



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD NODÜLÜ OLAN ADRENAL İNSİDENTALOMA
HASTALARINDA PREDİYABET, DİYABET SIKLIĞI VE
PLAZMA ATEROJENİTE İNDEKSİ GİBİ METABOLİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. TAŞKIN YAĞSIZ

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. SELÇUK YAYLACI

2024-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD NODÜLÜ OLAN ADRENAL İNSİDENTALOMA
HASTALARINDA PREDİYABET, DİYABET SIKLIĞI VE
PLAZMA ATEROJENİTE İNDEKSİ GİBİ METABOLİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. TAŞKIN YAĞSIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. SELÇUK YAYLACI

2024-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları

Tez Sahibi : Dr.Taşkın Yağsız

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Tiroid nodülü olan adrenal insidentaloma hastalarında prediyabet, diyabet sıklığı ve plazma aterojenite indeksi gibi metabolik parametrelerin değerlendirilmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

* Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi E-71522473-050.01.04-216272-37 nolu Etik Kurulu'ndan 31/01/2023 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

..../.../....

Dr. Taşkın YAĞSIZ

İmza

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince desteğini ve yardımlarını esirgemeyen bize hep bir abi kardeş ilişkisiyle yaklaşan, sorunlarımızı kendi sorunları gibi çözmeye çalışan başta tez danışmanım Prof. Dr.Selçuk YAYLACI hocama

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan çok şey öğrendiğim Doç.Dr.Taner DEMİRCİ hocama

Burda bulunduğum sürede desteklerini her zaman hissettiğim Prof.Dr.Ali TAMER hocama, Doç. Dr.Ahmet Bilal GENÇ hocama

Tezimin araştırma safhasında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Hasret CENGİZ hocama

Hem Başasistanlığı döneminde hem Yoğun Bakım eğitimimizde bilgilerinden hep istifade ettiğim ve bizlere çok şey katan, güler yüzü ve mütevazılığı ile hepimizin çok sevdiği Doç.Dr.Deniz ÇEKİÇ hocama

Buradaki eğitim süremde bizlere bilgi ve tecrübelerini her zaman aktarmış olan bilgilerinden istifade ettiğim tüm hocalarımıza, uzmanlarımıza

Benden desteğini esirgemeyen babam, annem, kardeşlerim ve tüm aileme,

Her zaman bana destek olmuş olan sevgili eşime ve yuvamızın neşesi biricik kızıma

Beraber çalıştığım, çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, dostlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Taşkın Yağsız

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tiroid Bezi ile İlgili Genel Bilgiler.....	4
2.1.1. Tiroid bezi anatomisi.....	4
2.1.2. Tiroid bezi histolojisi.....	4
2.1.3. Tiroid bezi fizyolojisi.....	5
2.1.4. Tiroid hormonlarının fonksiyonları.....	6
2.1.5. Tiroid hastalıklarında tanısal yöntemler	6
2.1.5.1. Fizik muayene.....	6
2.1.5.2. Laboratuvar testleri.....	6
2.1.5.3. Görüntüleme yöntemleri.....	7
2.1.6. Tiroid bezinin nodüler hastalıkları.....	7
2.1.6.1. Nodüler guatr.....	8
2.1.6.2. Adenomlar.....	8
2.1.7. Tiroid kanserleri ve diğer tümörleri.....	9
2.1.7.1. Diferansiye tiroid kanserleri (DTK).....	9
2.1.7.2. Medüller tiroid kanseri (MTK).....	10
2.1.7.3. Anaplastik tiroid kanseri (ATK).....	10
2.2. Adrenal Bez ile İlgili Genel Bilgiler.....	10
2.2.1. Adrenal bez anatomisi.....	10
2.2.2. Adrenal bez fizyolojisi.....	11

2.2.3. Adrenal insidentaloma.....	11
2.2.3.1. Adrenal insidentaloma etiyolojisi.....	12
2.2.3.2. Adrenal insidentaloma kliniği ve değerlendirilmesi.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Hasta Grubu.....	16
3.2. Analizler ve Çalışma Prosedürü.....	16
3.3. İstatistiksel Analiz.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28
6. KAYNAKLAR.....	37
7. EKLER.....	49
7.1. EK 1. Etik Kurul Kararı.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	50

KISALTMA LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AI	: Adrenal insidentaloma
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Anti-Tg	: Anti-tiroglobulin
Anti-TPO	: Anti- tiroid peroksidaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DTK	: Diferansiye tiroid kanseri
FTK	: Folliküler tiroid kanseri
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatic model assessment insulin resistance
HU	: Hounsfield ünit
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LT4	: Levotiroksin sodyum
MS	: Metabolik Sendrom
MTK	: Medüller tiroid kanseri
NFAİ	: Non-fonksiyonel adrenal insidentaloma

PTK	: Papiller tiroid kanseri
RAİ	: Radyoaktif iyot
ST3	: Serbest Triiyodotironin
ST4	: Serbest Tetraiyodotironin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
TBII	: Tirotropin bağlayıcı inhibe edici immünglobulin
Tg	: Tiroglobulin
TİİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRAb	: TSH reseptör antikoru
TRH	: Tirotropin uyarıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TSI	: Tiroid stimule edici immünglobulin
VKİ	: Vücut kitle endeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Tiroid glandının görünümü.....	5
Şekil 4.1. Adrenal tümör boyutu (maksimum çap) ile nodül hacmi arasındaki korelasyon ilişkisi.....	23
Şekil 4.2. Tiroid nodül hacmi ile açlık kan şekeri arasındaki korelasyon ilişkisi....	25
Şekil 4.3. Tiroid nodül hacmi ile HbA1C arasındaki korelasyon ilişkisi.....	25



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Adrenal insidentaloma nedenleri.....	13
Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	18
Tablo 4.2. Hastaların tanı sırasındaki laboratuvar sonuçları.....	19
Tablo 4.3. Tiroid nodülü ve adrenal tümör ile ilgili karakteristikler.....	20
Tablo 4.4. Adrenal tümörlerin fonksiyonellik durumuna göre klinik hastalıkların karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.5. Nodül hacmi ve adrenal tümör boyutu (maksimum çap) ile metabolik parametrelerin korelasyon ilişkisi.....	24
Tablo 4.6. TSH düzeyi ile metabolik parametrelerin korelasyon ilişkisi.....	26

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada tiroid nodülü olan adrenal insidentaloma hastalarında prediyabet, diyabet sıklığı ve plazma aterojenite indeksi gibi metabolik parametrelerin değerlendirilmesi araştırılmaktadır. Bu çalışmada tiroid nodülü-adrenal insidentaloma birlikteliğinin günümüz toplumunda görülme sıklığı artarak devam eden diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom gibi hastalıklarla ilişkisini ortaya koymayı amaçlamıştır.

YÖNTEM: Bu çalışma Sakarya Üniversitesi EAH Endokrinoloji polikliniğine 01.01.2013-30.05.2023 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri olan ve gebe olmayan hem tiroid bezinde nodülü olan hemde adrenal bezde insidentaloma saptanmış olan 107 hasta dahil edilerek retrospektif olarak yapılmıştır. Hastaların adrenal kitlesinin lokalizasyonu (sağ-sol), maksimum çapı (cm cinsinden), MR veya BT ye göre natürü (benign-malign) ve laboratuvar sonuçlarına göre fonksiyonel olup olmadığı (cushing, subklinik cushing, hiperaldosteronizm, hiperandrojenizm-DHEAS yüksekliği, feokromositoma, non-fonksiyonel) belirlenmiştir. Saptanan tiroid nodüllerinin lokalizasyonu, sayısı en büyük nodülün maksimum çapı ve tiroid fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, hemogloblin a1c, kreatinin, ALT, Trigliserid, HDL, LDL değerleri hastanemiz otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda tiroid nodülü-adrenal insidentaloma birlikteliği olan hastalarda yaş ortalaması 59,3 ve %78'i kadın olarak bulunmuştur. Hastalarda %73,8 hipertansiyon ve %25,2 oranda diyabet ile birliktelik saptanmıştır. Hastalardaki insidentalomaların %86'sı non-fonksiyonel, %9,3'ü subklinik cushing, %3,7'si feokromositoma, %0,9'u da primer hiperaldosteronizm olarak tespit edilmiştir. Tiroid nodül hacmi ile açlık kan şekeri ve hba1c değerleri arasında pozitif korelasyon saptanırken adrenal tümör büyüklüğü ile tiroid nodül hacmi arasında ve incelenen metabolik parametreler ile anlamlı ilişki saptanamamıştır.

SONUÇ: Çalışmamız, adrenal insidentaloma-tiroid nodülü birlikteliği olan hastalarda obezite, diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendromun sık görüldüğünü bir kez daha ortaya koymuştur. Metabolik sendrom ve bileşenlerinin görülme yaşının erken olduğu gösterilmiştir. Adrenal insidentaloma-tiroid nodülü birlikteliğinin adrenal hormonlar ve tiroid hormonu düzeylerinden bağımsız olarak hiperglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tiroid nodülünün hacmi ve adrenal tümörün çapı ile metabolik parametreler arasında ilişki saptanamamıştır. Adrenal insidentaloma ile nodüler tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yardımcı olacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Adrenal insidentaloma, metabolik sendrom, tiroid nodülü

ABSTRACT

Thyroid nodules in patients with adrenal incidentaloma to evaluate metabolic parameters such as prediabetes, diabetes frequency, and plasma atherogenic index

INTRODUCTION AND AIM: The study investigates prediabetes, diabetes, and metabolic parameters in patients with thyroid nodules and adrenal incidentalomas, correlating with diseases like diabetes, hypertension, and metabolic syndrome, prevalent in modern society.

METHODS: The study included 107 patients from Sakarya University Training and Research Hospital's Endocrinology clinic between January 1, 2013, and May 30, 2023. Patients, aged 18 and over, without pregnancy, had both thyroid nodules and adrenal incidentalomas. Data on adrenal mass localization, diameter, nature, and functionality, as well as thyroid nodule localization and diameter, were collected. Additionally, thyroid function tests and metabolic parameters were obtained from hospital records.

RESULTS: The mean age of patients with thyroid nodules and adrenal incidentalomas was 59.3 years, with 78% being female. Hypertension was present in 73.8% of patients, and diabetes in 25.2%. Among them, 86% had non-functional incidentalomas, 9.3% had subclinical Cushing, 3.7% had pheochromocytoma, and 0.9% had primary hyperaldosteronism. A positive correlation was found between thyroid nodule volume and fasting blood sugar and HbA1c values, but no significant relationship was observed between adrenal tumor size, thyroid nodule volume, or examined metabolic parameters.

CONCLUSIONS: Our study emphasizes the common occurrence of obesity, diabetes, hypertension, and metabolic syndrome in patients with both adrenal incidentalomas and thyroid nodules. We observed an earlier onset of metabolic syndrome and its components in this group. The association between adrenal incidentalomas and thyroid nodules with hyperglycemia was independent of adrenal and thyroid hormone levels. There was no significant correlation between the volume of thyroid nodules, adrenal tumor size, and metabolic parameters. Further studies are needed to understand the relationship between adrenal incidentalomas and nodular thyroid disease.

Key words: Adrenal Incidentaloma, metabolic syndrom, thyroid nodule

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal (sürrenal) bezlerin dışında bir hastalığın değerlendirilmesi sırasında, radyolojik görüntülemelerde tesadüfi olarak adrenal bezlerde kitle tespit edilmesi durumu, Adrenal insidentaloma (Aİ) olarak adlandırılır (Ambrosi ve ark., 1995). Genellikle belirtisiz seyreden, rastgele tespit edilen bu kitlelerin bugün daha sık görüldüğü, bu artışta bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler ve bunların klinikte daha yaygın kullanımının bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Angeli ve ark., 1997; Mannsman ve ark., 2004; Young ve ark., 2007). Aİ sıklığı, yaşla birlikte artmaktadır ve 70 yaş ve üstü popülasyonda %10'lara kadar ulaşmaktadır (Okroj ve ark., 2023; Sconfienza ve ark., 2023; Yoshida ve ark., 2023). Otopsi çalışmalarında, genellikle %2 civarında bir ortalama prevalans tespit edilmiştir, ancak bu değer %1 ile %8,7 arasında değişebilmektedir. (Caplan ve ark., 1994; Castro ve ark., 2022; Higgs ve ark., 2022; Morelli ve ark., 2014; Terzolo ve ark., 2011). Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmesine rağmen, obez, diyabetik ve hipertansif bireylerde yaygınlığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Comlekci ve ark., 2009; Cuthbertson ve ark., 2023; Podbregar ve ark., 2020). Adrenal bezde bir kitle tespit edildiğinde, bu kitlenin hormonal olarak aktif olup olmadığı ve malign olup olmadığının belirlenmesi hayati öneme sahiptir (Fassnacht ve ark., 2016; Song ve ark., 2008). Çalışmalar, adrenal insidentalomaların küçük bir yüzdesinin hormonal olarak aktif ve malign olduğunu göstermektedir. Çoğunlukla non-fonksiyonel ve iyi huylu olduğu belirlenmiştir (Athanasouli ve ark., 2021; Gagnon ve ark., 2020; Giordano ve ark., 2012; Hanna ve ark., 2020). Non-fonksiyonel adrenal insidentalomalar (NFAİ), radyolojik olarak benign özellikler sergileyen ve klinik veya laboratuvar belirtileri olmayan adrenal kitlelerdir (Kastelan ve ark., 2015; Mete ve ark., 2022; Yilmaz ve ark., 2020). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile NFAİ görülen kişilerde insülin direnci, obezite, diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom (MS) ile olan ilişki araştırılmış, bu kitlelerin klinik seyiri ve riskleri tespit edilmeye çalışılmıştır (Arduç ve ark., 2013).

Çeşitli çalışmalarda Aİ ile insülin direnci arasında olumlu bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Lazúrová ve ark., 2006; Rossi ve ark., 2000; Sydney ve ark., 2018). Bunun yanı sıra, adrenal insidentalomaların büyüklüğü ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğunu belirten literatür de mevcuttur (Muscogiuri ve ark., 2011). Mevcut kanıtlar, Aİ'lerin insülin direncinin bir sonucu mu yoksa MS'un aydınlatılmamış bir sebebi mi olduğunu belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bugünlerde, NFAİ ile insülin direnci arasında karşılıklı ve önemli bir ilişki olduğuna inanılmaktadır. Adipoz dokudan salgılanan bazı hormonların insülin duyarlılığını artırdığı ve aynı zamanda anti-inflamatuar ve anti-aterosklerotik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Schrover ve ark., 2018; Valassi ve ark., 2011; Ziemke ve Mantzoros 2010). NFAİ mevcut kişilerde ise adiponektin ve leptin gibi anti-inflamatuar hormonların azaldığı, dolayısıyla bu durumun prediyabet, diyabet, ateroskleroz ve MS'a yatkınlık oluşturmalarının yanısıra; yine bu hastalarda artan TNF-alfa, IL-6, resistin, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin endotel disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir (Ayeser ve ark., 2016; Kushlinskii ve ark., 2004). NFAİ'da artmış insülin rezistansı ve otonom kortizol hipersekresyonu ile ilişkisi olmayan endotel disfonksiyonu söz konusudur ve bu endotelyal disfonksiyonun; diyabet, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi hastalıklarla olan kuvvetli ilişkisi bilinmektedir (Petramala ve ark., 2020; Rebelo ve ark., 2023; Tuna ve ark., 2014). Son yıllarda, yaşam tarzındaki değişiklikler sonucu obezite sıklığının artmasıyla birlikte MS ve insülin direncindeki yükselişe bağlı olarak, tiroid nodüler hastalığın nodüler hiperplazi formunda yeniden artış gösterdiği belirtilmektedir (Aytürk ve ark., 2009). Obezite ve insülin direncinin, tiroid kanseri ile pozitif bir ilişki içinde olduğu da bilimsel çalışmalar tarafından gösterilmiştir (Renehan ve ark., 2008). Tiroid otoimmünitesi için insülin direnci ve obezitenin bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir. MS/ insülin direnci olan hastalarda, adrenal kitle ve nodüler tiroid hastalığı oluşumunda ortak bir mekanizmayı anlamak için insülin/IGF (insülin benzeri büyüme faktörü) sistemi üzerinde odaklanılmıştır (Kimura ve ark., 2001). Artmış insülin direncini takiben gelişen hiperinsülinemiye bağlı, insülin/ IGF sisteminin aktive olması ve bu yolağın mitojenik etkileri adrenal bezde ve tiroid bezinde nodüler hiperplazi oluşumundaki ortak patogenezen

sorumlu tutulmaktadır (Karaköse ve ark., 2015; Mesiano ve ark., 1993; Penhoat ve ark., 1994).

NFAİ ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi bir arada inceleyen az sayıda araştırma mevcuttur. Ayrıca, NFAİ hastalarında, insülin direnci ile birlikte otoimmün tiroid hastalığı ve nodüler tiroid hastalığı sıklığının arttığına dair literatürde yer alan çalışmalar bulunmaktadır (Arduç ve ark., 2013; Tsatsoulis, 2018). İnsülin direnci, insülin/ IGF sistemi ve NFAİ arasındaki ilişkiye yönelik çok sayıda kanıt ortaya konulmuştur (Bernini ve ark., 2003). Çalışmamızda tiroid nodülü olan adrenal insidentalomalı hastalarda prediyabet, diyabet sıklığının gösterilmesi ayrıca plazma aterosjenite indeksi gibi metabolik parametrelerin değerlendirilmesi ile kardiyovasküler risk faktörleri saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

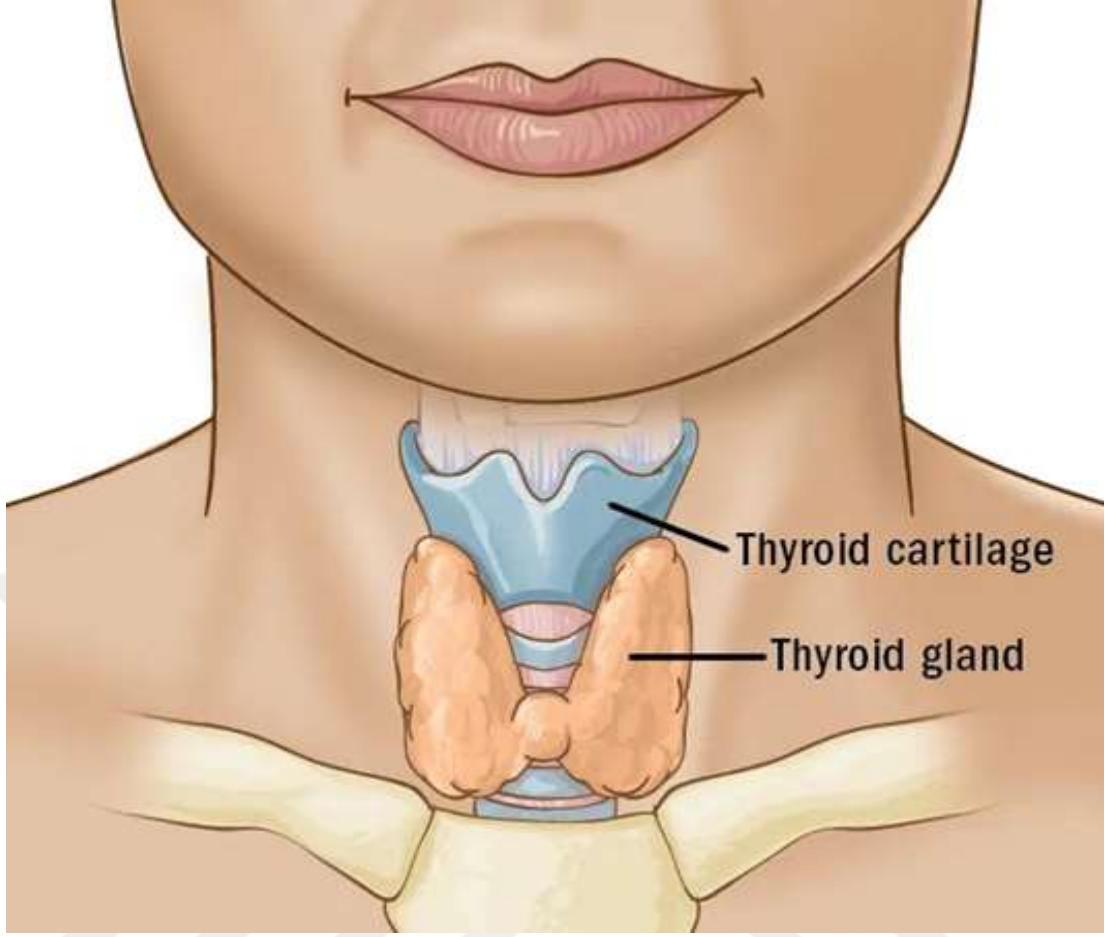
2.1. Tiroid Bezi ile İlgili Genel Bilgiler

2.1.1. Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi, hyoid kemiğin altında trakeanın önünde bulunur. Cricoid kartilaj ve incisura suprasternalis arasındadır. İki lobdan oluşur ve istmus adı verilen bağlantı noktasıyla birbirine bağlanır (Şekil 2.1.). ve yaklaşık 12-20 gram ağırlığındadır. Tiroid bezini koruyan fibröz bir kapsül bulunur, ayrıca fasya pretrachealis adlı ikinci bir kapsülle sarılır (Benvenga ve ark., 2018). Tiroid bezinin lobları piramide benzer ve zengin bir damar ağına sahiptir. Damarlar, üst tiroid arter ve alt tiroid arterden gelir. Venler ise lateral, inferior ve süperior tiroid venleridir. Bu damarlar, fasya pretrachealis adlı kapsülün içinden geçer. Tiroide, nerdeyse ağırlığının 4-5 katı kadar kan akımı gelmektedir. Lenf yapısı arterlerin yanındaki nodi lymphatici pretrachealis, nodi lymphatici paratrachealis ve nodi lymphatici parasternale dökülür. İnervasyonu ise servikal ganglionlardan ve vagal sinirden sağlanır (Alt ve ark., 2006).

2.1.2. Tiroid bezi histolojisi

Tiroid glandın yapısında, folikül hücreleri (tirosit), oksifilik hücreler (onkositler ve Hurthle hücresi), ve parafoliküler C hücreleri bulunur. Folikül hücreleri, tiroid stimulan hormonun (TSH) reseptörlerine bağlanarak tiroglobulin içeren foliküller oluşturur ve tiroid hormonlarının üretimine hazırlar. Oksifilik hücreler, serotonin toplayarak tiroglobulin sentezine katkıda bulunabilmektedirler. Parafoliküler hücreler ise kalsitonin hormonunu üretilip salınımından sorumludur (Mortensen ve ark., 1955).



Şekil 2.1. Tiroid glandının görünümü (<https://l24.im/oQscPp> adresinden uyarlanmıştır; erişim tarihi 11/12/2023)

2.1.3. Tiroid bezi fizyolojisi

Tiroid bezinin fonksiyonları, iyot metabolizması yanı sıra TSH ve TRH hormonlarının etkisiyle düzenlenir. Hipotalamus, tirotropin releasing hormon (TRH) gönderir, hipofiz ise tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılar. TSH, alfa ve beta alt birimlerden oluşan bir hormondur. Alfa alt birimi, diğer glikoprotein hormonlarıyla ortaktır, ancak beta alt birimi sadece TSH'ya özgüdür. Tiroid aksı, endokrin geri bildirim mekanizmasının klasik bir örneğidir. TRH, TSH' nın hipofiz üretimini uyarır, ancak tiroid hormonları bu süreci negatif geri bildirimle inhibe eder. TRH, TSH üretiminin önemli bir pozitif düzenleyicisidir. Dopamin, glukokortikoidler ve somatostatin ise TSH üretimini baskılar. Düşük tiroid hormon seviyesi, TSH üretimini artırır, yüksek seviyede ise baskılar. TSH gibi diğer hipofiz hormonları da dalgalı bir şekilde salgılanır ve gün içinde ritmik değişiklikler gösterir (Kirsten, 2000).

2.1.4. Tiroid hormonlarının fonksiyonları

Tiroid hormonları, hücrel metabolizma, hücre çoğalması ve farklılaşmasının ana düzenleyicisidir. Konjenital hipotiroidizm, doğuştan tiroid hormon eksikliği olup büyüme geriliğine yol açar. Bilimsel bulgular, tiroid hormonunun fetal gelişimde önemli olduğunu göstermiştir. Fetal dönemde, tiroid hormonu hem anneden hem de embriyodan gelir. Tedavi edilmeyen hipotiroidi, çocuklarda kalıcı zeka kaybına neden olabilir. Tiroid hormonu kemik gelişimi içinde çok önemlidir; hipotiroidide gelişim geri kalırken, hipertroidide hızlı büyüme nedeniyle boy kısalığı görülebilir (Hulbert, 2000).

2.1.5. Tiroid hastalıklarında tanısal yöntemler

2.1.5.1. Fizik muayene

Tiroid bezinin muayenesi sırasında hastanın boyu hafifçe geriye doğru eğilmeli ya da nötr pozisyona getirilmelidir. Arkadan yaklaşarak tiroid bezi, bir lobu diğer tarafa itilerek bezin şekli, boyutu, hassasiyeti, olası kitleler, lenf nodları kontrol edilir. Küçük boyutlu papiller tiroid kanseri genç kadınlarda servikal lenfadenopati ile birlikte görülebilir. Ayrıca, tiroidin malign tümörü, rekürren laringeal siniri etkileyerek ses değişikliğine neden olabilir.

2.1.5.2. Laboratuvar testleri

Tiroid fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan laboratuvar testleri, tiroid hastalıklarını tarama, teşhis ve takip etme sürecinde kritik bir rol oynar. Laboratuvar testlerinde anormallik görülebilir, ancak bu gerçekte tiroid fonksiyonunda bir sorun olmadığı anlamına gelmeyebilir. Hastanın kliniği birlikte değerlendirilmelidir. Doğru yorumlanamayan test sonuçları, yanlış tedaviye veya önemli sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle hangi testin ne zaman istenmesi gerektiği büyük önem taşır. Semptomsuz bireylerde genellikle TSH seviyesine bakmak yeterlidir. TSH ölçümü genellikle immüno radyometrik yöntemle yapılır ve sirkadyen ritim gösterir. Normal TSH aralığı genellikle 0,35-4,5 mU/mL olarak kabul edilir. Serbest T4 (sT4) ölçümü, total T4 ölçümüne göre daha yaygın olarak kullanılır. T3 ölçümü genellikle rutinde değil, özel durumlarda yapılır. Antikor testleri, otoimmün tiroid hastalıkları ve tiroid

kanserleri açısından önemlidir. Graves hastalığında TRab ölçümü, tiroid uptake testi yerine kullanılabilir (Zhelev ve ark., 2016)

2.1.5.3. Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi (USG), tiroid görüntüleme alanında en yaygın kullanılan yöntemdir. Son yıllardaki artan popülerliği ve tiroid dokusunu detaylı bir şekilde değerlendirme yeteneği, günlük pratikte önemli hale gelmiştir. USG, tiroid yapısını, nodül varlığını ve özelliklerini değerlendirme konusunda etkilidir. Ayrıca, tiroid dokusundaki heterojeniteyi belirleyerek otoimmün tiroidit tanısına katkıda bulunur ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılırken yol gösterir. Genel nüfusta rutin tiroid taraması için USG önerilmez. Ancak tiroid malignitesi riski taşıyan bireylerde (örneğin; radyasyon öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü, belirli yaş aralıkları, erkek cinsiyet, palpabl nodül varlığı) fizik muayenede nodül şüphesi olan veya nodüler guatrı olan her hastaya, diğer görüntüleme yöntemleriyle rastgele tespit edilen nodül durumlarında ise mutlaka USG ile değerlendirme yapılmalıdır (Chaudhary ve Bano, 2013). Tiroid görüntüleme için BT ve MR genellikle sıkça başvurulanan yöntemler değildir, ancak malignite tanısı konmuş hastalarda nüksü belirlemede veya USG ile saptanamayan guatr olgularında kullanılabilir. İyodun tiroid bezinin fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerindeki etkisi, iyot veya iyot analoglarının tiroid görüntüleme ve radyoaktif iyot alımı (RAİ) çalışmaları için uygun bir seçenek olmasını sağlar. Ayrıca, 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) veya 99mTc-MIBI (teknesyum-99m metoxyisobutil isonitril) gibi spesifik radyoaktif maddeler, belirli durumlarda benign/malign tiroid nodüllerinin ayırımında kullanılabilir. Tiroid sintigrafisi, hipertiroidizm etyolojisinin araştırılması, nodüllerin fonksiyonel değerlendirilmesi, patolojik olarak belirlenen nodüllerin fonksiyonlarının değerlendirilmesi veya konjenital hipotiroidizmin değerlendirilmesi için kullanılır (Chaudhary ve Bano, 2012).

2.1.6. Tiroid bezinin nodüler hastalıkları

Tiroid hormonunun hayati bir unsuru olan iyodun, tiroid fonksiyonları üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. İyot eksikliği ile beraber sigara tüketiminin, nodül gelişimi riskini ve guatr gelişimini daha fazla artırdığı gösterilmiştir. Ancak,

dünya nüfusunun yaklaşık %30'unda iyot eksikliği görülmektedir. Yapılan araştırmalarda, iyot eksikliği ve radyasyon nodül oluşumunu artırırken dışardan iyot verilmesinin ise guatr ve nodül oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Özellikle çalışma ortamında radyoaktif madde ve radyasyon maruziyeti malignite riskini artırmaktadır. Bunun yanı sıra, bazı genetik sendromlar da tiroid kanseri riskinde bir artışla ilişkilendirilmiştir. Akut ve subakut tiroid inflamasyonu veya Hashimoto hastalığı gibi kronik inflamatuvar durumlar, tiroid nodüllerinin oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir. Özellikle Hashimoto tiroiditi kaynaklı nodüllerde tiroid kanseri ve B hücreli lenfoma riski yüksektir. Görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemelerle birlikte toplumlardaki nodüler tiroid hastalığı prevalansı zaman içinde artmıştır. Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (US) kullanımının yaygınlaşmasıyla palpasyonla tespit edilebilen tiroid nodülleri oranı %4-7'den, US hassasiyetinin artması ile 1mm'ye kadar küçüklükteki nodüllerinde saptanması ile nodüllerin sıklığı %50-70'e yükselmiştir (Popoveniuc ve Jonklaas, 2012).

2.1.6.1. Nodüler guatr

Nodüler guatr, tiroid bezinde bulunan ve genellikle iyot eksikliği ile ilişkilendirilen benign bir tiroid hastalığıdır. Kolloidal, nodüler veya basit guatr olarak da adlandırılır ve normal hücreler ile kolloid içeren bir veya daha fazla nodül içerir. Bu tip tiroid lezyonları, tüm tiroid lezyonlarının çoğunu oluşturarak %60-75'lik bir oranı kapsar. USG de, nodüler guatr genellikle belirgin sınırlı ve kapsül ile çevrili olduğunun görülmesiyle tanınır. Bu nodüller özellikle erkek cinsiyette ve non-fonksiyonel ise daha yüksek risk taşımaktadır. Nodüllerin %10-16'sında malignite gelişme riski bulunmaktadır (Tonacchera ve ark., 2010).

2.1.6.2. Adenomlar

Adenomlar, bazı genetik anormallikler ile tek bir öncül hücrede oluşan aşırı çoğalma sonucu bölgesel tiroid hiperplazisi ile sonuçlanan kötü huylu olmayan benign tiroid lezyonlarıdır. Toksik adenom, bir adenomda otonomik tiroid hormonunun aşırı üretimi ve salgılanması sonucu oluşan tirotoksikoz semptomlarına neden olan klinik durumu tanımlar. Adenomlar, tüm tiroid lezyonlarının yaklaşık %25'ini oluşturarak önemli bir oranı temsil eder. Tipik olarak tek bir nodül olarak belirlenirler ve nadiren çoklu lezyonlarla ilişkilidirler. Adenom tipleri genellikle sonografik olarak ayırt

edilemezler. Foliküler adenomlar tüm tiroid nodüllerinin %85'ini oluşturmaktadırlar. Bu adenomlar hızlı bir büyüme eğilimindedir, bu nedenle tanı konulduğunda genellikle 2-3 cm'den daha büyüktürler. Adenomlar ayrıca kistik veya hemorajik dejenerasyon gösterebilir, kalsifiye olabilirler. Ultrasonda ekojenitesi belirgin bir şekilde azalmış olan adenomları, genellikle kolloid nodüllerden ve kötü huylu lezyonlardan ayırt etmek oldukça zordur (Mulita ve Anjum, 2023).

2.1.7. Tiroid kanserleri ve diğer tümörleri

Tiroid kanseri en sık görülen endokrinolojik kanser türü olup son yıllarda insidansı artmaktadır. Bu artışın sebebi olarak usg kullanımının yaygınlaşması, bunun sonucundada 1 cm'nin altındaki papiller tiroid kanserlerinin daha erken tanı alması olarak gösterilmektedir (Cho ve ark., 2013) Tiroid kanserleri, foliküler veya C hücreleri kaynaklı malignitelerdir. Baş-boyun kanserlerinin yaklaşık %1,5-2'sini oluşturur. Tüm kanser türleri arasında ise %1-4 oranında olmak üzere önemli bir oranda görülür. Sağ kalım genel olarak %90'ın üzerindedir ancak özellikle foliküler karsinomda %35 lere varan yüksek tekrarlama riski vardır. Genel olarak kanser nedeniyle ölümlerde %0,3-1 gibi bir oranda gözlemlenmektedir. Erkeklerle göre kadınlarda 6 kat daha fazla görülmektedir, görülme sıklığı 41-50 yaş arası grupta en yüksektir. Genellikle alt ve lateral bölgede tespit edilmektedir. Bu hastalardaki soliter kitlelerin büyüklüğü çoğunlukla 1-3 cm arasındadır. Papiller tiroid kanseri, olguların %55-75'inde olmak üzere en fazla görülen tiroid kanseri türüdür. Anaplastik tiroid kanseri ise en agresif tiroid kanseri tipidir, ancak tüm vakaların yalnızca %14'ünden azını oluşturur. Foliküler karsinomlar %15-20, medüller karsinomlar ise %3-7 sıklıkla görülmektedir (Mazzaferrri ve Kloos, 2001).

2.1.7.1. Diferansiye tiroid kanserleri (DTK)

Tiroid bezinde kötü huylu tümör olarak en fazla karsinomlar karşımıza çıkar. Çoğunlukla 30-50 yaş aralığında sıkça rastlanan bu tümörler, histolojik olarak; papiller, foliküler ve az diferansiye olarak üç gruba ayrılır. Radyasyon, etiyolojide en sık karşılaşılan risk faktörüdür. Bu tiroid kanseri türü, prognozu en olumlu olanıdır. Ancak, hastaların %80'inde tanı konulduğunda boyun bölgesinde mikrometastaz içeren lenf nodları görülmesi ve %10-15'inde akciğerde gizli metastazların tespit edilmesi, dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirir. Tiroid kanseri tedavisi, cerrahi

müdahale ve gerektiğinde RAI (radyoaktif iyot) tedavisini içerir. Takip sırasında, nüks değerlendirmesi için Tg ve anti-Tg seviyeleri birlikte değerlendirilir (Busaidy ve Cabanillas, 2012).

2.1.7.2. Medüller tiroid kanseri (MTK)

Tiroidin maligniteleri içinde nadir görülmektedir; bu form, tiroide bulunan parafoliküler C hücrelerinden türemektedir. Parafoliküler C hücreleri, kalsitonin salgılanmasından sorumlu olduğu için kalsitonin düzeyi, bu kanserin tanı, tedavi ve prognozunu belirlemede oldukça kritik bir role sahiptir. Tedavisinde ise cerrahi müdahale dışında bir tedavi seçeneği yoktur (Kloos ve ark., 2009).

2.1.7.3. Anaplastik tiroid kanseri (ATK)

Tiroid kanserleri içinde %1-2 gibi oldukça nadir görülmektedir. Düşük sıklığına rağmen, tiroid kanserlerine bağlı ölümlerin büyük çoğunluğunu bu grup oluşturur. Bu hastalarda hızla büyüyen bir kitle, yutkunma zorluğu, soluk alıp vermede güçlük, ses kısıklığı, solunum esnasında hırıltı, kanlı balgam, Horner sendromu, vokal kord felci gibi belirtiler gözlenir. Çevre dokulara invazyon yaparak ve uzak organlara metastaz yaparak kendini gösterebilir. İyot eksikliği, radyasyona maruz kalma geçmişi, iyi huylu tiroid nodülleri, guatr veya daha önce geçirilmiş farklılaşmış tiroid kanseri hikayesi, bilinen en yaygın risk faktörlerindendir (Erickson, 2021). Tedavide cerrahi ile kemoterapi ve radyoterapi kombine kullanılır. Son zamanlarda BRAF mutasyonu olan hastalarda hedefe yönelik tedaviye de başvurulmaktadır (O'Neill ve Shaha, 2013).

2.2. Adrenal Bez ile İlgili Genel Bilgiler

2.2.1. Adrenal bez anatomisi

Adrenal glandlar, böbreklerin medial ve süperiorunda, retroperitoneal olarak konumlanır. Toplam ağırlıkları 8-10 gram arasındadır ve fibröz bir kapsülle çevrelenmişlerdir. Korteks ve medulla olarak üzere ikiye ayrılır. Korteks %90'lık bölümü, medulla ise %10'luk bölümü oluşturur. Adrenal korteks, dıştan içe; zona glomerulosa, zona fasciculata ve zona reticularis olarak üç tabakaya ayrılır (Avisse ve ark., 2000).

2.2.2. Adrenal bez fizyolojisi

Korteksteki zona glomerulosa tabakası, aldosteron üretiminden sorumludur. Bu bölgede 17 α -hidroksilaz aktivitesi bulunmaz, bu yüzden kortizol ve androjen üretimi gerçekleşmez. Zona fasciculata, en kalın olan tabakadır ve korteksin %75'ini bu tabaka oluşturur. Zona fasciculata ve zona reticularis tabakaları fizyolojik olarak beraber çalışır. Bu tabakalarda 17 α -hidroksilaz aktivitesi vardır, bu sayede glukokortikoidler, androjen ve östrojen hormonları üretilir. Bu bölümde 11 β hidroksilaz enzim aktivitesi olmadığından deoksikortikosteron, kortikosteron ve aldosterona dönüşümü gerçekleşmez. Adrenal medullada ise katekolaminlerin sentezi gerçekleşir (Nicolaidis ve ark., 2023).

2.2.3. Adrenal insidentaloma

Adrenal insidentaloma (Aİ) terimi, görüntüleme yöntemleri aracılığıyla tesadüfen tespit edilen adrenal bezdeki kitleleri tanımlar. Bu kitlelere Aİ demek için, görüntülemelerin, adrenal bezle ilgisi olmayan durumlar nedeniyle istenmiş olması gerekmektedir. Ayrıca, hastada önceden bilinen bir malignite hikayesinin olmaması ve lezyonun çapının 1 cm'den büyük olması gerekmektedir. Radyolojik görüntülemelerin yaygın kullanımıyla birlikte, Aİ vakalarının görülme sıklığı da artmıştır. Aİ'lerin çoğunluğu korteks kaynaklı adenomlardır. Adrenokortikal kanser ve metastazlar çok daha nadir görülmektedir. Aİ tanısı konulan bir hastada, kitlenin malign olup olmadığı ve hormonal aktivitesinin olup olmadığı mutlaka belirlenmelidir (Bancos ve Prete, 2021).

Görülme sıklığına bakıldığında, 25 farklı serinin değerlendirildiği toplam 87065 otopsinin incelendiği bir meta analizde %6 (%1-32) olarak belirlenmiştir (Bovio ve ark., 2006). Adrenal bez dışı nedenlerle yapılan abdominal BT taramalarında prevalansı %2-7 arasında rapor edilmiştir. Mayo Kliniği serisinde, 1985 ile 1990 yılları arasında çekilen 61054 abdominal BT taramasındaki prevalansı ise %3,4 olarak tespit edilmiştir (Herrera ve ark., 1991). Genel sağlıklı popülasyonda yapılan ultrasonografi taramalarında bu oran %0,1 iken, endokrinolojik olmayan şikayetleri olan hastalarda %0,4-2,9 arasında Aİ saptanmıştır. Bilinen primer bir malignitesi olan bireylerde ise prevalansın %4,4 olduğu görülmüştür (Aron ve ark., 2012).

İnsidentalomaların yerleşimine bakıldığında %50-60 sağ adrenalde %10-15 her iki adrenalde iken %30-40 ise sol adrenalde yerleştiği görülmektedir (Davenport ve ark., 2011).

2.2.3.1. Adrenal insidentaloma etiyolojisi

Adrenal insidentalomalar, adrenal bez kaynaklı benign ve malign tümörler, adrenal beze metastazlar, bazı infiltratif hastalıklar, ayrıca adrenal beze komşu yapılardan kaynaklanan bazı oluşumları içermektedir (Tablo 2.1.). 1991-2007 yılları arasında Türkiye'den yayınlanan dokuz farklı çalışma, 70'i Türkiye'den olmak üzere toplam 1804 Aİ olgusunu içermektedir. Bu çalışmalarda malignite oranı %1,9, metastaz oranı ise %0,7 olarak rapor edilmiştir. Benign olgular, bu olguların %97,4'ünü oluşturmaktadır. Bu benign olguların %89,7'si fonksiyonel olmayan adenomlar iken, %6,4'ü subklinik cushing sendromu, %3,1'i feokromositoma ve %0,6'sı aldosteronomadır (Singh ve Buch, 2008). İtalya'da gerçekleştirilen 1004 hastayı içeren çok merkezli retrospektif bir çalışmada, Aİ nedenli opere olan 380 hastanın patolojisinde adrenokortikal adenom oranının %52, adrenokortikal karsinom oranının %12, feokromositoma oranının %11 ve miyolipom oranının ise %8 olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma, adrenokortikal karsinom ve feokromositoma oranının beklenenden daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. 1991-2005 yılları arasında yapılan ve 181 hastanın katıldığı bir çalışmada ise adrenal adenomun en sık görülen tümör tipi olduğu raporlanmıştır (Mantero ve ark., 2000).

Ayırıcı tanıya bakıldığında adrenal kitlelerin çoğunluğu nonfonksiyonel ve benign adrenokortikal adenomlardan oluşsa da, tüm adrenal insidentalomaların hormonal olarak aktif veya nonfonksiyonel, malign veya benign olup olmadığı dikkatlice değerlendirilmelidir. Özellikle malign tümörlerin gözden kaçırılmamasına özen gösterilmelidir (Kannan ve ark., 2013).

Tablo 2.1. İnsidentaloma nedenleri

İnsidentaloma nedenleri	
Adrenal korteks tümörleri	Adenom Nodüler hiperplazi Konjenital adrenal hiperplazi Karsinom
Adrenal medulla tümörleri	Feokromositoma Ganglionöroma Nöroblastoma Ganglionöroblastoma
Diğerleri	Miyolipom/lipom Metastaz Hamartom Teratom Hemanjiyom Kist/pseudokist Hemoraji Granülamatöz enfeksiyonlar (tüberküloz, sarkoidoz, fungal)

2.2.3.2. Adrenal insidentaloma kliniği ve değerlendirilmesi

İnsidentalomalar değerlendirilirken mevcut lezyonun fonksiyone olup olmadığına bakılmalıdır. Non-fonksiyone olanların (NFAİ), insidentalomaların %70'den fazlasını oluşturduğu bilinmektedir (Grumbach ve ark., 2003). NFAİ'lerin klinik önemi hala belirsiz olmakla birlikte, son dönemde yapılan çeşitli çalışmalar, bu adenomların kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını öne sürmektedir. NFAİ olan hastalarda, metabolik sendrom (MS) belirtilerinin, metabolik bozuklukların ve insülin direncinin daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Yapılan çok merkezli bir araştırmada, Aİ'li 1004 hastanın değerlendirilmesi sonucunda, hastaların %41'inde hipertansiyon, %10'unda tip 2 diyabet (DM), %28'inde obezite tespit edilmiştir. NFAİ olan hastalarda, bozulmuş glukoz toleransı veya daha önce bilinmeyen tip 2 DM, artmış visseral yağ kütlesi ve hiperinsülineminin sık görüldüğü bildirilmiştir. İnsülin direnci varlığı, muhtemel hafif kortizol otonomisi ile ilişkilendirilmiştir (Garrapa ve ark., 2001; Mantero ve ark., 2000). Adrenal korteksten kaynaklanan insidentalomalar, cushing sendromuna özgü semptomları göstermeksizin, otonom olarak kortizol salgılayarak 'Subklinik Cushing Sendromu' adı verilen bir duruma neden olabilir. Bu durum aynı zamanda 'Subklinik Otonom Glukokortikoid Hipersekresyonu' olarak da adlandırılır. Aİ'li hastalarda en yaygın görülen hormonal

anormallik olup, prevalansı %1 ile 29 arasında değişir ve ortalama prevalansı %9'dur (Aron ve ark., 2012; Barzon ve ark., 2003). Subklinik cushing sendromuna sahip kişilerde, hipertansiyon, obezite, açlık glukozunda bozulma ve dislipidemi riskinin arttığı belirlenmiştir. Bu araştırmada, AI varlığının MS'un bir parçası olabileceği vurgulanmıştır. NFAI hastalarında da glukoz toleransında bozulma ve MS sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, arteriyel dilatasyon gibi erken ateroskleroz belirtileri değerlendirilmiş, bu hastalarda endotel disfonksiyonu olduğu gözlemlenmiştir (Muscogiuri ve ark., 2011; Terzolo ve ark., 2002).

Feokromositoma, tipik olarak iyi huylu bir tümör olarak değerlendirilmesine rağmen, bazı durumlarda potansiyel olarak ölümcül bir tehlike oluşturabilir. Genel popülasyonda prevalansı düşüktür. Hipertansiyonu olan hastaların sadece %0,01-0,1'inde görülür. Teşhisi genellikle zordur ve hastalar geç tanı alır. Feokromositomaların büyük çoğunluğu sporadik gelişir, yaklaşık %10'luk bir kısmı çeşitli genetik sendromlarla ilişkilidir. Bu tümörlerin %10'u bilateral olarak gelişebilir ve %10-13'ü maligndir. Hastaların çoğu asemptomatiktir, semptomatik olan kişilerde hipertansiyon genellikle belirgin ve ilk bulgudur. Tanı genellikle başvurudan uzun bir süre sonra konulur. Hastalarda karakteristik semptomlar; terleme, baş ağrısı ve çarpıntıdır, ancak bu triadın sıklığı çalışmalarda farklı bulunmuştur. Bu tümörler, erken teşhis edilmezse önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilir. İnsidental olarak saptanan vakaların çoğunda bu triad sıklıkla bulunmaz. Bu nedenle, feokromositoma şüphesi durumunda biyokimyasal tarama testleri yapılmalıdır. Feokromositoma tanısı konulmuş hastalarda, katekolamin deşarjını sınırlamak için genellikle alfa ve beta adrenerjik blokerlerin beraber kullanıldığı preoperatif tıbbi tedaviye ihtiyaç vardır (Bravo ve Tagle, 2003; Welander ve ark., 2011).

Aldosteron üreten adenomların AI'lardaki oranı %0,6-3,3 arasındadır. Primer hiperaldosteronizm (PHA), genellikle yüksek aldosteron seviyeleri, düşük plazma renin aktivitesi (PRA) ve hipokalemi ile karakterizedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda hastalığın en sık normokalemik olarak görüldüğü belirtilmiştir. Hipertansiyon en yaygın bulgudur. Hipokalemi varsa, noktüri, poliüri, kas krampları, uyuşma, çarpıntı gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Bir çalışmada, AI ve

hipertansiyonu mevcut 90 hastanın incelenmesi sonucunda, hastaların %8,8'inde artmış aldosteron/PRA oranı ve %5,5'inde kanıtlanmış hiperaldosteronizm tespit edilmiştir. (Bernini ve ark., 2002).

Adrenokortikal kanserler ise nadir görülür. Genel nüfusta görülme sıklığı yaklaşık 1.000.000 kişide 12 vakadır. Bu kanser türü yılda her 1.000.000 kişide 0,6-2 vaka arasında bir görülme sıklığına sahiptir fakat Aİ vaka serilerine ve farklı popülasyonlara göre görülme sıklığı konusunda çeşitli sonuçlar bulunmaktadır. Aİ serilerinde bu kanserin %1,9 ile %25 arasında görülebildiği rapor edilmiştir. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi 18 aydır ve 5 yıllık survey yaklaşık %16'dır. Adrenokortikal kanserlerin yaklaşık %80'i fonksiyonel özellik gösterebilmektedir. Bu tümörlerin yaklaşık %40'ı sadece glukokortikoid, yine yaklaşık %40'ı ise glukokortikoid ve androjenleri veya sadece androjenleri salgılar. Bazı hastalarda virilizasyon gibi bulgular gözlenmede genelde başlangıç aşamalarında klinik bulgular siliktir (Ng ve Libertino, 2003).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi EAH Etik Kurulu'ndan 31/01/2023 tarih E-71522473-050.01.04-216272-37 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Hastaların yaş cinsiyet boy kilo bilgileri ek hastalıkları ile tetkik ve görüntüleme sonuçları hastanemiz otomasyon sistemi ve e nabız üzerinden E07.9- E05.8- E03.8- D35.0- E27.8 gibi tanı kodları taranmıştır. Hem tiroid nodülü bulunan hemde adrenal glandda kitlesi olan hastalar tespit edilerek hastaların adrenal kitlesinin lokalizasyonu (sağ-sol), maksimum çapı (cm cinsinden), MR veya BT ye göre natürü (benign-malign) ve laboratuvar sonuçlarına göre fonksiyonel olup olmadığı (cushing, hiperaldosteronizm, hiperandrojenizm-DHEAS yüksekliği, feokromositoma, non- fonksiyonel) belirlenmiştir. Saptanan tiroid nodüllerinin lokalizasyonu, sayısı en büyük nodülün maksimum çapı ve tiroid fonksiyon testi, açlık kan şekeri, kreatinin, ALT, Trigliserid, HDL, LDL, TSH, serbest T4 ve var ise OGTT sonuçları sonuçları kaydedilmiştir.

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Tiroid nodülü ve Adrenal insidentaloma saptanan Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji bölümüne 01.01.2013-30.05.2023 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzerinde olan hastalar dahil edilecektir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Hastalarda Tiroid nodülü ve Adrenal insidentaloma saptanmış olması ve tanı yaşının 18 yaşından büyük olması, verilerin alındığı tarihte gebe veya emziriyor olmaması, verilerin alındığı tarihte herhangi bir nedenle sistemik steroid almıyor olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: Yukarıda belirtilen kriterler dışında kalan hastalar.

3.2. Analizler ve Çalışma Prosedürü

Kesitsel tipte ve tanımlayıcı olarak planlanan araştırmamızda 01.01.2013-30.05.2023 tarihleri arasında endokrinoloji polikliniğine başvuran hastaların verileri incelenmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sürekli sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler olgu sayısı ve frekans (yüzde) olarak ifade edilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırma analizinde, sayısal verilerin normallik durumuna göre Mann Whitney-U veya student-T testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında uygun ki-kare yöntemi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin korelasyon ilişkisinin analizinde, değişkenlerin normallik dağılımına göre Spearman veya Pearson yöntemi kullanılmıştır. Bazı korelasyon analizi sonuçları nokta dağılım ve referans diagonal çizgisi ile şekledilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı iki yönlü p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya hem adrenal tümörü olan hem de tiroid bezinde nodülü olan toplam 107 hasta dahil edilmiştir. Yaş ortalaması $59,3 \pm 9,9$ olup %73,8'i (n=79) kadındı. Vücut kitle indeksi ortalaması $30,8 \pm 5,7$ olup %29'u (n=31) sigara içiyordu. Klinik olarak sorgulandığında, sırasıyla prediyabet %1,9 diyabet %25,2 hipertansiyon %73,8 aterosklerotik kalp hastalığı %15,0 serebrovasküler hastalık %11,2 ve periferik arter hastalığının %4,7 oranında olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Sonuçlar (n=107)
Yaş (Yıl)	$59,3 \pm 9,9$
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	28/79 (%26,2/%73,8)
Medeni Durum (Evli/Bekar)	86/21 (%80,4/ %19,6,)
Sigara (Evet)	31 (%29,0)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	$30,8 \pm 5,7$
Prediyabet (Evet)	2 (%1,9)
Diyabet (Evet)	27 (%25,2)
Hipertansiyon (Evet)	79 (%73,8)
Aterosklerotik kalp hastalığı (Evet)	16 (%15,0)
Serebrovasküler Hastalık (Evet)	12 (%11,2)
Periferik Arter Hastalığı (Evet)	5 (%4,7)

Laboratuvar olarak incelendiğinde, metabolik göstergelerden ortalama kan şekeri $114,8 \pm 37,0$ mg/dl, HbA1C % $62 \pm 1,1$, serum trigliserid düzeyi $194,3 \pm 237,6$ mg/dl, LDL düzeyi $142,3 \pm 44,7$ mg/dl ve HDL düzeyi $51,8 \pm 13,6$ mg/dl olarak saptanmıştır. Ortalama serum TSH düzeyi $2,3 \pm 4,6$ mU/L ve serbest T4 düzeyi $1,16 \pm 0,72$ ng/dl olarak tespit edilmiş olup normal aralıktadır. Serum DHEAS ortalaması ise $86,4 \pm 57,0$ mcg/dl olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hastaların tanı sırasındaki laboratuvar sonuçları

	Sonuçlar (n=107)
Glukoz (mg/dl)	$114,8 \pm 37,0$
HbA1C (%)	$6,2 \pm 1,1$
Kreatinin (mg/dl)	$0,73 \pm 0,22$
ALT (U/L)	$20,4 \pm 10,9$
HDL (mg/dl)	$51,8 \pm 13,6$
LDL (mg/dl)	$142,3 \pm 44,7$
Trigliserid (mg/dl)	$194,3 \pm 237,6$
TSH (mU/L)	$2,3 \pm 4,6$
ft4 (ng/dl)	$1,16 \pm 0,72$
DHEA-S (mcg/dl)	$86,4 \pm 57,0$

Kısaltmalar: ALT; alanin aminotransferaz, HDL; yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein, LDL; düşük molekül ağırlıklı lipoprotein, TSH; tiroid stimulan hormon, ft4; serbest tiroksin, DHEAS; dehidroepiandrosteron sülfat.

Ultrasonografi ile yapılan incelemede hastaların %35,5'i (n=38) soliter nodül, kalan %64,5'i (n=69) ise multinodüler görünüme sahipti. Nodül lokalizasyonu %49,5 (n=53) oranı ile en fazla sağ lob yerleşimliydi. Adrenal tümör varlığı kontrastlı üst abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) veya kontrastlı üst abdomen dinamik manyetik rezonans (MR) görüntülemesi ile tespit edilmiştir. Tümör yerleşimi en fazla sol adrenal de olup %51,4 (n=55) oranındaydı. Görüntülere göre adrenal tümör maksimum çapı sırasıyla, sağ adrenal tümörlerde $26,0 \pm 10,7$ mm, sol adrenal tümörlerde $22,5 \pm 19,5$ mm ve bilateral tümörlerde $23,7 \pm 7,2$ mm idi. Fonksiyonel olarak değerlendirildiğinde olguların %86,0 (n=92) ile çoğu non-fonksiyoneldi (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Tiroid nodülü ve adrenal tümör ile ilgili karakteristikler

	Sonuçlar (n=107)
Tiroid nodül sayısı, n (%)	
Soliter nodül	38 (35,5)
Multinodüler	69 (64,5)
Tiroid nodül lokalizasyonu, n (%)	
Sağ lob	53 (49,5)
Sol lob	45 (42,1)
İsthmus	9 (8,4)
Adrenal tümör lokalizasyonu, n (%)	
Sağ	37 (34,6)
Sol	55 (51,4)
Bilateral	15 (14,0)

Tablo 4.3. Tiroid nodülü ve adrenal tümör ile ilgili karakteristikler (devam)

Adrenal tümör maksimum çap, mm	
Sağ	26,0 ± 10,7
Sol	22,5 ± 19,5
Bilateral	23,7 ± 7,2
Adrenal tümör fonksiyonel durum, n (%)	
Non-fonksiyonel	92 (86)
Subklinik Cushing	10 (9,3)
Feokromositoma	4 (3,7)
Primer hiperaldosteronizm	1 (0,9)

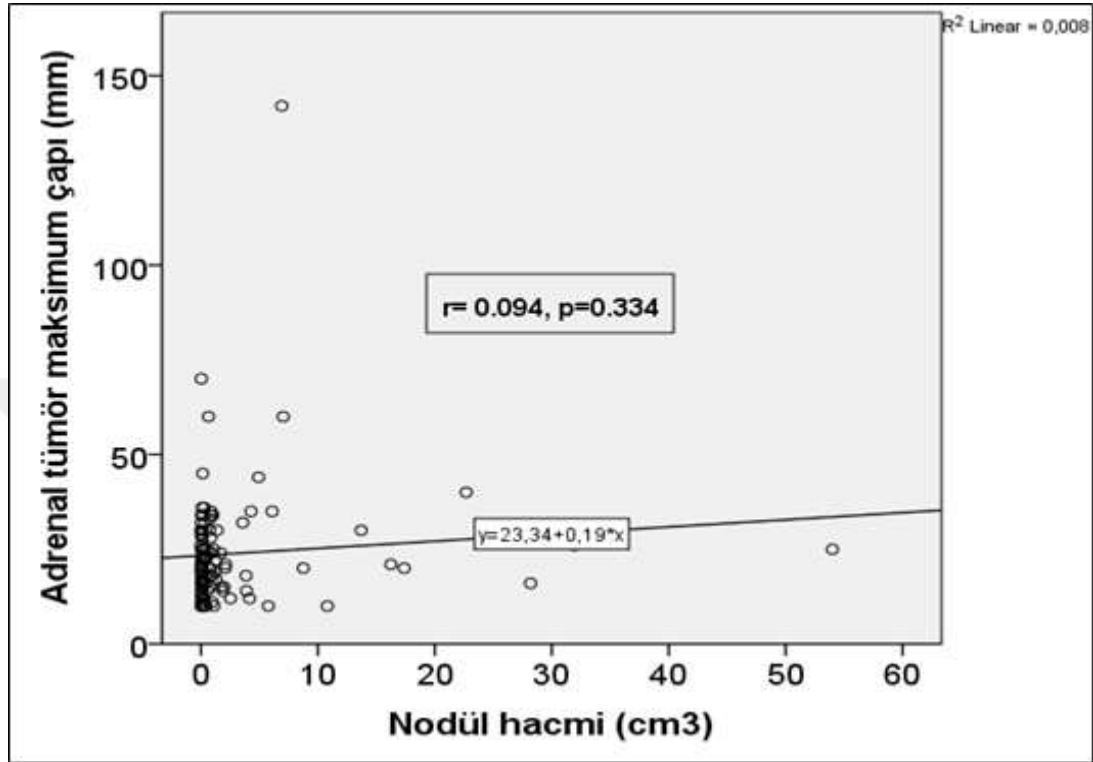
Adrenal tümörlü hastalar fonksiyonel olup olmamalarına göre, kalp ve damar hastalıkları ile diyabet varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Primer hiperaldosteronizm ve feokromositoma hastalarında, araştırılan hastalıklar açısından pozitif olgu saptanmadığından karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Non-fonksiyonel adrenal tümörlü hastalar ile subklinik cushing hastalarında diyabet [sırasıyla; 21 (%22,8) ve 6 (%60,0), $p=0,011$] ve hipertansiyon [sırasıyla; 64 (%69,6) ve 10 (%100), $p=0,041$] anlamlı düzeyde farklı olarak saptanmıştır. Ancak aterosklerotik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Adrenal tümörlerin fonksiyonellik durumuna göre klinik hastalıkların karşılaştırılması

	Adrenal tümör*		P değeri
	Non-fonksiyonel (n=92)	Subklinik Cushing (n=10)	
Diyabet, n (%)	21 (22,8)	6 (60,0)	0,011
Hipertansiyon, n (%)	64 (69,6)	10 (100)	0,041
Aterosklerotik kalp hastalığı, n (%)	14 (15,2)	1 (10,0)	0,658
Serebrovasküler hastalık, n (%)	11 (12,0)	1 (10,0)	0,855
Periferik arter hastalığı, n (%)	5 (5,4)	0	0,450

*Primer hiperaldosteronizm ve feokromositoma olgularında araştırılan hastalıklar gözlemlenmediğinden karşılaştırma analizine dahil edilmemiştir.

Adrenal tümör çapı ile tiroid nodüllerinin hacmi arasında ilişki olup olmadığı korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup anlamlı düzeyde korelasyon ilişkisi tespit edilmemiştir ($r=0,094$, $p=0,334$) (Şekil 4.1.).

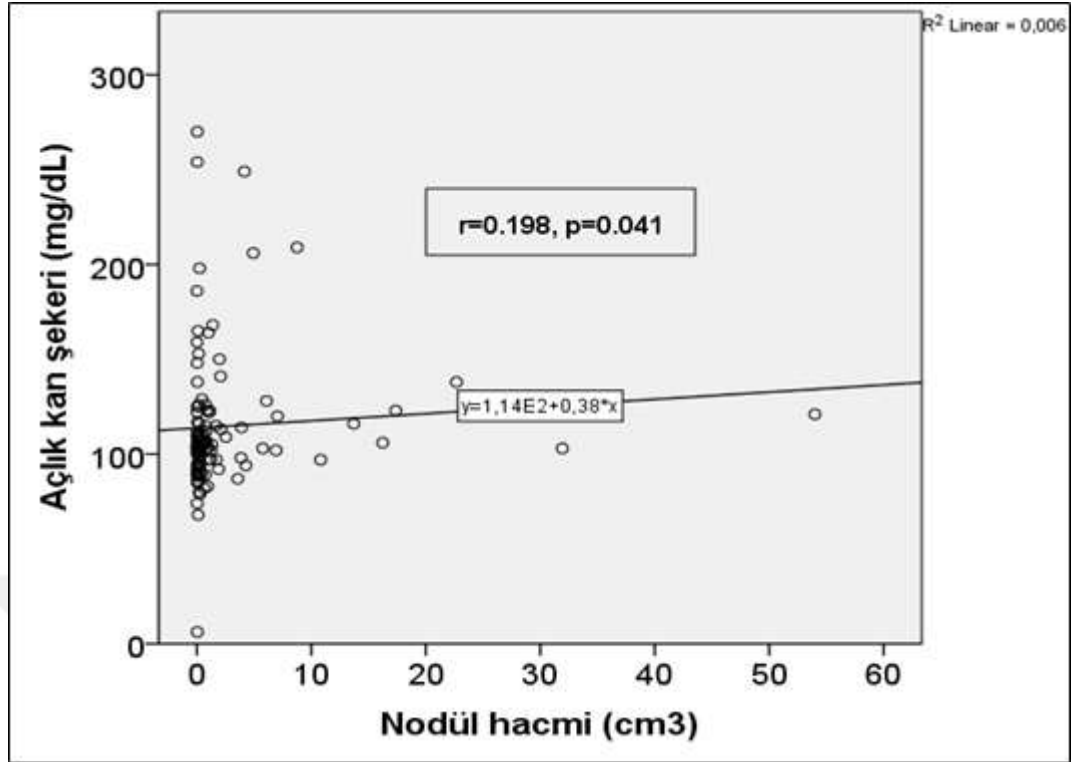


Şekil 4.1. Adrenal tümör boyutu (maksimum çap) ile nodül hacmi arasındaki korelasyon ilişkisi.

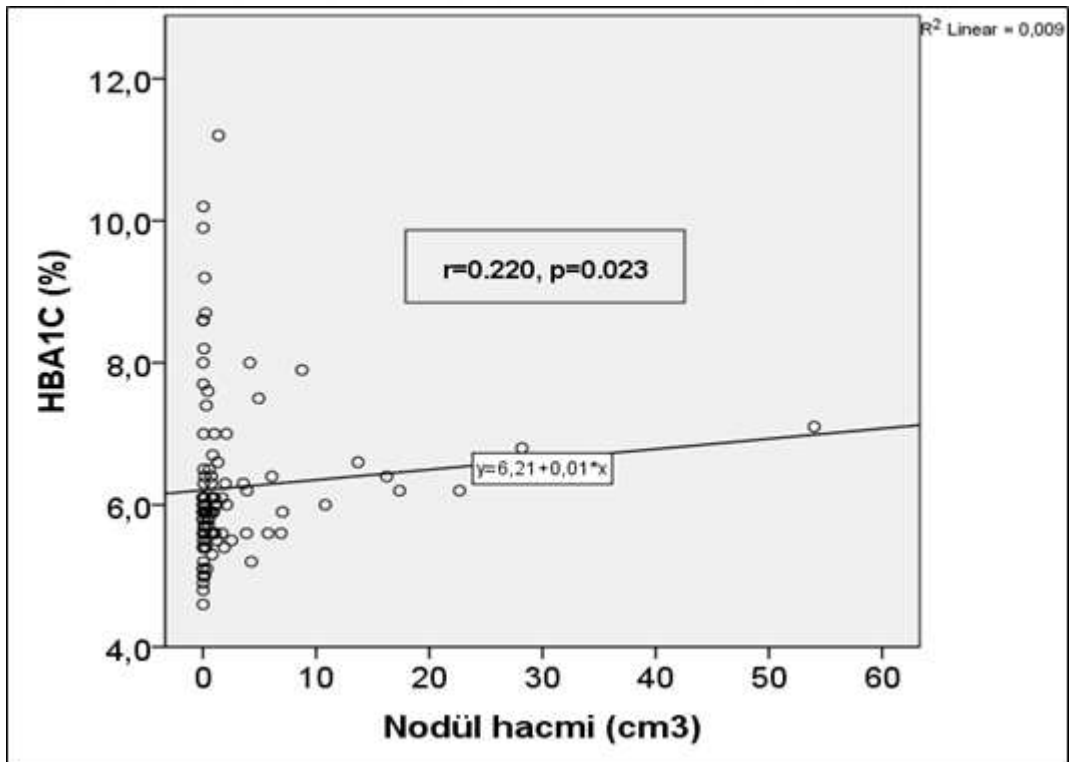
Nodül hacmi ve adrenal tümör boyutu ile metabolik parametreler, korelasyon analizi ile incelenmiştir. Adrenal tümör maksimum çapı ile sırasıyla açlık kan şekeri ($r=0,025$, $p=0,799$), HbA1C ($r=0,041$, $p=0,678$), HDL ($r=-0,158$, $p=0,105$), LDL ($r=-0,185$, $p=0,056$) ve trigliserid ($r=-0,054$, $p=0,584$) düzeylerinden hiçbiri ile anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (Tablo 5). Nodül hacmi ile sırasıyla, HDL ($r=-0,014$, $p=0,886$), LDL ($r=-0,104$, $p=0,284$) ve trigliserid düzeyi ($r=0,065$, $p=0,508$) arasında anlamlı ilişki saptanmazken açlık kan şekeri ($r=0,198$, $p=0,041$) ve HbA1C ($r=0,220$, $p=0,023$) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir (Tablo 4.5.) (Şekil 4.2.) (Şekil 4.3.).

Tablo 4.5. Nodül hacmi ve adrenal tümör boyutu (maksimum çap) ile metabolik parametrelerin korelasyon ilişkisi

	Nodül hacmi, cm ³	Adrenal tümör maksimum çapı, mm
Glukoz (mg/dl)		
r değeri	0,198	0,025
p değeri	0,041	0,799
HbA1C (%)		
r değeri	0,220	0,041
p değeri	0,023	0,678
HDL (mg/dl)		
r değeri	-0,014	-0,158
p değeri	0,886	0,105
LDL (mg/dl)		
r değeri	-0,104	-0,185
p değeri	0,284	0,056
Trigliserid (mg/dl)		
r değeri	0,065	-0,054
p değeri	0,508	0,584



Şekil 4.2. Tiroid nodül hacmi ile açlık kan şekeri arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil 4.3. Tiroid nodül hacmi ile HbA1C arasındaki korelasyon ilişkisi

Nodül hacmi ile açlık kan şekeri ve HbA1C düzeyi arasında tespit edilen pozitif korelasyon ilişkisi nedeniyle bu ilişkinin olası tiroid hormon düzeyi ile ilgili olup olmadığı durumu TSH ve fT4 düzeyi ile bu parametrelerin korelasyon analizi incelenmesini gerektirmiştir. TSH düzeyi ile sırasıyla açlık kan şekeri ($r=0,029$, $p=0,763$), HbA1c ($r=0,061$, $p=0,530$), HDL ($r=0,061$, $p=0,535$), LDL ($r=0,143$, $p=0,142$) ve trigliserid ($r=0,118$, $p=0,226$) belirteçlerinden hiçbirisi ile arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. Aynı şekilde fT4 ile sırasıyla açlık kan şekeri ($r=-0,034$, $p=0,732$), HbA1c ($r=0,044$, $p=0,653$), HDL ($r=0,069$, $p=0,482$), LDL ($r=-0,064$, $p=0,514$) ve trigliserid ($r=0,015$, $p=0,876$) arasında da anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. TSH düzeyi ile metabolik parametrelerin korelasyon ilişkisi

	TSH (mU/L)	fT4 (ng/dl)
Glukoz (mg/dl)		
r değeri	0,029	-0,034
p değeri	0,763	0,732
HbA1C (%)		
r değeri	0,061	0,044
p değeri	0,530	0,653
HDL (mg/dl)		
r değeri	0,061	0,069
p değeri	0,535	0,482
LDL (mg/dl)		
r değeri	0,143	-0,064
p değeri	0,142	0,514
Trigliserid (mg/dl)		
r değeri	0,118	0,015
p değeri	0,226	0,876

Kısaltmalar: TSH; tiroid stimulan hormon, fT4; serbest T4, HbA1C; hemoglobin A1c, HDL; yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL; düşük yoğunluklu lipoprotein



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Rutin incelemeler veya adrenal (sürrenal) bez dışı bir hastalık değerlendirmesi sırasında radyolojik görüntülemelerde tesadüfi olarak adrenal bezlerde kitle görülmesi durumu Adrenal insidentaloma (Aİ) olarak tanımlanır. Günümüzde insidental olarak saptanma oranında artış olmasıyla birlikte adrenal kitleler daha fazla araştırmaya konu olmaya başlamıştır. Çoğu benign ve non-fonksiyonel olsa bile son zamanlarda yapılan çalışmalarda gerek Aİ gerekse nodüler tiroid hastalığı olanlarda metabolik sendrom (MS), insülin direnci, prediyabet, diyabet ve hipertansiyon araştırılmış ve ayrı ayrı anlamlı ilişkiler saptanmış ve bu hastaların özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (Reimondo ve ark., 2020; Rezzonico ve ark., 2008; Roos ve ark., 2007). Biz çalışmamızda aynı anda adrenal insidentaloma ve tiroid nodülü varlığı birlikteliği olan hastaları metabolik yönden değerlendirdik. Adrenal kitle boyutu ile hiçbir parametre arasında ilişki saptanmazken tiroid nodül hacmi ile glukoz ve HbA1C düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu, aynı zamanda bu hasta grubunda başta hipertansiyon olmak üzere diyabet ve MS bileşenlerinin yüksek oranda görüldüğünü saptadık.

Adrenal insidentaloma (Aİ) sıklığı, yaşla birlikte artar ve 70 yaş ve üstü popülasyonda %10'lara kadar ulaşır. Yapılan çalışmalar, çoğu non-fonksiyonel olan Aİ görülme sıklığındaki artışın bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler ve klinik uygulamalardaki yaygın kullanımın bir sonucu olduğunu göstermektedir. Otopsi çalışmaları ortalama prevalansı yaklaşık %2 olarak bulunmuştur, ancak bu oran %1 ile %8,7 arasında değişmektedir. Tiroid nodülleri (tek veya çoklu) genel nüfusta yaygındır ve en yüksek görülme oranı endemik guatr bölgelerinde görülür. Sıklığı palpasyon ile %4-7 arasında iken, görüntüleme yöntemleri ile bu oran 10 katına ulaşabilmektedir. Otopsi serilerine göre erişkin çağda %50-60 oranında tiroid nodülü bulunmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 4 kat daha fazla görülmekte olup yaşla birlikte (özellikle 40 yaş sonrası) prevalans her iki cinsiyet için de artmaktadır (Hegedus, 2004; Tan ve ark., 1997). Türkiye'de 18-65 yaş arasındaki sonografik prevalans %23,5 iken, 65 yaşın üzerinde bu sıklık %37 olarak bulunmuştur. Bizim

çalışmamızda hem tiroid nodülü hem de Aİ mevcut olan hastalar incelenmiştir. Hastaların demografik verileri incelendiğinde bu hastaların yaş ortalaması $59,3 \pm 9,9$ olarak saptanmış olup ortalama görülme yaşı açısından sadece Aİ mevcut olan hastalar ile yapılmış çalışmadakilerle benzerdir. Hastaların yaş dağılımlarında değişkenlik olsa da önceden Aİ olan hastalar ile yapılmış pek çok çalışma ile benzer şekilde zirve tanı yaşı 5. dekad olarak saptanmıştır (Arduç ve ark., 2013; Emral ve ark., 2019; Karaköse ve ark., 2015; Peppa ve ark., 2010). Daha eski çalışmalarda ise tanı yaşının 6. dekatta zirve yaptığı görülmektedir (Kloos ve ark., 1995; Mantero ve ark., 2000). Bu durum bize hastaların daha erken yaşta tanı almasının önemli bir nedeninin gelişen teknoloji ile BT ve MRG kullanımının yaygınlaşması ve sık görüntüleme yapılması olduğunu bir kez daha göstermiş olması açısından anlamlıdır. Aynı zamanda hem dünya genelinde hemde bizim toplumumuzda artan hipertansiyon, diyabet, obezite ve MS prevalansı ile ilişkili olarak da tiroid nodülü-Aİ birlikteliğinin daha erken yaşlarda da bulunabileceği ve toplumdaki prevalansının sanılanın aksine daha yüksek olabileceğini düşündürmüştür. İleri yaşlarda tiroid nodülü ve adrenal bez kitlelerinin beraber görülme olasılığı artmaktadır. Bu nedenle toplumda daha sık görülmesi sebebiyle sadece tiroid nodülü saptanmış, guatrı veya otoimmün tiroid hastalığı olan, tiroid nodülü açısından takipli hastalar ötiroid olsalar bile; eğer hipertansiyon, diyabet gibi sistemik bir hastalık varsa, obezite, insülin direnci gibi MS komponentleri varlığında olası fonksiyonel bir adrenal bez hastalığı açısından da taranması gerekebileceğini düşünmekteyiz.

Aİ hastalarında yapılan bazı çalışmalarda görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen kitlelerin kadın cinsiyette 1,3-1,5 kat daha fazla görüldüğü ile ilgili veriler olsa da bu konuda yapılmış büyük çalışmalarda ve otopsi serilerinde her iki cinsiyette eşit sıklıkta saptandığı bulunmuştur (Barzon ve ark., 2002; Kloos ve ark., 1995; Mantero ve ark., 2000; Terzolo ve ark., 2002). Obez, diyabetik, hipertansif bireylerde ise prevalansının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Kloos ve ark., 1995). Bizim çalışmamızdaki hastaların %73,8'i (n=79) kadın olarak saptanmıştır. Cinsiyet yönünden kadın/erkek oranı 2,8/1 olarak hesaplanmıştır. Bu oran hem tiroid nodüllerinin kadınlarda daha fazla görülmesi hem de kadınların daha çok hastaneye başvurması ve daha fazla abdominal görüntüleme yapılması ile ilişkilendirilebilir.

Adrenal kitle saptandığında, kitlenin hormonal yönden aktif olup olmadığının belirlenmesi ve malignite ekartasyonunun yapılması klinik gidişat, takip ve tedavi modaliteleri farklı olduğu için çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda adrenal insidentalomaların bir kısmının hormonal yönden aktif ve çok düşük oranda malign olduğu görülmüş olup büyük bir kısmının non-fonksiyonel ve benign olduğu saptanmıştır. Kitle boyutu arttıkça malignite riski de artmaktadır. Bu bağlamda literatürdeki en önemli vaka serilerden biri olan İtalyan Endokrinoloji Derneği Adrenal Tümör Çalışma Grubu serisindeki 1004 vakayı içeren çalışmada hormon aktivitesi açısından değerlendirilen adrenal kitlelerin; % 85'i non-fonksiyonel, %9,2'si subklinik cushing, %4,2'si feokromasitoma ve % 1,6'sı aldosteronoma olarak rapor edilmiştir (Mantero ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda ise Aİ saptanıp aynı zamanda tiroid nodülü de olan hastaların %86,0'sındaki adenomun sekretuar olmadığı (NFAİ); sekretuar adenomu olan hastalarda da en sık %9,3 oranda subklinik cushing olmak üzere sırasıyla, %3,7 oranında feokromositoma, %0,9 oranında da primer hiperaldosteronizm olduğu gözlemlendi. Bulgular literatür ile yakın benzerlik göstermiş olup literatürü destekler niteliktedir. Bu bağlamda; sadece Aİ saptanan hastalara kıyasla Aİ ile birlikte tiroid nodülü olan hastalarda da adrenal hormon sekresyonunda farklılık olmaması ilave tiroid nodülü mevcudiyetinin ek bir metabolik risk oluşturmadığını düşündürmüştür.

Non-fonksiyonel adrenal insidentalomalar (NFAİ), klinik ve laboratuvar testlerinde hormonal hipersekresyon belirtileri bulunmayan ve benign radyolojik özelliklere sahip adrenal kitlelerdir (Berke ve ark., 2022). Önceden yapılan çalışmalarda, bu non-fonksiyonel adrenal insidentalomaların insülin direnci, obezite, diyabet, hiperlipidemi ve MS ile ilişkisi incelenmiş ve klinik önemi anlaşılmaya çalışılmıştır (Reincke ve ark., 1996). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise Aİ ile insülin direnci arasında pozitif bir ilişki olduğu; Aİ prevalansının obez, prediyabetik, diyabetik ve hipertansif hastalarda arttığı gösterilmiştir (Arduç ve ark., 2013; Muscogiuri ve ark., 2011; Ribeiro ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $30,8 \pm 5,7$ olarak saptanmış olup literatür ile benzer şekilde bulunmuştur (Garrapa ve ark., 2001; Kolanska ve ark., 2010). Bu sonuçlar tiroid nodülü-Aİ birlikteliği olan kişilerde VKİ ortalamasının yüksek olduğunu, bununda MS ile ilişkisi düşünüldüğünde bu kişilerde Aİ-tiroid nodülü ve obezite dolayısıyla

da insülin direnci ile ilişkisini bir kez daha göstermiştir. Eğer yaşam tarzı değişikliği, düzenli egzersiz, kilo verme gibi önlemler alınmazsa ve MS ile ilgili mevcut sistemik hastalıkları iyi tedavi edilmezse bu kişiler en başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere yüksek risk altında olacaktır. Bu açıdan bakıldığında bu hastaların mutlaka klinik takibi gerekmektedir.

Çalışmamızda hastaların, sırasıyla %73,8'inde hipertansiyon, %25,2'sinde diyabet, %1,9'unda prediyabet mevcuttu. Aİ olup hormon hipersekresyonu olmayan/ NFAİ (n=92) ve tiroid nodülü olan hastalarda ise yine %69,6 (n=64) oranında hipertansiyon ve %22,8 (n=21) oranında diyabet gözlemlendi. Subklinik cushing olanlarda ise HT (%100, n=10 p=0,041) ve DM (%60, n=6, p=0,011) oranları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4). Çalışmamızdaki tiroid nodülü- Aİ birlikteliği olan kişilerdeki diyabet ve hipertansiyon oranları daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir. Nitekim; Arruda ve arkadaşlarının 2017 yılında 40 NFAİ'si olan ve benzer demografik özelliklere sahip NFAİ'si olmayan 40 hasta ile karşılaştırdığı çalışmada hipertansiyon oranlarını NFAİ olmayan grupta %47,5 (n=19) NFAİ olan grupta ise %72 (n=29) gibi belirgin oranda yüksek bulmuştur (Arruda ve ark., 2017). Yine Cavalari ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir retrospektif çalışmada hipertansiyon oranı; 74 NFAİ hastasında %75,3 ve 90 kontrol grubu hastasında %50 olarak saptanmış olup NFAİ grubunda bizim çalışmamızla da benzer şekilde belirgin yüksektir (Cavalari ve ark., 2018). Ayrıca Torrecilla ve arkadaşlarının 2023 yılında yayımlanan 709 hastayla yaptığı kohort çalışmasında tanı anında, hastaların %24,3'ünde tip 2 diyabet; hormon sekrete eden ve NFAİ sı olan hastalarda diyabet sıklığı sırasıyla %27,7 ve %22,6 olarak saptamıştır (Torrecilla ve ark., 2023). Çalışmamızda elde edilen bu bulgular Adrenal kitlelerin fonksiyonel olmasa bile metabolik hastalıklar ile ilişkisini bir kez daha ortaya koymuş olması açısından önemli olmasının yanı sıra; hem tiroid nodülü hemde Aİ mevcut olan hastalarda başta hipertansiyon olmak üzere MS komponentlerinin baskın şekilde varlığını bir kez daha göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda aterosklerotik kalp hastalığı %15,2 (n=14), serebrovasküler hastalık %12 (n=11), periferik arter hastalığı sıklığı %5,4 (n=5) olarak bulunmuş olup bu hastalıklar ile istatistiki düzeyde anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda hipertansiyonun hem fonksiyonel hem de non-fonksiyonel Adrenal insidentaloması olan hastalarda yüksek oranda görüldüğünü tespit ettik. Hastalarda tiroid nodülü olması nedeniyle de tiroid fonksiyon bozukluğu değerlendirilmiş ancak anlamlı bir birliktelik bulunmamıştır (Tablo 4.5). Ayrıca hem TSH (tiroid stimulan hormon) hem de fT4 (serbest T4) düzeyleri ile AKŞ, HbA1C, HDL, LDL ve Trigliserid düzeyleri gibi metabolik parametreler ile pozitif korelasyon ilişkisi saptanmadı.

Mevcut kanıtlar; adrenal insidentalomaların insülin direncinin bir sonucu mu olduğu yoksa MS'un aydınlatılmamış nedensel bir faktörü mü olduğu konusunda yetersizdir (Altieri ve ark., 2016; Muscogiuri ve ark., 2017; Tsatsoulis, 2018). Günümüzde artık NFAİ ile insülin direnci arasında iki yönlü, önemli bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Adipoz dokudan salgılanan bazı hormonların insülin duyarlılığı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu, aynı zamanda anti-inflamatuar ve anti-aterosklerotik etkileri olduğu bilinmektedir (Hara ve ark., 2007; Matsuo ve ark., 2007; Zimmermann ve ark., 2003). Bunlardan bilinen en iyi anti-inflamatuar etkiye sahip olan hormonlar adiponektin ve leptindir (Mantzoros ve ark., 1998; Schaffler ve ark., 2006) NFAİ hastalarında azalan adiponektin ve leptin Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM), ateroskleroz ve MS'a yatkınlık yarattığı gibi, bu hastalarda artan TNF-alfa (Tümör nekrozis faktör alfa), IL-6 (interlökin 6), resistin, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) in endotel disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir (Babinska ve ark., 2018; Ermetici ve ark., 2007; Lewandowski ve ark., 2001). NFAİ'da artmış insülin direnci ve kortizol hipersekresyonu ile ilişkisi olmayan endotel disfonksiyonu oluşur. Meydana gelen bu endotelyal disfonksiyonun; diyabet, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon gibi hastalıklara zemin hazırladığı bilinmektedir (Androulakis ve ark., 2014; Erbil ve ark., 2009; Mancini ve ark., 1999). Son yıllarda, yaşam tarzındaki değişimlerin bir sonucu olarak obezite sıklığının artması, MS ve insülin direncinin yükselmesine bağlı olarak tiroid nodüler hastalığında nodüler hiperplazinin yeniden artmasına neden olmuştur. Bazı araştırmalarda, obezite ve insülin direnci ile birlikte tiroid kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (Renehan ve ark., 2008). Tiroid otoimmünitesi için insülin direnci ve obezitenin bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. MS veya insülin direnci olan hastalarda, adrenal kitle ve nodüler tiroid hastalığının oluşumundaki ortak mekanizmayı anlamak için insülin/ IGF

(insülin benzeri büyüme faktörü) sistemi üzerinde durulmuştur (Bahadır ve ark., 2018; Mohan ve ark., 1996; Weber ve ark., 1997). Artmış insülin, IGF-1 ve IGF-2 düzeyleri, in vitro hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tümör büyümesi ile ilişkilendirilmiştir (Fottner ve ark., 2004; Gallagher ve Leroith, 2010). Ayrıca diyabetik ve obez hastalarda tümör insidansında artış bildirilmiştir (Johnson ve Pollak, 2010). Artmış insülin direncini takiben gelişen hiperinsülinemiye bağlı, insülin/ IGF sisteminin aktive olması ve bu yolağın mitojenik etkileri adrenal nodüler hastalık ve nodüler tiroid hastalığı oluşumundaki ortak patogeneze sorumlu tutulmaktadır (Ribeiro ve Latronica, 2011). Son zamanlarda elde edilen kanıtlara göre; daha önceden iyot eksikliği nedeniyle endemik bölgelerdeki koloidal nodül oluşumuyla seyreden süreç, iyot eksikliğinin giderilmesi sonrası, endemik nodüler guatrın ortadan kalkmasıyla sonuçlanmıştır. Bu süreçte geçici olarak TSH salınımının artmasıyla ve iyot alımındaki artışın bir sonucu olarak tiroid otoimmünitesinin ortaya çıkmasıyla birlikte nodüler tiroid hastalığının fenotipinin değişmesini, yani koloidal nodüllerden hiperplastik nodüler guatra geçişi takip etmiştir. Öte yandan; hiperinsülinemi, tiroid hücrelerinde düşük ancak sürekli bir uyarı oluşturur, bu da tiroid bezi hacminde artışa ve hiperplastik nodüllerin oluşumuna yol açar. Sonuç olarak; günümüzde artan MS ve buna bağlı kronik hiperinsülinemisinin mitojenik etkilerinin, nodüler tiroid hastalığının yeniden ortaya çıkışından ve yine insülin salgısının anabolik etkileri ile daha önce bahsedilen adipoz dokudan salgılanan bazı hormon ve sitokinlerin artmasıyla birlikte, Aİ gibi adenomların görülme sıklığındaki artıştan sorumlu olabileceği muhtemeldir (Kotłowska ve ark., 2009; Malaquarnera ve ark., 2012; Peppia ve ark., 2010; Tsatsoulis, 2018; Wilcox, 2005).

NFAİ ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi birlikte inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur, ancak literatürde NFAİ hastalarında, insülin direnci ile ilişkilendirilen otoimmün tiroid hastalığı ve nodüler tiroid hastalığının sıklığının arttığını belirten bazı araştırmalar bulunmaktadır (Karakose ve ark., 2015). Nitekim Arduç ve arkadaşlarının 2013 yılında Aİ saptanan 113 hasta ile kontrol grubunda karşılaştırdığı 152 hastada yapmış olduğu çalışmada sağlıklı kişilerde tiroid nodülü prevalansı %27,6 iken Aİ hastalarında %48,7 gibi dikkate değer bir oranda yüksek olarak bulunmuştur (Arduç ve ark., 2013). İnsülin direnci, insülin/ IGF sistemi ve NFAİ

arasındaki ilişkiye yönelik kanıtlar olduğu da ortaya konmuştur (Belfiore ve ark., 2009; Kamio ve ark., 1991; Tsatsoulis, 2018). Bu bağlamda; Fassnacht ve arkadaşlarının 2010 ile 2015 yılları arasında akromegali teşhisi koyulan, MEN (multiple endokrin neoplazi) sendromları ve diğer nöroendokrin tümörler açısından dışlanan 55 akromegali hastasında yaptığı çalışmada, hastaların %25'inde (n=14) adrenal adenom tespit edilmiş ve bunların hepsinin non-fonksiyonel olduğu onaylanmıştır (Fassnacht ve ark., 2016). Literatürde NFAİ hastaları ile yapılan çalışmalarda hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi ve artmış bel çevresi sıklığı dahil tüm MS kriterleri değerlendirilmiş olup bu hastalarda bazal insülin, açlık kan şekeri ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Hiroi ve ark., 2010; Lopez ve ark., 2016; Tauchmanova ve ark., 2002). İnsülin direnci ve genellikle eşlik eden bozulmuş açlık glukozu, dislipoproteinemi gelişimi ve hipertansiyonu da indüklemesi dolayısıyla aterosklerotik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar (Di Dalmazi ve ark., 2014; Sbardella ve ark., 2018). Midorikawa ve arkadaşlarının 2000 yılında Aİ tespit edilen 15 hasta ile yapmış olduğu çalışmada; bu hastalarda insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve yüksek kan basıncı insidansını vurgulamış ve tümörlerin çıkarılmasından sonra bu metabolik durumlarda iyileşme olduğunu göstermiştir (Midorikawa ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda hem tiroid nodülü hemde Aİ birlikte mevcut olan hastalar değerlendirmeye dahil edilmiştir. Tanı anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde, özgeçmişinde prediyabet %1,9 gibi düşük oranda tespit edilmiş olsa bile metabolik göstergelerden ortalama kan şekeri $114,8 \pm 37,0$ mg/dl ve HbA1C % $6,2 \pm 1,1$ olarak saptanmıştır. Bu durum, yukarıda bahsedilen çalışmalarda gösterilmiş olduğu gibi patogeneizde insülin direnci ile tümöröenez arasındaki ilişkiyi doğruluyor olabilir.

NFAİ hastalarında yapılan diğer pek çok çalışmada Trigliserid, HDL, LDL düzeyleri arasında farklılıklar mevcuttur (Evrar ve ark., 2016; Karakose ve ark., 2015; Peppia ve ark., 2010). Tiroid nodülü olan hastalarda yapılan çalışmalarda da MS, hipertansiyon, diyabet ile yüksek birliktelik gösterilmiştir (Anil ve ark., 2013; Ayturk ve ark., 2009; Guo ve ark., 2014; Rezzo ve ark., 2011). Bizim çalışmamızdaki hastalarda tanı anındaki ortalama serum trigliserid düzeyi $194,3 \pm 237,6$ mg/dl, LDL düzeyi $142,3 \pm 44,7$ mg/dl ve HDL düzeyi $51,8 \pm 13,6$ mg/dl olarak saptanmış olup bulgular hiperlipidemi ile uyumluydu. Ancak nodül hacmi ve TSH düzeyi ile hiçbir

lipid göstergesi arasında anlamlı korelasyon ilişkisi gözlenmemiştir. Her ne kadar elde edilen veriler farklılık gösterse de tiroid nodülü olan NFAİ hastalarında uzun dönemde bu hiperlipidemi devam ettikçe kardiyovasküler hastalıkla karşılaşılma ihtimali yüksektir. Bunun nedeni bu hastalarda gerek hipertansiyon, diyabet prevalansının yüksek olması gerekse MS, obezite, insülin direnci açısından bu hastalarda artmış riskin gösterilmiş olmasıdır. Bu nedenle morbidite ve mortalitenin en önemli nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olması kaçınılmazdır. Bu açıdan bakıldığında Aİ-tiroid nodülü, otoimmün tiroid hastalığı birlikteliği olan hastalarda mutlaka kardiyovasküler hastalık riski açısından değerlendirme yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki hastalarda ultrasonografi ile yapılan incelemelerde %35,5 (n=38) soliter nodül, kalan %64,5 (n=69) oranda ise multinodüler görünüm vardı. Bu hastalarda nodül hacmi ile açlık kan şekeri ($r=0,198$, $p=0,041$) ve HbA1C ($r=0,220$, $p=0,023$) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir. Bu pozitif korelasyonun olası tiroid hormon düzeyi ile ilgili olup olmadığı durumu TSH ve fT4 düzeyi ile bu parametrelerin korelasyon analizi incelenmesini gerektirmiş ancak bu incelemede anlamlı ilişki bulunmamıştır (açlık kan şekeri $r=0,029$, $p=0,763$), HbA1c ($r=0,061$, $p=0,530$) (Tablo 4.6).

Adrenal insidentalomalar %10-15'e varan oranlarda bilateral olabilir. Bizim çalışmamızdaki Aİ'lerin lokalizasyonuna bakıldığında bilateralite %14 (n=15) olarak saptanmış olup literatür ile uyumludur. Tek taraflı Aİ olanlarda %51,4 (n=55) sol, %34,6 (n=37) sağ lokalizasyonlu olup İtalyan çalışmasındakinden farklıdır (Mantero ve ark., 2000). Hastalarda tiroid nodül sayısına bakıldığında multinodülerite 1,8 kat daha fazla bulunmuştur (multinodüler %64,5 soliter nodül %35,5). Hastaların adrenal tümör büyüklüğü ile tiroid nodüllerinin hacmi arasında ilişki olup olmadığı korelasyon analizi ile incelenmiş olup anlamlı düzeyde korelasyon ilişkisi gözlenmemiştir ($r=0,094$, $p=0,334$) (Şekil 4.3). Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla benzer bulunmuştur (Arduç ve ark., 2013). Bu tezde sınırlayıcı faktör olarak plazma aterojenite indeksi ile ilgili parametreler hesaplanıp çalışmaya dahil edilmedi.

Sonuç olarak çalışmamız; Aİ-tiroid nodülü birlikteliği olan hastalarda obezite, diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendromun sık görüldüğünü bir kez daha ortaya koymuştur. Sadece Aİ ile yapılan çalışmalarda olduğu gibi MS ve bileşenlerinin görülme yaşının erken olduğu gösterilmiştir. Aİ ve tiroid nodülü birlikteliğinin adrenal hormonlar ve tiroid hormonu düzeylerinden bağımsız olarak hiperglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tiroid nodülünün hacmi ve adrenal tümörün çapı ile metabolik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. Daha yüksek beden kitle indeksi, lipid düzeyi ve hiperglisemi gözlenmesi sonucu, dolaylı olarak artmış kardiyovasküler risk oluşturduğu için metabolik değerlendirme yapılırken riskli olan hastalarda adrenal ve tiroid tümörlerinin olası varlığı akılda tutulmalıdır. Aİ ile nodüler tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi, bu hastalıkların patogenezinde ortak rol oynayabilecek faktörleri aydınlatmaya yardımcı olacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Alt, B., Elsalini, O. A., Schruppf, P., Haufs, N., Lawson, N. D., Schwabe, G. C., Mundlos, S., Grüters, A., Krude, H., & Rohr, K. B. (2006). Arteries define the position of the thyroid gland during its developmental relocalisation. *Development*, 133(19), 3797–3804.

Altieri, B., Tirabassi, G., Della Casa, S., Ronchi, C. L., Balercia, G., Orio, F., Pontecorvi, A., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2016). Adrenocortical tumors and insulin resistance: What is the first step? *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 138(12), 2785–2794.

Ambrosi, B., Peverelli, S., Passini, E., Re, T., Ferrario, R., Colombo, P., Sartorio, A., & Faglia, G. (1995). Abnormalities of endocrine function in patients with clinically “silent” adrenal masses. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 132(4), 422–428.

American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos, R. T., Eng, C., Evans, D. B., Francis, G. L., Gagel, R. F., Gharib, H., Moley, J. F., Pacini, F., Ringel, M. D., Schlumberger, M., & Wells, S. A., Jr. (2009). Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 19(6), 565–612.

Androulakis, I. I., Kaltsas, G. A., Kollias, G. E., Markou, A. C., Gouli, A. K., Thomas, D. A., Alexandraki, K. I., Papamichael, C. M., Hadjidakis, D. J., & Piaditis, G. P. (2014). Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(8), 2754–2762.

Angeli, A., Osella, G., Ali, A., & Terzolo, M. (1997). Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Hormone Research*, 47(4-6), 279–283.

Anil, C., Akkurt, A., Ayturk, S., Kut, A., & Gursoy, A. (2013). Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 62(7), 970–975.

Araujo-Castro, M., Escobar-Morreale, H. F., & Valderrabano, P. (2022). A Proposal for Nomenclature Revision of Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas as Adrenal Lesions of Undetermined Secretion of Adrenal Steroids (ALUSAS). *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 28(9), 918–920.

Ardur, A., Isik, S., Ozuguz, U., Tutuncu, Y. A., Kucukler, F. K., Ozcan, H. N., Berker, D., & Guler, S. (2014). Relationship between thyroid nodules and non-

functioning adrenal incidentalomas and their association with insulin resistance. *Endocrine Research*, 39(3), 99–104.

Aron, D., Terzolo, M., & Cawood, T. J. (2012). Adrenal incidentalomas. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(1), 69–82.

Arruda, M., Mello Ribeiro Cavallari, E., Pessoa de Paula, M., Fernandes Cordeiro de Moraes, F., Furtado Bilro, G., Alves Coelho, M. C., de Oliveira E Silva de Moraes, N. A., Choeri, D., Moraes, A., & Vieira Neto, L. (2017). The presence of nonfunctioning adrenal incidentalomas increases arterial hypertension frequency and severity, and is associated with cortisol levels after dexamethasone suppression test. *Journal of Human Hypertension*, 32(1), 3–11.

Athanasouli, F., Georgiopoulos, G., Asonitis, N., Petychaki, F., Savelli, A., Panou, E., & Angelousi, A. (2021). Nonfunctional adrenal adenomas and impaired glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 74(1), 50–60.

Avisse, C., Marcus, C., Patey, M., Ladam-Marcus, V., Delattre, J. F., & Flament, J. B. (2000). Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands. *The Surgical Clinics of North America*, 80(1), 403–415.

Ayeser, T., Basak, M., Arslan, K., & Sayan, I. (2016). Investigating the correlation of the number of diagnostic criteria to serum adiponectin, leptin, resistin, TNF-alpha, EGFR levels and abdominal adipose tissue. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 10(2 Suppl 1), S165–S169.

Ayturk, S., Gursoy, A., Kut, A., Anil, C., Nar, A., & Tutuncu, N. B. (2009). Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 161(4), 599–605.

Babinska, A., Kaszubowski, M., & Sworczak, K. (2018). Adipokine and cytokine levels in non-functioning adrenal incidentalomas (NFAI). *Endocrine Journal*, 65(8), 849–858.

Bahadir, C. T., Ecemis, G. C., & Atmaca, H. (2018). Does IGF-1 play a role in the etiopathogenesis of non-functioning adrenocortical adenoma? *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(11), 1317–1323.

Bancos, I., & Prete, A. (2021). Approach to the Patient With Adrenal Incidentaloma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(11), 3331–3353.

Barzon, L., Fallo, F., Sonino, N., & Boscaro, M. (2002). Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 146(1), 61–66.

Barzon, L., Sonino, N., Fallo, F., Palu, G., & Boscaro, M. (2003). Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 149(4), 273–285.

Belfiore, A., Frasca, F., Pandini, G., Sciacca, L., & Vigneri, R. (2009). Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocrine Reviews*, 30(6), 586–623.

Benvenga, S., Tuccari, G., Ieni, A., & Vita, R. (2018). Thyroid gland: Anatomy and physiology. In *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (pp. 382–390).

Berke, K., Constantinescu, G., Masjkur, J., Kimpel, O., Dischinger, U., Peitzsch, M., Kwapiszewska, A., Dobrowolski, P., Nölting, S., Reincke, M., Beuschlein, F., Bornstein, S. R., Prejbisz, A., Lenders, J. W. M., Fassnacht, M., & Eisenhofer, G. (2022). Plasma Steroid Profiling in Patients With Adrenal Incidentaloma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(3), e1181–e1192.

Bernini, G., Moretti, A., Argenio, G., & Salvetti, A. (2002). Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 146(4), 523–529.

Bernini, G., Moretti, A., Iacconi, P., Miccoli, P., Nami, R., Lucani, B., & Salvetti, A. (2003). Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 148(2), 213–219.

Bravo, E. L., & Tagle, R. (2003). Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine Reviews*, 24(4), 539–553.

Brox-Torrecilla, N., García Cano, A. M., Valderrábano, P., Quintero Tobar, A., Escobar-Morreale, H. F., & Araujo-Castro, M. (2023). Prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus in patients with adrenal incidentalomas: a study of 709 cases. *Endocrine*, 81(3), 484–491.

Busaidy, N. L., & Cabanillas, M. E. (2012). Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *Journal of Thyroid Research*, 2012, 618985.

Caplan, R. H., Strutt, P. J., & Wickus, G. G. (1994). Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Archives of Surgery*, 129(3), 291–296.

Chaudhary, V., & Bano, S. (2012). Imaging of the thyroid: Recent advances. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(3), 371–376.

Chaudhary, V., & Bano, S. (2013). Thyroid ultrasound. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(2), 219–227.

Comlekci, A., Yener, S., Ertlav, S., Secil, M., Akinci, B., Demir, T., Kebapcilar, L., Bayraktar, F., Yesil, S., & Eraslan, S. (2010). Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. *Endocrine*, 37(1), 40–46.

Cuthbertson, D. J., Alam, U., Davison, A. S., Belfield, J., Shore, S. L., & Vinjamuri, S. (2023). Investigation and assessment of adrenal incidentalomas. *Clinical Medicine*, 23(2), 135–140.

Davenport, C., Liew, A., Doherty, B., Win, H. H. N., Misran, H., Hanna, S., Kealy, D., Al-Nooh, F., Agha, A., Thompson, C. J., Lee, M., & Smith, D. (2011). The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine*, 40(1), 80–83.

Di Dalmazi, G., Vicennati, V., Garelli, S., Casadio, E., Rinaldi, E., Giampalma, E., Mosconi, C., Golfieri, R., Paccapelo, A., Pagotto, U., & Pasquali, R. (2014). Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2(5), 396–405.

Emral, R., Aydoğan, B. İ., Köse, A. D., Demir, Ö., & Çorapçıoğlu, D. (2019). Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and metabolic syndrome. *Endocrinologia, Diabetes Y Nutricion*, 66(7), 402–409.

Erbil, Y., Ozbey, N., Barbaros, U., Unalp, H. R., Salmaslioglu, A., & Ozarmagan, S. (2009). Cardiovascular risk in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma: myth or reality? *World Journal of Surgery*, 33(10), 2099–2105.

Ermetici, F., Malavazos, A. E., Corbetta, S., Morricone, L., Dall'Asta, C., Corsi, M. M., & Ambrosi, B. (2007). Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 56(5), 686–692.

Evrar, M., Akkuş, G., Berk Bozdoğan, İ., Gök, M., Deniz, A., Sert, M., & Tetiker, T. (2016). Carotid Intima-Media Thickness as the Cardiometabolic Risk Indicator in Patients with Nonfunctional Adrenal Mass and Metabolic Syndrome Screening. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 22, 991–997.

Fassnacht, M., Arlt, W., Bancos, I., Dralle, H., Newell-Price, J., Sahdev, A., Tabarin, A., Terzolo, M., Tsagarakis, S., & Dekkers, O. M. (2016). Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 175(2), G1–G34.

Fottner, C., Hoeflich, A., Wolf, E., & Weber, M. M. (2004). Role of the insulin-like growth factor system in adrenocortical growth control and carcinogenesis. *Hormone*

and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme, 36(6), 397–405.

Gagnon, N., Boily, P., Alguire, C., Corbeil, G., Bancos, I., Latour, M., Beaugard, C., Caceres, K., El Haffaf, Z., Saad, F., Olney, H. J., & Bourdeau, I. (2020). Small adrenal incidentaloma becoming an aggressive adrenocortical carcinoma in a patient carrying a germline APC variant. *Endocrine*, 68(1), 203–209.

Gallagher, E. J., & LeRoith, D. (2010). The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 21(10), 610–618.

Garrapa, G. G., Pantanetti, P., Arnaldi, G., Mantero, F., & Faloia, E. (2001). Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(11), 5301–5306.

Giordano, R., Guaraldi, F., Berardelli, R., Karamouzis, I., D'Angelo, V., Marinazzo, E., Picu, A., Ghigo, E., & Arvat, E. (2012). Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine*, 41(3), 415–423.

Grumbach, M. M., Biller, B. M. K., Braunstein, G. D., Campbell, K. K., Carney, J. A., Godley, P. A., Harris, E. L., Lee, J. K. T., Oertel, Y. C., Posner, M. C., Schlechte, J. A., & Wieand, H. S. (2003). Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Annals of Internal Medicine*, 138(5), 424–429.

Guo, H., Sun, M., He, W., Chen, H., Li, W., Tang, J., Tang, W., Lu, J., Bi, Y., Ning, G., Yang, T., & Duan, Y. (2014). The prevalence of thyroid nodules and its relationship with metabolic parameters in a Chinese community-based population aged over 40 years. *Endocrine*, 45(2), 230–235.

Hanna, F. W. F., Issa, B. G., Lea, S. C., George, C., Golash, A., Firn, M., Ogunmekan, S., Maddock, E., Sim, J., Xydopoulos, G., Fordham, R., & Fryer, A. A. (2020). Adrenal lesions found incidentally: how to improve clinical and cost-effectiveness. *BMJ Open Quality*, 9(1). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-000572>

Hara, K., Yamauchi, T., Imai, Y., Manabe, I., Nagai, R., & Kadowaki, T. (2007). Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease. *International Heart Journal*, 48(2), 149–153.

Hegedüs, L. (2004). Clinical practice. The thyroid nodule. *The New England Journal of Medicine*, 351(17), 1764–1771.

Herrera, M. F., Grant, C. S., van Heerden, J. A., Sheedy, P. F., & Ilstrup, D. M. (1991). Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*, 110(6), 1014–1021.

Higgs, J. A., Quinn, A. P., Seely, K. D., Richards, Z., Mortensen, S. P., Crandall, C. S., & Brooks, A. E. (2022). Pathophysiological Link between Insulin Resistance and

Adrenal Incidentalomas. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8). <https://doi.org/10.3390/ijms23084340>

Hiroi, N., Sue, M., Yoshihara, A., Ichijo, T., Yoshida-Hiroi, M., Higa, M., & Yoshino, G. (2010). Prevalence of adrenal masses in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2, 71.

Hulbert, A. J. (2000). Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 75(4), 519–631.

Johnson, J. A., & Pollak, M. (2010). Insulin, glucose and the increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 53(10), 2086–2088.

Kamio, T., Shigematsu, K., Kawai, K., & Tsuchiyama, H. (1991). Immunoreactivity and receptor expression of insulinlike growth factor I and insulin in human adrenal tumors. An immunohistochemical study of 94 cases. *The American Journal of Pathology*, 138(1), 83–91.

Kannan, S., Remer, E. M., & Hamrahian, A. H. (2013). Evaluation of patients with adrenal incidentalomas. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 20(3), 161–169.

Karakose, M., Karbek, B., Sahin, M., Arslan, M. S., Topaloglu, O., Erden, G., Demirci, T., Caliskan, M., & Delibasi, T. (2015). The association of autoimmune thyroiditis and non-functional adrenal incidentalomas with insulin resistance. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 59(1), 42–46.

Kastelan, D., Kraljevic, I., Dusek, T., Knezevic, N., Solak, M., Gardijan, B., Kralik, M., Poljicanin, T., Skoric-Polovina, T., & Kastelan, Z. (2015). The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 173(2), 275–282.

Kimura, T., Van Keymeulen, A., Golstein, J., Fusco, A., Dumont, J. E., & Roger, P. P. (2001). Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocrine Reviews*, 22(5), 631–656.

Kirsten, D. (2000). The thyroid gland: physiology and pathophysiology. *Neonatal Network: NN*, 19(8), 11–26.

Kloos, R. T., Gross, M. D., Francis, I. R., Korobkin, M., & Shapiro, B. (1995). Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews*, 16(4), 460–484.

Kolańska, K., Owecki, M., Nikisch, E., & Sowinski, J. (2010). High prevalence of obesity in patients with non-functioning adrenal incidentalomas. *Neuro Endocrinology Letters*, 31(3), 418–422.

Kotłowska, A., Maliński, E., Sworczak, K., Kumirska, J., & Stepnowski, P. (2009). The urinary steroid profile in patients diagnosed with adrenal incidentaloma. *Clinical Biochemistry*, 42(6), 448–454.

Kushlinskii, N. E., Britvin, T. A., Kazantseva, I. A., Baronin, A. A., Polikarpova, S. B., Bogatyrev, O. P., Tishenina, R. S., & Kalinin, A. P. (2004). Serum interleukin-6 in patients with adrenal tumors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 137(3), 273–275.

Lazúrová, I., Dudášová, D., Wagnerová, H., Dravecká, I., & Petrásová, D. (2006). Adrenal incidentalomas and the metabolic syndrome--are there any differences between adenoma and hyperplasia? *Neoplasma*, 53(4), 324–327.

Lewandowski, K., Randeve, H. S., O'Callaghan, C. J., Horn, R., Medley, G. F., Hillhouse, E. W., Brabant, G., & O'Hare, P. (2001). Effects of insulin and glucocorticoids on the leptin system are mediated through free leptin. *Clinical Endocrinology*, 54(4), 533–539.

Lopez, D., Luque-Fernandez, M. A., Steele, A., Adler, G. K., Turchin, A., & Vaidya, A. (2016). “Nonfunctional” Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 165(8), 533–542.

Malaguarnera, R., Morcavallo, A., & Belfiore, A. (2012). The insulin and igf-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. *Journal of Oncology*, 2012, 635614.

Mancini, T., Kola, B., Mantero, F., Boscaro, M., & Arnaldi, G. (2004). High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clinical Endocrinology*, 61(6), 768–777.

Mansmann, G., Lau, J., Balk, E., Rothberg, M., Miyachi, Y., & Bornstein, S. R. (2004). The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews*, 25(2), 309–340.

Mantero, F., Terzolo, M., Arnaldi, G., Osella, G., Masini, A. M., Ali, A., Giovagnetti, M., Opocher, G., & Angeli, A. (2000). A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(2), 637–644.

Mantzoros, C. S., & Moschos, S. J. (1998). Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clinical Endocrinology*, 49(5), 551–567.

Matsuo, Y., Imanishi, T., Kuroi, A., Kitabata, H., Kubo, T., Hayashi, Y., Tomobuchi, Y., & Akasaka, T. (2007). Effects of plasma adiponectin levels on the number and function of endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 71(9), 1376–1382.

Mesiano, S., Mellon, S. H., & Jaffe, R. B. (1993). Mitogenic action, regulation, and localization of insulin-like growth factors in the human fetal adrenal gland. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 76(4), 968–976.

Mete, O., Erickson, L. A., Juhlin, C. C., de Krijger, R. R., Sasano, H., Volante, M., & Papotti, M. G. (2022). Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocrine Pathology*, 33(1), 155–196.

Midorikawa, S., Sanada, H., Hashimoto, S., Suzuki, T., & Watanabe, T. (2001). The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clinical Endocrinology*, 54(6), 797–804.

Mohan, S., Baylink, D. J., & Pettis, J. L. (1996). Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins in serum--do they have additional roles besides modulating the endocrine IGF actions? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(11), 3817–3820.

Morelli, V., Reimondo, G., Giordano, R., Della Casa, S., Policola, C., Palmieri, S., Salcuni, A. S., Dolci, A., Mendola, M., Arosio, M., Ambrosi, B., Scillitani, A., Ghigo, E., Beck-Peccoz, P., Terzolo, M., & Chiodini, I. (2014). Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(3), 827–834.

Mortensen, J. D., Woolner, L. B., & Bennett, W. A. (1955). Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 15(10), 1270–1280.

Mulita, F., & Anjum, F. (2023). Thyroid Adenoma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Muscogiuri, G., De Martino, M. C., Negri, M., Pivonello, C., Simeoli, C., Orio, F., Pivonello, R., & Colao, A. (2017). Adrenal Mass: Insight Into Pathogenesis and a Common Link With Insulin Resistance. *Endocrinology*, 158(6), 1527–1532.

Muscogiuri, G., Sorice, G. P., Priolella, A., Mezza, T., Cipolla, C., Salomone, E., Giaccari, A., Pontecorvi, A., & Della Casa, S. (2011). The size of adrenal incidentalomas correlates with insulin resistance. Is there a cause-effect relationship? *Clinical Endocrinology*, 74(3), 300–305.

Ng, L., & Libertino, J. M. (2003). Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *The Journal of Urology*, 169(1), 5–11.

Niazi, A. K., Kalra, S., Irfan, A., & Islam, A. (2011). Thyroidology over the ages. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(Suppl 2), S121–S126.

Nicolaides, N. C., Willenberg, H. S., Bornstein, S. R., & Chrousos, G. P. (2023). Adrenal Cortex: Embryonic Development, Anatomy, Histology and Physiology. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc.

Okroj, D., Rzepecka, A., Kłosowski, P., Babińska, A., & Sworczak, K. (2023). Review of Diagnostic Modalities for Adrenal Incidentaloma. *Journal of Clinical Medicine Research*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/jcm12113739>

Penhoat, A., Rainey, W. E., Viard, I., & Saez, J. M. (1994). Regulation of adrenal cell-differentiated functions by growth factors. *Hormone Research*, 42(1-2), 39–43.

Peppa, M., Boutati, E., Koliaki, C., Papaefstathiou, N., Garoflos, E., Economopoulos, T., Hadjidakis, D., & Raptis, S. A. (2010). Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism: Clinical and Experimental*, 59(10), 1435–1441.

Peppa, M., Koliaki, C., & Raptis, S. A. (2010). Adrenal incidentalomas and cardiometabolic morbidity: an emerging association with serious clinical implications. *Journal of Internal Medicine*, 268(6), 555–566.

Petramala, L., Olmati, F., Concistrè, A., Russo, R., Mezzadri, M., Soldini, M., De Vincentis, G., Iannucci, G., De Toma, G., & Letizia, C. (2020). Cardiovascular and metabolic risk factors in patients with subclinical Cushing. *Endocrine*, 70(1), 150–163.

Podbregar, A., Janez, A., Goricar, K., & Jensterle, M. (2020). The prevalence and characteristics of non-functioning and autonomous cortisol secreting adrenal incidentaloma after patients' stratification by body mass index and age. *BMC Endocrine Disorders*, 20(1), 118.

Popoveniuc, G., & Jonklaas, J. (2012). Thyroid nodules. *The Medical Clinics of North America*, 96(2), 329–349.

Rebelo, J. F. D., Costa, J. M., Junqueira, F. D., Fonseca, A. de O., de Almeida, A. B. A. B. S., Moraes, A. B., & Vieira Neto, L. (2023). Adrenal incidentaloma: Do patients with apparently nonfunctioning mass or autonomous cortisol secretion have similar or different clinical and metabolic features? *Clinical Endocrinology*, 98(5), 662–669.

Reimondo, G., Castellano, E., Grosso, M., Priotto, R., Puglisi, S., Pia, A., Pellegrino, M., Borretta, G., & Terzolo, M. (2020). Adrenal Incidentalomas are Tied to Increased Risk of Diabetes: Findings from a Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(4). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz284>

Reincke, M., Fassnacht, M., Väh, S., Mora, P., & Allolio, B. (1996). Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocrine Research*, 22(4), 757–761.

Renahan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, 371(9612), 569–578.

Rezzonico, J., Rezzonico, M., Pusiol, E., Pitoia, F., & Niepomnischcze, H. (2008). Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 18(4), 461–464.

Rezzónico, J., Rezzónico, M., Pusiol, E., Pitoia, F., & Niepomnischcze, H. (2011). Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 9(1), 69–75.

Ribeiro Cavallari, E. M., de Paula, M. P., Arruda, M., Carraro, N., Martins, A., de Souza, K., Coelho, M. C., de Oliveira E Silva de Moraes, N. A., Moraes, A. B., & Vieira Neto, L. (2018). Nonfunctioning adrenal incidentaloma: A novel predictive factor for metabolic syndrome. *Clinical Endocrinology*, 89(5), 586–595.

Ribeiro, T. C., & Latronico, A. C. (2012). Insulin-like growth factor system on adrenocortical tumorigenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 351(1), 96–100.

Roos, A., Bakker, S. J. L., Links, T. P., Gans, R. O. B., & Wolffenbuttel, B. H. R. (2007). Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(2), 491–496.

Rossi, R., Tauchmanova, L., Luciano, A., Di Martino, M., Battista, C., Del Viscovo, L., Nuzzo, V., & Lombardi, G. (2000). Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(4), 1440–1448.

Sbardella, E., Minnetti, M., D'Aluisio, D., Rizza, L., Di Giorgio, M. R., Vinci, F., Pofi, R., Giannetta, E., Venneri, M. A., Vestri, A., Morelli, S., Lenzi, A., & Isidori, A. M. (2018). Cardiovascular features of possible autonomous cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 178(5), 501–511.

Schäffler, A., Müller-Ladner, U., Schölmerich, J., & Büchler, C. (2006). Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocrine Reviews*, 27(5), 449–467.

Schrover, I. M., van der Graaf, Y., Spiering, W., Visseren, F. L., & SMART study group. (2018). The relation between body fat distribution, plasma concentrations of adipokines and the metabolic syndrome in patients with clinically manifest vascular disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, 25(14), 1548–1557.

Sconfienza, E., Tetti, M., Forestiero, V., Veglio, F., Mulatero, P., & Monticone, S. (2023). Prevalence of Functioning Adrenal Incidentalomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(7), 1813–1823.

Singh, P. K., & Buch, H. N. (2008). Adrenal incidentaloma: evaluation and management. *Journal of Clinical Pathology*, 61(11), 1168–1173.

Song, J. H., Chaudhry, F. S., & Mayo-Smith, W. W. (2008). The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 190(5), 1163–1168.

Sydney, G. I., Ioakim, K. J., & Paschou, S. A. (2019). Insulin resistance and adrenal incidentalomas: A bidirectional relationship. *Maturitas*, 121, 1–6.

Tan, G. H., & Gharib, H. (1997). Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of Internal Medicine*, 126(3), 226–231.

Tauchmanová, L., Rossi, R., Biondi, B., Pulcrano, M., Nuzzo, V., Palmieri, E.-A., Fazio, S., & Lombardi, G. (2002). Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(11), 4872–4878.

Terzolo, M., Pia, A., Ali, A., Osella, G., Reimondo, G., Bovio, S., Daffara, F., Procopio, M., Paccotti, P., Borretta, G., & Angeli, A. (2002). Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(3), 998–1003.

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. (2011). AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 164(6), 851–870.

Tonacchera, M., Pinchera, A., & Vitti, P. (2010). Assessment of nodular goitre. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24(1), 51–61.

Tsatsoulis, A. (2018). The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. *Journal of Clinical Medicine Research*, 7(3). <https://doi.org/10.3390/jcm7030037>

Tuna, M. M., Imga, N. N., Doğan, B. A., Yılmaz, F. M., Topçuoğlu, C., Akbaba, G., Berker, D., & Güler, S. (2014). Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37(8), 765–768.

Valassi, E., Biller, B. M. K., Klibanski, A., & Misra, M. (2012). Adipokines and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 95(3), 187–206.

Weber, M. M., Auernhammer, C. J., Kiess, W., & Engelhardt, D. (1997). Insulin-like growth factor receptors in normal and tumorous adult human adrenocortical glands. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 136(3), 296–303.

Welander, J., Söderkvist, P., & Gimm, O. (2011). Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine-Related Cancer*, 18(6), R253–R276.

Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*, 26(2), 19–39.

Yilmaz, N., Avsar, E., Tazegul, G., Sari, R., Altunbas, H., & Balci, M. K. (2021). Clinical Characteristics and Follow-Up Results of Adrenal Incidentaloma. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 129(5), 349–356.

Yoshida, Y., Horiuchi, K., Otsuki, M., & Okamoto, T. (2023). Diagnosis and management of adrenal incidentaloma: use of clinical judgment and evidence in dialog with the patient. *Surgery Today*. <https://doi.org/10.1007/s00595-023-02781-y>

Young, W. F., Jr. (2007). Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *The New England Journal of Medicine*, 356(6), 601–610.

Zhelev, Z., Abbott, R., Rogers, M., Fleming, S., Patterson, A., Hamilton, W. T., Heaton, J., Thompson Coon, J., Vaidya, B., & Hyde, C. (2016). Effectiveness of interventions to reduce ordering of thyroid function tests: a systematic review. *BMJ Open*, 6(6), e010065.

Ziemke, F., & Mantzoros, C. S. (2010). Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(1), 258S – 261S.

Zimmermann-Belsing, T., Brabant, G., Holst, J. J., & Feldt-Rasmussen, U. (2003). Circulating leptin and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 149(4), 257–271.

7. EKLER

7.1. EK 1. Etik Kurul Kararı

	T.C. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu	
Sayı : E-71522473-050.01.04-216272 - 37		31.01.2023
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru Dosyası		
Sayın Doç. Dr. Taner DEMİRCİ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı		
İlgi : 17.01.2023 tarih ve 37 sayılı başvurunuz. Destekleyicisi olduğunuz "Tiroid Nodülü Olan Adrenal İnsidentaloma Hastalarında Prediyabet, Diyabet Sıklığı Ve Plazma Aterojenite İndeksi Gibi Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir. Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir. Bilgilerinize rica ederim.		
Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ Etik Kurulu Başkanı		
Güvenli Elektronik İmzalı Aşılı ile Aynıdır 31.01.2023		
Hasan KONAK Etik Kurulu Sekr.		
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. Doğrulama Kodu: B54KNF8N8 Pst Kodu: 47872 Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık, Adapazarı/Sakarya Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629 e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ad: www.tip.sakarya.edu.tr		