

Tia Knific¹, Urška Kocutar², Sara Korošec³

Endometrioza in prisotnost ščitničnih protiteles

Endometriosis and the Presence of Thyroid Antibodies

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrioza, ščitnična protitelesa, avtoimunske bolezni, r-AFS

IZHODIŠČA. Endometrioza je pogosta kronična vnetna ginekološka bolezen, za katero je značilna prisotnost endometrijskega tkiva zunaj maternične votline. Njena etiologija ostaja kompleksna in premalo raziskana. Številne raziskave kažejo na možno povezavo med avtoimunskimi (AI) boleznimi ščitnice in endometriozo. **METODE.** V prospektivno kohortno raziskavo smo vključili 61 bolnic z endometriozo, sprejetih na Klinični oddelek za reprodukcijo Ginekološke klinike Ljubljana. Določili smo serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles ter bolnice razdelili v dve skupini: s povišanimi vrednostmi vsaj ene vrste protiteles in brez njih. Razširjenost endometrioze smo ocenili po revidirani klasifikaciji endometrioze Ameriškega združenja za plodnost (r-AFS) glede na laparoskopski zapisnik, bolečinsko simptomatiko pa smo ocenili s standardiziranim vprašalnikom ter anamnezo. Statistično analizo smo izvedli s χ^2 neodvisnosti in t-testom. **REZULTATI.** Povišane vrednosti ščitničnih protiteles smo ugotovili pri 12 od 61 bolnic (19,7%), kar je znotraj razpona, ki ga navajajo raziskave za splošno populacijo žensk (5–21%) in ni statistično značilno. Med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik glede stadija endometrioze (r-AFS), neplodnosti ali bolečinske simptomatike. **RAZPRAVA.** Rezultati naše raziskave ne potrjujejo večje razširjenosti AI bolezni ščitnice pri bolnicah z endometriozo. Na tej podlagi preseganje za ščitnična protitelesa pri tej populaciji ni utemeljeno.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometriosis, thyroid antibodies, autoimmune disease, r-AFS

BACKGROUNDS. Endometriosis is a common chronic inflammatory gynaecological disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. Its aetiology remains complex and insufficiently understood. Several studies suggest a possible link between autoimmune thyroid diseases (AITD) and endometriosis. **METHODS.** We conducted a prospective cohort study that included 61 patients with endometriosis, who were admitted to the Department of Reproductive Medicine at the Gynaecology Clinic Ljubljana. Serum concentrations of thyroid antibodies were measured, and patients were divided into two groups: those with elevated values of at least one type of antibody and

¹ Tia Knific, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

² Urška Kocutar, dr. med., Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

³ Doc. dr. Sara Korošec, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

those without. The extent of endometriosis was evaluated according to the Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis (r-AFS) based on laparoscopic findings, while pain symptoms were assessed using a standardized questionnaire and clinical history. Statistical analysis was performed using the χ^2 test of independence and the t-test. RESULTS. Elevated thyroid antibody levels were found in 12 out of 61 patients (19.7%), which falls within the range reported for the general female population (5–21%) and was not statistically significant. No statistically significant differences were found between the groups in terms of the r-AFS stage, infertility or pain symptoms. DISCUSSION. Our findings do not confirm a higher prevalence of AITD in patients with endometriosis. Based on these results, routine screening for thyroid antibodies in this population is not justified.

IZHODIŠČA

Endometrioza je pogosta kronična vnetna estrogeno odvisna ginekološka bolezen. Gre za bolezensko stanje, kjer so endometrijske žleze in stromi podobne lezije prisotne izven endometrija in maternice (1). Prevalenca endometrioze se v splošni populaciji približuje 10 %, pri bolnicah, ki trpijo za neplodnostjo in/ali medeničnimi bolečinami pa 35 do 50 % (1–3). Glavna simptoma endometrioze sta medenična bolečina in neplodnost, razpon simptomov in znakov pa je lahko vse od izoliranih peritonealnih lezij brez simptomov do številnih medeničnih adhezij, infiltrirajočih lezij in ovarijskih cist, ki povzročajo dismenorejo, disparevnijo, utrujenost, urološke in gastrointestinalne težave, pelvialgijo ter neplodnost (4, 5). Endometrične lezije se najpogosteje pojavljajo na jajčnikih, jajcevodih, retrovaginalno, uterosakralno, perinealno ali v področju Douglasovega prostora (6). O težavnosti bolezni priča tudi klasifikacija endometrioze. Idealna klasifikacija je enostavna, natančno opredeli bolezen, omogoča oceno napovedovanja in tveganja za ponovitev simptomov ter poda prognozo. Leta 2017 je razširjena mednarodna skupina strokovnjakov različnih strok dosegla konsenz klasifikacije endometrioze imenovana S strani Ameriškega združenja za plodnost revidirana klasifikacija endometrioze (Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis,

r-AFS) z občasno podporo smernic Enzian in Endometrioznim Indeksom plodnosti (Endometriosis fertility index) (7). Diagnoza te bolezni je pogosto postavljena pozno, saj zanjo še vedno ne poznamo zanesljivih in neinvazivnih biomarkerjev (1). Endometrioza se lahko manifestira v treh različnih fenotipih: površinskem peritonealnem (angl. *superficial peritoneal lesions*), ovarijskem (angl. *ovarian endometriomas*) in globokem infiltrativnem (angl. *deep infiltrating endometriosis*) (8).

Avtoimunske (AI) bolezni ščitnice predstavljajo velik delež AI bolezni. Pri bolnicah z zvišano koncentracijo protiteles lahko ščitnica deluje preveč, premalo ali normalno. Dve glavni prezentaciji AI bolezni ščitnice sta Hashimotov tiroiditis in bazedovka (9). Motnje v delovanju ščitnice povezujeemo s številnimi ginekološkimi motnjami, kot so neplodnost, splav in prezgodnji porod, njihova absolutna incidenca pa s starostjo doseže vrh med 30. in 50. letom (10).

AI bolezni ščitnice so lahko povezane s prisotnostjo protiteles proti ščitnični peroksidazi (antiTPO) in/ali proti tiroglobulinu (antiTG), redkeje s prisotnostjo protiteles proti receptorju za tirotropin (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH) na ščitničnih celicah (antiTSH-R), proti trijodtironinu, tiroksinu, megalinu, natrijevemu-jodidnemu simporterju, pendrinu in karbonski anhidrazi 2 (9).

Raven ščitničnih protiteles skozi življenje ni konstantna. V raziskavi so ugotovili, da se raven protiteles antiTG zniža ob uvedbi ustrezne terapije in naraste ob ukinitvi le-te v primeru AI bolezni ščitnice (11). Pri Hashimotoven tiroiditisu je lahko zvišana koncentracija protiteles antiTPO in/ali antiTG (12). Pri bazedovki, za katero je značilna zvišana koncentracija protiteles antiTSH-R, pomeni remisija bolezni, da se normalizirata koncentracija antiTSH-R in delovanje ščitnice. Dokazano je, da obstaja 5–21 % delež evtirotične populacije, ki ima pozitivne serumske koncentracije ščitničnih protiteles (12, 13, 27).

Več avtorjev je poudarilo vzporednico med AI boleznimi ščitnice in endometriozo, kar kaže na potencialno povezavo med obema patologijama, vendar patofiziološki mehanizem vloge motenega

delovanja ščitnice pri razvoju endometrioze še ni popolnoma pojasnjen (10, 14–19). Endometriozna je povezana s kroničnim vnetnim procesom, tako da lahko visoko pojavnost AI bolezni ščitnice pri bolnicah z endometriozo povezujemo z motenim delovanjem imunskega sistema (4). Po drugi strani pa lahko samo moteno delovanje ščitnice vpliva na napredovanje endometrioze, vendar so patofiziološki procesi tega pojava še neznani. Relativno tveganje za žensko neplodnost se znatno poveča pri bolnicah z zvišano koncentracijo antiTPO in še zlasti pri bolnicah, pri katerih je motnjam v delovanju ščitnice pridružena še endometriozna. V raziskavi, ki so jo izvedli Peyneau in sodelavci, so dokazali spremenjen metabolizem ščitničnih hormonov v endometrijskih celicah. Prav tako so potrdili proliferativni in prooksidativni

Tabela 1. Klasifikacija r-AFS (*V primeru popolnega zaprtja fimbrijskega dela jajcevodov spremeni dodeljene točke v 16.) (7). D – desno, L – levo.

ENDOMETRIOZA		<1 cm	1–3 cm	> 3 cm
Peritonej	Površinska	1	2	4
	Globoka	2	4	6
Ovarij	D Površinska	1	2	4
	D Globoka	4	16	20
	L Površinska	1	2	4
	L Globoka	4	16	20
OBLITERACIJA DOUGLASOVEGA PROSTORA		Delna		Popolna
		4		40
PRIRASTLINE		< 1/3 zaprtje	1/3–1/2 zaprtje	> 2/3 zaprtje
Ovarij	D Redke	1	2	4
	D Goste	4	8	16
	L Redke	1	2	4
	L Goste	4	8	16
Jajčnik	D Redke	1	2	4
	D Goste	4	8	16
	L Redke	1	2	4
	L Goste	4*	8*	16*

učinek ščitničnih hormonov na endometrijske celice ter dokazali, da je pri bolnicah, ki imajo poleg endometrijoze še moteno delovanje ščitnice, potek endometrijoze težji, saj imajo v večjem deležu hujšo kronično medenično bolečino ter globoke infiltrativne lezije kot bolnice, ki s ščitnico nimajo težav (19). V drugi raziskavi so dokazali tudi strukturno podobnost in navzkrižno reaktivnost med TSH in luteinizirajočim hormonom (LH) (20). Receptorji za LH so prisotni v tkivu maternice, ovarijev in ektopičnem endometriju in so vpleteni v rast endometrijskih lezij (19, 20). Dokazana je bila tudi povezava med bazedovko in endometrijozo (16). Hkrati obstajajo tudi raziskave, ki razlike v serumski koncentraciji ščitničnih protiteles pri zdravih ženskah in bolnicah z endometrijozo niso ugotovile (14).

Vprašanja povezave endometrijoze in bolezni ščitnice ter ščitničnih protiteles se je tako dotaknilo že več raziskovalcev. Rezultati nekaterih raziskav so obetajoči, druge so omejene z majhnim številom bolnic. Tako bo za dokončno opredelitev in razjasnitev problema potrebnih še več raziskav, ki bodo razjasnile natančno patofiziologijo endometrijoze in dokončno ovrgle ali potrdile potencialne povezave med endometrijozo in serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles.

S prospektivno kohortno raziskavo smo želeli opredeliti povezavo stadijev in razširjenosti endometrijoze s prisotnostjo in serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles. Ugotoviti smo želeli, ali obstaja statistično značilna razlika v ravni ščitničnih protiteles pri bolnicah s hujšo in blažjo obliko endometrijoze.

Predvidevali smo, da imajo bolnice z endometrijozo in zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles bolj razširjeno obliko endometrijoze in več simptomov, ki so značilni za bolezen, kot bolnice z endometrijozo in brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles.

METODE

V prospektivno kohortno raziskavo smo vključili 61 bolnic, ki so bile sprejete na Klinični oddelek za reprodukcijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) za laparoskopski poseg ali na kontrolo po njem, ali pa je bila endometrijoza pri bolnicah naključna laparoskopska najdba. Nabor bolnic je potekal med aprilom 2022 in julijem 2022. Raziskava je prospektivna, opazovalna kohortna in jo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka raziskave: 0120-609/2021/7).

Prvi korak pri obravnavi bolnic je bila natančna ginekološka anamneza, ki je bila usmerjena v reproduktivno zdravje, pridobili pa smo tudi podatke o drugih boleznih, zdravilih, ki jih jemljejo, ter o njihovem socialnem položaju. Ob prihodu na kliniko so udeleženke izpolnile standardiziran obrazec z naslednjimi poglavji: družinska anamneza, porodna anamneza, ginekološka anamneza, anamneza o bolečini – menstruacija, kronična bolečina v trebuhu, bolečina, ki seva proti križu, bolečina med spolnimi odnosi, anamneza o simptomih, zdravila, predhodne operacije, neplodnost, ostale metode zdravljenja. Z obrazcem so prišle v ambulantno, kjer smo se pogovorili o njihovih težavah še natančneje in dopolnili njihovo anamnezo.

Drugi korak je bil ginekološki pregled, sestavljen iz inspekcije trebušne stene in zunanlega spolovila, pregleda nožnice in materničnega vratu ter dvo-ročnega pregleda organov male medenice (21). Nadaljevali smo s transvaginalnim UZ, ki omogoča pregled male medenice z vstavitvijo UZ-tipala v nožnico. V času obravnave je bil bolnicam odvzet vzorec krvi za določitev serumske ravni antiTG, antiTPO in antiTSH-R. Serumske koncentracije ščitničnih protiteles so bile določene v laboratoriju Oddelka za klinično radiokemijo in laboratorijsko medicino UKCL z metodo kemiluminescenčnega

Tabela 2. Indeks telesne mase in kriteriji. ITM – indeks telesne mase.

ITM	< 18,5 kg/m ²	18,5–25 kg/m ²	25–29,9 kg/m ²	> 30 kg/m ²
Razlaga	prenizka telesna masa	normalna telesna masa	prekomerna telesna masa	debelost

imunskega testa (ang. *Chemiluminescence Immunoassay*, CLIA).

V želji po enotni oceni razširjenosti endometriozе smo v raziskavi uporabili oceno r-AFS, pri določitvi katere nam je pomagal zapisnik laparoskopije. Ameriško združenje za plodnost (American Fertility Society) je predlagalo klasifikacijo, v kateri je bila resnost kategorizirana na podlagi lokacije in obsega bolezni. Gre za klasifikacijo, ki se je prva uporabljala za opisovanje endometriozе, temelji pa na retrospektivni oceni glede na operativni zapisnik (7).

Za vezne spremenljivke smo podali povprečje, standardno deviacijo ter za primerjavo skupin izvedli t-test (indeks telesne mase (ITM), starost). Za primerjavo skupine bolnic z endometriozo in zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles ter skupine bolnic z endometriozo in brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles smo uporabili χ^2 neodvisnosti (r-AFS, dismenoreja, disparevnija, težave pri odvajanju blata in urina, pelvialgija, prekomerna telesna masa, predhodne nosečnosti, motnje menstrualnega cikla, neplodnost, pridružene AI bolezni). Odstopanje od pričakovanih vrednosti kaže p-vrednost, ki je manjša kot 0,05. Višje p-vrednosti smo označili kot statistično nepomembne (NS).

REZULTATI

V raziskavi je sodelovalo 69 bolnic, ki so bile obravnavane na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike ali v Dnevnem centru za endometriozo zaradi kliničnih znakov, značilnih za endometriozo, ter tiste, pri katerih je bila endometriozа naključna najdba. Po pregledu vseh podatkov in zbranih rezultatov smo izključili osem bolnic, saj te po natančnejšem pregledu niso ustrezale kriterijem, rezultati njihovih laboratorijskih testov niso bili dostavljeni ali pa testi sploh niso bili narejeni. Od skupaj 61 bolnic jih je imelo 12 (19,7 %) zvišane vrednosti ščitničnih protiteles, pri 49 (80,3 %) pa so bile vrednosti v mejah normale. Na podlagi tega smo oblikovali dve skupini. Prva je bila skupina bolnic z diagnozo endometriozе in zvišano serumsko koncentracijo vsaj ene ob treh vrst ščitničnih protiteles (v nadaljevanju: skupina bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles), druga pa skupina z endometriozo in brez zvišane serumske koncentracije vsaj ene od treh vrst ščitničnih protiteles (v nadaljevanju: skupina bolnic brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles). Pri tem je pomembno poudariti, da so ščitnična protitelesa lahko prisotna tudi pri zdravih ženskah, saj je bilo dokazano, da ima kar 5–21 % zdravih žensk v serumu prisotna ščitnična protitelesa

Tabela 3. Laboratorijske referenčne vrednosti ščitničnih protiteles. S-antiTG – serumska koncentracija protiteles proti tiroglobulinu, S-antiTPO – serumska koncentracija protiteles proti ščitnični peroksidazi, S-antiTSH-R – serumska koncentracija protiteles proti receptorju za tiroideo stimulirajoči hormon.

S-antiTG	S-antiTPO	S-antiTSH-R
do 4,5 kIU/L	do 60 kIU/L	do 3,1 IU/L

(12, 13, 27). Referenčne vrednosti serumske koncentracije ščitničnih protiteles so prikazane v tabeli 3; v raziskavi nas ni zanimala natančna višina koncentracij, temveč le, ali vrednosti presegajo mejno vrednost za patološko stanje.

Delež prekomerno težkih bolnic, predhodnih nosečnosti in neplodnosti se ni statistično značilno razlikoval med obema skupinama. Število bolnic v skupini s pridruženimi AI boleznimi in motnjami mens-

trualnega ciklusa je bilo premajhno za statistično analizo.

Pri primerjavi razširjenosti in stopnje endometrijoze med skupinama z in brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles nismo našli statistično pomembne razlike. Pri primerjavi pojavnosti dismenoreje, disparevnije, težav pri odvajanju vode in blata in pelvialgije prav tako nismo našli razlik med skupinama.

Tabela 4. Bolečinski simptomi in njihove razlage (1, 22).

Bolečinski simptom	Razlaga
Dismenoreja	Boleča menstrualna krvavitev. Ločimo primarno in sekundarno dismenorejo. Primarna je boleča menstruacija brez prisotnih patoloških procesov v mali medenici in je značilna za adolescenco. Sekundarna dismenoreja je boleča menstruacija zaradi patoloških procesov v mali medenici.
Disparevnija	Boleči spolni odnosi, ki so definirani z genitalno bolečino kadarkoli pred, med in po spolnem odnosu.
Težave pri odvajanju blata in urina	Bolečinska simptomatika in hematurija ali/in hematohezija ob odvajanju.
Pelvialgija	Medenična bolečina.

Tabela 5. Značilnosti bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles in brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles. Kjer je indeks telesne mase večji od 25, govorimo o prekomerni telesni masi. ITM – indeks telesne mase, NS – statistično neznačilna razlika ($p > 0,05$).

Značilnost	Značilnosti bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles in endometrijozo (N = 12)	Značilnosti bolnic brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles in endometrijozo (N = 49)	p-vrednost
Starost [leta]	31,8 (\pm 3,9)	32,4 (\pm 3,9)	NS ($p = 0,94$)
ITM [kg/m^2]	24,6 (\pm 2,7)	22,5 (\pm 1,0)	NS ($p = 0,32$)
Prekomerna telesna masa [število bolnic]	4 (33,3 %)	8 (16,3 %)	NS ($p = 0,18$)
Predhodne nosečnosti [število bolnic]	4 (33,3 %)	8 (16,3 %)	NS ($p = 0,18$)
Motnje menstrualnega cikla [število bolnic]	1 (8,3 %)	3 (6,1 %)	premajhno število bolnic za statistično analizo
Neplodnost [število bolnic]	3 (25,0 %)	18 (36,7 %)	NS ($p = 0,44$)
Pridružene AI bolezni [število bolnic]	2 (16,7 %)	3 (6,1 %)	premajhno število bolnic za statistično analizo

Tabela 6. Razširjenost endometriozе in bolečinski simptomi pri bolnicah z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles in pri bolnicah brez zvišane serumске koncentracije ščitničnih protiteles. r-AFS – revidirana klasifikacija endometriozе Ameriškega združenja za plodnost (revised American Fertility Society Score), NS – statistično neznačilna razlika ($p > 0,05$).

Značilnost	Skupina bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles in endometriozo (N = 12)	Skupina bolnic brez zvišane serumске koncentracije ščitničnih protiteles in endometriozo (N = 49)	p-vrednost
r-AFS stadij 1 [število bolnic]	4 (33,3 %)	11 (22,4 %)	NS ($p = 0,43$)
r-AFS stadij 2 [število bolnic]	2 (16,7 %)	11 (22,4 %)	NS ($p = 0,66$)
r-AFS stadij 3 [število bolnic]	5 (41,7 %)	20 (40,8 %)	NS ($p = 0,96$)
r-AFS stadij 4 [število bolnic]	1 (8,3 %)	7 (14,3 %)	NS ($p = 0,58$)
Dismenoreja [število bolnic]	8 (66,7 %)	37 (75,5 %)	NS ($p = 0,53$)
Disparnovija [število bolnic]	4 (33,3 %)	22 (44,9 %)	NS ($p = 0,84$)
Težave pri odvajanju blata in urina [število bolnic]	3 (25,0 %)	14 (28,6 %)	NS ($p = 0,80$)
PelviAlgija [število bolnic]	4 (33,3 %)	9 (18,4 %)	NS ($p = 0,26$)

RAZPRAVA

Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti, ali je diagnoza endometriozе pri bolnicah z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles povezana z bolj razširjeno obliko endometriozе in posledično težjo pridruženo simptomatiko kot pri bolnicah z endometriozo in brez zvišane serumске koncentracije ščitničnih protiteles.

Prvi korak do odgovora je bila primerjava stadija r-AFS v obeh skupinah. Stadij r-AFS se določi na podlagi seštevka točk klasifikacije, kjer 1–5 točk predstavlja I. stopnjo (minimalna), 6–15 točk II. stopnjo (blaga), 16–40 točk III. stopnjo (zmerna), več kot 40 točk pa IV. stopnjo (huda). Rezultat je pokazal statistično neznačilno razliko. Gre za pomemben podatek, saj je r-AFS najprimernejša klasifikacija endometriozе, določena na podlagi laparoskopije. Naši rezultati so pokazali, da so v obeh skupinah

vrednosti statistično enakovredne. Za potrditev hipoteze bi pričakovali višje stadije r-AFS v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles, bolezen pa bi tako potekala z več endometriomi in adhezijami, širila pa bi se v globino maternice, jajčnikov in peritoneja.

Čeprav je r-AFS vodilna klasifikacija, ima pomanjkljivosti, saj nezadostno opredeli globoko endometriozo in ima šibkejšo korelacije z zdravljenjem neplodnosti, bolečinsko simptomatiko, kakovostjo življenja in prognozo bolezní. Zato je pomembna tudi povezava med zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles ter neplodnostjo. Ugotovili smo, da so imele preiskovanke v obeh skupinah težave z neplodnostjo. Glede na to, da je neplodnost eden glavnih simptomov endometriozе, smo pričakovali visok odstotek težav z neplodnostjo tudi pri naših bolnicah (3).

Neploidnost je tudi ginekološka manifestacija AI bolezní ščitnice, zato bi v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles pričakovali še večjo prevalenco neplodnosti kot v skupini brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles (10). Podatek o številu neplodnih bolnic je nezanesljiv, saj jih 19,7 % še ni poskusilo zanositi in torej ne morejo vedeti, kako plodne so. Število neplodnih bolnic je torej lahko višje, kot je prikazano v naših rezultatih.

Motnje menstrualnega cikla (amenoreja, oligomenoreja, polimenoreja) so ravno tako pogost spremljevalec tako endometrijoze kot AI bolezní ščitnice, vendar zaradi majhnega števila bolnic nadaljnja statistična analiza ni bila primerna in dopušča prostor za nadaljnje raziskave (3, 23). Predhodne raziskave so sicer pokazale, da je prevalenca motenj menstrualnega cikla pri bolnicah z endometrijozo okoli 70 %, pri bolnicah s ščitničnimi obolenji pa okoli 30 % (24, 25). V populaciji zdravih žensk je prevalenca med 10 % in 30 % glede na različne vire (24).

Sledila je bolečinska simptomatika, ki igra pri endometrijozi pomembno vlogo, saj je kronična bolečina poleg neplodnosti najpogostejša spremljevalka bolezní. Ocenjevali smo jo s prisotnostjo dismenoreje, disparevnije, težav pri odvajanju blata in urina ter pelvialgijo. Statistično pomembnih razlik med skupinama nismo našli.

Bolečinska simptomatika je bila približno enako zastopana v obeh skupinah, najvišjo pojavnost sta dosegli dismenoreja in disparevnija. Pelvialgijo je navedlo 33,3 % bolnic z zvišano in le 18,4 % bolnic brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles, za ugotavljanje pomena te najdbe bi potrebovali večjo skupino bolnic. Bolnice z motnjami v delovanju ščitnice imajo lahko neopredeljene bolečine, ki niso posledica endometrijoze, a bi jih lahko zmotno pripisale pelvialgiji. Pojavnost bolečinske simptomatike v literaturi nava-

jajo v 18,5 %, opisana pa je kot bolečine v vratu, glavoboli, bolečine, povezane z menstrualnim ciklom, bolečine v sklepih, fibromialgija in kronični razširjeni bolečinski sindrom (26). To bi tudi pojasnilo večjo pojavnost tega simptoma v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles. Pri bolnicah z neopredeljenimi bolečinami in blago stopnjo endometrijoze (r-AFS 1) bi bilo posledično vsekakor smiselno pregledati tudi ščitnico, saj obstaja možnost, da imajo bolnice pridruženo klinično ali subklinično motnjo v delovanju ščitnice.

Pri 61 bolnicah z endometrijozo smo ugotovili zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles pri 19,7 %, kar je primerljivo s prevalenco AI bolezní ščitnice v splošni populaciji žensk, ki se giblje med 5 in 21 % (12, 13, 27).

Povprečna starost bolnic v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles je bila 31,8 let, medtem ko je bila v skupini brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles 32,4 let, razlika med skupinama ni bila statistično značilna. Starost bolnic je torej v obeh skupinah primerljiva, hkrati pa je primerna za našo raziskavo, saj je endometrijoza bolezen reproduktivne dobe in je v letih povprečne starosti vključenih bolnic najbolj izražena, pri postmenopavzalnih bolnicah pa je manj pogosta in manj aktivna (28). Pojavnost AI bolezní ščitnice narašča s starostjo, medtem ko ženske z endometrijozo največ težav doživljajo v reproduktivnem obdobju; povprečni starosti skupin torej ustrezata starostnem obdobju, ki je presek teh dneh značilnosti.

Naslednji kriterij, ki zagotavlja, da sta obe populaciji enakomerni in rezultati povedni, je ITM. Povprečje ITM v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles je bilo 24,6 kg/m², kar je normalna telesna masa, v skupini brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles pa 22,5 kg/m² nekoliko nižji, a še vedno

v mejah normale. Normalna telesna masa v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles ni skladna z značilnimi znaki hipotiroze, ki je najpogosteje posledica Hashimotovega tiroiditisa, za katerega je značilna povišana telesna masa (29).

V sklopu raziskave smo anamnestično preverjali tudi prisotnost pridruženih AI bolezní, vendar je bilo število bolnic v skupini premajhno za statistično analizo.

Rezultati naše raziskave se skladajo z rezultati raziskave Petta s sodelavci, ki prav tako niso našli značilne povezave med razširjenostjo endometriozé in prisotnostjo AI bolezní ščitnice (14). Preiskovalna skupina je obsegala 148 endometriotičnih bolnic, kontrolna skupina pa 158 zdravih žensk. Med skupinama niso našli statistično značilne razlike med pojavnostjo AI bolezní ščitnice (12,2 % endometriotičnih bolnic in 10,8 % zdravih žensk), pri nadaljnji raziskavi pa so ugotovili, da ni statistično značilne razlike med pojavnostjo AI bolezní ščitnice med skupino z r-AFS 1 ali 2 in skupino z r-AFS 3 ali 4 ($p = 0,752$). Tudi Ferrero s sodelavci so dobili podobne rezultate, ko so skupino 661 bolnic z endometriozo primerjali s 635 zdravimi ženskami in niso ugotovili statistično značilne razlike med pojavnostjo AI bolezní ščitnice (5,7 % endometriotičnih bolnic in 8,3 % zdravih žensk), v nadaljevanju pa statistično značilne razlike niso ugotovili niti med pojavnostjo AI bolezní ščitnice med skupino z r-AFS 1 ali 2 in skupino z r-AFS 3 ali 4 ($p = 0,659$) (30). Čeprav statistične značilnosti tudi v naši raziskavi nismo potrdili, pa smo ugotovili, da imajo endometriotične bolnice z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles pogosteje nekoliko blažjo obliko endometriozé (r-AFS 1 v 60,0 %) kot endometriotične bolnice brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles (r-AFS 1 v 31,3 %).

V raziskavi smo ugotovili, da so imele endometriotične bolnice z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles

nekoliko pogosteje blažjo obliko endometriozé in pogosteje nespecifično pelvično bolečino kot bolnice brez njih, vendar razlika ni bila značilna. Postavlja se vprašanje, ali bi lahko to kronično bolečino pri blagi obliki endometriozé pripisali endometriozí ali morda subklinični bolezní ščitnice. Retrospektivna analiza bolnic z endometriozo z motnjo delovanja ščitnice ali brez nje je pokazala višjo oceno nespecifične pelvične bolečine po lestvici VAS pri bolnicah z endometriozo in motnjo ščitnice kot pri bolnicah brez ščitničnega obolenja ($p = 0,006$) (30).

Prednost naše raziskave je natančnost rezultatov. Prisotnost ščitničnih protiteles je bila raziskana z meritvami serumske koncentracije ščitničnih protiteles v skladu z laboratorijskimi merili. Razširjenost endometriozé je bila pri vseh bolnicah določena laparoskopsko in ultrazvočno, hkrati pa je bila diagnoza endometriozé potrjena tudi histološko, kar daje naši oceni kredibilnost. Operaterji so se pri oceni zanašali na kriterije klasifikacije r-AFS, kar omogoča lažjo in enotnejšo oceno. Ocena bolečinskih simptomov je vezana na subjektivno oceno bolnic in je zato manj natančna, vendar smo vpliv subjektivnosti poskušali zmanjšati z uporabo standardiziranih vprašalnikov. Prednost naše raziskave je tudi, da kontrolno skupino sestavljajo bolnice z endometriozo iz iste geografske regije, s podobnimi demografskimi značilnostmi.

Največja omejitev naše raziskave je majhen vzorec, še posebej v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles. Ker je bila izbrana naključna skupina bolnic, brez poznavanja njihovih serumskih koncentracij protiteles, nismo imeli vpliva na delež bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles.

Namen naše raziskave je bil prispevati k boljšemu razumevanju endometriozé ter raziskati morebitno povezanost med endometriozo in AI boleznimi ščitnice. Če bi ugotovili statistično značilne razlike

v razširjenosti endometrijoze in njenih simptomih med bolnicami z zvišano in brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles, bi to lahko imelo klinične posledice. Takšna ugotovitev bi lahko podprla smiselnost presejanja za AI bolezen ščitnice pri bolnicah z endometrijozo. Zgodnejša prepoznavna klinično pomembnih ščitničnih obolenj bi omogočila pravočasno in ustrezno zdravljenje, kar je pomembno, saj nezdravljene motnje v delovanju ščitnice, zlasti kadar so posledica AI procesov, lahko vplivajo na plodnost, potek nosečnosti, dolžino reproduktivnega obdobja ter kakovost življenja. Pri tem je pomembno poudariti, da prisotnost ščitničnih avtoprotiteles oziroma AI boleznih ščitnice brez motnje v delovanju ščitnice običajno ne povzroča tovrstnih zapletov, zato je treba jasno ločiti med AI procesom z in brez motnje v delovanju ščitnice. V naši raziskavi nismo potrdili statistično značilnih razlik, zato sklepamo, da na podlagi pridobljenih podatkov rutinsko presejanje za prisotnost ščitničnih protiteles pri bolnicah z endometrijozo ni utemeljeno.

Tekom raziskave smo ugotovili, da imamo kar nekaj možnosti za izboljšave, ki bi lahko celo spremenile rezultate raziskave. Najpomembnejša je zagotovo večje število bolnic, posebno bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles. Naslednja izboljšava bi bila podaljšan čas spremljanja bolnic, saj nekatere še niso poskušale zanositi in torej ne morejo podati zanesljivega podatka o težavah z neplodnostjo. Z vključitvijo večjega števila bolnic v starostnem razponu od 30 do 50 let bi zajeli širše obdobje, v katerem je med še plodnimi ženskami

pojavnost avtoimunskih boleznih ščitnice najvišja.

ZAKLJUČEK

S prospektivno klinično raziskavo nismo potrdili, da bi imele bolnice z endometrijozo in zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles bolj razširjeno obliko endometrijoze in več simptomov kot bolnice brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles. Ugotavljali smo primerljiv stadij r-AFS razširjenosti endometrijoze, primerljiv delež neplodnih bolnic in primerljiv delež bolečinske simptomatike (dismenoreja, disparevnija, pelvialgija, težave pri odvajanju blata in urina) pri obeh skupinah bolnic.

Naši rezultati ne podpirajo hipoteze o pogostejšem pojavljanju AI boleznih ščitnice pri bolnicah z endometrijozo, zato presejalno testiranje za ščitnična protitelesa v tej populaciji ni utemeljeno. Kljub temu pa rezultati nakazujejo, da bi bilo pri bolnicah z neopredeljenimi kroničnimi medeničnimi bolečinami in blago izraženo endometrijozo smiselno razmisliti o dodatni oceni delovanja ščitnice. Možnost prisotnosti pridružene klinične ali subklinične boleznih ščitnice ter povišanih protiteles, ki lahko vplivajo na plodnost in potek nosečnosti, kaže na potrebo po individualnem pristopu in spremljanju teh bolnic, zlasti v času načrtovanja nosečnosti in med njo.

Domnevo o povezavi med kronično medenično bolečino in subklinično ali klinično boleznijo ščitnice pri bolnicah brez razširjene endometrijoze bi bilo vredno nadalje raziskati v večjih raziskavah.

LITERATURA

1. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017; 6 (1): 34–41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1
2. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009; 360 (3): 268–79. doi: 10.1056/NEJMra0804690
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004; 364 (9447): 1789–99. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
4. Eisenberg VH, Zolti M, Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis?. *Autoimmun Rev.* 2012; 11 (11): 806–14. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.005
5. Hunt G, Allaire C, Yong P. Endometriosis: An update on diagnosis and medical management. *BCM J.* 2021; 63 (4): 158–63.
6. World Health Organization: Endometriosis [internet]. Switzerland: WHO; c2021 [citirano 2022 Aug 2]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
7. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32 (2): 315–24. doi: 10.1093/humrep/dew293
8. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15 (11): 666–82. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z
9. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017; 8: 521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521
10. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril.* 2011; 95 (8): 2634–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.056
11. Marcocci C, Chiovato L, Mariotti S, et al. Changes of circulating thyroid autoantibody levels during and after the therapy with methimazole in patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 1982; 5 (1): 13–9. doi: 10.1007/BF03350476
12. Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid autoantibodies in pregnancy: Their role, regulation and clinical relevance. *J Thyroid Res.* 2013; 2013: 182472. doi: 10.1155/2013/182472
13. Takasu N, Matsushita M. Changes of TSH-stimulation blocking antibody (TSBAb) and thyroid stimulating antibody (TSAb) over 10 years in 34 TSBAb-positive patients with hypothyroidism and in 98 TSBAb-positive Graves' patients with hyperthyroidism: Reevaluation of TSBAb and TSAb in TSH-receptor-antibody (TRAb)-positive patients. *J Thyroid Res.* 2012; 2012: 182176. doi: 10.1155/2012/182176
14. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, et al. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2007; 22 (10): 2693–7. doi: 10.1093/humrep/dem267
15. Sinaii 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 (10): 2715–24. doi: 10.1093/humrep/17.10.2715
16. Yuk JS, Park EJ, Seo YS, et al. Graves disease is associated with endometriosis: A 3-year population-based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (10): e2975. doi: 10.1097/MD.0000000000002975
17. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002; 12 (11): 997–1001. doi: 10.1089/105072502320908330
18. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18 (2): 153–65. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.004
19. Peyneau M, Kavian N, Chouzenoux S, et al. Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116 (24): 11894–9. doi: 10.1073/pnas.1820469116
20. Kosugi S, Sugawa H, Mori T. TSH receptor and LH receptor, 1996. *Endocr J.* 1996; 43 (6): 595–604. doi: 10.1507/endocrj.43.595
21. Kobal B. Izbrana poglavja iz ginekologije in perinatološke propedeutike. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2012.
22. Tayyeb M, Gupta V. Dyspareunia. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
23. Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endocr J.* 2010; 57 (12): 1017–22. doi: 10.1507/endocrj.k10e-216
24. Sinaii 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. *Human reproduction.* 2002; 17 (10): 2715–24. doi: 10.1093/humrep/17.10.2715
25. Krassas GE, Markou KB. The impact of thyroid diseases starting from birth on reproductive function. *Hormones.* 2019; 18 (4): 365–81. doi: 10.1007/s42000-019-00156-y

26. Ahmad J, Tagoe CE. Fibromyalgia and chronic widespread pain in autoimmune thyroid disease. *Clin Rheumatol*. 2014; 33: 885–91. doi: 10.1007/s10067-014-2490-9
27. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996; 335 (2): 99–107. doi: 10.1056/NEJM199607113350206
28. Cumiskey J, Whyte P, Kelehan P, et al. A detailed morphologic and immunohistochemical comparison of pre- and postmenopausal endometriosis. *J Clin Pathol*. 2008; 61 (4): 455–9. doi: 10.1136/jcp.2007.050971
29. Popławska-Kita A, Siewko K, Telejko B, et al. Body mass analysis in patients with Hashimoto thyroiditis. *Prog Health Sci*. 2014; 4 (1): 18–23. doi: 10.1155/2015/706843
30. Ferrero S, Colombo B, Anserini P, et al. Thyroid disorders in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2005; 84 (Suppl 1): S191. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.478

Plačnik raziskave: UKCL, Zaloška 7, 1525 Ljubljana (Projekt za terciarno razvojno-raziskovalno delo UKC Ljubljana za leto 2021 številka 20210169)

Prispelo 25. 8. 2024