

## Występowanie czynników ryzyka endometriozy u kobiet diagnozowanych laparoskopowo z powodu niepłodności lub zespołu bólowego miednicy mniejszej – materiał własny

### *Occurrence of risk factors for endometriosis among women diagnosed laparoscopically for infertility or pelvic pain: authors' own material*

Maria Szubert<sup>1</sup>, Tomasz Wierzbowski<sup>1</sup>, Jacek Suzin<sup>1,2</sup>, Katarzyna Kowalczyk-Amico<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, WSSz im. M. Pirogowa w Łodzi;

ordynator Oddziału: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin

<sup>2</sup>I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej,

WSSz im. M. Pirogowa w Łodzi; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin

Przeгляд Menopauzalny 2013; 3: 240–244

### Streszczenie

**Wstęp:** Endometrioza jest chorobą przewlekłą mogącą występować zarówno u młodocianych, w wieku rozrodczym, jak i po menopauzie, dlatego dokładne poznanie jej epidemiologii usprawni proces diagnostyczny.

**Cel pracy:** Ocena częstości występowania endometriozy i związanych z nią czynników ryzyka w populacji kobiet województwa łódzkiego.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto kolejne 103 pacjentki poddane laparoskopii w okresie od maja do listopada 2010 r. w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Do rozpoznania endometriozy wykorzystano klasyfikację rASRM 1996 (*The Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis*). Celem zebrania danych epidemiologicznych opracowano ankietę z pytaniami zamkniętymi. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu pakietu Statistica 7.0

**Wyniki:** Wśród 103 pacjentek endometriozę rozpoznano w 68,9% przypadków. Rodzinne występowanie schorzenia wykryto u 7% chorych. Dwukrotnie częściej grupa pacjentek z endometriozą w stosunku do grupy porównywanej zgłaszała bolesne miesiączki oraz przyjmowała z tego powodu leki przeciwbólowe. Istotnie rzadziej grupa pacjentek z endometriozą stosowała metody barierowe jako antykoncepcję. Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą badaną i kontrolną, jeśli chodzi o stosowanie doustnych środków hormonalnych, picie kawy, palenie tytoniu, występowanie chorób towarzyszących.

**Wnioski:** Grupa kobiet z endometriozą istotnie częściej przyjmuje leki przeciwbólowe z powodu bolesnych miesiączek i jest narażona na potencjalne działania niepożądane związane z tym leczeniem. Po prawidłowej diagnostyce i leczeniu endometriozy należy zweryfikować rozpoznania dotyczące schorzeń przewodu pokarmowego i układu moczowego o charakterze czynnościowym.

**Słowa kluczowe:** endometrioza, palenie tytoniu, antykoncepcja.

### Summary

**Introduction:** Endometriosis is a chronic disease, very common among women of the reproductive age. This condition can also occur among adolescents and after menopause. Knowledge about real epidemiology of endometriosis will facilitate the diagnostic process.

**Objectives:** To assess the frequency of occurrence of endometriosis and to establish risk factors among women diagnosed laparoscopically for infertility or pelvic pain.

**Material and methods:** 103 women consecutively diagnosed during laparoscopy between May and November 2010 in our department due to the pelvic pain syndrome, suspicion of endometriosis or infertility. The diagnosis of endometriosis was established using rASRM 1996 classification (*The Revised American Society for*

Adres do korespondencji:

dr n. med. **Maria Szubert**, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel. +48 42 680 47 22, faks +48 42 636 64 37, e-mail: maja.szubert@interia.pl

Reproductive Medicine classification of endometriosis). Data were collected from questionnaires with closed questions. Statistical analysis was conducted using Statistica 7.0.

**Results:** Among 103 patients, endometriosis was confirmed in 68.9% of women. Familial occurrence was established in 7% of women. The group of patients with endometriosis significantly more frequently complained of dysmenorrhoea and was taking oral analgesics during menses. Significant difference between groups was also observed for barrier contraceptive methods. There was no significant difference in taking oral contraceptives, coffee drinking, smoking and co-morbidities between the study and control group.

**Conclusions:** Women with endometriosis have a higher risk of painful menstruations and side effects of analgesics used to reduce pain. There is a need for re-evaluation of the diagnosis of functional disorders of the gastrointestinal- and urinary tract after proper diagnosis and treatment of endometriosis.

**Key words:** endometriosis, smoking, contraception.

## Wstęp

Dolegliwości związane z endometriozą mogą być niespecyficzne i stwarzać trudność w różnicowaniu stanów chorobowych toczących się w obrębie narządów miednicy mniejszej. Częstość występowania endometriozy waha się od ok. 0,5–5% kobiet płodnych i 25–40% kobiet niepłodnych [1]. Odsetki te są, niestety, podawane jedynie w przybliżeniu, a wg innych autorów częstość schorzenia jest znacznie wyższa [2]. Fenomenem związanym z tą chorobą jest fakt, że coraz większa liczba badań nad patogenezą, epidemiologią i diagnostyką schorzenia prowadzonych od początku XX w. (Sampson i jego teoria wstecznego odpływu krwi miesięczkowej to 1921 r.) nie przekłada się na lepsze poznanie choroby, a endometrioza jest nadal nazywana „chorobą tysiąca hipotez”. Wśród wielu czynników środowiskowych w patologii choroby podnoszona była rola palenia tytoniu, picia kawy, spożywania żywności wzbogacanej hormonalnie, narażenia na promieniowanie magnetyczne z kuchenek mikrofalowych czy kontakt z pestycydami [3–7]. W piśmiennictwie szacuje się rodzinne występowanie endometriozy na ok. 10% przypadków, ale część doniesień nie potwierdza związku z czynnikami genetycznymi [8–10]. Być może epidemiologia endometriozy zostanie lepiej poznana dzięki pracom nad genomem ludzkim. W 2010 r. opublikowano wyniki badania GWAS (*Genome Wide Association Study*) przeprowadzonego w populacji Australijek i Brytyjek z endometriozą, na podstawie którego ustalono *loci* związane z rozwojem choroby – 7p15.2. Miejsce to znajduje się wśród dotychczas poznanych genów odpowiedzialnych za rozwój macicy i łożyska [11]. Mniejsze znaczenie w wymienianych populacjach miało wcześniej anonsowane przez badania japońskie *loci* chromosomu 1p36. Brakuje szeroko zakrojonych badań epidemiologiczno-genetycznych związanych z endometriozą w populacji polskiej.

## Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania endometriozy, dolegliwości związanych z chorobą oraz potencjalnych czynników ryzyka w populacji kobiet kierowanych na laparoskopową diagnostykę niepłodności i przewlekłego bólu miednicy mniejszej.

## Materiał i metody

### Dobór pacjentek

Badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzono wśród 103 kobiet rasy kaukaskiej w wieku rozrodczym, u których wykonywano laparoskopię z powodu niepłodności lub dolegliwości bólowych miednicy mniejszej w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi od maja do listopada 2010 r. Z badania wykluczono kobiety chore, z objawami infekcji ogólnoustrojowej oraz zakwalifikowane do zabiegu z powodu podejrzenia ciąży pozamacicznej. Grupę badaną stanowiły pacjentki z potwierdzoną laparoskopowo endometriozą, grupę porównywaną – pacjentki z innymi rozpoznaniem. Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, każda z pacjentek podpisała pisemną zgodę na udział w badaniu.

### Zbieranie danych i analiza statystyczna

Oceny stopnia zaawansowania endometriozy dokonano wg klasyfikacji rASRM 1996 (*The Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis*) [12]. Dane epidemiologiczne zbierano na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego pacjentki przy przyjęciu do Kliniki, opisów zabiegów laparoskopowych oraz ankiet z pytaniami zamkniętymi wypełnianych przez pacjentki, dotyczących wywiadu miesięczkowego, stylu życia i wpływu czynników środowiskowych. Analizie statystycznej poddano następujące parametry: wiek, wykształcenie, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), rodność, dolegliwości związane z cyklem miesięczkowym, stosowanie różnych metod antykoncepcji, rodzinne występowanie endometriozy, palenie tytoniu, picie kawy oraz występowanie chorób towarzyszących. Zmienne ciągłe przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych, odchyłeń standardowych, median i zakresów. Normalność rozkładu tych zmiennych weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Istotność różnic pomiędzy grupą pacjentek z endometriozą a grupą porównywaną oceniano za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych niepowiązanych lub testu *U* Manna-Whitneya. Zmienne skokowe przedstawiono

w postaci rozkładów liczbowych i procentowych. Istotność różnic pomiędzy grupą pacjentek z endometriozą a grupą kontrolną oceniano za pomocą testu dokładności Fishera. Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu pakietu Statistica 7.0 (StatSoft, Polska), jako poziom istotności różnic przyjmując  $p \leq 0,05$ .

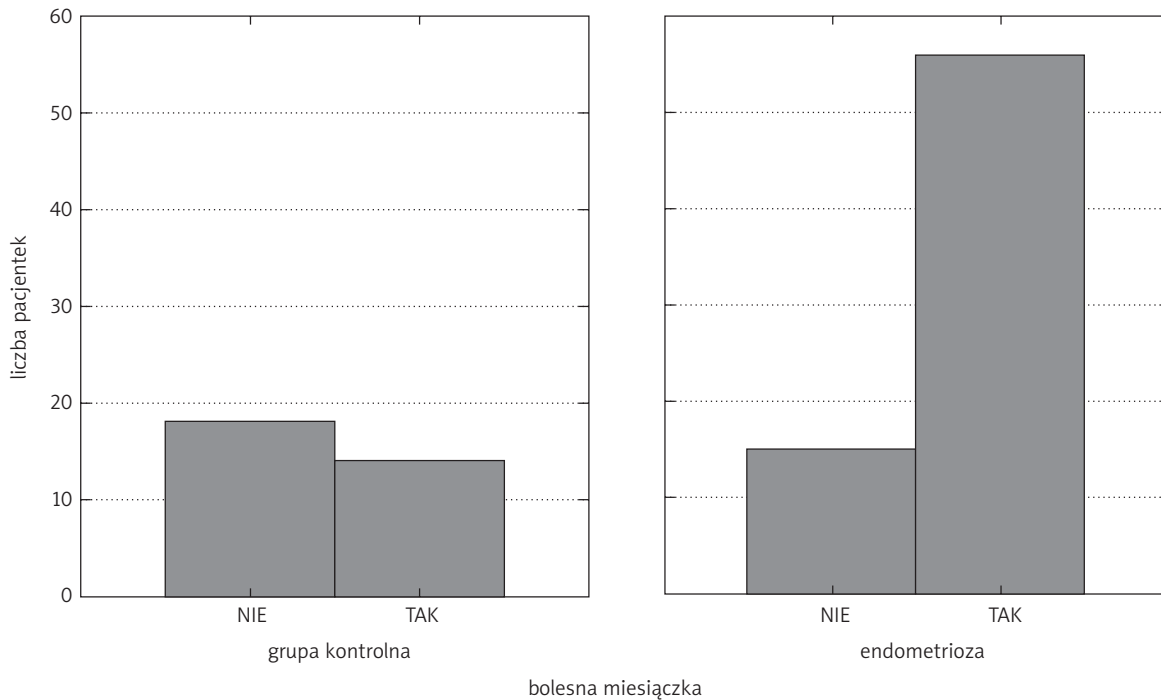
## Wyniki

W badanej grupie 103 pacjentek endometriozę zdiagnozowano w 68,9% przypadków ( $n = 71$ ). Średni wiek pacjentek w momencie rozpoznania endometriozy wynosił 31,76 roku (SD 5,09, mediana 31, min. 22, maks. 47) i pod względem wieku badane grupy nie różniły się istotnie. W badanej populacji ponad połowa kobiet posiadała wykształcenie wyższe – odpowiednio 51,5% ( $n = 35$ ) i 51,6% ( $n = 16$ ) dla grup z endometriozą i bez endometriozy. Zarówno BMI, jak i wiek wystąpienia pierwszej miesiączki również nie różnicowały grup – dla wieku: mediana odpowiednio 13. rok życia (SD 1,34) i 14. rok życia (SD 1,59) w grupie badanej oraz kontrolnej. Analizowano również długość cykli miesięczkowych oraz czas trwania miesiączek i dla tych zmiennych także nie wykazano istotnych różnic między grupami. Wśród parametrów związanych z zaburzeniami w trakcie cyklu oceniano: bolesność i obfitość miesiączek, występowanie krwawień lub plamień w trakcie cyklu, występowanie dolegliwości bólowych w trakcie cyklu, przed miesiączką oraz podczas lub bezpośrednio po współżyciu płciowym. Po wykluczeniu zakażenia dróg moczowych (wywiad, badanie przedmiotowe, badanie ogólne moczu) oceniano występowanie dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej oraz związanego z nimi częstomocz. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli I. Wykazano istotne różnice w występowaniu bolesnych miesiączek – 78,9% kobiet z endometriozą zgłosiło taki problem w stosunku do 43,8% kobiet bez endometriozy ( $p < 0,001$ ) (ryc. 1.), natomiast występowanie dolegliwości bólowych w trakcie cyklu oraz różnice w dolegli-

ściach bólowych przy współżyciu nie były statystycznie istotne. Analizując wybrane metody antykoncepcji stosowane przez pacjentki w ciągu ostatnich 10 lat przed laparoskopią (tabletki doustne, zastrzyki hormonalne, plastry, wkładka wewnątrzmaciczna, metody barierowe, metody naturalne), wykazano, że najczęściej wybieraną metodą była dwuskładnikowa tabletkowa antykoncepcyjna – stosowana odpowiednio przez 54,9% i 59,4% kobiet z endometriozą i bez endometriozy. Istotnie rzadziej w stosunku do grupy porównywanej kobiety z endometriozą stosowały metody barierowe (19,7% vs 37,5%,  $p = 0,049$ ) (tab. II). Czas stosowania tej metody był dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ( $p = 0,064$ , tj. na pograniczu istotności statystycznej, test Manna-Whitneya) i wynosił średnio 6,31 roku; mediana 6 lat; min. 1 i maks. 13 lat vs 3,04 roku; mediana 2 lata, min. 0,4 i maks. 10 lat. Metoda objawowo-termiczna była wybierana przez pacjentki z obu grup stosunkowo rzadko, niemniej kontynuowana najdłużej spośród badanych metod – średnio 10 lat przez kobiety z endometriozą (SD 11,17, mediana 7, min. 1 i maks. 25) i 13 lat przez kobiety bez endometriozy (SD 14,14, mediana 13, min. 3 i maks. 23). Średni czas starania się o ciążę dla kobiet zdiagnozowanych z powodu niepłodności nie różnił się istotnie pomiędzy grupą z potwierdzoną endometriozą i grupą pacjentek niepłodnych bez endometriozy. W grupie kobiet zdiagnozowanych z powodu dolegliwości bólowych miednicy mniejszej ( $n = 28$ ), u których rozpoznano endometriozę, liczba przeżytych ciąż była istotnie mniejsza w stosunku do grupy kobiet bez endometriozy (średnio  $1,36 \pm 0,49$  vs  $1,87 \pm 0,81$ ,  $p = 0,02$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą kobiet z endometriozą i bez endometriozy w stosunku do rodzinnego wywiadu tej choroby (7% w grupie badanej dla  $n = 5$  vs 3,1% w grupie kontrolnej dla  $n = 1$ ,  $p = 0,392$ ), palenia papierosów (zarówno czasu, jak i liczby wypalanych papierosów na dobę), picia kawy oraz występowania chorób towarzyszących.

Tab. I. Ocena dolegliwości związanych z endometriozą

Dolegliwości	Endometrioza (+)		Endometrioza (-)		p
	n = 71		n = 32		
	n	%	n	%	
dolegliwości w trakcie cyklu (jakiegokolwiek)	48	67,6	16	50,0	0,058
krwawienie/plamienie	10	14,1	2	6,3	0,212
bóle podbrzusza w trakcie cyklu	41	57,7	14	43,8	0,138
bóle podbrzusza tuż przed miesiączką	46	64,8	22	68,8	0,437
bóle podbrzusza w trakcie/po współżyciu	32	45,1	10	31,3	0,135
bolesne oddawanie moczu/częstomocz	25	35,2	8	25,0	0,213
bolesna miesiączka	56	78,9	14	43,8	0,001
leki przeciwbólowe w trakcie miesiączki	55	77,5	12	37,5	0,001
miesiączki obfite (ze skrzepami)	40	56,3	17	53,1	0,463



Ryc. 1. Porównanie dolegliwości powodowanych przez bolesne miesiączki w badanej populacji

Tab. II. Częstość stosowania poszczególnych metod antykoncepcji w badanej populacji

Antykoncepcja	Endometrioza (+) n = 71		Endometrioza (-) n = 32		p
	n	%	n	%	
ogółem	52	73,2	26	81,3	0,268
doustne leki hormonalne	39	54,9	19	59,4	0,420
wkładka wewnątrzmaciczna	1	1,4	2	6,3	0,227
zastrzyki hormonalne	2	2,8	0	0,0	0,473
plastry hormonalne	4	5,6	1	3,1	0,503
metody barierowe	14	19,7	12	37,5	0,049
metoda objawowo-termiczna	4	5,6	2	6,3	0,609

## Dyskusja

W ostatnich latach zmieniają się poglądy na pochodzenie endometriozy. Częstość występowania tego schorzenia jest trudna do oceny ze względu na powszechne błędy przy doborze grup, w których prowadzone są badania epidemiologiczne. Pojawia się coraz więcej dowodów przeciwko teorii, że endometrioza występuje tylko u kobiet w wieku rozrodczym i jej przyczyną jest wsteczny odpływ krwi miesięczkowej [13]. W literaturze znajdują się opisy endometriozy przed *menarche*, u kobiet po menopauzie, a nawet u mężczyzn [14]. W świetle tych doniesień także prezentowane badanie jest obarczone pewnym błędem statystycznym, niemniej dopóki laparoscopia pozostaje złotym standardem diagnostyki endometriozy, dopóty epidemiologia schorzenia pozostanie zafaszowana. W związku z tym,

że badanie objęło kobiety kierowane do przeprowadzenia diagnostyki laparoskopowej z różnych wskazań, łatwy do wytłumaczenia jest stosunkowo wysoki odsetek kobiet z endometriozą (68,9%) w badanej grupie. Badanie nie potwierdziło dyspareunii jako jednego z trzech wiodących objawów endometriozy [15, 16]. Wiodącym objawem wśród hospitalizowanych pacjentek z potwierdzoną chorobą były bolesne miesiączki. W związku z powyższym kobiety z endometriozą istotnie częściej stosowały leki przeciwbólowe w trakcie miesiączki (77,5% vs 33,5%,  $p < 0,001$ ). Na pograniczu istotności statystycznej grupy różniły się w ocenie dolegliwości bólowych miednicy mniejszej w trakcie cyklu (67,6% vs 50,3%,  $p = 0,058$ ). Uzyskane dane są zbieżne z publikowanymi w piśmiennictwie dla innych populacji [9]. Kobiety z endometriozą stosowały w celach antykoncepcji metody barierowe rzadziej, ale przez dłuższy

czas niż grupa kontrolna (na pograniczu istotności statystycznej). W dotychczas przeprowadzonych niewielu badaniach nie wykazywano żadnego związku pomiędzy metodami barierowymi a ryzykiem rozwoju endometriozy [17]. W badaniu nie potwierdzono sugerowanego przez badaczy wpływu palenia tytoniu na rozwój endometriozy [18]. Picie kawy, analizowane dotychczas przez Mismer i wsp., nie jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby także wśród kobiet populacji łódzkiej [18, 19]. Badane grupy nie różniły się pod względem występowania chorób towarzyszących, takich jak cukrzyca, otyłość i nadciśnienie tętnicze. Wyniki te są zgodne z danymi epidemiologicznymi z innych populacji [20, 21]. Warto wspomnieć jednak o fakcie, że tylko wśród kobiet z endometriozą wystąpiło rozpoznanie zespołu jelita drażliwego (3 pacjentki) oraz że tylko w tej grupie znalazły się pacjentki przyjmujące leki przeciwdepresyjne (2 przypadki). Zgodnie z piśmiennictwem średni czas od wystąpienia objawów do zdiagnozowania endometriozy wynosi 8–12 lat [22, 23]. W opinii autorów niniejszej pracy istnieje konieczność zweryfikowania powyższych rozpoznań po prawidłowym leczeniu endometriozy.

## Wnioski

1. Grupa kobiet z endometriozą istotnie częściej przyjmuje leki przeciwbólowe z powodu bolesnych miesiączek i jest narażona na potencjalne działania niepożądane związane z tym leczeniem.
2. Po laparoskopowej diagnostyce i leczeniu endometriozy należy zweryfikować rozpoznania dotyczące chorób przewodu pokarmowego i układu moczowego o charakterze czynnościowym, a także depresji.

*Praca naukowa finansowana ze środków na naukę jako projekt badawczy nr N N407 243137 w latach 2009–1012 (grant Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego).*

## Piśmiennictwo

1. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127: 92-100.
2. Szyłto K, Górski J. Endometrioza – rozpoznanie, leczenie według współczesnych rekomendacji. *Prz Menopauz* 2011; 15: 464-8.

3. Chapron C, Souza C, de Ziegler D, et al. Smoking habits of 411 women with histologically proven endometriosis and 567 unaffected women. *Fertil Steril* 2010; 94: 2353-5.
4. Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S, et al. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40: 633-52.
5. Weuve J, Hauser R, Calafat AM, et al. Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999-2004. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 825-32.
6. Cooney MA, Buck Louis GM, Hediger ML, et al. Organochlorine pesticides and endometriosis. *Reprod Toxicol* 2010; 30: 365-9.
7. Aris A, Paris K. Hypothetical link between endometriosis and xenobiotics-associated genetically modified food. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38: 747-53.
8. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, et al. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 507-11.
9. Nouri K, Ott J, Krupitz B, et al. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 85-9.
10. dos Reis RM, de Sá MF, de Moura MD, et al. Familial risk among patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 500-3.
11. Painter JN, Anderson CA, Nyholt JR, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nature Genetics* 2011; 43: 51-4.
12. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.
13. Vicino M, Parazzini F, Cipriani S, et al. Endometriosis in young women: the experience of GISE. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 223-5.
14. Bieber EJ. Endometrioza. W: *Ginekologia kliniczna*. Dębski R (red.). T. 1. Urban & Partner, Wrocław 2009.
15. Ferrero S, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia: causes, treatments, and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 394-99.
16. Wróbel B. Współczesne poglądy na etiologię, diagnostykę i leczenie bólu związanego ze współżyciem seksualnym u kobiet. *Ginekol Pol* 2009; 80: 38-40.
17. Parazzini F, Ferraroni M, Bocciolone L, et al. Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis. *Contraception* 1994; 49: 47-55.
18. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 784-96.
19. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 11-22.
20. Gemmill JA, Stratton P, Cleary SD, et al. Cancers, infections, and endocrine diseases in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 94: 1627-31.
21. Sinäi N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715-24.
22. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86: 1296-301.
23. Pugsley Z, Ballard K. Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 470-6.