

D vitamini eksikliği uterin fibroid gelişimi için predispozan bir faktör olabilir mi?

COULD VITAMIN D DEFICIENCY BE A PREDISPOSING FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF UTERINE FIBROIDS?

 Sefa KURT,  Samican ÖZMEN,  Selim KANDEMİR,  Hikmet Tunç TİMUR,  Murat CELİLOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Çalışmadaki amacımız, kadınlarda düşük serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin, uterin leiomyom görülme sıklığı ile ilişkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında, Ocak 2017 - Aralık 2019 tarihleri arasında, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran kadınların medikal kayıtları incelendi. Çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan, uterin leiomyom saptanan olgular ile sağlıklı kontrol grubu olguların serum 25 - hidroksivitamin D düzeyleri karşılaştırıldı. 20 ng/mL ve üzeri ölçümler normal düzey kabul edilirken, 20 ng/mL altı düzeyler subklinik vitamin D eksikliği olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma kriterlerini karşılayan 111 uterin leiomyomlu olgu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 111 olgunun serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri karşılaştırıldı. Gruplar yaş, vücut kitle indeksi, abortus ve parite açısından benzerdi. Her iki grubun ortalama yaşı 41,90±7,00 olarak saptandı. Leiomyom grubunda ortalama serum 25 - hidroksivitamin D düzeyleri 17,80±10,90 ng/mL, kontrol grubunda ise 20,86±10,20 ng/mL olarak ölçüldü. Leiomyom boyutları dikkate alınarak olgular küçük boyutlu leiomyomlar (<150 cm³, 67 olgu) ve büyük boyutlu leiomyomlar (≥150 cm³, 44 olgu) olarak iki gruba ayrıldı. Büyük boyutlu leiomyomlarda ortalama serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri (16,73±10,11ng/mL) daha düşük saptanırken, küçük boyutlu leiomyomlarda (18,81±11,36 ng/mL) daha yüksek saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Çalışma popülasyonumuzda, leiomyomlu olguların serum 25 - hidroksivitamin D düzeylerinin, kontrol grubu sağlıklı kadınlara göre, daha düşük seviyelerde olduğunu saptadık. Bu fark istatistiksel olarak önemli olmasa da literatürde yer alan birçok çalışmanın bulgularıyla uyumludur. Düşük serum 25 - hidroksivitamin D düzeylerinin uterin leiomyom gelişimine predispozan bir faktör olduğunu söylemek için daha fazla olguya sahip yeni çalışmalar gereklidir.

Anahtar Sözcükler: uterin leiomyom, vitamin D, ultrasonografi

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to determine the relationship between low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and uterine fibroids in women.

Materials and Methods: Medical records of women, who visited the outpatient clinic of the department of obstetrics and gynecology between January 2017 and December 2019, were examined. Records of cases, who met the inclusion criteria,

Hikmet Tunç TİMUR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
İzmir

 <https://orcid.org/0000-0002-1250-8579>

were analysed. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of cases with uterine fibroids and healthy controls were compared. Measurements of 20 ng/mL and above were considered normal, while concentrations lower than 20 ng/mL were considered as vitamin D deficiency.

Results: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of 111 cases of uterine fibroids and 111 controls were compared. Groups were similar regarding the sociodemographic characteristics, age, body mass index and parity. The mean age was 41.9±7.00 years for both groups. The mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration was 17.80±10.90 ng/mL in the leiomyoma group and 20.86±10.20 in the control group. The leiomyoma group was divided into two groups: small-sized leiomyomas (<150 cm³, 67 cases) and large-sized leiomyomas (≥150 cm³, 44 cases). Mean serum 25-hydroxyvitamin D levels were lower in cases with large-sized leiomyomas (16.73±10.11 ng/mL), while higher in patients with small-sized leiomyomas (18.81±11.36ng/mL). The difference was not statistically significant.

Conclusion: Serum 25-hydroxyvitamin D levels of patients with uterine leiomyomas were lower than the control group in our study. Although this difference is not statistically significant, it is consistent with the findings of many previous studies. Further studies with more cases are needed to conclude that vitamin D deficiency is a predisposing factor for uterine leiomyoma development.

Keywords: uterine fibroids, vitamin D, ultrasonography.

Uterin leiomyomlar (UL) myometriyumun fibroblast ve düz kas hücrelerinden gelişen nonkanseroz monoklonal tümörlerdir (1). Sıklıkla üreme çağı kadınlarda görülürler. Tamamen asemptomatik olabilirlerken; abortus, infertilite gibi üremeye olumsuz etkileri yanı sıra, anormal uterin kanama ve pelvik ağrı gibi klinik bulgulara da sebep olabilirler. UL'ın yaygınlığı ve etiyojisi konusunda pek çok veri bulunmaktadır. Son yılların ilginç gözlemlerinden birisi, D vitamini eksikliğinin artmış UL insidansı ile birlikteliğidir (2). Yağda çözünür bir vitamin olan D vitamini ana kaynağı dermal sentez olup, doğal olarak çok az gıdada bulunur. D vitamini, aynı zamanda bir steroid hormondur. Mevsimsel koşullar, cilt rengi, kronik hastalık, obezite gibi durumlar sentez sürecini olumsuz etkiler. 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu [25(OH) D] dolaşımdaki D vitamini majör ölçülebilir kaynağıdır (1, 2). 25-hidroksivitamin D ölçülerek yapılan çalışmalarda subklinik vitamin D eksikliğinin (<20ng/mL) toplumlarda oldukça yaygın görüldüğü, Türk toplumunda ise prevalansın % 44-100 olduğu bildirilmektedir (3, 4).

Bu çalışmadaki amacımız, uterin leiomyomlar ile toplumda görülme sıklığı oldukça yaygın olan düşük serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif dosya tarama çalışması olarak planlanan bu çalışma kapsamında, Ocak 2017 – Aralık 2019 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTFH) Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne çeşitli sebeplerden başvuran ve serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri ölçülen 3280 olgunun tıbbi kayıtları tarandı. Bu olgulardan 300'ünün muayene ve görüntüleme yöntemleri [transvajinal ya da transabdominal ultrasonografi (TVUSG/TAUSG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] yardımı ile myoma uteri tanısı aldığı saptandı. 174 olgunun tıbbi tedavi sonrası takipte olduğu, 126 olguya ise cerrahi tedavi uygulandığı gözlemlendi (65 olguya histerektomi, 61 olguya myomektomi uygulanmıştı). Cerrahi tedavi uygulanan olguların 111'i aşağıda bahsedilecek çalışma kriterlerini karşılamaktaydı.

Çalışmaya dâhil edilme dahil edilme kriterleri; 18-60 yaş aralığında olmak; muayene, görüntüleme (TVUSG, TAUSG ya da MRG) ve nihai ameliyat bulgusu uterin leiomyom olması, leiomyom büyüklüğü alt sınır olarak en az bir adet 10 mm'den büyük çapta leiomyom tespit edilmesi, serum 25- hidroksivitamin D ölçümü öncesi 3 ay hormonal veya nonhormonal tedavi almamış olması (D

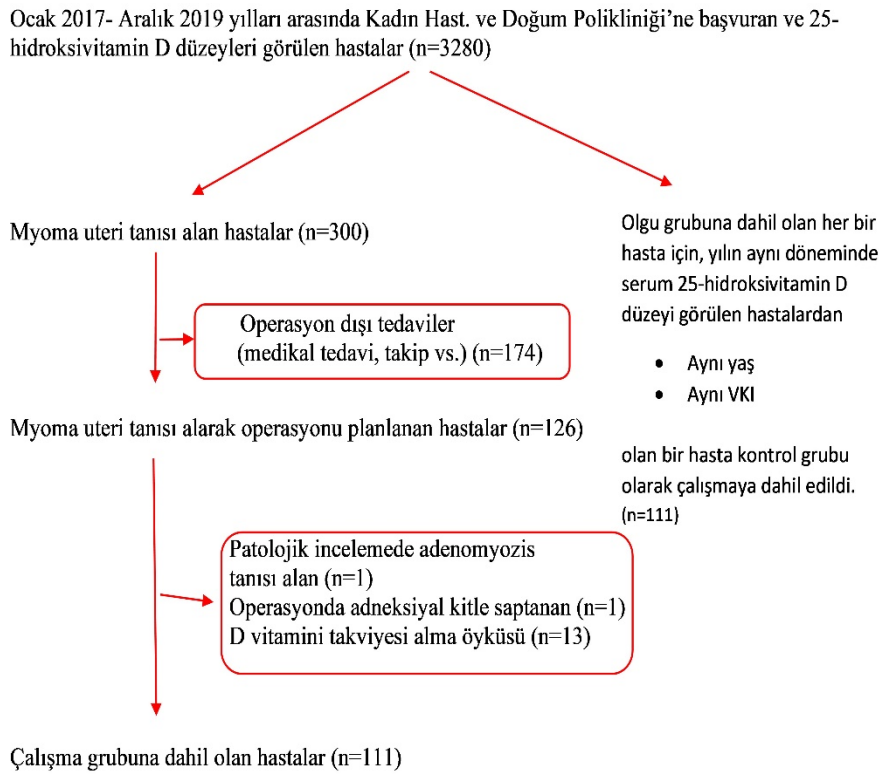
vitamini suplementasyonu almamış olması), albino ya da zenci özellikte olmamasıdır.

Etiyolojisi aydınlatılmamış pelvik kitle varlığı, genital ya da diğer organ kökenli malignite şüphesi veya tanısı olması, gebelik ile ya da gebelik komplikasyonu ile başvuru olması, obstetrik öyküsünde son üç ayda doğum ya da abortus öyküsü olması dışlama kriterleri arasında yer aldı. Ek olarak muayene, görüntüleme (TVUSG/TAUSG/MRG) veya ameliyat sonucu leiomyom tanısı doğrulanmayan olgular ile serum 25-hidroksivitamin D düzeyi ölçülmemiş ve olgular da çalışmaya dâhil edilmedi.

Leiomyom hacimleri en, boy, yükseklik verileri kullanılarak santimetreküp (cm³) cinsinden elde edildi.

Buna göre hacim <150 cm³ leiomyomlar küçük, hacim ≥150 cm³ leiomyomlar ise büyük myomlar olarak tanımlandı.

Kontrol grubu, çalışma grubuyla benzer yaş aralığında olan, leiomyom tanısı almamış, genital veya diğer organ kökenli benign ya da malign neoplastik hastalığı olmayan, gebeliği olmayan, benzer vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olgulardan seçildi. Bu olguların birçoğu kendi isteğiyle serum 25-hidroksivitamin D düzeyini bilmek için başvurmuş, bir kısmı kurum çalışanları olan sağlıklı ve herhangi bir hastalık açısından asemptomatik kadınlardır. Çalışma ve kontrol grubunun kohort şeması Şekil 1' de özetlendi.



Şekil 1: Çalışma grubu (UL) ve sağlıklı bireylerin kohort şeması.

Tüm dâhil edilme ve dışlanma kriterlerini taşıyan 111 leiomyom olgu grubu ve 111 kontrol grubu olmak üzere toplam 222 olgunun verileri üzerinde değerlendirme

yapıldı. Olgu ve kontrol grubundaki hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), ten rengi, parite gibi özellikler açısından

benzer olması sağlandı. Ayrıca her iki grup arasında albino ya da zenci hasta yer almadı.

25-hidroksivitamin D düzeyleri DEÜTFH laboratuvarlarında, kemilüminesans ışına tekniği ile çalışıldı (Adiva Centaur XP Immunoassay System, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya).

20 ng/mL ve üzeri ölçümler normal düzey kabul edilirken, 20 ng/mL altı düzeyler subklinik vitamin D eksikliği olarak değerlendirildi.

Leiomyom olgu grubu ve kontrol grubu, 25-hidroksivitamin D düzeyleri arasındaki fark açısından, t testi kullanılarak analiz edildi. Yazılım olarak IBM SPSS Statistics 24.Sürüm (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

Çalışma, 17.02.2020 tarih ve 2020/04-41 sayılı yerel etik kurul kararıyla onay aldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamında değerlendirilen toplam 222 hastanın yaş aralığı 21-59 arasında değişmekte olup ortalama yaş $41,90 \pm 7,00$ olarak saptandı. Olgu ve kontrol grubuna dahil hastalar sosyodemografik özellikleri açısından birebir eşleştirildiğinden, hem leiomyomlu hastalardan oluşan olgu grubunda, hem de kontrol grubunda ortalama yaş $41,90 \pm 7,00$ olarak saptandı. Gruplar yaş, VKİ, abortus ve parite açısından benzerdi. (Tablo 1)

Çalışma grubunda hastaların 16'sı (%14,00), kontrol grubunda 18'i (%16,20) postmenopozal dönemdedi, ortalama yaşları, menopoz süreleri ve serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri benzer özellikteydi.

Leiomyom boyutları göz önüne alınmadan, leiomyom varlığı ve yokluğu açısından her iki grup karşılaştırıldığında; leiomyomu olan grupta ortalama serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri $17,80 \pm 10,90$ ng/mL, leiomyomu olmayan kontrol grubunda ise $20,86 \pm 10,20$

ng/mL olarak saptandı (Tablo 2). Leiomyomu olan grupta 25-hidroksivitamin D düzeyleri kontrol grubundan daha düşük seviyelerde bulunmasına karşın, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,564$).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubu olgularının sosyodemografik özellikleri

	Olgu grubu (n=111)	Kontrol grubu (n=111)	p
Yaş	41,9±7,00	41,9±7,00	NS
VKİ	27,00	27,00	NS
Parite	1,18 ± 1,07	1,20 ± 0,97	NS
Abortus	0,16 ± 0,37	0,15 ± 0,36	NS
Menopoz	16 (%14)	18 (%16,2)	NS

$p < 0,05$ istatistiksel anlamlı; "NS": anlamlı değil.

Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubu olguları 25-hidroksivitamin D düzeyleri

	Olgu grubu (n = 111)	Kontrol grubu (n = 111)	p
D Vitamini düzeyi (ng/mL)	17,81±10,90	20,86±10,20	NS

$p < 0,05$ istatistiksel anlamlı; "NS": anlamlı değil.

Çalışma grubu olgular, leiomyom boyutları dikkate alınarak küçük boyutlu leiomyomlar ($< 150 \text{ cm}^3$) 67 olgu ve büyük boyutlu leiomyomlar ($\geq 150 \text{ cm}^3$) 44 olgu olarak ayrıldı. Büyük boyutlu leiomyomların ortalama görülme yaşının ($40,11 \pm 7,38$) küçük boyutlu leiomyomlu olguların ortalama görülme yaşından ($43,08 \pm 7,71$) daha küçük olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Büyük boyutlu leiomyomlarda ortalama serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri ($16,73 \pm 10,11$ ng/mL) daha düşük saptanırken, küçük boyutlu leiomyomlarda ortalama serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri ($18,81 \pm 11,36$ ng/mL) daha yüksek saptandı. Ancak her iki ölçümde ortalama yaş ve 25-hidroksivitamin D düzey ortalamları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 3. Leiomyom boyutlarına göre olgu ve kontrol gruplarında 25-hidroksivitamin D ölçüm düzeyleri

	Kontrol (n=111)	Olgu (n=111)		P
		Leiomyom boyutu <150 cm ³ (n = 67)	Leiomyom boyutu ≥150 cm ³ (n = 44)	
Yaş	41,91±7,00	43,08±7,71	40,11±7,38	NS
D vitamini düzeyi (ng/mL)	20,86 ± 10,20	18,81±11,36	16,73±10,11	NS

p<0,05 istatistiksel anlamlı; "NS": anlamlı değil.

TARTIŞMA

Uterin leiomyomlar, uterusun düz kas hücrelerinden kaynaklanan kadın genital sisteminin en yaygın benign tümörleridir. Yaş ve diğer risk faktörlerine bağlı olarak görülme sıklıkları %25-80 arasında değişmektedir (5). Bir kısmı asemptomatik olmakla birlikte leiomyomdan etkilenen kadınlarda, anormal uterin kanama, demir eksikliği anemisi, pelvik ağrı ve basınç, idrar kaçırma gibi yakınmalar görülmektedir. Lokalizasyon, sayı ve büyüklüğe bağlı olarak değişen oranlarda; infertilite, düşük, erken doğum gibi sonuçlara yol açabilmektedirler (1, 2, 5).

Sebepler oldukları sağlık sorunları, görülme yaşı ve yaygınlığı göz önüne alındığında uterin leiomyomların çok sayıda kadının yaşam kalitesini olumsuz etkilediği söylenebilir. Semptomatik hastalığın tedavisi için, GnRH agonistleri, oral kontraseptifler, östrojen, progesteron reseptör modülatörleri gibi non-invaziv yöntemlerin yanı sıra uterin arter embolizasyonu, myomektomi, histerektomi gibi invaziv tedavi seçenekleri mevcuttur (6). Reprodüktif dönemde konservatif tedavi yaklaşımları ön planda olsa da hastalığın tekrarlayan doğası gereği gelecekte bu kadınların birçoğu yeniden cerrahiye aday olmaktadır. Leiomyomlar dünya genelinde jinekolojik ameliyatların en yaygın, histerektomilerin en sık sebebidirler (7).

Uterin leiomyomların etiolojisinde; yaş, premenopozal durum, siyah ırk, obezite, ailede hipertansiyon öyküsü, düşük parite ve gıda katkı maddeleri gibi etkenler sayılabilir (6). Leiomyomların fizyopatolojik gelişimi incelendiğinde steroid hormonların leiomyomların oluşumu ve büyümesinde, büyüme

faktörleri aracılığıyla, önemli rol oynadığı gözlenmektedir (5). Bir steroid hormon olan 25-hidroksivitamin D reseptörleri; beyin, prostat ve bağışıklık hücreleri gibi vücudun bir çok dokusunda bulunur (8). Yeterli serum düzeylerinde meme, prostat ve kolon kanseri insidansını azaltır, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenler, anjiyogenezi inhibe eder ve apoptozu uyarır (7, 9-11).

Çalışma popülasyonumuzda, uterin leiomyomlu olguların serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin, kontrol grubu sağlıklı kadınlara göre, daha düşük seviyelere sahip olduğunu saptadık (Tablo 2). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatürde yer alan birçok çalışmanın bulgularıyla uyumludur (2, 7, 9, 12, 13).

Araştırmamızda, büyük boyutlu leiomyomların, küçük boyutlu leiomyomlu olgulardan daha erken yaşlarda görüldüğü ve bu grupta 25-hidroksivitamin D serum düzeylerinin, küçük boyutlu myomlara sahip kadınların serum düzeylerinden daha düşük seviyelerde olduğu sonucun bulduk. Leiomyomların erken yaşlarda ve daha büyük boyutlarda görülmesi üreme ve doğurganlığa olan olumsuz etkileri daha fazla olacağından önleyici ve tedavi edici yaklaşımlar açısından büyük öneme sahiptir.

Literatürde, düşük serum 25-hidroksivitamin D ve leiomyom ilişkisine dikkat çeken pek çok makalenin yanı sıra in-vivo ve in-vitro 25-hidroksivitamin D'nin myom çapları üstüne küçültücü ve önleyici etkisinin bulunduğu dair çalışmalar da hızla artmaktadır (3, 4, 12-15).

Leiomyom patogenezine yönelik moleküler çalışmalardaki gelişmeler, güncel epidemiyolojik veriler ve son 10 yılda yapılan diğer birçok çalışma, 25-hidroksivitamin D'nin hem leiomyomların gelişiminin

önlenmesinde hem de tedavisinde önemli role sahip olabileceği yönünde bulgular ortaya koymaktadır (9, 12–14). Bu çalışmaların sonuçlarına göre, leiomyomların tedavisi, gelişiminin önlenmesi için 25-hidroksivitamin D önemli bir noninvaziv tedavi alternatifi olmaya aday görünmektedir.

25-hidroksivitamin D'nin leiomyomlar üzerine antiproliferatif ve apoptotik etkisinin; katekol-O-metiltransferaz (COMT) aktivitesini baskılanması, myometriyumda 25-hidroksivitamin D reseptörlerinin artıp, östrojen ve progesteron reseptörlerini baskılanması yoluyla gerçekleştiği bildirilmektedir (15). Neden sonuç ilişkisi tam olarak anlaşıldığında, leiomyom gelişimini önleyici etkisi ve bunun için gereken serum düzeyi tespit edilebilirse; myomların önlenmesi ve sağaltımında D vitamininin kullanılması söz konusu olabilir.

Çalışmamızda postmenopozal dönem hastalarında yer alması, serimizin bir özelliğidir. Uterin leiomyom grubunda, kontrol grubuna göre, daha düşük düzeylerde 25-hidroksivitamin D düzeyleri saptamamıza karşın her iki grup arasında istatistiksel önemde bir ilişki bulamadık. Bu durumu; coğrafi olarak bölgemizin fazlaca gün ışığı alması bölgede yaşayan insanların fazlaca gün ışığına maruz kalması ve dolayısıyla çok düşük D vitamini konsantrasyonlarından korunmuş olması şeklinde açıklanabilir. Bu sonuca ulaşmamızda bir diğer etken ise çalışma dizaynımızın retrospektif olması ve sınırlı sayıda olgunun yer alması olabilir. Kadın hayatının farklı dönemlerini içeren, daha geniş olgu sayısına sahip prospektif çalışmalar, insanlarda 25-hidroksivitamin D eksikliği, artmış uterin leiomyom ilişkisini daha net bir şekilde aydınlatılabilir.

TEŞEKKÜR

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyanında bulunmamaktadırlar.

Finansal Destek Beyanı: Yazarlar, herhangi bir finansal destek almamışlardır. Sponsorluk beyanı yoktur.

KAYNAKLAR

1. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(10):1501–12.
2. Ciebiera M, Włodarczyk M, Ciebiera M, Zaręba K, Łukaszuk K, Jakiel G. Vitamin D and uterine fibroids—Review of the literature and novel concepts. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1–18.
3. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res [Internet].* 2011;31(1):48–54. Erişim adresi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2010.12.001>
4. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(3):173–7.
5. Ciebiera M, Włodarczyk M, Słabuszewska-Józwiak A, Nowicka G, Jakiel G. Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1787–92.
6. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. Role of Vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril.* 2015;104(3):698–706.
7. Al-Hendy A, Badr M. Can vitamin D reduce the risk of uterine fibroids? *Women's Heal.* 2014;10(4):353–8.
8. Dokuzlar Ö, Calan M, Şişman AR, Kocaer SB, Bayraktar F. Relationship between vitamin D level and paraoxonase 1 enzyme activity. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2019;33(3):199–206.
9. Mohammadi R, Tabrizi R, Hessami K, Ashari H, Nowrouzi-Sohrabi P, Hosseini-Bensenjan M, et al. Correlation of low serum vitamin-D with uterine leiomyoma: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):1–8.
10. Mäkinen N, Vahteristo P, Bützow R, Sjöberg J, Aaltonen LA. Exomic landscape of MED12 mutation-negative and -positive uterine leiomyomas. *Int J Cancer.* 2014;134(4):1008–12.

11. Halder SK, Laknaur A, Miller J, Layman LC, Diamond M, Al-Hendy A. Novel MED12 gene somatic mutations in women from the Southern United States with symptomatic uterine fibroids. *Mol Genet Genomics*. 2015;290(2):505–11.
12. Ciebiera M, Ali M, Zgliczyńska M, Skrzypczak M, Al-Hendy A. Vitamins and uterine fibroids: Current data on pathophysiology and possible clinical relevance. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):1–25.
13. Ciebiera M, Łukaszuk K, Męczekalski B, Ciebiera M, Wojtyła C, Słabuszewska-Józwiak A, et al. Alternative oral agents in prophylaxis and therapy of uterine fibroids—an up-to-date review. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2586.
14. Li S, Chen B, Sheng B, Wang J, Zhu X. The associations between serum vitamin D, calcium and uterine fibroids in Chinese women: a case-controlled study. *J Int Med Res*. 2020;48(5):1-11.
15. Ciebiera M, Ali M, Prince L, Jackson-Bey T, Atabekov I, Zgliczyński S, et al. The Evolving Role of Natural Compounds in the Medical Treatment of Uterine Fibroids. *J Clin Med*. 2020;9(5):1479.