Nükleer Tıp Araştırma Görevlisi tarafından yapıldı.

PET, BT ve füzyon görüntüleri ayrı ayrı gözden geçirilerek kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi. Kantitasyon amacıyla artmış FDG tutulumu gösteren alan üzerinde 3 boyutlu ilgi alanı çizilerek maksimum SUVmax değeri sistemin software yazılımı kullanılarak hesaplandı.

SUVmax değeri şu formüle göre hesaplandı;

$$\text{SUVmax: } \frac{\text{İlgi alanındaki dokuda radyoaktivite konsantrasyonu } [\mu\text{Ci/g (Bq/g)}]}{\text{Enjekte edilen radyoaktivite dozu } [\mu\text{Ci (Bq)}] / \text{vücut ağırlığı [g]}}$$

3.4. Veri Analizi ve İstatistik

Veriler SPSS 21.0 programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler için yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Shapiro-Wilk testi ile lezyon boyutu, SUVmax değeri, atenüasyon değeri, lezyon SUVmax/karaciğer SUVmax oranı, lezyon SUVmax/karşı sürrenal SUVmax oranlarının dağılımının normal olup olmadığına bakıldı. Atenüasyon değeri ile lezyon SUVmax/karaciğer SUVmax oranlarının dağılımı normaldi. T testi ile istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakıldı. Diğer parametrelerde lezyonların dağılımları normal olmadığından Mann-Whitney U testi ile istatistiksel anlamlılık araştırıldı. Lezyonlarda, SUVmax değeri, Atenüasyon değeri, lezyon SUVmax/karaciğer SUVmax oranı, lezyon SUVmax/karşı sürrenal SUVmax oranı verileri için malign benign ayrımını en iyi yapabilecek eşik değer belirlemek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi de uygulandı.

Çalışma grubuna dahil olan olguların ayrıntılı demografik özellikleri, tüm klinik bilgileri, BT, MRG, USG, In111-Octreotid ve I-123 MIBG sintigrafileri, biyopsi ve patoloji sonuçları ayrıntılı olarak kaydedildi. Olguları değerlendirmek için her hastanın görüntülerinde lezyon SUVmax değeri, lezyon ortalama atenüasyon değeri, karşı sürrenal SUVmax ve ortalama atenüasyon değerleri ile karaciğer SUVmax değerleri kaydedildi. Her iki sürrenal bez lezyonu olan olgular ayrı lezyonlar olarak kabul edildi. Bu hesaplamalar yapılırken çizilen ROI (Region of Interest) lezyonun 1/2 -2/3 santral kısmına yerleştirildi. Kistik, nekrotik, kalsifik alanlar ölçüm dışı bırakılmaya çalışıldı. Karşı sürrenal ölçümü yapılırken çevre yapıları dahil etmemek için ROI boyutu daha küçük tutuldu.

Nihai tanıya 4 hastada histopatolojik inceleme ile 46 hastada ise takip görüntülemeye elde edilen bulgular eşliğinde varıldı.

Hassasiyet, özgüllük, pozitif belirleyicilik değeri ve negatif belirleyicilik değeri aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

Hassasiyet: Gerçek pozitif (GP)/Gerçek pozitif (GP)+Yanlış negatif(YN)

Özgüllük: Gerçek negatif (GN)/Gerçek negatif (GN) +Yanlış pozitif(YP)

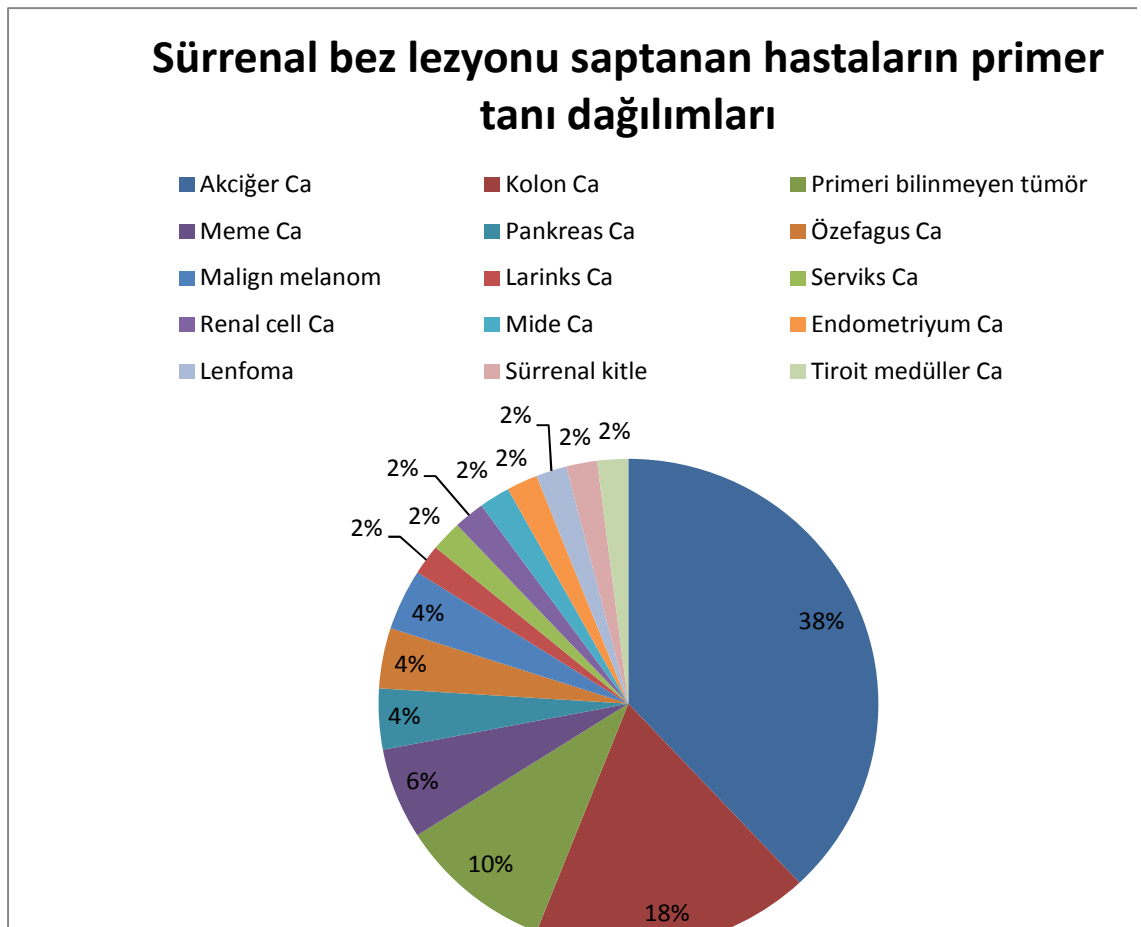
Negatif belirleyicilik değeri: GN/GN+YN

Pozitif belirleyicilik değeri: GP/GP+YP

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 14'ü kadın, 36'sı erkekti. Çalışma grubunda yaş ortalaması 63,24±12 olarak hesaplandı.

Hastaların 18'ine tanı, 11'ine evreleme, 13'üne tedaviye yanıt, 8'inde yeniden evreleme endikasyonları ile PET/BT çekimleri yapıldı. Hastaların tetkik öncesi açlık kan glukoz değerleri ortalama 104,6 mg/dl (66-175 mg/dl) idi. Hastaların primer tanılarına göre dağılımları grafik 1'de özetlenmiştir.



Grafik 1: Sürrenal bez lezyonu saptanan hastaların primer tanı dağılımları

Hastaları onkolojik PET/BT çekimi isteği ile gönderen kliniklerin başında tıbbi onkoloji ve göğüs hastalıkları klinikleri gelmekteydi. Bu kliniklerin dağılımı tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5: Sürrenal bez lezyonu saptanan olguları PET/BT görüntüleme için gönderen klinikler

İç Hastalıkları	4
Tıbbi Onkoloji	15
Gastroenteroloji	2
Hematoloji	1
Göğüs Hastalıkları	15
Göğüs Cerrahisi	1
Genel Cerrahi	5
Radyasyon Onkolojisi	3
Üroloji	2
Kulak Burun Boğaz	1
Ortopedi	1

Çalışma grubumuzdaki 50 hastaya, takip çekimleri ile birlikte toplam 124 adet PET/BT çekimi yapıldı. Elli hastanın 17'sinde bilateral lezyon varlığı nedeniyle toplam 67 lezyon çalışmaya dahil edildi.

Histopatolojik inceleme veya takip görüntüleme bulgularına dayanarak Lezyonların 38'i (%43,3) primer malignite metastazı veya infiltrasyonu gibi malign lezyonlar, 29'u (%56,7) ise benign sürrenal lezyonlar ile uyumlu olarak değerlendirildi. Bilateral sürrenal lezyon olan 17 hastadan 6'sı bilateral benign lezyon iken 11'i bilateral malign lezyondur. Bilateral lezyon görülme oranı metastatik hastalarda 11/27 iken, benign lezyona sahip olgularda 6/23 idi.

Lezyon lokalizasyonuna göre benign malign ayırımı Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6: Lezyon lokalizasyonu

Sağ sürrenal (n:30)		Sol sürrenal (n:37)	
Benign	Malign	Benign	Malign
10	20	19	18

Metastaik sürrenal lezyonu olan hastalardan 4 hastada yalnız sürrenal metastazı vardı, diğer hastarda ek metastatik odaklar da mevcuttu.

Çalışma grubumuzda 4 hasta histopatolojik yöntem ile tanı aldı. Bu olgulara ait nihai tanılar ve detaylı bilgi tablo 7’de verilmektedir. Çalışma grubumuzdaki hastalardan birinde klinik, I-123 MIBG sintigrafisi ve MR görüntüleme ile de desteklenen feokromasitoma saptandı.

Tablo 7: Histopatolojik tanı konan vakaların PET/BT bulguları

Tanı	Bilateralite	Boyut (cm)	SUVmax	Karaciğer SUVmax	Lezyon SUVmax/ KC SUVmax
Malign melanom metastazı	-	1,6	24,0	4,2	5,7
Renal cell Ca metastazı	-	3,3	6,0	3,7	1,6
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	+	Sağ:6,8 Sol:5,8	Sağ:40,2 Sol:30,6	3,5	Sağ:11,4 Sol:8,7
Kortikal nodüler hiperplazi	-	1,5	4,7	3,0	1,5

4.1. Lezyon boyutu

Tüm çalışma grubu incelendiğinde; lezyon boyutu ortalama $2,59\pm1,59$ cm (1cm - 7,7cm) olarak hesaplandı. Malign lezyonlar için boyut ortalaması $2,96\pm1,87$ cm (1cm – 7,7cm), benign lezyonlar için $2,1\pm0,97$ cm (1cm – 5,3 cm) idi. Benign malignlezyonların ayırımında boyut farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Mann-Whitney U testi $P=0,1$).

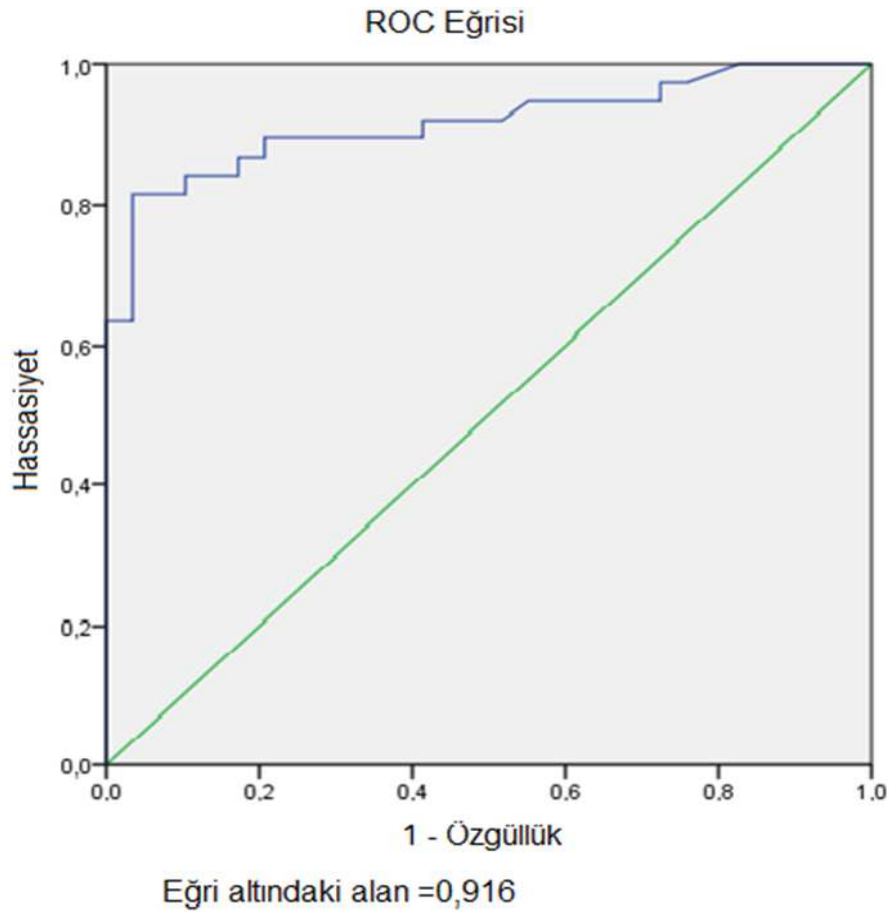
4.2. Lezyon SUVmax değerleri

Tüm lezyonların SUVmax değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri $9,64\pm11,63$ olarak hesaplandı. Malign lezyonların SUVmax ortalaması $14,67\pm13,44$ (2,2 - 56,5) iken, benign lezyonların SUVmax

ortalaması ise $3,09 \pm 1,15$ (1,2 - 6,7) olarak saptandı. Benign ve malign lezyonlara ait SUVmax değerleri arasındaki farkın Mann Whitney U testi ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P=0.000$).

Lezyonların SUVmax değerleri ROC analizi ile incelendiğinde; benign ve malign lezyonları en iyi ayırt edebilecek eşik değer 3,65 olarak hesaplandı. Bu eşik değeri kullanılarak yapılan hesaplamada; F18-FDG PET görüntülerine dayanan değerlendirmede hassasiyet %89,4 (34/38), özgüllük %79,3 (23/29), pozitif belirleyicilik değeri %85 (34/40), negatif belirleyicilik değeri %85,1 (23/27) olarak hesaplandı.

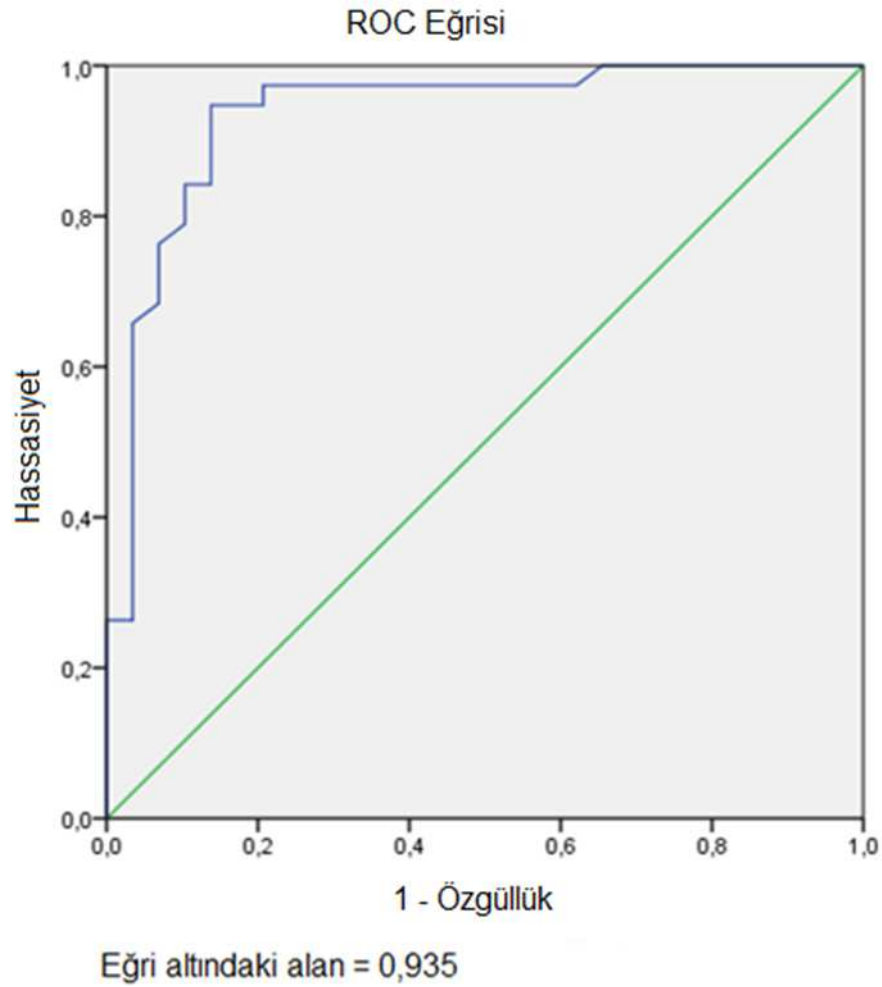
Çalışmada ROC analizinde özgüllüğün daha yüksek düzeyde olduğu SUVmax eşik değeri 4,8 kabul edildiğinde; hassasiyet %81,5 (31/38), özgüllük %93,1 (27/29), pozitif belirleyicilik değeri %93,9 (31/33), negatif belirleyicilik değeri %79,4 (27/34) olarak değişkenlik gösterdi.



Şekil 8: Sürrenal lezyonların SUVmax verileri ile elde edilen ROC analiz eğrisi

4.3. Lezyon atenüasyon değeri

Tüm lezyonların atenuasyon değerlerinin ortalaması $17,91 \text{ HU} \pm 20,44$ ($-29 \text{ HU} - 57 \text{ HU}$) idi. Benign lezyonların atenüasyon değeri ortalaması $0,14 \text{ HU} \pm 14,29$ ($-29 \text{ HU} - 40 \text{ HU}$), malign lezyonların ise $31,26 \text{ HU} \pm 12,97$ ($-4 \text{ HU} - 57 \text{ HU}$) olarak hesaplandı. T testi ile benign malign lezyon grupları ayırımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P=0,000$). Lezyonların atenüasyon değerleri için ROC analizi yapıldığında, benign malign ayırımında sınır değer $13,2 \text{ HU}$ olarak kabul edilirse BT'nin hassasiyeti % 94,7 (36/38), özgülüğü % 86,2 (25/29), pozitif belirleyicilik değeri %90 (36/40), negatif belirleyicilik değeri %92,5 (25/27) olarak saptandı.



Şekil 9: Sürrenal lezyonların atenüasyon değerleri ile elde edilen ROC analiz eğrisi

4.3.1. Lipidden fakir adenomlar

Çalışmamızda atenüasyon değeri 13,2 HU'dan büyük olan ve takip çalışmaları ile benign lezyon tanısı almış 5 lezyon lipidden fakir adenom lezyonu olarak kabul edildi. F18FDG PET görüntülerinin bu lezyonları değerlendirmekteki başarısı, SUVmax eşik değeri 3,65 olarak alınarak değerlendirildiğinde; 4/5 olguda doğru tanıya ulaşıldığı, 1/5 olguda ise yüksek SUVmax değeri nedeniyle yanlış pozitif sonuç alındığı görüldü.

Lezyonun metabolik aktivitesini ve dansitesini birlikte değerlendirme imkanı veren PET/BT çalışmasında her iki parametre birlikte kullanılarak, SUVmax >3,65 ve atenüasyon değeri >13,2 HU olan lezyonlar malign kabul edildiğinde PET/BT'nin hassasiyet %86,8 (33/38), özgüllük %96,5 (28/29), pozitif belirleyicilik değeri %97 (33/34), negatif belirleyicilik değeri %84,8 (27/33) olarak hesaplandı. PET/BT'de yalancı pozitif sonuca neden olan tek hasta feokromastoma hastasıydı. Yalancı negatif tanı alan 5 lezyon incelendiğinde; birisinin atenüasyon değeri düşük olan metastatik lezyon olduğu, diğer 4 olguda ise SUVmax değerlerinin düşük olmasının yalancı negatifliğe neden olduğu görülmüştür.

Hassasiyet değerinde yaklaşık %10 oranında bir düşüş ile özgüllüğü daha yüksek bir değerlendirme imkanı veren eşik SUVmax değeri 4,8 olarak kullanıldığında ve SUVmax değeri >4,8 ve atenüasyon değeri >13,2HU olan olgular malign kabul edildiğinde PET/BT'nin başarısına bakacak olursak hassasiyet % 78,9 (30/38), özgüllük % 96,5 (28/29), pozitif belirleyicilik değer %96,7 (30/31), negatif belirleyicilik değer % 77,7 (28/36) olarak hesaplandı. Bu durumda tek yalancı pozitif vaka feokromasitomaydı.

Tablo 8: Sürrenal lezyon bulguları

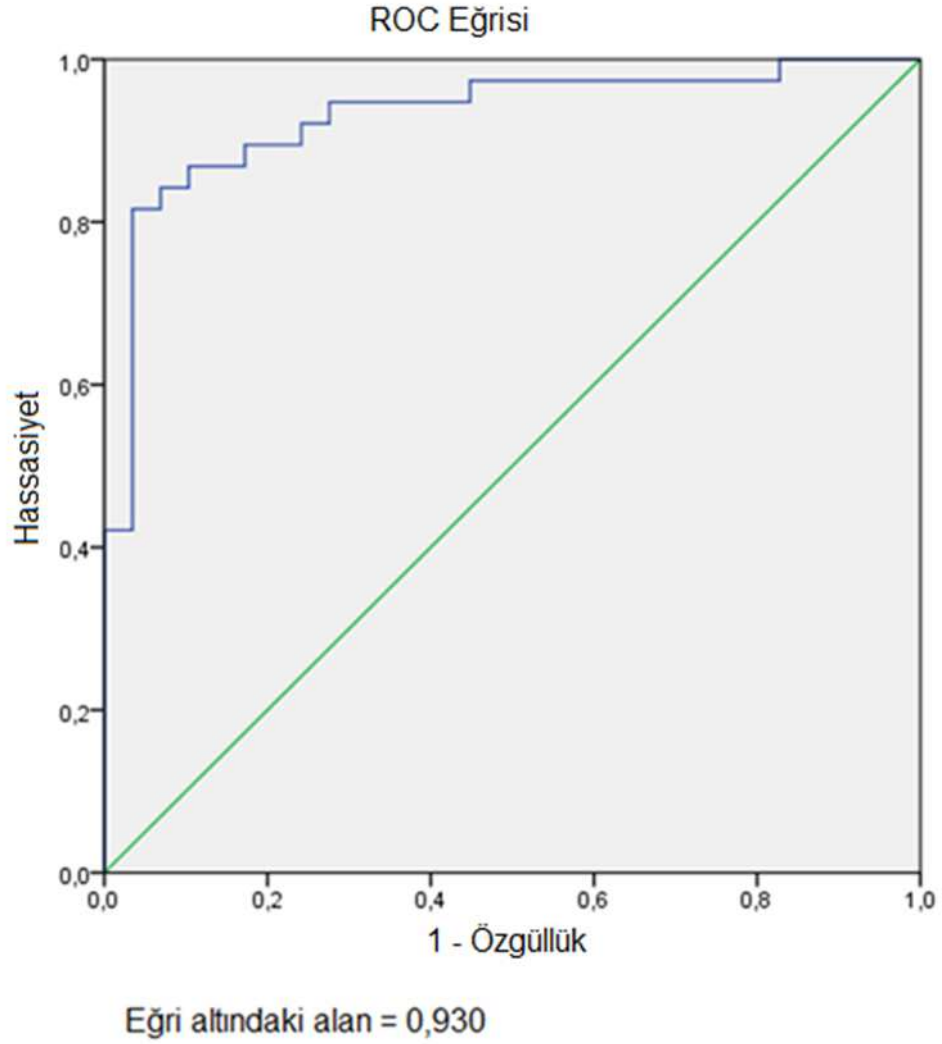
Lezyonlar ve sayıları	Boyut (cm)	SUVmax	Atenüasyon değeri (HU)	Lezyon SUVmax/ KC SUVmax	Lezyon SUVmax/ karşı sürrenal SUVmax (n:32)
Tüm lezyonlar (n:67)	2,59±1,59 (1-7,7)	9,66±11,63 (1,2-56,5)	17,91±20,44 (-29-57)	3,60±6,27 (0,28-0,36)	2,50±12,63 (-29-0,7)
Malign (n:38)	2,96±1,87 (1-7,7)	14,67±13,44 (2,2-56,5)	31,26±12,97 (-4-57)	5,61±7,78 (0,68-0,36)	3,84±3,01 (1,61-12,63)
Benign (n:29)	2,10±0,97 (1-5,3)	3,09±1,15 (1,2-6,7)	0,41±14,29 (-29-40)	0,97±0,48 (0,28-2,91)	1,31±0,29 (0,7-1,77)

4.4. Lezyonlarının SUVmax değerinin karaciğer ve karşı sürrenal bez SUVmax değerleri ile kıyaslanarak değerlendirilmesi

Lezyon SUVmax/ karaciğer SUVmax oranının benign ve malign lezyon ayırımıdaki yeri incelendiğinde; malign lezyonlarda bu oranın istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu (T testi, $P=0,001$) görüldü. Bu oran kullanılarak ROC analizi yapıldığında, benign/malign lezyon ayırımını en uygun şekilde yapabilecek oranın 1,39 olduğu saptandı. Eşik değeri 1,39 olarak kabul edildiğinde hassasiyet % 86,8 (33/38) özgüllük %89,7 (26/29), pozitif belirleyicilik değeri %91,6 (33/36), negatif belirleyicilik değeri % 83,8 (26/31) olarak hesaplandı.

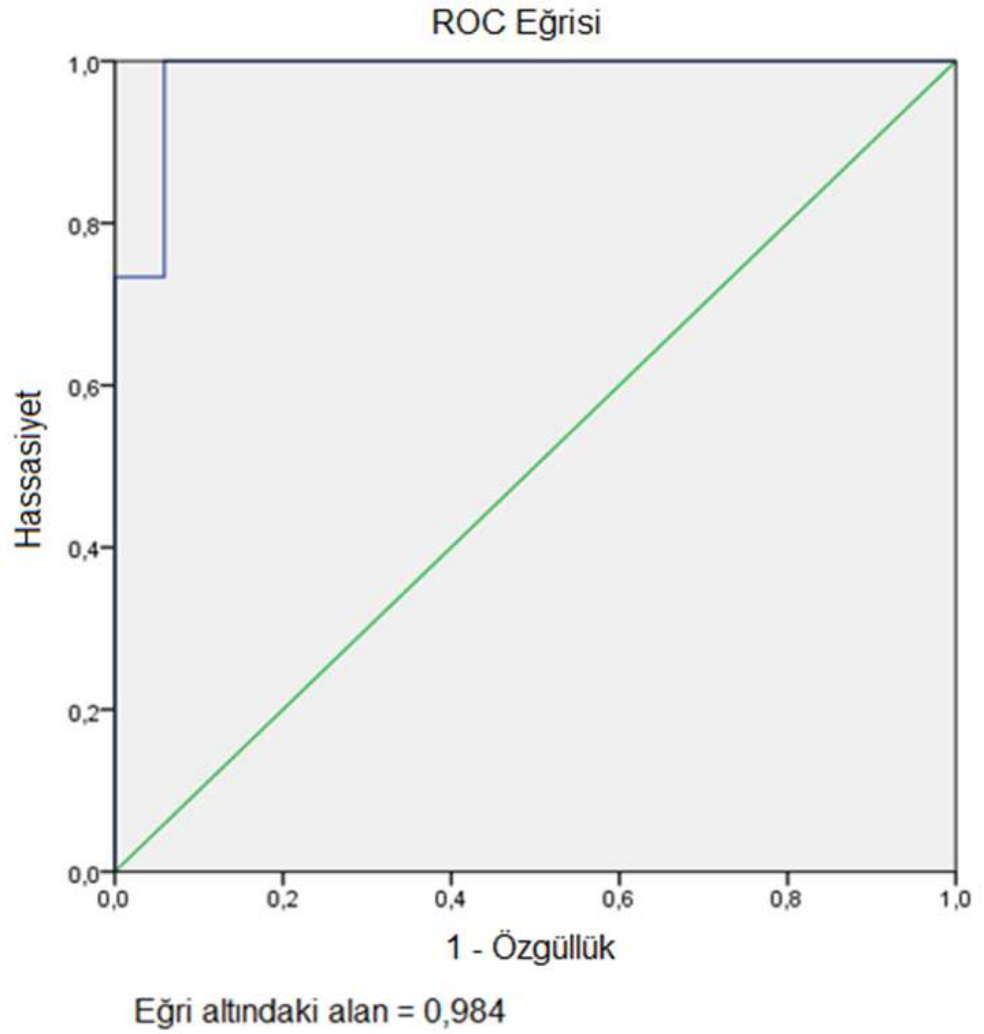
Lezyon SUVmax değerinin karaciğer SUVmax değerinden büyük olması (lezyon SUVmax/karaciğer SUVmax > 1) malignite lehine değerlendirilecek olursa; hassasiyet %94,7 (36/38), özgüllük %68,9 (20/29),

pozitif belirleyicilik değeri %80 (36/45), negatif belirleyicilik değeri %90,9 (20/22) saptandı.



Şekil 10: Lezyon SUVmax/karaciğer SUVmax oranı için ROC analizi

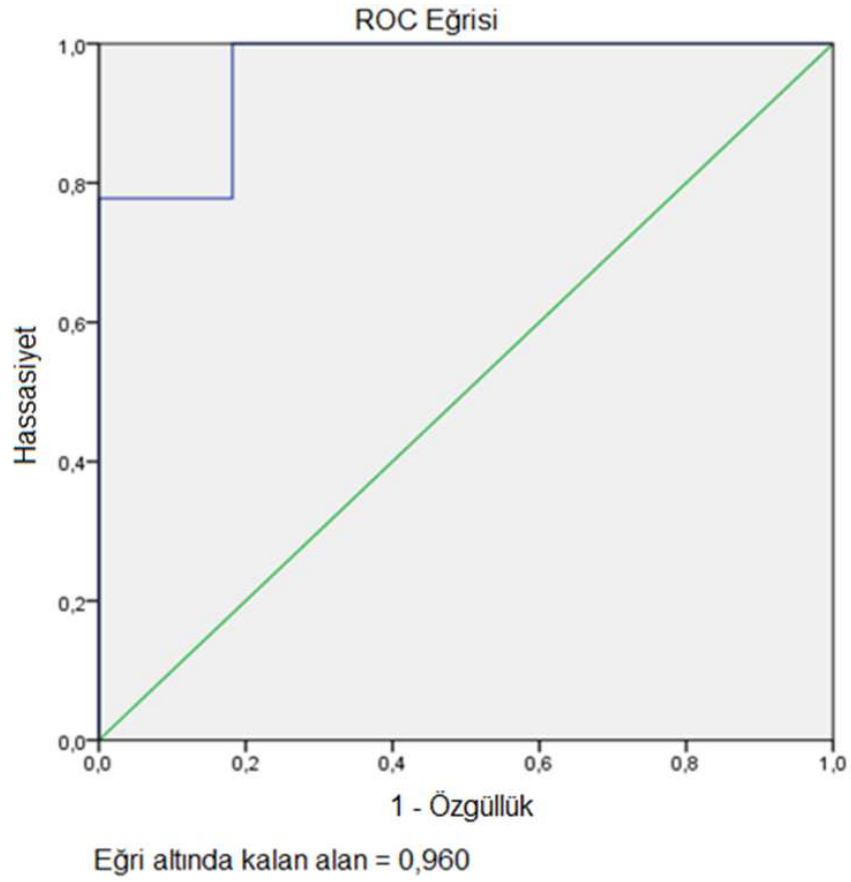
Lezyon SUVmax değerinin karşı sürrenal SUVmax değerine oranının benign/malign ayırımına katkısı incelendiğinde; 50 hastadan 17'sinin bilateral lezyona sahip olması ve 1 hastanın unilateral sürrenalektomili olması nedeniyle 32 lezyon için bu oran değerlendirmeye alınabildi. Alınan lezyonlar incelendiğinde fark istatistiksel olarak anlamıydı (Mann Whitney U testi, $P=0,000$). Bu oran için ROC analizi yapıldığında 1,59 oranı benign/malign ayırımı için eşik değeri kabul edildiğinde hassasiyet %100 (15/15) özgüllük %94,1 (16/17), pozitif belirleyicilik değeri %93,7(15/16), negatif belirleyicilik değeri %100 (16/16) saptandı.



Şekil 11: Lezyon SUVmax/karşı sürrenal bez SUVmax oranı için ROC analizi

4.5. Bir buçuk cm'den küçük lezyonların değerlendirilmesi

Bir buçuk cm'den küçük lezyonların verileri ayrı bir grup olarak değerlendirildiğinde 9 lezyon malign, 11 lezyon benigni. Çalışmamız verilerinden elde edilen eşik SUVmax değeri olan 3,65'i kullanarak; hassasiyet %100 (9/9), özgüllük %81,8 (8/11), pozitif belirleyicilik değeri %81,8 (9/11), negatif belirleyicilik değeri %100 (9/9) olarak saptandı.



Şekil 12: 1,5cm'den küçük boyutlu sürrenal bez lezyonlarının SUVmax değerlerinin ROC analizi

Tablo 9: ROC analiz sonuçları (*Eğri altı alan istatistiksel olarak ROC analizinin güvenilirlik değerini göstermekte olup bu değer 1'e yakınlığı güvenilirlik derecesini arttırmaktadır.)

	SUVmax	HU	Lezyon/KC SUVmax	Lezyon/karşı sürrenal SUVmax
Eşik değer	3,65	13,20	1,39	1,59
Hassasiyet	%89,4	%94,7	%86,8	%100
Özgüllük	%79,3	%86,2	%89,7	%94,1
Pozitif belirleyicilik değeri	%85	%90	%91,6	%93,7
Negatif belirleyicilik değeri	%85,1	%92,5	%83,8	%100
Eğri altı alan*	0,916	0,935	0,930	0,984

4.6. Diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçları

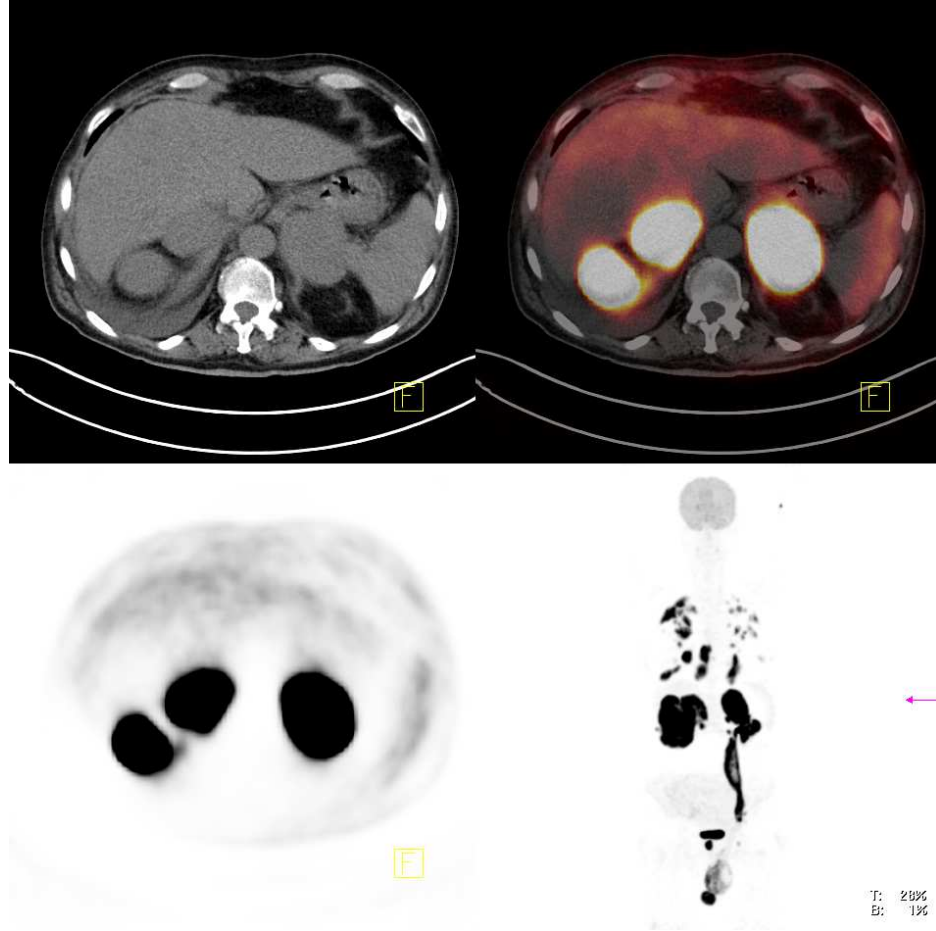
11 hastadaki 16 sürrenal lezyonun MR görüntülemesi yapılmıştı. Lezyonlardan 9'u malign, 7'si benign olarak yorumlanmıştı. Bu lezyonların 1 tanesi dışında diğ r hastalarda uyumlu sonuçlara varıldı. Bu olgu düşük dansiteye sahip olması nedeniyle MR görüntülemede adenom lehine yorumlanan metastatik bir olgu idi. PET/BT'de SUVmax değeri 6,5, atenüasyon değeri -4 HU olarak saptandı. MR yapılan hastalarda MR'ın duyarlılık %90, özgüllük %100, pozitif belirleyicilik değeri %100, negatif belirleyicilik değerleri %85,7 olarak hesaplandı.

Çalışma grubumuzda PET/BT  ekimi  ncesi BT yapılan olgu sayısı 26 idi. Bu hastalardan 24' nde  ekim IV kontrastlı yapılmakla birlikte sürrenal bez protokolüne uygun çekim yapılmamıştı. Yirmi altı hastada saptanan toplam 32 lezyonun 6'sı için yorum yapılmayıp MR önerilirken, 26 lezyondan iki tanesinin yanlış pozitif tanı aldığı görüldü. Sonografik olarak değerlendirilen 3 olguda toplam 4 lezyon saptandı. Lezyon boyutları 2,5 ile 6 cm arasında değişmekteydi (ortalaması 4,1 1,6 cm). Bu lezyonlardan en küçüğü benign diğ rleri maligndi. USG ile saptanan bilateral lezyon doğru şekilde lenfoma infiltrasyonu lehine yorumlanmıştı. Diğ rler lezyon için ileri yorum yapılmamıştı.

Feokromasitoma tanılı hasta I-123 MIBG sintigrafisi yapılan tek olgu idi. Biri adenom tanılı 3 hastaya In111-octreotid sintigrafisi yapılmış ve hiçbirinde patolojik tutulum izlenmemişti.

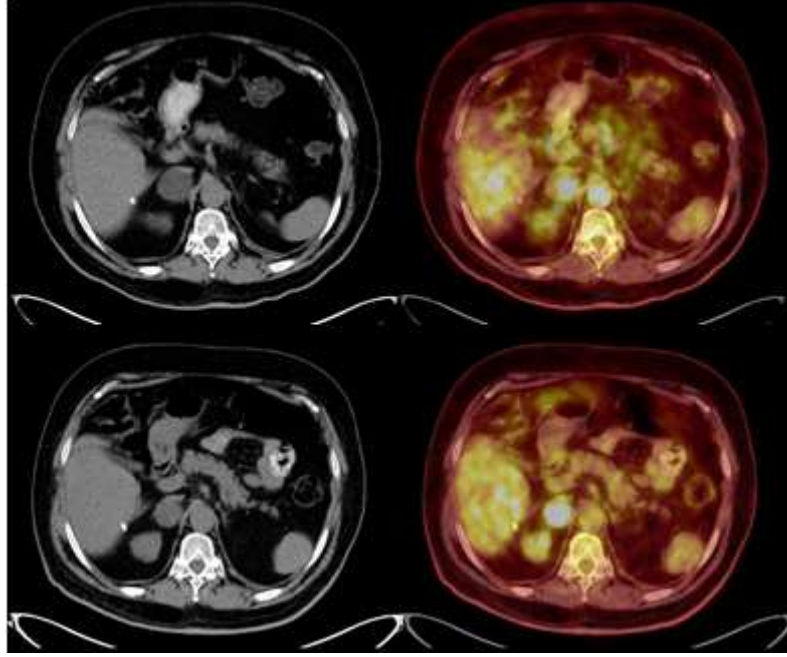
5. ÖRNEK OLGULAR

Olgu 1



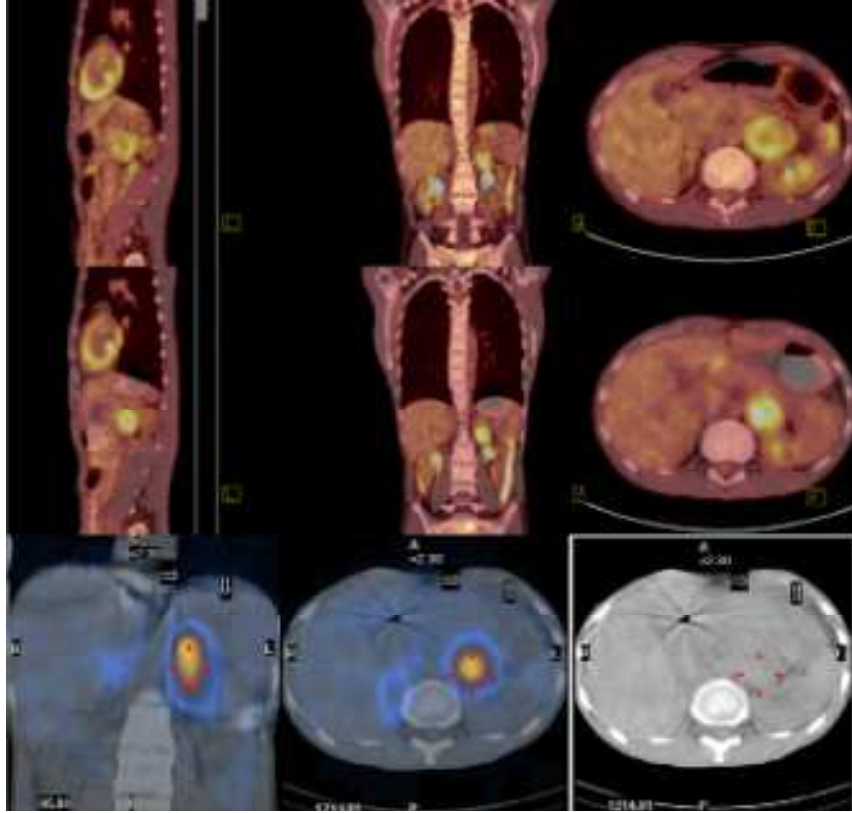
Olgu 1: 65 yaşında erkek hasta sol orşiektomi sonrası lenfoma tanısı alarak üroloji kliniğinden evreleme amacıyla PET/BT çekimi istenmişti. Resimde olgunun BT, PET/BT füzyon, PET ve MIP imajları görülmektedir. PET/BT görüntülerinde; servikal, torakal ve abdomino-pelvik lenf nodları, her iki akciğer, plevra ve ürogenital yapılar yanı sıra her iki sürrenal bezde lenfoma tutulumu ile uyumlu yoğun hipermetabolik görünüm mevcuttur.

Olgu 2



Olgu:2 67 yaşında erkek hastaya kolon Ca nedeniyle PET/BT çekimi yapılmıştır. BT ve PET/BT füzyon görüntüleri resimde görülmektedir (üstte). Karaciğer metastazı olan olguda sağ sürrenal bezde izlenen 3.8 cm boyutlu metastatik lezyonun SUVmax değeri 6.5 (Karaciğer SUVmax:5.7), atenüasyon değeri -4 HU olarak saptanmıştı. Bir yıl sonraki (alt sıra) takip PET/BT görüntülerinde lezyonun SUVmax değeri belirgin şekilde yükselerek 10.5 (Karaciğer SUVmax:4.9) olarak saptanmış ve olgu metastaz olarak değerlendirilmiştir. Olguya ait MR ve BT raporlarında, lezyon düşük atenüasyon değerleri nedeniyle insidental adenom lehine değerlendirildiği görülmektedir.

Olgu 3



Olgu 3: 24 yaşında erkek hastada akciğerde saptanan kitlenin metabolik karakterizasyonu amacıyla PET/BT çekimi yapılmıştı. Karaciğer ve kemik metastazı da olan olgunun ilk PET/BT görüntülerinde (orta sıra) sol sürrenal bezde 3,8 cm boyutlu SUVmax değeri 6,7 olan metastaz düşündüren, sağda ise 1,3 cm boyutlu FDG tutulumu göstermeyen SUVmax değeri 1,9 olan lezyon benign olarak değerlendirilmişti. 1,5 yıl sonra ki PET/BT görüntülerinde (üstte) sol sürrenal bezde progresyon dikkati çekmişti. Olgunun MIBG sintigrafisi (en altta) ile de sol sürrenal bezdeki lezyon feokromasitoma olarak değerlendirildi.

6. TARTIŞMA

Otopsi serileri ile yapılan çalışmalar incelendiğinde literatürdeki 71206 olguyu kapsayan çalışmada sürrenal kitle saptanma sıklığı % 1- 8,7 arasında rapor edilmektedir (86). Görüntüleme yöntemlerindeki gelişme ve daha sık kullanılır hale gelmeleri sürrenal kitle saptanma oranını artırmaktadır. Malignite öyküsü bilinen olgularla yapılan çalışmalarda insidental saptanan sürrenal bez lezyonların metastaz olma oranı % 45 ile % 73 arasında bildirilmektedir (87,88). Malignite öyküsü olmayan olgularda ise saptanmış sürrenal bez lezyonunun malign olma olasılığı %0-20 dolayındadır. Tanımlanan iki hasta grubunda malign olma olasılığının çok farklı oluşu, farklı yaklaşımları gerektirmektedir. National Institutes of Health (NIH) tarafından 2002 yılında yayınlanan konsensus çalışmasında önceden malignite öyküsü olmayan grupta, 6 cm boyutu aşmış lezyonlarda primer adrenal tümör olasılığının yüksek oluşu nedeniyle doğrudan cerrahi ile yöntem ile çıkarılması benimsenirken, 4 cm'den küçük lezyonlarda öncelikle lezyonun işlevselliğinin araştırılması ve bu araştırmanın 4 yıl boyunca yılda bir tekrarlanması, BT ile yapılan değerlendirmede atenüasyon katsayısı <10 HU olan olguların öncelikle benign kabul edilmesi ve aralarında 6 ay olan iki tetkikte anlamlı boyut değişikliğinin izlenmemesi durumunun yine benignite lehine değerlendirilmesi görüşü kabul görmüştür. Malignite öyküsü olmayan işlevsel olmayan sürrenal kitle saptanan hastalarda 6-12 aylık takiplerde lezyonda boyutun stabil olması durumunun adenom lehine yorumlanması başka çalışmalarla da desteklenmektedir (89). Malignite öyküsü bulunan olgularda ise sürrenal bezde saptanan lezyonun metastatik veya benign oluşu tedavi şemasında değişikliğe neden olacak ise ayırıcı tanı yapılması gerekli görülmektedir. Hastada başka metastazlar varlığı adrenal metastaz tedavi protokolünü değiştirmeyeceğinden sürrenal bez lezyonunun tanısı gerekli olmamaktadır (90). Histopatolojik tanı lezyonun değerlendirilmesinde altın standarttır. Bununla birlikte, biyopsinin invaziv olması, çeşitli komplikasyonların gelişebilmesi ve iğne biopsilerinde ilk uygulamada %14-50 oranında yetersiz materyal elde edilmesi gibi nedenler histopatolojik tanının yoğun şekilde kullanımını engellemektedir (91). Histopatolojik tanıdaki

güçlükler görüntüleme yöntemleri ile tanısal yaklaşım yapılması gerekliliğini doğurmaktadır. Günümüzde adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde BT ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (92). Tetkik kontrastlı olarak yapıldığında ve geç çekimlerde mutlak ve görece arınma yüzdeleri kullanıldığında adenomları adenom dışı lezyonlardan ayırmada daha hassas ve özgül hale gelmektedir (93,94). Ancak kontrastlı tetkik sürrenal beze yönelik özel bir protokol uygulanmasını gerektirmekte ve başka nedenlerle yapılmış BT çalışmaları genellikle bu protokole uygunluk göstermemektedir.

Takipler esnasında lezyon boyutunda anlamlı artış gözlenmesi, kemoterapive radyoterapi sonrası takiplerde adrenal lezyon boyutlarında küçülme saptanması malignite lehine bulgulardır (95).

Boyut değişikliği dışında lezyonun iç yapısının değerlendirilmesi BT'de önemli bir parametredir. Adenomlar genellikle lipid içeriğe sahip olmaları nedeniyle BT'de düşük atenuasyon katsayısına sahiptirler ve önceki çalışmalarda 10HU düzeyindeki atenuasyon değeri eşik kabul edildiğinde benign/malign lezyon ayırımında hassasiyet %71-79, özgüllük %96-98 olarak bildirilmektedir (39, 40, 96, 97, 98).

Çalışmamızda, intravenöz kontrast kullanılmaksızın yaptığımız PET/BT görüntülemelerde, BT'de lezyon dansitesi için ROC analizi ile elde edilen sınır değer olan 13,2 HU kullanıldığında, lezyon dansitesinin malign/benign ayırımında % 94,7'lük hassasiyet ve % 86,2'lik özgüllük düzeyi ile, başarılı şekilde kullanılabileceği görülmektedir. Çalışmamız ile literatürdeki diğer araştırmalar arasında hasta sayısının kısıtlılığı ile açıklanabilecek bazı farklılıklar gözlenmiştir.

Çalışmamızda benign lezyon tanısı almış atenuasyon katsayısı 13,2 HU üzerinde olan ve lipid yönünden fakir adenom olarak değerlendirilen 5 olgu BT ile yanlış pozitif tanı almış grubu oluşturmaktaydı. Bu olgulara PET'in katkısı incelendiğinde; 4 olgunun eşik değerin altında SUVmax değerlerine sahip olduğu ve PET'in tanısal doğruluğu artırdığı görülmüştür. Fonksiyone sürrenal bez lezyonlarının F18-FDG çalışmasında artmış metabolik aktivite göstererek yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği bilinmektedir (99).

Çalışmamızda, lipid yönünden fakir olgu grubunda PET'in yanlış pozitif sonuç verdiği tek olgu, laboratuvar, I123-MIBG çalışması ile feokromasitoma tanısı almış, takip ve radyolojik özellikleri ile benign olduğu sonucuna varılmış feokromasitoma tanılı bir olgudur.

Metastatik lezyonların tipik olarak belirgin lipid içeriği olmayan, yüksek dansiteli lezyonlar olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte literatürde içerisinde metastatik odak gözlenen lipidden zengin bir adenom yanlış negatif olgu olarak tanımlanmıştır (100,101). Hasta grubumuzda da (Olgu:2) takip sonucunda metastatik olarak değerlendirilen ve atenuasyon değeri düşük bir lezyon dikkat çekmektedir.

Bilindiği gibi malign lezyonlar benign lezyonlara oranla daha yüksek metabolik aktiviteye dolayısıyla daha yüksek SUVmax değerlerine sahiptir (102). F18-FDG PET'in adrenal lezyonları değerlendirmekteki başarısını inceleyen, SUVmax değerlerini nicel veya yarı nicel şekilde değerlendirmiş 21 çalışma değerlendirilerek yapılan bir metaanalizde; malign lezyonların ayırımında hassasiyet %97, özgüllük %87 olarak bildirilmektedir (103). Bizim hasta grubumuzda ise eşik değer 3,65 kabul edildiğinde PET/BT'nin hassasiyeti %89,4, özgüllüğü %79,3 olarak hesaplanmaktadır. Feokromasitoma hormon aktif bir lezyon olup pek çok çalışmada artmış metabolik aktivite gösterebildiği gösterilmiştir (85,104). Çalışmamızda kısıtlı sayıdaki lezyon arasında feokromasitoma, kortikal nodüler hiperplazi olgularının varlığı literatürden daha düşük hassasiyet ve özgüllük değerlerine neden olmuş olabilir.

Değerlendirmede, SUVmax eşik değerlerinin yükseltilmesi bekleneneceği gibi hassasiyeti azaltırken özgüllük değerini düşürecektir. Jana ve arkadaşlarının çalışmasında SUVmax eşik değerleri 3,1, 3,4 ve 5,5 olarak kabul edildiğinde sırasıyla hassasiyet %100, %94, %55, özgüllük %73,3, %86,25, %100 olarak bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda literatürdeki benzer çalışmalara göre kısmen düşük kalan özgüllüğü artıracak şekilde SUVmax eşik değeri 4,8'e yükseltildiğinde hassasiyet %81,5, özgüllük %93,1, pozitif belirleyicilik değeri %93,9, negatif belirleyicilik değeri %79,4

olarak hesaplanmaktadır. Beklendiği gibi özgüllük değerinde belirgin artış gözlenirken hassasiyet için yaklaşık %8 dolayında bir kayıp görülmektedir. Olgu sayımızın kısıtlılığı göz önüne alındığında, değerlendirilen lezyon sayısının artırılarak ideal eşik değerin saptanmasına yönelik ileri çalışmaların faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anatomik görüntüleme yöntemlerinde sürrenal bezde saptanan lezyonların yorumlanmasında boyut bir parametre olarak kullanılmaktadır (106).Literatürde insidentalomalarda 4 cm üzeri lezyonların daha çok primer ya da metastatik malign lezyonu düşündürmesi gerektiğini belirten çalışmalar vardır (107,108).

Bununla birlikte sürrenal bezin primer maligniteleri ile metastatik lezyonları arasında boyutsal farklılık da olduğu ve metastatik lezyonların genellikle 3 cm boyutu aşmayacak boyutlarda karşımıza çıktığı da bildirilmektedir. Bu bilgi ışığında metastaz taraması yapılan olgularda benign ve metastatik lezyonların ayırdedilmesinde boyutun tek başına geçerli bir değerlendirme kriteri olamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır (81). Sürrenal bez dışı primer maligniteli olgulardan oluşan çalışma grubumuzda benign ve malign lezyonların boyut ortalamasında bir farklılık izlenmekle birlikte bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bulgumuz literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumludur (109).

Atenüasyon değeri ve SUVmax değeri kombine edilerek elde edilen veriler değerlendirildiğinde literatürde Lee ve arkadaşlarının yaptığı derlemede PET/BT'nin yalnız PET'e göre özgüllüğünün daha yüksek olduğu belirtilmektedir (110).Bizim çalışma grubumuzda da yalnız PET ile kıyaslandığında PET/BT'nin hassasiyetinde %2 civarında bir düşüş ve literatür ile uyumlu olarak özgüllükte %16'lık artış gözlenmiştir.

Literatürde sürrenal bez lezyonlarının değerlendirilmesinde F18-FDG PET'in yerini inceleyen çalışmalar gözden geçirildiğinde, karaciğer SUVmax oranı ile sürrenal bezdeki lezyonu kıyaslamamanın önemli bir parametre oluşturacağı görülmektedir (111). Lee ve arkadaşları karaciğeri aşan

SUVmax değerlerinin sürrenal lezyonlarında malignite lehine değerlendirilmesi yönünde fikir oluşturmışlardır (112).

Çalışma grubumuzda sürrenal lezyon SUVmax'ının karaciğer SUVmax'ını aşması halinde yanilezyon SUVmax/karaciğer SUVmax > 1 olduğunda lezyon malign kabul edilecek olursa hassasiyet %94,7, özgüllük %68,9, pozitif belirleyicilik değeri %80, negatif belirleyicilik değeri %90,9 olarak hesaplanmaktadır. ROC analizi sonucunda çalışmamızda lezyon SUVmax/karaciğer SUVmax oranına ait malign ve benign lezyonları ayırmakta en uygun eşik değerin 1,39 olduğu görülmektedir. Bu oran eşik değeri olarak alındığında hassasiyet ve negatif belirleyicilik değeri hafif şekilde düşerken özgüllük ve pozitif belirleyicilik değerinin daha yüksek değerlere ulaştığı görülmektedir (hassasiyet: % 86,8, özgüllük: %89, pozitif belirleyicilik değeri: %91,6, negatif belirleyicilik değeri % 83,8).

Çalışmamızda lezyon SUVmax değerinin karşı sürrenal bez SUVmax değerine oranının malign/benign ayırımındaki yeri araştırılmıştır. Eşik değeri olarak 1,59 kabul edildiğinde hassasiyet %100, özgüllük %94,1, pozitif belirleyicilik değeri %93,7, negatif belirleyicilik değeri %100, eğri altı alan 0,984 olarak bulunmuştur. Bu değerler diğer parametreler kullanılarak yapılan değerlendirmeler ile kıyaslandığında en başarılı parametre olarak görülmektedir. Bu oranın lezyon karakterizasyonunda kullanımının benign malign lezyon ayırımında fayda sağlayabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, ön planda, mutlak sonuçlar bildirmek için hasta sayısının az oluşu sıralanabilir. Kısıtlı hasta gruplarında nadir görülen ve yanlış pozitif ya da negatif sonuçlara neden olan patolojilerin denk geliş literatürden belirgin değişik sonuçlar doğurabilmektedir. Diğer bir kısıtlılık ise, tüm olguların histopatolojik tanı gibi bir altın standart eşliğinde değerlendirilememiş olmasıdır. Ancak çalışmamız içinde belirtildiği gibi sürrenal lezyonlu olgularda cerrahi olası komplikasyonlar ve zorluklar nedeniyle sık başvuru bir yaklaşım olamamakta ve görüntüleme yöntemleri ve takip genellikle tanı için kullanılmaktadır.

Sonuç olarak; PET/BT çalıřmasında sűrrenal bez lezyonlarını deęerlendirmede SUVmax, atenűasyon deęeri, lezyon SUVmax deęerinin karacięer SUVmax deęerine oranı benign malign lezyonların ayırımı için hassas ve zgűl sonuçlar vermektedir. PET/BT deęerlendirmede SUVmax ve atenűasyon deęerinin birlikte kullanımı tetkikin zgűllűęűnű arttırmaktadır. SUVmax deęerini karacięer ile kıyaslarken 1,39 eřik deęerinin kullanılması zgűllűęűn artmasını saęlayacaktır. Çalıřmamızda literatűrden farklı olarak karřı sűrrenal bez ile kıyaslamanın ve benign malign ayırımında 1,59 eřik deęerinin kullanılmasının klinik yararlılıęı olabileceęini dűřűndűren bulgular elde edilmiřtir. Lezyon boyutu benign patolojiler ile metastatik lezyonları ayırdetmekte anlamlı bir parametre olarak bulunmamıřtır.

7. ÖZET

Giriş: Onkolojik hasta grubunda yapılan görüntüleme çalışmalarında sürrenal bezlerde lezyon saptanma oranı %4,3 olarak bildirilmektedir. Sürrenal beze yönelik ilk basamak değerlendirme ağırlıklı olarak BT ile yapılmaktadır. Son yıllarda, anatomik ve fonksiyonel bilgiyi biraraya getirerek kullanım alanı giderek genişleyen F-18 FDG PET/BT yöntemi onkolojik görüntülemede önemli katkılar sağlamaktadır. Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında onkolojik PET/BT çekimi yapılan ve sürrenal bez lezyonu saptanan hastaların lezyon karakterizasyonunda PET/BT'nin yerini araştırmak amaçlandı.

Materyal ve Metod: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 1 Şubat 2012 – 31 Ocak 2013 tarihleri arasında onkolojik F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılan hastalar incelenerek sürrenal bezde 1cm'den büyük lezyon rapor edilen, histopatolojik olarak tanı alan veya takip görüntüleme yapılan vakalar çalışmaya dahil edildi. Elli hastada gözlenen toplam 67 sürrenal lezyon çalışmaya alınarak bulgular retrospektif olarak incelendi. Lezyonlara ait nihai tanı histopatolojik değerlendirme veya görüntüleme yöntemleri ile yapılan takip ile konuldu.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 14'ü kadın, 36'sı erkekti. Çalışma grubunda yaş ortalaması $63,24 \pm 12$ olarak hesaplandı. Hastaların 18'ine tanı, 11'ine evreleme, 13'üne tedaviye yanıt, 8'inde yeniden evreleme endikasyonları ile PET/BT çekimleri yapıldı. Lezyonların 38'i (%43,3) primer malignite metastazı veya infiltrasyonu gibi malign lezyonlar, 29'u (%56,7) ise benign sürrenal lezyonlar ile uyumlu olarak değerlendirildi. Benign malign lezyonlar için boyut, SUVmax, atenüasyon değeri, lezyon SUVmax/karaciğer SUVmax ve lezyon SUVmax/ karşı sürrenal SUVmax oranları için istatistiksel anlamlılık araştırıldı. Malign lezyonlar için boyut ortalaması $2,96 \pm 1,87$ cm, benign lezyonlar için $2,1 \pm 0,97$ cm'di. Benign malign lezyonların ayrımında boyut farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,1$). SUVmax değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri $9,64 \pm 11,63$ olarak hesaplandı. Malign lezyonların SUVmax ortalaması $14,67 \pm 13,44$ iken, benign

lezyonların SUVmax ortalaması ise $3,09 \pm 1,15$ saptandı. Benign ve malign lezyonlara ait SUVmax değerleri arasındaki farkın Mann Whitney U testi ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P=0.000$). Lezyonların SUVmax değerleri ROC analizi ile incelendiğinde; benign ve malign lezyon ayrımı için en uygun eşik değeri 3,65 olarak hesaplandı. Bu eşik değeri ile F18-FDG PET görüntülerine dayanan değerlendirmenin hassasiyeti %89,4, özgüllüğü %79,3, pozitif belirleyicilik değeri %85, negatif belirleyicilik değeri %85,1 bulundu. Lezyonların atenüasyon değerleri için ROC analizi yapıldığında benign malign ayrımında sınır değeri 13,2 olarak kabul edilirse BT'nin hassasiyeti % 94,7, özgüllüğü % 86,2, pozitif belirleyicilik değeri %90, negatif belirleyicilik değeri %92,5 olarak saptandı. Lezyon SUVmax/ karaciğer SUVmax oranının benign ve malign lezyon ayrımındaki yeri incelendiğinde; malign lezyonlarda bu oranın istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ($P=0,001$) görüldü. Lezyon SUVmax değerinin karaciğer SUVmax değerine oranı için eşik değeri 1.39 olarak kabul edildiğinde hassasiyet % 86,8 özgüllük %89,7, pozitif belirleyicilik değeri %91,6, negatif belirleyicilik değeri % 83,8 olarak hesaplandı. Lezyon SUVmax değerinin karşı sürrenal SUVmax değerine oranının benign ve malign ayırımına katkısı incelendiğinde; fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Mann Whitney U testi, $P=0,000$). Bu oran için ROC analizi yapıldığında 1,59 oranı benign ve malign lezyon ayrımı için eşik değeri kabul edildiğinde hassasiyet %100, özgüllük %94,1, pozitif belirleyicilik değeri %93,7, negatif belirleyicilik değeri %100 olarak saptandı.

Lezyonun metabolik aktivitesini ve dansitesini birlikte değerlendirme imkanı veren PET/BT çalışmasında her iki parametre birlikte kullanılarak, SUVmax $>3,6$ ve atenüasyon değeri $>13,2$ HU olan lezyonlar malign kabul edildiğinde PET/BT'nin hassasiyet %86,8, özgüllük %96,5, pozitif belirleyicilik değeri %97, negatif belirleyicilik değeri %84,8 olarak hesaplandı.

Sonuç: PET/BT çalışmasında sürrenal bez lezyonlarını değerlendirmede SUVmax, atenüasyon değeri, lezyon SUVmax değerinin karaciğer SUVmax değerine oranı benign malign lezyonların ayrımı için hassas ve özgül sonuçlar vermektedir. PET/BT değerlendirmede SUVmax ve atenüasyon

değerinin birlikte kullanımı tetkikin özgüllüğünü arttırmaktadır. SUV max değerinin karaciğer ile kıyaslarken 1,39 eşik değerinin kullanılması özgüllüğün artmasını sağlayacaktır. Çalışmamızda literatürdeki benzer çalışmalardan farklı olarak, karşı sürrenal bez ile yapılan kıyaslamanın, lezyon karakterizasyonuna ek katkı sağlayabileceğini düşündüren bulgular elde edilmiştir.

8. ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF ADRENAL GLAND LESIONS DETECTED BY ONCOLOGICAL F-18 FDG PET/CT

INTRODUCTION: Rate of detecting lesion in the adrenal glands in imaging studies in the group of oncological patients has been reported as 4.3%. First-line evaluation directed to the adrenal gland is usually with computerized tomography (CT). The F-18 FDG PET/CT method with steadily increasing use has added significant contributions in oncological imaging recently as a consequence of its ability to provide both anatomic and functional information. The present study aimed to investigate role of PET/CT in characterizing the lesions in the patients with supra-renal gland lesions detected in oncological PET/CT in Department of Nuclear Medicine of Medical School of Ege University.

MATERIALS AND METHODS: All patients with documented adrenal gland lesion larger than 1 cm in size who underwent F-18 FDG PET/CT in Department of Nuclear Medicine of Medical School of Ege University between 1 February 2012 and 31 January 2013 and had histological diagnosis or follow-up imaging were included in the present study. A total of 67 adrenal gland lesions in 50 patients were included in the present study and retrospectively analyzed. Definitive diagnosis of the lesions was made through histopathological examination or follow-up with imaging methods.

FINDINGS: Of 50 patients included in the present study, 14 were female and 36 were male. Mean age was 63.24 ± 12 years. Eighteen patients underwent to PET/CT screenings for diagnostic purposes, 11 for staging, 13 for determining response to the therapy, and 8 for re-staging indications. Thirty eight (43.3%) of the lesions were considered as malignant lesions such as metastases or infiltrations of the primary malignancies, and 29 (56.7%) were considered to be consistent with benign lesion supra-renal lesions. For benign lesion and malignant lesions, statistical significance was investigated for size, SUVmax, attenuation value, and ratios of lesion SUVmax/liver SUVmas and lesion SUVmax/contralateral adrenal

SUVmax. Mean size was 2.96 ± 1.87 cm for the malignant lesions and 2.1 ± 0.97 cm for the benign ones. It was seen that difference of size was not statistically significant in distinguishing the benign and malignant lesions ($P = 0.1$). Mean and standard deviation values for the SUVmax values were calculated to be 9.64 ± 11.63 . Mean SUVmax was 14.67 ± 13.44 and 3.09 ± 1.15 for the malignant and benign lesions, respectively. With Mann-Whitney U test, it was seen that difference between SUVmax values of the benign and malignant lesions was statistically significant ($P = 0.000$). When SUVmax values of the lesions were examined using ROC analysis, the optimum threshold value for distinguishing the benign and malignant lesions was calculated as 3.65. With this threshold value sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value on the images of F-18 FDG PET/CT were found as 89.4%, 79.3%, 85%, and 85.1%, respectively. When ROC analysis was made for attenuation values of the lesions, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of CT were found to be 94.7%, 86.2%, 90%, and 92.5%, respectively, if threshold value was taken as 13.2 for distinguishing the benign and malignant lesions. When role of ratio of lesion SUVmax/liver SUVmax in distinguishing the benign and malignant lesions was examined, it was observed that this ratio was statistically significant ($P = 0.001$). When the threshold value was taken as 1.39 sensitivity, specificity, positive predictive, and negative predictive value were found as 86.8%, 89.7%, 91.6%, and 83.8% for the ratio of lesion SUVmax/liver SUVmax. When contribution of the ratio of lesion SUVmax/contralateral adrenal SUVmax in distinguishing the benign and malignant lesions was examined, the difference was significant (Mann-Whitney U test, $P = 0.000$). When threshold value was taken as 1.59 in ROC analysis for this ratio sensitivity was 100%, specificity was 94.1%, positive predictive value 93.7%, and negative predictive value was 100%.

Using both parameters in PET/CT investigation allowing simultaneously using metabolic activity and density of the lesion and considering the lesions with SUVmax > 3.6 and attenuation value > 13.2 HU as malignant,

sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of PET/CT were 86.8%, 96.5%, 97%, and 84.8%, respectively.

RESULTS: SUVmax, attenuation value, ratio of lesion SUVmax to liver SUVmax yield sensitive and specific information for distinguishing the benign and malignant lesions in evaluating the adrenal gland in PET/CT examination. It increases specificity to use SUVmax and attenuation values together in PET/CT investigation. Taking the threshold value as 1.39 in comparing SUVmax with the liver will increase specificity. In contrast to similar studies in the literature, the present study obtained results suggesting that the comparison with the contralateral supra-renal gland will provide additional contribution to characterization of the lesion.

9. KAYNAKLAR

1. Vaughan ED Jr, Blumenfeld J D, Pizzo JD, Schichman S J, Sosa R E. The adrenals. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Jr, Wein AJ (editors). In: Campbell's Urology, 8th edition, Philadelphia: WB Saunders, 2002: 3507-3569.
2. Slooten H V, Scheberg A, Smeenk D and Mooleneer A J Morphologic characteristic of benign and malignant adrenocortical tumors. Cancer 55: 766-773, 1985.
3. Wahl RL, Quint LE, Cieslak RD, et al. "Anatometabolic" tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity. J Nucl Med 1993, 34: 1190-1197.
4. Kebebew E, Duh QY (2001) Operative strategies for adrenalectomy. In: Doherty GM, Skogsd B (eds) Surgical endocrinology. Lippincott, Philadelphia, P: 273–288.
5. Miller WL, Tyrrell JB: Adrenal korteks. Endokrinoloji ve Metabolizma, 3. baskı McGraw-Hill, 1995.
6. Arıncı K. Anatomi Güneş Kitabevi 2001, Ankara 3. Baskı S: 352-354.
7. Aktümsek A, Anatomi ve fizyoloji Nobel tıp kitapevleri 2001 S: 108-112 S:186-189.
8. Kumar V, Cotran R, Robbins S L, Robbins Basic Pathology Ed:7.
9. Junqueira L.C. , Carneiro J. , Kelley R.O. Temel Histoloji eighth edition, Çeviri Editörü: Yener Aytekin, Barış Kitabevi 1998, S:86-87, S:387-394.
10. Neville AM, O'Hare MJ; The Human Adrenal Cortex. New York 1982.
11. T.W. Sadler; Langman's Medical Embryology Seventh Edition.
12. Harrison's principles of Internal Medicine 16. Edition 2005 P:2127-2152.
13. Guyton&Hall, Textbook of Medical Physiology 9. Baskı 1996.
14. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji, yirminci baskı Nobel tıp kitapevleri 2002 S:344-368.
15. Temel İç Hastalıkları, Ed:Gürler İliçin, Serhat Ünal, Kadir Biberoğlu, Sema Akalın, Gültekin Süleymanlar, 1996, Güneş Kitabevi S:1719-1760.

16. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998 p:665-728.
17. Nader N. Advances in the management of adrenal tumors. Current Opinion in Oncology 200; 11: 49-53.
18. Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2011 5. Baskı, S:21-29
19. Endokrinoloji Temel ve Klinik Editör: Selahattin Koloğlu 1996 1. Baskı p:531-585.
20. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements Volume 19, Number 2, February 4–6, 2002.
21. Adrenal incidentaloma, Giorgio Arnaldi, Assistant Professor, Marco Boscaro, Professor of Endocrinology, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 26, Issue 4, August 2012, Pages 405–419.
22. http://www.surgwiki.com/wiki/Tumours_of_the_adrenal_gland
23. Prof. Dr. Ertuğrul Taşan: Sürrenal Korteks Hastalıkları.s:13
24. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A, The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. [Review] Endocr. Rev. 19(5):647-72, 1998.
25. Wheeler MH, Haris DA. Diagnosis and management of primary aldosteronism. World Journal of Surgery. 2003;27, p:627-631.
26. İç Hastalıkları (Semiyojji) Ed: Senay Molvalılar, Abdülkadir Kaysı 3. Baskı S:395-398.
27. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF. A comparison of biochemical tests for pheochromosytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24- hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab 1998;132, p:553-558.
28. P.V. Pradeep, MS, DNB, MRCSEd, Anand K. Mishra, MS, PDCC, Vivek Aggarwal, MS, P.R.K. Bhargav, MS, Sushil K. Gupta, MD, DM, Amit Agarwal, MS. Adrenal Cysts: An Institutional Experience World J Surg (2006) 30: 1817–1820.
29. Tung G A, Pfister R C, Papanicolaou N, Yoder I C, Adrenal cysts; imaging and percutaneous aspiration. Radiology. 1989; 73: 107-112.

30. Moss A A, Computed Tomography of The Adrenal Glands. In: Moss AA, Gamsu G, Genant HK: Computed Tomography of the Body. p.837, WB Saunders Co, Philadelphia, 1983
31. Yavuz Selim Süral, Çağ Çal Hangi Adrenal Kitlelere Cerrahi Ve Nasıl?, Üroonkoloji Bülteni - 2013;12(3):214-218
32. Bernandino ME, Walther MM, Phillips VM. CT guided adrenal biopsy: accuracy safety, and indications. AJR 1985; 144: 67-72
33. Harrison TS: Adrenal glands. Schwartz SI (editor). Principles of Surgery. Singapore: McGraw Hill Book Co, 1985: 1488.
34. Gagner M, Lacroix A, Bolte E, Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med 1992; 327: 1033.
35. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu S:21-29.
36. Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA, Chhieng, DC. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands. Cancer 102:308,2004
37. Kaltsas G, Chrisoulidou A, Piaditis G, Kassi E, Chrousos G. Current status and controversies in adrenal incidentaloma. Trends Endocrinol Metab 2012;23:602-9.
38. Korobkin M. CT characterization of adrenal masses: the time has come. Radiology 2000;217:629-32.
39. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol 1998; 171: 201-204.
40. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol 2011;164:851-870.
41. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology 2002;222:629-633.

42. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal imaging with multidetector CT: evidence-based protocol optimization and interpretative practice. *Radiographics* 2009;29:1319-1331.)
43. Perri M, Erba P, Volterrani D, Guidoccio F, Lazzeri E, Caramella D, Mariani G. Adrenal masses in patients with cancer: PET/CT characterization with combined CT histogram and standardized uptake value PET analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:209–216
44. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal imaging with multidetector CT: evidence-based protocol optimization and interpretative practice. *Radiographics* 2009;29:1319–1331.
45. Ho LM, Paulson EK, Brady MJ, Wong TZ, Schindera ST. Lipid-poor adenomas on unenhanced CT: does histogram analysis increase sensitivity compared with a mean attenuation threshold?. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:234–238.
46. Hong Je Lee, Jaetae Lee Differential Diagnosis of Adrenal Mass Using Imaging Modality: Special Emphasis on F-18 Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography *Endocrinol Metab.* 2014 Mar;29(1):5-11.
47. Otal P, Escourrou G, Mazerolles C, Janne d'Othee B, Mezghani S, Musso S, et al. Imaging features of uncommon adrenal masses with histopathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19: 569-581.
48. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennan BL. Non functioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139: 81- 85.
49. TT Atilla S, Turgut T, Tali ET, Araç M, Vural M, Işık S. Adrenal kitlelerin ayırıcı tanısında kimyasal şift MRG. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 4: 54-61, 1998.
50. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, Francis IR, Siegelman ES, Quint LE, Dunnick NR, Heiken JP, Wang HH. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 1996;200:743–747.
51. Fujiyoshi F, Nakajo M, Fukukura Y, Tsuchimochi S. Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1649–1657

52. Outwater EK, Siegelman ES, Huang AB, Birnbaum BA. Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiology* 1996;200:749–752.
53. Hawkins L A, Britton K E, Shapiro B 1980 Selenium 75 selenomethyl cholesterol: a new agent for quantitative functional scintigraphy of the adrenals: physical aspects. *Br J Radiol* 53: 883-839
54. Shaphiro B, Britton K E, Hawkins L A, Edwards C E 1981 Clinical experience with 75 Se-selenomethylcholesterol adrenal imaging. *Clin Endocrinol* 15: 19-27
55. Gross M D, Shapiro B, Shreve P 1999 Radionuclide imaging of adrenal cortex. *Q J Nucl Med* 43: 224-232.
56. Shapiro B, Fig L M, Gross M D, Khafagi F 1989 Radiochemical diagnosis of adrenal gland disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 27:265-298.
57. P.J. ELL, S.S. Gambhir *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment Third Edition* 2004 P:45-52.
58. Ali Görpe, Sema Cantez Pratik Nükleer Tıp 1991 İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı S:195-219.
59. Wieland D M, Wu J L, Brown L E et al 1980 Radiolabeled adrenergic neuron blocking agents: adrenomedullary imaging with 131I-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 21: 349-353.
60. McEwan A J, Shaphiro B, Sisson J C et al 1985 Radioiodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors. *Semin Nucl Med* 5: 132-153.
61. Kimming B, Brandeis W E, Eisenhunt M et al 1984 Scintigraphy of neuroblastoma with 131I- iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 15: 773-775.
62. Sison J C, Shaphiro B, Beierwaltes W H et al 1984 Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* 24: 197-206.
63. Hoefnagel C A, Voute P A, de Kraker J, Marcuse H R 1987 Radionuclide diagnosis and therapy of neural crest tumors using iodine -131metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 28: 308-314.

64. Shaphiro B, Sisson J C, Shulkin B L 1995 The current status of metaiodobenzylguanidine and related agents for the diagnosis of neuro-endocrine tumors. Q J Nucl Med 39(4) (supl 1): 3-8.
65. Nakajo M, Shapiro B, Copp J et al 1983 The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent ¹³¹I-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. J Nucl Med 24: 672-682.
66. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the biodistribution of F-18-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. J Nucl Med 1989; 19: 1154-61.
67. Gökçora N, Akdemir Ö Psikiyatrik Hastalıklarda Nükleer Tıp Uygulamaları DEMANS DERGİSİ 2002;2: 37-41.
68. Eugene C. Lin, Abass Alavi PET ve PET/BT Klinik Kılavuzu çeviri:Prof. Dr. Tarık Başoğlu, Doç. Dr. Ayşe Mavi, İkinci Baskı.
69. Prof.Dr.Mustafa Demir, Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları Üçüncü Baskı İstanbul 2011 S:109-126)
70. Lopes MI, Chepel V. Detectors for medical radioisotope imagine: demands and rerspectives. Radiation Physics and Chemistry 2004;71:683-92.
71. Melcher CL. Scintillation crystals for PET. J Nucl Med 2000;41(6):1051-5.
72. Ericsson L, Townsend D, Erikson M, Melcher C, Schmand M, Bendriem B, et al. Experience with scintillators for PET: Towards the fifth generation of PET scanners. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 2004;525:242-8.
73. Kalite Kontrol, Enstrümantasyon ve Radyasyon Güvenliği Komitesi Yönergesi Meral Değer, Mustafa Demir, Mehmet İnce, Suna Kırış, Kamil Köseoğlu, Ercan Turan, Banu Uysal Turk J Nucl Med 2004;13:118-139.
74. Von Schulthess GK. Cost considerations regarding an integrated CT-PET system. Eur Radiol. 2000;10 (3):S377–S380.
75. Nakamoto Y, et al. PET/CT: Comparison of Quantative Tracer Uptake between Germanium and CT Transmission Attenuation-Corrected Images. J Nucl Med; 2002, 43:1137-1143.

76. Keyes JW Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? J Nucl Med. 1995 Oct; 36(10):1836-9.
77. F18-FDG PET/BT ile Onkolojik Görüntüleme Uygulama Kılavuzu, Yasemin Şanlı, Berna Okudan Tekin, Handan Tokmak, Fani Bozkurt, Güzin Töre, Recep Bekiş, Hakan Demir, Berna Değirmenci Polack, Türkiye Nükleer Tıp Derneği Nükleer Onkoloji Çalışma Grubu, 2012.
78. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. 'USA-Fat': prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. Nucl Med 2003; 44(8):1267-1270.
79. Ozülker T, Ozülker F, Mert M, Ozpaçacı T. Clearance of the high intestinal (18)F-FDG uptake associated with metformin after stopping the drug. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 May;37(5):1011-1017.
80. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. Radiology 1999;212(3):803-809.
81. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. J Nucl Med. 2006;47(1):32-7.
82. Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, et al. Adrenal Lesions: Characterization with Fused PET/CT Image in Patients with Proved or Suspected Malignancy—Initial Experience. Radiology 2006;238(3):970-977.
83. Umeoka S, Koyama T, Saga T, Higashi T, Ito N, Kamoto T, Kotani H, Ogawa O, Togashi K. High 18F-fluorodeoxyglucose uptake in adrenal histoplasmosis; a case report. Eur Radiol. 2005 Dec;15(12):2483-6.
84. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K, Sedlackova E, Lipska L, Stahalova V. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Jul;33(7):779-84.
85. Chong S, Lee KS, Kim HY, Kim YK, Kim BT, Chung MJ, Yi CA, Kwon GY. Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. Radiographics 2006;26(6):1811-1824
86. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M, Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. European Journal of Endocrinology (2003) 149 273–285.

87. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B & Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *American Journal of Surgery* 1985 149 783–788.
88. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, Caoili EM, Higgins EJ. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: evaluation of 50 adrenal biopsies. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1033–7.
89. Francis IR, Smid A, Gross MD, Shapiro B, Naylor B, Glazer GM. Adrenal masses in oncologic patients: functional and morphologic evaluation *Radiology* 166(2):353-6, 1988.
90. Dunnick NR, Korobkin M, Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:559-68.
91. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM, Graham SD Jr, Sewell CW, Gedgaudas-McClees K, Baumgartner BR, Torres WE, Erwin BC. CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;144(1):67-9.
92. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Manoharan M, Narayanan G, Kava BR. Current concepts in the management of adrenal incidentalomas. *Urol Ann* 2012; 4:137-144.
93. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, Schoellnast H, Preidler KW, Samonigg H. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005;234(2):479-85.
94. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al. Clinical utility of non-contrast computed tomography attenuation value (Hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):871–877.
95. Miyake H, Maeda M, Tashiro M, et al. CT of adrenal tumors: Frequency and clinical significance of low-attenuation lesions. *AJR* 152:1005-1007, 1989.
96. Kaltsas G, Chrisoulidou A, Piaditis G, Kassi E, Chrousos G. Current status and controversies in adrenal incidentalomas. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:602–609.

97. Vikram R, Yeung HD, Macapinlac HA, Iyer RB. Utility of PET/CT in differentiating benign from malignant adrenal nodules in patients with cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1545–1551.
98. Korobkin M. CT characterization of adrenal masses: the time has come. *Radiology* 2000;217:629–632.
99. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC. Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology* 1999;212:35–41.
100. Martin JT, Alkhoury F, Helton S, Fiedler P, Sakharova O, Yood S. Metastatic adenocarcinoma within a functioning adrenal adenoma: a case report. *European Journal of Endocrinology* (2011) 164 851–870.
101. Martin JT, Alkhoury F, Helton S, Fiedler P, Sakharova O, Yood S. Metastatic adenocarcinoma within a functioning adrenal adenoma: a case report. *European Journal of Endocrinology* (2011) 164 851–870.
102. Elaine M. Caoili, Melvyn Korobkin, Richard K.J. Brown, Gavin Mackie, Barry L. Shulkin, Differentiating Adrenal Adenomas From Nonadenomas Using 18F-FDG PET/CT: Quantitative and Qualitative Evaluation, *Academic Radiology*, Volume 14, Issue 4, April 2007, Pages 468–475.
103. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, Scott JA, Kalra MK Characterization of Adrenal Masses by Using FDG PET: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Performance. *Radiology*. 2011 Apr;259(1):117-26.
104. ShimizuA, Oriuchi N, Tsushima Y, et al. High [18F] 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG) uptake of adrenocortical adenoma showing subclinical Cushing's syndrome. *Ann Nucl Med*2003; 17: 403–406.
105. Jana S, Zhang T, Milstein DM, Isasi CR, Blaufox MD. FDG-PET and CT characterization of adrenal lesions in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(1):29-35.
106. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356:601–610.

107. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology*. 1991;179:415–8.
108. Francis IR, Gross MD, Shapiro B, Korobkin M, Quint LE. Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology*. 1992;184:1–13. (Erratum in: *Radiology* 1992; 185: 286.
109. Welsh SJ, Khan S, Radiological localizing techniques in adrenal tumors. *Minerva Endocrinol*. 2009 Jun;34(2):161-9.
110. Lee HJ, Lee J. Differential Diagnosis of Adrenal Mass Using Imaging Modality: Special Emphasis on F-18 Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014 Mar;29(1):5-11.
111. Caoili EM, Korobkin M, Brown RK, Mackie G, Shulkin BL. Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT: quantitative and qualitative evaluation. *Acad Radiol* 2007;14:468–475.
112. Lee HJ, Song BI, Kang SM, Jeong SY, Seo JH, Lee SW, Yoo J, Ahn BC, Lee J. Usefulness of F-18 FDG PET/CT in adrenal incidentaloma: differential diagnosis of adrenal metastasis in oncologic patients. *Nucl Med Mol Imaging* 2009;43:421–428