T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

^{18}F FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEMESİNDE KAHVERENGİ YAĞ DOKUSU GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN HASTA VE ORTAM KAYNAKLI PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. YUNUS ÇÖKERDENOĞLU
UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ 2025

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

^{18}F FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEMESİNDE KAHVERENGİ YAĞ DOKUSU GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN HASTA VE ORTAM KAYNAKLI PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. YUNUS ÇÖKERDENOĞLU

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Serkan İŞGÖREN

Anabilim Dalı Başkanı:
Prof. Dr. Serkan İŞGÖREN

Etik Kurul Uygunluk Onayı:
Karar No: GOKAEK-2024/10.26 Proje No: 2024/276

KOCAELİ 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın seçim aşamasından itibaren tezin planlanmasında, hazırlanmasında ve diğer tüm aşamalarda bilgisini, hoşgörüsünü, vaktini ve her konudaki yardımlarını benden esirgemeyen Anabilimdalı başkanımız ve tez danışman hocam Sn. Prof. Dr. Serkan İŞGÖREN'e teşekkürlerimi sunarım.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince hem klinik hem de akademik yönden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan tüm değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Serkan İŞGÖREN'e, Sn. Prof. Dr. Hakan DEMİR'e ve Sn. Prof. Dr. Gözde DAĞLIÖZ GÖRÜR'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen ve birlikte keyifle çalıştığım kıymetli doktor arkadaşlarım Uzm. Dr. Şevket ZORLU, Dr. Gizem KÖROĞLU, Dr. Oğuzhan SÖZEN, Dr. Bilal BIYIK ve ayrıca Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda farklı görevleri özveriyle yapan değerli personel arkadaşlarıma tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren, koşulsuz yanımda olan her zaman sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim aileme;

Bana hayatta bambaşka bir sevginin var olduğunu bildiren, tüm emeklerime ve çabama anlam katan, kalbimi ve ruhumu sonsuza dek aydınlatan biricik kızım Sena Çökerdenoğlu'na;

Gençliğimizin ve tıp eğitimimizin en başında tanışıp tüm zorlu yolları beraber yürüdüğümüz, beraber büyüyüp aile olduğumuz ve ailemizi büyüttüğümüz, her zaman yanımda olacağını bildiğim sevgili eşim Uzm. Dr. Serap Çökerdenoğlu'na;

Tüm kalbimle sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

İçindekiler

TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ iv
KISALTMALAR DİZİNİ vi
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ viii
GİRİŞ VE AMAÇ 1
1. Amaç ve Gerekçe 2
GENEL BİLGİLER 3
2. Kahverengi Yağ Dokusu Tarihçesi 3
3. Kahverengi Yağ Dokusu Prevelansı 6
4. Kahverengi Yağ Dokusu Fonksiyonu 6
5. Kahverengi Yağ Dokusunun Dağılımı 7
6. Kahverengi Yağ Dokusu Aktivasyonu: Mekanizmalar ve Metabolik Etkiler 9
6.1. Sempatik Sinir Sistemi Aracılığı ile Aktivasyon 9
6.2. Farmakolojik Aktivasyon: β3-Adrenerjik Agonistler 9
6.3. UCP1 Aktivasyonu ve Termogenez 9
6.4. Soğuk Maruziyeti ile KYD Aktivasyonu 10
6.5. KYD Aktivasyonunun Metabolik Etkileri 10
7. KYD aktivitesinin hastalıklarla ilişkisi 13
7.1. KYD ve Obezite 13
7.2. KYD ve Tip 2 Diyabetes Mellitus 14
7.3. KYD, Perivasküler Yağ Doku ve Ateroskleroz İlişkisi 15
8. KYD görüntüleme yöntemleri ve radyofarmasötikler 16
8.1. ^{18}F-FDG PET 16
8.2. Yağ Asitleri 19
8.3. Oksidatif Metabolizma ve ^{11}C-Asetat Kullanımı 19
8.4. Mitokondriyal Aktivite Görüntüleme ve Kahverengi Yağ Dokusu 20
8.5. Adrenerjik Reseptörler ve Kahverengi Yağ Dokusu Aktivasyonu 22
MATERYAL VE METOD 23
1. Çalışma tasarımı 23
2. Dahil etme kriterleri 23

3. Dışlama Kriterleri 23
4. Dış Sıcaklık ve Nem değeri ölçümü 24
5. PET/BT hasta hazırlığı ve Görüntüleme Verileri 24
6. Kan Örneği Verileri 24
7. Parametreler 24
8. Görüntü Analizi 25
9. İstatistiksel Analiz 26
10. Etik Kurul Onayı 27
BULGULAR 28
TARTIŞMA VE SONUÇ 39
KAYNAKÇA 44

KISALTMALAR DİZİNİ

KYD : Kahverengi Yağ Dokusu

FDG : 2- floro-2-deoksi D-glukoz

PET/BT : Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi

AKYD : Aktive Kahverengi Yağ Dokusu

BYD : Beyaz Yağ Dokusu

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

UCP1 : Uncoupling Protein 1

ATP : Adenozin Trifosfat

ADP : Adenozin Difosfat

SSS : Sempatik Sinir Sistemi

cAMP :Siklik Adenozin Monofosfat

PGC-1α : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha

PPAR-γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

GLUT : GlucoseTransporter (Glikoz Taşıyıcı)

FTHA : Fluorine-18 Labeled Fluoro-6-Thia-Heptadecanoic Acid

VLDL : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

MIBI : Metoksi İzobütil İzonitril

MIBG : Meta İodo Benzyl Guanidine

SUV : StandardizedUptake Value

MIP :Maximum Intensity Projection (Maksimum Yoğunluk Projeksiyonu)

F-DA : Florodopamin

ROI : Region of Interest

HU : HounsfieldUnit

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri

TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: İnsan KYD Araştırmalarında Önemli Gelişmelerin Zaman Çizelgesi ve Özeti 5
Tablo 2: Yaş, Cinsiyet, VKİ, Diyabet sayı ve sıklıklarını gösterir tablo 29
Tablo 3: Kişilerin 18F-FDG PET/BT çekim endikasyonunu gösterir tablo 29
Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların kan ve kantitatif 18F-FDG PET/BT görüntü parametrelerinin değerleri ve istatistiksel anlamlarını gösterir tablo 33
Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların radyofarmasötik enjeksiyon zamanı .. 34

Şekil 1: İnsanlarda KYD. PET taraması ve histolojik inceleme ile ortaya çıkarılan KYD dağılımı 8
Şekil 2: ^{18}F-FDG ile gerçekleştirilen PET/BT taramaları 8
Şekil 3: 31 yaşında Testis Ca tanısı alan hastada evreleme amaçlı yapılan ^{18}F- FDG PET/BT görüntüleri 17
Şekil 4: 57 yaşında Endometriyum Ca nedeniyle KT tedavisi alan hastada tedavi sonrası değerlendirme amaçlı yapılan 18F- FDG PET/BT görüntüleri 18
Şekil 5: Parathormon yüksekliği nedeni ile 99mTc-sestamibi kullanılarak paratiroid sintigrafisi çekilen 23 yaşında erkek hasta 21
Şekil 6: Feokromositom tanılı olgunun MIP görüntüleri 22
Şekil 7: 57 yaşında Renal Hücreli Karsinom nedeniyle takipli hastada çekilen 18F FDG/PET görüntülemesi 25
Şekil 8: 30 yaşında Over ca tanılı hastada evreleme amacıyla çekilen 18F-FDG PET/BT görüntülemesi 26

GİRİŞ VE AMAÇ

Kahverengi yağ dokusu (KYD), memelilerde ortam sıcaklığından bağımsız olarak ısı üreten ve sabit bir vücut sıcaklığının korunmasına yardımcı olan özel bir dokudur. KYD varlığı ve önemi, yenidoğanlarda uzun yıllardan beri bilinmekte ancak yakın zamana kadar, dokunun gerilediği ve işlevsel olarak KYD'nin yetişkin insanlarda esasen bulunmadığı varsayılmıştır. 2009 yılında New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan bazı çalışmalarda; aktive KYD ile uyumlu alanlardan biyopsiler alınarak KYD genleri olduğu tespit edildi.[1–3] Yine aynı yılda Cypess ve arkadaşları, 1972 hastanın 3640 pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntüsünü analiz ederek, vücut kitle indeksinin kahverengi yağ dokusu miktarıyla ters orantılı olduğunu ve KYD'ın obezite ve diyabette önemli bir hedef olduğunu güçlü bir şekilde öne sürdüğünü bildirmiştir.[3]

Son yıllarda rutin onkolojik görüntüleme yöntemlerinden biri haline gelen F-18 ile işaretli glukoz analoğu 2-floro-2-deoksi-D-glukoz(^{18}F-FDG) ile gerçekleştirilen PET/BT taramaları artmış glukoz metabolizmasını göstermesi nedeni ile aktif KYD'nin görüntülenmesi ve metabolik aktivitesinin izlenebilmesi için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. PET/BT tarama araştırmaları; servikal, supraklaviküler, mediastinal, paravertebral ve perirenal yağ depolarının varlığını ortaya çıkardı ve bunlar KYD olarak tanımlandı. [4]

Kanser açısından değerlendirilen geniş hasta gruplarının yer aldığı çalışmalarda aktive KYD prevalansı düşük (%5-10) bulunurken, genç kişilerle soğuğa maruz bırakılarak yapılan araştırmalarda ise çok yüksek (%100'e yakın) prevalans bulundu.

Dış sıcaklık değerlerinin (çekim anındaki mevcut sıcaklık ya da mevsimsel sıcaklık ortalaması) aktive KYD saptanması ile negatif bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir.[5] Ancak yapılan prospektif iklimlendirme çalışmaları sadece akut sıcaklık değişikliklerinin değil aynı zamanda kronik ortam sıcaklığı değişikliklerinin de KYD kitlesini, fonksiyonunu ve FDG tutulumunu etkilediğini göstermiştir.[6,7]Çevresel soğuk maruziyeti, KYD'de sempatik adrenerjik uyarım yaparak mitokondri sayısı ve uncoupling protein-1(UCP1) sentezinde artışa sebep olur. UCP1 mitokondri iç zarında por oluşturarak vücutta ısı üretimini sağlar.

KYD aktivitesinin metabolizma ve organlar üzerinde de birçok etkisi saptanmıştır. KYD aktivitesinin insan obezitesi ve tip 2 diyabetle negatif ilişkili olduğuna dair gözlemler, bu alandaki klinik araştırmaları daha da ileriye taşıdı ve önemini artırdı.[6,8,9]Lipidlerin plazmadan temizlenmesinde ve hiperlipideminin tedavisinde, obezite, ateroskleroz, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi bir çok hastalıkla ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

1. Amaç ve Gerekçe

Çalışmamızın amacı F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde kahverengi yağ dokusu aktivasyonunun prevalansını belirlemek ve bu tutulumu etkileyen hasta ile ortam kaynaklı parametreleri retrospektif olarak değerlendirmektir.

Çalışmamızda ikinci amaç olarak; F-18 FDG PET-BT'de kahverengi yağ dokusu (KYD) saptanmış hastalarda, sonraki zamanlarda yapılacak F-18 PET/BT görüntülemelerinde tekrar kahverengi yağ dokusu tutulumu saptanma sıklığını araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Memelilerde iki tip yağ dokusu vardır, beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD). Bu iki dokunun vücut enerji metabolizmasında oldukça zıt rolleri vardır; BYD enerji depolaması için, KYD ise soğuk ve diyetle indüklenen enerji harcanmasını ve termojenezi sağlamak içindir. KYD benzersiz termojenik özelliklere sahiptir. Soğuk maruziyeti sırasında enerji dağılımından sorumludur ve yüksek yüzey-hacim oranına sahip daha küçük memelilerde ve insan bebeklerinde vücut sıcaklığını korumak için hayati bir organdır.[10]Yenidoğan döneminden sonra önemli miktarda KYD hızla kaybolsa da, yetişkinlerde bazı KYD'ler onlarca yıl boyunca varlığını sürdürür.[11]Aktif KYD'nin (AKYD) görüntülenmesi için en uygun ve yaygın yöntem ^{18}F-FDG PET/BT'dir. Bu yöntem, artan glikoz metabolizmasını görüntüleme yeteneği nedeniyle son yıllarda rutin onkolojik görüntüleme modalitelerinden biri haline gelmiştir.[12]

2. Kahverengi Yağ Dokusu Tarihçesi

Bilimsel açıdan bakıldığında, KYD nispeten yeni bir yapıdır. KYD'nin biyolojisi, Gessner'in 1551 yılında kış uykusuna yatan hayvanlarda varlığını tanımlamasından bu yana belirsiz kalmıştır. 1960'lar, insan KYD araştırmalarının altın çağı olarak kabul edilmiş ancak 1980'lerin sonlarında, çocukluk döneminden sonra önemli miktarda KYD birikiminin kalmadığı görüşüyle bu ilgi azalmıştır. Son on yılda, yetişkin insanlarda KYD'nin varlığına dair kesin kanıtların elde edilmesi, dünya çapında KYD araştırmalarına olan ilgiyi yeniden canlandırmıştır.[13]

KYD, 19. yüzyılın başına kadar, timusun ve hematopoietik sistemin bir parçası olarak kabul edildi. En fazla 50 yıl önce termojenik doku olarak işlevi keşfedildi.[14]1960'larda ve 1970'lerin başında, KYD'nin insanlarda dağılımını belirlemek için çeşitli çalışmalar yürütüldü. Çalışmalar, öncelikle dokunun bol ve yaygın olarak dağıldığı bebeklerde KYD'nin varlığına odaklandı.[15,16]Ancak 1990'lı yıllarda, ^{18}F-FDG PET/BT taramalarında artış ile birlikte; özellikle servikal bölgede görülen simetrik FDG tutulumu gösteren alanlar; propranolol, diazepam gibi ilaçlarla baskılanabilen kas kökenli patolojiler lehine yorumlandı.2002 yılında Hany ve arkadaşları hibrid PET/BT'lerin gelişmesi ile FDG tutulumlarının izlendiği bu alanların BT kesitlerindeki atenüasyon katsayılarının yağ dansitesi ile uyumlu değerler göstermesi nedeni ile bu alanların KYD'ye ait olabileceği varsayımını başlattı.[17]Daha sonra hipotezi test etmek için birkaç çalışma başlatıldı ve Nisan

2009'da New England Journal of Medicine dergisinde yetişkin insanlarda metabolik olarak aktif KYD'nin varlığını doğrulayan üç bağımsız çalışma yayınlandı.[1–3]Ayrıca yine bu çalışmalarda AKYD ile yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında ters bir ilişki saptandı. O zamandan beri, insanlarda KYD ile ilgili birçok çalışma yayınlandı ve artık çoğu yetişkinin metabolik olarak aktif KYD'ye sahip olduğu kabul edilmektedir.[8,18,19]

Tablo-1, KYD'nin biyolojisi, aktivasyonu ve metabolik önemine dair yapılan araştırmaların tarihsel gelişimini özetlemektedir. İnsan KYD araştırmalarının 2000'li yıllardan itibaren ivme kazandığı ve özellikle PET/BT gibi modern görüntüleme tekniklerinin KYD'nin varlığı ve işlevselliği üzerinde önemli bulgular sağladığı görülmektedir.[13]

Tablo 1: İnsan KYD Araştırmalarında Önemli Gelişmelerin Zaman Çizelgesi ve Özeti

Yıl	Yazar	Bulgular
1902	Hatai	Yeni doğan insanlarda servikal yağ ile kış uykusuna yatan memelilerdeki interskapular KYD arasında benzerlik
1908	Bonnot	Yetişkin bir insandaki interskapular bezin ayrıntılı tanımı
1922	Rasmussen	Pediatrik perirenal ve hayvan KYD'si arasında morfolojik benzerlik
1964	Silverman ve diğerleri	Soğuk maruziyeti sırasında bebeklerin ense kısmında sıcaklık korunumu, insanlarda KYD işlevine dair ilk kanıt
1965	Dawkins ve Scopes	Bebeklerde titremesiz termojenez gösterimi, KYD'nin termojenik bir organ olduğunu kanıtlar
1972	Heaton	KYD'nin yetişkin insanlarda yaşam boyunca var olduğuna dair histolojik kanıt
1983	Bouillaud ve diğerleri	İnsan KYD'sinde UCP1'in keşfi
1984	Astrup ve diğerleri	İnsanlarda interskapular yağın termojenik veya işlevsel olduğuna dair kanıt bulunmaması
2002	Hany ve diğerleri	PET/BT taramasında servikal/supraklaviküler bölgede FDG tutulumuKYD olabilir
2004	Garcia ve diğerleri	PET/BT sırasında KYD'deki FDG tutulumu çevresel sıcaklıktan etkilendiği
2006	Chiba ve diğerleri	KYD aktivitesi ve VKİ arasında ters ilişki, KYD'nin metabolik önemi
2009	Saito ve diğerleri	Yetişkin insanlarda metabolik olarak aktif KYD'nin yüksek insidansı
2009	Cypess ve diğerleri	Kadınlarda erkeklerden ve kış mevsiminde daha yüksek KYD prevalansı; KYD aktivitesi, yaş ve VKİ arasında ters ilişki
2009	vanMarkenLichtenbelt ve diğerleri	Soğuk maruziyeti sırasında yetişkin insanlarda KYD aktivasyonunun nicelenmesi
2009	Virtanen ve diğerleri	İnsan KYD'sinde FDG-avidKYD'nin imza genleri
2011	Lee ve diğerleri	PET görüntüleme durumu ne olursa olsun insanlardaki supraklaviküler yağdan evrensel KYD varlığı
2011	Lee ve diğerleri	İnsan supraklaviküler KYD'nin in vitro uyarılabilir kahverengi adipogenezi
2012	Ouellet ve diğerleri	KYD oksidatif metabolizmasının enerji harcamasına katkısı
2012	Wu ve diğerleri ve Sharp ve diğerleri	Bej/briteadipositlerinin tanımlanması ve bu soy hattından insan KYD'sinin gelişimsel kökenini destekleyen kanıtlar

3. Kahverengi Yağ Dokusu Prevelansı

Erken prevalans tahminleri, malignite evrelemesi için ortam koşullarında yapılan PET/BT taramalarına dayanmaktaydı. Küçük gruplarda yapılan bu erken dönem retrospektif seriler, %5 ila %40 arasında değişen prevalans oranları bildirmiştir.[20–26] Gözlemlenen bu büyük varyasyonun, küçük örneklem boyutu, heterojen popülasyonlar ve KYD tanımlarının standartlaştırılmamış olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir; bu tanımlar, büyük ölçüde görsel incelemeye dayanıyordu.

Sonraki daha geniş retrospektif çalışmalar, 800 ila 4000 hasta arasında değişen gruplarda gerçekleştirilmiş ve %2 ila %7 arasında prevalans oranları bildirmiştir.[3,27–33]Yine 2016 yılında yapılan bir çalışmada prevelans %5,1 olarak bulunmuştur.[34]

KYD aktivitesi, soğuk uyarımı sonrasında artar ve bu durum PET/BT taramalarında daha yüksek oranlarda KYD tespit edilmesini sağlar. Çalışmalar, 16°C ila 19°C arasında 1-2 saatlik soğuk maruziyetinin KYD tespit oranlarını %34 ila %96'ya yükselttiğini göstermektedir.[35–39] Yaşa bağlı değişim açısından 20-29 yaş aralığındaki bireylerde KYD tespiti %50'nin üzerinde iken, 50 yaş ve üzerindeki bireylerde bu oran %10'un altına düşmektedir.[36]

Histolojik yöntemler, PET/BT'nin tespit edemediği bölgelerde KYD varlığını doğrulamıştır (örneğin; trakea-özofageal ve mezenterik bölge). Bu durum, KYD'nin gerçek prevalansını anlamak için doğrudan doku analizlerinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

4. Kahverengi Yağ Dokusu Fonksiyonu

Yenidoğan döneminden sonra önemli miktarda KYD hızla kaybolsa da, bazı KYD'ler yetişkinlerde onlarca yıl boyunca varlığını sürdürür. Kemirgen çalışmaları, KYD'nin aktivasyonunun sağlıklı bir metabolik fenotip ile ilişkili olduğunu göstermekte ve artan kanıtlar insanlarda da benzer bir bağlantı olduğunu ileri sürmektedir.[40,41] Örneğin, birkaç çalışma KYD'nin varlığı ile obezite ve tip 2 diabetes mellitus arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir.[3,42–44] Dolayısıyla, geçen yüzyılın başında kış uykusuyla bağlantılı belirsiz bir bez olan KYD, artık obezite ve obeziteyle ilişkili hastalıkları tedavi etmek için potansiyel bir hedef olarak kabul edilmektedir.

Kahverengi yağ dokusu özellikle memelilerde ve yeni doğanlarda termoregülasyonu sağlamaktadır. İç mitokondriyal membranda bulunan uncoupling protein1 (UCP1), KYD'nun belirleyici proteinidir ve enerjinin ısı olarak açığa çıkmasını sağlar. UCP1, ATP sentezinden oksidatif fosforilizasyonu durdurarak enerjinin ATP yerine ısı olarak açığa çıkmasını sağlar. Termojenez KYD'nda çok miktarda bulunan sempatik sinirler tarafından düzenlenir.[45] Soğuğa maruz kalma ve beslenme kahverengi yağ dokusunun aktivitesini ve merkezi sinir sisteminden salınan norepinefrin UCP1 ekspresyonunu arttırır. Soğuk ve besin alımı ile adipoz dokudaki sempatik sinir aktivitesi artar. Noradrenalin β-adrenerjik reseptörleri bağlar ve trigliserit hidrolizi için arka arkaya sinyaller başlar. Serbest kalan yağ asitleri UCP1'i aktive ederek KYD'ndaki termojenez için enerji kaynağı sağlar. Sürekli sempatik aktivasyon sadece KYD'yi değil ayrıca BYD'deki bej hücreleri de uyarır. Böylece tüm vücut enerji harcaması artar ve vücut yağ kütlesi azalır.[45] Soğuğa maruz kalma çalışmalarında PET/BT kullanılarak yapılan görüntüleme ile insanlarda fonksiyonel kahverengi yağ dokusu ve KYD'deki UCP-1'in artan düzeyleri doğrulanmıştır.[1,3]

5. Kahverengi Yağ Dokusunun Dağılımı

Kahverengi yağ dokusu (KYD), memelilerde enerji harcanması ve termoregülasyon süreçlerinde kritik rol oynayan özel bir yağ dokusudur. Özellikle mitokondri açısından zengin olması ve UCP1 (uncoupling protein 1) aracılığıyla termogenez sağlaması, KYD'yi beyaz yağ dokusundan işlevsel ve morfolojik olarak ayıran temel özelliklerdir.

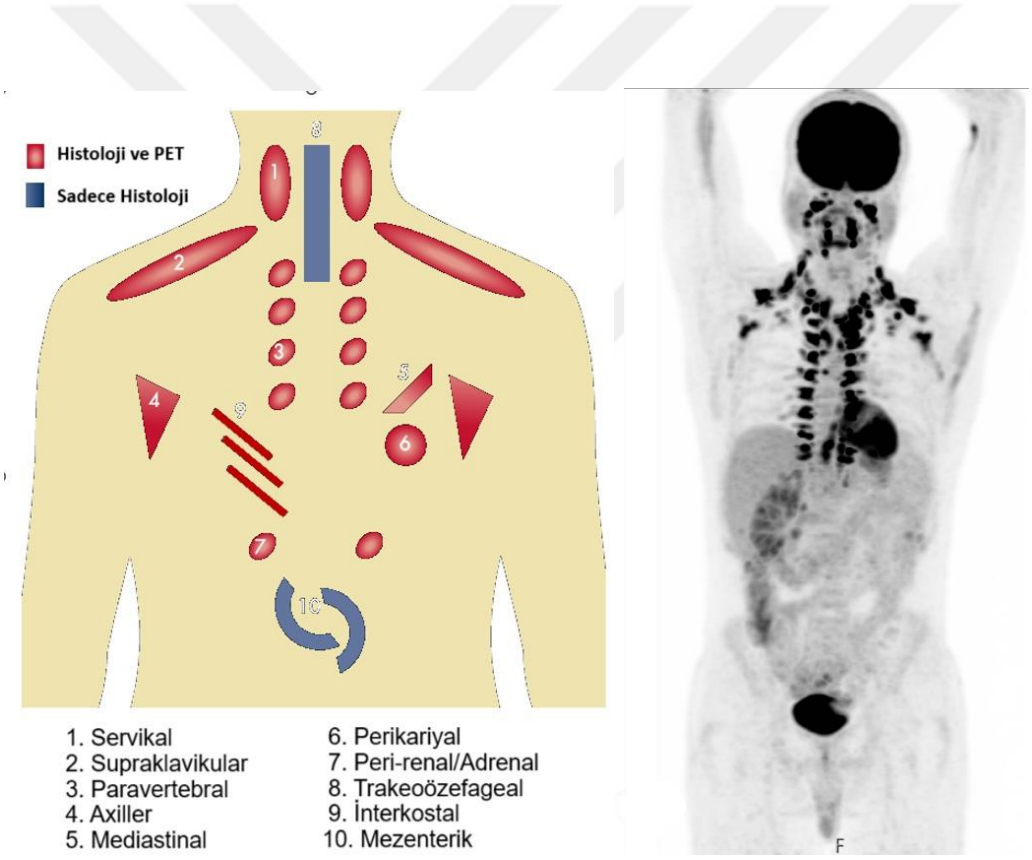
İnsanlarda KYD, başta yenidoğan döneminde oldukça yaygın olup vücut sıcaklığının korunmasında hayati bir role sahiptir. Ancak yaşla birlikte KYD miktarı azalmakta ve belirli anatomik bölgelerde küçük depolar halinde kalmaktadır. PET/BT gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde, KYD'nin yetişkin bireylerde de varlığı kanıtlanmıştır.

İnsanlarda KYD, belirli anatomik bölgelerde lokalize olmuş küçük depolar şeklinde bulunur. Bu bölgeler şunlardır:

- Servikal Bölge: Boynun arka kısmında yer alır ve en büyük KYD depolarından biridir.
- Supraklaviküler Bölge: Köprücük kemiği çevresinde yoğun olarak bulunur.
- Mediastinal Bölge: Kalp ve akciğerler arasındaki göğüs boşluğunda lokalizedir.

- Paravertebral Bölge: Omurga boyunca uzanan bölgede yer alır.
- Aksiller Bölge: Koltuk altı bölgesinde bulunur.
- Epikardiyal Bölge: Kalp çevresindeki yağ dokusunun bir kısmını oluşturur.
- Perirenal ve Periadrenal Bölgeler: Böbrekler ve adrenal bezler çevresinde lokalize olan küçük depolardır.

Histolojik incelemeler, PET/BT ile tespit edilemeyen trakea-özofageal ve mezenterik bölgelerde de KYD varlığını doğrulamıştır. Bu bulgular, KYD'nin anatomik dağılımının görsel inceleme ve metabolik aktiviteye bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir.



Şekil 1: İnsanlarda KYD. PET taraması ve histolojik inceleme ile ortaya çıkarılan KYD dağılımı

Şekil 2: ^{18}F-FDG ile gerçekleştirilen PET/BT taramaları

6. Kahverengi Yağ Dokusu Aktivasyonu: Mekanizmalar ve Metabolik Etkiler

Kahverengi yağ dokusu (KYD), enerji harcaması ve ısı üretimi yoluyla metabolik homeostazın sağlanmasında önemli bir rol oynar.[10] Özellikle soğuğa maruz kalma gibi uyarılarla aktif hale gelen KYD, mitokondriyal solunumdaki proton gradyanını çözerek ısı üretimini sağlayan Uncoupling Protein 1 (UCP1) aracılığıyla çalışır. KYD'nin aktivasyonu, enerji metabolizmasını düzenlemesi nedeniyle obezite ve metabolik hastalıkların tedavisinde büyük bir potansiyele sahiptir.[46]

6.1.Sempatik Sinir Sistemi Aracılığı ile Aktivasyon

KYD aktivasyonu, büyük ölçüde sempatik sinir sistemi (SSS) tarafından kontrol edilir. Sempatik sinir sisteminin KYD üzerindeki aktivasyonu, termoregülasyon ve enerji metabolizması arasındaki kritik bağlantıyı oluşturur.[10]Soğuğa maruz kalma, hipotalamustan gelen sinyallerle sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını tetikler.[47] Noradrenalin, kahverengi yağ hücrelerindeki β3 adrenerjik reseptörleri aktive ederek cAMP sinyal yolunu uyarır. Bu süreç, UCP1'in mitokondriyal zarında aktifleşmesini sağlar. UCP1, proton sızıntısını artırarak oksidatif fosforilasyonu ATP üretimi yerine ısı üretimine yönlendirir. Bu mekanizmalar, noradrenalin salınımını ve sonrasında β3-adrenerjik sinyal yolunu düzenleyerek titremesiz(non-şivering)termogenezi başlatır.

6.2.Farmakolojik Aktivasyon: β3-Adrenerjik Agonistler

KYD'nin sempatik sinir sistemi aracılığıyla aktive edilmesi, β3-adrenerjik reseptör agonistleri ile farmakolojik olarak taklit edilebilir. Bu agonistler, KYD aktivitesini artırarak enerji harcamasını yükseltir. *Cypess*ve ark. çalışmalarında, mirabegron gibi β3-adrenerjik agonistlerin insanlarda KYD aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Bu tür ajanlar, obezite ve metabolik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedef olarak değerlendirilmektedir.[48]

6.3.UCP1 Aktivasyonu ve Termogenez

Termogenez, vücut sıcaklığını korumak için enerji üretimini ısıya dönüştüren fizyolojik bir süreçtir. Bu süreçte özellikle KYD kritik bir rol oynar.

KYD'de bulunan Uncoupling Protein 1 (UCP1), mitokondriyal solunum zincirinde ATP üretimini bypass ederek, enerji harcamasını doğrudan ısı üretimi için kullanır.[10]UCP1,

mitokondri iç zarında bulunan bir protein olup, proton sızıntısını düzenleyerek oksidatif fosforilasyonun etkinliğini azaltır.[49] Bu protein, mitokondriyal solunumdan elde edilen enerjiyi ısı üretimine yönlendirir. UCP1, yalnızca kahverengi yağ dokusunda ve kahverengileşmiş beyaz yağ hücrelerinde bulunur.

UCP1'in aktivasyonu, enerji metabolizması ve termoregülasyonun yanı sıra obezite ve metabolik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedef olarak görülmektedir. PGC-1α (PeroxisomeProliferator-ActivatedReceptor Gamma Coactivator 1-alpha), UCP1 geninin transkripsiyonunu düzenleyen önemli bir kofaktördür. Soğuğa maruz kalma veya beta-adrenerjik uyarılar PGC-1α'yı aktive eder ve PPARγ (PeroxisomeProliferator-ActivatedReceptor Gamma) ile birlikte UCP1 ekspresyonunu artırır.[50]

6.4.Soğuk Maruziyeti ile KYD Aktivasyonu

Tekrarlayan soğuk maruziyeti, KYD'nin aktivitesini ve kütlesini artırır. Fare modellerinde yapılan çalışmalar, kronik soğuğa maruziyetin KYD mitokondriyal içeriğini ve UCP1 ekspresyonunu artırdığını göstermektedir.[51]İnsan çalışmalarında da soğuğa adaptasyon, PET/BT görüntüleme teknikleri kullanılarak doğrulanmıştır.Chondronikolave ark., soğuğa tekrarlı maruziyetin insanlardaki KYD aktivitesini artırarak enerji harcamasını yükselttiğini bildirmiştir.[52] Uzun süreli soğuk maruziyeti, KYD'de hiperplazi ve hipertrofi ile sonuçlanır. Ayrıca beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine (beyaz yağ dönüşümü) yol açar.[53]*Ouellet* ve ark., soğuğa maruz kalan yetişkinlerin KYD aktivitesinde anlamlı bir artış gözlemlemiştir. Tekrarlanan kısa süreli soğuk maruziyetinin enerji harcamasını yaklaşık %15 artırdığı bildirilmiştir.[54]

KYD aktivasyonu, obezite ve tip 2 diyabet hastalarında enerji harcamasını artırarak metabolik iyileşme de sağlar.KYD'nin insülin duyarlılığını artırarak kan glikoz seviyelerini düzenlediği gösterilmiştir.[55]

6.5.KYD Aktivasyonunun Metabolik Etkileri

KYD, titremesiz termogenez yoluyla enerji harcamasını artırır, glikoz ve lipid metabolizmasını düzenler ve sistemik metabolik hastalıkların (örneğin obezite ve tip 2 diyabet) kontrolünde kritik bir hedef haline gelir.[47] KYD aktivasyonunun metabolik etkileri geniş bir yelpazeye yayılır ve aşağıdaki başlıklarda incelenebilir:

Enerji Harcamasında Artış

KYD aktivasyonu, özellikle UCP1 aracılığıyla enerji harcamasını artırır. Bu süreç, ATP sentezini bypass ederek enerjinin doğrudan ısı üretimi için kullanılmasını sağlar.[10] Fare çalışmalarında, UCP1'in aşırı ekspresyonu, diyet kaynaklı obeziteyi önleyerek enerji dengesinin sağlanmasına yardımcı olmuştur.[53]

İnsan çalışmalarında da KYD aktivasyonu ile bazal metabolizma hızında artış gözlemlenmiştir. Soğuğa maruz kalan bireylerde enerji harcaması yaklaşık %15-20 oranında artmıştır.[54]Chondronikola ve ark., KYD aktivasyonunun obezite eğilimli bireylerde enerji harcamasını artırarak kilo yönetimine katkı sağladığını göstermiştir. KYD aktivitesindeki artış, bireylerin dinlenme sırasında harcadığı kaloriyi belirgin şekilde artırmaktadır.[52]

Glikoz Metabolizması ve İnsülin Duyarlılığı

KYD, enerji kaynağı olarak hem yağ asitlerini hem de glikozu kullanır. KYD aktivasyonu sırasında hücrelerin glikoz alım kapasitesi belirgin bir şekilde artar. KYD, glikoz alımını artırarak sistemik glikoz metabolizmasını iyileştirir ve insülin direncine karşı koruma sağlar. Bu durum özellikle GLUT1 ve GLUT4 glikoz taşıyıcılarının KYD'deki ekspresyonu sayesinde gerçekleşir[36]. KYD hücrelerinde bulunan GLUT1 ve GLUT4 glikoz taşıyıcıları, KYD'nin glikoz alımını düzenler. Noradrenalin aracılığıyla aktive edilen KYD, hücre yüzeyine daha fazla GLUT4 taşıyıcısı yönlendirerek glikoz alımını artırır. KYD'nin bu özelliği, insülin duyarlılığını artırarak glikoz metabolizmasında denge sağlar.Soğuğa maruz kalan bireylerde,KYD aktivasyonu sonucunda insülin duyarlılığında artış gözlemlenmiştir[56]. *Hanssen* ve ark., Tip 2 diyabetli bireylerde kısa süreli soğuk maruziyeti sonrasında KYD aktivasyonu ile insülin duyarlılığında anlamlı bir iyileşme gözlemlemiştir.[56]

Lipid Metabolizması

Kahverengi yağ dokusu, enerji harcamasını artırmasının yanı sıra lipid metabolizması üzerinde de önemli bir düzenleyici role sahiptir. KYD'nin, trigliserid temizliğini hızlandırarak plazma lipid seviyelerini düşürdüğü ve sistemik lipid homeostazını

iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu etkiler, KYD'nin metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki potansiyelini daha da vurgular.

KYD, lipoliz sürecini başlatarak hücre içi trigliserid damlacıklarının parçalanmasını sağlar. Bu süreç, hormon-duyarlı lipaz enzimi tarafından düzenlenir.[57]Trigliseridlerden serbestleşen yağ asitleri, KYD tarafından oksidatif fosforilasyon yoluyla enerji üretimi için kullanılır. KYD, plazma trigliseridlerini temizlemek için lipoprotein lipaz enzimi aracılığıyla trigliserid bakımından zengin lipoproteinlerden yağ asidi alımını artırır. Bu mekanizma, plazmadaki lipid seviyelerini hızlı bir şekilde düşürür ve lipid metabolizmasında denge sağlar.

KYD'nintrigliserid temizliği üzerindeki etkileri, plazma lipid profillerini iyileştirir ve kardiyovasküler risk faktörlerini azaltır.[53] VLDL (VeryLow-DensityLipoproteins) ve şilomikron gibi trigliserid bakımından zengin lipoproteinleri temizleyerek plazma trigliserid seviyelerini düşürür. Bartelt ve ark., fare modellerinde KYD'nin plazma trigliseridlerinin hızlı bir şekilde temizlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir.[57]

KYD aktivasyonunun plazma trigliserid seviyelerini düşürmesi, aterosklerotik plak oluşumunu azaltabilir ve kardiyovasküler hastalık riskini düşürebilir.[58]KYD'nin lipid metabolizmasını düzenleyici etkileri, obezite, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli bir rol oynar.

Beyaz Yağ Dokusunun Kahverengileşmesi

Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi, beyaz yağ hücrelerinin metabolik olarak aktif bir özellik kazanarak kahverengi yağ dokusuna (KYD) benzeyen bir fenotipe dönüşmesi sürecidir. Bu dönüşüm sonucunda, beyaz yağ dokusunda UCP1 ekspresyonu artar, hücrelerin enerji harcaması ve ısı üretimi kapasitesi yükselir. Bu süreç, obezite ve metabolik hastalıklarla mücadelede önemli bir potansiyel sunar.

Soğuğa maruz kalma, kahverengileşme sürecinin doğal bir tetikleyicisidir. Sempatik sinir sistemi tarafından salınan noradrenalin, beyaz yağ hücrelerinde β3 adrenerjik reseptörler aracılığıyla sinyal iletir.Bu süreç, UCP1 ekspresyonunu artırır ve hücrelerin mitokondriyal yoğunluğunu yükseltir.[10]

Egzersiz sırasında salgılanan hormonlar (örneğin irisin) beyaz yağ dokusunda kahverengileşmeyi tetikler. Boström ve ark., egzersiz sonrası salgılanan irisin hormonunun, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesinde kritik bir role sahip olduğunu göstermiştir.[40]

Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini tetikleyen faktörler arasında soğuk maruziyeti ve egzersiz yanında bir takım hormonal düzenleyiciler ve farmakolojik tetikleyiciler de mevcuttur. Soğuk maruziyeti ve beslenme yoluyla salınan bir hormon olan FGF21, kahverengileşmeyi tetikleyen önemli bir sinyal yoludur. Lee ve ark., FGF21'in beyaz yağ hücrelerinde UCP1 ekspresyonunu artırarak kahverengileşmeyi desteklediğini bildirmiştir.[59]Mirabegron gibi farmakolojik ajanlar, β3 adrenerjik reseptörleri aktive ederek kahverengileşmeyi destekler.[48]PPARγ agonistleri, beyaz yağ hücrelerinde kahverengileşmeyi artırabilir.

7. KYD aktivitesinin hastalıklarla ilişkisi

7.1.KYD ve Obezite

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimi ile karakterize kronik bir metabolik bozukluktur. Genellikle enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Obezitenin ana nedenlerinden biri, enerji harcamasının azalması ve beyaz yağ dokusunun aşırı büyümesidir. Bu süreç, metabolik bozukluklara ve inflamasyona yol açar.[60] KYD, enerji harcamasını artırarak obeziteyi önlemeye veya azaltmaya yardımcı olabilir. KYD'nin obezite üzerindeki etkileri aşağıdaki mekanizmalarla açıklanabilir:

7.1.1. Titremesiz Termojenez ve Enerji Harcaması

KYD'nin en önemli özelliği, UCP1 aracılığıyla enerji harcamasını artırmasıdır. UCP1, mitokondriyal proton gradyanını çözerek enerji harcamasını ATP üretimi yerine ısı üretimine yönlendirir.[10] Bu süreç, enerji alımı fazla olan bireylerde, yağ depolarının enerjiye dönüştürülmesine yardımcı olur. Saito ve ark., soğuk maruziyetinin KYD'yi aktive ederek enerji harcamasını artırdığı ve yetişkin bireylerde obeziteyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.[19]

7.1.2. Beyaz Yağ Dokusunun Kahverengileşmesi

Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi (*browning*), obezite ile mücadelede önemli bir süreçtir. Bu dönüşüm, beyaz yağ hücrelerinin kahverengi fenotipe benzer özellikler kazanmasını sağlar. PGC-1α, beyaz yağ hücrelerinin kahverengileşmesini teşvik eden anahtar bir transkripsiyonel düzenleyicidir. Kahverengileşme, UCP1'in artırılması yoluyla enerji harcamasını destekler.[53] Egzersiz sırasında salgılanan irisin hormonunun beyaz yağ hücrelerinin kahverengileşmesini teşvik ettiği ve obeziteye karşı koruma sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir.[40]

7.1.3. Lipid Metabolizmasının Düzenlenmesi

KYD, plazma lipid seviyelerini düzenleyerek obeziteye bağlı dislipidemi riskini azaltır. KYD, trigliseridleri parçalayarak enerji kaynağı olarak kullanır ve plazma trigliserid seviyelerini düşürür. KYD'nin lipid temizliği üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, plazma trigliserid seviyelerinin KYD aktivasyonu ile önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.[57]

7.1.4. İştahın Düzenlenmesi

KYD, enerji dengesini sadece enerji harcamasını artırarak değil, aynı zamanda iştahı düzenleyerek de etkileyebilir. Hipotalamustan gelen sinyaller, KYD'nin termojenik aktivitesini artırırken iştahı baskılayabilir.

7.2.KYD ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve yetersiz insülin salınımı ile karakterize edilen kronik bir metabolik hastalıktır. Glikoz metabolizmasının bozulmasıyla plazma glikoz seviyeleri yükselir ve bu süreç zamanla kardiyovasküler hastalıklar, nöropati ve böbrek hastalığı gibi komplikasyonlara yol açabilir.[61]

Kahverengi yağ dokusu, metabolik homeostazın sağlanmasında önemli bir role sahiptir ve enerji metabolizmasını düzenleyerek insülin duyarlılığını artırır. FDG PET/BT çalışmaları, KYD'nin dakikada yaklaşık 9.1 ± 5.1 μmol/100g glikoz tükettiğini göstermiştir.[2] Ancak fare modellerinde KYD'nin enerji kaynağı olarak glikozdan ziyade yağ asitlerini tercih ettiği ve enerji üretiminde kullanılan substratların yalnızca %10'unun glikozdan sağlandığı öne sürülmektedir.[57] İnsanlarda bu oranların geçerli olup olmadığını anlamak için daha fazla araştırma gereklidir.

KYD, özellikle insülin aracılı glikoz metabolizması için önemli bir role sahiptir ve insülin reseptör eksikliği bulunan farelerde diyabet gelişiminin hızlandığı gösterilmiştir. Bu bulgu, KYD'nin glikoz homeostazındaki düzenleyici rolünü destekler. KYD'nin beyaz yağ dokusuna kıyasla insüline çok daha duyarlı olduğu ve bu durumun KYD'nin metabolik işlevlerini artırdığı bildirilmiştir.[59]KYD'nin insülin duyarlılığı üzerindeki bu etkisi, hem glikoz alımını hem de metabolik dengeyi düzenlemektedir.

Kronik yüksek yağlı diyetlerle beslenen farelerde KYD'nin glikoz alım kapasitesinin azaldığı ve termojenik etkilerinin bozulduğu gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak enerji harcamasında azalma meydana gelir ve insülin direnci artar.[56] Bu durum, KYD'nin işlev kaybının, özellikle obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklarda önemli bir etken olduğunu ortaya koymaktadır.[52]

KYD'nin enerji metabolizması üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik araştırmalar, bu dokunun sadece enerji harcamasını artırmakla kalmayıp, metabolik bozuklukların önlenmesi ve yönetiminde önemli bir düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır. KYD'nin aktivitesini artırmaya yönelik doğal ve farmakolojik yöntemlerin daha geniş bir şekilde incelenmesi, obezite ve diyabet gibi kronik hastalıkların tedavisinde devrim niteliğinde çözümler sunabilir. Bu nedenle, KYD, enerji metabolizması ve glikoz-insülin homeostazındaki kritik rolü nedeniyle metabolik hastalıklarla mücadelede önemli bir hedef olarak değerlendirilmelidir.

7.3.KYD, Perivasküler Yağ Doku ve Ateroskleroz İlişkisi

Yapılan çalışmalar, servikal bölgede bulunanAKYD varlığı ile koroner arterlerdeki ateroskleroz şiddeti arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir.[19] Bu bulgu, KYD'nin sadece enerji metabolizmasını düzenlemedeki rolünü değil, aynı zamanda kardiyovasküler sağlığa olan potansiyel katkısını da ortaya koymaktadır. Bu nedenle KYD, obezite ve buna bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde umut verici bir hedef olarak değerlendirilmiştir.[56]

AKYD'nin damar sistemi üzerindeki etkisi iki yönlüdür. Bir yandan KYD'nin lipid temizliği ve enerji harcamasını artırması yoluyla damar üzerindeki dolaylı etkileri incelenirken, diğer yandan KYD'nin ateroskleroz patogenezinde doğrudan koruyucu bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Özellikle Chang ve arkadaşlarının yaptığı araştırma, perivasküler

yağ dokusunun KYD'ye yapısal açıdan benzer özelliklere sahip olduğunu, ayrıca soğuğa maruz bırakıldığında KYD ile benzer termojenik özellikler sergilediğini ortaya koymuştur.[62]

Perivasküler yağ dokusunun bu termojenik kapasitesi, ateroskleroz gelişiminde koruyucu bir rol oynadığını ve inflamasyonun azalmasıyla arteriyel hasarın hafifletildiğini göstermektedir.[57] KYD ve perivasküler yağ dokusu arasındaki bu bağlantılar, aterosklerozun metabolik yollarla tedavisinde yenilikçi terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için bir temel oluşturmaktadır. KYD aktivitesinin artırılması, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili risk faktörlerinin azaltılmasında kullanılabilir ve bu da metabolik hastalıkların yönetimi için yeni araştırma alanları yaratabilir.[2]

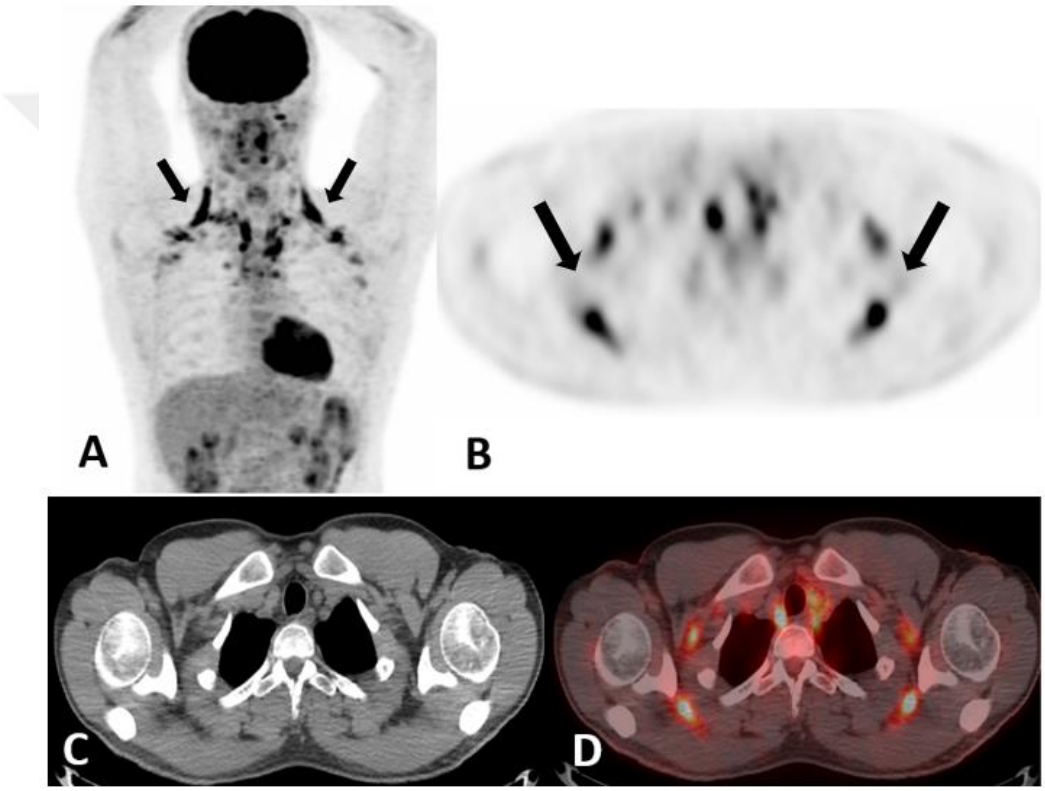
8. KYD görüntüleme yöntemleri ve radyofarmasötikler

8.1. ^{18}F-FDG PET

Kahverengi yağ dokusu görüntüleme, onkolojik görüntüleme alanında, özellikle tümörlerde glikoz tutulumunu değerlendirmek için kullanılan ^{18}F-FDG PET/BT ile başlamıştır. FDG, glikozun bir analoğudur ve glikoz taşıyıcı proteinler (glikoz taşıyıcı protein 1 veya glikoz taşıyıcı protein 4) tarafından seçici olarak hücre içine alınır ve hekzokinaz enzimi aracılığıyla hücre içinde tutulur. KYD'nin aktif olduğu durumlarda, FDG tutulumu PET taramalarında parlak bölgeler olarak görünür. Mitokondriyal aktiviteyi doğrudan ölçemese de FDG, aktive olmuş KYD'nin glukoz kullanım kapasitesine dair bilgi sağlar. Ancak, KYD'nin temel enerji kaynağı olarak lipitleri tercih ettiği durumlarda, glukoz analoğu kullanılarak yapılan görüntüleme, bu dokunun metabolik aktivitesini olduğundan daha düşük seviyede değerlendirilmesine yol açabilir.

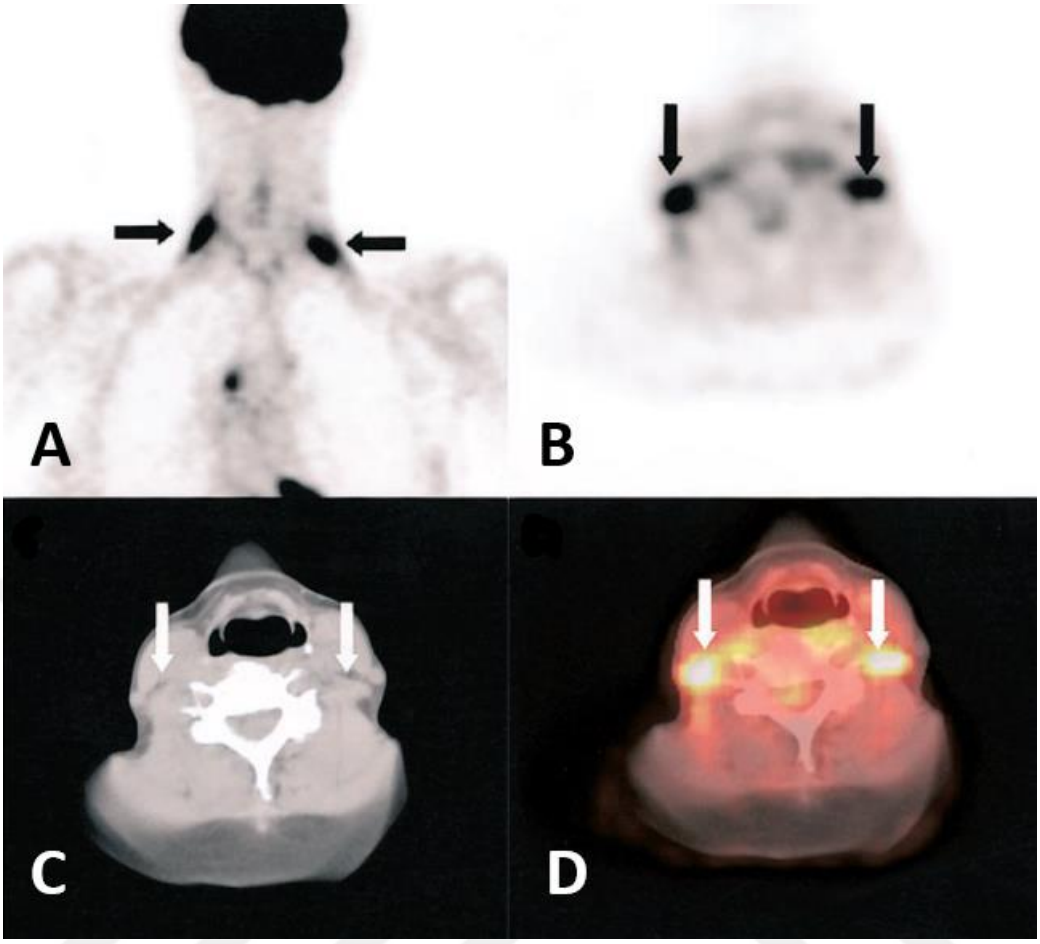
KYD'nin metabolik aktivitesinin değerlendirilmesi sırasında, karaciğer HU (HounsfieldUnit) değeri de ek bilgi sağlayabilir. Hounsfield ünitesi (HU), bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde dokuların yoğunluğunu ölçmek için kullanılan bir birimdir. HU değeri, dokuların röntgen ışınlarını ne kadar tuttuğunu yansıtarak hava (-1000 HU), su (0 HU) ve kemik (+1000 HU) gibi referanslarla tanımlanır. Karaciğer HU değeri, karaciğerin yapısal ve fonksiyonel durumunu değerlendirmede kritik bir parametre olarak kullanılır. Sağlıklı bir karaciğer dokusunun HU değeri genellikle 55-65 HU arasında değişir ve dalak HU değerinden daha yüksek olur. Ancak, karaciğer yağlanması (steatoz) veya diğer metabolik bozukluklar durumunda bu değer düşüş gösterebilir.

KYD ve karaciğer HU değerleri arasındaki ilişki, metabolik sağlık açısından dikkate değer bir konudur. KYD'nin metabolik aktivitesinin düşük olduğu bireylerde, karaciğer HU değerinin de azalması, obezite ve metabolik sendrom gibi durumların yaygınlığını gösterebilir. KYD aktivitesinin değerlendirilmesi sırasında karaciğer HU değerinin de göz önünde bulundurulması, metabolik bozuklukların bütüncül bir şekilde ele alınmasını sağlar. Karaciğer HU değerinin doğru ölçümü için kontrastsız BT taramaları tercih edilmeli ve ölçüm yapılırken uygun bir ROI (Region of Interest) seçilerek büyük damarlar ve safra yolları dışarıda bırakılmalıdır.



Şekil 3: 31 yaşında Testis Ca tanısı alan hastada evreleme amaçlı yapılan ^{18}F- FDG PET/BT görüntüleri

Koronal (A) ve transvers (B) kesitlerde her iki supraklaviküler bölgede ve üst mediastende yoğun tutulumu göstermektedir (ok). (C) BT görüntülemesinde, her iki supraklaviküler bölgede lenf nodu veya kas tutulumu göstermemektedir.(D) ^{18}F-FDG tutulumu, her iki supraklaviküler bölgede KYD olarak tanımlanmıştır.



Şekil 4: 57 yaşında Endometriyum Ca nedeniyle KT tedavisi alan hastada tedavi sonrası değerlendirme amaçlı yapılan 18F- FDG PET/BT görüntüleri

Koronal(A) ve transaksiyel (B) kesitlerde ^{18}F-FDG tutulumu (siyah ok) BT(C) ve PET/BT görüntülerinde(D) (beyaz ok) kas dokusu olarak tanımlanmıştır.

8.2.Yağ Asitleri

KYD'nin temel enerji kaynağı olarak lipidleri kullanması, görüntüleme amaçlı radyoaktif olarak işaretlenmiş yağ asitlerinin kullanımını cazip bir fikir haline getirmektedir. Bu bağlamda, şimdiye kadar KYD'nin yağ asidi metabolizmasını inceleyen yalnızca bir çalışma yapılmıştır.[54] Bu çalışmada, altı sağlıklı gönüllü üzerinde fluoro-6-thia-heptadecanoic acid (FTHA) kullanılmış ve soğukla uyarılan KYD'nin FTHA tutulumu 2.3 μmol/dk olarak ölçülmüştür. Ancak, bu değer, KYD'nin FDG tutulumu (10.8 μmol/dk) kıyasla oldukça düşüktür.

Bu sonuç, lipidlerin KYD tarafından düşük düzeylerde tutulumunu açıklayan birkaç nedene dayanmaktadır. Birincisi, kanda lipidlerin çoğu FTHA gibi serbest yağ asidi formunda değil; trigliserit, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi partiküller halinde dolaşmaktadır. KYD, serbest yağ asitlerinden ziyade bu trigliserit benzeri formları almaya eğilimlidir. İkincisi, KYD hücrelerinde büyük bir intrasellüler lipid havuzu bulunmaktadır ve enerji kaynağı olarak bu depo lipid havuzu öncelikli olarak kullanılmaktadır.[54,57,63] Bu nedenle, yeni serbest yağ asitlerinin KYD tarafından alınması acil bir süreç olmayabilir, bu da FTHA'nın düşük tutulum seviyelerini açıklamaktadır.

Bu faktörler, radyoaktif işaretli serbest yağ asitlerinin KYD görüntülemesi için suboptimal radyofarmasötikler olmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte, gelecekte radyoaktif işaretli trigliseritlerin geliştirilmesi, KYD'nin lipid tulumunu daha iyi anlamak için yeni yöntemler sunabilir.

8.3.Oksidatif Metabolizma ve ^{11}C-Asetat Kullanımı

^{11}C-asetat, yağ asidi sentaz aktivitesini gösteren ve genellikle prostat kanseri vakalarının görüntülenmesinde kullanılan bir radyofarmasötiktir (88-91). Bunun yanı sıra, ^{11}C-asetat ile yapılan dinamik PET görüntüleme, dokulardaki oksidatif metabolizma hızının tahmin edilmesine olanak tanır. Bu yöntem, metabolik süreçlerin detaylı bir şekilde incelenmesi için önemli bir araçtır.

Ouellet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, soğuk maruziyetine maruz bırakılan sağlıklı bireylerde, kahverengi yağ dokusunda ^{11}C-asetat ve ^{15}O-O_2 tutulumunda yaklaşık

iki kat artış gözlemlenmiştir.[64,65] Bu bulgu, KYD'nin soğuk stresine karşı metabolik aktivitesinin arttığını ve oksidatif metabolizma hızının yükseldiğini göstermektedir.

Ancak, hem ^{11}C hem de ^{15}O izotoplarının kısa yarılanma ömrüne sahip olması (sırasıyla 20 dakika ve 2 dakika), bu izotopların kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle, bu tür görüntüleme yöntemleri yalnızca siklotron ünitesine sahip az sayıda merkezde uygulanabilmektedir.

Kısa yarılanma ömrüne sahip izotopların kullanımına ilişkin mevcut sınırlamaları aşmak için daha uzun ömürlü ve etkin radyofarmasötiklerin geliştirilmesi, oksidatif metabolizmanın incelenmesinde önemli bir ilerleme sağlayabilir. Bu gelişmeler, KYD'nin metabolik aktivitelerinin daha yaygın ve kolay bir şekilde araştırılmasına olanak tanıyabilir. Ayrıca, bu yöntemlerin farklı metabolik süreçlerin değerlendirilmesinde de kullanılması, metabolizma ve enerji homeostazı konularında daha kapsamlı bilgiler elde edilmesini sağlayabilir.

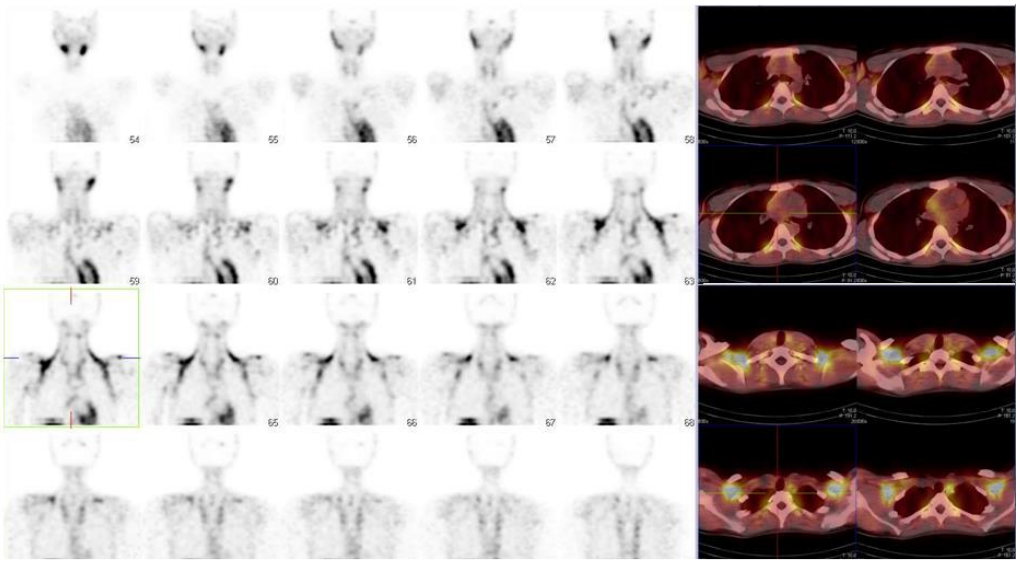
8.4.Mitokondriyal Aktivite Görüntüleme ve Kahverengi Yağ Dokusu

KYD'nin, BYD'den ayırt edilmesini sağlayan belirgin özelliklerden biri, hücrelerinde bulunan yüksek miktardaki mitokondridir. Bu özellik, KYD'nin mitokondri içinde tutulum gösteren ajanlarla görüntülenmesini mümkün kılar. Özellikle, 99mTc-sestamibi ve 99mTc-tetrofosmin gibi ajanlar bu amaçla kullanılabilmektedir.[66–68]

Şimdiye kadar yapılan tek retrospektif bir çalışmada (n=205), 99mTc-sestamibi veya 99mTc-tetrofosmin kullanılarak KYD tespit oranı %6.3 olarak bildirilmiştir. Bu oran, FDG kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Öte yandan, hayvan çalışmalarında, 99mTc-sestamibinin bazal koşullarda KYD'de FDG'ye kıyasla daha yüksek bir tutulum gösterdiği saptanmıştır.[69,70]

Ancak, akut soğuk maruziyetinde KYD'nin FDG tutulumu 26 kata kadar artış gözlemlenirken, 99mTc-sestamibi tutulumundaki artış yalnızca 1.4 kat olarak kaydedilmiştir. Bu durum, 99mTc-MIBI ile yapılan görüntülemenin KYD'deki akut metabolik aktivite değişikliklerini değil, daha çok uzun vadeli mitokondriyal yoğunluk değişikliklerini değerlendirmek için uygun olduğunu göstermektedir.

Mitokondriyal aktiviteyi değerlendiren bu tür görüntüleme yöntemleri, KYD'nin metabolik özelliklerini anlamak için önemli bir araç sunmaktadır. Ancak, bu tekniklerin FDG ile yapılan görüntülemelere kıyasla sınırlamaları göz önüne alındığında, mitokondriye özgü daha hassas radyofarmasötiklerin geliştirilmesi, KYD metabolizmasını daha kapsamlı bir şekilde incelemek için kritik bir adım olacaktır. Gelecekte, bu tür tekniklerin KYD'nin enerji metabolizması, termojenik kapasitesi ve obezite veya diyabet gibi metabolik hastalıklarla ilişkisi üzerine daha detaylı çalışmalar yapılmasına olanak sağlayacağı öngörülmektedir.



Şekil 5: Parathormon yüksekliği nedeni ile 99mTc-sestamibi kullanılarak paratiroid sintigrafisi çekilen 23 yaşında erkek hasta

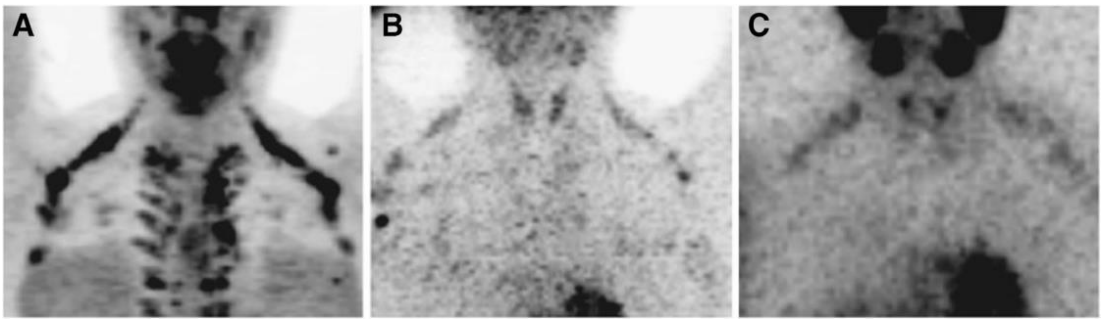
Boyun ve torakal alanlarda kahverengi yağ dokusu ile uyumlu 99mTc-sestamibi tutulum alanları izlenmektedir.

8.5.Adrenerjik Reseptörler ve Kahverengi Yağ Dokusu Aktivasyonu

Kahverengi yağ dokusu, ağırlıklı olarak hipotalamustan gelen sinyallerle aktive olur. Bu sinyaller, adrenerjik reseptörler aracılığıyla algılanır ve KYD'nin metabolik süreçlerini düzenler. Adrenerjik sinyallerin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen bazı görüntüleme ajanları, KYD'nin aktivasyonunu gösterme potansiyeline sahiptir. Örneğin, ^{123}I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) ve ^{18}F-fluorodopamine (FDA), öncelikli olarak nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesi için kullanılan ajanlar olmasına rağmen, aktive olmuş KYD'nin de tespiti için kullanılabilir.[71,72]

Admiraal ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmada, soğuk maruziyetinden sonra on hastanın yedisinde ^{123}I-MIBG kullanılarak KYD aktivasyonu gösterilmiştir. Aynı hasta grubunda FDG ile yapılan görüntülemelerde ise aktive olmuş KYD, on hastanın sekizinde saptanmıştır.[71] Bu bulgular, FDG'nin KYD aktivasyonunun görüntülenmesinde daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir.

Adrenerjik reseptörleri hedef alan görüntüleme yöntemleri, KYD'nin sinirsel düzenlemesini ve metabolik aktivitesini anlamada önemli bilgiler sağlayabilir. Ancak, bu tür ajanların FDG'ye kıyasla daha sınırlı bir duyarlılığa sahip olması, kullanım alanlarını kısıtlamaktadır. Gelecekte, adrenerjik sinyal yollarını daha spesifik ve hassas bir şekilde görüntülemek için yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi, KYD'nin hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerdeki rolünü daha iyi anlamamıza olanak tanıyacaktır.



Şekil 6: Feokromositom tanılı olgunun MIP görüntüleri

(A) Supraklaviküler bölgeden aksiller ve paravertebral bölgelere uzanan tipik KYD tutulumu izlenmiştir. ^{18}F-FDA PET (B) ve ^{123}l-MIBG SPECT (C) 'te ise sadece supraklaviküler alandaki KYD tutulumu görülmektedir. Bu hastada FDG diğer radyofarmasötiklere oranla daha fazla lokasyonda AKYD'yi göstermiştir.[71]

MATERYAL VE METOD

1. Çalışma tasarımı

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştır. Ocak 2013-Aralık 2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniğinde tanı, evreleme ve tedavi sonrası değerlendirme amaçlı çekilen 43100 ^{18}F-FDG PET/BT görüntüleri taranmış olup aktif kahverengi yağ dokusu tutulumu olan 510 hastanın ^{18}F-FDG PET/BT görüntüleri çalışmamıza dahil edildi. Bu 510 hastadan 59 tanesinin birden fazla KYD tutulumu görülen ^{18}F-FDG PET/BT görüntüleri mevcuttu. Bu 59 hastanın sadece ilk KYD tutulumu olan görüntülemeleri çalışmamıza dahil edildi ve diğer KYD tutulumu olan görüntüleri çalışma dışı bırakıldı.

Aktif KYD tutulumu olan 510 hastadan 150 tanesi ile yıllara ve aylara göre dağılımına dikkat edilerek ve rastgele seçilerek aynı gün ve yaklaşık benzer saatlerde RF enjeksiyonu yapılmış KYD tutulumu göstermeyen 150 hasta kontrol grubu olarak belirlendi.

Kişilerin demografik bilgileri, laboratuvar bulguları (açlık kan şekeri, lipid profili, KCFT ve tiroid hormon düzeyleri) ve tanıları hastane bilgi yönetim sisteminden (NUKLEUS)ve ^{18}F-FDG PET/BT bulguları (karaciğer ortalama HU değeri ve AKYD varlığı) da Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri (PACS) üzerinden elde edilerek retrospektif olarak incelendi.

2. Dahil etme kriterleri

18 yaşından büyük olması

Hasta grubu için,^{18}F-FDG PET/BT görüntülemesinde aktif kahverengi yağ dokusu görülmüş olması

Kontrol grubu için ^{18}F-FDG PET/BT görüntülemesinde aktif kahverengi yağ dokusu görülmemiş olması

3. Dışlama Kriterleri

18 Yaşından küçük olması

Birden fazla görüntülemesinde KYD tutulumu olan hastaların ilk ^{18}F-FDG PET/BT görüntüleri dışındaki görüntüler

4. Dış Sıcaklık ve Nem değeri ölçümü

Çalışmamızda kullanmak için Kocaeli Meteoroloji Müdürlüğü'nden Ocak 2013-Aralık 2023 tarihleri arasındaki tüm günlük ve saatlik en büyük, en küçük, ortalama sıcaklık ve nem değerleri bilgileri elde edildi. Bu verilerden hastaların çekim günü dış sıcaklık ve nem değerleri analiz edildi. Çevresel sıcaklık, mevsimsel farklılıklar ve diğer ortam kaynaklı faktörler ayrıca değerlendirildi.

5. PET/BT hasta hazırlığı ve Görüntüleme Verileri

PET/BT görüntüleme hibrit bir cihaz olan *GE Healthcare Discovery 690* PET/BT cihazı kullanılarak elde edildi. Görüntüleme öncesi 4-6 saatlik açlığı takiben kan glukoz düzeyi <200 mg/dl olan hastalara vücut ağırlıklarına uygun olarak 4-14,9 mCi arasında ^{18}F-FDG intravasküler olarak uygulandı. Enjeksiyonu takiben hastalar 40-80 dakika sessiz ve loş bir odada, oda sıcaklığı 22-24°C ayarlanıp dinlendirildi. Daha sonra hastalar çekime alındı.

PET/BT çekimleri supin pozisyonda, çekim alanı kafa tabanı-üst uyluk, verteks-üst uyluk ya da tüm vücut olacak şekilde belirlendi. Atenuasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon amacıyla düşük doz (120 keV, 10-90 mAs, kesit kalınlığı: 2,5 mm) BT çekiminin ardından yatak başı 2 dakika sürecek biçimde PET (3D mod) görüntüleri elde edildi. PET görüntüleri Filtered Back-Projection (FBP) ve İteratif Rekonstrüksiyon (İR) algoritmaları aracılığı ile rekonstrükte edilerek transvers, koronal ve sagital kesit görüntüleri elde edildi.

6. Kan Örneği Verileri

Hastaların çekim gününün 2 hafta öncesi-sonrası mevcut olan açlık kan şekeri, lipid profili, KCFT ve tiroid hormon kan düzeyi değerleri kullanıldı.

7. Parametreler

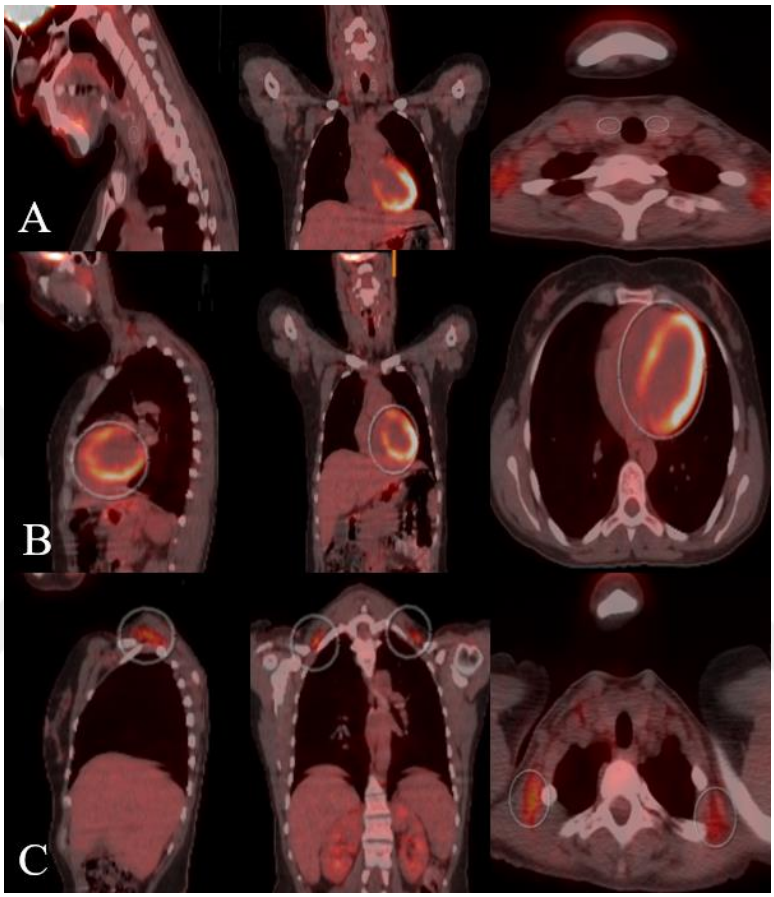
Hasta Kaynaklı Parametreler: Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), hastalık tanıları, PET/BT çekim endikasyonu. VKİ = Kilo (kg) / Boy $(m)^2$ formülü kullanarak hesaplandı.

Ortam Kaynaklı Parametreler: Çevresel sıcaklık, nem, mevsimsel etkiler

8. Görüntü Analizi

Görüntüleme Verilerinin Değerlendirilmesi:

Çalışma grubu 510 hastanın ve kontrol grubu 150 hastanın tüm ^{18}F-FDG PET/BT görüntüleri incelendi ve SUVmaks değerleri (Kalp, deltoid, tiroid vb.) hesaplandı.



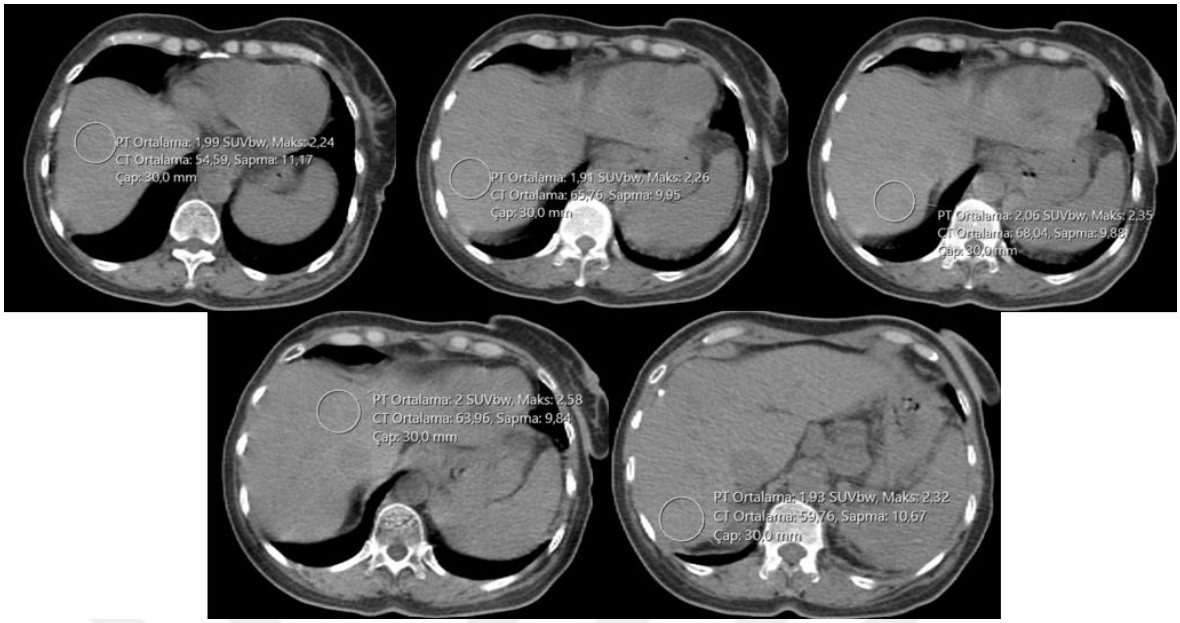
Şekil 7: 57 yaşında Renal Hücreli Karsinom nedeniyle takipli hastada çekilen ^{18}F-FDG/PET görüntülemesi

Şekil-7'de gösterilen hasta görüntüsü üzerinden örnek SUVmaks hesaplama;

Tiroid bezine(A) ait sagital, koronal ve transvers kesitlerde her iki tiroid lobundan voksel bazlı ROI çizilerek SUVmaks değeri hesaplandı (2 g/ml).

Kalbe(B) ait sagital, koronal ve transvers kesitlerde tüm kalbi kapsayacak şekilde voksel bazlı ROI çizilerek SUVmaks değeri hesaplandı (9.9 g/ml).

KYD tutulumu olan çalışma grubundaki hastalarda(C) sagital, koronal ve transvers kesitlerde bölgesel voksel bazlı ROI ler çizilerek SUVmaks değeri hesaplandı (4.6 g/ml)



Şekil 8: 30 yaşında Over Ca tanılı hastada evreleme amacıyla çekilen ^{18}F-FDG PET/BT görüntülemesi

Şekil-8'de gösterilen hasta görüntüsü üzerinden örnek karaciğer ortalama atenüasyon katsayısı HU hesaplama;

Karaciğerden en az 5 farklı noktadan olmak üzere 3 cm çapında ROI çizilerek, HU değerlerinin ortalaması alındı(63 HU).

9. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu toplanan bilgilerin veri girişi, tüm sayısal ve ölçümsel değerlerin istatistiki işlemleri ve analizi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 22 ve *MedCalc* istatistik paket programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler açısından kategorik verilerin sunumunda frekans dağılımları ve yüzdelikler, sayısal verilerin sunumunda ise ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum değerleri kullanıldı.

Hastaların özelliklerine göre değerlendirilmesinde normal dağılıma uygunluk durumunda bağımsız gruplarda t testi, tek yönlü varyans analizi,Pearson Korelasyon,

normal dağılıma uygun olmayan durumlarda Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis Varyans Analizi, Spearmen Korelasyon analizleri kullanıldı.

10. Etik Kurul Onayı

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 11/06/2024 tarihli, KÜ GOKAEK-2024/10.26 karar numarası ve 2024/276 Proje Numarası ile onaylandı.

BULGULAR

Çalışmamızda 43100 ^{18}F-FDG PET/BT görüntüleri taranmış olup 510 hastanın 609 görüntülemesinde aktif kahverengi yağ dokusu tutulumu olduğu saptandı (prevalans %1,4).

Çalışma grubumuzu oluşturan hastalarımızdan birden fazla 18F-PET-BT çekimi yapılan ve bu çekimlerden en az birinde kahverengi yağ dokusu varlığı izlenen 291 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların birden fazla PET/BT çekimi olan toplam 1431 18F-PET/BT görüntülemesi mevcuttu. Toplam sayıdan dahil edilme kriterimiz olan ilk KYD tutulumu bilinen 291 görüntü çıkarılıp, kalan 1140 18F-PET-BT görüntülemede 94 KYD tutulumu saptandı. (En az bir KYD tutulumu olan hastalarda prevalans %8,2)

Çalışma grubun 510 hastanın138'i (%27,1) erkek ve 372'si (%72,9) kadındı. Yaş dağılımlarına bakıldığında ise yaşlarının 18 ile 82 arasında değişmekte olduğu ve yaş ortalamasının 40.81±13.68 yıl olduğu tespit edildi.

Kontrol grubunda ise 150 kişinin 86'sı (%57,3) erkek, 64'ü (%42,7) kadındı. Bu kişilerin yaşları 18 ile 92 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 58.77±14.70 yıl olarak bulundu.

İki grup arasındaki yaş (ortalama±ss,) cinsiyet(n, %) ve VKİ(kg/m^2) parametreleri arasında görülen sayı ve sıklık farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (Tablo 2)

Diyabet tanısı olma sıklıkları çalışma grubunda %11,4 iken kontrol grubunda %32 sıklığında tespit edildi. Bu sıklık farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Demografik özellikler Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2: Yaş, Cinsiyet, VKİ, Diyabet sayı ve sıklıklarını gösterir tablo

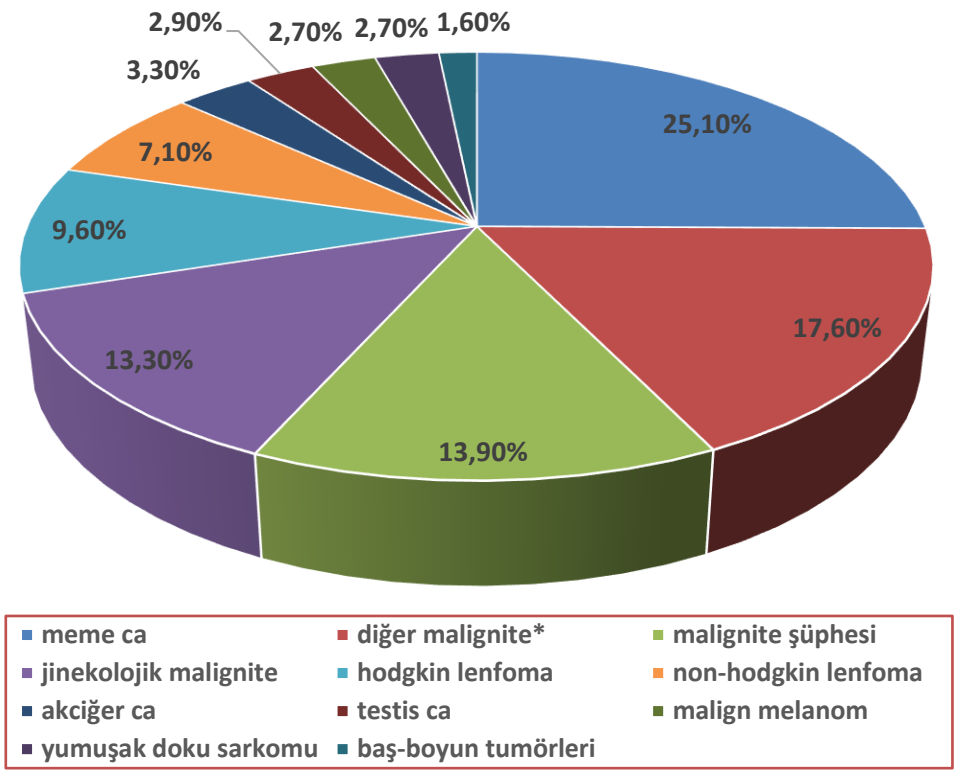
Çalışma Grubu		**Kontrol Grubu**		
Değişkenler	(n=510)(%)	Değişkenler	(n=150)(%)	p
Yaş(yıl)		**Yaş(yıl)**		
Ortalama±SS	40.81±13.68	Ortalama±SS	58.77±14.70	<0,01
Cinsiyet, n(%)		**Cinsiyet, n(%)**		
Erkek	138 (27,1)	Erkek	86 (57,3)	<0,01
Kadın	372 (72,9)	Kadın	64 (42,7)	
VKİ(kg/m^2)		**VKİ(kg/m^2)**		
Ortalama±SS	24.05±4.89	Ortalama±SS	26.71±4.95	<0,01
Diyabet tanısı mevcut olanlar	58 (11,4)	Diyabet tanısı mevcut olanlar	48 (32)	<0,01

Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin hangi endikasyonla PET/BT görüntülemesi çekildiği ile ilgili veriler Tablo3'de gösterilmiştir.Çalışma grubunda en çok evreleme, tedavi sonrası değerlendirme ve tanı koyma endikasyonuyla ^{18}F-FDG PET/BT çekimi yapılmıştır. Kontrol grubunun en sık çekim endikasyonu ise tedavi sonrası değerlendirme amacıyla olduğu görüldü. Bu sıklık farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi.

Tablo 3: Kişilerin ^{18}F -FDG PET/BT çekim endikasyonunu gösterir tablo

	Çalışma Grubu		**Kontrol Grubu**		
Endikasyon	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Tanı	146	28,6	38	25,3	<0,01
Evreleme	162	31,8	25	16,7	<0,01
Tedavi Sonrası Değerlendirme	159	31,2	50	33,3	
Yeniden Evreleme	43	8,4	37	24,7	

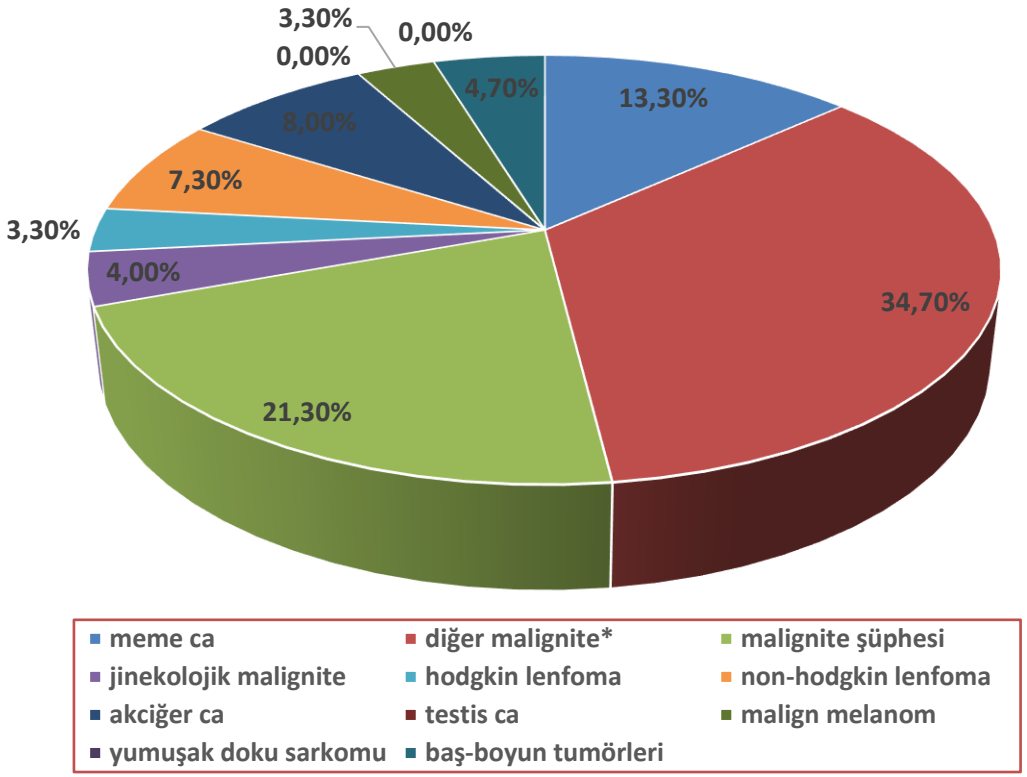
Çalışma grubundaki hastaların tanılarını incelediğimizde %25,1 sıklığında meme ca oldukları görüldü. Bu sıklığı sırasıyla jinekolojik malignite (%13,3), hodgkin lenfoma (%9,6) ve non-hodgkin lenfomanın (%7,1) takip ettiği görüldü. Herhangi bir sınıflamaya girmeyen diğer tümörler %17,6 ve malignite şüphesi olanlar ise %13,9 sıklığında olduğu görüldü (Grafik 1).



Grafik 1: Çalışma grubundaki hastaların tanılarını gösterir grafik

*diğer malignite (tiroid ca, dil ca, özofagus ca, larenks ca, mide ca, multipl myelom, renal hücreli ca, mesane ca, kolon ca, rektum ca, langerhans hücreli histiositoz, skuamöz hücreli karsinom)

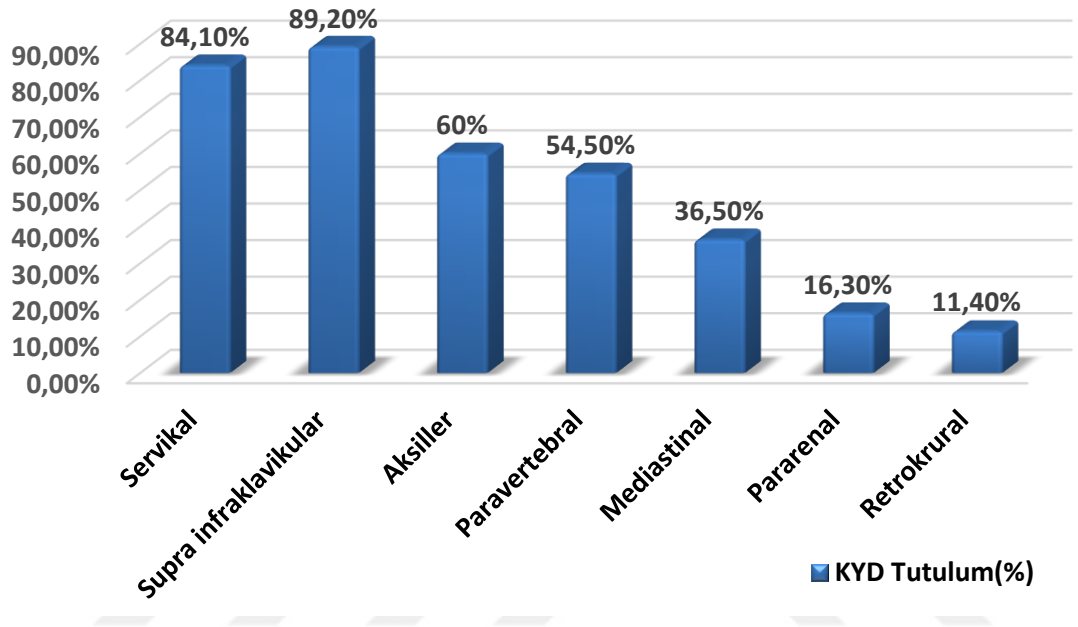
Kontrol grubunun tanıları incelendiğinde en sıklıkla diğer malignite tanısı ve malignite şüphesine sahip oldukları görüldü (sırasıyla %34,7 ve %21,3). Bu sıklıkları meme ca (%13,3), akciğer ca (%8), non-hodgkin lenfoma (%7,3), baş boyun tümörleri (%4,7), jinekolojik maligniteler (%4) ve hodgkin lenfoma (%3,3) ile malign melanom (%3,3) takip etmektedir. Yumuşak doku sarkomu ile testis ca tanılarına kontrol grubunda rastlanmamıştır (Grafik 2).



Grafik 2: Kontrol grubundaki hastaların tanılarını gösterir grafik

*diğer malignite (tiroid ca, dil ca, özofagus ca, larenks ca, mide ca, multipl myelom, renal hücreli ca, mesane ca, kolon ca, rektum ca, Langerhans hücreli histiositoz, skuamöz hücreli karsinom)

Çalışma grubunda olanların tutulan bölge yüzdelerini gösterir veriler Grafik 3'de gösterilmiştir. Hastaların %89,2'sinde supra-infraklavikular bölge ve %84,1'inde de servikal bölge tutulum göstererek en çok tutulan bölgeler olmuştur. Bu sıklıkları sırasıyla aksiller (%60), paravertebral (%54,5), mediastinal (36,5), pararenal (16,3) ve retrokrural (%11,4) bölge tutulumları izlemektedir.



Grafik 3: KYD tutulumu görülen bölge dağılımı

Tablo 4 çalışma ve kontrol grubundaki hastaların kan tetkik sonuçları ve kantitatif ^{18}F-FDG PET/BT görüntü değerlendirmelerini ortalama (± Standart Sapma) ve istatistiksel anlamlılıklarını (p değerlerini) göstermektedir.

Çalışma grubunda deltoid, tiroid, dalak ve karaciğer SUVmaks değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,05$).

Kan değerleri incelediğinde çalışma grubunda 110 hastanın ve kontrol grubunda 60 hastanın çekim gününden en fazla 2 hafta öncesine ya da sonrasına ait kan sonuçları değerlendirildi. Açlık kan şekeri kontrol grubuna kıyasla daha düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışma grubundaki hastalarda kontrol grubundakilere göre HDL ve albümin değerleri de daha yüksek olduğu görüldü bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0,05$).

Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların kan ve kantitatif ^{18}F -FDG PET/BT görüntü parametrelerinin değerleri ve istatistiksel anlamlarını gösterir tablo

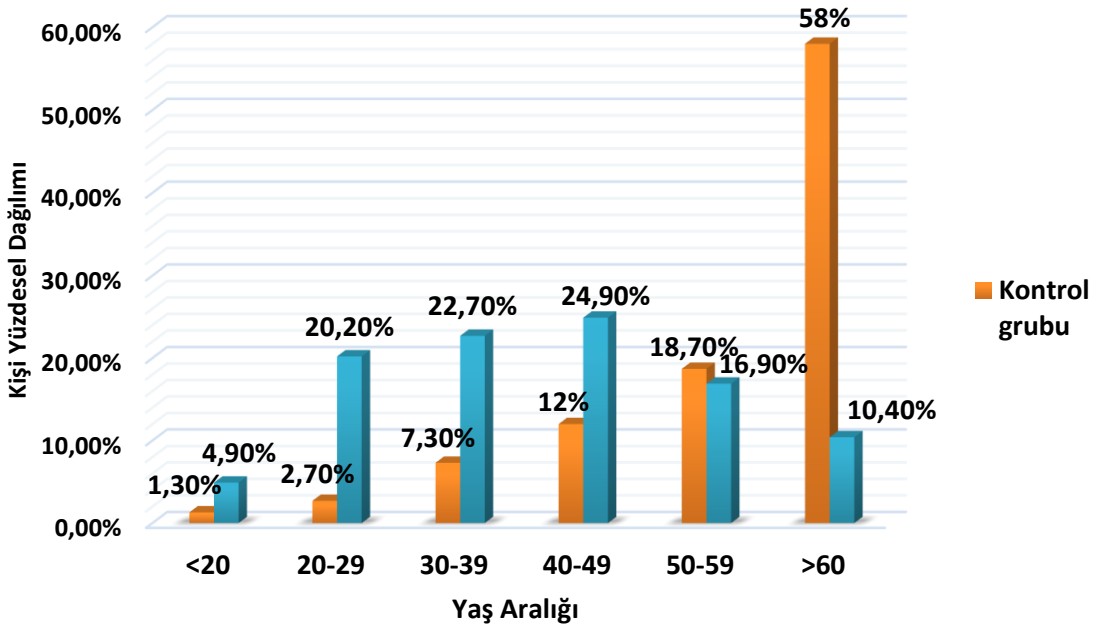
	Çalışma grubu (ort±ss)	**Kontrol grubu** (ort±ss)	p
KYD (SUVmaks g/ml)	6,88±4,02		
Kalp (SUVmaks g/ml)	8,54±5,20	7,73±5,25	<0,05
Deltoid (SUVmaks g/ml)	1,06±0,28	1,12±0,28	<0,05
Tiroid (SUVmaks g/ml)	2,27±0,70	2,02±0,56	<0,01
Dalak (SUVmaks g/ml)	2,27±0,51	2,69±0,57	<0,01
Karaciğer(SUVmaks g/ml)	2,86±0,62	3,33±0,76	<0,01
Karaciğer HU	56,01±9,21	55,62±7,97	0,64
	N=110	N=60	
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	100,10±14,04	105,77±18,75	<0,01
Trigliserid (mg/dl)	113,73±60,55	127,79±57,20	0,33
LDL (mg/dl)	111,52±37,95	108,42±33,82	0,73
HDL (mg/dl)	54,89±16,09	45,04±14,91	<0,05
AST (U/l)	22,63±16,32	20,29±9,74	0,42
ALT (U/l)	21,53±19,54	19,68±17,31	0,60
Albumin (g/l)	41,78±7,57	38,44±5,72	<0,05
GGT (U/l)	32,28±42,42	42,53±30,54	0,18
ALP (IU/l)	77,70±39,19	79,82±23,25	0,76
Total Bilirubin (mg/dl)	0,52±0,44	0,55±0,34	0,71
TSH (mIU/l)	2,05±1,72	2,51±2,47	0,37

^{18}F-FDG PET/BT görüntülemesi için enjekte edilen radyofarmasötiğin çalışma grubundaki hastalara gün içinde verildiği zaman aralığı (öğleden önce-öğleden sonra) açısından değerlendirildiğinde 358(%70,2) hastaya öğleden önce 152(%29.8) hastaya da öğleden sonra RF enjeksiyonu uygulandı.

Tablo 5: Çalışma grubundaki hastaların radyofarmasötik enjeksiyon zamanı

			Çalışma grubu
Enjeksiyon zamanı	**12:00'den önce**	n(%)	358(70,2)
	12:00'den sonra	n(%)	152(29,8)

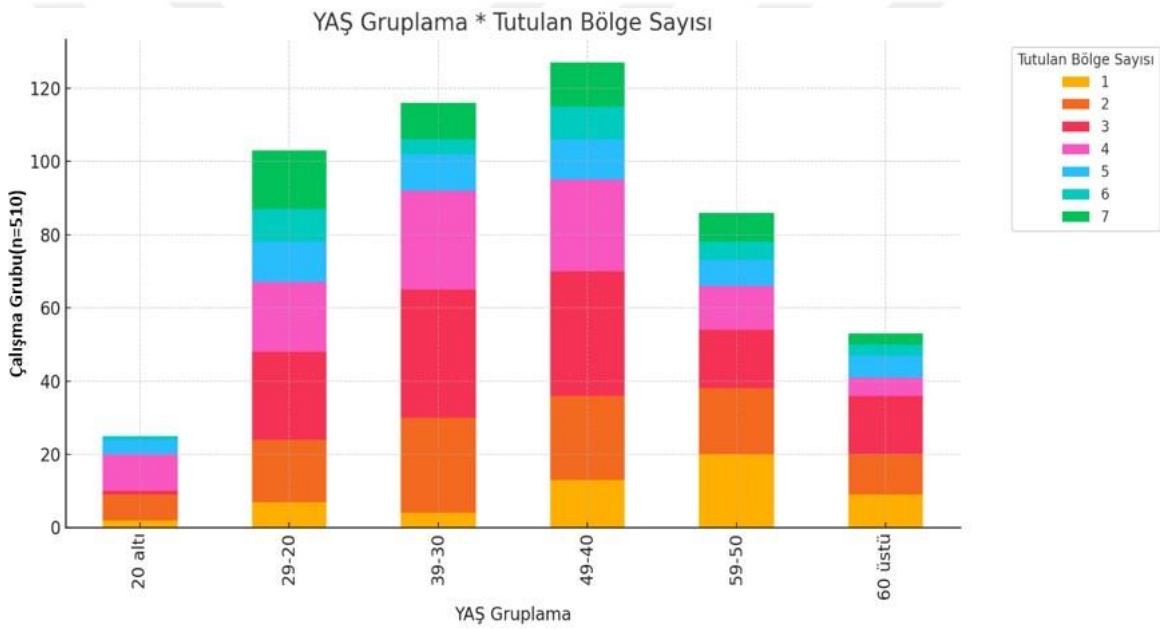
Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı grafiği Grafik4'te gösterilmektedir. Yaş aralıkları dekatlara bölünerek değerlendirildi. Yaş dekatlarının artmasıyla kontrol grubundaki hastalar artış göstermektedir. Çalışma grubunda 40-49 yaş dekatına kadar artış göstermekte iken, 50 yaşından itibaren azalmaya geçtiği görülmüştür. En fazla sayıda KYD tutulumu olan hasta (n=125 - %24,9) 40-49 yaş aralığındadır. Kontrol grubunda ise >60 yaş üstü hasta sayısı (n=86 - %58) diğer dekatlara göre en fazladır.



Grafik 4: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların yaş dekatlarına göre yüzdesel olarak dağılımı

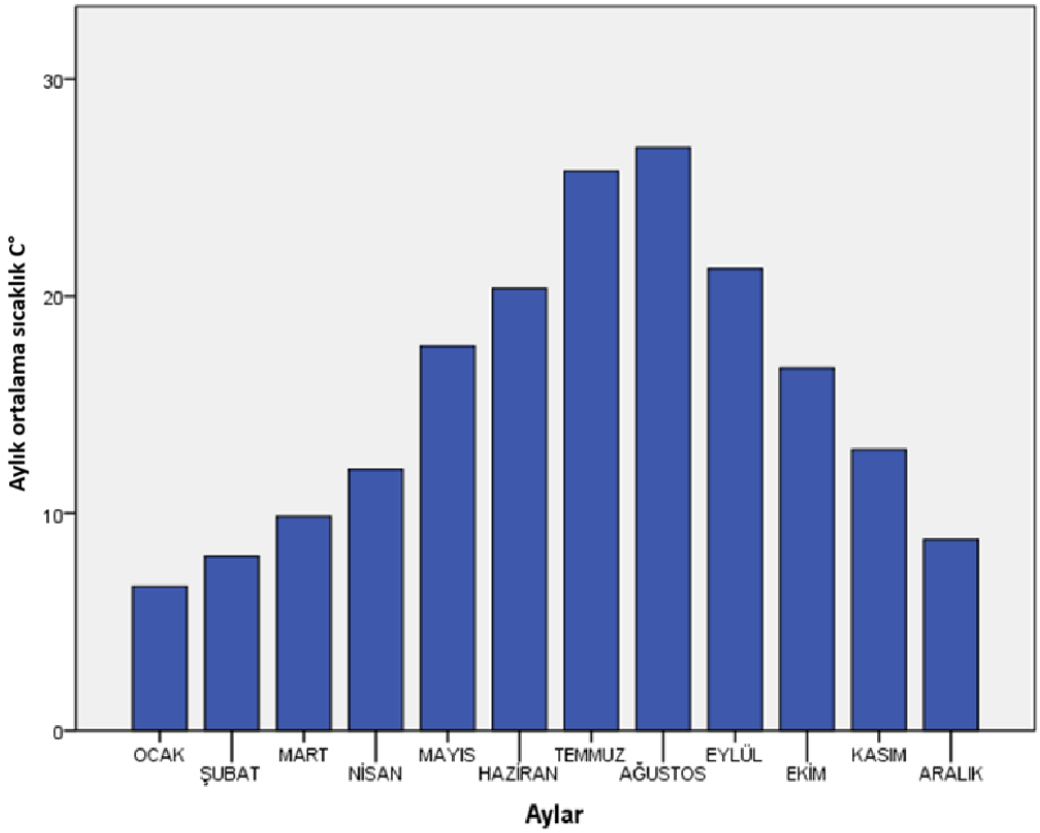
Çalışma grubundaki hastaların yaş dekatlarına göre tutulan bölge sayısı sıklıklarını incelediğimizde yaş dekatı arttıkça tutulan bölge sayısının azaldığı tespit edildi. Tutulan bölge sayısı ile yaş grubu değişkenleri arasındaki doğrusal ilişki, Pearson korelasyonu kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, iki değişken arasında zayıf düzeyde negatif bir ilişki bulunmuştur ($r=-0.127, p=0.002$). Elde edilen p değeri, <0.01 düzeyinde anlamlıdır. Bu sonuç, tutulan bölge sayısının, yaş gruplama değişkeni ile ters yönde bir ilişki sergilediğini ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Negatif yönlü korelasyon, yaş grupları arttıkça tutulan bölge sayısının azalabileceğini işaret etmektedir. Ancak, korelasyon katsayısının küçüklüğü ($r=-0.127$), bu ilişkinin zayıf olduğunu göstermektedir. (Grafik5)

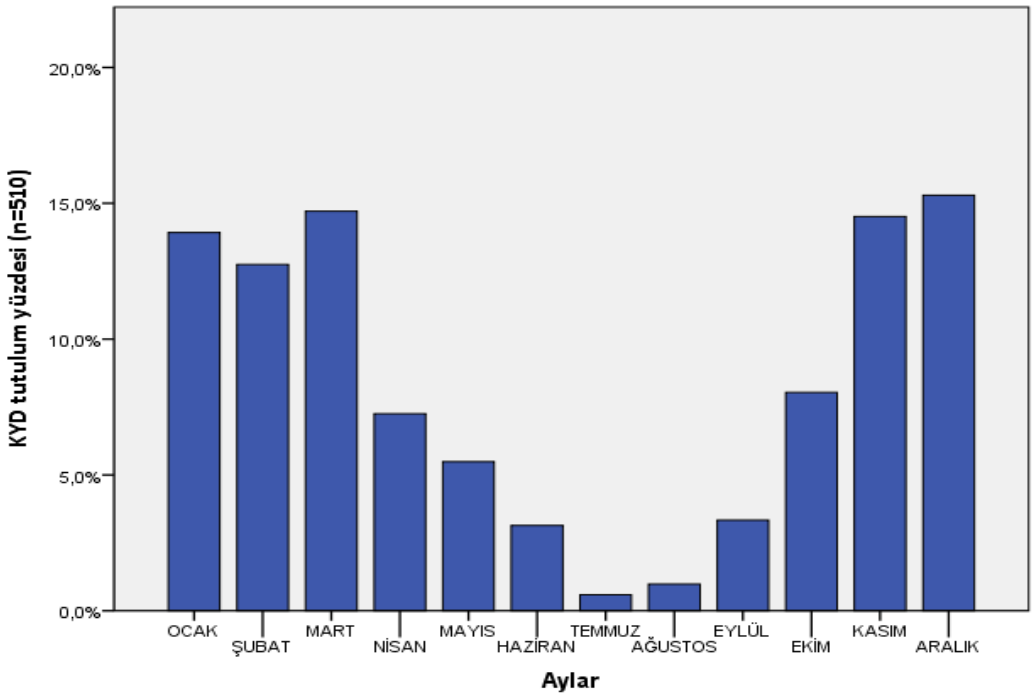


Grafik 5: Çalışma grubunda tutulan bölge sayısının yaş dekatlarına göre dağılımı

2013 Ocak- 2023 Aralık'a kadar aylık ortalama hava sıcaklığı değerleri Kocaeli Meteoroloji Müdürlüğü'nden alınan günlük ortalama sıcaklık üzerinden hesaplandı. Daha sonra çalışma grubunda bulunan 510 hastanın F-18 FDG PET/BT görüntüleme tarihleri dikkate alınarak aylara göre dağılımı belirlendi.[Ocak(n=71,%13,9), Şubat(n=65,%12,7), Mart(n=75,%14,7), Nisan(n=37,%7,3), Mayıs(n=28,%5,5), Haziran(n=16,%3,1), Temmuz(n=3,%0,6), Ağustos(n=5,%1), Eylül(n=17,%3,3), Ekim(n=41,%8), Kasım(n=74,%14,5), Aralık(n=78,%15,3)].



Grafik 6: Kocaeli Umuttepe istasyonu 2013 Ocak- 2023 Aralık aylık ort. sıcaklığı değerleri



Grafik 7: Çalışma grubundaki hastaların aylara göre dağılımı

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, kahverengi yağ dokusu (KYD) tutulumunun prevalansı, demografik özellikler, metabolik parametreler ve çevresel sıcaklık ve nem değerleri ile ilişkisi incelenmiştir. Bulgularımız, literatürde daha önce bildirilen sonuçlarla büyük ölçüde uyumlu olmakla birlikte, bazı özgün katkılar sunmaktadır.

Çalışmamızda, aktif kahverengi yağ dokusu prevalansı %1,4 olarak bulundu. Literatürde KYD görülme sıklığı; bireylerin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), soğuk maruziyeti gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda farklı oranlar rapor edilmiştir: KYD'nin tespit oranı, dinlenme durumunda PET/BT taramalarıyla yapılan çalışmalarda %2-7 arasında değişmektedir.[3,5,44,73,74] Soğuk maruziyeti gibi uyarıcı faktörlerle bu oran %50-60'lara kadar çıkabilmektedir.[36,37,39,75] Ayrıca birden fazla KYD tutulumu prevalansı %8.2 olarak bulunmuş olup normal hasta popülasyonuna göre yaklaşık 6 kat daha fazla KYD tutulumu olabileceği saptandı.

KYD görülme sıklığının kadınlarda erkeklere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgu, literatürde daha önce rapor edilen kadınlarda KYD aktivitesinin erkeklere göre daha fazla olduğu bilgisiyle uyumludur. Kadınların daha yüksek KYD aktivitesine sahip olması, hormonların (özellikle östrojen) termogenez ve enerji metabolizmasındaki düzenleyici etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, *Cypess* ve arkadaşlarının çalışmalarıyla da desteklenmektedir, burada kadınların KYD aktivitesinin erkeklere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.[3]. Başka bir çalışmada, kadınlarda KYD aktivitesinin erkeklere kıyasla daha fazla olmasının yanı sıra, bu aktivitenin enerji dengesine katkıda bulunduğunu göstermiştir.[37] 2016 yılında yapılan bir çalışmada, PET/BT görüntülemelerinde kadınların KYD aktivitesinin mevsimsel soğuk maruziyeti ile daha yüksek oranda ilişkilendirildiğini rapor etmiştir.[75]*Ouellet* ve arkadaşları ise kadınların KYD'nin glikoz metabolizmasındaki rolünden dolayı daha avantajlı bir metabolik profile sahip olduğunu bildirmiştir.[44] Bu sonuçlar, cinsiyet farklılıklarının KYD'nin metabolik sağlık üzerindeki etkilerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

KYD aktivitesinin yaşla birlikte azaldığı çalışmamızda tespit edilmiştir. Özellikle 40-49 yaş grubunda KYD aktivitesinin en yüksek seviyede olduğu gözlenmiş, ancak yaşın ilerlemesiyle bu aktivite azalma eğilimi göstermiştir. Bu bulgular, literatürdeki yaşlanma ile KYD azalması arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Örneğin, *Saito* ve arkadaşları yaşlanmanın sempatik sinir sistemi aktivitesinde azalmaya neden olduğunu ve bunun KYD aktivitesini düşürdüğünü rapor etmiştir.[39] Ek olarak, *Hanssen* ve arkadaşları, yaşın KYD aktivitesi üzerindeki etkisini vurgulayarak, genç bireylerde KYD'nin metabolik olarak daha aktif olduğunu bildirmiştir.[56]Bir çalışmada, KYD aktivitesinin genç bireylerde daha yüksek olduğunu, ancak yaşla birlikte mitokondriyal işlevlerin azaldığını ve bunun KYD aktivitesini etkilediğini ortaya koyulmuştur.[42]. Ayrıca, yaşlanmanın KYD'nin enerji harcaması ve termojenik kapasitesi üzerindeki olumsuz etkilerini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur.[76]. Bu bulgular, yaşlanmanın KYD'nin enerji dengesine katkısını sınırladığına işaret etmektedir.

KYD tutulumu gösteren hasta sayısı vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça azaldığı çalışmamız ortaya koymuştur. Düşük VKİ'ye sahip bireylerde KYD aktivitesinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Literatürde, VKİ ile KYD arasındaki bu ters ilişki bir çok çalışmada gösterilmiş ve bu ilişkinin metabolik sağlık üzerindeki etkilerini desteklemektedir.[5,36,44,74,77] Bir çalışmada, düşük VKİ'li bireylerin KYD aktivitesinin yüksek olduğu ve bu durumun enerji harcamasını artırarak metabolik sağlık üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır.[1]Ek olarak, *Cypess* ve arkadaşları, obez bireylerde KYD aktivitesinin belirgin şekilde azaldığını ve bunun metabolik disfonksiyonla ilişkili olduğunu rapor etmiştir.[3] Metabolik disfonksiyonla ilgili ek olarak bazı çalışmalarda lipid metabolizmasının obezite sırasında KYD aktivitesini baskıladığını ve KYD'nin metabolik hastalıklara karşı koruyucu rolünü azalttığı rapor edilmiştir.[78–80]

Çalışmamızda KYD tutulumunun diyabet tanısı olmayan bireylerde daha sık olduğu görülmüştür (%11,4'e karşı %32). Literatürde, KYD'nin glikoz metabolizmasındaki düzenleyici etkisi ve insülin duyarlılığını artırıcı rolü vurgulanmaktadır. Yapılan bilimsel çalışmalarda KYD'nin glikoz alımını artırarak insülin duyarlılığını iyileştirdiğini ve KYD'nin glikoz metabolizmasındaki olumlu etkilerinin, diyabet tedavisinde potansiyel bir hedef olduğunu öne sürmüştür göstermiştir[2,56,76,79]

KYD tutulum gösteren vücut bölgelerine baktığımızda çalışmamızda hastaların supra-infraklavikular bölge ve servikal bölge en çok tutulum gösteren bölgeler olarak tespit edildi. Bu sıklıkları sırasıyla aksiller, paravertebral, mediastinal, pararenal ve retrokrural bölge tutulumları izledi. Literatürde KYD'nin farklı bölgelerdeki tutulum sıklıkları, çalışmalarda kullanılan metodolojiye, popülasyon özelliklerine ve soğuk maruziyeti gibi uyarıcı faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Supraklavikular bölge KYD'nin en yaygın görüldüğü yer olarak kabul edilir. Bu bölge, zengin vaskülarizasyon ve sempatik sinir ağı nedeniyle yüksek metabolik aktiviteye sahiptir. Sıklık oranı bir çok çalışmada %50-90 arasında değişmektedir. Örneğin, *Virtanen* ve arkadaşlarının çalışmasında supraklaviküler tutulum oranı %94 olarak bildirilmiştir.[2]Servikal bölge tutulum sıklığı çalışmalarda[39,75] %40-85 oranında, paravertebral bölge[56,76] %20-40 ve aksiller bölge %10-20 sıklığında olduğu görülmüştür. Mediastinal ve perirenal bölge tutulum sıklıkları ise çeşitli çalışmalarda[2,45,75,78] daha az sıklıkla olduğu görülmüştür ve bizim bulgularımızla uyumludur.

Çalışmada KYD aktivitesinin kalp, deltoid, tiroid, dalak ve karaciğer metabolizması üzerinde etkileri SUVmaks değerleri üzerinden incelenmiştir. Çalışma grubunun kalp ve tiroid SUVmaks değerlerinin, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi.Bu durum, KYD'nin yüksek metabolik aktivitesinin kardiyak metabolizmayı etkileyebileceğini düşündürmektedir. KYD'nin sempatik sinir sistemi ve katekolamin salınımı üzerindeki etkisi, kardiyak metabolik aktivitenin artışına yol açabilir.[56] Önceki çalışmalarda tiroid metabolizmasının KYD ile ilişkili olduğu,tiroid hormonlarının KYD aktivitesini düzenlediği ve termojenik etkileri artırdığı gösterilmiştir.[39,75]Deltoid, dalak ve karaciğer SUVmaks değerleri ise kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonuç, KYD aktivitesi olan bireylerde, KYD'nin enerji talebine bağlı olarak dalağın metabolik aktivitesinin azalabileceğini ve kas metabolizmasının hafifçe baskılanabileceğini düşündürebilir.[76,78] Yine bir çok çalışmada, KYD'nin metabolik hastalıklarla ilişkili olarak karaciğer metabolizmasını etkilediği rapor edilmiştir.[79,81–84] Daha fazla araştırma, KYD'nin bu dokular üzerindeki etkisini netleştirebilir.

Kan değerleri incelendiğinde çalışma grubunda HDL oranı, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Kahverengi yağ dokusu (KYD) ve HDL arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, KYD'nin lipid metabolizmasını düzenleyici etkilerini ve bu etkinin HDL seviyelerini artırmadaki olumlu etkilerini vurgulamaktadır.[52,81,85–87] Ayrıca kontrol grubundaki trigliserid seviyesi çalışma grubuna göre anlamlı olmasada yüksektir. KYD aktivitesinin lipid homeostazını destekleyici rolü, özellikle kardiyovasküler sağlık açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda ^{18}F-FDG PET/BT çekim endikasyonları olarak tanı koyma, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi sonrası değerlendirme sıklıklarına bakılmış olup çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin çoğunluğu evreleme ve yeniden evreleme endikasyonu ile ^{18}F-FDG PET/BT görüntülemesi çekildiği görülmüştür. Tanı koyma ve tedavi sonrası değerlendirme sıklıkları evrelemeyi takip etmektedir. Literatürde ^{18}F-FDG PET/BT çekim endikasyonları farklı hasta grupları, klinik senaryolar ve coğrafi farklılıklar nedeniyle çeşitlilik göstermektedir. Ancak genel olarak, onkolojik, enfeksiyöz, enflamatuar ve nörolojik durumlar için PET/BT'nin kullanıldığı belirtilmektedir. Onkolojik endikasyonlar (%70-90) en yaygın kullanımı oluştururken, enfeksiyon/enflamasyon (%5-10) ve nörolojik değerlendirmeler (%3-5) diğer önemli kullanım alanlarıdır.

KYD aktivitesi, sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir ve bu sistemin aktivitesi günün farklı saatlerinde değişiklik gösterebilir. Özellikle sabah saatlerinde sempatik sinir sistemi aktivitesinin daha yüksek olduğu ve bunun KYD'nin aktivitesini artırabileceği öne sürülmektedir. Öğleden önce ^{18}F-FDG PET/BT çekimlerinde daha fazla KYD tutulumu saptanması, özellikle soğuk günlerde önceki çalışmalarında KYD tutulumu saptanmış hastalara tekrar ^{18}F-FDG PET/BT görüntüleme gerekiyorsa öğleden sonra randevu verilmesi faydalı olabilir.

Bu çalışma, kahverengi yağ dokusu (KYD) tutulumunun demografik özellikler, metabolik parametreler ve klinik endikasyonlarla ilişkisini analiz etmiştir. Bulgularımız, KYD’nin özellikle kadınlarda ve genç bireylerde daha aktif olduğunu, yaşla birlikte KYD miktarı ve aktivitesinin azaldığını göstermiştir. Bu sonuçlar, KYD’nin enerji homeostazı, metabolik sağlık ve belirli malignitelerle olan bağlantısını anlamak açısından önemli veriler sunmaktadır.

Çalışmamızın Öne Çıkan Bulguları:

1. KYD tutulumunun kadınlarda daha yüksek ve yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir.
2. KYD tutulumunun, kalp ve tiroid bezi SUVmaks değerindeki artış ve metabolik parametrelerdeki (HDL,trigliserit) olumlu değişikliklerle bağlantılı olduğu bulunmuştur.
3. Düşük sıcaklık değerlerinde KYD tutulumunda belirgin artış izlendi.
4. Meme kanseri, jinekolojik maligniteler ve Hodgkin lenfoma gibi hastalıklarda KYD tutulumunun artışı dikkat çekmiştir.

Bu sonuçlar, KYD'nin sadece bir metabolik doku değil, aynı zamanda hastalık süreçlerinde önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle KYD'nin insülin duyarlılığı, glukoz metabolizması ve enerji dengesi üzerindeki etkileri, metabolik sağlık ve obezite yönetimi gibi alanlarda klinik bir hedef olarak değerlendirilebilir.

Klinik ve Araştırma Alanlarına Katkı: KYD'nin klinik süreçlerdeki rolünün daha iyi anlaşılması, metabolik hastalıkların tedavisi ve kanser gibi sistemik hastalıklarda tanı ve izlem süreçlerinin iyileştirilmesine katkı sağlayabilir. Çalışmamız, KYD'nin metabolik sağlık üzerindeki etkilerini vurgulamakla birlikte, daha geniş çaplı ve ileri düzey araştırmalara zemin hazırlamaktadır.

KAYNAKÇA

1. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500-1508.

2. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1518-1525.

3. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509-1517.

4. Bauwens M, Wierts R, Van Royen B, et al. Molecular imaging of brown adipose tissue in health and disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:776-791.

5. Perkins AC, Mshelia DS, Symonds ME, Sathekge M. Prevalence and pattern of brown adipose tissue distribution of 18F-FDG in patients undergoing PET-CT in a subtropical climatic zone. *Nucl Med Commun*. 2013;34(2):168-174.

6. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3404-3408.

7. van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3395-3403.

8. Lee P, Greenfield JR, Ho KK, Fulham MJ. A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2010;299(4):E601-E606.

9. Matsushita M, Yoneshiro T, Aita S, Kameya T, Sugie H, Saito M. Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans. *Int J Obes*. 2014;38(6):812-817.

10. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. Published online 2004.

11. Tews D, Wabitsch M. Renaissance of brown adipose tissue. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(4):231-239.

12. Bauwens M, Wierts R, Van Royen B, et al. Molecular imaging of brown adipose tissue in health and disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:776-791.

13. Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev*. 2013;34(3):413-438.

14. Re S. Thermogenic activity of the hibernating gland in the cold-acclimated rat. *Physiologist*. 1961;4:113.

15. Aherne W, Hull D. Brown adipose tissue and heat production in the newborn infant. Published online 1966.

16. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat*. 1972;112(Pt 1):35.

17. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, Von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:1393-1398.

18. Lee P, Zhao JT, Swarbrick MM, et al. High prevalence of brown adipose tissue in adult humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2450-2455.

19. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. 2009;58(7):1526-1531.

20. Döbert N, Menzel C, Hamscho N, Wördehoff N. Atypical thoracic and supraclavicular FDG-uptake in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;48(1):33.

21. Sunhee K, Krynyckyi B, Machac J, Kim C. Concomitant paravertebral FDG uptake helps differentiate supracavicular and suprarenal brown fat uptake from malignant uptake when CT coregistration is not available. *Clin Nucl Med*. Published online 2006:127-130.

22. Bar-Shalom R, Gaitini D, Keidar Z, Israel O. Non-malignant FDG uptake in infradiaphragmatic adipose tissue: a new site of physiological tracer biodistribution characterised by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1105-1113.

23. Yeung HW, Grewal RK, Gonen M, Schöder H, Larson SM. Patterns of 18F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *J Nucl Med*. 2003;44(11):1789-1796.

24. Sturkenboom MG, Franssen EJ, Berkhof J, Hoekstra OS. Physiological uptake of [18F] fluorodeoxyglucose in the neck and upper chest region: are there predictive characteristics? *Nucl Med Commun*. 2004;25(11):1109-1111.

25. Cohade C, Osman M, Pannu HK, Wahl RL. Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2003;44(2):170-176.

26. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature—evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2003;44(8):1267-1270.

27. Au-Yong IT, Thorn N, Ganatra R, Perkins AC, Symonds ME. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes*. 2009;58(11):2583-2587.

28. Truong MT, Erasmus JJ, Munden RF, et al. Focal FDG uptake in mediastinal brown fat mimicking malignancy: a potential pitfall resolved on PET/CT. *Am J Roentgenol*. 2004;183(4):1127-1132.

29. Pfannenberg C, Werner MK, Ripkens S, et al. Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes*. 2010;59(7):1789-1793.

30. Williams G, Kolodny GM. Method for decreasing uptake of 18F-FDG by hypermetabolic brown adipose tissue on PET. *Am J Roentgenol*. 2008;190(5):1406-1409.

31. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):192-199.

32. Kim S, Krynyckyi BR, Machac J, Kim CK. Temporal relation between temperature change and FDG uptake in brown adipose tissue. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:984-989.

33. Stefan N, Pfannenberg C, Häring HU. The importance of brown adipose tissue. *N Engl J Med*. 2009;361(4):416-417; author reply 418-21.

34. Becker AS, Nagel HW, Wolfrum C, Burger IA. Anatomical grading for metabolic activity of brown adipose tissue. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149458.

35. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity*. 2011;19(1):13-16.

36. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity*. 2011;19(9):1755-1760.

37. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500-1508.

38. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, et al. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab*. 2011;14(2):272-279.

39. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. 2009;58(7):1526-1531.

40. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-468.

41. Kiefer FW, Vernochet C, O'brien P, et al. Retinaldehyde dehydrogenase 1 regulates a thermogenic program in white adipose tissue. *Nat Med*. 2012;18(6):918-925.

42. Lee P, Greenfield JR, Ho KK, Fulham MJ. A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2010;299(4):E601-E606.

43. Pfannenberg C, Werner MK, Ripkens S, et al. Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes*. 2010;59(7):1789-1793.

44. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):192-199.

45. Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J*. 2013;37(1):22.

46. Betz MJ, Enerbäck S. Targeting thermogenesis in brown fat and muscle to treat obesity and metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):77-87.

47. Cannon B, Nedergaard J. Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. *J Exp Biol*. 2011;214(2):242-253.

48. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, et al. Activation of human brown adipose tissue by a β3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab*. 2015;21(1):33-38.

49. Nedergaard J, Golozoubova V, Matthias A, Asadi A, Jacobsson A, Cannon B. UCP1: the only protein able to mediate adaptive non-shivering thermogenesis and metabolic inefficiency. *Biochim Biophys Acta BBA-Bioenerg*. 2001;1504(1):82-106.

50. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998;92(6):829-839.

51. Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Activation and recruitment of brown adipose tissue by cold exposure and food ingredients in humans. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(4):537-547.

52. Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(12):4089-4099.

53. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013;19(10):1252-1263.

54. Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest*. 2012;122(2):545-552.

55. Hanssen MJ, Hoeks J, Brans B, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nat Med*. 2015;21(8):863-865.

56. Hanssen MJ, Hoeks J, Brans B, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nat Med*. 2015;21(8):863-865.

57. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med*. 2011;17(2):200-205.

58. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2012;123(1).

59. Lee P, Linderman JD, Smith S, et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab*. 2014;19(2):302-309.

60. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298.

61. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1(1):1-22.

62. Chang C. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(2):123-136. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.043

63. Lubura M, Hesse D, Neumann N, Scherneck S, Wiedmer P, Schürmann A. Non-invasive quantification of white and brown adipose tissues and liver fat content by computed tomography in mice. *PloS One*. 2012;7(5):e37026.

64. Muzik O, Mangner TJ, Leonard WR, Kumar A, Janisse J, Granneman JG. 15O PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat. *J Nucl Med*. 2013;54(4):523-531.

65. Muzik O, Mangner TJ, Granneman JG. Assessment of oxidative metabolism in brown fat using PET imaging. *Front Endocrinol*. 2012;3:15.

66. Goetze S, Lavely WC, Ziessman HA, Wahl RL. Visualization of brown adipose tissue with 99mTc-methoxyisobutylisonitrile on SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2008;49(5):752-756.

67. Wong KK, Brown RK, Avram AM. Potential false positive Tc-99m sestamibi parathyroid study due to uptake in brown adipose tissue. *Clin Nucl Med*. 2008;33(5):346-348.

68. Fukuchi K, Ono Y, Nakahata Y, Okada Y, Hayashida K, Ishida Y. Visualization of interscapular brown adipose tissue using 99mTc-tetrofosmin in pediatric patients. *J Nucl Med*. 2003;44(10):1582-1585.

69. Baba S, Engles JM, Huso DL, Ishimori T, Wahl RL. Comparison of uptake of multiple clinical radiotracers into brown adipose tissue under cold-stimulated and nonstimulated conditions. *J Nucl Med*. 2007;48(10):1715-1723.

70. Kyparos D, Arsos G, Georga S, et al. Assessment of Brown Adipose Tissue Activity in Rats by 99m Tc-Sestamibi Uptake. *Physiol Res*. 2006;55(6).

71. Admiraal WM, Holleman F, Bahler L, Soeters MR, Hoekstra JB, Verberne HJ. Combining 123I-metaiodobenzylguanidine SPECT/CT and 18F-FDG PET/CT for the assessment of brown adipose tissue activity in humans during cold exposure. *J Nucl Med*. 2013;54(2):208-212.

72. Hadi M, Chen CC, Whatley M, Pacak K, Carrasquillo JA. Brown fat imaging with 18F-6-fluorodopamine PET/CT, 18F-FDG PET/CT, and 123I-MIBG SPECT: a study of patients being evaluated for pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2007;48(7):1077-1083.

73. Jacene HA, Cohade CC, Zhang Z, Wahl RL. The relationship between patients' serum glucose levels and metabolically active brown adipose tissue detected by PET/CT. *Mol Imaging Biol*. 2011;13:1278-1283.

74. Zhang Q, Ye H, Miao Q, et al. Differences in the metabolic status of healthy adults with and without active brown adipose tissue. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125.

75. Chen Y, Pan R, Pfeifer A. Fat tissues, the brite and the dark sides. *Pflüg Arch - Eur J Physiol*. 2016;468(11):1803-1807. doi:10.1007/s00424-016-1884-8

76. Orava J, Nuutila P, Noponen T, et al. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity*. 2013;21(11):2279-2287.

77. Ozguven S, Ones T, Yilmaz Y, Turoglu HT, Imeryuz N. The role of active brown adipose tissue in human metabolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:355-361.

78. Blondin DP, Frisch F, Phoenix S, et al. Inhibition of intracellular triglyceride lipolysis suppresses cold-induced brown adipose tissue metabolism and increases shivering in humans. *Cell Metab*. 2020;32(2):287-299.e7. doi:10.1016/j.cmet.2020.05.003

79. Schilperoort M, Hoeke G, Kooijman S, Boon MR. The role of brown fat in peripheral and systemic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(6):364-379. doi:10.1038/s41574-018-0028-0

80. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(1):24-36. doi:10.1038/nrendo.2013.204

81. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(1):24-36.

82. Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, et al. Brown adipose tissue activation is linked to distinct systemic effects on lipid metabolism in humans. *Cell Metab*. 2016;23(6):1200-1206.

83. Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(12):4089-4099.

84. Blondin DP, Frisch F, Phoenix S, et al. Inhibition of intracellular triglyceride lipolysis suppresses cold-induced brown adipose tissue metabolism and increases shivering in humans. *Cell Metab*. 2017;25(2):438-447.

85. Hanssen MJW, Hoeks J, Brans B, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in humans through increased BAT activity. *Diabetes*. 2015;64(8):2676-2688. doi:10.2337/db14-0746

86. Blondin DP, Frisch F, Phoenix S, et al. Inhibition of intracellular triglyceride lipolysis suppresses cold-induced brown adipose tissue metabolism and increases shivering in humans. *Cell Metab*. 2020;32(2):287-299.e7. doi:10.1016/j.cmet.2020.05.003

87. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(1):24-36. doi:10.1038/nrendo.2013.204