T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENDOMETRİAL POLİP VE UTERİN LEİOMYOM TANISI ALAN HASTALARDA SERUM SESTRİN 2 DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Dr. Selim AKKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENDOMETRİAL POLİP VE UTERİN LEİOMYOM TANISI ALAN HASTALARDA SERUM SESTRİN 2 DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Dr. Selim AKKAYA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hakan GÜRASLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ihtiyacım olan her anda bilgi ve deneyimlerini paylaşıp, iyi bir hekim olarak yetişmem için büyük emeği olan klinik şefimiz ve tez danışmanım olan Prof. Dr. Hakan GÜRASLAN başta olmak üzere,

Kendisiyle tanışma ve beraber çalışabilme fırsatı elde ettiğim, Prof. Dr. Erdal KAYA'ya,

Eğitimimin en başından beri yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerini her zaman paylaşan, birlikte çalışmaktan ve vaka yapmaktan her zaman keyif aldığım, bana yol gösteren abim Doç. Dr. Tolga KARACAN'a,

İhtiyacımız olan her anda kapısını çalabildiğimiz, ekibimize her konuda yardımcı olmaya çalışan idari şefimiz Op. Dr. Teymur BORNAUN'a,

Güzel anılar paylaştığım, eğitim sürecimin en zorlu zamanlarını beraber göğüslediğim tüm asistan arkadaşlarıma, mesleki eğitimime katkı sağlayan değerli uzman abi ve ablalarıma, yolumun kesiştiği ebe arkadaşlar ve tüm sağlık personellerine,

Destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, bu noktaya ulaşmamda büyük emeği olan, beni ben yapan sevgili aileme, babam Aydın AKKAYA, annem Çiğdem AKKAYA ve ağabeyim Alperen AKKAYA'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selim AKKAYA

İstanbul / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **I**

İÇİNDEKİLER ..... **II**

KISALTMALAR ..... **IV**

TABLO LİSTESİ ..... **V**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **VI**

ÖZET ..... **VII**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Endometrial Polip **3**

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Histopatoloji 3

2.1.3. Patogenez 4

2.1.4. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri 5

2.1.5. Semptom ve Bulgular 6

2.1.6. Tanısal Yöntemler 6

2.1.7. Ayırıcı Tanı 8

2.1.8. Tedavi ve Yaklaşım 8

2.2. Uterin Leiomyom **9**

2.2.1. İnsidans ve Prevelans 9

2.2.2. Histoloji ve Patogenez 9

2.2.3.Sınıflandırma 12

2.2.4. Risk faktörleri 13

2.2.5. Klinik 15

2.2.6. Tanı 18

2.2.7. Ayırıcı Tanı 20

2.2.8.Tedavi 20

2.3. Sestrin 2 24

3. MATERYAL METOD 27

4. BULGULAR 31

5. TARTIŞMA 38

6. SONUÇ 43

7. KAYNAKLAR 44

KISALTMALAR

AMPK5′ : Adenozin Monofosfat (AMP) İle Aktive Edilmiş Protein Kinaz

CEUS : Kontrastlı ultrason

ECM : Ekstraselüler Matriks

FH : Fumarat Hidrataz

FIGO : Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

GM-CSF : Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

GnRH : Gonadotropin Salgılayan Hormon

HIF-1 : Hipoksi İle İndüklenen Faktör 1

HIFU : Yüksek Yoğunluk Fokuslanmış Ultrason

Hi95 : Hipoksi İle İndüklenen Gen 95

HLRCC : Herediter Leiomyomatozis-İlişkili Renal Hücreli Karsinom

HMGA1 : Yüksek Mobilite Grup Kutusu 1

HMGA2 : Yüksek Mobilite Grup Kutusu 2

LNG-RİS : Levonorgestrel Salınımlı Rahim İçi Sistem

MED12 : Arabulucu Kompleksi Alt Birimi 12

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme

mTOR : Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi

Nrf2 : Nükleer Faktör Eritroid 2 İlişkili Faktör 2

OKS : Oral Kontraseptif

PA26 : p53-Aktive Gen 26

PR-A : Progesteron Reseptör-A

PR-B : Progesteron Reseptör-B

RİA : Rahim İçi Araç

SESN2 : Sestrin 2

SİS **:** Salin İnfüzyon Sonografi

TGF-Beta : Transforme Edici Büyüme Faktör Beta

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gruplara göre demografik ve klinik özellikler

Tablo 2: Sestrin 2 değerlerine ait sonuçlar

Tablo 3: Miyom sayısı ve sigara (evet/hayır) kullanıma göre sestrin 2 istatistikleri

Tablo 4: Sestrin 2 yönünden yapılan ROC analiz sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Yaygın fibröz stroma ve dilate endometrial glandlar içeren endometrial polip

Şekil 2: Miyoma uteri FIGO sınıflandırması

Şekil 3: Sestrin 2 indüksiyon mekanizması

Şekil 4: Şikayetlerin gruplara göre dağılım grafiği

Şekil 5: Miyom çapı büyüklüğüne göre hasta sayısı grafiği

Şekil 6: Polip çapı büyüklüğüne göre frekans grafiği

Şekil 7: Sestrin 2 düzeylerinin gruplara göre ortalama ± 1xstandart sapma grafiği

Şekil 8: Sestrin 2 için oluşturulan alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrisi

Şekil 9: Sestrin 2 için oluşturulan modelin geneline ve parametrelere göre alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrileri

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, serum sestrin 2 değeri ile endometrial polip ve uterin leiomyomların ilişkisini belirlemek, patofizyolojilerinin daha net anlaşılmasına katkı sağlamak ve erken tanıda bir parametre olarak yerini değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif kesitsel vaka kontrol çalışmadır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Polikliniğine başvuran transvajinal ultrason ile endometrial polip veya uterin leiomyom ön tanısı alan ve histeroskopik rezeksiyon, laparatomik cerrahi gibi operasyonlar sonrasında patoloji sonucu endometrial polip veya uterin leiomyom tanısı kesinleşen hastalar iki çalışma grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Endometrial polip tanısı alan 60 hasta, uterin leiomyom tanısı alan 57 hasta seçildi. Kontrol grubuna ise bilinen özgeçmişinde ve yapılan transvajinal ultrason görüntülemelerinde endometrial polip ya da leiomyom saptanmayan 59 kadın seçildi. Çalışmayla ilgili bilgilendirilen ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan kadınların aydınlatılmış onamları alındı. Her gruptaki kadınların sosyodemografik özellikleri ve ilgili tetkikleri kayıt altına alındı. Veriler özelliklerine göre, One-way Anova, Kruskal-Wallis, Ki-kare, Firth'ın "penalized maximum likelihood, ROC yöntemlerine göre SPSS (Version 29) ve SAS (9.4) programlarında analiz edildi.

Bulgular: Sestrin 2 değerleri kontrol grubunda 1.10 ng/mL, miyom grubunda 1.94 ng/mL, polip grubunda 1.91 ng/mL olarak bulundu, gruplar arasındaki fark istatistiki anlamda önemli idi ($p<0.05$). Miyom ve polip grubuna ait sestrin 2 düzeylerinin, kontrol grubundan önemli derecede yüksek olduğu görüldü. Sestrin 2 düzeyi ile; yaş, vücut kitle indeksi, polip çapı, miyom çapı, gravida ve parite ile aralarındaki korelasyon katsayıları ilişkili bulunmadı. Birden fazla miyomu olanlarda sestrin 2 düzeyi tek sayıda miyomu olanlardan anlamlı derecede yüksekti. Model ve pariteler düzeyinde yapılan analizde ROC eğrisi altında kalan alanlar yaklaşık % 50-70 arasında, özgüllük %75, duyarlılık %42 olarak hesaplandı.

Sonuç: Çalışmamızda polip ve miyom grubunda sestrin 2 düzeyi kontrol grubundan yüksek bulundu. Ayrıca miyom grubu içerisinde sestrin 2 düzeyi multiple olanlarda tekli olanlardan daha yüksekti. Çalışmamızın sonuçları sestrin 2 proteinin erken

tanıda değerli bir marker ve tedavi yönünden ümit verici bir hedef olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sestrin 2, Endometrial Polip, Leiomyom

ABSTRACT

Aim: In our study we aimed to determine the relationship between serum sestrin 2 value and endometrial polyps and uterine leiomyomas, to contribute to a clearer understanding of their pathophysiology, and to evaluate its place as a parameter in early diagnosis.

Materials and Methods: Our study is a prospective cross-sectional case-control study. Patients who to Gynecology Polyclinic of Istanbul Bagcilar Training and Research Hospital of University of Health Sciences, were preliminarily diagnosed with endometrial polyp or uterine leiomyoma by transvaginal ultrasound and whose diagnosis of endometrial polyp or uterine leiomyoma was confirmed as a result of pathology after operations such as hysteroscopic resection and laparotomic surgery were included in the study as two separate groups. Sixty patients diagnosed with endometrial polyp and 57 patients diagnosed with uterine leiomyoma were selected. Fifty-nine women with no endometrial polyps or no leiomyomas detected in their known medical history and transvaginal ultrasound imaging were selected for the control group. Informed consent was obtained from the women who were informed about the study and volunteered to participate in the study. Sociodemographic characteristics and relevant examinations of the women in each group were recorded. The data were analyzed in SPSS (Version 29) and SAS (9.4) programs according to their characteristics, using One-way Anova, Kruskal-Wallis, Chi-square, Firth's penalized maximum likelihood, ROC methods.

Results: Sestrin 2 values were 1.10 ng/mL in the control group, 1.94 ng/mL in the myoma group and 1.91 ng/mL in the polyp group, and the difference between the groups was statistically significant ($p<0.05$). It was concluded that sestrin 2 levels in the myoma and polyp group were significantly higher than the control group. The correlation coefficients between sestrin 2 level and; age, BMI, polyp diameter, myoma diameter, gravidity and parity were not significant. Sestrin 2 level was significantly higher in the multiple uterine leiomyoma group. The areas under the ROC curve varied between approximately 50-70% depending on model and parities, and specificity and sensitivity were calculated as 75 and 42, respectively.

Conclusion: Sestrin 2 levels in the uterine polyp and leiomyoma group were higher than the control group. Within the myoma group, sestrin 2 level was higher in those with multiple than in single ones. The results of our study suggest that sestrin 2 protein is a valuable marker in early diagnosis and a promising target for treatment.

Key Words: Sestrin 2, Endometrial Polyp, Leiomyom

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial polipler, endometrium tabakasından köken alan glandlar, stroma ve kan damarlarını içerebilen anormal büyümelerdir (1). Endometrial polipler genellikle iyi huyludurlar; ancak nadiren de olsa atipik veya malign özelliklere sahip olabilirler (1). Anormal uterin kanama, endometrial polip tanısı alan hastaların %68'inde görülür ve en sık görülen semptomdur (2). Nedeni tam olarak açıklanamasa da beraber endometrial polipler infertiliteye de sebep olabilmektedirler (3). Endometrial poliplerin oluşumunun kesin nedeni günümüzde hala açıklanamamıştır. Histopatolojik araştırmalar sonucunda özellikle genetik, inflamatuar, hormonal ve iyatrojenik faktörlerin kökenlerinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (4).

Myometriyumun düz kas hücrelerinden ve fibroblastlarından köken alan uterus leiomyomları (fibroid, miyom) kadınlarda en sık görülen pelvik kitlelerdir (5). Miyomlar iyi huylu tümörlerdir. Miyomların lokalizasyonu, sayısı ve boyutu gibi özelliklerine göre klinik semptomları değişebilmektedir. En sık başvuru sebebi aşırı menstrüel kanamadır. Tıpkı endometrial poliplerde olduğu gibi uterin leiomyomların da patofizyolojisi net değildir. Oksidatif stresin ve inflamasyonun fibroid oluşumunda rol oynadığı yapılan araştırmalarla desteklenmiştir (6,7).

Serbest radikaller ile bunlara karşı savunma mekanizmasında görev alan antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (8). Serbest radikallerin ve türevlerinin, karsinogenez de dahil olmak üzere birçok patolojik durumda ortak paydada yer aldığı gösterilmiştir (9). Oksidatif stresin ve tümörün artan oksidan üretiminden mi yoksa antioksidan savunma sistemindeki bir başarısızlıktan mı kaynaklandığı net olmasa da (10) antioksidan savunma mekanizmalarının bozukluğunun bu tür durumlarda kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (11).

Sestrin 2 (SESN2), DNA hasarı, oksidatif stres, metabolik stres gibi çeşitli stres koşulları altında indüklenebilen metabolik düzenleyici bir proteindir (12). Sestrin 2'nin inflamatuar yanıt ve bağışıklık üzerindeki düzenleyici görev yapmasının dışında anjiyotensin-2'nin endotelyal toksisitesine karşı antioksidan aktivitesi ve koruyucu etkileri olduğu da gösterilmiştir (13,14).

Endometrial polip, uterin leiomyom, endometrial hiperplazi ve endometrial kanser hastalarında antioksidan savunma mekanizmalarındaki dengenin bozulduğu ortaya konmuştur ve bu patolojilerin bireylerin oksidatif strese karşı daha savunmasız hale gelmesi sonucu oluşabileceği düşünülmektedir (11) . Araştırmalar sonucu antioksidan enzim değerlerinin uterusa ait patolojiler arasında fark gösterdiği belirtilerek bu zıt sonuçlar ile farklı jinekolojik patolojilerde farklı antioksidan savunma yolaklarının görev alabileceğine işaret edilmiştir (11,15).

Kardiovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, kanser gibi çok sayıda hastalıklar yönünden sestrin 2 klinik olarak büyük öneme sahiptir (16). Human Protein Atlas (HPA) bilgilerine göre, sestrin 2 sitozolde lokalize olmakta, yaygın görülen bir beyin tümörü gliomada yüksek ekspresyon göstermektedir ve sestrin 2 ekspresyonunun kötü prognozla pozitif ilişkili olduğu, dolayısıyla sestrin 2 prognostik gen olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır (17).

Sestrin 2 bazı hastalıkların patofizyolojilerin anlaşılmasına yardımcı olmanın yanı sıra yeni tedavi yöntemleri için de önemli olmaya başlamış, bazı kanser türlerinde sestrin 2'nin kemoterapi için yeni bir hedef olabileceği belirtilmiştir (18). 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada doku örneklerinde yüksek sestrin 2 ekspresyonu endometrial kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilirken, sestrin 2'nin yıkılması endometrial kanser hücrelerinin çoğalmasına ve migrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (15).

Sestrin 2 düzeyi ile endometrial polip ve uterin leiomyom ilişkisini değerlendiren veri literatürde son derece sınırlıdır. Çalışmamızda etiyolojilerinde oksidatif stresin de rol aldığı endometrial polip ve uterin leiomyomların serum sestrin 2 değeri ile ilişkisini belirlemek, patofizyolojilerinin daha net anlaşılmasına katkı sağlamak ve erken tanıda bir parametre olarak yerini değerlendirmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

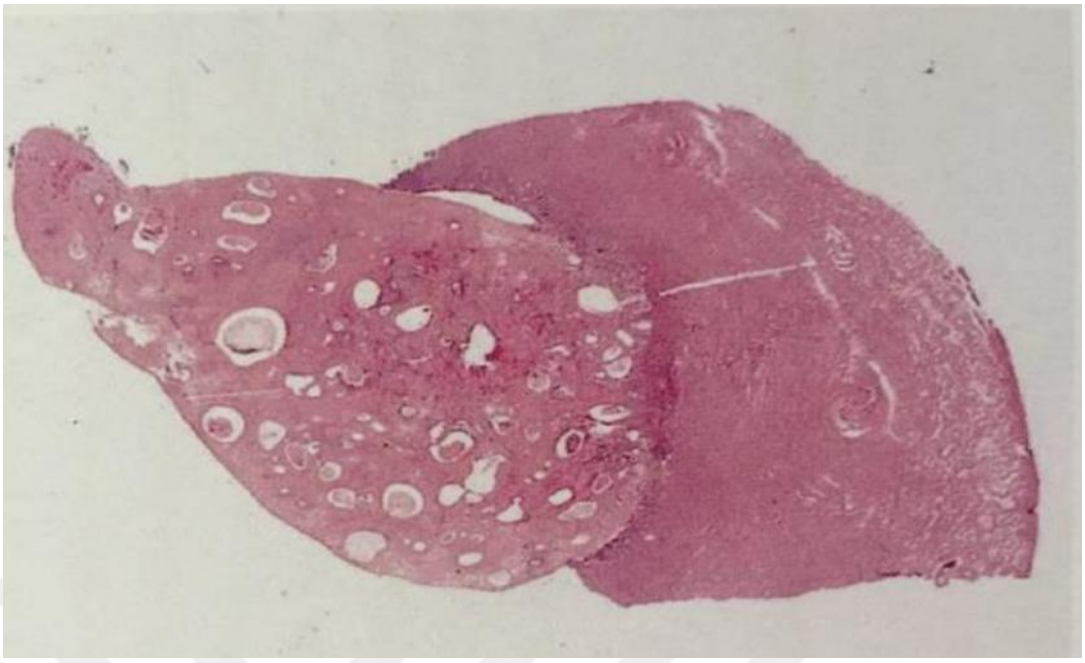
2.1. Endometrial Polip

2.1.1. Tanım

Endometrial polipler, endometrium yüzeyinden bir vasküler çekirdek etrafındaki endometrial bezlerin ve stromanın lokalize hiperplastik büyümesi sonucu oluşan lezyonlardır (19). Endometrial polipler hem premenopozal hem de postmenopozal dönemde anormal uterin kanamaların en yaygın nedenlerinden biridir ve bunun dışında nadir de olsa infertiliteye de neden olabilmektedir (1). Menopoz öncesi prevalansı %7.6, menopoz sonrası ise %13'tür (20). Her yaş grubunda bulunabilmekle birlikte en sık görüldüğü yaş aralığı 40-49 yaşları arasıdır (21). Malign transformasyon çok nadirdir. Endometrial poliplerin çoğu fundusa lokalizedir, sıklıkla da korneal bölgede yer alırlar ve küretaj ile eksize edilmeleri teknik olarak zordur (22). Milimetrik boyutlardan tüm uterin kaviteyi doldurabilecek değişik boyutlarda olabilirler (21).

2.1.2. Histopatoloji

Endometrial polipler; endometrial bezler, fibröz stroma ve yüzey epitelinden oluşan endometrial kavite içine doğru büyüme eğilimi olan, tek veya multiple olabilen endometriumdan ayrı büyümelerdir (19). Polipler sapsız, saplı veya prolabe olarak sınıflandırılabilir ve prolabe bir polip, skuamöz metaplazi, enfeksiyon veya ülserasyon alanları içerebilir (23). Poliplerin çoğunluğu, çevredeki endometriumdan farklı olan ve siklik hormonal değişikliklere yanıt vermeyen endometriumdan oluşur (23). Polipler endometrial kavitenin herhangi bir yerinden köken alabilirler. Endometrial polipler genellikle düzgün yüzeyli, kırmızı-kahverengi ve düzgün ovoid şekilde görünürler. Endometrial polipler mikroskobik görüntüsü ve özellikleri Şekil 1'de belirtildiği gibidir. Düz kas hücreleri bazen bulunabilir. Diğer histolojik bulgular karsinomatöz, atrofik veya hiperplastiktir (23).



Şekil 1. Yaygın fibröz stroma ve dilate endometrial glandlar içeren endometrial polip histolojik görüntüsü (Rubin E, Farber JL. Pathology, 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 1999'dan alınmıştır).

2.1.3. Patogenez

Endometrial poliplerin oluşumunda rol oynadığı düşünülen çeşitli moleküler mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar arasında en yaygınları; monoklonal endometrial hiperplazi (24), endometrial aromatazın aşırı ekspresyonu (25,26), somatik gen mutasyonları (27,28) ve KRAS, PTEN, TP53 gibi tek nükleotid varyantlarının yaşa bağlı mutasyonları olarak kabul görmüştür (18).

Endometrial polipler endometrial hiperplazi ile ilişkisi olduğu düşünüldüğünde karşılanmamış östrojenin etiyolojik değerlendirmelerde yeri olduğu düşünülmektedir (29).

Mitotik aktivite ve apoptoz arasındaki denge menstrüel siklus sırasında normal endometriumun gelişiminin düzenlenmesinde rol oynar (1). B hücreli lenfoma-2 apoptoz sürecini düzenleyen önemli bir indikatördür. Glandular epitelde menstrüel siklus boyunca Bcl-2 ekspresyonu değişiklik gösterir ve Bcl-2'nin ekspresyonu proliferatif faz döneminde endometrial poliplerde normalde endometrial dokuya kıyasla artış gösterir ancak bu artış sekretuar dönemde gözlenmez (1). Endometrial poliplerin menstrüel dönemde kaybolmaması, Bcl-2 ekspresyonunun

lokalize bir artışı ve bunun sonucundan poliplerin apoptoza uğramaması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (30) (31). Endometrial poliplerin özellikle Bcl-2 olmak üzere AB DNA, fragmantasyon faktörü 40-45 (DFF40,45)'ye bağlı apoptozis eksikliği nedeniyle oluştuğuna dair çalışmalar mevcuttur (1) (32).

2.1.4. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Tanıda kullanılan farklı yöntemler ve bazı poliplerin asemptomatik seyretmesi nedeniyle endometrial polip prevalansını bilmek zordur. Endometrial poliplerin görülme yüzdesi yaşla beraber artmakta olup, adolesanlarda nadirdir. Menopoz öncesi ve menopoz sonrası kadınlarda endometrial polip prevalansı sırasıyla %7,6 ve %13 olarak belirtilmiştir (33). Anormal uterin kanaması olan henüz menopoza girmemiş kadınlarda %24 ila %41 oranında görülmektedir (34). Endometrial biyopsi veya histerektomi patolojileri incelendiğindeyse polip sıklığı %10-24 arasındadır (35)

Obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, tamoksifen kullanımı, hormon replasman tedavisi, Lynch ve Cowden sendromu endometrial poliplerin başlıca risk faktörleridir. Çoğu risk faktörü östrojen artışına bağlı endometrial polip oluşumuna yol açmaktadır.

Tamoksifenin apoptozisi inhibe ederek polip oluşumuna yol açtığı yapılan araştırmalar sonucu ortaya konmuştur. Tamoksifen kullanan hastaların %30 ila 60'ında endometrial polip görülür ve tamoksifen kullanımıyla ilişkili en yaygın görülen endometrial patoloji türü; endometrial poliptir (35). Tamoksifen kullanımı aynı zamanda endometrial poliplerin malign dönüşümü ve genel endometrial kanser riskinde artış ile de ilişkilidir (36–38).

Endometrial poliplerin obezite (artmış östrojen aktivitesi) ile ilişkili olduğu görülmektedir (36,39). İn vitro fertilizasyon (IVF) planlayan 223 hastayı içeren retrospektif bir kohort çalışmasında, vücut kitle indeksi $\geq$30 kg/m^2 olanlarda, <30 kg/m^2 olanlara kıyasla endometrial polip görülme oranının daha yüksek geldiği belirtilmiştir (39).

Menopoz sonrası hormon tedavisi, özellikle yüksek dozda östrojen ve/veya düşük anti östrojenik aktiviteye sahip bir progesteron içeren rejimlerin endometrial

polip oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Oral kontraseptif kullanımı ile net bir bilgi olmasa da endometrial polip oluşumuna karşı koruyucu olduğunu gösteren bir çalışma yayınlanmıştır (33).

2.1.5. Semptom ve Bulgular

Endometrial polipler genellikle asemptomatik seyrederler ve başka bir endikasyon için yapılan pelvik görüntülemede, servikal sitoloji veya endometrial biyopsi sonuçlarında tesadüfen saptanabilirler.

Anormal uterin kanama, polip tanısı alan hastaların %64 ila 88'inde görülür (20) ve premenopozal hastalarda en sık görülen kanama paterni intermenstrüel kanamadır ve kanama genelde lekelenme şeklindedir (41).

Endometrial polipler nedeni tam olarak bilinmese de sperm geçişini engelleyerek, ya da endometriumda inflamasyonu artırarak infertiliteye neden olabildiği ve bunun kombine oranı (primer ve sekonder infertilite) %1,9 - %24 arasında değiştiği belirtilmiştir (1).

Poliplerin çok küçük bir kısmı (yaklaşık %1,0) hiperplastik hale gelebilir veya malign dönüşüm gösterebilir. En sık görülen kanser alt tipleri endometrioid adenokarsinom ve seröz adenokarsinomdur (1,42).

2.1.6. Tanısal Yöntemler

2.1.6.1. Ultrasonografi

Transvajinal ultrasonografi (TV-USG) hem kolay ulaşılabilir olması hem de non invaziv olması nedeniyle tanısal yöntemler arasında ilk sırada gelir. Görüntüleme için proliferatif fazda endometriumun ince olduğu dönemde yapılması daha güvenilir sonuçlar vermektedir (en uygun gün 10.gün) (1). Polipler TV-USG'de uterin kavitede hiperekojen düzgün sınırlı olarak lezyon olarak görünürler (43). Endometrial polipler fokal kitle veya spesifik olmayan kalınlaşma olarak görülebilir ancak bu bulgular poliplere özgü değildir, çünkü leiomyomlar özellikle de submukozal formlar aynı özelliklere sahip olabilir (1,44). Renkli dopplerde tipik tek damar beslenmesi görülmesi ile polip tanısına yaklaştıran bir parametredir (1).

2.1.6.2. Salin İnfüzyon Sonografi (SİS)

Ultrason görüntüsü eşliğinde, endometrial kaviteye steril solüsyon infüzyonu verilerek kavitenin akustik görünümünü artırarak endometrial patolojilerin tanısının konmasına yardımcı olan bir görüntüleme yöntemidir. SİS ayrıca diğer pelvik organların da görüntülenmesine yardımcı olarak, myometrial ve adneksiyel patolojilerin tanıların konmasını sağlayabilir (1). SİS'in, polip varlığına yönelik tanısal güvenin yüksek olduğu durumlarda bile, endometrial poliplerin saptanması ve dışlanması için TV-USG'ye göre daha doğru sonuçlar sağladığı rapor edilmiştir (45).

2.1.6.3. Histeroskopi

Histeroskopi, sert veya esnek bir histeroskop ile servikal kanaldan uterusa geçerek uterin kavitenin tam olarak görüntülenmesini sağlamak için kullanılan bir yöntemdir. En büyük avantajı aynı anda makroskobik tanı ve tedavi sağlamasıdır Histeroskopi ile biyopsi yapılması intrauterin patolojilerin tanısında altın standart tanı yöntemidir. Foliküler fazda yapılması başarı oranını artırır. TV-USG, SİS ve histeroskopinin sensivitesi sırayla %91,%95 ve %90, spesifitesi sırayla %90, %92 ve %93 olarak belirtilmiştir (20).

2.1.6.4. Histerosalpingografi

Genellikle tubal açıklığı değerlendirmek amacıyla radyo kontrast madde verilerek uterin kavitenin ve tuba uterinaların floroskopi eşliğinde görüntülenmesi yöntemidir. Kullanılan kontrast maddeler, radyasyon gibi dezavantajları olduğundan endometrial polip tanısında genellikle tercih edilmemektedir.

2.1.6.5. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı tomografi radyasyon, yüksek maliyet ve TV USG 'ye göre düşük bir duyarlılığa sahip olduğu için tanı basamakları arasında genellikle yer almaz (46).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kontrast madde kullanımın gereksinimi, sonografiye üstünlük sağlamaması ve yüksek maliyet açısından tanı aşamasında intra uterin lezyonların tanısında genellikle tercih edilmemektedir.

2.1.7. Ayırıcı Tanı

İntrakaviter lezyon saptandığında; submuköz leiomyomlar, endometrial hiperplazi ve karsinomlar ilk olarak endometrial polip dışı düşünülmesi gereken tanılardır. Endometrial poliplerin düzgün sınırlı ve tek bir damardan beslenmesi malignite tanılarından ayrılmasını kolaylaştırmaktadır.

2.1.8. Tedavi ve Yaklaşım

Endometrial poliplerin yönetiminde klinisyen, hastanın şikayetlerini, infertilite durumunu ve malignite potansiyelini değerlendirmelidir (1). Premenopozal dönemde asemptomatik seyreden ve 1 cm'nin altındaki poliplerin takibi önerilmektedir (47). Endometrial poliplerin büyük çoğunluğu iyi huyludur. Sistematik incelemeler ve meta-analizlerde, malign polip görülme sıklığı %3,4 ile 3,57 arasında bulunmuştur (36)(48). Düşük de olsa malignite ihtimalini artıran postmenopozal hastalarda endometrial polip varlığı, tamoksifen kullanımı, polip boyutunun 1.5 cm'i geçmesi gibi durumlarda histeroskopik eksizyon önerilmektedir.

Anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda endometrial polip ön tanısı varsa hem kesin tanı hem de tedaviye yardımcı olması nedeniyle histeroskopik rezeksiyon ön planda gelir. Histeroskopik polipektomi, poliplerin çıkarılması için kolay uygulanabilir olması ve direk kür sağlaması nedeniyle önerilen optimal tedavi seçeneğidir ve cerrahi olarak hala altın standart tedavi seçeneğidir (49). Her ne kadar güvenli bir yöntem olarak bilinse de ; enfeksiyon, kanama, pelvik inflamatuar hastalık, uterin rüptür ya da volüm genişletici olarak kullanılan sıvıya bağlı intravasküler absorbsiyon sendromu gelişme ihtimali dikkate alınmalıdır (50).

Endometrial polipler hem primer hem de sekonder infertilite ile ilişkilendirilmiştir. Anormal uterin kanama şikayeti olan 83 infertil kadını değerlendiren retrospektif bir çalışmada endometrial poliplerin histeroskopik olarak eksizyonunun, poliplerin boyutu ve sayısından bağımsız olarak infertil kadınlarda %61.4 oranında gebelik ve %54.2 oranında canlı doğumu artırdığı, ek olarak %91.6 oranında anormal uterin kanama şikayetlerinin kaybolduğu belirtilmiştir (51).

Medikal tedavinin endometrial poliplerin tedavisinde yeri sınırlıdır. Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRHa) kısa vadede semptomlarda

iyileşme sağlayabileceği ancak tedavi sonrası semptomların tekrar ettiği, bu nedenle histeroskopik rezeksiyon öncesi işlem başarısını artırmak için yardımcı teknik olarak kullanılabilmesinin daha uygun olduğu belirtilmiştir (52). Bu durumda maliyet ve ilaçların yan etkisini göz önünde bulundurmak önemlidir.

Kombine oral kontraseptifler (KOK) kullanımının; östrojen progesteron dengesi sağlaması, endometrial apoptoza neden olması ve progesteronun anti inflamatuar etkisi nedeniyle endometrial polip oluşumunu azalttığı görülmüştür (53,54). Levonorgestrel salınımlı rahim içi sistem (LNG-RİS) kullanımının, östrojen replasman tedavisi alan ve tamoksifen kullanan hastalarda endometrial polip ve hiperplazi gelişime riskini azalttığı belirtilmiştir (55).

2.2. Uterin Leiomyom

2.2.1. İnsidans ve Prevalans

Uterin leiomyomlar (fibroidler) kadınlarda en sık görülen pelvik iyi huylu tümörler (56,57) olarak geçse de uzun vadeli yapılan çalışma sayısı az olduğundan insidansı belirlemek zordur. Ayrıca yapılan araştırmalar esas olarak semptomatik hastalarda veya histerektomi gibi cerrahi prosedürleri takiben yapıldığından gerçek prevalans bilinmemektedir. Asemptomatik kadınları içeren bir çalışmada leiomyom görülme prevalansı %5,4 olarak belirtilmiştir (58). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1989-1993 yılları arasında 95.000'den fazla kadınla yapılan bir çalışmada; yılda her 1000 kadından 9'unda görüldüğü ve 25-29 yaş aralığında 3, 30-34 arasında 6, 35-39 arasında 10, 40-44 arasında 16 oranlarında görüldüğü belirtilmiştir (59).

Leiomyomlar puberte öncesi dönemde tanımlanmamıştır ve adolesan dönemde çok nadir görülmektedir. Leiomyomların insidansı ve prevalansı reprodüktif dönemde yaşla birlikte artmakta ve çoğu hastada menopozdan sonra leiomyomlarda küçülme görülmektedir.

2.2.2. Histoloji ve Patogenez

Uterin leiomyomlar, uterus düz kas hücreleri ve fibroblastlardan köken alan benign neoplazmlardır (60,61). Yoğun olarak ekstraselüler matriks (kollajen,

proteoglikan, fibronektin) proteinlerini içerirler. Çevrelerini areolar doku ve sıkı kas liflerinden oluşan ince bir psödokapsül sarar.

Leiomyomlar malign olmayan lezyonlardır. Bununla birlikte, leiomyoma varyantları olarak adlandırılan, malignite özelliklerinin hepsine olmasa da bazılarına sahip olan heterojen bir tümör grubu vardır.

Leiomyomların patogenezi net olarak anlaşılamamıştır ancak birçok konuda belirli görüşler ortaya konulmuştur. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, steroid hormonları ve fibrotik süreçlerde ve anjiyogenezde önemli olan büyüme faktörlerinin tümü fibroid oluşumunda ve büyümesinde rol oynar (62). Miyomlar farklı paternlere sahip oldukları için aynı uterusta bulunan miyomlar dahi farklı somatik mutasyonlar sonucu farklı etiyolojilere sahip olabilirler (63).

Genetiğin etiyolojideki yerine bakıldığında miyomların oluşumunda birden fazla genetik mekanizmanın rolü olabileceği öne sürülmüştür (64). Miyomların çoğu, somatik mutasyonlardan kaynaklanır; arabulucu kompleksi alt birimi 12 (MED12) açık ara en yaygın gruptur ve bunu high mobilite group box (HMGA1 ve HMGA2) ve kolajen tip IV alfa-5 ve alfa-6 (COL4A5 ve COL4A6) takip eder (64,65). Herediter leiomyomatozis ilişkili renal hücreli karsinom (HLRCC), fumarat hidrataz (FH) geninde mutasyon sonucu oluşan nadir görülen otozomal dominant bir sendromdur. Bu sendrom kutanöz leiomyomlar ve uterus leiomyomları ile agresif papiller renal hücreli karsinom ile birliktelik göstermektedir. Aynı zamanda HLRCC sendromlu hastaların uterus sarkomu açısından yüksek riskli olduğu düşünülmektedir (66,67). MED12 mutasyonlarının daha küçük boyutlu miyomlarla ilişkili olduğu görülmüştür ve aynı zamanda miyomlarda genotip/fenotip ilişkilerinde rol oynadığına dair bazı kanıtlar vardır (65). MED12 ve FH mutasyonlarının bir arada bulunmadığı bildirilmiş olsa da (68) aynı uterus içindeki birbirinden farklı etiyolojilerle oluşmuş miyomlar, uterus içinde aynı anda birden fazla genotipe sahip olabilirler. Aşağı yönde düzenleyici olarak görev yapan sinyal yolakları FH grup dışında tüm yolaklar için gereksiz görünmektedir (69).

Hormonlar miyomların patogenezinde önemli bir yer alır. Gonadokortikoidlerin leiomyom oluşum patogenezinde önemli bir yeri vardır. Klasik oluşum patogenezde her zaman östrojen etkisi vurgulanmış olsa da progesteronun da

önemli bir rolü vardır (70–72). Progesteron reseptörünün, progesteron reseptör-A (PR-A) ve progesteron reseptör-B (PR-B) olmak üzere farklı iki izoformu vardır. Progesteron reseptörlerinin normal myometriyumla karşılaştırıldığında leiomyomlarda artış eğiliminde olduğu ancak PR-A izoformunun hem leiomyomlarda hem de myometriyumda baskın olduğu görülmektedir (70,73,74). Östrojenler de ayrıca miyom gelişimini etkiler. Östrojen reseptörü alfa, tüm leiomyomlarda yukarı regüle gibi görünür ve östrojen reseptörü beta, bazen çeşitli etnik gruplarda yukarı yönde regüle olur (75,76). Miyomlarda ayrıca 17-beta hidroksisteroid dehidrojenazın tip 1 izotipinde ılımlı bir artış olduğu görülmektedir ve bu enzim aktivitesiyle östron biyolojik olarak aktif formu olan östradiol'e çevrilir (77). Androjen - östrojen dönüşümünden sorumlu aromataz enzimi, leiomyomlarda östrojen cevabının önemli bir düzenleyicisi olarak görülmektedir. Aromataz enzimi, leiomyom hücrelerinde normal myometriuma göre daha fazla bulunur (78,79).

Miyom oluşumunun patofizyolojisinde uterus kan damarlarındaki anormalliklerin ve anjiyogenik büyüme faktörlerinin rol oynadığı görülmektedir. Myomatöz uterusta, arteriyol ve venül sayısının artmasının yanında venüler ektazi de vardır (80).

Miyomların, arteriyel kas hipoksisine yanıt olarak oluşan aterosklerotik plak gibi, travmaya karşı bir yanıt olarak oluşabilecekleri düşünülmektedir (81). Menstrüasyon sırasında myometrial hücrelerin hipoksisi, normal miyositlerin anormal miyositlere ve ardından leiomyomlara dönüşmesini teşvik edebilir. Leiomyomlu hastalarda aterojenik risk faktörlerinin daha yaygın görülmesi bu hipotezi desteklemektedir (82).

Leiomyomlar, ekstraselüler matriksten zengin bir yapıya sahiptir. Bu açıdan ekstraselüler matriksin birçok düzeyde anormallikleriyle birlikte fibrotik bir süreç olarak görülebilir. Başlıca ekstraselüler matriks (ECM) bileşenleri, özellikle tip I ve III kolajen için mRNA ve proteinlerin artmış yönde regülasyonu vardır (83). Leiomyomlarda fibrotik büyüme faktörleri de düzensizdir. Menstrüasyon döngüsünün sekretuar fazı incelendiğinde, leiomyomların myometriyumdan daha yüksek seviyelerde transforme edici büyüme faktörü TGF-beta ve TGF-beta reseptör mRNA ve proteinine sahip olduğu görülmektedir (84).

Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) hem kendi başına hem de TGF-beta ekspresyonundaki artış yoluyla leiomyomları ve normal myometriumu farklı şekilde uyarabilir (85). Normalde menstrüel döngünün yalnızca luteal fazında endometriumda eksprese edilen bir TGF-beta homoloğu, endometrial kanamayla ilişkili faktör (EBAF, şimdi LEFTY-A olarak adlandırılmaktadır), leiomyomlar da dahil olmak üzere çeşitli etiyolojilerle anormal uterin kanaması olan hastalarda döngü boyunca eksprese edilir (86).

2.2.3.Sınıflandırma

Uterin leiomyomlar genellikle uterusta bulunduğu yere göre sınıflandırılmıştır. Klinik olarak miyomların boyutu ve sayısı da önem teşkil ettiği için bu sınıflandırma sistemleri yetersiz kalabilmektedir. En yaygın kullanılan Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) sınıflandırmasıdır. Buna göre: Tip 0, 1 ve 2 submukozal gruptadır. Bu leiomyomlar endometriumun üstündeki myometriyal hücrelerden köken alırlar. Bu sınıftaki fibroidler uterin kaviteye doğru uzanırlar. FIGO/Avrupa Histeroskopi Derneği sınıflandırma sistemi tarafından fibroidlerin uterin kaviteyle ilişkisinin boyutu tanımlanmıştır ve bu durum klinik olarak histeroskopik myomektominin sonuçlarını öngörme açısından önem arz etmektedir (87).

Tip 0 – Tamamı uterin kavite içerisindedir.

Tip 1 – Yüzde 50'den fazlası uterin kavite içerisindedir.

Tip 2 – Yüzden 50’den fazlası myometrium içeresindedir.

Tip 3, 4, ve 5 intramural gruptadır (en sık) ve lokalizasyon olarak uterin duvardırlar.

Tip 3: Uterin kaviteye bitişiktir ancak kaviteye uzanımı yoktur.

Tip 4: Tamamı myometriumun içindedir, endometrium veya serozayla ilişkisi yoktur.

Tip 5: % 50’den fazlası myometrium içeresindedir, geri kalan kısım seroza ile ilişkidir.

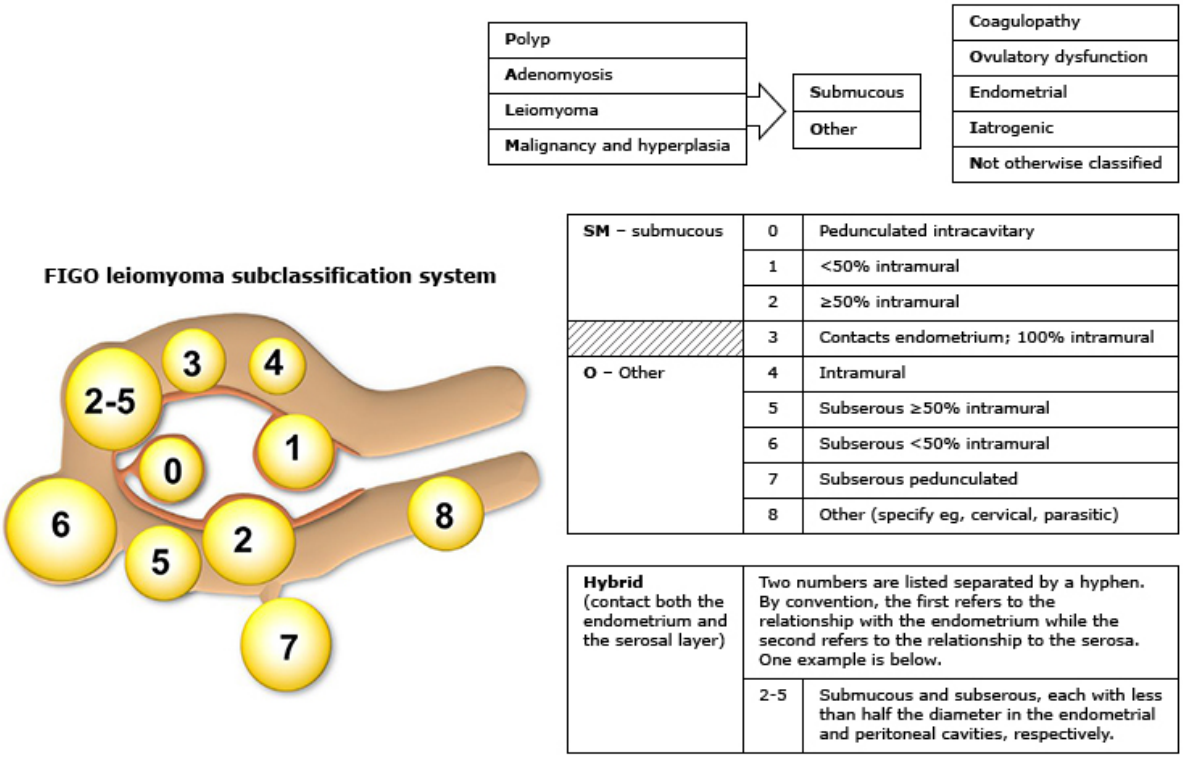
Tip 6 ve 7 subseröz gruptadırlar. Uterusun serozal yüzeyini oluşturan myometrial dokudan köken alırlar. Geniş veya saplı bir tabana sahip olabilirler ve intraligamenter lokalizasyon gösterebilirler.

Tip 6: % 50'den az kısmı myometrium içeresindedir, geri kalan büyük kısmı subserözdür.

Tip 7: Saplı subseröz fibroid tipidir.

Tip 8: Diğer tiptir (Servikal, parazitik vb.).

Hibrit Grup: Hem endometrium hem de seroza ile ilişkisi bulunan gruptur.



Şekil 2. Miyoma uteri FIGO sınıflandırması (87,88).

2.2.4. Risk faktörleri

Uterin leiomyomlar kadınlarda en sık görülen pelvik kitle olmasına rağmen risk faktörleri tamamen anlaşılamamıştır. Başlıca risk faktörleri yaş, ırk, endojen ve eksojen hormonal faktörler, obezite, pelvik enfeksiyon, yaşam tarzı (diyet, kafein ve alkol tüketimi, fiziksel aktivite, stres ve sigara içme) gibi olarak belirtilmiştir (89).

Patolojik olarak tanı koyulan miyomların görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve 50 yaşında zirveye ulaşır (89). Miyomlar puberte öncesi dönemde görülmemekle beraber menopozla birlikte görülme sıklığı azalır (59). Uterus leiomyomları nedeniyle hastaneye yatış oranı yaşla birlikte artmakta olup; 45-49 yaş aralığında en üst düzeye çıkarak 10.000'de 62,7 oranında görülmektedir. Ancak bu oran 50-54 yaş aralığında 10.000'de 31,8'e düşmektedir (90).

Siyah ırktaki kadınlarda miyom görülme sıklığı 2-3 kat artmıştır (59). Yaşam boyunca miyom oluşma riski beyaz ırktaki kadınlarda yaklaşık %70 ve siyah ırktaki kadınlarda %80'den fazla olduğu belirtilmiştir (89). Siyah ırktaki kadınlarda miyomlar genellikle çok sayıdadır, daha büyüktür ve diğer etnik gruplarla karşılaştırıldığında daha şiddetli semptomlara neden olur (91). Fibroidlerle karakterize sendromları olan ailelerde yapılan genetik bağlantı çalışmaları leiomyomların gelişiminde genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (92). Çeşitli genlerin (MED12, HMGA2, CYP1A1, CYP1B1 vb), protoonkogenlerin (p27 ve p53 vb), sinyal yollarının (PI3K-AKT-MTOR) ve epigenetik mekanizmaların değiştirilmesi uterin leiomyom etiyolojisi ile ilişkilendirilmiştir (93).

Birçok çalışmada, gebeliğin miyom gelişimi üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu, paritenin artması (üç veya daha fazla) ile miyom gelişme riskinin 5 kata kadar azaldığı belirtilmiştir (94,95). Gebeliğin erken döneminde ve postpartum dönemde görülen östrojen ve progesteron hormon üretiminde keskin yükselme ve düşmelerin fibroidlerin büyümesini engelleyebileceği düşünülmüştür. Nitekim gebeliğin ilk trimesterinde bulunan miyomların neredeyse %36'sı, doğumdan 3-6 ay sonra yapılan ultrason taramasında tespit edilememiştir (96). Son doğumlarından sonra geçen süre 5 yıl veya daha fazla olan kadınlarda, daha yakın zamanda doğum yapmış olanlara göre miyom gelişme riski yaklaşık 2-3 kat artırmıştır (97). Erken menarş yaşı miyom görülme sıklığını artırdığı belirtilmiştir (98).

Östrojen ve progesteron hormonlarının ikisi de miyom gelişimi için kritik role sahiptir (99). Östrojenin, progesterona karşı hücre duyarlılığını artırarak etki ettiği belirtilmiştir (62,70). Leiomyomlarda progesteron reseptör sayısı artmıştır (99). Oral kontraseptifler ile miyomlar arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Standart veya daha düşük dozda oral kontraseptiflerin (OKS'ler; ≤35 mcg etinil

estradiol/gün) kullanımının miyomların büyümesi ile ilişkisiz olduğu belirtilmiştir (91,100–103). Oral kontraseptiflere 13-16 yaş arası erken dönemde başlanması leiomyom görülme insidansını artırdığı yapılan bir çalışma ile öne sürülmüştür (98). Uzun etkili sadece progestin içeren kontraseptiflerin (örneğin depo medroksiprogesteron) leiomyom gelişimine karşı koruma sağladığı görülmektedir (91,100). Ovulasyon indüksiyonun, fibroidlerle olan ilişkisini anlamak için yeterli çalışma bulunmamaktadır. In vitro fertilizasyon uygulanan hastalar üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, ovulasyon indüksiyonuna yüksek yanıt veren kadınlarda, normal yanıt verenlere göre miyom oluşma riskinde azalma olduğunu bildirilmiştir (104).

Obezite, hormonal ve inflamatuar mekanizmalar üzerinden etki ederek miyomlar için risk faktörü olabilmektedir (89). Vücut kitle indeksinde artış fibroid görülme riskini az da olsa artırdığı belirtilmektedir. Obezite, adrenal androjenlerin östrona dönüşümündeki artışa ve seks hormonu bağlayıcı globülinin (SHBG) hepatik üretiminin azalmasına neden olur ve bunların sonucunda da daha fazla serbest aktif östrojen ortaya çıkar (105). Ultrason ölçümleri ile yapılan yağ dokusu kalınlık ölçümünde preperitonel yağ kalınlığı fibroid görülmesiyle ilişkilendirilirken, subkutan yağ dokusu kalınlığının ilişkisi bulunmamıştır (106).

Kırmızı etin ve domuz etinin artan tüketim miktarı , miyom riskini sırasıyla 1,7 kat ve 1,3 kat artırmaktadır. Bunun yanı sıra yeşil sebze ve meyve (özellikle turunçgiller) tüketimi ise miyom gelişme riskini azaltmaktadır (107,108). Hayvansal ürünlerden alınan vitamin A'nın da miyom oluşma riskini azaltabileceği belirtilmiştir (107). Özellikle bira olmak üzere alkol tüketimi miyom gelişme riskini artırdığı öne sürülmüştür (109).

Diğer Faktörler: Hipertansiyon süresi ve şiddeti ile fibroid gelişme riski arasında ilişki gösterilmiştir (110,111). Çevresel fitalat maruziyetinin fibroid oluşma riskini artırdığı gösterilmiştir (112).

2.2.5. Klinik

Miyomların çoğu asemptomatiktir ancak uterin leiomyom tanısı alan hastaların miyomlara bağlı hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve tedavi

gerektiren semptomları olabilmektedir (113). Bu semptomlar tümörlerin sayısı, büyüklüğü ve yerleşimi ile farklılık göstermektedir. Semptomlar 3 ana başlık altında toplanmıştır (114): anormal uterin kanama (AUK) , kitleye bağlı semptomlar, reprodüktif bozukluklar (infertilite, abortus vb).

2.2.5.1 Anormal Uterin Kanama

Yoğun menstrüel kanama veya uzun süren adet dönemi en yaygın görülen kanama şeklidir (115,116). Semptomatik hastalar arasında anormal uterin kanama ve menstrüel kramplar en sık görülen semptomlardır ve tüm hastaların yaklaşık %26 ila 29'unda görülür (117). Kanama şikayetleri erken dönemde tedavi edilmezse; demir eksikliği anemisi, sosyal utanç gibi sorunlara neden olabilir. Endometrial kaviteye doğru uzanım gösteren submukozal miyomlar (örn. tip 0 ve 1) ciddi kanamalara en sık yol açan tiplerdir (87,118,119). Bunu destekleyen 912 hasta ile yapılan bir çalışmada submukozal yerleşim gösteren miyomlu hastaların diğer lokalizasyonlara yerleşmiş miyomlara sahip olan hastalara göre daha anemik olduğu saptanmıştır (120). Leiomyomlu hastalarda yoğun kanamanın nedeni hala açıklanamamıştır. En yaygın görüşler; uterus damar yapısında hem mikroskobik hem de makroskobik anormallikler, bozulmuş endometrial hemostaz veya anjiyogenik faktörlerin moleküler disregülasyonu olduğudur (121).

2.2.5.2. Kitleye Bağlı Semptomlar

Miyomların kendisi ve/veya uterus boyutlarını artırması sonucu ile ortaya çıkan semptomlardır. Bunlar; pelvik bası hissi veya ağrı, üriner sistemle ilgili ve venöz bozuklukla ilgili semptomlara neden olabilmektedir.

2.2.5.2.1 Pelvik Ağrı

Direk miyomun kendisinin etkisine değil de pelvik kan dolaşımın tıkanması, enfeksiyon sonrası tümör içerisindeki dejenerasyon veya saplı kitlenin torsiyonu sonucu olabilir.

2.2.5.2.2 Üriner Sistem ve Bağırsak Semptomları

Anteriordaki miyomun mesaneye bası yapması ya da posteriordaki miyomun uterusu itmesi sonucunda işeme güçlüğü ya da idrar yapamama nedeni olabilir (113).

Yapılan küçük bir kohort çalışmasında, miyomlu hastaların %14'ünde sağ tarafta hidronefroz geliştiği belirtilmiştir ve bu çalışmadaki en büyük miyom çapı 6 cm ve uterus boyutu 18 hafta cesamette olarak saptanmıştır (122). Miyom rektuma bası yapıyor iste konstipasyon gibi çeşitli semptomlara yol açabilir.

2.2.5.2.3.Venöz Kompresyon

Büyük miyomlar vena kavaya kompresyon uygulayarak tromboz oluşumuna neden olabilirler, emboli riskini arttırabilirler (123–125). Küçük bir çalışmada, miyomlu hastaların %4'ünde geliş şikayeti tromboemboli olarak raporlanmıştır (123).

2.2.5.2.4. Diğer Semptomlar

Miyomlu çoğu hastada dismenore bildirilmiştir. Miyomlu hastalarda koitus sırasında ağrı hissetme ve myomlu olmayan hastalara göre daha çok olup olmadığı tartışmalıdır (126,127) Anterior ve fundus kaynaklı miyomlar koitus sırasında derin ağrıyla ilişkili miyomlardır. Miyomların sayısı ve boyutu bu durumu etkilememektedir Nadiren miyomlar, miyom içerisindeki fibroid dokunun yıkılmasından (örneğin ; hyalin, kırmızı dejenerasyon) veya saplı miyomun torsiyonundan dolayı akut ağrıya neden olur.

Fibroid dejenerasyonlar; pelvik ağrı, yüksek ateş , uterin hassasiyet, lökositoz veya peritoneal semptomlar ile ilişkili olabilmektedir. Dejenerasyondan kaynaklı ağrı birkaç gün birkaç hafta arasında kendi kendini sınırlar , non-steroid anti inflamatuarlar ilaçlara yanıt verir. Fibroid dejenerasyon tanısı düşünüldüğünde; ağrının etyolojisi belirsiz olduğunda, gadolinyum ile kontrastlı pelvik manyetik rezonans ile görüntülemede kontrast tutulumunun olmaması dejenerasyon tanısını koymak için yardımcıdır (128). Uterin fibroid cerrahisi için akut ağrı tek endikasyon ise, renal kolik, endometriozis ve pelvik tüberküloz gibi tanılar dışlanmalıdır(129,130)

İnfertilite veya obstetrik komplikasyonlar da diğer görülen semptomlar arasında yer alır. Kaviteyi bası yapan ve direk kaviteyle ilişkili olan miyomlarda infertilite ve abort oranlarında artış gözlenmektedir. İlk trimesterde yapılan geniş bir prospektif kohort çalışmasında tek değişkenli analizde miyomların abortus ile ilişkili

olduğu, çok değişkenli analizde ise bu ilişkinin artan yaşla ilişkili olduğu gösterilmiştir (131). Miyomlar bunlara ek olarak olumsuz gebelik sonuçlarıyla (fetal büyüme kısıtlaması, erken doğum, plasental dekolman) ilişkili bulunmuştur.

Submukozal miyomlar serviksten prolabe olarak kitle, kanama, ülserasyon ve enfeksiyon gibi semptomlara neden olabilirler.

Miyomlar nadiren ektopik hormonlar salgılayabilirler. Eritropoetin üreterek polisitemi, paratiroid hormonu üreterek hiperkalsemi, hiperprolaktinemiye neden olabilirler (132–134).

2.2.6. Tanı

Klinik tanısı pelvik muayene ve uterus miyomu ile uyumlu pelvik ultrason görüntüsüyle konulur. Hastaların çoğu asemptomatik olmasına rağmen, karakteristik semptomlar tanıyı desteklemektedir.

Pelvik bimanuel muayenede; tipik olarak uterus kontürleri düzensiz, genişlemiş ve mobil bir uterus hissedilir ancak intramural ve submukozal miyomlar düzensiz kontür oluşturmaz.

Doğru anamnez alabilmek miyom yönetiminde oldukça önemlidir. Tüm semptomların süresi, şiddeti ve yaşam kalitesi üzerine etkisi irdelenmelidir. Anormal uterin kanamanın şiddetini değerlendirmek için adet takvimi alınır ve süresi, hacmi ortaya çıkarılır. Hastanın gebelik şüphesi varsa ekarte edilmelidir. Kanama paterni ve risk faktörleri birlikte değerlendirilip; klinisyen endometrial hiperplazi veya kanser riskini düşünüp endometrial biyopsi yapılıp yapılmayacağını değerlendirmelidir.

Pelvik ağrısı veya baskı hissi olan kadınlarda ağrının yeri, şiddeti ve özellikleri değerlendirilmelidir. Miyomlar ile ilgili ağrılar, miyom torsiyonu ve dejenerasyonu dışında akut başlangıçlı olması muhtemel değildir.

Hastalara idrar retansiyonu, disparoni ve kabızlık semptomlarıyla ilgili sorular sorulmalıdır. Miyomlara bağlı olabilecek; tekrarlayan abortus, infertilite ve obstetrik komplikasyonlar hakkında soru sorulmalıdır. Uterin malignite için risk faktörlerini içeren öykü alınmalıdır. Uterin sarkom için risk faktörleri olabilecek

parametreler; postmenopozal hastalar, siyah ırk, tamoksifen kullanımı, pelvik radyasyon, kalıtsal leiomyomatoz ve renal hücreli karsinom mutlaka düşünülmelidir.

Bimanuel muayenede; boyut, kontür ve seviyesi kaydedilmelidir. Palpasyonda düzensiz sınırlı, mobil, genişlemiş uterus leiomyomatöz uterus ile uyumludur. Bu muayene hem takipte hem de cerrahiyi planlamada (transvers-vertikal insizyon ya da abdominal- vajinal yaklaşım gibi) yardımcı olur. İmmobil ve büyük uterus inflamatuar süreç (endometriozis) ve olası maligniteyi düşündürür.

Laboratuvar testlerinin miyomun tanısında yeri yoktur fakat miyomla ilişkili durumları değerlendirmek için kullanılır. Anemi açısından hemoglobin, hematokrit ve ferritin düzeyleri istenmelidir.

Endometrial hiperplazi ve karsinom açısından risk faktörleri olan hastalara endometrial biyopsi yapılmalıdır. Endometrial biyopsi ile uterin sarkomların saptanabileceğine dair kanıtlar da vardır (135,136).

Pelvik ultrason ucuz ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olduğu için ilk olarak tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Kadın genital sistemini görselleştirmede başarılı bir yöntemdir. Ultrason her hastaya yapılır, bazı hastalara salin infüzyon sonogram, histeroskopi veya MRI istenebilir. Bilgisayarlı tomografinin miyomları görüntülemede faydası çok azdır. Histerosalpingografi uterin kaviteyi göstermede kullanılabilir ama daha çok tubal açıklığın değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir.

Transvajinal ultrason, on hafta altındaki uteruslardaki miyomları saptamak için yüksek duyarlılığa sahiptir (%95-%100)(137). Ultrasonda hipoekoik, düzgün sınırlı ve sıklıkla gölgelenmesi olan iyi huylu kitleler olarak saptanırlar. Çok küçük miyomlar izoekoik izlenebilir. Görüntülemede miyomda kalsifikasyon olması dejenerasyonu gösterir. Düz grafide kalsifikasyonlar ‘patlamış mısır’ olarak görünebilir. Myomun üriner retansiyona neden olduğu düşünülüyor ise hidronefroz açısından üriner ultrason çekilebilir.

Submukozal miyomu olan kadınlarda uterin kaviteyi değerlendirme Salin infüzyon sonografisi ve histeroskopi kullanılır. Salin infüzyon grafisi, uterin kaviteye salin infüzyonu yapılırken aynı anda ultrasonun yapıldığı çalışmadır. Submukozal

lezyonların ve kaviteye doğru çıkıntı yapan intramural miyomların tanımlanmasını sağlar. Tanısal histeroskopi endometrial kaviteyi ve kavite içerisindeki lezyonları görmeye olanak sağlar. Genellikle güvenilir bir yöntemdir. Ofis ve ameliyathane şartlarında yapılabilir. Histeroskopi; sonohisterografi ve ultrason ile karşılaştırıldığında miyomun boyutunu tahmin etmede daha başarısızdır (138).

Operasyon planlandığında ya da malignite düşünüldüğünde ek görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), uterin miyomları değerlendirmede en iyi yöntemdir. Leiomyomlar, adenomyom, adenomiyozis için ayrım yapar. Maaliyeti nedeniyle ileri müdahale gerektirecek hastalarda kullanılmaktadır. Uterin embolizasyon sonucunu öngördüğü için embolizasyon öncesi yapılması faydalıdır. MRI leiomyosarkomları ayırmada yardımcı olabilir. (139,140)

Kontrastlı ultrason (CEUS), uterin fibroidleri değerlendirmek için MRI'a alternatif olarak incelenmiştir. İntravenöz yoldan enjekte edilen gazla dolu mikrokabarcıklar, makro ve mikrovasküler yapıyı görselleştirir. Uterusun kontrastını arttırarak daha iyi görüntülenmesini sağlar (141,142). CEUS'un miyomları görüntülemede performansı sınırlı olup diğer organları görüntülemede (kalp, karaciğer) yaygın olarak kullanılır. MRI, miyom görüntüsünü incelemede CEUS'tan daha üstündür. Bu yaklaşım araştırma aşamasındadır, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.7. Ayırıcı Tanı

Leiomyomların ayırıcı tanısı anormal uterin kanamaya, pelvik ağrıya ve infertiliteye sebep olacak diğer durumları içerir:

- Gebelik
- Myometrial lezyonlar: Adenomiyozis ve adenomyom, leiomyosarkom, metastatik hastalıklar
- Endometrial lezyonlar: Endometrial polip, endometrial karsinom, karsinosarkom, endometrial stromal sarkom
- Hematometra

2.2.8.Tedavi

Leiomyom tedavisine hastanın semptomlarının nedenlerini iyi analiz ederek, gerekli tetkik ve görüntüleme yöntemleri sonrasında hastanın fertilite isteğini sorgulayarak başlamak gerekir.

Fertilite isteği olmayan hastalarda tedavi semptomları azaltmaya yöneliktir. İzole anormal uterin kanama leiomyomlu hastalarda en sık görülen semptomdur ve buna yönelik tedavi yöntemleri seçilirken fibroid lokalizasyona dikkat edilmelidir. Miyomun anatomik pozisyonuna bağlı histeroskopik rezeksiyon yapılabilenlere rezeksiyon, yapılamayanlara ise anormal uterin kanamayı azaltmaya yönelik tıbbi tedaviyi seçeneği uygundur. Histeroskopik rezeksizyona uygun submukozal miyomlar tip 0, tip1 ve tip2 miyomlardır (114).

Histeroskopik miyomektomi, daha düşük komplikasyon riski, hızlı iyileşme, yeniden müdahale riskinin abdominal yaklaşımlara göre daha düşük olduğu ayakta tedavi prosedürüdür (143,144) Sonraki gebelikler için uterin rüptür riski çok düşük olduğu için güvenilirdir (145).

Miyomların boyutu arttıkça özellikle çapı 5cm'den büyük ve myometriuma %50'den fazla invaze olan miyomların histeroskopi ile tam rezeksiyon ihtimali düşüktür (87). Histeroskopik myomektominin başka formu, radyofrekans ablasyonu ile transservikal tedavidir.

Histeroskopik rezeksiyonu mümkün olmayan miyomlara kanamayı azaltmak için medikal tedavi önerilir. İlk basamak medikal tedavi ajanları miyom boyutunu küçültmeyen direk anormal kanamaya yönelik kullanılan tedavi yöntemleridir. Anormal kanaması olup kitle ve bası belirtisi olan hastalar direkt 2. Basamak tedaviye miyomun boyutunu küçülttüğünden yönlendirilebilir. Kombine östrojen-progestin kontraseptifler ucuz ve kolay ulaşabilir yöntemlerdir ayrıca kontrasepsiyon olarak da fayda sağladığı için en yaygın kullanılan tıbbi tedavidir (146). Levonorgestrelli rahim içi sistem (LNG-RİA) kullanımı, östrojen içeren ajanları kullanamayan veya istemeyen hastalara önerilebilir. Yapılan çalışmaların çoğu gözlemsel olsa da çoğu kılavuz, miyomla ilişkili anormal kanamalarda birinci basamak ajan olarak LNG-RİA'ların kullanımını desteklemektedir (145,147,148). Medikal tedavilerin uzun dönem kullanılması gerekliliğinden ve tedavi

bırakıldığında semptomların tekrar edebileceğinden fertilite bekleyen hastalarda kullanımı uygun değildir.

Traneksamik asit hormonal tedavi alamayacak ve uzun dönem tedavi istemeyen hastalarda, sadece kanama döneminde kullanılan oral bir ajandır. Oral progestinlerden daha etkili bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (149). Sadece oral progestin içeren kontraseptifler, progestin implantları ve progestin enjeksiyonları, miyomlara bağlı kanamalar için etkili görünmese de bazı kılavuzlar tarafından kullanabileceği belirtilmektedir (147,148).

Fibroidlere bağlı anormal kanamalar için etkili ikinci basamak tıbbi tedaviler, gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonistleri ve antagonistleridir (150,151). Uterin arter embolizasyonu hem kanamayı hem de kitle semptomlarını tedavi eden minimal invazif bir tedavi seçeneğidir (152). Antagonistleri ve agonistleri içeren GnRH analogları fibroidlere bağlı kanamayı azaltan medikal tedavi seçenekleridir (150). Agonistler ayrıca miyom boyutlarında küçülme sağlar ancak kullanımlarını sınırlayan yan etkileri vardır. Birinci basamak tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda oral GnRH antagonist kombinasyonları (düşük doz östrojen ve progestin içeren), agonistlere göre daha iyi tolere edildiği için başlanabilir. Bu tedavi yöntemi ile semptomlar kontrol altına alınamazsa depo GnRH agonistlerine başlanabilir. Oral GnRH antagonistleri yeni nesil bir tıbbi tedavidir. GnRH agonistleri gibi, bu ajanlar da merkezi olarak etki eder ve hipoöstrojenik yan etkilerle ilişkilidir. Enjeksiyon yerine oral formları vardır. Tedavide hipoöstrojenik yan etkileri azaltmak için genellikle düşük doz steroidler eklenir. GnRH agonistleri ameliyat öncesi tedavi olarak başlanabilir. Preoperatif tedavinin hedefleri, anemiyi azaltmak ve miyom hacmini küçülterek daha az invazif operasyonların yapılabilmesine olanak sağlamasıdır. Histerektomi ve miyomektomi yapılan hastalarda GnRH agonistlerinin uterus ve fibroid hacmini azalttığı, hemoglobini arttırdığı ve perioperatif sonuçları iyileştirdiğine dair veriler mevcuttur (150). Bu tedavi seçeneğini kullanırken yan etkileri değerlendirmek gerekir. GnRH agonistlerinin parenteral formları tek başına kullanıldığında (yani hormonal ek tedavi olmadan), kemik kaybı da dahil olmak üzere önemli hipoöstrojenik yan etkilere neden olur. Bu yan etkileri azaltabilecek ve daha uzun süreli kullanıma izin verebilecek çeşitli steroidal ve nonsteroidal ek

tedaviler kullanılabilir ancak bunlar miyomlara yönelik cerrahi veya girişimsel tedavilere kontrendikasyon olmadığı sürece nadiren kullanılır.

Fertilite beklentisi olmayan premenopozal hastalar için uterin fibroid embolizasyonu, miyomla ilişkili semptomlara yönelik kullanılan minimal invaziv tedavi seçeneğidir. Önemli randomize klinik çalışma sonuçları bu tedavi şeklinin etkinliğini destekleyerek, oral GnRH antagonistlerine erişimi olmayan hastalar için ikinci basamak bir tedavi ve bu ajanların mevcut olduğu durumlarda üçüncü basamak bir tedavi olabileceğini göstermektedir (151,153).

Fertilite beklentisi olmayan hastalar için 3. basamak tedavi seçenekleri arasında ultrasonografi cerrahi ve endometrial ablasyon gelir. Odaklanmış ultrason cerrahisi, miyomların pıhtılaşma nekrozunu tetiklemek için yüksek yoğunluklu ultrason enerjisi kullanır. Tedavi, en yaygın olarak Çin'de kullanılan ve tipik olarak yüksek yoğunluk fokuslanmış ultrason (HIFU) olarak adlandırılan ultrasonla veya dünyanın geri kalanında MRgFUS olarak adlandırılan manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile yapılabilir. İşlem sonrası ilk 3 ayda semptomatik iyileşme gözlendiği ve bunun 24-36 ay boyunca takipte de devam ettiği özellik de endometrial ablasyon ile kombinlediğinde daha iyi sonuçlar verebileceği belirtilmiştir (154–157).

Fertilite beklentisi olmayan, bahsedilen tedavilere rağmen miyomla ilişkili semptomları devam eden veya cerrahi tedavi isteyen hastalar için seçenekler arasında yıllardır uygulanan ve tamamen kür sağlayan cerrahi olarak histerektomi yer alır. Amerika Birleşik Devletleri'nde histerektomilerin yüzde 80'inden fazlası benign hastalıklar için, üçte birinden yarıdan fazlasına kadar ise uterin leiomyomları için yapılmaktadır ve bu durumda yaşam boyu histerektomi prevelansını %45 olarak vermektedir (158,159). Kısa vadeli sonuçlar iyi olsa da uzun vadede bilateral ooferaktomi olsa da olmasa da histerektominin yol açtığı morbiditelere artmış bir ilgi vardır. Histerektomi ve bilateral ooferektomi uygulanan hastalarda ki bu durum fibroidler için nadiren gerekli olmaktadır, kardiyovasküler hastalalıklara (160), nörolojik bozukluklara (161,162), kemik kırıklarını artırdığına (163) ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığına (164) yönelik çalışmalar mevcuttur. Miyomektomi fertilite beklentisi olan hastalarda tipik olarak ilk seçenektir çünkü daha az invaziv tedavi seçenekleri (örneğin, uterin arter embolizasyon, odaklanmış

ultrason cerrahisi) miyomların hacmini azaltır ancak tamamen kür sağlamaz. Sarkom şüphesi olduğunda ve daha az invazif tedaviler uygulanamayan hastalarda uteruslarını koruma isteği varsa miyomektomi uygulanabilir. Fertilitesini tamamlamış hastalarda histerekospik rezeksiyon uygulanamıyorsa laparoskopik veya laparatomik miyomektomi yapılabilir. Hangi yöntemin seçileceği miyomların sayısı, boyutu ve yerine göre değişmektedir.

2.3. Sestrin 2

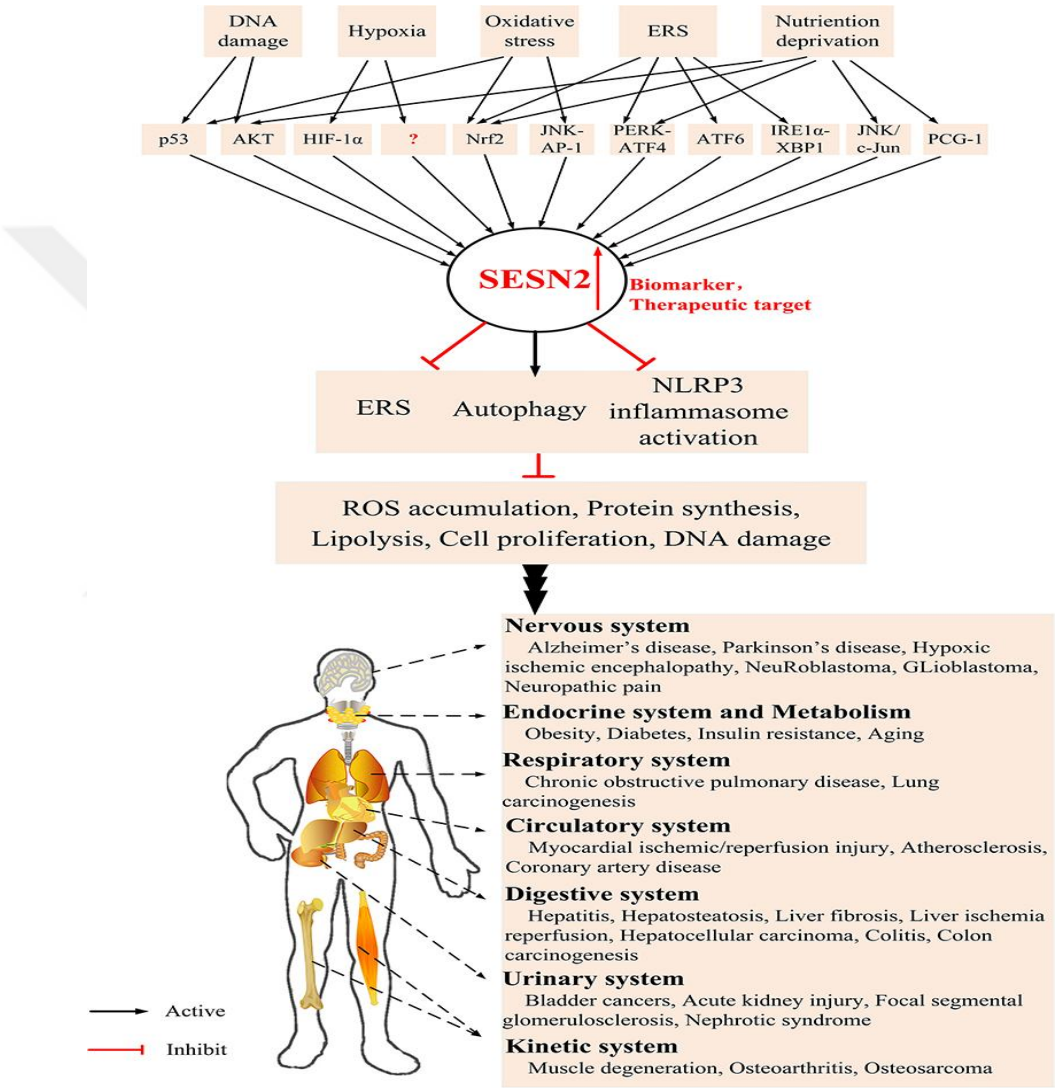
Sestrinler, pleiotropik (tek bir genin birden fazla fenotipi etkilemesi) biyolojik fonksiyonlara sahip yüksek düzeyde korunmuş stresle indüklenebilir proteinlerdir. Stres koşullarında (DNA hasarı, hipoksi, açlık, büyüme faktörü azalması, radyasyon, oksidatif stres gibi) hücreleri olumsuz etkilere karşı koruma amacıyla ekspresyonu artmaktadır (165).

Sestrin proteinleri 3 farklı alt gruba ayrılırlar. Bu ayrım SESN1, SESN2 ve SESN3 gibi özel proteinleri kodlayan genlere göre yapılır (166). Genetik olarak homoloji göstermelerine rağmen sestrin gruplarının biyolojik fonksiyonlarının belirlenmesinde zorluklar bulunmaktadır. SESN1, tümör supresör protein (p53) tarafından regüle edildiğinden, p53-aktive gen 26 (PA26) olarak bilinir. PA26'nın homoloğu olan SESN2, hipoksi ile indüklenen gen 95 (Hi95)'e refere edilir. SESN3 ise forkhead box-O (FoxO) grubu tarafından regule edilir (167,168).SESN1'in oksidatif stres tarafından indüklenmesi tamamen p53-bağımlı iken, SESN2'nin indüksiyonu kısmen p53 bağımlıdır.

Sestrin 2 (SESN2)'nin inflamatuar yanıt ve bağışıklık üzerindeki düzenleyici görev yapmasının dışında anjiyotensin-2'nin endotelyal toksisitesine karşı antioksidan aktivitesi ve koruyucu etkileri olduğu da gösterilmiştir (13,14). Çeşitli metabolik yollar üzerinden sestrin 2, ROS miktarını azaltmak yoluyla koruyucu bir rol oynamaktadır. Bu metabolik yollar 5′-adenozin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK), rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) ve nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf2) şeklindedir.

Hipoksi ile indüklenen faktör 1 (HIF-1), p53, nükleer faktör eritroid ilişkili faktör 2 (Nrf2), aktif transkripsiyon faktör 4 ve 6 (ATF4), ATF6 gibi çok sayıda transkripsiyon faktörü, sestrin 2 (SESN2) ekspresyonunu regüle eder. Hücresel

düzeyde stres altında SESN2, adenosin monofosfatla aktif olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonuna ve rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTORC1) engellenmesine neden olur ve hücresel hemostazın sürdürülebilmesini sağlamak için parçalanmış molekülleri, reaktif oksijen türlerini (ROS) doğrudan temizler veya dolaylı olarak redoks, otofaji, endoplazmik retikulum stres, apoptosis, protein sentezi ve inflamasyon ilgili anahtar genlerin ekspresyonunu etkiler (16).



Şekil 3. Sestrin 2 indüksiyon mekanizması (2019 Li-Xue Wang, Xiao-Mei Zhu, Yong-Ming Yao Sestrin2: Its Potential Role and Regulatory Mechanism in Host Immune Response in Diseases) makalesinden alınmıştır.

Farklı stres artırıcı unsurlar, çeşitli kritik transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi yoluyla sestrin 2 (SESN2)'nin ekspresyonunu arttırır. SESN2'nin

yukarı regülasyonu, endoplazmik retikulum stresini (ERS) hafifleterek, otofajiyi aktive ederek veya inflamatuar aktivasyonu hafifleterek reaktif oksijen türevleri (ROS) birikimini, protein sentezini, lipogenezi, hücre proliferasyonunu ve DNA hasarını inhibe eder. SESN2, çeşitli modülatör etkileriyle avantajlı bir terapötik hedef görevi görür ve çeşitli inflamatuar bozukluklarda koruyucu roller sağlar (169).

Kardiovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, kanser gibi çok sayıda hastalıklar yönünden SESN2 klinik olarak büyük öneme sahiptir (16). Gen fonksiyon analizlerine göre immüne tepkileri ve tümör mikro çevresinde SESN2'nin rol alabilme ihtimali söz konusudur. Human Protein Atlas (HPA) bilgilerine göre, SESN2 sitozolde lokalize olmakta, yaygın görülen bir beyin tümörü gliomada yüksek ekspresyon göstermektedir ve gliomada, SESN2 ekspresyonunun kötü prognozla pozitif ilişkili olduğu, dolayısıyla SESN2'nin prognostik gen olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır (17). Hipoksik beyin hasarı, miyokardiyal iskemi gibi hipoksi ilişkili hastalıklarda Sestrin2'nin terapötik bir hedef olabileceği belirtilmiştir (170).

2020 yılında yayınlanan bir çalışmada doku örneklerinde yüksek SESN2 ekspresyonu endometrial kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilirken, SESN2'nin yıkılması endometrial kanser hücrelerinin çoğalmasına ve migrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (15).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Kliniği'nde, endometrial polip ve uterin leiomyom tanısı alan hastalarda serumda bakılan sestrin 2'in etiyolojiye katkı sağlaması, non invaziv bir tanı yöntemi olarak değerinin araştırılması ve ilerleyen aşamalarda yeni tedavilere ışık tutması amacıyla, prospektif kesitsel vaka kontrol çalışması olarak planlandı.

Araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 06.02.2023 tarihinde 2023-03-08 karar no ile onay almıştır. Araştırma bütçesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından karşılanmıştır.

3.1.Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi

Örneklem hesabına uygun Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Polikliniğine başvuran transvajinal ultrason ile endometrial polip veya uterin leiomyom ön tanısı alan ve histeroskopik rezeksiyon, laparatomik cerrahi gibi operasyonlar sonrasında patoloji sonucu endometrial polip veya uterin leiomyom tanısı kesinleşen hastalar ayrı iki kolda çalışma grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmak isteyen tüm kişilere çalışmamız hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Endometrial polip tanısı alan 60 hasta, uterin leiomyom tanısı alan 57 hasta seçildi. Kontrol grubuna ise bilinen özgeçmişinde ve yapılan transvajinal ultrason görüntülemelerinde endometrial polip ya da leiomyom saptanmayan 59 kadın seçildi. Her gruptaki kadının sosyodemografik özellikleri ve ilgili tetkikleri kayıt altına alındı. Sadece histeroskopik rezeksiyon yapılan hastalarda operasyon öncesinde transvajinal ultrason ile polip ve leioyom boyutu (en geniş çap) ve sayısı kaydedildi. Laparatomi

ya da laparoskopi yapılan hastalarda ise patoloji sonuçları değerlendirilerek leiomyom boyutu ve sayısı kaydedildi. Çalışmamıza gönüllü olan tüm kişilerin anamnezi, özgeçmişi, soy geçmişi, tıbbi öyküleri, son adet tarihi, vücut kitle indeksi, gebelik sayıları (gravida, parite, yaşayan, abort, d/c), normal doğum sayısı, sezaryen sayısı, sigara kullanımı kaydedildi. Klinik bulgular (menometroraji, asemptomatik, infertilite vb.) kaydedildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 18-50 yaş aralığında olmak
- Endometrial polip ya da leiomyom tanısı almak
- Bilinen ek hastalığı olmamak

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri:

- 18 yaş altı olmak
- Menopozda olmak
- Polikistik over sendromlu tanısı almak (Rotterdam kriterlerine göre)
- Son 6 ay içerisinde kan transfüzyonu öyküsünün olması
- Malignite şüphesi ve öyküsü
- Tanımlanmış kronik tıbbi hastalığı olmak
- Aktif enfeksiyonun olmaması ya da yakın tarihte geçirilmiş enfeksiyon olmaması
- Gebelik
- Kan sestrin düzeylerini etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı (kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür, anjiyotensin 2 reseptör blokerleri, tiyazolidindion, statinler)

3.2.Numunelerin Toplanması

Hasta ve sağlıklı gönüllülerin venöz kan örnekleri biyokimya tüplerine (BD Vacutainer, Becton Dickinson, İngiltere) alındı ve 15 dakika pıhtılaşmaya bırakıldı. Sonrasında örnekler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı alınarak etiketlenmiş ependorflara konuldu ve çalışma günü kullanılmak üzere -80°C'de saklandı.

3.3.Sestrin 2 Test Protokolü

Çalışmada Human sestrin 2 ELISA kit (BT LAB, Cat. No. E3437Hu) kullanıldı.

1. Örnekler, standartlar (standart (8 ng/mL, 4 ng/mL, 2 ng/mL, 1 ng/mL, 0.5 ng/mL) kullanımdan önce oda sıcaklığına getirildi. Analizler oda sıcaklığında yapılmıştır.
2. Gerekli olan strip sayısı belirlendi ve çerçeveye yerleştirildi.
3. Standart kuyucuklarına, 50ul standart eklendi. Standart solüsyon biyotinlenmiş antikor içerdiği için standart kabında herhangi bir antikor eklenmedi.
4. Örnek kuyucuklarına önce 40ul örnek, sonra 10ul Human SESN2 antikor eklendi. Sonra standart ve örnek kuyucuklarına 50ul streptavidin-HRP eklendi. Çalkalayıp tıkaçla kapatıldı ve 37^0C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Plaka açıldı ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Her yıkamada 30 saniye-1 dakika kadar 300ul yıkama tamponu emdirildi. Plaka, kağıt havlu veya emici materyal üzerinde kurulandı.
6. Her kuyucuğa önce 50ul substrat A solüsyonu, sonra 50ul substrat B solüsyonu eklendi. Yeni tıkaçla kapatılan plaka, kör olarak 37^0C'de 10 dakika inkübe edilmiştir.
7. Her kuyucuğa 50ul durdurucu solüsyonu eklendi.

8. Durdurucu solüsyonu ilave edildikten sonra 10 dakika içerisinde, 450 nm ayarlı ELISA okuyucusu (Thermo Scientific,USA) ile her kuyucuğun optikal dansitesi (OD değeri) belirlendi.

3.4.Sonuçların hesaplanması

Standartların absorbansı belirlenerek y ekseninde absorbans, x ekseninde konsantrasyon olacak şekilde grafik elde edildi. Hesaplamalar bilgisayar tabanlı eğri programıyla yapıldı ve regresyon analiziyle en iyi eğri belirlendi. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

3.5.İstatiksel Analizler

Veriler analize tabi tutulmadan önce Saphiro-Wilks testi ile normalite testine tabi tutulmuştur. Normal dağılım gösteren değişkenlerde tek yönlü ANOVA, Parite ve Gravida değişkenlerde Kruskal-Wallis yöntemi kullanılmıştır. Niteliksel değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmek için, olabilirlik oranı ki-kare (likelihood Chi-square) ve Pearson khi-kare testleri kullanılmıştır. Sestrin 2 ile bağımsız değişkenler kümesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Firth'ın "penalized maximum likelihood" kullanılmıştır. Tahminlerin doğruluğunu değerlendirmek için ROC eğrisi altındaki alan (AUC), duyarlılık ve özgüllük, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değeri kullanılmıştır. Bütün analizler SPSS (Version 29) ve SAS (9.4) programlarında yapılmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

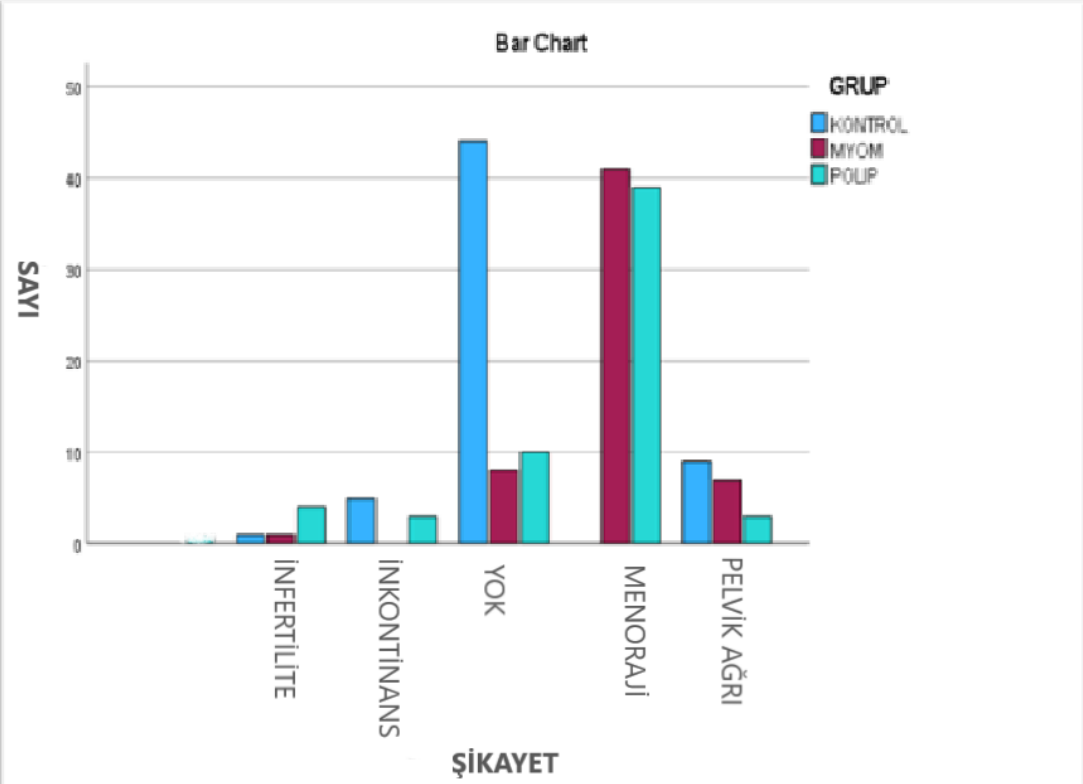
Çalışmaya 59 kişilik kontrol grubu, 60 kişilik polip grubu ve 57 kişilik miyom grubu dahil edildi. Demografik özelliklerden yaş yönünden gruplar arasındaki fark önemli bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunda yaş ortalaması 37, miyom grubunda 42, polip grubunda 43 oldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması, miyom ve polip gruplarından önemli derecede düşük olurken, miyom ve polip grupları arasındaki fark önemli olmadı (Tablo 1).

Vücut kitle indeksi (VKİ), gravida ve parite özellikleri yönünden kontrol, miyom ve polip grupları arasındaki fark önemsiz bulundu. Kontrol grubunda VKİ 26, polip ve miyom grubunda 27 olarak belirlendi. Gravida her üç grupta 3, parite kontrol ve polip grubunda 2, miyom grubunda 3 oldu (Tablo 1).

Sigara içme alışkanlığının gruptan gruba önemli düzeyde değişmediği, sigara içenlerin oranının gruplara göre % 31-35 arasında, içmeyenlerin oranının % 33-34 arasında olduğu belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre demografik ve klinik özellikler

Kategoriler	Kontrol (n=59)	Polip (n=60)	Miyom (n=57)	p değerleri
Yaş (ortalama)	37	43	42	**p < 0.05**
VKİ[1] (kg/m^2)	26	27	27	p > 0.304
Gravida[2]	3	3	3	p > 0.463
Parite[2]	2	2	3	p > 0.401
Sigara[3]				
Evet, n (%)	26 (%35)	25 (%34)	23 (%31)	p > 0.919
Hayır, n (%)	33 (%33)	35 (%34)	34 (%33)	
Şikayet[3]				
İnfertilite, n (%)	1 (%17)	4 (% 66)	1 (%17)	
İnkontinans, n (%)	5 (%63)	3 (%37)	0	**p < 0.01**
Yok, n (%)	44 (%71)	10 (%16)	8 (%13)	
Menoraji, n (%)	0	39 (%49)	41 (%51)	
Pelvik ağrı, n (%)	9 (%47)	3 (%16)	7 (%37)	

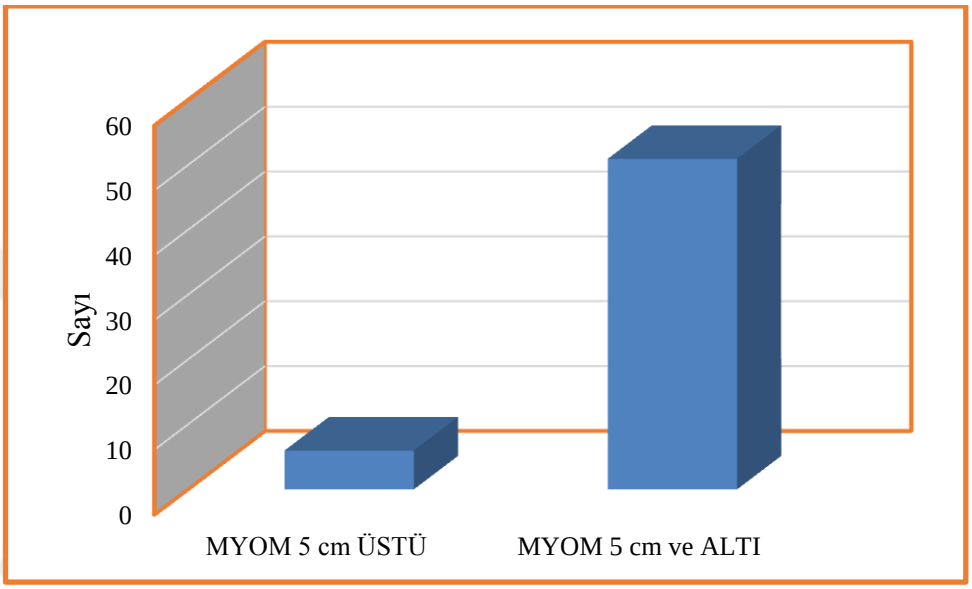


[1] VKİ: vücut kitle indeksi; [2] Kruskal-Wallis testi; [3]Ki-Kare testi;

Şekil 4. Şikayetlerin gruplara göre dağılım grafiği

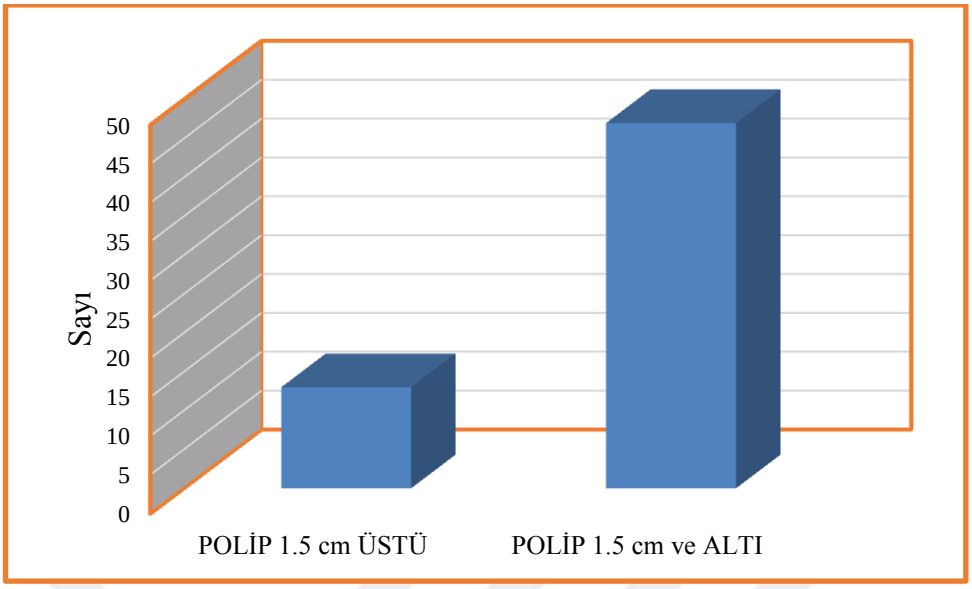
Şikayet durumlarına göre yapılan Ki-kare testi sonuçları, şikayet durumunun gruplara göre önemli derecede değiştiğini gösterdi ($p<0.01$). İnfertilite şikayeti olanların kontrol ve miyom gruplarındaki oranı % 17 iken, polip grubunda % 66

oldu. İnkontinans şikayeti olan hastaların % 63'ü kontrol grubunda, % 37'si polip grubunda yer aldı, miyom grubunda inkontinans şikayeti olmadı. Menoraji şikayeti olanların oranı kontrol içerisinde 0, miyom içerisinde % 51, polip grubunda % 49 bulundu. Pelvik ağrı şikayeti olanların % 47'si kontrol, % 37'si miyom, % 16'sı polip grubunda yer aldı (Tablo 1 ve Şekil 4).



Şekil 5. Miyom çapı büyüklüğüne göre hasta sayısı grafiği

Uterin leiomyom tanısı alan 57 hastanın 6'sında, yani yaklaşık % 10'nunda miyom çapı 5 cm üzerinde, % 90'nında miyom çapı 5 cm ve altı durumdadır (Şekil 5). Endometrial polip tanısı alan 60 hastadan 13'ünde polip çapı 1.5 cm üzerinde ve 47 hastada 1.5 cm ve altı olarak geldi (Şekil 6).



Şekil 6. Polip çapı büyüklüğüne göre hasta sayısı grafiği

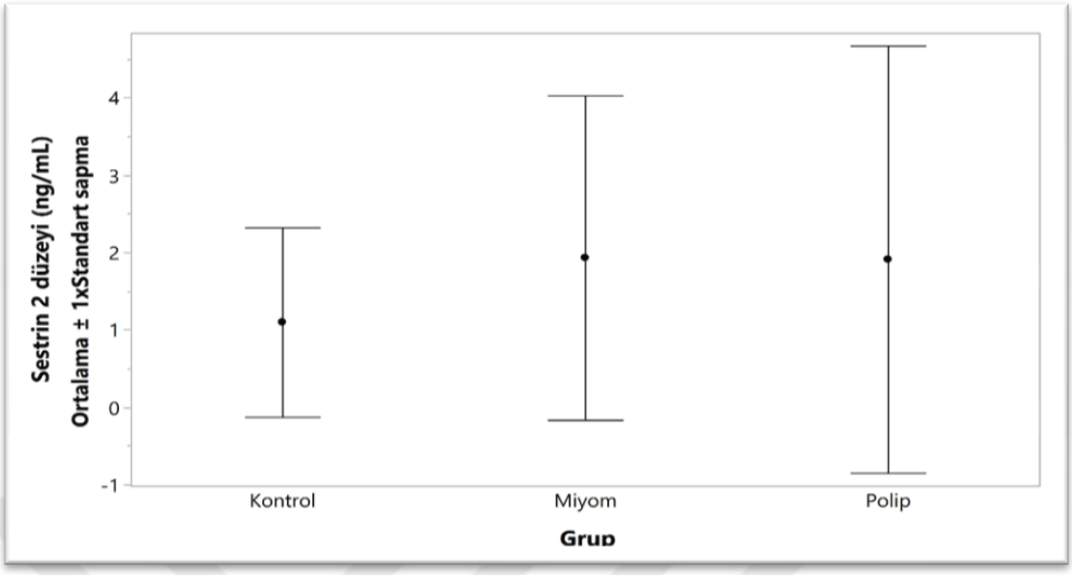
4.2. Sestrin 2 Bulguları

Sestrin 2 değerleri kontrol grubunda 1.10097 ng/mL, miyom grubunda 1.94128 ng/mL, polip grubunda 1.91240 ng/mL oldu ve gruplar arasındaki fark istatistiki anlamda önemli bulundu ($p<0.05$). Miyom ve polip gruplarına ait sestrin 2 düzeyleri arasındaki fark önemli olmazken, bu iki gruba ait sestrin 2 değerlerinin kontrol grubundan önemli derecede yüksek olduğu sonucuna varıldı (Tablo 2 ve Şekil 7).

Tablo 2. Sestrin 2 değerlerine ait sonuçlar

	n	Ortalama ng/mL	Standart sapma	Standart hata	% 95 alt	%95 üst	p
Kontrol[1]	59	1,10097	1,22424	0,15938	0,7819	1,4200	
Miyom	57	1,94128	2,09287	0,27721	1,3860	2,4966	**p<0.05**
Polip	60	1,91240	2,75997	0,35631	1,1994	2,6254	
Korelasyon katsayıları (r)							
		Yaş[2]	VKİ[2] (kg/m2)	Polip çapı[2] (cm)	Miyom çapı[2] (cm)	Gravida[3]	Parite[3]
Sestrin 2		0.061	0.049	-0.124	-0.030	0.034	-0.050
p değerleri		0.418	0.519	0.346	0.823	0.655	0.510

[1];one-way anova, [2];Pearson korelayon katsayıları,
[3]; Spearman's korelasyon katsayıları



Şekil 7. Sestrin 2 düzeylerinin gruplara göre ortalama ± 1xstandart sapma grafiği

Sestrin 2 düzeyi ile; yaş, VKİ, polip çapı ve miyom çapı arasındaki Pearson korelasyon katsayılarına bakıldı. Yine sestrin 2 düzeyi ile gravida ve parite arasındaki Spearman's korelasyon katsayılarına bakıldı. Yapılan bu hesaplamalara göre sestrin 2 düzeyi ile; yaş, VKİ, polip çapı, miyom çapı, parite ve gravida arasındaki korelasyonlar istatistiksel olarak önemli çıkmadı (Tablo 2). Sigara kullanımı (evet/hayır) ile sestrin 2 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulanamadı (Tablo 3).

Sestrin 2 düzeyi yönünden, miyom grubu içerisinde tekli ve multiple miyom sayısına göre ilave bir değerlendirme yapıldı. Miyom sayısının tek ve multiple olma durumuna göre yapılan istatistiksel hesaplama, sestrin 2 düzeyinin gruplar arasında önemli derecede değiştiğini gösterdi ($p<0.05$). Sestrin 2 düzeyi multiple miyom grubunda 2,91957 ng/mL olurken, tekli grupta 1,58220 ng/mL oldu ve multiple miyom grubunun sestrin 2 ortalaması, tekli gruptan önemli derecede yüksek bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Miyom sayısı ve sigara (evet/hayır) kullanıma göre sestrin 2 istatistikleri*

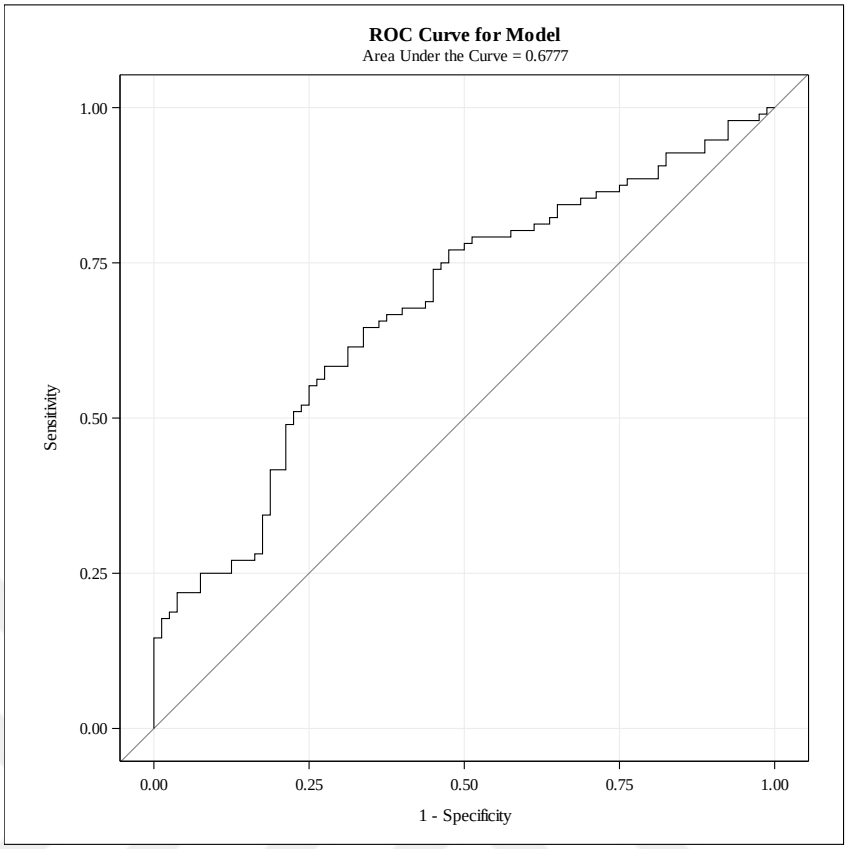
Miyom sayısı	n	Ortalama ng/mL	Standart sapma	Standart hata	%95 Alt sınır	%95 Üst sınır	p değeri
Tek	42	1,58220	1,80584	0,27865	1,0195	2,1449	
Multiple	15	2,91957	2,56954	0,66345	1,4966	4,3425	**p<0.05**
Sigara	n	Ortalama ng/mL	Standart sapma	Standart hata	%95 Alt sınır	%95 Üst sınır	p değeri
Evet	74	1,64032	1,87212	0,21763	1,2066	2,0741	p>0.97
Hayır	102	1,65258	2,33976	0,23167	1,1930	2,1122	

**t testi*

Sestrin 2 verilerine yönelik olarak ROC (receiver operating characteristics) analizinde, AIC'e (Akaiki Information Criteri) göre en iyi cut off değeri medyan tarafından belirlendi. Yapılan analiz sonucunda eğri altında kalan alan % 68, özgüllük % 75, duyarlılık % 42, pozitif prediktif değeri % 66, negatif prediktif değeri % 60, pozitif olabilirlik oranı 1.68, negatif olabilirlik oranı 0.65, % 95 güven sınırları 64-80 olarak hesaplandı (Tablo 4 ve Şekil 8).

Tablo 4. Sestrin 2 yönünden yapılan ROC analiz sonuçları

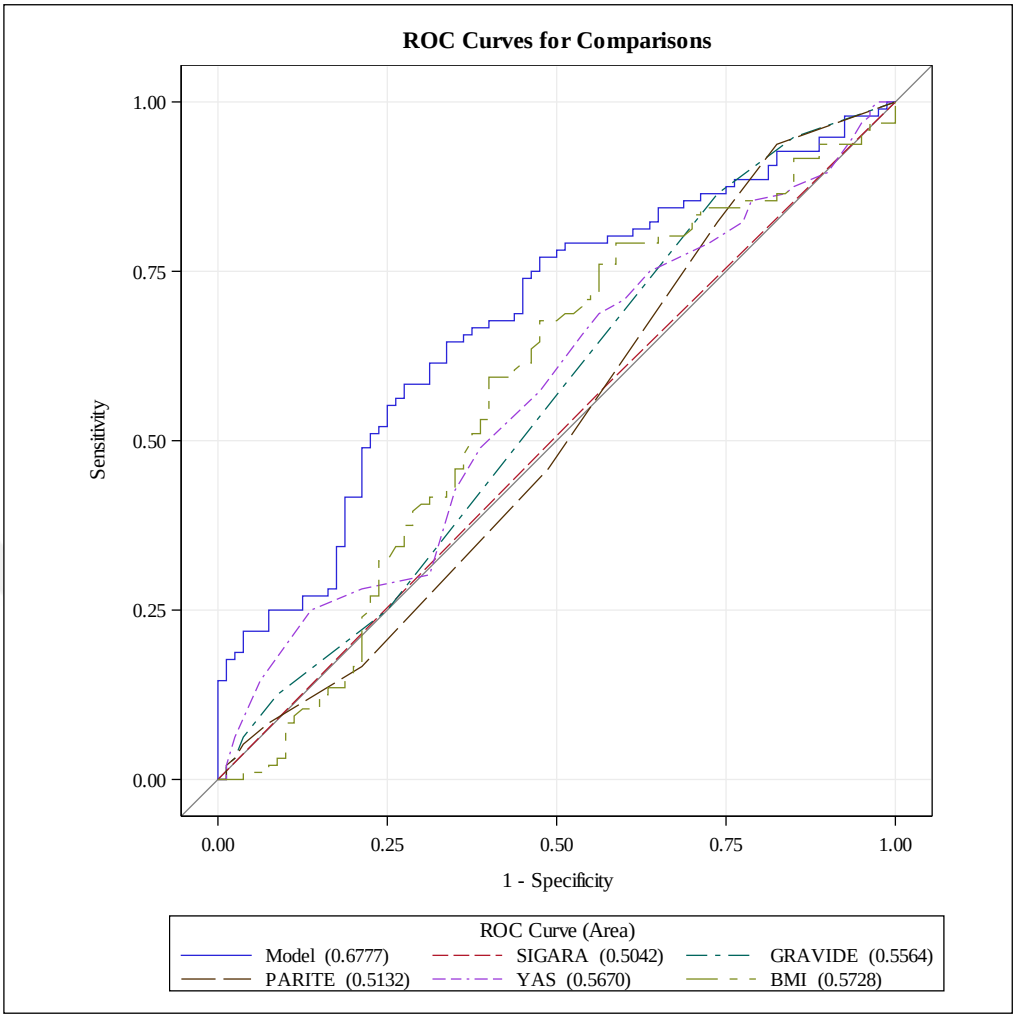
Eğri altında kalan alan	% 68
Önemlilik düzeyi	0.0084
Özgüllük	75
Duyarlılık	42
Pozitif prediktif değeri	66
Negatif prediktife değeri	60
Pozitif olabilirlik oranı	1.68
Negatif olabilirlik oranı	0.65
% 95 CI	64-80



Şekil 8. Sestrin 2 için oluşturulan ROC (receiver operating characteristics) eğrisi

Her bir parametrenin de ayrı ayrı olarak grafiğe yansıtılması durumunda elde edilen receiver operating characteristics eğrisi Şekil 9'da verildi. Genel olarak model için eğri altında kalan alan % 68 iken, parite için eğri altında kalan alan % 51,32, sigara için % 50.42, yaş için % 56.70, gravida için % 55.64, VKİ için % 57.28 oranında oldu.

Özet olarak gerek model düzeyinde gerekse her bir parite için ROC eğrisi altında kalan alanlar yaklaşık % 50-70 arasında bulundu.



Şekil 9. Sestrin 2 için oluşturulan modelin geneline ve parametrelere göre receiver operating characteristics eğrileri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre serum sestrin 2 protein düzeyleri yaklaşık olarak kontrol grubunda 1.10 ng/mL, miyom grubunda 1.94 ng/mL, polip grubunda 1.91 ng/mL oldu, gruplar arasındaki fark istatistiki anlamda önemli çıktı ($p<0.05$).

Miyom ve polip grubuna ait sestrin 2 düzeylerinin, kontrol grubundan önemli derecede yüksek olduğu sonucuna varıldı.

Endometrial poliplerin kesin nedeni bilinmemektedir. Histopatolojik yapılan araştırmalar sonucunda özellikle genetik, inflamatuar, hormonal ve iyatrojenik faktörlerin kökenlerinde rol oynadığı düşünülmektedir (4). Her yaş grubunda bulunabilmekle birlikte en sık görüldüğü yaş aralığı 40-49 yaş aralığıdır (21). Bizim çalışmamızda endometrial polipli hastaların yaş ortalaması literatüre uygun olarak 43 çıktı.

Tıpkı endometrial poliplerde olduğu gibi uterin leiomyomların da patofizyolojisi net değildir. Oksidatif stresin ve inflamasyonun fibroid oluşumunda rol oynadığı yapılan araştırmalarla desteklenmiştir (6,7). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1989-1993 yılları arasında 95.000'den fazla kadınla yapılan bir çalışmada; yılda her 1000 kadından 9.2 'snde görüldüğü ve 25-29 yaş aralığında 3.3, 30-34 arasında 6.8, 35-39 arasında 10.3, 40-44 arasında 16.0 oranlarında görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da uterin leiomyom tanısı alan hastaların yaş ortalaması literatüre uygun olarak 42 geldi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 37 geldi. Endometrial polip ve uterin leiomyom tanısı alan hastalarının yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek geldi. Artan yaşla birlikte kronik böbrek hastalıkları, metabolik hastalıklar, kronik kalp hastalıkları gibi kronik hastalıkların görülme ihtimali de arttığı için (171) ve kontrol grubu hastalarında bilinen kronik hastalık olması dışlama kriteri olduğu için yaş ortalaması düşük bulunmuş olabilir. Artan yaşla özellikle 50 yaşından sonra oksidatif stresin arttığı belirtilmiş ancak sestrin 2 düzeyinin yaşla anlamlı ilişkisi olmadığı çalışmalarla desteklenmiştir. Ülkemizde 31 leiomyom hastası ve 30 kontrol hastasının serum sestrin 2 düzeylerine bakıldığı çalışmada, sestrin 2 düzeyinin yaşla ilişkisinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır (172). Yapılan bir başka çalışmada açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda sestrin 2 düzeyine bakılmış ve sestrin 2 düzeyleri ile yaş arasında istatiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ve açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar arasında gravida, parite ile sestrin 2 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamış ancak tüm katılımcılara bakıldığında gravida ve sestrin 2 düzeyi arasında pozitif korelasyon, parite ve sestrin 2 düzeyi arasında negatif düşük ilişki olduğu belirtilmiştir (173).

Bizim çalışmamız sonuçlarında yaş ile sestrin 2 düzeyi arasında benzer şekilde istatiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. Gruplar arasında gravida ve parite açısından da anlamlı farklılık görülmedi. Çalışmamızda gravida ve parite ile sestrin 2 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Obezite, oksidatif stres ve inflamasyonun oluşmasına neden olan kronik, düşük dereceli bir inflamatuar durumdur (174). Vücut kitle indeksi ile orantılı olarak obez bireylerde oksidatif stresin biyolojik ürünleri daha yüksek çıkmıştır (175). Bizim çalışmamızda endometrial polip tanısı alan hastalarda ortalama vücut kitle indeksi 27 $kg/m^{2,}$ uterin leiomyom tanısı alan hastalarda ortalama vücut kitle indeksi 27 kg/m^2 ve kontrol grubunda 26 kg/m^2 geldi ve gruplar arası anlamlı fark yoktu. Bu durumda bu parametrenin, oksidatif stresin bir belirteci olan sestrin 2 sonuçlarını etkileme ihtimali en aza indirgediği düşünülebilir. Bununla birlikte yapılan çalışmalar (172,173) ve bizim çalışmamız sonucunda sestrin 2 düzeyi ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sigara kullanımı ile fibroid oluşma riski araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Bazı çalışmalar sigara kullanımı ile fibroid gelişmesi arasında ters bir ilişki olduğunu gösterirken (176,177), bazı çalışmalar ise sigara kullanımın fibroid oluşma riskini artırdığını belirtmiştir. (178,179). İki kohort çalışmasında ise bunun miyom riskiyle ilişkili olmadığını gösterilmiştir (109,180). Bizim çalışmamızda sigara kullanımında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ve sigara kullanımı ile sestrin 2 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Serbest radikallerin ve türevlerinin, karsinogenez de dahil olmak üzere birçok patolojik durumda ortak paydada yer aldığı belirtilmektedir (9). Oksidatif stresin ve tümörün, artan oksidan üretiminden mi yoksa antioksidan savunma sistemindeki bir başarısızlıktan mı kaynaklandığı net olmasa da (10) antioksidan savunma mekanizmalarındaki bozukluğun bu tür durumlarda kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (11). Sestrinler stres koşulları (DNA hasarı, hipoksi, açlık, radyasyon vb.) altındaki hücrelerde regülasyonu artan ve uyarıldıklarında hücreleri genotoksik ve oksidatif streslere karşı koruyan düzenleyici proteinlerdir (165). Hipoksi ve oksidatif stres durumlarında sestrin 2 ekspresyonundaki artışın hücre içindeki reaktif oksijen türlerini azaltarak hücreyi iskemiye ve oksidatif strese karşı

koruduğu gösterilmektedir (181). 2023 yılında yayınlanan bir çalışmada; giderek artan sayıda kanıtın, oksidatif stresin uterin leiomyom gelişiminde etkisi olduğunu belirtilerek, oksidatif stres ve miyomlar arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılmasıyla bu ilişkiye özel olarak tasarlanmış çeşitli tanısal ve terapötik çıkarımlar oluşturulacağı öne sürülmüştür (182).

Sağlıklı insan hücrelerinde sestrin ekspresyon seviyeleri düşüktür; ancak DNA hasarı, hipoksi ve oksidatif stres gibi stresli koşullar altında hücresel düzeyleri artar ve metabolik homeostazın düzenlenmesinde rol oynarlar (166,183). Sestrinler, indüklenmelerinin ardından hücreleri genotoksik ve oksidatif strese karşı korur ve bu nedenle stresle indüklenebilir metabolik düzenleyiciler olarak da adlandırılırlar. Sestrin 2, reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu ve birikimini engellediğinden oksidatif DNA hasarını ve mutajenizi inhibe eder (184) ve böylece nörodejenerasyona karşı koruma sağlar. Ayrıca mTORC1 aktivasyonunu bloke ederek de ROT birikimini azaltır ve oksidatif hasara karşı koruma sağlar (48,185).

Kardiovasküler, solunum, nörodejeneratif ve metabolik hastalıklar için sestrin 2'nin, klinik olarak büyük öneme sahip olduğu belirtilmiştir (186,187). Human Protein Atlas (HPA) bilgilerine göre, sestrin 2 sitozolde lokalize olmakta, yaygın görülen bir beyin tümörü gliomada yüksek ekspresyon göstermektedir ve sestrin 2 ekspresyonunun kötü prognozla pozitif ilişkili olduğu, dolayısıyla sestrin 2'nin prognostik gen olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır (17). Hipoksik beyin hasarı, miyokardiyal iskemi gibi hipoksi ilişkili hastalıklarda Sestrin2'nin terapötik bir hedef olabileceği belirtilmiştir (170).

2006 yılında 103 kişinin katıldığı bir çalışmada; endometrial polip, uterin leiomyom, endometrial hiperplazi ve endometrial kanser hastalarında antioksidan savunma mekanizmalarındaki dengenin bozulduğu belirtilmiştir (11). Bu çalışmada incelenen tüm hasta gruplarının plazmalarında, süperoksit anyon radikallerine karşı önemli bir savuma mekanizmada yer alan süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri sağlıklı kişilere göre daha düşük bulunmuştur ve bu durumun bireyleri oksidatif strese karşı daha savunmasız hale getirdiği düşünülmektedir. Yine aynı çalışmada glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin sadece endometrial polip grubunda anlamlı derecede artış gösterdiği, endometrial hiperplazi ve adenokarsinom grubunda düşük

bulunduğu belirtilerek bu zıt sonuçlar ile farklı jinekolojik patolojilerde farklı antioksidan savunma yolaklarının görev alabileceğine işaret edilmiştir.

2021 yılında yayınlanan sistematik derlemede sestrin 2'nin tümörlerin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı ve umut verici bir teşhis ve tedavi hedefi olacağı belirtilmiştir (188).

Kabakci ve arkadaşları tarafından yapılan, 31 uterin leiomyom tanılı hasta ile 30 sağlıklı kadının katıldığı çalışmada serum sestrin 2 değerlerinin miyom grubunda anlamlı derecede yüksek çıktığı belirtilmiş ve sestrin 2 değerleri ile yaş, vücut kitle indeksi ve miyom hacmi ile arasında ilişkiler istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (172). Biz bu sonuçlara ek olarak miyom sayısı (tek veya birden fazla) ile serum sestrin 2 değerinin ilişkili olduğunu, birden fazla miyomu olan hastalarda sestrin 2 değerinin arttığını gördük.

Sestrin ile uterusun malign ve benign tümörleri arasındaki ilişkiyi belirten çalışma bulunmamaktadır. Ancak 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada doku örneklerinde yüksek sestrin 2 ekspresyonu endometrial kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilirken, sestrin 2'nin yıkılması endometrial kanser hücrelerinin çoğalmasına ve migrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (15). Wei ve arkadaşlarının kolorektal kanser çalışmasında, sestrin 2'nin mTORC1 üzerinden AMPK/mTORC yolu aktivasyonuyla tümör hücresinin büyümesini baskıladığını göstermiştir (189). Ro ve arkadaşları kolorektal karsinojenezin, sestrin 2 yıkımı ile hızlandırıldığını belirtilmiştir (190). Liang ve arkadaşları, sestrin 2'nin mesane kanserinde aşağı doğru regülasyon gösterdiği ve sestrin 2'nin mitojenle aktifleşen protein kinaz 8'e (MAPK8) bağımlı transkripsiyon yoluyla uyarılmasının, mesane kanser hücresinin büyümesinin baskılandığını göstermiştir (191). Chen ve arkadaşları, küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sestin 2 ekspresyonunun sağkalım ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (192). Ayrıca hem skuamöz hücreli deri karsinomda hem de melanomda yüksek sestrin 2 ekspresyonu bildirmiştir (193). Bu sonuçlara zıt olarak sestrin 2 ekspresyonun belirli koşullar altında kanser hücrelerinin yaşamlarını sürdürebilmeleri için gerekli olduğu belirtilmiştir (172). Sestrin 2'nin onkogenik bir rol oynadığı, sestrin 2'nin yıkılmasının akciğer kanseri hücrelerinin aşağı yönde regülasyonuna yol açtığı ve bunun sonucunda tümör hücrelerinin çoğalmalarının

yavaşlamasına neden olduğunu gösterilmiştir (194). Sestrin 2'nin yukarı yönde regülasyonunun, glutamin tüketen akciğer kanseri hücrelerinde hücre sağkalımını arttırdığı, aralarında pozitif feedback olduğu gösterilmiştir (195). Son yıllarda yayınlan bir çalışmada ise sestrin 2'nin çeşitli kanser türlerindeki rolüne ilişkin tutarsız ve tartışmalı sonuçlarına vurgu yapılarak sestrin 2'nin kemoterapi için yeni bir hedef olabileceği öne sürülmüştür (18).

Sestrin 2 ekspresyonu ile tümör ilerlemesi arasındaki ilişkiye ilişkin çelişkili raporlar, ilişkinin henüz bilinmeyen belirli koşullara bağlı olduğunu ve bunun gelecekteki daha ayrıntılı çalışmalarla açıklanabileceğini göstermektedir (172).

Bizim çalışmamızda ve literatür taraması sonucu elde edilen diğer birçok hastalıkta, oksidatif stresin bir belirteci olan sestrin 2'nin önemli bir değer taşıdığı görülmektedir. Çalışmamızın sonucu endometrial polip ve uterin leiomyom gibi oldukça sık görülen hastalıklarda da sestrin 2'nin patofizyolojide yer alabileceği ve erken tanıda değerinin olabileceği desteklendi. Ayrıca bu hastalıkların tedavi yöntemlerine katkı sağlamak için yapılacak diğer çalışmalara ışık tutulmaya çalışıldı.

6. SONUÇ

Çalışmamızda sestrin 2 düzeyi endometrial polip ve uterin leiomyom tanısı alan hastalarda istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca miyom grubu içerisinde yapılan değerlendirmede, multiple miyom grubunun sestrin 2 düzeyinin, tekli miyom grubundakinden önemli derecede yüksek olduğu sonucuna varıldı. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre sestrin 2 çeşitli tümörlerin patofizyolojisinde temel rol oynamakta olup, tanı ve tedavi yönünden ümit verici bir özelliğe sahiptir.

Uterin leiomyomlar ve endometrial polipler çok yaygın görülen patolojiler olmasına rağmen patofizyolojileri net olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte bu hastalıkların gelişimini tahmin etmede kullanılan bir marker mevcut değildir ve bu yüzden primer koruma mümkün değildir. Çalışmamız sonucu sestrin 2'nin uterin leiomyomların ve endometrial poliplerin erken tanısında bir marker olarak kullanılabileceği desteklenmiştir. Ancak bu konuda yapılan çalışma sayısı kısıtlı ve sestrin 2 ekspresyonun kanser gibi bazı hastalıklarda sonuçları iki yönlü olduğundan, ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. Vol. 7, SAGE Open Medicine. SAGE Publications Ltd; 2019.

2. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and Management of Endometrial Polyps: A Critical Review of the Literature. J Minim Invasive Gynecol. 2011 Sep;18(5):569–81.

3. Shokeir TA, Shalan HM, El- Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2004 Apr 11;30(2):84–9.

4. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(1):5–22.

5. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jan;188(1):100–7.

6. Protic O, Toti P, Islam MS, Occhini R, Giannubilo SR, Catherino WH, et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. Cell Tissue Res. 2016 May 27;364(2):415–27.

7. Santulli P, Borghese B, Lemaréchal H, Leconte M, Millischer AE, Batteux F, et al. Increased Serum Oxidative Stress Markers in Women with Uterine Leiomyoma. PLoS One. 2013 Aug 9;8(8):e72069.

8. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2015 Oct 25;6(3).

9. Maeda H, Akaike T. Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer. Biochemistry (Mosc). 1998 Jul;63(7):854–65.

10. Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J, Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer. FEBS Lett. 1995 Jan 16;358(1):1–3.

11. PEJIC S, KASAPOVIC J, TODOROVIC A, STOJILJKOVIC V, PAJOVIC SB. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of patients with uterine myoma, endometrial polypus, hyperplastic and malignant endometrium. Biol Res. 2006;39(4).

12. Gong L, Wang Z, Wang Z, Zhang Z. Sestrin2 as a Potential Target for Regulating Metabolic-Related Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:751020.

13. Yang JH, Kim KM, Kim MG, Seo KH, Han JY, Ka SO, et al. Role of sestrin2 in the regulation of proinflammatory signaling in macrophages. Free Radic Biol Med. 2015 Jan;78:156–67.

14. Yi L, Li F, Yong Y, Jianting D, Liting Z, Xuansheng H, et al. Upregulation of sestrin-2 expression protects against endothelial toxicity of angiotensin II. Cell Biol Toxicol. 2014 Jun 18;30(3):147–56.

15. Shin J, Bae J, Park S, Kang HG, Shin SM, Won G, et al. mTOR-Dependent Role of Sestrin2 in Regulating Tumor Progression of Human Endometrial Cancer. Cancers (Basel). 2020 Sep 4;12(9):2515.

16. Lu C, Jiang Y, Xu W, Bao X. Sestrin2: multifaceted functions, molecular basis, and its implications in liver diseases. Cell Death Dis. 2023 Feb 25;14(2):160.

17. Xu L, Liu Z, Wang H, Lu J, Xu J, Meng Y, et al. SESN2 Could Be a Potential Marker for Diagnosis and Prognosis in Glioma. Genes (Basel). 2023 Mar 12;14(3):701.

18. Ala M. Sestrin2 in cancer: a foe or a friend? Biomark Res. 2022 May 8;10(1):29.

19. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. Am J Surg Pathol. 2004 Aug;28(8):1057–62.

20. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. 2011;18(5):569–81.

21. Hamani Y, Eldar I, Sela HY, Voss E, Haimov-Kochman R. The clinical significance of small endometrial polyps. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2013 Oct;170(2):497–500.

22. PETERSON WF, NOVAK ER. Endometrial polyps. Obstetrics and gynecology. 1956 Jul;8(1):40–9.

23. Mansour T, Chowdhury YS. Endometrial Polyp. 2023.

24. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. Cancer Res. 1996 Apr 15;56(8):1917–21.

25. Pal L, Niklaus AL, Kim M, Pollack S, Santoro N. Heterogeneity in endometrial expression of aromatase in polyp-bearing uteri. Hum Reprod. 2008 Jan;23(1):80–4.

26. Maia H, Pimentel K, Silva TMC, Freitas LAR, Zausner B, Athayde C, et al. Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle. Gynecol Endocrinol. 2006 Apr;22(4):219–24.

27. Nogueira AA, Sant'Ana de Almeida EC, Poli Neto OB, Zambelli Ramalho LN, Rosa e Silva JC, Candido dos Reis FJ. Immunohistochemical expression of p63 in endometrial polyps: evidence that a basal cell immunophenotype is maintained. Menopause. 2006;13(5):826–30.

28. Dal Cin P, Vanni R, Marras S, Moerman P, Kools P, Andria M, et al. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. Cancer Res. 1995 Apr 1;55(7):1565–8.

29. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z, et al. The management of polyps in female reproductive organs. Int J Surg. 2017 Jul;43:7–16.

30. McLennan CE, Rydell AH. Extent of endometrial shedding during normal menstruation. Obstetrics and gynecology. 1965 Nov;26(5):605–21.

31. Altaner S, Gucer F, Tokatli F, Guresci S, Ozdemir C, Puyan FO, et al. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Tamoxifen-Associated Endometrial Polyps: Comparison with Postmenopausal Polyps. Oncol Res Treat. 2006;29(8–9):376–80.

32. Banas T, Pitynski K, Mikos M, Cielecka-Kuszyk J. Endometrial Polyps and Benign Endometrial Hyperplasia Have Increased Prevalence of DNA Fragmentation Factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) Together With the Antiapoptotic B-Cell Lymphoma (Bcl-2) Protein Compared With Normal Human Endometria. International Journal of Gynecological Pathology. 2018 Sep;37(5):431–40.

33. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):102–8.

34. Annan JJ, Aquilina J, Ball E. The management of endometrial polyps in the 21st century. The Obstetrician & Gynaecologist. 2012 Jan 26;14(1):33–8.

35. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J, et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 May;260:70–7.

36. Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Wanderley M da S, Pereira MG. Factors Associated with Malignancy in Hysteroscopically Resected Endometrial Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(5):777–85.

37. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Ford LG, et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). Am J Obstet Gynecol. 2011 Dec;205(6):535.e1-5.

38. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. Gynecol Oncol. 2004 Aug;94(2):256–66.

39. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, Mollamahmutoglu L. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2009 Apr;91(4):1056–60.

40. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. Maturitas. 2005 Mar 14;50(3):231–6.

41. Hassa H, Tekin B, Senses T, Kaya M, Karatas A. Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology? Am J Obstet Gynecol. 2006 Mar;194(3):718–21.

42. Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. Maturitas. 2007 Feb;56(2):190–7.

43. La Torre R, De Felice C, De Angelis C, Coacci F, Mastrone M, Cosmi E V. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps: a comparison with two dimensional and three dimensional contrast sonography. Clin Exp Obstet Gynecol. 1999;26(3–4):171–3.

44. Nogueira AA, Reis FJC Dos, Silva JCRE, Netto OBP, Barbosa H de F. Endometrial Polyps: A Review. J Gynecol Surg. 2007 Sep;23(3):111–6.

45. Fadl SA, Sabry AS, Hippe DS, Al-Obaidli A, Yousef RR, Dubinsky TJ. Diagnosing Polyps on Transvaginal Sonography. Ultrasound Q. 2018 Dec;34(4):272–7.

46. Grossman J, Ricci ZJ, Rozenblit A, Freeman K, Mazzariol F, Stein MW. Efficacy of Contrast-Enhanced CT in Assessing the Endometrium. American Journal of Roentgenology. 2008 Sep;191(3):664–9.

47. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-Year Regression Rate, and Clinical Significance of Asymptomatic Endometrial Polyps: Cross-sectional Study. J Minim Invasive Gynecol. 2009 Jul;16(4):465–71.

48. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics and gynecology. 2010 Nov;116(5):1197–205.

49. Abdollahi Fard S, Mostafa Gharabaghi P, Montazeri F, Mashrabi O. Hysteroscopy as a minimally invasive surgery, a good substitute for invasive gynecological procedures. Iran J Reprod Med. 2012 Jul;10(4):377–82.

50. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jørgensen H, Langebrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2007 Mar;14(2):189–94.

51. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. Arch Gynecol Obstet. 2008 May 13;277(5):395–9.

52. Vercellini P, Trespidi L, Bramante T, Panazza S, Mauro F, Crosignani PG. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic endometrial resection. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1994 Jun 13;45(3):235–9.

53. Meresman GF, Augé L, Barañao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. Fertil Steril. 2002 Jun;77(6):1141–7.

54. Al-Jefout M, Black K, Schulke L, Berbic M, Luscombe G, Tokushige N, et al. Novel finding of high density of activated mast cells in endometrial polyps. Fertil Steril. 2009 Sep;92(3):1104–6.

55. Chan S, Tam W, Yeo W, Yu M, Ng D, Wong A, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen- treated women. BJOG. 2007 Dec 8;114(12):1510–5.

56. Serden SP, Brooks PG. Treatment of abnormal uterine bleeding with the gynecologic resectoscope. J Reprod Med. 1991 Oct;36(10):697–9.

57. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jan;188(1):100–7.

58. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000 Mar;79(3):202–7.

59. Marshall L. Variation in the Incidence of Uterine Leiomyoma Among Premenopausal Women by Age and Race. Obstetrics & Gynecology. 1997 Dec;90(6):967–73.

60. Wu X, Serna VA, Thomas J, Qiang W, Blumenfeld ML, Kurita T. Subtype-Specific Tumor-Associated Fibroblasts Contribute to the Pathogenesis of Uterine Leiomyoma. Cancer Res. 2017 Dec 15;77(24):6891–901.

61. Holdsworth-Carson SJ, Zaitseva M, Vollenhoven BJ, Rogers PAW. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues. Mol Hum Reprod. 2014 Mar;20(3):250–9.

62. Bulun SE. Uterine Fibroids. New England Journal of Medicine. 2013 Oct 3;369(14):1344–55.

63. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Dec 16;105(50):19887–92.

64. Mehine M, Kaasinen E, Mäkinen N, Katainen R, Kämpjärvi K, Pitkänen E, et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. N Engl J Med. 2013 Jul 4;369(1):43–53.

65. Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. Science. 2011 Oct 14;334(6053):252–5.

66. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, Middelton LA, Aittomäki K, Tomlinson I, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. Fam Cancer. 2014 Dec;13(4):637–44.

67. Mehine M, Mäkinen N, Heinonen HR, Aaltonen LA, Vahteristo P. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. Fertil Steril. 2014 Sep;102(3):621–9.

68. Kämpjärvi K, Mäkinen N, Mehine M, Välipakka S, Uimari O, Pitkänen E, et al. MED12 mutations and FH inactivation are mutually exclusive in uterine leiomyomas. Br J Cancer. 2016 Jun 14;114(12):1405–11.

69. Mehine M, Kaasinen E, Heinonen HR, Mäkinen N, Kämpjärvi K, Sarvilinna N, et al. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Feb 2;113(5):1315–20.

70. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone Is Essential for Maintenance and Growth of Uterine Leiomyoma. Endocrinology. 2010 Jun 1;151(6):2433–42.

71. Bulun SE, Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS, Dyson MT, et al. Uterine Leiomyoma Stem Cells: Linking Progesterone to Growth. Semin Reprod Med. 2015 Sep;33(5):357–65.

72. Hoekstra A V, Sefton EC, Berry E, Lu Z, Hardt J, Marsh E, et al. Progestins activate the AKT pathway in leiomyoma cells and promote survival. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1768–74.

73. Stewart EA, Austin DJ, Jain P, Penglase MD, Nowak RA. RU486 suppresses prolactin production in explant cultures of leiomyoma and myometrium. Fertil Steril. 1996 Jun;65(6):1119–24.

74. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecol. 1993 Jul;169(1):78–85.

75. Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, et al. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Jun;80(6):1876–81.

76. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T, Inoue M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1752–6.

77. Kasai T, Shozu M, Murakami K, Segawa T, Shinohara K, Nomura K, et al. Increased expression of type I 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase enhances in situ production of estradiol in uterine leiomyoma. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov;89(11):5661–8.

78. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Mar;78(3):736–43.

79. Folkerd EJ, Newton CJ, Davidson K, Anderson MC, James VH. Aromatase activity in uterine leiomyomata. J Steroid Biochem. 1984 May;20(5):1195–200.

80. Stewart E. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. Hum Reprod Update. 1996 Jul 1;2(4):295–306.

81. Stewart EA, Nowak RA. New concepts in the treatment of uterine leiomyomas. Obstetrics and gynecology. 1998 Oct;92(4 Pt 1):624–7.

82. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. Am J Epidemiol. 2001 Jan 1;153(1):11–9.

83. Stewart EA, Friedman AJ, Peck K, Nowak RA. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Sep;79(3):900–6.

84. Dou Q, Zhao Y, Tarnuzzer RW, Rong H, Williams RS, Schultz GS, et al. Suppression of transforming growth factor-beta (TGF beta) and TGF beta receptor messenger ribonucleic acid and protein expression in leiomyomata in women receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Sep;81(9):3222–30.

85. Chegini N, Tang XM, Ma C. Regulation of transforming growth factor-beta1 expression by granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Nov;84(11):4138–43.

86. Kothapalli R, Buyuksal I, Wu SQ, Chegini N, Tabibzadeh S. Detection of ebaf, a novel human gene of the transforming growth factor beta superfamily association of gene expression with endometrial bleeding. J Clin Invest. 1997 May 15;99(10):2342–50.

87. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. Obstetrics and gynecology. 1993 Nov;82(5):736–40.

88. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2018 Dec 10;143(3):393–408.

89. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Jan;46:3–11.

90. Whiteman MK, Kuklina E, Jamieson DJ, Hillis SD, Marchbanks PA. Inpatient hospitalization for gynecologic disorders in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2010 Jun;202(6):541.e1-541.e6.

91. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. Am J Epidemiol. 2004 Jan 15;159(2):113–23.

92. Okolo SO, Gentry CC, Perrett CW, Maclean AB. Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features. Human Reproduction. 2005 Aug 1;20(8):2321–4.

93. Styer AK, Rueda BR. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:3–12.

94. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk Factors for Uterine Fibroids among Women Undergoing Tubal Sterilization. Am J Epidemiol. 2001 Jan 1;153(1):20–6.

95. Sato F, Mori M, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Familial Aggregation of Uterine Myomas in Japanese Women. J Epidemiol. 2002;12(3):249–53.

96. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, Olshan AF, Fielding JR, Hartmann KE, et al. Pregnancy-related fibroid reduction. Fertil Steril. 2010 Nov;94(6):2421–3.

97. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer SA. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 2010 Dec;94(7):2703–7.

98. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 1998 Sep;70(3):432–9.

99. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, et al. Sex Steroid Receptors in Human Myometrium and Fibroids: Changes during the Menstrual Cycle and Gonadotropin-Releasing Hormone Treatment [1]. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Nov;83(11):4092–6.

100. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case--control study. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Sep;103(9):909–14.

101. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. Obstetrics and gynecology. 1992 Mar;79(3):430–3.

102. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. Br J Obstet Gynaecol. 1999 Aug;106(8):857–60.

103. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. Br Med J (Clin Res Ed). 1986 Aug 9;293(6543):359–62.

104. Klip H, van Leeuwen FE, Schats R, Burger CW, OMEGA Project Group. Risk of benign gynaecological diseases and hormonal disorders according to responsiveness to ovarian stimulation in IVF: a follow-up study of 8714 women. Hum Reprod. 2003 Sep;18(9):1951–8.

105. WISE LA, LAUGHLIN-TOMMASO SK. Epidemiology of Uterine Fibroids. Clin Obstet Gynecol. 2016 Mar;59(1):2–24.

106. Ciavattini A, Delli Carpini G, Moriconi L, Clemente N, Orici F, Boschi AC, et al. The association between ultrasound-estimated visceral fat deposition and uterine fibroids: an observational study. Gynecological Endocrinology. 2017 Aug 3;33(8):634–7.

107. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Boggs DA, Rosenberg L. Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. Am J Clin Nutr. 2011 Dec;94(6):1620–31.

108. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. Obstetrics and gynecology. 1999 Sep;94(3):395–8.

109. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. Hum Reprod. 2004 Aug;19(8):1746–54.

110. Fischer NM, Nieuwenhuis TO, Singh B, Yenokyan G, Segars JH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Reduce Uterine Fibroid Incidence in Hypertensive Women. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23;106(2):e650–9.

111. Stewart EA, Borah BJ. Uterine Fibroids and Hypertension: Steps Toward Understanding the Link. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23;106(2):e1039–41.

112. Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA. Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999-2004. Environ Health Perspect. 2010 Jun;118(6):825–32.

113. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. Am J Obstet Gynecol. 2013 Oct;209(4):319.e1-319.e20.

114. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1646–55.

115. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstetrics and gynecology. 2012 Jul;120(1):197–206.

116. Fraser IS, Critchley HOD, Munro MG, Broder M, Writing Group for this Menstrual Agreement Process. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. Fertil Steril. 2007 Mar;87(3):466–76.

117. Stewart EA, Nicholson WK, Bradley L, Borah BJ. The burden of uterine fibroids for African-American women: results of a national survey. J Womens Health (Larchmt). 2013 Oct;22(10):807–16.

118. Wallach EE, Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. Fertil Steril. 1981 Oct;36(4):433–45.

119. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. Obstetrics and gynecology. 2003 Mar;101(3):431–7.

120. Puri K, Famuyide AO, Erwin PJ, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia. Am J Obstet Gynecol. 2014 Jan;210(1):38.e1-7.

121. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. Hum Reprod Update. 1996;2(4):295–306.

122. Fletcher HM, Wharfe G, Williams NP, Gordon-Strachan G, Johnson P. Renal impairment as a complication of uterine fibroids: a retrospective hospital-based study. J Obstet Gynaecol. 2013 May;33(4):394–8.

123. Fletcher H, Wharfe G, Williams NP, Gordon-Strachan G, Pedican M, Brooks A. Venous thromboembolism as a complication of uterine fibroids: a retrospective descriptive study. J Obstet Gynaecol. 2009 Nov;29(8):732–6.

124. Shiota M, Kotani Y, Umemoto M, Tobiume T, Tsuritani M, Shimaoka M, et al. Deep-vein thrombosis is associated with large uterine fibroids. Tohoku J Exp Med. 2011 Jun;224(2):87–9.

125. Rosenfeld H, Byard RW. Lower extremity deep venous thrombosis with fatal pulmonary thromboembolism caused by benign pelvic space-occupying lesions--an overview. J Forensic Sci. 2012 May;57(3):665–8.

126. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Parisi M, Ragni N, Remorgida V. Uterine myomas, dyspareunia, and sexual function. Fertil Steril. 2006 Nov;86(5):1504–10.

127. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. Fertil Steril. 2003 Dec;80(6):1488–94.

128. Laughlin SK, Stewart EA. Uterine leiomyomas: individualizing the approach to a heterogeneous condition. Obstetrics and gynecology. 2011 Feb;117(2 Pt 1):396–403.

129. Moore AR, Rogers FM, Dietrick D, Smith S. Extrapulmonary tuberculosis in pregnancy masquerading as a degenerating leiomyoma. Obstetrics and gynecology. 2008 Feb;111(2 Pt 2):550–2.

130. Mollica G, Pittini L, Minganti E, Perri G, Pansini F. Elective uterine myomectomy in pregnant women. Clin Exp Obstet Gynecol. 1996;23(3):168–72.

131. Sundermann AC, Velez Edwards DR, Bray MJ, Jones SH, Latham SM, Hartmann KE. Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstetrics and gynecology. 2017 Nov;130(5):1065–72.

132. Yoshida M, Koshiyama M, Fujii H, Konishi M. Erythrocytosis and a fibroid. Lancet. 1999 Jul 17;354(9174):216.

133. Ravakhah K, Gover A, Mukunda BN. Humoral hypercalcemia associated with a uterine fibroid. Ann Intern Med. 1999 Apr 20;130(8):702.

134. Cordiano V. Complete remission of hyperprolactinemia and erythrocytosis after hysterectomy for a uterine fibroid in a woman with a previous diagnosis of prolactin-secreting pituitary microadenoma. Ann Hematol. 2005 Mar;84(3):200–2.

135. Jin Y, Pan L, Wang X, Dai Z, Huang H, Guo L, et al. Clinical characteristics of endometrial stromal sarcoma from an academic medical hospital in China. Int J Gynecol Cancer. 2010 Dec;20(9):1535–9.

136. Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, Nishioka Y, Terasawa K, Mori M, et al. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. Oncology. 2004;67(1):33–9.

137. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. Am J Obstet Gynecol. 2002 Mar;186(3):409–15.

138. Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. Obstetrics and gynecology. 1995 Jan;85(1):42–7.

139. Vedantham S, Sterling KM, Goodwin SC, Spies JB, Shlansky-Goldberg R, Worthington-Kirsch RL, et al. I. Uterine fibroid embolization: preprocedure assessment. Tech Vasc Interv Radiol. 2002 Mar;5(1):2–16.

140. Omary RA, Vasireddy S, Chrisman HB, Ryu RK, Pereles FS, Carr JC, et al. The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids. J Vasc Interv Radiol. 2002 Nov;13(11):1149–53.

141. Torkzaban M, Machado P, Gupta I, Hai Y, Forsberg F. Contrast-Enhanced Ultrasound for Monitoring Non-surgical Treatments of Uterine Fibroids: A Systematic Review. Ultrasound Med Biol. 2021 Jan;47(1):3–18.

142. Stoelinga B, Juffermans L, Dooper A, de Lange M, Hehenkamp W, Van den Bosch T, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Uterine Disorders: A Systematic Review. Ultrason Imaging. 2021 Sep;43(5):239–52.

143. Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2018 Apr;109(4):698-707.e1.

144. Laughlin-Tommaso SK, Lu D, Thomas L, Diamond MP, Wallace K, Wegienka G, et al. Short-term quality of life after myomectomy for uterine fibroids from the COMPARE-UF Fibroid Registry. Am J Obstet Gynecol. 2020 Apr;222(4):345.e1-345.e22.

145. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Dec;165(2):156–64.

146. Yao X, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Heien HC, Borah BJ. Medical therapies for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids: a retrospective analysis of a large commercially insured population in the USA. BJOG. 2017 Jan;124(2):322–30.

147. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N, SPECIAL CONTRIBUTORS. The management of uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can. 2015 Feb;37(2):157–78.

148. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. Obstetrics and gynecology. 2021 Jun 1;137(6):e100–15.

149. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 15;4(4):CD000249.

150. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 15;11(11):CD000547.

151. for Healthcare Research A. Management of Uterine Fibroids e [Internet]. Available from: www.ahrq.gov

152. Yoon JK, Han K, Kim MD, Kim GM, Kwon JH, Won JY, et al. Five-year clinical outcomes of uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas: An analysis of risk factors for reintervention. Eur J Radiol. 2018 Dec;109:83–7.

153. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 26;(12):CD005073.

154. Kim HS, Baik JH, Pham LD, Jacobs MA. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. Acad Radiol. 2011 Aug;18(8):970–6.

155. Gorny KR, Woodrum DA, Brown DL, Henrichsen TL, Weaver AL, Amrami KK, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. J Vasc Interv Radiol. 2011 Jun;22(6):857–64.

156. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CMC. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. Obstetrics and gynecology. 2007 Aug;110(2 Pt 1):279–87.

157. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols. Radiology. 2007 Jun;243(3):885–93.

158. Stewart EA, Shuster LT, Rocca WA. Reassessing hysterectomy. Minn Med. 2012 Mar;95(3):36–9.

159. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth C V, Lewin SN, Lu YS, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. Obstetrics and gynecology. 2013 Aug;122(2 Pt 1):233–41.

160. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Roger VL, Melton LJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. Menopause. 2009;16(1):15–23.

161. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology. 2007 Sep 11;69(11):1074–83.

162. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Rocca WA. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. Neuroepidemiology. 2009;33(1):32–40.

163. Melton LJ, Khosla S, Malkasian GD, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. J Bone Miner Res. 2003 May;18(5):900–5.

164. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. Lancet Oncol. 2006 Oct;7(10):821–8.

165. Tsilioni I, Filippidis AS, Kerenidi T, Budanov A V., Zarogiannis SG, Gourgoulianis KI. Sestrin-2 is significantly increased in malignant pleural effusions due to lung cancer and is potentially secreted by pleural mesothelial cells. Clin Biochem. 2016 Jun;49(9):726–8.

166. Lee JH, Budanov AV, Karin M. Sestrins Orchestrate Cellular Metabolism to Attenuate Aging. Cell Metab. 2013 Dec;18(6):792–801.

167. Chen CC, Jeon SM, Bhaskar PT, Nogueira V, Sundararajan D, Tonic I, et al. FoxOs Inhibit mTORC1 and Activate Akt by Inducing the Expression of Sestrin3 and Rictor. Dev Cell. 2010 Apr;18(4):592–604.

168. Budanov A V. Stress-Responsive Sestrins Link p53 with Redox Regulation and Mammalian Target of Rapamycin Signaling. Antioxid Redox Signal. 2011 Sep 15;15(6):1679–90.

169. Wang LX, Zhu XM, Yao YM. Sestrin2: Its Potential Role and Regulatory Mechanism in Host Immune Response in Diseases. Front Immunol. 2019 Dec 4;10.

170. Che X, Chai J, Fang Y, Zhang X, Zu A, Li L, et al. Sestrin2 in hypoxia and hypoxia-related diseases. Redox Report. 2021 Jan 1;26(1):111–6.

171. Sun X, Li X. Editorial: Aging and chronic disease: public health challenge and education reform. Front Public Health. 2023 May 9;11.

172. Kabakci M, Topbas Selcuki NF, Aydin Z, Bagci K, Kaya C, Yalcin Bahat P. Serum sestrin 2 levels in patients with uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol (Lahore). 2022;42(8):3616–20.

173. Toto Ö. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Olan Hastalarda Serum Sestrin Protein Düzeyinin İncelenmesi Dr. Ömer Faruk Toto (Tıpta Uzmanlık Tezi).

174. Naomi R, Teoh SH, Embong H, Balan SS, Othman F, Bahari H, et al. The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Obesity and Its Impact on Cognitive Impairments—A Narrative Review. Antioxidants. 2023 May 10;12(5):1071.

175. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Mägi A, Zilmer M. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. Int J Obes. 2006 Jan 13;30(1):141–6.

176. Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, DeLellis Henderson K, Largent J, Neuhausen S, et al. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. Fertil Steril. 2009 Oct;92(4):1436–46.

177. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu- fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot- medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case- control study. BJOG. 1996 Sep 19;103(9):909–14.

178. Dragomir AD, Schroeder JC, Connolly A, Kupper LL, Hill MC, Olshan AF, et al. Potential Risk Factors Associated With Subtypes of Uterine Leiomyomata. Reproductive Sciences. 2010 Nov 31;17(11):1029–35.

179. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk Factors for Uterine Fibroids among Women Undergoing Tubal Sterilization. Am J Epidemiol. 2001 Jan 1;153(1):20–6.

180. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. Epidemiology. 1998 Sep;9(5):511–7.

181. Budanov A V., Karin M. p53 Target Genes Sestrin1 and Sestrin2 Connect Genotoxic Stress and mTOR Signaling. Cell. 2008 Aug;134(3):451–60.

182. AlAshqar A, Lulseged B, Mason-Otey A, Liang J, Begum UAM, Afrin S, et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Uterine Fibroids: Pathophysiology and Clinical Implications. Antioxidants. 2023 Mar 26;12(4):807.

183. Pasha M, Eid AH, Eid AA, Gorin Y, Munusamy S. Sestrin2 as a Novel Biomarker and Therapeutic Target for Various Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1–10.

184. Budanov A V., Lee JH, Karin M. Stressin' Sestrins take an aging fight. EMBO Mol Med. 2010 Oct 28;2(10):388–400.

185. Kim MJ, Bae SH, Ryu JC, Kwon Y, Oh JH, Kwon J, et al. SESN2/sestrin2 suppresses sepsis by inducing mitophagy and inhibiting NLRP3 activation in macrophages. Autophagy. 2016 Aug 2;12(8):1272–91.

186. Wang(a) J, Tang Y, Zhang J, Wang(b) J, Xiao M, Lu G, et al. Cardiac SIRT1 ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting sestrin 2. Redox Biol. 2022 Jun;52:102310.

187. Gao A, Li F, Zhou Q, Chen L. Sestrin2 as a potential therapeutic target for cardiovascular diseases. Pharmacol Res. 2020 Sep;159:104990.

188. Qu J, Luo M, Zhang J, Han F, Hou N, Pan R, et al. A paradoxical role for sestrin 2 protein in tumor suppression and tumorigenesis. Cancer Cell Int. 2021 Nov 16;21(1):606.

189. Wei JL, Fang M, Fu ZX, Zhang S, Guo JB, Wang R, et al. Sestrin 2 suppresses cells proliferation through AMPK/mTORC1 pathway activation in colorectal cancer. Oncotarget. 2017 Jul 25;8(30):49318–28.

190. Ro SH, Xue X, Ramakrishnan SK, Cho CS, Namkoong S, Jang I, et al. Tumor suppressive role of sestrin2 during colitis and colon carcinogenesis. Elife. 2016 Feb 25;5.

191. Liang Y, Zhu J, Huang H, Xiang D, Li Y, Zhang D, et al. SESN2/sestrin 2 induction-mediated autophagy and inhibitory effect of isorhapontigenin (ISO) on human bladder cancers. Autophagy. 2016 Aug 2;12(8):1229–39.

192. Chen KB, Xuan Y, Shi WJ, Chi F, Xing R, Zeng YC. Sestrin2 expression is a favorable prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. Am J Transl Res. 2016;8(4):1903–9.

193. Zhao B, Shah P, Budanov A V., Qiang L, Ming M, Aplin A, et al. Sestrin2 Protein Positively Regulates AKT Enzyme Signaling and Survival in Human Squamous Cell Carcinoma and Melanoma Cells. Journal of Biological Chemistry. 2014 Dec;289(52):35806–14.

194. Chae HS, Gil M, Saha SK, Kwak HJ, Park HW, Vellingiri B, et al. Sestrin2 Expression Has Regulatory Properties and Prognostic Value in Lung Cancer. J Pers Med. 2020 Sep 1;10(3):109.

195. Byun JK, Choi YK, Kim JH, Jeong JY, Jeon HJ, Kim MK, et al. A Positive Feedback Loop between Sestrin2 and mTORC2 Is Required for the Survival of Glutamine-Depleted Lung Cancer Cells. Cell Rep. 2017 Jul;20(3):586–99.