



UPPSALA
UNIVERSITET

Orsakar polyklorerade bifenyler och dioxiner endometriosis?

Isabell Nilsson

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2015
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Orsakar polyklorerade bifenyler och dioxiner endometrios?

Isabell Nilsson

Självständigt arbete i biologi 2015

Sammandrag

Endometrios är en gynekologisk sjukdom som drabbar 10 % av alla fertila kvinnor. Sjukdomen innebär att endometriet finns utanför livmodern, vanligtvis i bäckenet, där den kan orsaka kraftig smärta och fertilitetsproblem. Trots mer än 50 år av forskning vet man inte orsaken till sjukdomen.

Utvecklandet av endometrios är troligen en polygen process som kräver förändringar i flera biologiska komponenter. Det finns studier som tyder på att olika miljögifter, som PCB och dioxiner, kan initiera endometrios genom att interagera med kroppens endokrina system. Substanserna kan bilda ett komplex med AhR receptorn i cytoplasman, vilket translokerar till cellkärnan, interagerar med genomet och reglerar genuttrycket. Detta innebär att transkriptionen och efterföljande proteinsyntes, och därmed biologiska funktioner, kan förändras vid exponering för PCB och dioxiner.

Studier på gnagare och primater visar upp ett entydigt resultat: det finns ett samband mellan halten av PCB och dioxiner och förekomsten av endometrios. Däremot visar studier gjorda på människor mer varierande resultat. Flera studier visar på att det finns ett samband medan andra visar att det inte gör det. Det finns svårigheter i att jämföra studierna då olika undersökta substanser, metodskillnader och olika statistiska tester har gjorts.

Mer forskning behövs inom det här området då endometrios är ett stort problem för kvinnor, hälso- och sjukvården och samhället. För att forskningen ska gå framåt behövs att fler studier med stora testgrupper görs och att riktlinjer för rekommenderade metoder tas fram.

Inledning

Endometrios är en gynekologisk sjukdom som drabbar kvinnor i fertil ålder och som är associerad med bäckensmärta, infertilitet, obehag eller smärta vid tarmtömning, mensvärk, smärta vid penetrering samt dålig livskvalitet (Fauconnier & Chapron 2005). Sjukdomen definieras av att endometriet, vilket är ett annat namn för livmoderslemhinnan, finns utanför livmodern. Vanligast är att endometriecellerna sätter sig på bukslemhinnan i bäckenet, på äggstockar och i vävnaden som separerar vaginan och ändtarmen (Giudice & Kao 2004). Sjukdomen drabbar endast arter som menstruerar, såsom människor och primater (Fantom & Golden 1991).

De huvudsakliga patologiska processerna i samband med sjukdomen är bukhinneinflammation och fibros (bildandet av fibrös vävnad, kan liknas vid ärrbildning) samt bildandet av sammanväxningar och cystor på äggstockarna (Martínez-Zamora *et al.* 2015). Endometrios påverkar fertiliteten negativt. Det finns tydligt dokumenterat hur en allvarlig grad av sjukdomen kan orsaka infertilitet. Bäckenets anatomi kan ändras genom mekaniska störningar såsom bäckensammanväxningar, vilket kan leda till en försämrad fekunditet (Macer & Taylor 2012). En förändrad bäckenanatomi kan försämma ägglossning, ge upphov till en ökad motilitet hos spermier samt påverka själva befruktningen (Holoach & Lessey 2010).

Diagnosen endometrios får man vanligtvis genom att göra en visuell inspektion av bäckenet vid laparoskopi (titthålsoperation). Andra undersökningsformer, såsom ultraljud, har svårare

att detektera sjukdomen. Därför är det svårt att mäta befolkningsprevalensen. Flera uppskattningar tyder på att endometriosis drabbar 8-10 % av alla kvinnor i fertil ålder (Martínez-Zamora *et al.* 2015).

Kvinnor som lider av infertilitet drabbas i högre utsträckning av sjukdomen. Så många som 25-50 % av kvinnor med fertilitetsproblem drabbas av endometriosis och 30-50 % av kvinnor med endometriosis lider av infertilitet (Verkauf 1987). Kvinnor med infertilitetsproblem lider ofta av en allvarlig och omfattande endometriosis (D'Hooghe *et al.* 2003).

De medicinska behandlingar som används för att motverka symtom av endometriosis (bäckensmärta, smärta vid penetrering och mensvärk) riktar sig främst mot östrogenproduktionen i äggstockarna. De läkemedel som används mot sjukdomen är i huvudsak hormonella läkemedel, så som kombinerade p-piller, progesteroner, danazol (syntetiskt framställt hormon) och gonadotropinfrisättande hormonanaloger (GnRH-analoger). Dessa mediciner kan lindra symtomen och minska smärtan, men de har inte visat någon effekt vid behandling av endometriosis associerad med infertilitet (Macer & Taylor 2012). Idag finns det ingen behandling mot endometriosis som inte ger någon biverkning (Aznaurova *et al.* 2014).

Endometriosis är ett stort problem för kvinnor, hälso- och sjukvården och samhället. Globalt ökar förekomsten av endometriosis (Koninckx *et al.* 1994, Koninckx 1999) och allt yngre kvinnor drabbas av sjukdomen. Detta kan vara en konsekvens av att medvetenheten kring endometriosis har ökat, att antalet drabbade rapporteras i större omfattning eller användandet av bättre diagnostiska metoder. Vissa misstänker att andra faktorer, så som en ökad exponering för miljögifter, kan vara inblandade (Guo 2004).

Syftet med den här litteraturstudien är att ge en kort bakgrund och att sammanfatta befintliga studier samt diskutera resultatens tillförlitlighet. Den valda frågeställningen är; finns det något samband mellan förekomst av sjukdomen endometriosis och exponering för miljögifterna dioxin och PCB.

Vad orsakar sjukdomen?

Trots mer än 50 år av hypotesdriven forskning är den biologiska mekanismen bakom endometriosis ännu okänd. Den mest accepterade teorin som används för att förklara sjukdomen är att endometrie-celler når bukhålan genom retrograd menstruation längs äggledarna. I bukhålan kan endometrie-cellerna sedan fästa på bukhinnan, få blodtillförsel varpå de genomgår celledelning och bildar endometrial vävnad (Sampson 1927). Teorin stöds av bland annat en studie som visar att kvinnor med endometriosis har större volymer av mensblod och endometrial-vävnadsfragment i bukhålan jämfört med kvinnor som inte är drabbade av sjukdomen (Halme *et al.* 1984). Den kritik som riktats mot den här teorin är att den inte lyckas förklara varför endast 10 % av fertila kvinnor drabbas av sjukdomen när 90 % av alla menstruerande kvinnor har retrograd menstruation (Guo 2004).

Det finns flera andra teorier om hur endometriosis uppkommer. En av dessa föreslår att endometrial stamceller, som har en hög plasticitet för differentiering, sprids till andra regioner i kroppen än de där de vanligtvis förekommer. Detta sker hos fostret under den tidiga organogenesen (graviditetsvecka 2 till 9) när de kvinnliga reproduktionsorganen differentierar. Efter puberteten, under påverkan av olika stimuli, kan dessa felplacerade ektopiska endometrie-celler få en annan biologisk funktion, fenotyp och immunogenicitet. Celler som specialiserats på epitel, körtlar och stroma kan sedan bilda en funktionell ektopisk

endometrial vävnad (Laganà *et al.* 2013). Den här teorin stöds av det faktum att endometriosis kan förekomma i flera olika organ. Sjukdomen har till exempel hittats i levern, bukspottkörteln, tarmkanalen, mjälten (Sinder *et al.* 1965), gallblåsan (Saadat-Gilani *et al.* 2007), bukväggen och naveln (Kyamidis *et al.* 2011).

Utvecklandet av endometriosis är förmodligen en polygen process som kräver förändringar i flera biologiska komponenter. Faktorer som undersöks med avseende på initiering av sjukdomen är många. Exempel på dessa är bland annat genetiska anlag, nedsatt immunförsvar, en hög exponering för menstruella rester samt en onormal placering av endometrium. Sedan 90-talet har man i flera studier undersökt om det finns ett samband mellan endometriosis och exponering av dioxiner och dioxinliknande ämnen, till exempel polyklorerade bifenyler (PCB) (Treloar *et al.* 2005).

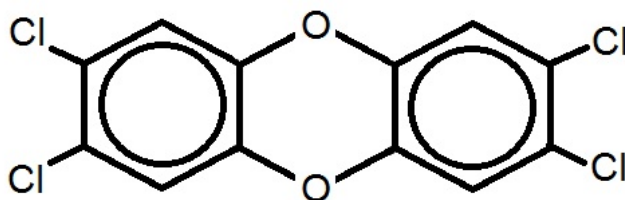
Dioxiner och PCB är två grupper av miljögifter som har en lång halveringstid och som är hormonellt aktiva. Dessa tros kunna binda till östrogen- och androgenreceptorer och på så sätt påverka hormonfunktion, syntes och modulering (DeRosa *et al.* 1998). Exponering för föreningen 2,3,7,8-tetraklordibenso-p-dioxin (TCDD) (Figur 1) och PCB har associerats med förändringar i reproduktionen, exempelvis har förändringar i menstruationscykeln hos kvinnor noterats (Mendola *et al.* 1997, Eskenazi *et al.* 2002a, Eskenazi *et al.* 2002b).

Vad är dioxiner och PCB?

Dioxiner och PCB är två grupper av halogenerade aromatiska kolväten. De är miljögifter som är kemiskt stabila och mycket lipofila (Berg *et al.* 2006). Människor får i huvudsak in dessa ämnen i kroppen genom upptag via tarmen, d.v.s. från födan. Med ökande ålder samt stora intag av fisk kan förhöjda halter av gifterna uppnås. Viktörlust innebär ofta en minskad halt av PCB och dioxiner då dessa deponeras i fettvävnad (Uemura *et al.* 2008). Vid exponering för dessa ämnen har man sett en mängd olika toxiska effekter, både hos försöksdjur och människor. Effekterna kan vara immunologiska, neurokemiska, neurotoxiska, cancerframkallande eller hormonstörande (Safe 1990, Huff *et al.* 1991, Arisawa *et al.* 2005, Berg *et al.* 2006). Oron för ämnenas påverkan på reproduktionsförmågan hos människor har ökat sedan 90-talet (Peterson *et al.* 1993).

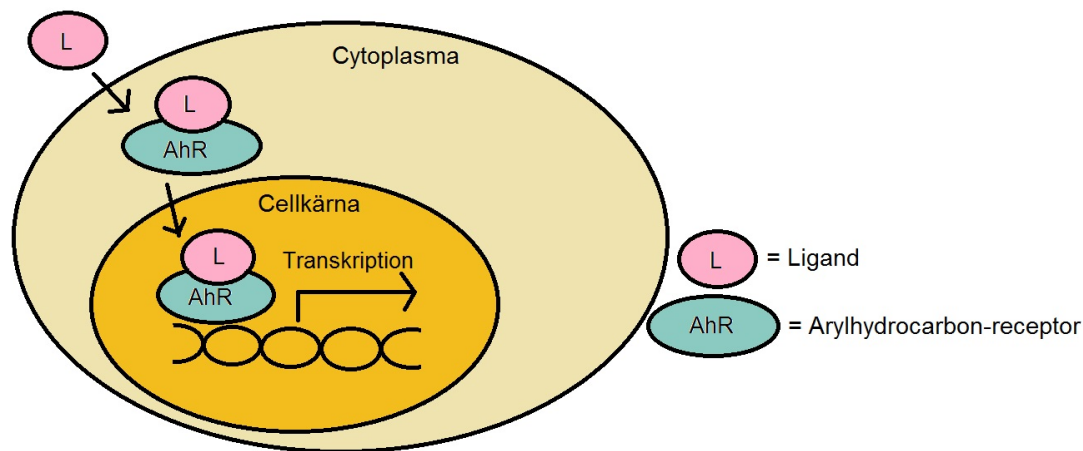
Dioxin är ett samlingsnamn för en grupp kemikalier bestående av polyklorerade dibenso-para-dioxiner (PCDD) och polyklorerade dibensofuraner (PCDF). Det finns 210 olika molekyler och kongener inom gruppen dioxiner (Porpora *et al.* 2009).

Flera studier använder sig av föreningen TCDD (Figur 1) då den är en av de giftigaste halogenerade aromatiska kolvätena (IARC 1997). Den används som en referenssubstans för både dioxiner och gruppen dioxin-lika PCB. Det är ett utbrett miljögift som bildas vid olika industriella kemiska reaktioner och förbränningsprocesser, inklusive avfallsförbränning. Ämnet är extremt stabilt och hydrofobt med en lång halveringstid hos människor som sträcker sig mellan 7 år till 9 år (Pirkle *et al.* 1989).



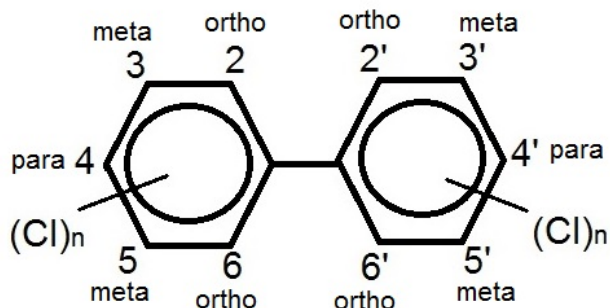
Figur 1. Strukturformel över 2,3,7,8-tetraklordibenso-p-dioxin.

Flera dioxiner, bland annat TCDD, interagerar med kroppen genom att substansen går in i cellen och binder till och därmed aktiverar en receptor som finns i cytoplasman, arylhydrocarbon receptorn (AhR). Den ligandaktiverade receptorn bildar ett komplex och translokerar till cellkärnan. I cellkärnan interagerar komplexet med genomet och reglerar uttrycket av flera olika dioxin-inducerbara gener. Detta innebär att transkriptionen av vissa gener och efterföljande proteinsyntes kan förändras (Figur 2). Cellens proteinsyntes styr indirekt det fenotypiska uttrycket på cellnivå (biokemiskt) likväl som funktionell (fysiologisk) och organism (morfologisk) nivå. På grund av detta är cellen/organismen känslig för ämnen som är strukturellt, och därför funktionellt, analoga med normalt förekommande substanser som binder till AhR i cellen (DeRosa *et al.* 1998).



Figur 2. Illustration över hur en ligand går in i en cell och binder till arylhydrocarbon-receptorn. Komplexet translokerar till cellkärnan och interagerar med genomet, vilket leder till ett förändrat genuttryck.

Polyklorerade bifenyler (PCB) är uppbyggda av två bensenringar och en eller flera kloratomer. Gruppen omfattar 209 olika kongener som beroende på struktur är uppdelade i dioxinlika PCB (en eller ingen kloratom i *ortho*-position) och icke-dioxinlika PCB (två eller flera kloratomer i *ortho*-position) (Figur 3). De dioxinlika PCB kan, på samma sätt som TCDD, binda till AhR och påverka cellens transkription och proteinsyntes (Figur 2) (Porpora *et al.* 2009).



Figur 3. Allmän strukturformel över polyklorerade bifenyler.

Genomförda studier

Studier gjorda på gnagare och primater

Sambandet mellan dioxiner och PCB och förekomsten av endometriosis har undersökts i både djurförsök och studier på primater och människor. År 1993 visade Dr. Rier och hennes forskargrupp att rhesusapor (*Macaca mulatta*) som utsattes för TCDD utvecklade endometriosis. Aporna utsattes dagligen för antingen 5 ppt (parts per trillion) eller 25 ppt TCDD under en fyraårs period. Resultatet visade att förekomsten och svårighetsgraden av sjukdomen var kopplad till dosen av TCDD (Rier *et al.* 1993). Rapporten har fått stark kritik bland annat gällande val av metod, misslyckande att kontrollera viktiga variabler, statistisk analys och det faktum att resultatet har varit svårt att återskapa (Guo 2004). Trots den allvarliga kritiken, som starkt ifrågasätter rapportens trovärdighet, finns det forskare som anser att rapporten öppnade upp för fortsatt undersökning av sambandet mellan dioxin och endometriosis (Porpora *et al.* 2013). Rapporten ledde också till ett antal genetiska studier där man undersökte gener som ansvarar för dioxinavgiftning. En hypotes som undersöktes var om kvinnor som saknar dessa gener lättare utvecklar endometriosis (Guo 2004).

I stället för att direkt studera förekomsten av endometriosis undersökte Yang med kollegor (2000) effekten av TCDD-exponering genom att studera överlevnad och tillväxt av kirurgiskt implanterade endometriala fragment. De endometriala fragmenten transplanterades till bukhålan hos 23 krabmakaker (*Macaca fascicularis*), som delades in i 4 olika behandlingsgrupper och en kontrollgrupp. Dessa utsattes för 0, 1, 5 eller 25 ng/kg i förhållande till kroppsvikt av TCDD fem dagar veckan. Överlevnaden hos implantaten undersöktes genom laparaskopi vid flera olika tidpunkter. Resultatet visade att de endometriala fragmentens överlevnad hos lågdosgruppen inte skilde sig från kontrollerna medan överlevnaden hos fragmenten var signifikant högre hos den medelhöga och högdosgruppen. De fann också en dosrelaterad skillnad i tillväxt av de endometriala implantaten. Implantaten i högdosgruppen var signifikant större än hos kontrollerna medan de andra dosgrupperna inte skiljde sig i storlek från kontrollerna. Resultaten i den här studien antyder att det finns ett samband mellan förekomsten av endometriosis och exponering för TCDD (Yang *et al.* 2000).

Liknande experiment har också utförts på gnagare, arter som normalt inte utvecklar endometriosis. Man har sett ett samband mellan dioxinexponering och tillväxt av transplanterade endometriala implantat i atymiska nakna möss (möss med nedsatt immunsystem) (Bruner *et al.* 1997). Dessutom har endometriosis experimentellt producerats i råttor och möss efter kirurgisk placering av endometriosis och upprepad dioxinexponering, vilket visar på dioxiners förmåga att främja kirurgiskt placerad endometriosis hos gnagare. (Cummings *et al.* 1996, Cummings *et al.* 1999)

Studier gjorda på människor

Flera studier har undersökt halterna av dioxinliknande ämnen i serumprover hos människor med endometriosis, vilka har gett inkonsekventa resultat. Medan ett antal undersökningar inte har påvisat något statistiskt signifikant samband mellan endometriosis och serumnivåer av dioxinliknande ämnen (Tabell 1) (Lebel *et al.* 1998, Pauwels *et al.* 2001, Fierens *et al.* 2003, Tsukino *et al.* 2005, Hoffman *et al.* 2007, Niskar *et al.* 2009, Trabert *et al.* 2010), visar andra studier att risken för endometriosis är signifikant högre hos kvinnor med en ökad koncentration av dioxiner och PCB (Tabell 2) (Mayani *et al.* 1997, Louis *et al.* 2005, Heilier *et al.* 2005, Reddy *et al.* 2006, Porpora *et al.* 2006, Porpora *et al.* 2009, Simsa *et al.* 2010, Cai *et al.* 2011, Martínez-Zamora *et al.* 2015).

Studier som inte visar på ett samband mellan endometriosis och halterna av dioxin och PCB

Lebel med kollegor (1998) genomförde en studie där sambandet mellan PCB och klorerade bekämpningsmedel och risken för endometriosis undersöktes. Både test-och kontrollgruppen valdes ut bland kvinnor som genomgick laparaskopi på grund av kronisk bäckensmärta eller infertilitet. Åttiosex personer ingick i testgruppen och 70 stycken i kontrollgruppen. Halterna av 14 olika PCB kongener samt 11 stycken klorerade bekämpningsmedel jämfördes mellan de två grupperna. I den här studien analyserades inte TCDD på grund av kostnaden, men författarna menar att resultatet ändå är applicerbart på målgruppen då halten av TCDD kan jämföras med halten av PCB. Således kan den uppmätta koncentrationen av PCB användas för att uppskatta mängden dioxin. Studien visar på ett statistiskt icke-signifikant resultat (Lebel *et al.* 1998).

2001 genomförde Pauwels med kollegor en studie som bestod av en testgrupp innehållande 42 kvinnor och en kontrollgrupp bestående av 27 kvinnor, samtliga deltagare hade sökt vård för infertilitet. Närvaron eller frånvaron av endometriosis fastställdes genom laparaskopi. Författarna använde sig av CALUX (chemical-activated luciferase gene expression) bioanalys för att bestämma exponeringen av dioxinliknande ämnen. Resultatet visar att en hög halt av dioxinliknande ämnen (>100 pg/g) hittades i 6 av 42 individer (14 %) i testgruppen samt 1 av 27 individer (4 %) i kontrollgruppen; detta resulterar i ett icke-signifikant resultat med avseende på halten av dioxinlikande ämnen och förekomsten av endometriosis. Författarna har tagit hänsyn till kvinnornas BMI och alkoholvanor (Pauwels *et al.* 2001).

En populationsbaserad retrospektiv kohort studie från Seveso, Italien, gjordes av Eskenazi med kollegor (2002). Deltagarna (601 kvinnor) exponerades för TCDD ofrivilligt 1976. De deltagande kvinnorna delades in i tre olika grupper: testgruppen (19 personer) bestod av kvinnor som fått närvaron av endometriosis bekräftad genom laparaskopi eller ultraljud. Grupp nummer två (277 personer) innehöll kvinnor som inte hade sjukdomen vilket bekräftats genom antingen laparaskopi, ultraljud eller avsaknaden av symptom. Grupp nummer tre omfattade de kvinnor vars närvaro av endometriosis var osäker. Dessa kvinnor hade ingen genomförd operation och ett negativt ultraljud, men hade dokumenterade symptom av endometriosis. Deltagarna fick delta i en intervju där information kring personliga vanor och medicinsk historia dokumenterades. Kvinnorna fick frågan om de upplevt menstruationssmärta, buksmärta vid annan tidpunkt än menstruation eller smärta vid penetrering. De ombads att gradera smärtan som mild, måttlig eller allvarlig. Plasmaprover tagna strax efter exponeringen analyserades. Resultatet antyder att halten TCDD inte är kopplad till förekomsten av endometriosis, alltså är samtliga resultat icke-signifikanta (Eskenazi *et al.* 2002a).

Ytterligare en populationsbaserad studie gjordes i Belgien av Fierens med kollegor (2003). Författarna undersökte sambandet mellan halterna av 17 olika dioxiner och 16 olika sorters PCB samt förekomsten av sjukdomarna endometriosis och diabetes. Deltagarna (142 kvinnor och 115 män) kom från 5 olika områden i Belgien och rekryterades genom mail. Endometriosis detekterades i 10 av de 142 deltagande kvinnorna, dessa var bosatta i olika områden. Halterna av dioxin och PCB hos dessa 10 kvinnor jämfördes med de resterande 132 kvinnorna. Ingen statistisk signifikant skillnad hittades. Författarna har tagit hänsyn till faktorer som kan påverka resultatet så som ålder, BMI och rökning med flera (Fierens *et al.* 2003).

Tsukino med kollegor (2005) genomförde en associationsstudie och undersöker sambandet mellan miljögifter och förekomsten av endometriosis hos japanska kvinnor. Kontrollgruppen

bestod av 81 kvinnor som genom laparaskopi diagnostiserats med frånvaro eller låg närvaro av endometrios och testgruppen innehöll de kvinnor (58 personer) som hade en mer allvarig endometrios. Serumprover analyserades med avseende på 8 stycken PCDDer, 10 PCDFer, 4 dioxinlika PCB, 36 icke-dioxinlika PCB och 13 stycken klorerade bekämpningsmedel. Författarna tog med information såsom ålder, alkoholkonsumtion, historia av sjukdomen i släkten, med mera i analysen. Med de statistiska tester som genomfördes kunde inget statistiskt signifikant samband påvisas mellan de undersökta substanserna och förekomsten av endometrios (Tsukino *et al.* 2005).

Hoffman med kollegor (2007) undersökte, i en populationsbaserad kohort studie, associationen mellan endometrios och exponering för polybromerade bifenyler (PBB) och PCB hos kvinnor från Michigan, USA. Deltagande kvinnor (877 personer) i undersökningen utsattes ofrivilligt för PBBs 1973. Materialet som användes i undersökningen är information från intervjuer gjorda 1997 samt serumprover tagna i slutet av 70-talet (Hoffman *et al.* 2007).

Av de 943 kvinnorna uppgav 79 stycken att de hade fått diagnosen endometrios av en läkare. Från medicinska journaler kunde författarna konstatera att 37 av dessa kvinnor fått diagnosen fastställd genom laparaskopi. Författarna jämförde PBB- och PCB-halterna mellan de kvinnor som fått en endometrios-diagnos och de kvinnor som inte blivit diagnostiserade med endometrios. Faktorer såsom ålder, BMI och rökning inkluderades i analysen. Resultatet visade inget statistiskt samband mellan endometrios och exponering för PBB och PCB (Hoffman *et al.* 2007).

2009 undersökte Niskar med kollegor sambandet mellan endometrios och halterna av dioxin och PCB i serumprover tagna från kvinnor i Atlanta, USA. De deltagande kvinnorna hade sökt vård vid en reproduktionsklinik. Kvinnorna var mellan 20-45 år och ingen hade ammat. En intervju genomfördes där information kring andra möjliga påverkande faktorer samlades in. Samtliga kvinnor i testgruppen (60 personer) fick diagnosen endometrios bekräftad genom laparaskopi. Kontrollgruppen bestod av 64 kvinnor, varav 30 fått frånvaron av sjukdomen verifierad genom laparaskopi. Serumprover analyserades med avseende på flera olika dioxiner och PCB. Resultatet visade inget statistiskt signifikant samband; d.v.s. det fanns ingen association mellan endometrios och substanserna (Niskar *et al.* 2009).

En studie gjord av Trabert och kollegor (2010) undersöker effekten av PCB med avseende på initieringen av endometrios och är del av en populationsbaserad studie som fokuserar på endometrios. De som inkluderades i testgruppen (251 personer) var kvinnor mellan 18 och 49 år med en endometrios-diagnos. Dessa kvinnor hade en konstaterad eller en trolig närvaro av endometrios som orsakade strukturell eller funktionell skada. Kontrollerna (538 personer) var slumpmässigt valda kvinnor inom samma åldersspann. Samtliga kvinnor genomgick en intervju där riskfaktorer, så som antal graviditeter och användning av tobak och alkohol, dokumenterades. Författarna gick även igenom den medicinska historien för kvinnorna. Statistiska analyser gjordes på uppmätta halter i serumprover och testerna kunde inte visa något statistiskt samband mellan endometrios och exponering för PCB (Trabert *et al.* 2010).

Tabell 1. Studier där man inte kunnat fastställa ett samband mellan förekomsten av endometriosis och exponering för höga PCB- och dioxin-halter.

Författare	Urval av test- och kontrollgrupp	Gruppstorlek	Mätning av exponering
Lebel <i>et al.</i> 1998	Kvinnor som sökt vård för infertilitet/buksmärtor och undersökts med laparaskopi	86 test 70 kontroll	Plasmanivåer av PCB och klorerade bekämpningsmedel
Pauwels <i>et al.</i> 2001	Kvinnor som sökt vård för infertilitet och undersökts med laparaskopi	42 test 27 kontroll	Plasmanivåer av PCB och dioxiner
Eskenazi <i>et al.</i> 2002	Retrospektiv kohortstudie. Närvaro av sjukdomen bekräftad med laparaskopi eller ultraljud.	111 test 490 kontroller	Plasmanivåer av dioxiner
Fierens <i>et al.</i> 2003	Populationsbaserad studie	10 test 132 kontroll	Plasmanivåer av PCB
Tsukino <i>et al.</i> 2005	Kvinnor som sökt vård för infertilitet och undersökts med laparaskopi	58 test 81 kontroll	Plasmanivåer av PCB, cPCB, PCDD, PCDF och klorerade bekämpningsmedel
Hoffman <i>et al.</i> 2007	Populationsbaserad kohort studie	74 test 803 kontroll	Plasmanivåer av PCB och PBBer
Niskar <i>et al.</i> 2009	Kvinnor som sökt vård för infertilitet. Närvaro av sjukdomen bekräftad med laparaskopi.	60 test 64 kontroll	Plasmanivåer av PCB och dioxiner
Trabert <i>et al.</i> 2010	Populationsbaserad studie.	251 test 538 kontroll	Plasmanivåer av olika PCB

Studier som visar på ett samband mellan endometriosis och halterna av dioxin och PCB

En studie som gjordes av Mayani med kollegor (1997) undersökte sambandet mellan endometriosis och exponering för TCDD. Studien gjordes på 79 kvinnor som sökte vård för infertilitet, samtliga kvinnor undersöktes med laparaskopi och delades därefter in i två olika grupper. Sjukdomen kunde detekteras hos 44 av kvinnorna och dessa utgjorde testgruppen. Den grupp med kvinnor (35 personer) som inte var drabbade av sjukdomen fungerade som kontroller (Mayani *et al.* 1997).

I testgruppen hittades låga halter av TCDD i 8 av 44 fall, vilket utgör 18 %. Halten av dioxin varierade mellan 0,7 - 1,2 ppt (parts per trillion) i serumproverna. I kontrollgruppen hittades dioxin i en av de 35 kvinnorna. Det utgör 3 % och halten som uppmättes var 1,4 ppt. Detta resultat tyder på att det finns ett samband mellan halten av TCDD och förekomsten av endometriosis (Mayani *et al.* 1997).

Louis med kollegor (2005) undersökte sambandet mellan PCB och endometriosis hos kvinnor som genomgått laparaskopi. Testgruppen innehöll 32 kvinnor med bekräftad endometriosis och kontrollgruppen bestod av kvinnor som inte hade någon närvaro av sjukdomen (52 personer). Trettio kvinnor i kontrollgruppen hade andra gynekologiska sjukdomar. Deltagarna intervjuades och information kring potentiella riskfaktorer dokumenterades. Serumprover analyserades och enligt de gjorda statistiska testerna finns det en statistiskt signifikant korrelation mellan PCB-halter och förekomst av endometriosis (Louis *et al.* 2005).

Heilier med kollegor (2005) undersökte sambandet mellan dioxinliknande ämnen och förekomsten och svårighetsgraden av endometriosis. Tre grupper jämfördes: kontrollgruppen bestod av 21 kvinnor som inte hade några misstankar om närvaro av sjukdomen. Kvinnorna hade inga infertilitetsproblem eller dokumenterade buksmärtor eller andra endometriosis-typiska symptom. En av testgrupperna inkluderade kvinnor med en allvarlig endometriosis (25 kvinnor), medan en annan grupp innehöll de kvinnor med en mindre utvecklad endometriosis (25 kvinnor). Serumprover analyserades från samtliga kvinnor och faktorer så som ålder, vikt,

rökning och alkoholvanor, matvanor, antal barn och amningshistorik togs med i analysen. Studiens resultat tyder på att det finns ett samband mellan halten av dioxin-linkande ämnen och förekomsten av endometrios då båda testgrupperna skiljde sig signifikant från kontrollgruppen (Heilier *et al.* 2005).

2006 genomförde Reddy med kollegor en studie som undersökte sambandet mellan endometrios och förekomsten av PCB hos kvinnor i södra Indien. Test-gruppen bestod av 85 kvinnor, samtliga infertila, som fått närvaro sjukdomen bekräftad genom laparaskopi. Kvinnorna hade regelbunden menstruation och hade inte fått någon hormonbaserad behandling tre månader innan undersökningen. Kvinnorna i kontrollgruppen (135 personer) hade uppsökt samma klinik för att genomgå en äggledarsterilisation. Samtliga kvinnor var fertila och sjukdomens frånvaro bekräftades genom laparaskopi. Kvinnorna lämnade blodprover och plasmanivåer av olika PCB undersöktes. Författarna tog hänsyn till kvinnornas BMI och ålder. Studien visar på en signifikant skillnad i PCB-halterna mellan kontroll- och test-gruppen (Reddy *et al.* 2006).

En studie av Porpora med kollegor (2006) utfördes i Rom, Italien och undersökte sambandet mellan endometrios och PCB-halter. Kvinnorna som deltog i studien hade sökt vård för misstänkt endometrios eller annan gynekologisk sjukdom, samtliga kvinnor undersöktes med laparaskopi. Kvinnorna deltog i intervjuer där ålder, utbildning, vikt, tobak och alkoholvanor och andra påverkande faktorer dokumenterades. Blodprover togs från samtliga kvinnor i både test- (40 personer) och kontrollgruppen (40 personer). Dessa analyserades och statistiska tester genomfördes. Studiens slutsats är att det finns ett samband mellan förekomsten av endometrios och halten av PCB (Porpora *et al.* 2006).

Ytterligare en studie gjord av Porpora med kollegor (2009) undersökte om exponering för PCB initierar endometrios. Studien är gjord i Rom, Italien. Samtliga kvinnor som deltog i studien (80 personer i testgruppen respektive 78 personer i kontrollgruppen) sökte vård för misstänkt endometrios eller annan gynekologisk sjukdom och undersöktes med laparaskopi. Kvinnorna i kontrollgruppen hade bekräftats ha andra gynekologiska sjukdomar. Intervjuer genomfördes där möjliga påverkande faktorer som ålder, vikt, tobak och alkoholvanor dokumenterades. Blodprover togs och analyserades. De statistiska testerna som genomfördes visade på en statistiskt signifikant korrelation mellan PCB-halter och endometrios (Porpora *et al.* 2009).

Simsa med kollegor (2010) undersökte sambandet mellan förekomsten av dioxinliknande ämnen och endometrios hos belgiska kvinnor som sökt vård för infertilitet. Kvinnor som fått frånvaro av sjukdomen bekräftad genom laparaskopi inkluderades i kontrollgruppen (106 personer). Kvinnor som fått sjukdomen bekräftad genom laparaskopi ingick i testgruppen (96 personer). Blodprover togs och plasmanivåer av dioxinliknande ämnen analyserades. Studien presenterar en signifikant skillnad i halterna av dioxinliknande ämnen mellan test- och kontrollgruppen (Simsa *et al.* 2010).

En studie gjord i Japan av Cai med kollegor (2011) undersökte sambandet mellan endometrios och exponering för dioxinliknande ämnen. Kvinnorna som deltog i studien hade sökt vård för infertilitet och undersöktes således med laparaskopi. Kvinnorna delades upp i en testgrupp (10 personer) respektive kontrollgrupp (7 personer). Blodprover och vätska från buken analyserades och statistiska tester genomfördes. Studien visar på ett statistiskt signifikant samband mellan dioxinliknade ämnen i bukvätska och endometrios (Cai *et al.* 2011).

En studie, gjord av Martínez-Zamora med kollegor (2015) i Spanien, undersökte sambandet mellan dioxinliknande ämnen och förekomsten av endometriosis. Testgruppen bestod av 30 kvinnor med allvarlig endometriosis, vilken hade bekräftats genom laparaskopi. Kontrollgruppen inkluderade 30 kvinnor som genom laparaskopi fått frånvaro av sjukdomen bekräftad. Samtliga kvinnor hade sökt vård för misstänkt gynekologisk sjukdom och samtliga kvinnor i kontrollgruppen diagnostiserades med andra gynekologiska sjukdomar. Fettvävnad togs från buken (1-2 gram) under operation och analyserades vidare. De genomförda statistiska testerna visar att halterna av dioxinliknande ämnena var signifikant högre i testgruppen jämfört med kontrollgruppen (Martínez-Zamora *et al.* 2015).

Tabell 2. Studier där man har kunnat fastställa ett samband mellan förekomsten av endometriosis och exponering för höga PCB- och dioxin-halter.

Författare	Urval av test- och kontrollgrupp	Gruppstorlek	Mätning av exponering
Mayani <i>et al.</i> 1997	Kvinnor som sökt vård för infertilitet och undersökts med laparaskopi	44 test 35 kontroll	Halten dioxiner i blodprover
Louis <i>et al.</i> 2005	Kvinnor som bokat laparaskopi för bäcken undersökning eller äggledarsterilisation	32 test 52 kontroll	Plasmanivåer av olika PCB
Heilier <i>et al.</i> 2005	Närvaro av sjukdomen bekräftad genom operation.	25 test (allvarlig endometriosis) 25 test (mindre allvarlig endometriosis) 21 kontroll	Plasmanivåer av dioxin-linkande ämnen
Reddy <i>et al.</i> 2006	Kvinnor som sökt vård för infertilitet eller äggledarsterilisation, samtliga undersökta med laparaskopi. Samtliga test-kvinnor var infertila.	85 test 135 kontroll	Plasmanivåer av olika PCB
Porpora <i>et al.</i> 2006	Kvinnor som sökt vård för misstänkt endometriosis eller annan gynekologisk sjukdom och undersökts med laparaskopi.	40 test 40 kontroll	Plasmanivåer av olika PCB
Porpora <i>et al.</i> 2009	Kvinnor som sökt vård för misstänkt endometriosis eller annan gynekologisk sjukdom och undersökts med laparaskopi.	80 test 78 kontroll	Plasmanivåer av olika PCB
Simsa <i>et al.</i> 2010	Kvinnor som genomgått laparaskopi på grund av infertilitet.	96 test 106 kontroll	Plasmanivåer av dioxinlinkande ämnen
Cai <i>et al.</i> 2011	Kvinnor som genomgått laparaskopi på grund av infertilitet.	10 test 7 kontroll	Plasmanivåer av dioxinliknande ämnen
Martinez-Zamora <i>et al.</i> 2015	Kvinnor som sökt vård för misstänkt endometriosis eller annan gynekologisk sjukdom och undersökts med laparaskopi.	30 test 30 kontroll	Dioxinliknande ämnen i fettvävnad från buken

Diskussion

Att de presenterade studierna har fått olika resultat kan bero på flera olika faktorer, såsom metodskillnader i urval av test- och kontrollgrupper samt val av kemisk analys. Det spelar även roll vilken variant av PCB eller dioxin som undersökts, då dessa är grupper av olika ämnen som interagerar med människokroppen på olika sätt. Det kan även påverka vilket statistiskt test som används för att analysera data (Porpora *et al.* 2013).

Urval av försöks- och kontrollgrupper

Flera studier använde sig av kvinnor som aktivt sökt vård, antingen för misstänkt gynekologisk sjukdom eller infertilitetsproblem (Tabell 1 och Tabell 2). Den här urvalsmetoden innebär ett stort problem. Om test- och kontroll grupperna innehåller stor del (eller endast) kvinnor som aktivt sökt infertilitets-behandling blir det svårt att applicera resultatet på en större grupp människor eftersom de personer som ingår i testgruppen inte representerar de personer som skulle ingå i en testgrupp i en hypotetisk kohortstudie av samma population. Personerna i kontrollgruppen motsvarar inte heller målgruppen, som definierad av kvinnor som bor i samma geografiska område (Guo 2004). Här har de populationsbaserade studierna en stor fördel då de undersökta kvinnorna motsvarar målgruppen i högre utsträckning jämfört med andra genomförda studier (Hoffman *et al.* 2007).

Hur kontrollgruppen väljs har stor påverkan på resultatet hos kliniska sjukhusstudier. Kontrollgruppen borde bestå av kvinnor som bott i samma geografiska område som testgruppen under en längre tid, detta för att utesluta geografiska skillnader i exponering för PCB eller dioxin (Porpora *et al.* 2013).

Exponeringshalterna av miljögifterna varierade mellan studierna. Till exempel hade Trabert med kollegor (2010), som inte kunde påvisa något samband mellan endometrios och PCB, en betydligt lägre exponeringshalt av PCB jämfört med andra studier. Det här bidrar till svårigheten i att jämföra studiernas resultat.

Studier som vill undersöka sambandet mellan endometrios och miljögifter bör endast inkludera kvinnor som inte fött barn eller som inte har ammat. Prover tagna efter amning motsvarar inte den reella exponeringen som kvinnan utsatts för innan amning, detta på grund av att amning leder till en signifikant minskning av PCB- och dioxinhalterna. Således kan studier som inkluderat ammande kvinnor vara missvisande (Porpora *et al.* 2013).

Inkluderings- och exkluderingskrav skiljer sig åt mellan de presenterade studierna. Vissa studier har många och hårda krav på vilka kvinnor som får delta i studien. Det leder till en homogen grupp som inte speglar målgruppen. De studier som har mildare inkluderings- och exkluderingskrav får en mer heterogen grupp, men får svårare att dra slutsatser då man inte kan utesluta andra faktorer påverkan.

Skillnader i metod

Studierna skiljer sig även i vilka möjliga påverkande faktorer de tar hänsyn till. Många tar upp rökning och alkoholvanor, ålder och vikt men nämner inte om den medicinska historien hos deltagarna eller hos nära släktingar. Detta kan vara relevant då flera studier visar på att det finns genetiska faktorer som kan påverka förekomsten av endometrios.

Kost, och framför allt intag av fisk, bör dokumenteras då det kan leda till en förhöjd halt av PCB och dioxin. Detta bör vara av samma vikt som att ta hänsyn till amning och graviditeter. Man behöver även ta hänsyn till att endometrios kan utvecklas som en konsekvens av infertilitet hos kvinnor. Att infertila kvinnor utan sjukdomen inkluderas i kontrollgruppen kan således vara en potentiell felkälla (Tsukino *et al.* 2005).

Flera av de kliniska sjukhusstudierna har använt sig av laparaskopi för att bekräfta närvaro av endometrios hos kvinnorna i test-gruppen (Tabell 1 och Tabell 2). Detta stärker

trovärdigheten hos studierna då laparaskopiundersökningar är det enda tillförlitliga diagnostiska verktyg som finns för att bedöma förekomst eller frånvaro av endometriosis (Porpora *et al.* 2013). Dock använder inte alla studier laparaskopi för att utesluta förekomsten av endometriosis i kontrollgruppen (Tabell 1 och Tabell 2), vilket sänker tillförlitligheten hos studierna. Då laparaskopi är en dyr metod att använda vid större studier samt att undersökningen är påträngande för patienten blir valen av kontroller och försökspersoner två av de största utmaningarna för epidemiologiska studier av endometriosis (Guo 2004).

Att dela upp testgrupperna i flera grupper beroende på sjukdomens allvarlighetsgrad är något som stärker tillförlitligheten hos studier, då det ger en möjlighet att påvisa dos-responssamband, menar Heilier med kollegor (2005). Dock är det få som har använt sig av en sådan metod.

Det mest förekommande sättet att mäta exponeringen av dioxiner och PCB i de presenterade studierna är att ta blodprover, utvinna serum och sedan mäta plasmanivåer av miljögifterna (Tabell 1 och Tabell 2). Det finns en problematik i den här metoden. Då dessa miljögifter är lipofila och ansamlas i fettvävnad är det inte säkert att den uppmätta halten i blodet motsvarar den reella exponeringen. Dessutom är det nödvändigt att få en stor volym av serum för att kunna detektera låga koncentrationer av dioxinlikande ämnen. I kliniska studier kan det vara svårt att samla den nödvändiga volymen (Kitamura *et al.* 2001, Kitamura *et al.* 2005).

Det som i allmänhet begränsar många studier är att provstorleken är för liten samt att man har svårt att bedöma den faktiska exponeringen för dioxin, PCB och andra föreningar som liknar dessa (Eskenazi *et al.* 2002b).

Mer forskning behövs inom det här området då endometriosis är ett stort problem för kvinnor, hälso- och sjukvården och samhället. Kvinnorelaterade sjukdomar behöver lyftas fram och prioriteras inom forskning. Det här är en sjukdom som drabbar många och trenden pekar mot att andelen drabbade kan komma att öka. Sjukdomen orsakar stora besvär och att få en diagnos kan vara en lång process. Effektivare behandlingsmetoder utan sidoeffekter eller biverkningar behöver tas fram.

För att forskningen ska gå framåt och för att resultaten ska få större genomslag och trovärdighet behöver studierna använda sig av större testgrupper än tidigare, man behöver samla en större mängd serum samt ha bekräftat närvaro eller frånvaro av sjukdomen genom laparaskopi.

Tack

Tack till min handledare Maria Jönsson och min studiegrupp bestående av Elin Jonsson, Frida Johansson, Kajsa Mattson och Olof Almqvist för tips och stöd i skrivprocessen. Ytterligare vill jag tacka Erik Widén och mina föräldrar, Marika och Bruno Nilsson, för stöd och hjälp att utveckla uppsatsen.

Referenser

- Arisawa K, Takeda H, Mikasa H. 2005. Background exposure to PCDDs/PCDFs/PCBs and its potential health effects: a review of epidemiologic studies. *The Journal of Medical Investigation* 52: 10–21.
- Aznaurova YB, Zhumataev MB, Roberts TK, Aliper AM, Zhavoronkov AA. 2014. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 12: 50.
- Berg MV den, Birnbaum LS, Denison M, Vito MD, Farland W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M, Walker N, Peterson RE. 2006. The 2005 World Health Organization Reevaluation of Human and Mammalian Toxic Equivalency Factors for Dioxins and Dioxin-Like Compounds. *Toxicol Sci* 93: 223–241.
- Bruner KL, Matrisian LM, Rodgers WH, Gorstein F, Osteen KG. 1997. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *Journal of Clinical Investigation* 99: 2851–2857.
- Cai LY, Izumi S, Suzuki T, Goya K, Nakamura E, Sugiyama T, Kobayashi H. 2011. Dioxins in ascites and serum of women with endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod* 26: 117–126.
- Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. 1999. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci* 52: 45–49.
- Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. 1996. Promotion of Endometriosis by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Rats and Mice: Time–Dose Dependence and Species Comparison. *Toxicology and Applied Pharmacology* 138: 131–139.
- DeRosa C, Richter P, Pohl H, Jones DE. 1998. Environmental exposures that affect the endocrine system: Public health implications. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 1: 3–26.
- D’Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. 2003. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 21: 243–254.
- Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, Needham LL, Patterson DG, Brambilla P, Gavoni N, Casalini S, Panazza S, Turner W, Gerthoux PM. 2002a. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 110: 629–634.
- Eskenazi B, Warner M, Mocarelli P, Samuels S, Needham LL, Patterson DG, Lippman S, Vercellini P, Gerthoux PM, Brambilla P, Olive D. 2002b. Serum Dioxin Concentrations and Menstrual Cycle Characteristics. *Am J Epidemiol* 156: 383–392.
- Fanton JW, Golden JG. 1991. Radiation-induced endometriosis in *Macaca mulatta*. *Radiat Res* 126: 141–146.
- Fauconnier A, Chapron C. 2005. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 11: 595–606.
- Fierens S, Mairesse H, Heilier J, Burbure CD, Focant J, Eppe G, Pauw ED, Bernard A. 2003. Dioxin/polychlorinated biphenyl body burden, diabetes and endometriosis: findings in a population-based study in Belgium. *Biomarkers* 8: 529–534.
- Gennings C, Sabo R, Carney E. 2010. Identifying Subsets of Complex Mixtures Most Associated With Complex Diseases: Polychlorinated Biphenyls and Endometriosis as a Case Study. *Epidemiology* 21: S77–S84.
- Giudice LC, Kao LC. 2004. Endometriosis. *The Lancet* 364: 1789–1799.
- Guo S-W. 2004. The link between exposure to dioxin and endometriosis: a critical reappraisal of primate data. *Gynecol Obstet Invest* 57: 157–173.

- Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. 1984. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 64: 151–154.
- Heilier J-F, Nackers F, Verougstraete V, Tonglet R, Lison D, Donnez J. 2005. Increased dioxin-like compounds in the serum of women with peritoneal endometriosis and deep endometriotic (adenomyotic) nodules. *Fertil Steril* 84: 305–312.
- Hoffman CS, Small CM, Blanck HM, Tolbert P, Rubin C, Marcus M. 2007. Endometriosis Among Women Exposed to Polybrominated Biphenyls. *Annals of Epidemiology* 17: 503–510.
- Holoch KJ, Lessey BA. 2010. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol* 53: 429–438.
- Huff JE, Salmon AG, Hooper NK, Zeise L. 1991. Long-term carcinogenesis studies on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and hexachlorodibenzo-p-dioxins. *Cell Biol Toxicol* 7: 67–94.
- IARC. 1997. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Polychlorinated Dibenzo-Para-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 69: 1–631.
- Kitamura K, Nagao M, Yamada T, Sunaga M, Hata J, Watanabe S. 2001. Dioxins in bile in relation to those in the human liver and blood. *J Toxicol Sci* 26: 327–336.
- Kitamura K, Takazawa Y, Takei Y, Zhou X, Hashimoto S, Choi J-W, Ito H, Morita M. 2005. Development of a method for dioxin analysis of small serum samples with reduced risk of volatilization. *Anal Chem* 77: 1727–1733.
- Koninckx PR. 1999. The physiopathology of endometriosis: pollution and dioxin. *Gynecol Obstet Invest* 47 Suppl 1: 47–49; discussion 50.
- Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, Barlow DH. 1994. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 9: 1001–1002.
- Kyamidis K, Lora V, Kanitakis J. 2011. Spontaneous cutaneous umbilical endometriosis: report of a new case with immunohistochemical study and literature review. *Dermatol Online J* 17: 5.
- Laganà AS, Sturlese E, Retto G, Sofo V, Triolo O. 2013. Interplay between Misplaced Müllerian-Derived Stem Cells and Peritoneal Immune Dysregulation in the Pathogenesis of Endometriosis. *Obstetrics and Gynecology International* 2013: 1–20.
- Lebel G, Dodin S, Ayotte P, Marcoux S, Ferron LA, Dewailly E. 1998. Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 69: 221–228.
- Louis GMB, Weiner JM, Whitcomb BW, Sperrazza R, Schisterman EF, Lobdell DT, Crickard K, Greizerstein H, Kostyniak PJ. 2005. Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Hum Reprod* 20: 279–285.
- Macer ML, Taylor HS. 2012. Endometriosis and Infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 39: 535–549.
- Martínez-Zamora MA, Mattioli L, Parera J, Abad E, Coloma JL, Babel B van, Galceran MT, Balasch J, Carmona F. 2015. Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 30: 1059–1068.
- Mayani A, Barel S, Soback S, Almagor M. 1997. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 12: 373–375.
- Mendola P, Buck GM, Sever LE, Zielezny M, Vena JE. 1997. Consumption of PCB-contaminated Freshwater Fish and Shortened Menstrual Cycle Length. *Am J Epidemiol* 146: 955–960.
- Niskar AS, Needham LL, Rubin C, Turner WE, Martin CA, Patterson Jr. DG, Hasty L, Wong L-Y, Marcus M. 2009. Serum dioxins, polychlorinated biphenyls, and endometriosis: A case-control study in Atlanta. *Chemosphere* 74: 944–949.

- Pauwels A, Schepens PJC, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, Weyler J. 2001. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod* 16: 2050-2055.
- Peterson RE, Theobald HM, Kimmel GL. 1993. Developmental and Reproductive Toxicity of Dioxins and Related Compounds: Cross-Species Comparisons. *Critical Reviews in Toxicology* 23: 283-335.
- Pirkle JL, Wolfe WH, Patterson DG, Needham LL, Michalek JE, Miner JC, Peterson MR, Phillips DL. 1989. Estimates of the half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Vietnam Veterans of Operation Ranch Hand. *J Toxicol Environ Health* 27: 165-171.
- Porpora MG, Ingelido AM, Domenico A di, Ferro A, Crobu M, Pallante D, Cardelli M, Cosmi EV, De Felip E. 2006. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere* 63: 1361-1367.
- Porpora MG, Medda E, Abballe A, Bolli S, De Angelis I, di Domenico A, Ferro A, Ingelido AM, Maggi A, Panici PB, De Felip E. 2009. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age. *Environ Health Perspect* 117: 1070-1075.
- Porpora MG, Resta S, Fuggetta E, Storelli P, Megiorni F, Manganaro L, De Felip E. 2013. Role of environmental organochlorinated pollutants in the development of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 40: 565-567.
- Reddy BS, Rozati R, Reddy S, Kodampur S, Reddy P, Reddy R. 2006. High plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and phthalate esters in women with endometriosis: a prospective case control study. *Fertil Steril* 85: 775-779.
- Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. 1993. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 21: 433-441.
- Saadat-Gilani K, Bechmann L, Frilling A, Gerken G, Canbay A. 2007. Gallbladder endometriosis as a cause of occult bleeding. *World J Gastroenterol* 13: 4517-4519.
- Safe S. 1990. Polychlorinated Biphenyls (PCBs), Dibenzo-p-Dioxins (PCDDs), Dibenzofurans (PCDFs), and Related Compounds: Environmental and Mechanistic Considerations Which Support the Development of Toxic Equivalency Factors (TEFs). *Critical Reviews in Toxicology* 21: 51-88.
- Sampson JA. 1927. Peritoneal Endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American journal of obstetrics and gynecology* 14: 93-94.
- Simsa P, Mihalyi A, Schoeters G, Koppen G, Kyama CM, Den Hond EM, Fülöp V, D'Hooghe TM. 2010. Increased exposure to dioxin-like compounds is associated with endometriosis in a case-control study in women. *Reprod Biomed Online* 20: 681-688.
- Sinder C, Dochat GR, Wentsler NE. 1965. SPLENOENDOMETRIOSIS. *Am J Obstet Gynecol* 92: 883-884.
- Trabert B, De Roos AJ, Schwartz SM, Peters U, Scholes D, Barr DB, Holt VL. 2010. Non-Dioxin-Like Polychlorinated Biphenyls and Risk of Endometriosis. *Environmental Health Perspectives* 118: 1280-1285.
- Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, Dawson G, Mackay IJ, Weeks DE, Bennett ST, Carey A, Ewen-White KR, Duffy DL, O'Connor DT, Barlow DH, Martin NG, Kennedy SH. 2005. Genomewide Linkage Study in 1,176 Affected Sister Pair Families Identifies a Significant Susceptibility Locus for Endometriosis on Chromosome 10q26. *The American Journal of Human Genetics* 77: 365-376.
- Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, Kabuto M, Niskar AS, Rubin C, Patterson Jr. DG, Turner W, Needham L, Tsugane S. 2005. Associations

- between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women. *Environmental Research* 99: 118–125.
- Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, Satoh H, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki T, Nagai M, Suzuki T. 2008. PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs: Recent body burden levels and their determinants among general inhabitants in Japan. *Chemosphere* 73: 30–37.
- Verkauf BS. 1987. Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Fla Med Assoc* 74: 671–675.
- Yang JZ, Agarwal SK, Foster WG. 2000. Subchronic Exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Modulates the Pathophysiology of Endometriosis in the Cynomolgus Monkey. *Toxicol Sci* 56: 374–381.

Orsakar polyklorerade bifenyler och dioxiner endometriosis?

Etisk bilaga

Isabell Nilsson

Självständigt arbete i biologi 2015

Etik

Djurförsök

Den huvudsakliga etiska frågan inom endometriosis tycker jag handlar om vidden och utförandet av djurförsök. Ett par av de studier jag har valt att referera till har utfört försök på primater och flera studier har gjorts på gnagare.

Det största etiska problemet som finns med djurförsök, enligt mig, är att vi sätter människors värde över djurens, människors hälsa blir viktigare än djurs eventuella lidande. Har vi rätt att orsaka lidande hos andra varelser för att gynna oss själva? Jag tycker att det finns en problematik i att jämföra värdet mellan olika arter eller livsformer samt att vi människor tar oss rätten att leka "Gud" med naturen. Den här problematiken tycker jag genomsyrar fler områden än djurförsök, till exempel djurhållning och köttproduktion.

Det finns fler etiska argument gällande utförandet av försök på djur. Ett av dem lyder; är det etiskt rätt att inte använda sig av djurförsök om vi genom dem kan minska lidande? Utan djurförsök skulle inte forskningen ha kommit så långt som den har gjort idag. Flera av de mediciner som används dagligen kanske inte skulle finnas. Således kan man argumentera för djurförsök då man i stor utsträckning kan minska lidandet för både människor och djur.

Djurförsök är någonting som jag anser är nödvändigt idag för att forskning ska gå framåt. Jag anser dock att antalet försök och antalet djur man använder ska försöka minimeras samt att djurens lidande ska minimeras i den utsträckning som det är möjligt. Att använda andra metoder eller utföra tester på cellkulturer för att undvika djurförsök är någonting som jag tycker bör uppmuntras. Enligt mig ska nyttan av experimentet vägas mot lidandet för djuret, därefter fattar man ett beslut om experimentet får genomföras eller om det ska modifieras.

Forskningsetik

Jag har använt mig av många olika källor, samtliga hämtade från PubMed, Web Of Science eller liknande. Jag anser att samtliga källor är tillförlitliga. De studier jag har valt att basera min huvudtext på har i huvudsak undersökt sambandet mellan endometriosis och halterna av PCB eller dioxiner i människor eller primater. Studierna har varit antingen populationsbaserade kohorta undersökningar eller case-control studier. Samtliga studier har granskats och både för- och nackdelar med studierna lyfts fram i min text. Jag har kontinuerligt refererat i texten och tydligt visat vad som är mina egna tankar och slutsatser.