

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Endometriozės diagnostikos ir gydymo iššūkiai jaunoms moterims

Challenges in the Diagnostics and Treatment of Endometriosis in Young Women

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Augustina Zaveriuchaitė** VI kursas, 6 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

prof. dr. Žana Bumbulienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. dr. Diana Ramašauskaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas augustina.zaveriuchaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	3
2. SANTRUPOS IR TERMINAI.....	5
3. ĮVADAS.....	6
4. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJOS.....	7
5. EPIDEMIOLOGIJA.....	8
6. RIZIKOS FAKTORIAI.....	8
7. ETIOPATOGENEZĖ.....	11
8. KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS.....	13
9. DIAGNOSTIKA.....	15
10. DIAGNOSTIKOS VĒLAVIMAS.....	19
11. GYDYMAS.....	21
12. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	25
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	26

1. SANTRAUKA

Tikslas. Remiantis moksline literatūra, apžvelgti ir pateikti išsamią apibendrintą informaciją apie paauglių/jaunų merginų endometriozių ypatybes, veiksnius, kurie prisideda prie diagnostikos vėlavimo, ir gydymo galimybes.

Metodai. Literatūros paieška buvo atlikta PubMed tarptautinėje duomenų bazėje. Naudoti raktiniai žodžiai: endometriozių, endometriozių paauglystėje, endometriozių diagnostikos vėlavimas ir jų kombinacijos. Pagal paieškos rezultatus buvo surastos 688 publikacijos, iš kurių buvo atmesti 632 straipsniai, neatitinkę nagrinėjamos temos. Į literatūros apžvalgą įtraukti 56 straipsniai anglų kalba, publikuoti 2007-2022 metais.

Rezultatai. Endometriozių diferencinė diagnostika yra plati dėl nespecifinių šiai ligai simptomų, taip pat gydytojais ir pacientėms yra dažnai linkę juos sumenkinti arba ignoruoti. Paauglių endometriozių skiriasi savo klinicine ir histologine charakteristika nuo šios ligos pasireiškimo moterims. Paauglėms ši liga dažniau pasireiškia necikliniu dubens skausmu. Be to, laparoskopiskai vizualizuojami endometriozių pažeidimai jaunos merginoms skiriasi išvaizda nuo matytų suaugusioms. Subtilūs netipiniai raudoni ir skaidrūs pažeidimai yra dažnesni paauglėms. Laparoskopinis ištyrimas nebėra auksinis diagnostikos standartas ir rekomenduojamas tik pacientėms, kurių vaizdinių tyrimų rezultatai yra neigiami ir (arba) jei empirinis gydymas buvo nesėkmingas. Jaunų merginų endometriozių gydymas remiasi rekomendacijomis skirtomis suaugusioms moterims dėl riboto tyrimų skaičiaus paauglių amžiaus grupei.

Išvados. Endometriozių diagnozės nustatymas paauglėms gali užtrukti kelerius metus dėl nespecifinių šios ligos simptomų, skirtingo klinikinio pasireiškimo tarp jaunų merginų ir suaugusių moterų bei reto laparoskopinės diagnostikos taikymo paauglių amžiaus grupėje. Todėl turėtų būti svarstoma klinikinė endometriozių diagnozė be histologinio patvirtinimo paauglėms, kurių anamnezė, fizinė apžiūra ir vaizdiniai diagnostikos metodai leidžia įtarti endometriozių. Laiku pradėto individualiai parinkto tinkamo gydymo tikslas sustabdyti ligos progresavimą bei sumažinti rimtų komplikacijų riziką ateityje.

Raktažodžiai: endometriozių, endometriozių paauglystėje, endometriozių diagnostikos vėlavimas.

SUMMARY

Aim of the study. Based on the scientific literature, to review and provide summarized information on the characteristics of endometriosis for adolescent girls, the factors that contribute to diagnostic delays, and treatment options.

Methods. The literature search was performed in the PubMed international database. 688 publications were found in the search results, of which 632 articles did not correspond to the topic and were rejected. The literature review includes 56 articles in English published in 2007-2022.

Results. Adolescent endometriosis differs in its clinical and histological characteristics from its onset in women. Adolescents are more likely to experience non-cyclical pelvic pain. In addition, laparoscopically visualized endometriotic lesions for young girls differ in appearance from those seen for adults. Subtle atypical red and clear lesions are more common for adolescents. Treatment of endometriosis for young girls is based on the recommendations of adult women because there are limited number of studies in the adolescent age group.

Conclusions. Diagnosis of endometriosis for adolescents can take several years due to the non-specific symptoms of the disease, the different clinical manifestations among young girls and adult women, and the rare use of laparoscopic diagnosis in the adolescent age group. Therefore, a clinical diagnosis of endometriosis without histological confirmation should be considered for adolescents with a history, physical examination, and imaging techniques that suspect that timely and appropriate treatment of an individual's ability to stop the disease and reduce the risk of serious complications in the future.

Keywords: endometriosis, endometriosis in adolescence, delayed diagnosis of endometriosis.

2. SANTRUPOS IR TERMINAI

EM – endometriozė

ESHRE – (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) – Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugija

GnRH – (*Gonadotropin-releasing hormone*) – gonadotropiną atpalaiduojantis hormonas

IL-1 – interleukinas-1

IL-6 – interleukinas-6

IL-8 – interleukinas-8

KMI – kūno masės indeksas

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

ROS – (*Reactive oxygen species*) – reaktyvios deguonies formos

SKT – sudėtinės kontraceptinės tabletės

TNF- α – (*Tumor necrosis factor alpha*) – naviko nekrozės faktorius-alfa

Aklasis maišelis (angl. *cul-de-sac*) – pilvaplėvės ertmės tęsinys tarp tiesiosios žarnos ir užpakalinės gimdos sienelės (Douglaso maišelis).

Ekstrapoliacija (ekstrapoliuoti) – praeities patirties pritaikymas prognozuojant nežinomus (būsimus ateityje) reiškinius, darant prielaidą, kad sąlygos iš esmės nesikeis.

Embriono liekana (angl. *embryonal rest*) – embrioninio audinio fragmentas, išlikęs po embriono vystymosi laikotarpio.

3. ĮVADAS

Endometriozė (EM) yra paauglių ir reprodukcinio amžiaus moterų liga, kuriai būdingas endometriumo audinio vešėjimas už gimdos ertmės ribų ir ne retai yra susijusi su lėtiniu dubens skausmu bei nevaisingumu (1). Ši liga dažniausiai pasireiškia dubens srityje (2), todėl ryškiausi jos klinikiniai požymiai yra menstruacijų sutrikimai, lėtinis dubens skausmas, dismenorėja, dispareunija ir nevaisingumas (2,3). Endometriozė serga maždaug 10 proc. suaugusių moterų visame pasaulyje (4). Dauguma jų simptomus pirmą kartą pajuto paauglystėje (5). Šios ligos pasireiškimas dažnai prasideda jauname amžiuje, o nuo simptomų pradžios iki endometriozės diagnozės gali užtrukti iki 12 metų (6). EM yra dažnas reiškinys jaunoms merginoms iki 20 metų amžiaus, kurių ligos istorijoje yra minimas lėtinis dubens skausmas arba dismenorėja, atspari medikamentiniam gydymui, tačiau tikslus paplitimas nežinomas (7). Remiantis tarptautinės literatūros duomenimis, paauglių endometriozės paplitimas yra gana retas (2 proc.) (8). Kadangi šios ligos simptomai yra nespecifiniai, jie dažnai sutampa su įvairiomis ginekologinėmis ligomis ir virškinimo trakto būklėmis, todėl diagnozės nustatymo procesas dažnai būna uždelstas (5). Endometriozės diagnozės įtarimas grindžiamas remiantis istorija, simptomais ir požymiais, patvirtintais fizine apžiūra ir vaizdiniais metodais, o patvirtinama laparoskopijos metu paimtų histologinių mėginių tyrimu (5). Šios ligos diagnostika ir gydymas paauglystėje kelia unikalių iššūkių (9). Endometriozės pasireiškimas gali skirtis tarp jaunų merginų ir suaugusių moterų (10,11). Šia liga sergančių jaunų merginų iki 20 metų diagnostikos ir gydymo gairės daugiausia grindžiamos suaugusioms moterims pritaikytais tyrimais dėl riboto jų skaičiaus paauglėms (12). Tikėtina, kad šie veiksniai prisideda prie endometriozės diagnostikos vėlavimo paauglėms ir dėl vėluojančio gydymo liga gali progresuoti ištisus metus ir paveikti vaisingumą (9). Priešingai, ankstyvas endometriozės nustatymas ir gydymas gali pašalinti skausmą, užkirsti kelią ligos progresavimui ir organų pažeidimams bei išsaugoti vaisingumą (13).

Šio darbo tikslas yra apžvelgti paauglių/jaunų merginų amžiaus grupės endometriozės ypatybes, veiksnius, kurie prisideda prie diagnostikos vėlavimo, ir gydymo galimybes.

4. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJOS

4.1 Tyrimo tipas ir tikslas

Šio tyrimo tipas yra literatūros apžvalga. Darbo tikslas yra, remiantis moksline literatūra, apžvelgti ir pateikti apibendrintą informaciją apie paauglių/jaunų merginų endometriozių klininkines ir diagnostikos ypatybes, diagnostikos vėlavimo priežastis ir gydymo galimybes.

4.2 Literatūros paieškos metodai

Literatūros paieška buvo atlikta PubMed tarptautinėje duomenų bazėje, atrenkant straipsnius anglų kalba, publikuotus 2007-2022 metais. Naudoti raktiniai žodžiai „endometriosis“, „endometriosis in adolescence“, „delayed diagnosis of endometriosis“ ir jų kombinacijos. Duomenų bazės paieškoje naudoti filtrai: humans, 15 years.

Įtraukimo kriterijai:

1. Publikacijos anglų kalba.
2. Ne senesnės nei 15 metų publikacijos.
3. Publikacijos, kurių prieinamas pilnas tekstas.
4. Klinikiniai atvejai ir atvejų serijos.
5. Literatūros apžvalgos ir meta-analizės.
6. Atsitiktinės imties tyrimai.
7. Prospektyviniai ir retrospektyviniai tyrimai.
8. Tiriamieji – paauglės ir jaunos merginos, sergančios endometrioze.

Tyrime naudoti publikacijų atmetimo kriterijai:

1. Publikacijos ne anglų kalba.
2. Senesnės nei 15 metų publikacijos.
3. Publikacijos, kurių neprieinamas pilnas tekstas.
4. Tiriamieji – suaugusios moterys arba gyvūnai.
5. Publikacijos neatitinkančios paieškos temos ir turinio.

Pagal paieškos rezultatus buvo surastos 688 publikacijos, iš kurių buvo atmesti 632 straipsniai. Taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus iš viso atrinkti 56 straipsniai, kurie buvo įtraukti į šią literatūros apžvalgą.

5. EPIDEMIOLOGIJA

Tikrasis endometriozės paplitimas paauglių mergaičių populiacijoje yra nežinomas, nes diagnozuoti šią ligą buvo galima tik atlikus tiesioginę audinio biopsiją operacijos metu (14). Laparoskopiskai patvirtintos endometriozės dažnis paauglėms labai skiriasi – svyruoja nuo 19 iki 73 proc. (14). 2013 m. sisteminėje apžvalgoje buvo tiriamas endometriozės paplitimas paauglėms, kurioms pasireiškė lėtinis dubens skausmas ar dismenorėja (8). Autoriai nustatė, kad 62 proc. visų paauglių, kurioms buvo atliktas laparoskopinis tyrimas dėl lėtinio dubens skausmo, patvirtinta endometriozė, ir 70 proc. pacienčių, atlikus laparoskopiją dėl dismenorėjos, taip pat nustatyta ši liga (8,14). Nepaisant to, yra tam tikrų sunkumų nustatant tikslų paplitimą (8). Pirma, dismenorėja yra gana dažnas simptomas paauglystėje, paveikiantis 40–50 proc. jaunų merginų. Antra, nesutariama dėl tikslaus lėtinio dubens skausmo apibrėžimo ir todėl pacientėms su sunkesniais simptomais tikėtina, kad bus atlikta laparoskopinė diagnostika (8).

Žinoma, kad yra įrodytas ligos progresavimas laikui bėgant (8). Pavyzdžiui, paplitimas tarp 10–14 metų paauglių yra 0,05 proc., o vyresnėms nei 20 metų moterims – 6,1 proc. Visgi, šis skaičius gali būti dėl mažesnio diagnostinių laparoskopijų skaičiaus jaunoms pacientėms (8).

6. RIZIKOS FAKTORIAI

Siekiant palengvinti neinvazinę diagnostiką, buvo analizuojami paauglių rizikos veiksniai ir požymiai (15). Žinios apie juos paauglėms gali žymiai palengvinti diagnostikos procesą, todėl rekomendacijos lygmuo yra stiprus (15). Yra žinomi keli pagrindiniai rizikos veiksniai, skatinantys paauglių endometriozę vystymąsi (14).

6.1 Miulero latakų obstrukcinės anomalijos

Miulero latakų obstrukcinės anomalijos padidina retrogradinių menstruacijų riziką, kurios yra plačiai pripažintas mechanizmas, kuriuo endometriozė pasireiškia suaugusioms pacientėms (14). Šio rizikos faktoriaus asociaciją su endometriozės formavimusi paauglystėje patvirtina išvada, kad po chirurginės obstrukcijos korekcijos ši liga spontaniškai išsprendžia (14).

6.2 Naujagimių kraujavimas iš gimdos

Per pastaruosius kelerius metus buvo iš naujo interpretuota ir apibendrinta istorinė literatūra apie naujagimių kraujavimą iš gimdos ir padaryta išvada, kad endometriumo skilimas ir kraujavimas netrukus po gimimo gali būti svarbus rizikos veiksnys ankstyvai endometriozei (16). Kaip ir menstruacijas, naujagimių kraujavimą iš gimdos sukelia greitas cirkuliuojančio progesterono kiekio sumažėjimas pirmosiomis dienomis po gimimo (17). Tačiau skirtingai nei menstruacijos, naujagimių kraujavimas iš gimdos pasireiškia tik 5 proc. naujagimių mergaičių. Šio neatitikimo priežastis slypi steroidinių hormonų ontogenezės atsake vaisiaus endometriume. Vis labiau suvokiama, kad reprodukciniai sutrikimai iki pastojimo gali padidinti akušerinių komplikacijų riziką nėštumo metu. Tačiau ar ir kaip nėštumo sutrikimai veikia palikuonių reprodukcinę funkciją, lieka nežinoma. Manoma, kad sąsajos tarp motinos preeklampsijos ir naujagimių kraujavimo iš gimdos reikalauja tolesnio tyrimo, nes tai padidina tikimybę, kad nėštumo metu patiriamas stresas gimdoje pagreitina hormonų reagavimo procesą vaisiaus endometriume, taigi ir naujagimių kraujavimo iš gimdos riziką (17).

6.3 Genetinė predispozicija

Endometriozei rizikos dažnis yra didesnis 5–30 proc. tarp pirmos eilės šeimos narių, rodantis daugiakfaktorinius šeiminius poligeninius bruožus (18). Genomo masto asociacijos tyrimai nustatė daug genetinės rizikos lokusų, susijusių su endometrioze, o tai atvėrė naujas galimybes geriau suprasti molekulinis mechanizmus, sukeliančius ligą (19). Atsižvelgiant į įvairius klinikinius ligos požymius ir akušerines komplikacijas, endometriozei būdingas neaiškiai apibrėžtas fenotipas. Be pažangos, pasiektos identifikuojant naujus endometriozei rizikos genus, trūksta literatūros apie genetines asociacijas, susijusias su ligos sunkumu. Pažymėtina, kad dauguma šiuo metu patvirtintų vieno nukleotido polimorfizmų, susijusių su endometrioze, buvo labiau susiję su III ir IV stadijomis, nei su I ir II stadijomis. Gali būti, kad šeimyniniai atvejai gali suteikti įdomios informacijos tiek fenotipiniu, tiek genotipiniu požiūriu (19).

6.4 Svoris ir ūgis

Nors nedaugelis tyrimų įvertino gimimo svorį ir endometriozės riziką, dabartiniai duomenys rodo didesnę riziką tarp jaunų merginų ir moterų, gimusių mažesnio svorio, palyginus su tomis, kurios gimė su normaliu ar dideliu gimimo svoriu (18). Gimimo svorio skirtumai gali atspindėti hormoninės aplinkos pokyčius gimdoje arba pakankamą vaisiaus aprūpinimą krauju nėštumo metu (18).

Nustatyta, kad vaikų kūno masės indeksas (KMI) yra atvirkščiai ir reikšmingai susijęs su endometriozės rizika, todėl mergaičių, kurių KMI didelis, endometriozės rizika yra vidutiniškai mažesnė (20). Tačiau biologiniai mechanizmai, kuriais grindžiamas ryšys tarp kūno masės ir endometriozės rizikos, šiuo metu nežinomi. Estrogenai yra pagrindiniai endometriumo ląstelių augimo skatintojai, o nutukimas skatina estrogenų gamybą padidindamas aromatazės aktyvumą. Tačiau santykinę riebalinio audinio indėlį į estrogenų kiekį daugiausia slepia kiaušidžių įtaka moterims iki menopauzės, o tai apsunkina vertinimą apie galimą estrogenų įtaką ryšyje tarp nutukimo ir endometriozės (20). Manoma, kad didelis kūno svoris iki brendimo paskatina ankstesnę menstruacijų amžių (21). Kadangi įrodyta, kad ankstyvas mėnesinių amžius padidina endometriozės riziką, vargu ar brendimo laikas paaiškintų šias išvadas (20). Taigi atvirkštinis ryšys tarp vaikystės KMI ir endometriozės rizikos gali atsirasti dėl kitų nežinomų biologinių ar aplinkos mechanizmų (20).

Priešingai nei KMI, vaikystės ūgis yra teigiamai susijęs su endometriozės rizika, todėl aukštomis mergaitėms yra didesnė rizika (20). Ūgio augimą lemia sudėtingi procesai, susiję su įvairiais genetiniais, aplinkos, endokrininiais ir mitybos veiksniais. Įrodyta, kad estrogeno poveikis yra labai svarbus linijiniam augimui, kuris vyksta brendimo metu. Tai yra vienas iš galimų mechanizmų, prisidedančių prie teigiamo ryšio tarp ūgio ir su estrogenais susijusios endometriozės ligos (20). Šie nauji atradimai apie teigiamą ryšį tarp vaikystės ūgio ir endometriozės rizikos atitinka dabartinę literatūrą apie pasiektą suaugusiųjų ūgį ir endometriozės riziką (20,22).

6.5 Kiti veiksniai

Ankstyvas menstruacijų amžius buvo nuolat siejamas su didesne endometriozės rizika, galbūt dėl pakitusios hormoninės aplinkos arba ankstesnės ir ilgesnės retrogradinių menstruacijų trukmės (18).

Pasyvaus rūkymo patalpose keletą valandų per dieną poveikis vaikystėje/paauglystėje, didesnis fizinis aktyvumas prieš menarche ir sunkesni arba dažnesni saulės nudegimai šiuose amžiaus laikotarpiuose yra susiję su didesne endometriozės rizika, tačiau reikalauja pakartotinių ir papildomų tyrimų (23).

Seksualinė ir emocinė prievarta yra susijusi su endometriozė (24). Kadangi netinkamo elgesio vaikystėje paplitimas yra didelis, tokia patirtis turėtų būti ištirta per pacientės anamnezės surinkimą, kad šios moterys galėtų gauti medicininę priežiūrą ir tinkamą gydymą kuo anksčiau (24).

7. ETIOPATOGENEZĖ

Nors endometriozės patogenezės moksliniai tyrimai truko dešimtmečius, supratimas apie patofiziologines sąveikas vis dar yra nepakankamas (8). Galimos endometriozės vystymosi priežastys yra tiesioginis plitimas, retrogradinės menstruacijos, celominė metaplazija, embriono liekana (angl. embryonal rest) ir limfinis arba hematogeninis plitimas (25,26). Kiti galimi prisidedantys veiksniai yra disfunkcinis imuninis atsakas, genetinis polinkis ir netipiška pilvaplėvės aplinka, skatinantys endometriozinių pažeidimų atsiradimą ir progresavimą (26).

7.1 Sampsono teorija

Yra keletas teorijų apie patogenezę, iš kurių Sampsono retrogradinių menstruacijų teorija yra labiausiai pagrįsta ir pripažinta (10). Remiantis ja, gyvybingos endometriumo ląstelės menstruacijų metu teka atgal per kiaušintakius ir sėjasi pilvaplėvės ertmėje. Įvairūs tyrimai patvirtina šią teoriją, įskaitant endometriumo audinio implantavimo ir augimo potencialą *in vitro*. Tačiau iki 90 procentų sveikų moterų laparoskopijos metu pasireiškia retrogradinės menstruacijos, bet endometriozė neišsivysto, o tai rodo, kad jos patogenezę lemia ir kiti veiksniai (10). Kai kurioms endometriozės formoms paaiškinti reikalingos kitos teorijos, tokios kaip celomo metaplazijos teorija, kraujagyslių ir limfmazgių metastazavimo teorija (27).

7.2 Celomo metaplazijos teorija

Sampsono teorijos alternatyva yra Meyerio pasiūlyta celomo metaplazijos teorija (27). Ji remiasi parietalinio pilvaplėvės epitelio gebėjimu diferencijuotis į endometriumo audinį, veikiant citokinams ir endometriumo stromos augimo faktoriams (27). Metaplazijos hipotezė galėtų pateisinti endometriozei atsiradimą moterims, neturinčioms gimdos arba neturinčioms endometriumo, pavyzdžiui, pacientėms, sergančioms Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sindromu, arba retais atvejais, kai vyrai kenčia nuo endometriozei (28).

7.3 Miulerio liekanų teorija

Siekiant paaiškinti endometriozei atsiradimą aklajame maišelyje (angl. cul-de-sac) ir gimdos-kryžmens raiščiuose, dažniausiai naudojama Miulerio liekanų (angl. Müllerian remnant) teorija, leidžianti manyti, kad netipinė šių likučių migracija ar diferenciacija gali imituoti endometriozinį audinį apatiniame dubens dugne (29).

7.4 Limfinių ir kraujagyslių metastazių teorija

Kita teorija, sukurta endometriozei paaiškinti, yra limfinių ir kraujagyslių metastazių teorija (27). Ši teorija teigia, kad endometriumo audinys gali prasiskverbti į limfmazgius ir kraujagysles ir per juos patekti į tolimus židinius, tokius kaip smegenys, pleura ar retroperitoninės vietos (27).

7.5 Kamieninių ląstelių teorija

Kamieninių ląstelių teorija taip pat galėtų iš dalies paaiškinti endometriozei patogenezę ir atsiradimą (27). Daugėja įrodymų, patvirtinančių, kad endometriumo kamieninės ląstelės gali būti atsakingos už endometriozei vystymąsi ir progresavimą. Endometriumo progenitorinės ląstelės buvo ne tik atpažintos menstruaciniame kraujyje, bet ir kaip klonogeninės ląstelės endometriumo pažeidimuose (27).

7.6 Kitos teorijos

Be to, dviprasmiška endometriozės patogenezė paskatino tyrėjus daugiau tyrinėti oksidacinio streso, uždegiminių elementų, reaktyviųjų deguonies formų (ROS) vaidmenį, atsižvelgiant į genetinius ir epigenetinius veiksnius (27). Oksidacinį stresą sukelia disbalansas tarp reaktyviųjų deguonies formų ir organizmo antioksidacinių savybių. ROS gali pažeisti keletą į ląsteles panašių nukleino rūgščių ir baltymų komponentų (27). Sumažėjus fermentiniam ir nefermentiniam ląstelių antioksidaciniam pajėgumui, ROS nepasisalina iš ląstelių ir gali būti pagrindinė endometriozės priežastis (30). Be to, tik vienos teorijos nesugebėjimas paaiškinti endometriozės patogenezę gali būti siejamas su sudėtinga endometriozėje dalyvaujančių genų ekspresijos, uždegiminių reakcijų ir sutrikusio hormonų atsako į šiuos dirgiklius sąveika (27).

Endometriozės pažeidimai pasireiškia kaip lėtinė vietinė uždegiminė liga ir apima ląstelių imuniteto pokyčius bei uždegiminių citokinų ekspresiją (27). Remiantis ankstesniais tyrimais, pacienčių, sergančių endometriozė, serume yra padidėjęs daugelio priešuždegiminių citokinų, tokių kaip interleukinas – 1 (IL-1), interleukinas – 6 (IL-6) ir interleukinas – 8 (IL-8) kiekis, dėl kurio atsiranda chemotaksė, pilvaplėvės makrofagų aktyvacija bei monocitų proliferacija. Chirurginis endometriozinių pažeidimų pašalinimas sumažina interleukinų kiekį serume, o tai rodo, kad vietinė jų gamyba yra sistemingos uždegiminės reakcijos priežastis. Naviko nekrozės faktorius-alfa (TNF- α) pilvaplėvės skystyje, kurį gamina pilvaplėvės makrofagai, sustiprina uždegiminį atsaką (27).

Steroidinių hormonų vaidmuo endometriozės patogenezėje taip pat neginčijamas (27). Estrogenas yra pagrindinis hormonas, atsakingas už endometriumo dauginimąsi ir plėtimąsi (27). Padidėjęs aromatazės veikimas, daugiausia sergant giliai infiltruojančia endometriozė, sukelia lokaliai padidėjusį estrogenų aktyvumą (30). Kita vertus, progesterono nesugebėjimas antagonistiskai veikti estrogeną endometriumo audinyje yra lemiamas endometriozės atsiradimo veiksnys (27).

8. KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

Daugeliui jaunų moterų endometriozės diagnozė labai vėluoja, kai gydytojai sumenkina šios ligos simptomus (31). Greene ir bendraautorių tyrime apie diagnostinę patirtį tarp 4334 respondenčių, sergančių chirurginiu būdu patvirtinta endometriozė, parodė, kad į moterų, kurių šios ligos

simptomatika pirmą kartą pasireiškė paauglystėje, simptomus nebuvo žiūrįma rimtai (65,2 proc.) nei į tų, kurioms jie pasireiškė esant suaugusioms (48,9 proc.) (32). Moterims, kurioms simptomai pasireiškė paauglystėje, šis delsimas gali būti tris kartus ilgesnis ir gali sukelti ligos progresavimą bei simptomų pablogėjimą (31). Tyrimas parodė, kad suaugusios moterys, kurios pirmą kartą simptomus pajuto paauglystėje, laukė apie 6 metus, o tos, kurioms simptomai pirmą kartą pasireiškė jau esant suaugusioms, laukė apie 2 metus ($p < 0,0001$) (32). Be to, buvo nustatyta, kad pacientės, kurios apie simptomus pranešė būdamos paauglėmis, vidutiniškai įvertinamos keturių ar daugiau gydytojų prieš diagnozuojant endometriozę (12). 2009 m. atlikto tyrimo autoriai nustatė, kad paauglėms diagnozės nustatymas užtruko ilgiau (5,4 metus) nei suaugusioms moterims (1,9 metų) ($p < 0,0001$) (32).

Endometriozė pasižymi plačiu simptomų spektru, kuris apima dismenorėją, gausų kraujavimą, veriantį ciklinį priešmenstruacinį ir aciklinį dubens skausmus, mėšlungius, dispareuniją (jei yra lytinis aktyvumas), virškinimo trakto skausmus, susijusius su pykinimu ir vėmimu, tiesiosios žarnos spaudimą su padažnėjusiu tuštinimosi dažniu, discheziją ir tenezmus, dažną ir skausmingą šlapinimąsi bei nenormalų kraujavimą iš gimdos (6,7,9,33).

Endometriozė sergančioms paauglėms dažniausiai pasireiškia skausmo simptomai, nes nevaisingumas šioje amžiaus grupėje yra mažai tikėtinas (priešingai nei suaugusioms moterims), nors buvo pranešta ir apie tai (7). 2015 m. paskelbtoje Prancūzijos ataskaitoje 5 iš 55 (9 proc.) 12–19 metų mergaičių turėjo nevaisingumo istoriją (34). Dažniausias endometriozė sergančių paauglių skausmo tipas yra klasikinė dismenorėja ir lėtinis dubens skausmas (7). Jaunos merginos gali dažniau patirti neciklinį skausmą, skirtingai nei endometriozė sergančios suaugusios moterys, kurios dažniau skundžiasi cikliniu skausmu (7). Dėl neciklinio skausmo pasireiškimo paauglėms gali būti sunku nustatyti diagnozę, todėl nuo simptomų atsiradimo iki diagnozės nustatymo gali praeiti apie septynerius metus (12). Laufer ir bendraautoriai pranešė, kad tik 9,4 proc. paauglių pasireiškė klasikinė dismenorėja (14). Be to, 62,5 proc. pacienčių patyrė ciklinį ir neciklinį skausmą, o 28,1 proc. - neciklinį skausmą. Skausmas buvo apibūdintas kaip bukas, pulsuojantis ar aštrus (14).

Simptomai, susiję su dismenorėja paauglėms, gali būti pykinimas, vėmimas, viduriavimas, galvos skausmas ir raumenų mėšlungis (11). Pacientės, sergančios sunkia dismenorėja, pačios pranešė apie prastą miego kokybę, palyginus su pacientėmis, kurioms buvo lengva dismenorėja (35). Dėl šių susijusių simptomų dismenorėja yra pagrindinė paauglių mergaičių pasikartojančio trumpalaikio nelankymo mokykloje priežastis (11). Viename tyrime 12 proc. 14–20 metų paauglių merginų ir jaunų

moterų kiekvieną mėnesį dėl dismenorėjos praleisdavo pamokas ar darbą, o beveik kas ketvirta respondentė kas mėnesį vartojo vaistus nuo skausmo, nesikreipusios į gydytoją, kad išsiaiškintų savo skausmo priežastį (36).

Endometriozė yra susijusi su šlapinimosi simptomais, tokiais kaip dizurija ir skubumas, arba virškinimo trakto simptomais, tokiais kaip viduriavimas ar vidurių užkietėjimas (10). 2015 m. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 25 paauglės (vidutinis amžius 17,2 metų), kurioms laparoskopiskai diagnozuota endometriozė, daugiau nei pusė pacienčių pranešė apie bent vieną urogenitalinį simptomą (52 proc.) arba bent vieną virškinimo trakto simptomą (56 proc.) (37).

9. DIAGNOSTIKA

9.1 Anamnezė

Pradinis paauglių endometriozės įvertinimas turėtų prasidėti nuo išsamios istorijos (10). Ypač svarbu užmegzti gerus santykius su paaugle ir išspręsti visus susirūpinimą keliančius klausimus dėl privatumo ar konfidencialumo (14). Skausmo dienoraštis yra naudingas dokumentuojant skausmo dažnumą ir pobūdį ir jei yra kokių nors provokuojančių veiksnių, įskaitant menstruacijas arba šlapimo pūslės/žarnyno funkciją (10). Be to, reikia surinkti išsamią istoriją, įskaitant menstruacijų istoriją ir pačiam skausmui būdingus požymius. Paauglių dubens skausmo diferencinė diagnozė yra plati (1 lentelė) (14).

1 lentelė. Paauglių lėtinio dubens skausmo diferencinė diagnozė (14).

Ginekologinė	Urologinė	Virškinimo trakto	Skeleto ir raumenų
Dispareunija Vaginitas Vestibulitas Vulvodynia Endometriozė Adenomiozė	Intersticinis cistitas Šlaplės divertikulas Urolitiazė Radiacinis cistitas Piktybinis navikas	Vidurių užkietėjimas Dirgliosios žarnos sindromas Uždegiminė žarnų liga Divertikulinė liga Enterokolitas Piktybinis navikas Išvarža	Dubens dugno disfunkcija Miofascialinis skausmas

9.2 Fizinis ištyrimas

Norint nustatyti gilią endometriozę ar endometriomą, atliekamas klinikinis ir ginekologinis tyrimai, nors jų tikslumas yra mažas (15). Fizinis ištyrimas atliekamas siekiant atmesti kitas patologijas (10). Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugijos gairėse (angl. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)) rekomenduojama prieš atliekant ginekologinį tyrimą paauglėms per makštį ir (arba) tiesiąją žarną, atsižvelgiant į paciento amžių ir kultūrinę kilmę, aptarti tyrimo priimtinumą su paaugle ir jos globėju (15). Bimanualinis ištyrimas per makštį paauglei, kuri yra seksualiai neaktyvi, gali būti netinkamas arba turėtų būti atliekamas atsargiai (38). Tokiais atvejais tinkama alternatyva gali būti ginekologinis tyrimas per rectum. Atliekant šią procedūrą, gydytojas gali pastebėti gimdos retrofleksiją su ribotu judrumu arba gimdos-kryžmens/tiesiosios žarnos mazgelius, kurie yra jautrūs palpacijai (38). Skeleto ir raumenų skausmo priežastis, įskaitant miofascialinį skausmą, taip pat galima atmesti įvertinus pilvo sienos jautrumą (pvz.: Karneto požymį), klubų ir stuburo judesių amplitudę, dubens suspaudimo simptomus ir kaulų jautrumą (10). Suaugusioms ir jaunoms moterims, kurioms įtariama endometriozė, atliekami tolesni diagnostikos veiksmai, įskaitant vaizdinius metodus, net jei klinikinis tyrimas yra normalus (15).

9.3 Vaizdiniai diagnostikos metodai

Didėjantis magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) ir transvaginalinio ultragarso tikslumas giliajai endometriozei nustatyti leidžia priimti labiau pagrįstus sprendimus su atitinkamu 83–91 proc. jautrumu ir 98 proc. specifiškumu (31).

Norint atmesti kiaušidžių cistas, navikus, priedų apsisukimus ar reprodukcinio trakto anomalijas, atliekamas ultragarsinis tyrimas (10). Šis tyrimas turi reikšmės nustatant kiaušidžių endometriomą, bet nepadedą diagnozuoti paviršinių endometriozės židinių (14). Transvaginalinis arba transrektalinis ultragarsas gali padėti nustatyti gilius endometriozinius mazgus (38). Martire ir bendraautoriai atliko transvaginalinį arba transrektalinį ultragarsinį tyrimą 270 paauglių, turinčių menstruacinio kraujavimo problemų su endometriozė susijusiais simptomais arba be jų, ir nustatė, kad 13 proc. tiriamųjų turėjo endometriozės požymių (kiaušidžių endometriozės požymiai 61 proc., adenomiozė 44 proc., gilioji endometriozė 28 proc., netiesioginiai priedų sąaugų požymiai 50 proc.) (39). Autoriai padarė išvadą,

kad transvaginalinis ir transrektalinis ultragarsas gali būti naudojamas kaip neinvazinis paauglių endometriozės diagnostinis tyrimas (39).

MRT indikuotinas, jei ultragarso ar kitų tyrimų pagalba įtariamos genitalijų vystymosi anomalijos (10). Magnetinio rezonanso tomografija yra papildomas šaltinis diagnozuojant endometriozę, nors paauglėms būdingesnės I–II ligos stadijos su paviršiniais pažeidimais, kurie gali būti sunkiai matomi šio tyrimo metu (14).

ESHRE transvaginalinį ultragarsinį tyrimą rekomenduoja atlikti paauglėms, kurioms jis tinkamas, nes jis veiksmingas diagnozuojant kiaušidžių endometriozę (15). Jei transvaginalinis ultragarsas netinkamas, gali būti svarstomi MRT, transabdominalinis, transperinealinis ar transrektalinis skenavimai (15).

9.4 Diagnostinė laparoskopija

Diagnostinė laparoskopija su histopatologiniu biopsijos mėginių įvertinimu buvo auksinis standartas diagnozuojant arba pašalinant dubens endometriozę (14). Tačiau ir gydytojai, ir pacientės nenoriai svarstydavo apie laparoskopijos taikymą paauglių amžiaus grupėje, todėl šios ligos diagnozės nustatymas tarp jaunų moterų dažnai užsitęsavo (3). Pagal naujas 2022 m. ESHRE rekomendacijas laparoskopija nebėra auksinis diagnostikos standartas ir dabar ji rekomenduojama tik pacientėms, kurių vaizdinių tyrimų rezultatai yra neigiami ir (arba) kai empirinis gydymas buvo nesėkmingas arba netinkamas (15). Laparoskopija endometriozės diagnozei patvirtinti gali būti svarstoma, atsižvelgiant į operacijos ir pooperacinių komplikacijų riziką, jei negalima naudoti kitų diagnostikos būdų arba jie buvo nesėkmingi, arba jei medicininis gydymas nebuvo sėkmingas (silpna rekomendacija). Taigi diagnozė gali būti patvirtinta vien pagal anamnezę ir ultragarsinį tyrimą, o gydymas neturėtų būti atidedamas paauglėms, kurioms (dar) neatlikta laparoskopija (15).

Paauglėms laparoskopiskai vizualizuoti EM pažeidimai savo išvaizda skiriasi nuo suaugusiųjų (5). Nors „miltelių nudegimo“ pažeidimai yra dažni suaugusiesiems, subtilūs netipiniai pažeidimai, tokie kaip raudoni ir skaidrūs pažeidimai, dažnesni jaunoms merginoms, įskaitant kiaušidžių endometriomą ir giliuosius endometriumo pažeidimus (40).

Priešingai nei daugumoje hemoraginių fiziologinių kiaušidžių cistų, endometriomos paprastai turi fibrozes sienes ir paviršinius sukibimus, yra užpildytos sirupo pavidalo šokolado spalvos medžiaga, apsuptos pasikartojančios kiaušidžių parenchimos (29) ir yra išklotos endometriumo epitelium, stroma ir liaukomis (41).

Giliai infiltruojanti endometrioze, apibrėžiama kaip kieta endometriumo masė, esanti daugiau nei 5 mm gylyje iki pilvaplėvės, paprastai randama retrovaginatinėje pertvaroje, tiesiojoje žarnoje, retrosigmoidinėje gaubtinėje žarnoje, šlapimo pūslėje, šlapimtakyje ir kitose dubens fibromuskulinėse struktūrose, tokiose kaip gimdos raiščiai ir makštis (42).

Stadija nustatoma atsižvelgiant į pažeidimo vietą, dydį ir tipą bei esamų sukibimų mastą (5). Etapai svyruoja nuo I iki IV, kai I stadija rodo minimalią ligą, o IV stadija rodo sunkią ligą: I etapas: minimaliai ligai būdingi izoliuoti implantai ir be didelių sukibimų; II stadija: lengva endometrioze susideda iš paviršinių implantų, kurių bendras dydis yra mažesnis nei 5 cm ir kurie yra išsibarstę ant pilvaplėvės ir kiaušidžių. Nėra jokių reikšmingų sukibimų; III stadija: vidutinio sunkumo ligai būdingi keli implantai, tiek paviršiniai, tiek giliai invaziniai. Gali būti akivaizdžių sukibimų tarp kiaušintakių ir tarp kiaušidžių; IV etapas: Sunki liga pasižymi daugybe paviršinių ir gilių implantų, įskaitant dideles kiaušidžių endometriomas. Paprastai yra plėvelinių ir tankių sukibimų (5).

Literatūra apie pažengusios stadijos ligos paplitimą labai skiriasi – nuo 8,1 iki 88,9 proc. (14). Janssen ir bendraautoriai pažymėjo, kad 32 proc. paauglių, kurioms buvo atlikta laparoskopija dėl dubens skausmo, sirgo vidutinio sunkumo (III stadija) arba sunkia (IV stadija) endometrioze (43). Be to, Smorgick ir bendraautoriai pastebėjo, kad operacijos metu pažengusios stadijos (vidutinio sunkumo ar sunkios) ≤ 22 metų amžiaus moterų endometrioze paplitimas siekia 23 proc. (44). Audebert ir bendraautoriai nustatė, kad 40 proc. pacienčių serga pažengusia endometrioze stadija, o 10,9 proc. serga giliai infiltruojančia endometrioze (34).

Jei atliekama diagnostinė laparoskopija, gydytojais turėtų būti paimti biopsija, kad histologiškai patvirtinti diagnozę (stipri rekomendacija) (15). Atliekant histologinį vertinimą, kaip ir suaugusioms moterims, reikia atsižvelgti į tai, kad neigiama histologija visiškai neatmeta ligos (15). Yra siūloma pereiti nuo histologinio prie klinikinio šios ligos apibrėžimo, nes tai pabrėžtų lėtinį, uždegiminį ir progresuojantį endometriumo pobūdį (45). Nors laparoskopija yra vertinga diagnostikos priemonė ir gydymo galimybė, vietoj jos klinikinė diagnozė gali padėti paskatinti ankstesnę intervenciją (10).

10. DIAGNOSTIKOS VĒLAVIMAS

Simpson ir bendraautorai atliktoje sisteminėje apžvalgoje pateikė endometriozės diagnostikos vėlavimo priežasčių analizę ir suskirstymą į kategorijas (2 lentelė) (4). Kiekvienas tyrimas buvo individualiai įvertintas publikavimui naudojant Nacionalinių sveikatos institutų kokybės vertinimo skales. Taikant jas, tyrimai buvo suskirstyti į mažą (>7), vidutinę (5-6) arba didelę šališkumo riziką (<4). Apžvalginiai tyrimai sudarė didžiausią tyrimų grupę, todėl išlieka nemaža šališkumo rizika (4).

2 lentelė. Paauglių endometriozės diagnostikos vėlavimo priežasčių santrauka (4).

Autorius / metai	Publikacijos šališkumas	Studijų tipas	Dalyviai	Amžius	Diagnostikos vėlavimo priežastis	Kategorija
Gubbels ir bendraautorai, 2020	4	Apžvalga	NA	10-19	Sudėtingo ligos proceso nesupratimas; paauglių ir suaugusiųjų klinikinio pasireiškimo skirtumai	Gydytojo žinių trūkumas
Sachedina ir bendraautorai, 2020	2	Apžvalga	NA	10-19	Gydytojai dismenorėją laiko įprastu (normaliu) mėnesinių simptomu	Gydytojai simptomus laiko įprastiniais
Pirtea ir bendraautorai, 2020	1	Apžvalga	NA	10-19	Gydytojai dismenorėją laiko įprastu (normaliu) mėnesinių simptomu	Gydytojai simptomus laiko įprastiniais
Pirtea ir bendraautorai, 2020	1	Apžvalga	NA	10-19	Gydytojai atsisako atlikti laparoskopinę procedūrą paauglėms	Gydytojų atsisakymas
Sieberg ir bendraautorai, 2020	2	Apžvalga	NA	10-19	Trūksta endometriozės tyrimų, skirtų paauglėms	Tyrimų trūkumas
Sieberg ir bendraautorai, 2020	2	Apžvalga	NA	10-19	Paauglių pažeidimai dažniausiai būna skaidrūs, balti ir (arba) geltonai rudi. Suaugusiųjų pažeidimai dažniausiai būna juodi arba mėlyni	Gydytojo žinių trūkumas
De Sanctis ir bendraautorai, 2018	3	Apžvalga	NA	<25	Standartinių paauglių simptomų sunkumo įvertinimo metodų trūkumas	Tyrimų trūkumas
De Sancis ir bendraautorai, 2018	3	Apžvalga	NA	<25	Subtilūs, netipiški pažeidimai, kurie yra raudoni arba skaidrūs, o ne rudi, dažniau pasitaiko paauglėms	Gydytojo žinių trūkumas
Fong ir bendraautorai, 2017	9	Retrospektyvi diagramos apžvalga	45	14-25	Kultūrinis nenoras jauname amžiuje lankytis pas ginekologą	Pacienčių žinių trūkumas

Fong ir bendraautorai, 2017	9	Retrospektyvi diagramos apžvalga	45	14-25	Simptomai skiriasi nuo suaugusiųjų; gali būti dischezija, dizurija, skubotumas, hematurija	Gydytojo žinių trūkumas
DiVasta ir bendraautorai, 2018	7	Skerspjūvio tyrimas	402	<18	Pykinimas kartu su dubens skausmu yra pagrindinis simptomas paauglėms	Gydytojo žinių trūkumas
Shim ir bendraautorai, 2020	2	Apžvalga	NA	10-19	Retai pasireiškia endometrioma arba nevaisingumas – pagrindiniai suaugusiųjų simptomai	Gydytojo žinių trūkumas
Galczyznski ir bendraautorai, 2019	5	Apžvalga	NA	11-19	Paauglės linkusios ilgiau laukti, kol pradeda ieškoti profesionalios pagalbos	Pacientės simptomus laiko įprastiniais
Martire ir bendraautorai, 2020	12	Retrospektyvus stebėjimo tyrimas	270	12-20	Klaidinga diagnozė	Gydytojo žinių trūkumas

Esant dismenorėjai ar kitiems skausmams susijusiems su mėnesinių ciklu, paauglės laukė tris kartus ilgiau, kol kreipėsi į specialistus, nei suaugusios, turinčios tokius pat simptomus (46). Be to, pačių pacienčių žinių trūkumas gali lemti pavėluotą diagnozę (4). Specialistai gali neturėti tinkamo supratimo apie endometrioze pasireiškiamą paauglėms, palyginus su suaugusioms moterims. Išsilavinimo spragos galiausiai gali lemti žinių ir supratimo stoką, o tai daro įtaką nesugebėjimui diagnozuoti ar gydyti tam tikrų ligų (4). Įrodyta, kad gydytojai nenoriai įtraukia endometriozę į diferencinę diagnozę, kai pacientės skundžiasi stipriu nugaros skausmu arba virškinimo trakto simptomais, o ne įprastais menstruacijų simptomais (12). Nors tai yra būdingi paauglėms, sergančioms endometrioze, simptomai, daugelis sveikatos priežiūros specialistų jų neatpažįsta (4). Buvo nustatyta, kad pacientėms, kurios pranešė apie dispareuniją ir dismenorėją, diagnozė buvo atidėta ilgiau nei toms, kurios apie šiuos simptomus nepasisakė (47). Trūksta specialiai paauglių endometriozei skirtų tyrimų, todėl galiausiai ši liga gali būti ignoruojama kaip galima diagnozė (4). Simptomai, tokie kaip dismenorėja, dažnai nesukelia tolesnio gydytojo įvertinimo, o tai rodo, kad gydytojai menstruacinio skausmo simptomus laiko įprastiniais šiai amžiaus grupei (48). Taip pat specialistai dažnai atsisako paauglėms atlikti laparoskopiją dėl procedūros invaziškumo ir brangumo (10).

Šioje Simpson ir bendraautorių apžvalgoje yra rizika, kad diagnostikos delsimo priežastys yra klaidingai klasifikuojamos (4). Autoriai padarė išvadą, kad ateityje atliekami tyrimai galėtų pasiūlyti

konkrečias švietimo strategijas, skirtas padidinti gydytojų, pacienčių ir paauglių žinias apie endometriozę, siekiant pašalinti nustatytas diagnostikos vėlavimo kategorijas (4).

11. GYDYMAS

Dauguma turimos informacijos ir tyrimų, susijusių su paauglių endometriozių medicininis gydymu, buvo ekstrapoliuoti iš suaugusiųjų (49). Gydymas turi būti pritaikytas kiekvienai paauglei, kai kalbama apie endometriozę (10). Sveikatos priežiūros paslaugų specialistas turėtų išsamiai aptarti kiekvienos medikamentinės ir chirurginės galimybės naudą, riziką ir alternatyvas. Deja, endometriozė yra neišgydoma ir ji gali pasikartoti nepaisant gydymo. Skaitiniai įvertinimai ir (arba) vaizdinės analoginės skalės gali būti naudingos vertinant paauglių skausmą ir gydymo sėkmę kiekvieno apsilankymo metu. Gydymu turėtų būti siekiama maksimaliai sumažinti skausmą ir pagerinti funkcionalumą mokykloje bei įprastoje veikloje (10).

11.1 Medikamentinis gydymas

Medikamentinio gydymo, įtarus endometriozę, tikslas yra pirmiausia sumažinti ir (arba) nuslopinti kiaušidžių estradiolio gamybą, nes manoma, kad tai yra vienas iš pagrindinių endometriozių implantų augimo ir dauginimosi mechanizmų (49). Manoma, kad hormonų slopinimas stabdo endometriozių progresavimą, taip pat slopina menstruacijas ir ovuliaciją, o tai gali sustiprinti skausmo kontrolę. Vaistų pasirinkimas turi būti individualizuotas ir pritaikytas atsižvelgiant į specifinius paauglės norus, veiksmingą ankstesnį gydymą ir galimai nepriimtina nepageidaujamą vaistų poveikį. Todėl svarbu, kad pacientė suprastų savo galimybes priimant pagrįstą sprendimą dėl endometriozių gydymo (3 lentelė) (49).

3 lentelė. Medikamentinio gydymo galimybės (49).

Medikamentas	Dozė	Vartojimo/naudojimo būdas	Neigiamas poveikis
Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai (estrogenai su progestiniais)	Skiriasi priklausomai nuo preparato	Geriamieji Vaginalinis (žiedas) Transderminis	<ul style="list-style-type: none"> • Protarpinis kraujavimas • Pykinimas • Krūtų jautrumas • Nuotaikos pokyčiai • Galvos skausmai • Svorio augimas

Progestinai	Skiriasi priklausomai nuo vaisto formos ir vartojimo būdo	Geriamieji Injekciniai Poodiniai Intrauterininiai	<ul style="list-style-type: none"> • Protarpinis kraujavimas • Krūtų jautrumas • Nuotaikų kaita • Galvos skausmas • Svorio padidėjimas / pilvo pūtimas
Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo	Skiriasi priklausomai nuo preparato	Geriamasis	<ul style="list-style-type: none"> • Aknė • Rėmuo
Gonadotropiną atpalaiduojančio hormono agonistai	11,25 mg kas 3 mėnesius (injekcija) 200 µg du kartus per parą (nosies purškalas)	Injekcija Nosies purškalas	<ul style="list-style-type: none"> • Skrandžio opos • Hipoestrogeninis poveikis • Svorio priaugimas
Danazolis	400-800 mg per parą	Geriamasis Vaginalinis	<ul style="list-style-type: none"> • Depresija • Krūtų jautrumas • Androgeninis poveikis
Gestrinonas	2.5–10 mg kasdien / kas savaitę (patvirtinta Europoje)	Geriamasis	<ul style="list-style-type: none"> • Depresija • Paraudimas • Androgeninis ir hipoestrogeninis
Gonadotropiną atpalaiduojančio hormono antagonistai	150 mg per parą arba 200 mg du kartus per parą	Geriamasis	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoestrogeninis poveikis • Svorio priaugimas • Depresija • Krūtų jautrumas
Aromatazės inhibitorius	2,5 mg per parą	Geriamasis	<ul style="list-style-type: none"> • Makšties sausumas • Artralgijos/mialgijos • Sumažėjęs kaulų masės tankis
Selektyvūs progesterono receptorių modulatoriai	Šiuo metu dažniausiai eksperimentinis gydymas	Geriamasis	<ul style="list-style-type: none"> • Teorinis susirūpinimas dėl endometriumo hiperplazijos / vėžio

Iki 80 proc. dismenorėja sergančių paauglių vartoja skausmą malšinančius vaistus, pagrindė nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) (49). Paauglėms, kurios nereaguoja į pradinį gydymą NVNU ar hormonų terapija, tokią kaip sudėtinės kontraceptinės tabletės (SKT), yra didesnė tikimybė turėti endometriozių židinių (14). Keli tyrimai taip pat parodė, kad 70 proc. endometrioze sergančių jaunų merginų, kenčia nuo dubens skausmo, kuris nereaguoja į medikamentinį gydymą (49).

Paauglėms, sergančioms sunkia dismenorėja ir (arba) su endometrioze susijusiu skausmu, gydytojais kaip pirmos eilės hormonų terapiją turėtų skirti hormoninius kontraceptikus arba progestogenus, nes jie gali būti veiksmingi ir saugūs (15). Tačiau svarbu pažymėti, kad kai kurie progestogenai paauglėms gali sumažinti kaulų mineralų tankį (15). Šią rekomendaciją patvirtina atskiri kelių bandymų duomenys (50). ESHRE rekomenduoja gydytojams apsvarstyti NVNU kaip su endometrioze susijusio skausmo gydymą paauglėms, sergančioms (įtariama) endometrioze, ypač jei pirmosios eilės hormoninis gydymas nėra tinkamas pasirinkimas (15). Šiuo metu priimta NVNU derinti su SKT arba gydymu tik

progestiniais (49). NVNU paprastai reikia pradėti vartoti prieš prasidedant mėnesinėms ir jų metu. Jie veiksmingi esant pirminei dismenorėjai, todėl gali būti paskirti, kai vis dar kyla abejonių dėl endometriozių ir antrinės dismenorėjos diagnozės (49).

Leuprolidą, vieną iš gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) agonistą, endometriozių gydymui pirmą kartą patvirtino Maisto ir vaistų administracija 1990 m. (49). Pradinis gydymo kursas ribojamas iki 6 mėnesių su papildoma terapija arba be jos. Jei tai veiksminga, gali būti svarstomas pakartotinis gydymas ne ilgiau kaip papildomus 6 mėnesius kartu su papildoma terapija. Bendras gydymas neturėtų viršyti 12 mėnesių dėl kaulų tankio mažėjimo (49). Remiantis Amerikos akušerijos ir ginekologijos koledžo duomenimis, jei pradinis gydymas SKT ir NVNU dėl numanomos endometriozių nėra naudingas, tikslinga paskirti 3 mėnesių medikamentinę terapiją GnRH agonistu, kad būtų galima įvertinti skausmo malšinimą (51). Nors pastaroji vaistų grupė yra dažniau skiriama suaugusioms moterims, kurioms įtariama endometriozių ir lėtinis dubens skausmas, šie vaistai tai pat gali būti naudojami vyresnėms nei 16 metų paauglėms (49). Nedidelis tyrimas, kurį 2008–2012 m. atliko Gallagher ir bendraautoriai, ištyrė ilgalaikį neigiamą GnRH agonisto leuprolido acetato poveikį ir toleravimą (52). Pacienčių amžius svyravo nuo 15 iki 22 metų, joms buvo chirurgiškai patvirtinta endometriozių ir skirta 1 iš 2 skirtingų gydymo schemų kartu su leuprolidu. Nustatyta, kad gydymas buvo naudingas 61 proc. pacienčių. Daugiau nei 50 proc. nurodė skausmo sumažėjimą net ir nutraukus gydymą. Beveik visos tyrimo dalyvės pranešė apie neigiamą poveikį gydymo metu (52). Daugelis šių nepageidaujamų reiškinių yra identiški menopauzės simptomams, todėl jie dažnai atgraso paaugles ir jų tėvus nuo šio gydymo pasirinkimo (49). ESHRE nurodo, kad paauglėms, sergančioms laparoskopiskai patvirtintai endometrioze ir su ja susijusiu skausmu, kurioms SKT ar gydymas progestogenais buvo neveiksmingi, gydytojai gali apsvarstyti galimybę skirti GnRH agonistų iki 1 metų, nes jie yra veiksmingi ir saugūs, kai derinami su papildoma terapija (15). Jei jaunoms moterims ir paauglėms yra svarstomas gydymas šiais medikamentais, jis turėtų būti skiriamas pasitarus su antrinės ar tretinės sveikatos priežiūros specialistu (15).

11.2 Chirurginis gydymas

Įrodyta, kad endometrioze sergančių moterų chirurginis gydymas yra sėkmingas ir maždaug 60–80 proc. simptomai palengvėjo (53). Nors apie paaugles didžioji dalis informacijos gaunama iš atvejų

serijų, kuomet retai pranešami duomenys apie chirurginio gydymo įtaką simptomų išnykimui, tyrimai rodo, kad maždaug 80 proc. jaunų merginų taip pat pajuto simptominių pagerėjimą po šios taktikos taikymo (49). Laparoskopija turėtų būti atliekama ne tik diagnozei nustatyti, bet ir chirurginiam terapiniam gydymui (10). Tikslas turėtų būti pašalinti arba sunaikinti kuo daugiau matomų endometriozės židinių ir atkurti normalią anatomiją. Jei įmanoma, taip pat turėtų būti atliekama sąaugų lizė. Implantus galima sunaikinti naudojant elektrokauterį, endokoaguliaciją, lazerinę abliaciją arba eksciziją (10). Paauglių populiacijai būdingų duomenų apie optimalų chirurginį metodą yra santykinai nedaug (49). Argumentai prieš ekscizijos naudojimą paauglių populiacijoje nurodo susirūpinimą dėl sąaugų susidarymo rizikos, o argumentai prieš abliaciją yra susiję su nepilno endometriozinių židinių sunaikinimo rizika (49).

Keli tyrimai išnagrinėjo ilgalaikius chirurginio gydymo rezultatus, būdingus paauglių populiacijai (49). Audebert ir bendraautoriai vidutiniškai 97,5 mėnesio stebėjo 50 paauglių ir pranešė, kad tik 23 proc. pacienčių skausmas neatsinaujino, o 34 proc. buvo atlikta pakartotinė laparoskopija ir taikytas gydymas pasikartojusiems bei naujai atsiradusiems endometriozės židiniams ir endometriomoms (34). Tandoi ir bendraautoriai pranešė apie 56 proc. simptomų pasikartojimą po 5 metų 57 jaunoms mergaitėms, sergančioms endometrioze, kurioms buvo atliktas chirurginis gydymas (54). Tačiau tik trečdaliui šių pacienčių, atlikus pakartotinę laparoskopiją, buvo diagnozuotas ligos atsinaujinimas (54). Yang ir bendraautoriai pranešė apie 35 pacientes, kurioms buvo stebimos vidutiniškai 46,3 mėnesio, o pasikartojimas (remiantis kartotinės laparoskopijos ar ultragarso rezultatais) buvo pastebėtas 45,7 proc. atvejų (55). Visuose šiuose tyrimuose buvo taikyta įvairi pooperacinė taktika nuo pooperacinio gydymo nebuvimo iki gydymo SKT ir/arba GnRH agonistais, todėl sunku interpretuoti pooperacinio gydymo veiksmingumą slopinant ligos progresavimą ir atsinaujinimą (49).

11.3 Pooperacinis gydymas

Yra žinoma, kad endometriozė ir skausmas gali pasikartoti po operacijos, nors rizika yra individuali (49). Todėl reikia suprasti ar po endometriozės operacijos rekomenduojamas medikamentinis gydymas. Apie tai aptariama tiek Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos endometriozės komitete, tiek atnaujintose Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugijos gairėse dėl endometriozės diagnozavimo ir gydymo (49). Seo ir bendraautoriai ištyrė ilgalaikio gydymo GnRH agonistais ir

sudėtinėmis kontraceptinėmis tabletėmis poveikį po konservatyvios endometriozių operacijos 34 paauglėms (56). Šiame retrospektyviniame kohortiniame tyrime po operacijos pacientės buvo gydomos GnRH agonistais $5,4 \pm 1,2$ mėnesio, o vėliau – SKT $47,9 \pm 29,3$ mėnesio. Pasikartojimas, apibrėžiamas kaip sonografiškai nustatyta ≥ 2 cm dydžio kiaušidžių cista, pasireiškė 2/34 (5,8 proc.) paauglių vidutiniškai po 41 (6–159) mėnesio (56). Naujos 2022 m. ESHRE rekomendacijos teigia, kad paauglėms, sergančioms endometrioze, gydytojai turėtų apsvarstyti pooperacinę hormonų terapiją, nes tai gali slopinti simptomų pasikartojimą (15).

12. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Tikslus endometriozių paplitimas tarp paauglių merginų nėra žinomas. Tačiau nustatyta, kad ši liga dažnai diagnozuojama merginoms su lėtiniu dubens skausmu. Endometrioze pasižymi plačiu ir nespecifiniu simptomų spektru. Šios ligos etiopatogenezė vis dar nėra gerai suprasta, tačiau manoma, kad ji yra daugiafaktorinė.

Endometriozių diagnozės nustatymas paauglėms gali užtrukti kelerius metus dėl nespecifinių šios ligos simptomų, skirtingo klinikinio pasireiškimo tarp jaunų merginų ir suaugusių moterų bei reto laparoskopinės diagnostikos taikymo paauglių amžiaus grupėje. Paskutinėse 2022 metų ESHRE gairėse laparoskopija jau nebėra auksiniu diagnostikos standartu ir rekomenduojama tik pacientėms, kurių vaizdinių tyrimų rezultatai yra neigiami ir (arba) kai medikamentinis gydymas buvo nesėkmingas ar netinkamas. Todėl turėtų būti svarstoma klinikinė endometriozių diagnozė be histologinio patvirtinimo paauglėms, kurių anamnezė, fizinė apžiūra ir vaizdiniai diagnostikos metodai leidžia įtarti endometriozę. Taip pat reiktų įvertinti šios ligos riziką, jei paauglėms pasireiškė lėtinis dubens skausmas, kuris yra atsparus medikamentiniam gydymui.

Endometriozių gydymo rekomendacijos paauglėms paremtos gairėmis, kurios yra skirtos suaugusioms moterims, dėl riboto tyrimų skaičiaus jaunų merginų populiacijai. Todėl gydymas turėtų būti parenkamas individualiai ir apsvarsčius visus galimus nepageidaujamus šalutinius poveikius. Laiku pradėto tinkamo gydymo tikslas sustabdyti ligos progresavimą bei sumažinti rimtų komplikacijų riziką ateityje. Visgi reikia informuoti paauglę ir jos globėjus, kad ši liga gali recidyvuoti nepriklausomai ar taikomas medikamentinis, ar chirurginis gydymas.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2017;6(1): 34–41.
2. Laganà AS, Vitale SG, Trovato MA, et al. Full-Thickness Excision versus Shaving by Laparoscopy for Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis: Rationale and Potential Treatment Options. *BioMed Research International*. 2016;2016: 1–8.
3. Al-Jefout M, Alnawaiseh N, Yaghi S, et al. Prevalence of Endometriosis and Its Symptoms among Young Jordanian Women with Chronic Pelvic Pain Refractory to Conventional Therapy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2018;40(2): 165–170.
4. Simpson CN, Lomiguen CM, Chin J. Combating Diagnostic Delay of Endometriosis in Adolescents via Educational Awareness: A Systematic Review. *Cureus*. 2021.
5. de Sanctis V, Matalliotakis M, Soliman AT, et al. A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;51: 138–150.
6. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, et al. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(3): 324.e1-324.e11.
7. Saridoğan E. Adolescent endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;209: 46–49.
8. Tsonis O, Barmpalia Z, Gkrozou F, et al. Endometriosis in adolescence: Early manifestation of the traditional disease or a unique variant? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;247: 238–243.
9. Dowlut-McElroy T, Strickland JL. Endometriosis in adolescents. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2017;29(5): 306–309.
10. Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: An Update. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2020;33(2): 112–119.
11. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;132(6): e249–e258.
12. Sieberg CB, Lunde CE, Borsook D. Endometriosis and pain in the adolescent- striking early to limit suffering: A narrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;108: 866–876.
13. Matalliotakis M, Goulielmos GN, Matalliotaki C, et al. Endometriosis in Adolescent and Young Girls: Report on a Series of 55 Cases. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2017;30(5): 568–570.
14. Stuparich M, Donnellan N, Sanfilippo J. Endometriosis in the Adolescent Patient. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2016;35(01): 102–109.
15. The members of the Endometriosis Guideline Core Group, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022;2022(2): hoac009.
16. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, et al. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Molecular Human Reproduction*. 2014;20(7): 591–598.
17. Brosens I, Gargett CE, Guo SW, et al. Origins and Progression of Adolescent Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2016;23(10): 1282–1288.
18. Mama ST. Advances in the management of endometriosis in the adolescent. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2018;30(5): 326–330.
19. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, et al. Genetic association study in a three-generation family with seven members with endometriosis. *Molecular Medicine Reports*. 2017;16(5): 6077–6080.

20. Aarestrup J, Jensen BW, Ulrich LG, et al. Birth weight, childhood body mass index and height and risks of endometriosis and adenomyosis. *Annals of Human Biology*. 2020;47(2): 173–180.
21. Juul F, Chang VW, Brar P, et al. Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2017;18(11): 1272–1288.
22. Farland LV, Missmer SA, Bijon A, et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2017;32(8): 1732–1742.
23. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;51: 1–15.
24. Liebermann C, Kohl Schwartz AS, Charpidou T, et al. Maltreatment during childhood: a risk factor for the development of endometriosis? *Human Reproduction*. 2018;33(8): 1449–1458.
25. Nellihela L, Al-Adnani M, Kufeji D. Primary Umbilical Endometriosis in an Adolescent Girl: Unsuspected Pathology. *European Journal of Pediatric Surgery Reports*. 2020;08(01): e10–e13.
26. Koippallil Gopalakrishnan AR, Kishore U, Madan T. Mesenchymal stem cells: a promising tool for targeted gene therapy of endometriosis. *Regenerative Medicine*. 2017;12(1): 69–76.
27. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567777/> [Accessed 30th April 2022].
28. Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, et al. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction (Cambridge, England)*. 2019;158(2): R41–R47.
29. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2014;10(5): 261–275.
30. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, et al. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*. 2018;106:
31. Hirsch M, Dhillon-Smith R, Cutner AS, et al. The Prevalence of Endometriosis in Adolescents with Pelvic Pain: A Systematic Review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2020;33(6): 623–630.
32. Greene R, Stratton P, Cleary SD, et al. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2009;91(1): 32–39.
33. Gupta J, Cardoso LF, Harris CS, et al. How do adolescent girls and boys perceive symptoms suggestive of endometriosis among their peers? Findings from focus group discussions in New York City. *BMJ open*. 2018;8(6): e020657.
34. Audebert A, Lecointre L, Afors K, et al. Adolescent Endometriosis: Report of a Series of 55 Cases With a Focus on Clinical Presentation and Long-Term Issues. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2015;22(5): 834–840.
35. Woosley JA, Lichstein KL. Dysmenorrhea, the menstrual cycle, and sleep. *Behavioral Medicine (Washington, D.C.)*. 2014;40(1): 14–21.
36. Zannoni L, Giorgi M, Spagnolo E, et al. Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2014;27(5): 258–265.
37. Dun EC, Kho KA, Morozov VV, et al. Endometriosis in adolescents. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2015;19(2): e2015.00019.
38. Saridoğan E. Endometriosis in teenagers. *Women's Health (London, England)*. 2015;11(5): 705–709.
39. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, et al. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertility and Sterility*. 2020;114(5): 1049–1057.
40. Özyer S, Uzunlar Ö, Özcan N, et al. Endometriomas in adolescents and young women. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2013;26(3): 176–179.
41. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertility and Sterility*. 2007;87(2): 362–366.

42. De Cicco C, Corona R, Schonman R, et al. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(3): 285–291.
43. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2013;19(5): 570–582.
44. Smorgick N, As-Sanie S, Marsh CA, et al. Advanced stage endometriosis in adolescents and young women. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2014;27(6): 320–323.
45. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(4): 354.e1-354.e12.
46. Suvitie PA, Hallamaa MK, Matomäki JM, et al. Prevalence of Pain Symptoms Suggestive of Endometriosis Among Finnish Adolescent Girls (TEENMAPS Study). *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2016;29(2): 97–103.
47. Santos TMV, Pereira AMG, Lopes RGC, et al. Lag time between onset of symptoms and diagnosis of endometriosis. *Einstein (São Paulo)*. 2012;10(1): 39–43.
48. Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Human Reproduction*. 2013;28(8): 2026–2031.
49. Gubbels A, Spivack L, Lindheim SR, et al. Adolescent Endometriosis. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2020;75(8): 483–496.
50. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, et al. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2017;108(5): 798–805.
51. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;116(1): 223–236.
52. Gallagher JS, Missmer SA, Hornstein MD, et al. Long-Term Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Add-Back in Adolescent Endometriosis. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2018;31(4): 376–381.
53. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertility and Sterility*. 2010;94(7): 2536–2540.
54. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, et al. High rate of endometriosis recurrence in young women. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2011;24(6): 376–379.
55. Yang Y, Wang Y, Yang J, et al. Adolescent endometriosis in China: a retrospective analysis of 63 cases. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2012;25(5): 295–299.
56. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, et al. The Efficacy of Postoperative Cyclic Oral Contraceptives after Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy to Prevent Endometrioma Recurrence in Adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2017;30(2): 223–227.