

# Hematolojik Malignitelere Sitogenetiğin Tanısal ve Terapötik Yönleri

Hilal Şahin<sup>1</sup>

## Özet

Pek çok hematolojik malignite, her biri kendi klinik, morfolojik, immünofenotipik ve moleküler genetik özellikleri kombinasyonuna sahip klinikopatolojik olarak sınıflandırılmıştır. Moleküler ve sitogenetik anomaliler, geleneksel karyotiplemeden, tek nükleotid polimorfizm analizine kadar çok çeşitli tekniklerle tespit edilebilir. Kansere ilgili bilgilerimizi kanseri önleme ve tedavisinde daha hızlı sonuç alma yönünde geliştirmek gerekmektedir. Kansere mücadelede en etkili yol, hastalığı ortaya çıkmasını önlemektir. İkinci en etkili yol ise, tümör gelişimi daha malign hale dönüşmeden önce erken safhada saptamaktır. Tanıdan tedaviye giden bu süreçte hastalığın moleküler mekanizmasını anlamak oldukça önemlidir. Farklı malignite tiplerine uygulanan farklı sitogenetik teknikler ve farklı terapötik yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu bölümde tanı için kullanılan sitogenetik teknikler ve kronik Miyeloid Lösemi, Akut Lenfoblastik Lösemi, Polisitemia Vera ve Akut Myeloid Lösemi gibi bazı hematolojik malignitelere moleküler mekanizmalar ve terapötik yaklaşımlar üzerinde durulmuştur.

## Giriş

Hematolojik maligniteler homojen olmayan bir grup tümörü temsil eder ve kanser istatistiklerinde genellikle üç ana başlıkta gruplanır: lösemi, lenfoma ve multipl myeloma. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre hematolojik maligniteler tüm kanserlerin %6,5'ini oluşturur ve kanser ilişkili ölümlerin %7,2'sinden sorumludur. İnsan kanserlerinin gelişiminden sorumlu moleküler mekanizmaların anlaşılması ile hastalığın tanısı konusunda artık daha geniş bir bilgiye sahibiz. Kansere ilgili bilgilerimizi kanseri önleme ve tedavisinde daha hızlı sonuç alma yönünde geliştirmek

1 Dr. Öğretim Üyesi, İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi- Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı- İstanbul, ORCID: 0000-0001-7989-2037, hilal.sahin@atlas.edu.tr

gerekmektedir. Kanserle mücadelede en etkili yol, hastalığı ortaya çıkmasını önlemektir. İkinci en etkili yol ise, tümör gelişimi daha malign hale dönüşmeden önce erken safhada saptamaktır. Kanserde metastaz olmadan önce tanı konulabildiğinde cerrahi müdahale ya da radyasyon tedavisi gibi lokal tedavi girişimleri ile bu hastalık iyileştirilebilmektedir. Metastaz yapmamış, yani oluştuğu bölgeden başka dokulara yayılmamış olan erken-evre karsinomlarda iyileşme oranı oldukça yüksektir. Kalıtsal kansere yatkınlık bazı ongenlerde, tümör baskılayıcı genlerde, genomik instabilite ile oluşan mutasyonlar sonucunda ya da yanlış eşleşme onarımından sorumlu genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda görülür. Solid tümörler dâhil pek çok farklı kanser türlerinde hastalığın tanısı ve tedavinin yönlendirilmesi için günümüzde kullanılan pek çok farklı teknik vardır. Çeşitli kanser türlerinde özellikle de hematolojik malignitelerde, sitogenetik analizler ön plana çıkmaktadır.

Sporadik veya kalıtsal kanser, çoklu genetik değişikliklerle gelişen genetik bir hastalıktır. Spesifik genetik kusurların, çeşitli neoplazi türlerinin yatkınlığı, oluşumu, ilerlemesi ve metastazı ile rastgele olmayan bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, bu genetik değişikliklerin doğru ve verimli bir şekilde sitogenetik analiz ile tanımlanması, insan neoplazisinin erken teşhisine, prognozuna ve terapötik tedavisine yardımcı olabilir. Son zamanlarda, çeşitli moleküler sitogenetik metodolojilerin geliştirilmesi, kanser sitogenetiğinin temel araştırmalarını ve klinik uygulamalarını kolaylaştırmıştır.

Bu bölümde, çeşitli konvansiyonel ve moleküler sitogenetik metodolojilerin avantajları ve sınırlamaları ve bazı hematolojik malignitelerdeki tedaviye yönelik klinik uygulamaları anlatılmaktadır.

### *Sitogenetik*

**Sitogenetik**, somatik hücre bölünmesi sırasında kromozom yapısı ve özelliklerinin incelenmesidir. Klinik sitogenetik ise bu yapıların kalıtımlarını genetik çerçevesinde inceleyen bir bilim dalıdır. Kromozomlardaki sayısal ya da yapısal değişikliklerin fenotipe yansıdığını ve bazı klinik durumlara neden olduğunu biliyoruz. Bugün çok daha yüksek çözünürlük ve ileri teknolojiler kullanarak bu değişimlerin analizine imkân tanıyan moleküler sitogenetik yöntemlerin klinik tıbbın pek çok alanında tanısal yöntem olarak kullanılması, sitogenetiğin önemini göstermektedir.

Tanısal rutin testlerde kromozomlardaki değişiklikleri gözlemlemek için kromozom analizi yapılmaktadır. Bu analiz için ilk in vitroda çoğalabilen ve hızlı bölünen hücreler tercih edilmektedir. Bu özellikleri taşıyan ve en

kolay elde edilebilen hücreler beyaz kan hücreleri özellikle T-lenfositleridir. Kültürde çoğaltabilmek için bir miktar periferik kan örneğinin Heparin'le yıkanmış enjektöre alınması yeterli olacaktır. Bu hücreler doku kültürü yapılmak üzere tüplere alınarak uygun koşullarda ve uygun besi yerinde çoğalmaları teşvik edilerek analize hazırlanmalıdır.

Kromozom analizleri, herhangi bir anomali içermeyen kromozomlar sabit bir morfoloji ve boyuta sahip olduğundan, genetik hastalıklar, ya da hematolojik maligniteler gibi kromozom anomalilerine bağlı sendromlar hakkında ya da düşükle sonuçlanan gebeliklerle ilgili bize değerli bilgiler sağlar. Döllenmedeki başarısızlıkların nedenleri, konjenital malformasyonlar, cinsiyet tayini, kalıtsal hastalıklar ve kanser taramalarının bir kısmı bu analiz sayesinde belirlenebilmektedir.

Sitogenetik analizi gerektiren bazı klinik endikasyonlar ve bulgular vardır. Bunlara örnek olarak; büyüme geriliği ve gelişme sorunları, yeni doğan (neonatal) ölüm ve ölü doğum, fertilité sorunları, aile öyküsü ve neoplaziler verilebilir. Özellikle neoplazilerde sitogenetik analiz, tanısal ve prognostik bilgi sağlamaktadır. Hastalık durumlarının daha doğru ve spesifik teşhisi ile ilgili bilgilerin sağlanmasında moleküler sitogenetiğin önemli bir katkısı olmuştur. Bu tür bilgilerle hekim, tedaviyi planlamak, prognozu değerlendirmek ve takibi planlamak için daha elverişli bir konumdadır.

Çeşitli lösemilerden lenfomalara ve solid tümörlere kadar geniş bir kanser yelpazesinde kromozomal değişiklikler tespit edilmiştir. Bu sitogenetik değişikliklerin klinik uygulamasına ek olarak, bu değişikliklerden etkilenen spesifik kromozomların veya kromozomal bantların oluşturulması, moleküler biyologların çalışılan koşullardan etkilenen ve muhtemelen sorumlu olan genleri tanımasını, karakterize etmesini ve izole etmesini sağlamıştır. Bu tür bilgiler yalnızca tanısal olarak kullanılmamış, aynı zamanda kanser yatkınlığı için moleküler testlerin geliştirilmesine de imkân sağlamıştır. Tanı koyma konusundaki bu ilerleme, gen veya diğer terapi biçimlerine yönelik yaklaşımlar tasarlamak için temel oluşturacaktır. Tümör oluşumunun genellikle rastgele olmayan kromozomal anormalliklerin ortaya çıkmasıyla ve çok basamaklı bir süreç sonucu hastalığın ortaya çıktığını gösteren pek çok çalışma vardır.

Genel olarak, karsinomlar ve bazı lenfoma türleri kademeli olarak düzenlenmiş genetik değişiklikler süreciyle uyumlu çok sayıda karyotipik değişiklik ile ilişkilidir. Bir hücrenin proliferasyondan malign transformasyona, (kromozomal) invazivliğe ve metastazlara ilerlemesi için karyotipik değişiklikler gereklidir. Bununla birlikte, çoğu lösemi ve sarkomda, tipik olarak translokasyonları ve daha az yaygın olarak lösemi veya sarkom

formunun teşhisi olabilen inversiyonları veya insersiyonları içeren nispeten basit karyotipler de bulunur (Zhong Chen 2019).

Herhangi bir durumda yeni ve ek kromozom değişiklikleri geliştikçe, hastalık ilerleme eğilimi gösterir ve terapötik yaklaşımların buna göre değerlendirilmesi gerektirir.

Hematolojik malignitelerin tanısında farklı sitogenetik teknikler kullanılmaktadır. En sık kullanılanlar konvensiyonel sitogenetik dediğimiz daha çok boyamaya dayalı analizlerdir. Daha kompleks karyotiplerde ise tamamlayıcı olarak ya da daha hassas sonuçlar veren moleküler sitogenetik yöntemler kullanılır. Solid tümörlerde de kullanılabilen bu teknikler hızlı bölünebilen hücrelerde nispeten daha hızlı sonuç verirler.

### *Konvensiyonel Sitogenetik*

#### **G Bantlama**

Kromozomların elde edilen bant özellikleri hem fonksiyonel hem de yapısal kompozisyonu yansıtmaktadır. Tüm kromozomlar açık ve koyu renklerde bantlanır. Preparatlar bir proteaz olan tripsin ile muamele edilerek histon ve non-histon proteinler denatüre edilir. Sonuçta proteinlerinden ayrılan DNA Giemsa ile boyanır. G bantlama ile 400-700 arasında bant değerlendirilir. G bantlamada Giemsa yerine Wright ve Leishman boyaları da kullanılmaktadır. Hematolojik tüm malignitelerde kromozom analizi için en sık kullanılan ve en ekonomik yöntemdir. Bu bantlama ile translokasyon, inversiyon, delesyon gibi kromozomal anomaliler belirlenebilmektedir. Neoplazinin kromo bazı bileşimleri hakkında en temel analizi sağlar ve kanser vakalarının teşhisine, prognozuna ve terapötik değerlendirmesine yardımcı olmak için yaygın olarak klinik sitogenetik laboratuvarlarında kullanılır.

G bandının çözünürlüğü daha küçük gen gruplarının analizi veya karmaşık kromozomal sapmalar için sınırlıdır, ancak G bandından elde edilen sonuçta göre, diğer tamamlayıcı sitogenetik ve moleküler sitogenetik analiz ihtiyacı belirlenebilir.

#### **R- Bantlama (Reverse Bantlama)**

R- Bantlama ile G- bantlamanın tam tersi bir bant örneği elde edilir. Ökromatin bölgeler koyu renk veya parlak floresan ile boyanırken, heterokromatin bölgeler ise açık renkli veya mat floresan ile boyanırlar.

Kromozomların uç kısımlarını kapsayan anomalilerin tespitinde ve değerlendirilmesinde kullanılır. R bandının çözünürlüğü G bandınıninkine benzer, ancak ilgili karmaşık prosedürler nedeniyle, R-bandı G-bandından daha az kullanılır.

### **Q- Bantlama (Quinacrine Bantlama)**

Kromozomlar floresan boya ile boyanır. Floresan mikroskopta incelendiğinde parlak olan ve olmayan bantlar gözlenir. Boyama için kullanılan Quinacrine hücre içine girebilen ve potansiyel mutajen bir ajandır. Q-bantlama, hem metafaz hem de interfaz yaymalarında Y kromozomlarının tanımlanmasına yönelik en etkili ve ekonomik yaklaşımlardan birini sağlar.

### **C-Bantlama ve NOR-Boyama**

C-bantlama, yapıcı heterokromatin bölgelerini tanımlarken, NOR boyama kromozomlar üzerindeki aktif nükleolar düzenleyici bölgeleri tanımlar. Hem C-bantlama hem de NOR bantlama paternleri normal kişiler arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle, lösemi vakalarında kemik iliği naklinin sonucunu değerlendirmek için donör ve alıcı hücrelerin polimorfizm analizine uygulanabilirler.

### **Kardeş Kromatid Değişimi (SCE)**

Kromozomlarda meydana gelen kırıkların gösterilmesinde kullanılır. Somatik hücrelerde replikasyon esnasında bir Timidin analogu olan BrDU (Bromodeoksiüridin) tek iplikli DNA'nın yapısına katılır ve bu sayede iki kromatid farklı renkte boyanır. Bu teknik, Bloom sendromu ve xeroderma pigmentosum gibi kansere yatkın hastalıklarda yüksek taban çizgisinin ve indüklenen kardeş kromatid değişimlerinin saptanması için kullanılabilir.

### *Moleküler Sitogenetik*

### **Floresan in-situ Hibridizasyon (FISH)**

Tek başına rutin kromozom bantlama analizi, yapısal anomalilerin kimliği hakkında yalnızca sınırlı bilgi sağlar. Floresans in-situ hibridizasyon (FISH) prosedürlerinin ortaya çıkışı, tamamen yeni bir moleküler sitogenetik alanını başlatmıştır. Bu teknik, yapısal kromozom yeniden düzenlemelerinin tanımlanmasına ve tümör hücrelerinde kırılma noktalarının tanımlanmasına yardımcı olmuştur. FISH ile birleştirilmiş G- bantlama, özellikle karmaşık veya küçük gen dizilerini kapsayan yapısal sapmaların çözülmesinde yararlıdır.

FISH, hangi prob(lar)ın uygulanacağı bilindiği takdirde güçlü bir sitogenetik yaklaşımdır. Bu nedenle, tipik olarak kromozomal anomalilerin doğrulanması için kullanılır. Farklı malignite tipleri için farklı proplar tasarlanmıştır. Bunları üç grupta toplamak mümkündür; tam kromozom boyama probu, sentromere özgü prob ve gen/lokusa özgü prob. Bir translokasyonda belirli kromozomların tutulumunun doğrulanmasında en çok 'tam kromozom boyama probu' kullanılır. Metafaz kromozomlarına

uygulanabilir olduğundan kullanımı yaygındır. ‘Sentromere özgü problu’ FISH, örnekleme boyutunu artıran ve belirli bir kromozomun sayısal sapmalarını doğrulamada en çok yardımcı olan probtur. Hem metafaz yaymalarına hem de fazlar arasındaki nukleuslara uygulanabilir. ‘Gen/lokusa özgü prob(lar)’ ile FISH analizi, çift renkli problemler mevcut olduğunda, olası bir mikrolezyon (DiGeorge ve Prader-Willi sendromları), duplikasyon/amplifikasyon ve yapısal yeniden düzenlemelerin saptanması için hem metafazlara hem de interfazlara uygulanabilir. Günümüzde, t(9;22)(q34;q11.2), t(15;17)(q21;q22) ve inv(16)(p13q21) gibi çeşitli hematolojik malignitelere özgü yapısal sapmaların saptanması için çift renkli FISH kitleri mevcuttur. FISH çözünürlüğü, kullanılan prob(lar)ın boyutuna bağlıdır (Nancy Wang 2002).

Flouresan boyalı problemlerin kullanıldığı M-FISH, SKY-FISH, Reverse FISH ve High-Resolution Fiber-FISH gibi farklı FISH teknikleri bulunmaktadır. Özellikle hematolojik malignitelere hangi tip FISH tekniği uygulanacağı, hastanın anamnezine, sitogenetikçinin tecrübesine, hastanın durumunu iyi analiz etmesine, olası kromozomal anomali kuşkularına ve hangi gen ya da genlerde sapmanın olabileceği öngörüsüne bağlıdır.

### **Hematolojik Malignitelere Sitogenetik Analizler ile İlişkili Terapötik Yaklaşımlar**

Kanserden korunma ve erken teşhis konusunda önce gözlemlenmesi gereken durum, bireylerin kalıtsal kanser gelişimine yatkınlık taşıyıp taşımadığının belirlenmesi olmalıdır. Son zamanlarda, kronik miyeloid lösemi (KML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML), miyeloproliferatif neoplazm (MPN), kronik lenfoblastik lösemi (KLL), malign lenfoma ve multipl miyelom dahil olmak üzere hemen hemen tüm hematolojik malignitelere için moleküler hedefleme tedavisinde büyük ilerlemeler gözlemlenmiştir. Bu başarılı ilerlemeler, yeni nesil sekans (NGS) dahil olmak üzere yüksek verimli genetik/epigenetik analiz teknolojileri kullanılarak birkaç on yıl boyunca hematolojik malignitelere “çok aşamalı tümörözenez” olarak adlandırılan birçok genetik/epigenetik olayın birikimi yoluyla geliştiği ve büyüdüğü gösterilmiştir. Tanı için kullanılan sitogenetik analiz yöntemlerinin yanında yeni nesil dizileme (tüm ekson dizilemesi-WES ya da yeni nesil sekanslama-NGS) yöntemleri de sıklıkla kullanılmaktadır (Akira Shimada 2019).

Tanıdan tedaviye giden bu yolda, hastalığın moleküler mekanizmasını anlamak ve gen/lokuslardaki sapmaları tanımlamak buna uygun tedavi protokolleri belirlemek açısından önemlidir.

### *Kronik miyeloid lösemi (KML) ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)*

Kronik miyeloid lösemi (KML), 9. kromozom ve 22. kromozom arasında gerçekleşen translokasyonun t(9; 22)(q34; q11.2) neden olduğu miyeloproliferatif neoplazmdır (MPN). Bu translokasyon 22. Kromozom üzerindeki (22q11.2) BCR geni ile 9. kromozom üzerindeki (9q34) ABL geninin füzyonu ile oluşan ve BCR-ABL olarak bilinen kimerik bir gen ürününe yol açar. BCR-ABL füzyon proteini, KMLde kontrolsüz proliferasyondan sorumlu olan yapısal olarak aktive edilmiş Abl tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (Avery A. Sandberg et all. 2010).

Son çalışmalar, KML hastalarının %29'a varan bir oranının t(9;22) sınıır değerlerinde büyük delesyonlara sahip olabileceğini göstermiştir (Sinclair ve diğerleri., 2000; Huntly ve diğerleri, 2001). Ph kromozomuna bitişik küçük delesyonların patofizyolojik önemi yoktur, ancak derivatif kromozom 9 üzerindeki delesyonların boyutu birkaç mb olabilir.

KMLnin doğal seyrinin üç klinik fazı vardır. Bunlar; kronik faz (SP, tanıdan 3-5 yıl sonra sübjektif semptom olmaksızın yüksek WBC ve trombosit sayıları), hızlandırılmış faz (AP, granüositlerde hızlandırılmış farklılaşma anormallikleri) ve blast crises denilen (BC, akut lösemiye benzer şekilde artan farklılaşmamış blastlar) (Hehlmann, 2012). KML hastalarında sıklıkla lökositoz veya splenomegali vardır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), imatinib, dasatinib ve nilotinib, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (*US FDA*) tarafından KML tedavisi için onaylanan mevcut birinci basamak TKİ'lerdir. Tedavi sonucu hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt (CyR) ve tam moleküler yanıt (CMR) açısından tanımlanmaktadır (Baccarani ve diğerleri, 2013).

Avrupa Lösemi Net (European Leukemia Net) yanıtın standartlaştırılmış gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) ve/veya sitogenetik ile 3. , 6. ve 12. ayda değerlendirilmesini tavsiye etmektedir. BCR-ABL transkript seviyeleri 3. ayda 6. ayda ve 12. aydan itibaren belirli yüzdeler göre ölçülmesi tedavi başarısını ya da başarısızlığını tanımlar ve başarısız olduğu durumlarda ise terapide bir değişikliği zorunlu kılar (Baccarani ve diğerleri, 2013, 2015). Moleküler yanıt (MR), uluslararası standart ölçeğe göre qPCR ile BCR-ABL1 transkript/ABL1 transkript oranını ölçmek için kullanılmaktadır. Öte yandan KMLde lösemik kök hücrelerin (LSC'ler) varlığından şüphelenilmektedir ve bunların kalıcı varlığı hastalığın nüksetmesini açıklamaktadır (Holyoake ve Vetrie, 2017).

Son zamanlarda KML tedavisinde dikkat çeken gelişmeler olmaktadır. Yapılan bir çalışmada alınan sonuçlara göre tam moleküler yanıt (CMR)

ulaştıktan sonra imatinib tedavisini bırakan KML hastalarında nüks olmadığı bildirilmiştir. Fransa'da gerçekleştirilen prospektif, çok merkezli Imatinib kullanımını durdurma (STIM) çalışmasında, bu tedaviyi en az 2 yıldır sürdüren KMLli hastalarda imatinib kesilmesi araştırılmış, 100 hasta ortalama 17 ay boyunca takip edilmiştir. Bunlardan 69'unun 12 aylık takibi sonucu 1 yılda kalıcı CMR oranı %41 olarak tespit edilmiştir. Nüks eden tüm hastalar, imatinib'in yeniden başlanmasına yanıt vermiştir (Etienne ve diğerleri, 2017).

### **Polisitemi Vera**

Polisitemi vera (PCV), kemik iliği hiperplazisi, kan hacminde ve kırmızı kan hücrelerinin sayısında artış ile karakterizedir. Hastalık, miyelofibroza veya lösemiye dönüşümü içerebilen bir terminal faza ilerleyebilir. PCV'de klonal kromozomal anormalliklerin sıklığı, tanı sırasında yaklaşık %15'tir ve daha sonraki hastalık evrelerinde tedavi edilen hastalarda biraz daha yüksektir (~%40'tır).

Sitogenetik anormallikleri olan PV hastalarından, hastalık progresyonu yaşayanların yaklaşık yarısında miyelofibroz gelişmeden önce zaten karyotipik değişiklikler bulunmaktadır. Hastalığın geç evrelerinde akut lösemi gelişen hastaların hemen hepsinde kemik iliği kromozom anomalileri vardır (Heim ve Mitelman, 1995).

PV'da morbidite ve mortalitenin temel nedenleri arasında myelofibrozis, akut lösemiye progresyon veya vasküler komplikasyonlar vardır. Günümüzdeki tedavi stratejileri ile PV'da kümülatif yaşam süresi 15-17 yıl olarak bildirilmiş olsa da mortalite hızı 1.84 kat artmıştır. Tedavideki hedefler kan değerlerini normal seviyeye getirmek ve ek oluşabilecek trombotik olayları önlemektir. Tromboz riskini önlemek için hematokrit değerinin kadında %42'nin ve erkekte %45'in altında tutulması hedeflenmektedir (Yönel ve Sargın, 2015).

### **Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)**

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), yetişkinlerle karşılaştırıldığında pediatrik popülasyonda daha sık görülen bir hematolojik malignitedir. 1960'lardan bu yana ALLli çocuklar için genel hayatta kalma oranları %10'dan yaklaşık %90'a yükselmiştir (Margolin, 2011; Pui ve diğerleri, 2015). Klinik sonuçtaki bu belirgin iyileşme, steroid (prednizolon veya deksametazon), vinkristin, L-asparagin ve antrasiklin içeren indüksiyon kemoterapisi gibi çok ajanlı kemoterapötik ilaçların ve ardından risk sınıflandırılmalı pekiştirme kemoterapisinin kombinasyonundan kaynaklandığı bildirilmiştir (Pui ve Evans, 2006). Hastaların %15-20'sinde yine de nüks oluşmuş ise hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HSCT) gerekir ve önerilir.



Ama ne var ki tüm hastalar allo-HSCT ile kurtarılmaz. Örneğin, karyotip analizi ile hipodiploid olan, özellikle kromozom sayısı 43'ün altında olan ALL hastalarının prognozu kötüdür. Tedavi protokolüne göre iyi prognoz veya kötü prognoz gibi klinik sonuçların değişeceği doğrudur, ancak ALLli hem çocuklarda hem de erişkinlerde minimal rezidüel hastalık (MRD) en güçlü bağımsız prognostik faktördür (Béné ve Eveillard, 2018; Brüggemann ve Kotrova, 2017)

ALLde hedefe yönelik tedavideki yakın tarihli bir ilerleme, Philadelphia kromozomu pozitif ALLde (Ph-ALL) BCR-ABL1 gen füzyonunun ALL yetişkinlerinin %20-30'unda ve ALLli çocukların %3-4'ünde bulunması ile olmuştur. Ancak bazı Ph-ALL hastaları imatinibe dirençlidir, bu gibi durumlarda dasatinib veya nilotinib önerilir. Yapılan bir çalışmada, pediatrik Ph-ALLde kullanılan dasatinib'in daha iyi sonuçlar gösterdiği ortaya koyulmuştur. (Hunger, 2011).

Ph-ALL hastaları risk sınıflandırmalarına göre alt gruplara ayrılabilir. Konvansiyonel kemoterapötik ilaçların TKI ile kombinasyonunun derin kemik iliği baskılanmasına yol açtığı, bu nedenle hematopoezin iyileşmesinin geciktiği unutulmamalıdır. Bu nedenle bu hastalar yoğun destekleyici bakıma ihtiyaç duyarlar (Fujisawa ve diğerleri, 2017).

### **Akut Miyeloid Lösemi (AML)**

AML yetişkinlerde daha sık görülmektedir. Tedavisinde genellikle 7 günlük sitarabin artı 3 günlük antrasiklin tedavisi (7 + 3 rejimi) içeren ilk yoğun indüksiyon, kreatinin üretimi için yaygın olarak kullanılır ve AML tedavisinin bel kemiğini temsil eder (Döhner ve diğerleri., 2017; De Kouchkovsky ve Abdul-Hay , 2016).

Kreatinin (CR) oranı genç erişkinlerde %60-80 ve 65 yaş üstü AML hastalarında % 40- 60'dır. AML prognozu, yaş, performans durumu, kromozomal anormallikler ve genetik anormalliklerin her alt grubunda farklıdır. AMLdeki sitogenetik anomalilerin hastalığın prognozu ile korelasyon içinde olduğu son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Bunlardan başka farklı (myeloproliferatif neoplasm, myelodisplastik sendrom gibi) hematolojik maligniteler de bulunmaktadır. Bunlar farklı özelliklerine göre sınıflandırılırlar ve her bir sınıfa özgü kromozomal anomaliler farklı sitogenetik teknikler kullanılarak hem tanı hem de moleküler hedefe yönelik tedavi protokollerine sahiptirler. Sağ kalım süreleri ilaca direnç gösterme, yaş ve cinsiyet hastalığın farklı fazları ile değişkenlik gösterebilmektedir. Yine de her bir lösemi ve lenfoma türleri için tam bir standart yaklaşım olduğunu söyleyemeyiz.

Çeşitli sitogenetik ve moleküler genetik yaklaşımlar, neoplazinin erken tanısına, teşhisine, prognozuna ve tedavisine yardımcı olmak için bir kanser türünün yatkınlığı, oluşumu, ilerlemesi ve metastazıyla rastgele olmayan bir şekilde ilişkili kromozomal veya genomik sapmaların tanımlanması için uygulanmaktadır. Ayrıca, donör ve alıcı hücreler arasındaki cinsiyet kromozomu analizi ve polimorfizm analizi, kemik iliği transplantasyonunun sonucunun değerlendirilmesine yardımcı olmak için de kullanılabilir. Yalnızca hematolojik maligniteler değil solid tümörlerde de yeterince bölünebilen hücreler elde edilebildiği sürece, bir kromozom üzerinde hücre proliferasyonu, tümörjenisite, ilerleme ve metastaz ile ilgili bir baskılayıcı gen(ler)in varlığı da sitogenetik yöntemlerle doğrulanabilir.

Özetle, kanser sitogenetiği ve moleküler genetik yaklaşımlar, insan neoplazisinin temel anlayışında, patolojik sınıflandırmasında ve terapötik izlenmesinde oldukça önemli rol oynar.

## Referanslar

- Akira Shimada** ‘Hematological malignancies and molecular targeting therapy’ European Journal of Pharmacology Volume 862, 5 November 2019, 17264 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172641>
- Avery A. Sandberg et al.**; Cytogenetics and genetics of human cancer: methods and accomplishments’Cancer Genetics Review| Volume 203, Issue 2, P102-126, December 2010 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2010.10.004>
- Baccarani, M. t al.**; European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 122, 872–884. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>
- Baccarani, M.,et al.**; A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. Ann. Hematol. 2015. 94 (Suppl. 2), S141–S147. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2322-2>.
- B J Huntly at al.**; Deletions of the derivative chromosome 9 occur at the time of the Philadelphia translocation and provide a powerful and independent prognostic indicator in chronic myeloid leukemia- Blood. 2001 Sep 15;98(6):1732-8. doi: 10.1182/blood.v98.6.1732.
- Béné, M.C.**, Eveillard, M., 2018. Evaluation of minimal residual disease in childhood ALL. Int J Lab Hematol 40 (Suppl. 1), 104–108. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12835>.
- Brüggemann, M.**, Kotrova, M.; 2017. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. Blood Adv 1, 2456–2466. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009845>
- Döhner, H., et al.**; 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129, 424–447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>.
- De Kouchkovsky, I.**, Abdul-Hay, M., 2016. ‘Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Canc. J. 6, e441. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>.
- Etienne, G., et al.**; Long-term follow-up of the French stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 2017. 35, 298–305.
- Fujisawa, S., et al.**; 2017. Phase II study of imatinib-based chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. Am. J. Hematol. 92, 367–374. <https://doi.org/10.1002/ajh.24653>.
- Hunger, S.P.**; 2011. Tyrosine kinase inhibitor use in pediatric Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011, 361–365. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.361>.

- Hehlmann, R.**, How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012. 120, 737–747. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-380147>.
- Holyoake, T.L.**, Vetrie, D., The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. *Blood* 2017. 129, 1595–1606. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-696013>.
- Heim S**, Mitelman F. 1995. *Cancer cytogenetics*, 2nd ed. New York: Wiley-Liss. p 7–18
- İpek YÖNAL et al.**; Miyeloproliferatif neoplazilerde moleküler olayların önemi 2015 İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi <https://doi.org/10.18017/iuitfd.34130>
- Margolin, J.F.**, 2011. Molecular diagnosis and risk-adjusted therapy in pediatric hematologic malignancies: a primer for pediatricians. *Eur. J. Pediatr.* 170, 419–425. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1424-7>.
- Nancy Wang** ‘Methodologies in Cancer Cytogenetics and Molecular Cytogenetics’ *American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)* 115:118–124 (2002)
- Pui, C.H.**, Evans, W.E., 2006. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 354, 166–178.
- Pui, C.H.**, et al.; 2015. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J. Clin. Oncol.* 33, 2938–2948. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1636>.
- Zhong Chen** and Avery A. Sandberg ‘Molecular Cytogenetic Aspects of Hematological Malignancies’ *American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)* 115:130–141 (2002) DOI 10.1002/ajmg.10689

## Polikistik Over Sendromuna Multidisipliner Yaklaşım

Tuğba Elgün<sup>1</sup>

### Özet

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınların üreme fonksiyonlarını etkileyen, oligoovülasyon ve hiperandrogenizm ile karakterize, yüksek prevalansa (%5-10) sahip heterojen bir endokrin-metabolik disfonksiyondur. Etiyolojisi belirsizdir ve patofizyolojisinde ve uzun vadeli metabolik sonuçlarında (metabolik sendromun erken gelişimi, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi) insülin direnci (IR) ile yakından ilişkilidir. PKOS'un ne olduğunu daha iyi anlamak için PKOS'un nasıl tanımlandığını ve kategorize edildiğini bilmek önemlidir. PKOS ile benzerlik gösteren belirti ve semptomlara sahip; hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing sendromu gibi spesifik bozukluklar, doğru bir PKOS teşhisi için ekarte edilmelidir. Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda biyokimyasal testlerle ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde hiperandrogenemi gözlenir. PKOS'da en sık görülen hiperandrogenizm bulgusu hirsutizmdir. Bu bulgulara ek olarak LH ve LH/FSH düzeylerinde artma gözlemlenebilir. Düzensiz adet dönemleri olan kadınların PKOS olma ihtimali yaklaşık %91'dir. Kronik anovülatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi sağlık riskleri taşıması nedeniyle son zamanlarda bir halk sağlığı problemi olarak ön plana çıkmaktadır. PKOS'un teşhis zorlukları nedeniyle, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları, jinekologlar ve endokrinoloğun birlikte değerlendirilmesi önerilebilir. PKOS'un yönetiminde multidisipliner yaklaşımın önemi ise her geçen gün artmaktadır.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı İSTANBUL, ORCID: 0000-0002-1311-6892, telgun@biruni.edu.tr

## 1. POLKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) NEDİR?

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınların üreme fonksiyonlarını etkileyen, oligoovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize, yüksek prevalansa (%5-10) sahip heterojen bir endokrin-metabolik disfonksiyondur. Etiyolojisi belirsizdir ve patofizyolojisinde ve uzun vadeli metabolik sonuçlarında (metabolik sendromun erken gelişimi, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi) insülin direnci (IR) ile yakından ilişkilidir. PKOS, üreme çağındaki kadınları etkileyebilen hormon dengesizliğiyle ilgili bir dizi semptomdur. Overian hiperandrojenemi sendromu olarak da bilinmektedir. Ultrasonda androjen fazlalığı, over disfonksiyonu ve polikistik over morfolojisinin belirti ve semptomlarının bir kombinasyonu ile tanımlanır ve teşhis edilir. PKOS, çok sayıda büyüyen folikül, artmış yumurtalık stroması ve androjen hipersekresyonu gibi tipik bir yumurtalık morfolojisi ile karakterize edilir (1).

PKOS'un klinik belirtileri heterojendir ve hastanın yaşına göre de değişkenlik gösterir. Cinsel gelişimin çok erken aşamalarından yaşlılığa kadar kendini gösterebilen bu bozukluğun kadınlara yaşamları boyunca eşlik edeceği öne görülmektedir.

PKOS'un ne olduğunu daha iyi anlamak için PKOS'un nasıl tanımlandığını ve kategorize edildiğini bilmek önemlidir. Polikistik over/yumurtalık sendromu olarak adlandırılrsa da, PKOS birincil olarak yumurtalık kistleri olarak tanımlanmaz. Aksine, PKOS, üç tanı kriterinden en az ikisinin varlığı ile tanımlanır. Bu tanı ölçütleri, 1990'da Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve 2003'te Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından (olarak da bilinir) üç ayrı kez tanımlanmıştır. Rotterdam kriterleri) ve 2006'da Androgen Excess ve PCOS Society (AE-PCOS) tarafından. 2012'de NIH, PCOS için 2003 Rotterdam kriterlerini onayladı (Tablo 1) (2).

Tablo 1: Polikistik over sendromu tanı kriterleri (2, 3).

Tanı Kriterleri	NIH 1990	ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003	AE-PCOS 2006	Rotterdam 2003'in NIH 2012'de Kabulüne Göre
<i>Hiperandrojenizm</i>	+	+	+	+
<i>Yumurtalık disfonksiyonu</i>	+	+	+	+
<i>Polikistik yumurtalık morfolojisi</i>		+	+	+
	2/2 gerekli	2/3 gerekli	2/3 gerekli	2/3 gerekli
<i>PKOS'a benzerlik gösteren klinik tanuların dışlanması</i>	+	+	+	+

2012'de NIH konsensüs paneli PCOS'u sınıflandırmak için fenotipik yaklaşımı önerdi. Fenotip A (tam gelişmiş sendrom PCOS: HA+OD+PCO, hiperandrojenizm (HA) (klinik veya biyokimyasal), ovulasyon disfonksiyonu (OD) ve polikistik yumurtalıkları (PKO) (HA+OD+PCO) içerir. Fenotip B (PCO olmayan PKOS: HA+OD), hiperandrojenizm (HA) ve ovulasyon disfonksiyonunu (OD) içerir. Fenotip C (ovulatuvar PKOS: HA+PCO), hiperandrojenizm (HA) ve polikistik yumurtalıkları (PCO) içerir. Fenotip D (hiperandrojenik olmayan PKOS: OD+PCO), yumurtlama işlev bozukluğunu (OD) ve polikistik yumurtalıkları (PCO) içerir (Tablo 2). A tipi en şiddetli fenotiptir ve D en az şiddetli fenotiptir. A ve C tipleri en yaygın fenotiplerdir (2, 3).

Tablo 2: 2012'de NIH Konsensüs Paneli Sonrası Kategorize Edilen PKOS Fenotipleri (3).

Fenotip	<i>Hiperandrojenizm</i>	<i>Yumurtalık disfonksiyonu</i>	<i>Polikistik yumurtalık morfolojisi</i>
TİP A	+	+	+
TİP B	+	+	
TİP C	+		+
TİP D		+	+

## 2. NORMAL YUMURTALIK İLE PKOS YUMURTALIK FARKI

Normal durumda yumurtalıklar, fallop tüpleri, rahim, vajina kadınların ana üreme organlarıdır ve ömür boyu yumurta kaynağına sahiptirler. Bu yumurtalarda folikül adı verilen yapılar bulunur. Yumurtalıkların işlevini yerine getirmeye yardımcı olan seks hormonları, beynin tabanındaki hipotalamusun hemen altında bulunan hipofiz bezi tarafından üretilir. Böylece hipofiz bezi kan dolaşımına folikül uyarıcı hormonu (FSH) ve lüteinizan hormonu (LH) salgılar. Kan yoluyla, bu hormonlar olgunlaşmamış yumurtayı olgunlaştırmaya başlar ve foliküllerin büyümesi sağlanır (4).

Yumurtalar olgunlaştıkça, foliküller bir kadın seks hormonu olan östrojen salgılamaya başlar. Östrojen seviyesi eşik konsantrasyonunu geçer geçmez LH'nin etkisi ile yumurta serbest bırakılır. Bu süreç yumurtlama olarak bilinir. Serbest kalan yumurta daha sonra döllenme sürecinin meydana geldiği fallop tüpünden geçer ve kalan olgunlaşmamış foliküller eriyerek yok olur. Ancak PKOS durumunda, hipofiz bezi adet döngüsünü bozan biyokimyasal yıkım nedeniyle daha yüksek miktarda LH salgılar. O zaman olgun foliküller oluşmaz ve dolayısıyla yumurtlama gerçekleşmez. Bazı foliküller erimezler ve KİST olarak bilinen içi sıvı dolu kese benzeri yapılar oluştururlar. Çoklu folikül yapısı ile PKOS'un karakteristik görünümü ortaya çıkar. PKOS'da transvajinal ultrasonun tek bir görüntüsünde 2 mm ile 10 mm arasında 25 veya daha fazla folikül bulunabilir (Şekil 1) (5).



Şekil 1: Polikistik Yumurtalıklar (5).

Hiperinsülinemi, hem metabolik hem de üreme açısından PKOS'un patofizyolojisinde rol oynar. Hiperinsülinemi, antral foliküllerin gelişimini uyarır ve granüloza hücrelerinin FSH'ye duyarlılığını artırır, bu da folikül sayısında ve yumurtalık hacminde artışa yol açar (6, 27).



Yumurtalık steroidogenez disfonksiyonu, sitokrom p450c17 (CYP17)8 enziminin hiperaktivitesine bağlı olarak yumurtalık foliküllerinin tekası tarafından aşırı androjen üretimi ile karakterizedir. Klinik olarak steroidogenez disfonksiyonu, gonadal fonksiyonun değerlendirilmesine izin veren ve aşırı androjen sekresyonunun kaynağı olarak overi tanımlamanın en iyi yolu olan bir GnRH analog testi ile tanınabilir. PKOS'ta LH ve insülindeki artış, enzimatik bir aşırı ifadeye yol açarak, yerel parakrin faktörlerle birlikte foliküler gelişimi değiştiren daha fazla intraovaryan androjen üretimine yol açar. İn vitro çalışmalar, insülinin, normal ve PKOS'lu kadınlarda yumurtalık tekal hücreleri tarafından testosteron sentezi üzerinde LH ile sinerjistik olarak etki ettiğini ortaya koymuştur (7, 8, 28).

Artan foliküler kütle, bir parakrin etki yoluyla, primordiyal foliküllerin geri kalanının büyümesinin başlamasını engeller. Bu, androjenik etkiye bağlı olarak apoptoz fenomeninde bir azalma ile ilişkili olarak, bu hastalarda folikül atım hızının düşmesine neden olur, bu da yumurtalık rezervini artırır. PKOS hastalarının, doğurganlık döneminde yumurtalık rezervinin serum belirteçleri olan anti-Müllerian hormon (AMH) ve inhibin B'nin PKOS'lu olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda olacağını doğrular (9, 29).

### 3. PKOS'UN ÇOK YÖNLÜ DEĞERLENDİRİLMESİ

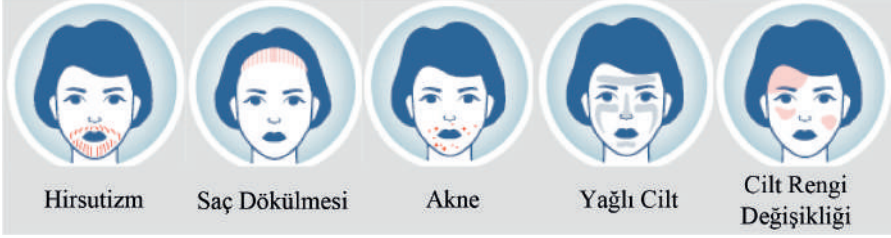
PKOS ile benzerlik gösteren belirti ve semptomlara sahip; hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing sendromu gibi spesifik bozukluklar, doğru bir PKOS teşhisi için ekarte edilmelidir. PKOS'un teşhis zorlukları nedeniyle, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları, jinekologlar ve endokrinoloğun birlikte değerlendirilmesi önerilebilir (6, 10).

Kronik anovülatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi sağlık riskleri taşıması nedeniyle son zamanlarda bir halk sağlığı problemi olarak ön plana çıkmaktadır(11).

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma,vs) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Obezite birlekteliği de %40-60 düzeylerinde görülmektedir. PKOS'li olgularda menstrüel siklusları sıklıkla düzensiz olmakla birlikte, %20 sıklıkta ise düzenli olabilir (Şekil 2) (12).

PKOS'da en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst

abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru  $\geq 6$  hirsutizm olarak tanımlanır (13).



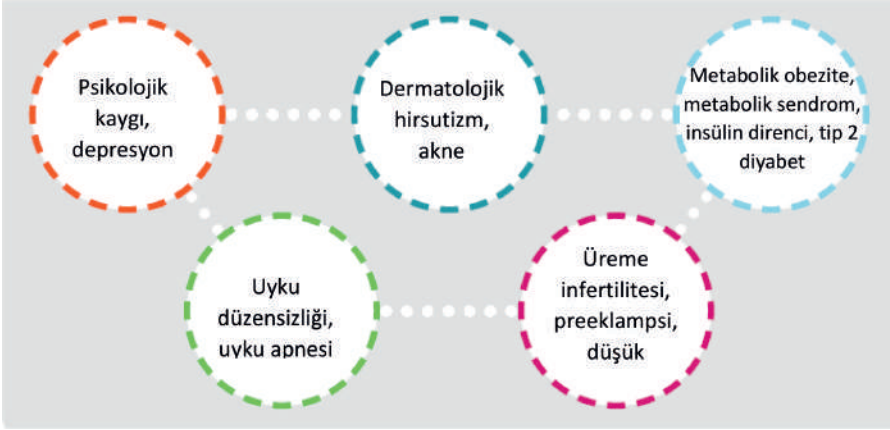
Şekil 2: Dermatolojik Özellikler (2).

Adet bozuklukları, adetinin tamamen olmamasından (amenore), adetinin 35 gün veya daha fazla gecikmesine (oligomenore) ve ağır kanamaya (menoraji) kadar değişebilir. Düzensiz adet dönemleri olan kadınların PKOS olma ihtimali yaklaşık %91'dir. PKOS'lu kişilerin steril (kısırlık) olma oranı normal overlere sahip bireylere göre 15 kat daha fazladır (Şekil 3) (14).



Şekil 3: Menstrüel bozukluklar (2)

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda biyokimyasal testlerle ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde hiperandrojenemi gözlenir. Bu bulgulara ek olarak LH ve LH/FSH düzeylerinde artma gözlemlenebilir. %25-60 kadar olguda da insülin direnci ve hiperinsülinemi saptanabilir (Şekil 4) (15).



Şekil 4: PKOS, bir kadının hayatındaki birçok alanı etkiler

PKOS'tan etkilenen kadınlar, yaşamları boyunca önemli halk sağlığı etkileri taşıyan kronik hastalık riski altındadır (Tablo 3).

**Ergenlik:** Ergenlerde PKOS'u teşhis etmek zordur. PKOS ve puberte benzer özelliklere sahiptir. Bu benzerlikler; düzensiz adet döngüleri ve akneyi kapsamaktadır. Doğru bir teşhis için, ergenlerin PKOS için Rotterdam kriterlerinin üç unsuruna da sahip olması gerekir. Hiperandrogenemi, ergenlerde PKOS'un ana belirteçidir. Oligomenore veya amenore, ilk dönemden sonra en az 2 yıl boyunca mevcut olmalıdır. Adet düzensizliği olan ergenlerin %40'ında polikistik over vardır.

**Üreme yaşı:** Doğurganlık sorunları ve hirsutizm, üreme çağındaki kadınlar için birincil sorunlardır. İnfertiliteye, düzensiz adet döngülerine ve adet döngüsü sırasında ovulasyonun olmaması anlamına gelen anovulasyona yol açabilen androjen ve luteinize edici hormonların yüksek seviyeleri neden olur. PKOS'lu kadınlarda normal overlere sahip kadınlara göre gebeliğin neden olduğu hipertansiyon (preeklampsi) oranı üç ila dört kat daha fazladır. PKOS'lu kadınlarda endometrial kanser riskinde de önemli ölçüde artış vardır.

**Geç üreme ile menopoza girme yaşı:** Endometriyum kanserine ek olarak, PKOS'lu 54 yaş üstü kadınların önemli bir yumurtalık kanseri riskine sahiptir. PKOS'lu ileri yaş kadınlarda diyabet görülme oranı yüksektir. PKOS'lu kadınlarda yaş ilerledikçe artan metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak daha şiddetli hirsutizm de görülmektedir.



Tablo 3: PKOS'un Dönemlere Göre Hastalık İlişkisi (2).