مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و یکم، شماره‌ی ۴، صفحه‌های ۲۶۵ ـ ۲۵۳ (مهر ـ آبان ۱۳۹۸)

مقاله‌ی مروری

مروری بر روند تحول در معیارهای تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان

مرضیه ساعی قره ناز، دکتر مینا امیری، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی

مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی و تولیدمثل، پژوهشکده‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران،
نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی و تولیدمثل، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. دکتر فهیمه رمضانی تهرانی؛
e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در بزرگسالان براساس معیارهای بالینی، بیوشیمیایی و رادیولوژیکی مشخص می‌شود، اگرچه در نوجوانان ممکن است برخی از این ویژگی‌ها با روند طبیعی بلوغ همپوشانی داشته باشد که منجر به ایجاد مشکلاتی در تشخیص این سندرم می‌گردد. مطالعه‌ی مروری حاضر به بررسی روند تحول در معیارهای تشخیصی این سندرم در نوجوانان می‌پردازد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه، پایگاه‌های اطلاعاتی **PubMed**، **Scopus**، **Web of Science**، **SID**، **Magiran** و **Google Scholar** از سال ۱۹۳۵ تا آگوست ۲۰۱۹ برای دستیابی به مقاله‌های منتشر شده در زمینه‌ی معیارهای تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در دختران نوجوان جستجو گردید. یافته‌ها: معیارهای متعدد تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان از سال ۱۹۹۰ تاکنون توسط محققان و انجمن‌های علمی بیماری‌های زنان، کودکان و غدد درون‌ریز معرفی شده است. برای پیشگیری از تشخیص غیر واقعی این سندرم در نوجوانان، تبیین استانداردهای تشخیصی در خصوص هر سه معیار بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک ضروری می‌باشد. نتیجه‌گیری: اگر چه شواهد موجود بر احتمال کاهش عوارض و تبعات سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در صورت تشخیص دقیق و درمان زود هنگام در دوران نوجوانی دلالت دارد، اما هنوز معیارهای تشخیصی به طور دقیق تعیین نشده و مطالعه‌های بیشتر در این حوزه ضرورت دارد.

واژگان کلیدی: تشخیص، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، نوجوان

دریافت مقاله: ۹۸/۶/۲۴ـ دریافت اصلاحیه: ۹۸/۹/۵ ـ پذیرش مقاله: ۹۸/۹/۱۸

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک[i] (PCOS) یک اختلال غدد درون‌ریز و متابولیسم شایع در زنان واقع در سنین باروری می‌باشد،[۱] که ممکن است علایم آن از دوران نوجوانی آغاز گردد،[۲] لیکن احتمالا عوارض آن تا زمان یائسگی ادامه می‌یابد.[۳] چنانچه از نام سندرم (نشانگان) تخمدان پلی‌کیستیک مشخص می‌باشد، این اختلال یک بیماری نیست بلکه مجموعه‌ای از علائم و خصوصیات بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیکی می‌باشد.[۴]

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در قرن نوزدهم برای اولین بار توسط استین و لونتال[ii] مطرح شد.[۵] لسونو[iii] و همکارانش نیز در سال ۱۹۲۸ در مقاله‌ای که به زبان روسی منتشرشده بود، به این سندرم اشاره کردند.[۶] طبق بررسی‌های انجام‌شده توسط عزیز و آداشی[iv]، شواهدی از گزارش این اختلال در قرن هفدهم نیز وجود دارد.[۷] پس از شناسایی الگوی شبه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در دختران نوجوان توسط هافمن[v] (۱۹۷۶)،[۸] در سال ۱۹۸۰ فردی به نام ین[vi] براساس تئوری مبتنی بر پایه‌ی پاتوفیزیولوژیک و تاریخچه‌ی بزرگسالان مبتلا به این سندرم، اعلام کرد که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از دوران نوجوانی شروع می‌شود.[۹]

نوجوانی یکی از دوره‌های بحرانی زندگی می‌باشد که بروز اختلالات مزمن در این دوران، می‌تواند سلامتی و بهزیستی آینده نوجوانان را تحت تاثیر قرار می‌دهد.[۱۰] از اینرو تشخیص اختلالات مزمن نظیر سندرم تخمدان

i -Polycystic Ovary Syndrome
ii -Stein and leventhal
iii -Lesnoy
iv- Azziz & Adashi
v -Huffman
vi -Yen

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

پلی‌کیستیک در دوران نوجوانی جهت کاهش بروز عوارض ضروری می‌باشد.[۱۱] به‌طورکلی ممکن است PCOS، قبل از بلوغ و یا اوایل بلوغ ظاهر شود، اما معمولا تشخیص آن تا اواخر بلوغ دشوار می‌باشد.[۱۱] وجود تعاریف متعدد توسط محققان این زمینه، جنبه‌های مختلف علمی نظیر برآورد شیوع سندرم، ارزیابی بالینی و درمان آن را تحت تاثیر قرار داده است.[۱۲]

تاکنون پژوهش‌های متعددی در خصوص این سندرم انجام‌شده است و طبق گزارش برکتا[i] و همکاران (۲۰۱۷)، موسسه ملی سلامت، به عنوان بزرگترین آژانس تامین مالی تحقیقات بیومدیکال، طی روند ۱۰ ساله، ۲۱۵/۱۲ میلیون دلار هزینه، جهت انجام تحقیقات مربوط به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک صرف کرده است،[۱۳] اما هنوز جنبه‌های مختلف این سندرم به ویژه در سنین بلوغ شناخته‌نشده است. از آنجایی‌که چنین ادعا شده است که تشخیص زودرس و درمان به هنگام سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانی می‌تواند از بروز عوارض طولانی مدت این اختلال پیشگیری کند[۱۴] و با توجه به اهمیت قابل توجه تشخیص این سندرم در نوجوانان، این مطالعه مروری به بررسی تحولات مربوط به روند تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

در مطالعه‌ی مروری حاضر که با هدف بررسی روند تحولات تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و شناسایی چالش‌های موجود تاکنون انجام‌شده است، جستجوی مقاله‌ها از سال ۱۹۳۵ تا آگوست سال ۲۰۱۹ با اعمال محدودیت زبان انگلیسی و زبان فارسی در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science، SID و Magiran و Google Scholar، با استفاده از کلیدواژه‌های polycystic ovary syndrome، Stein-Leventhal Syndrome، Sclerocystic Ovaries، PCOS، Diagnosis، Adolescent، Teens، Teenager، Adolescence انجام شد.

معیارهای ورود شامل کلیه مقاله‌های مرتبط با هدف مطالعه (شامل مقاله‌های مروری، مطالعه‌های تجربی و مطالعه‌های مشاهده‌ای) که به بررسی معیارهای تشخیصی PCOS در جمعیت نوجوانان پرداخته‌اند، می‌باشند. جامعه‌ی مورد مطالعه نوجوانان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در سنین ۱۳ تا ۱۹ سال و نیز در صورت لزوم نوجوانان سالم (جهت مقایسه) می‌باشد. در این مطالعه در مجموع تعداد ۸۸ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. از آنجا که این مطالعه یک مقاله‌ی از نوع مرور نقلی می‌باشد، لذا تجزیه و تحلیل مقاله‌های به صورت کیفی انجام شد.

یافته‌ها

همه‌گیرشناسی و علت شناختی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک:

علائم و نشانه‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از دوران نوجوانی ظاهر می‌شود، اما طبق شواهد موجود چرخه حیات این سندرم می‌تواند از دوران جنینی تا یائسگی زنان ادامه داشته باشد. در حالی که تعداد اندکی از مطالعه‌های به برآورد شیوع این سندرم در نوجوانان پرداخته‌اند،[۱۵،۱۶] شواهد موجود براساس معیارهای مختلف تشخیصی، شیوع آن را بین ۵ تا ۲۲٪ برآورده نموده‌اند.[۱۲،۱۷،۱۸]

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان به دنبال اختلال عملکرد تخمدان و تولید بیش از حد آندروژن‌ها در طی زندگی جنینی و در نتیجه اختلال عملکرد فیزیولوژیکی محور هیپوفیز، هیپوتالاموس و تخمدان ایجاد می‌شود.[۱۹،۲۰] مکانیسم اصلی مرتبط با این سندرم، به‌ویژه در ارتباط با نقایص تنظیم تولید آندروژن‌ها و سایر هورمون‌های استروئیدی ناشناخته است.[۲۱] علت اصلی بروز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ناشناخته می‌باشد، اگرچه عوامل ژنتیکی دخیل در بروز این اختلال مشخص شده است.[۲۲] هم‌چنین عوامل دیگری نظیر نژاد، عوامل محیطی، تغذیه و فعالیت بدنی نیز از جمله عوامل مرتبط با بروز این سندرم معرفی شده‌اند.[۱۴،۲۳] نوجوانان مبتلا به این سندرم در معرض اختلالات متابولیک نظیر مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمی، اختلال در پروفایل لیپیدی، سندرم متابولیک و چاقی و اختلالاتی مانند ناباروری در بزرگسالی، اختلالات خواب (از جمله آپنه انسدادی)، بیماری‌های قلبی و عروقی، سرطان آندومتر و عوارض روانی هستند.[۲۶-۲۴]

تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان براساس معیارهای تشخیصی بزرگسالان تا سال ۲۰۰۶

برای اولین بار، در سال ۱۹۳۵، استین و لونتال، معیار تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را به صورت عدم تخمک‌گذاری مزمن، چاقی و هیرسوتیسم (پراکندگی و رشد غیرطبیعی مو) مطرح نمودند.[۵] در طی سال‌های بعدی، در

i -Brakta

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

آوریل ۱۹۹۰، موسسه ملی سلامت کودکان و بیماری‌های انسانی[i] (NICHD) با حمایت موسسه ملی بهداشت ایالات متحده[ii] (NIH) برگزار شد؛ در این نشست علمی، وجود دو معیار هیپرآندروژنیسم بالینی و یا بیوشیمیایی و کاهش یا عدم تخمک‌گذاری، در غیاب سایر اختلالات مرتبط، به عنوان معیار تشخیصی سندرم تخمدان پلی کیستیک، در نظر گرفته شد.

نمای سونوگرافیک تخمدان پلی‌کیستیک برای اولین بار توسط آدامز[iii] و همکاران (۱۹۸۵) مطرح گردید و شامل مشاهده‌ی بیش از ۱۰ فولیکول با قطر ۲ تا ۸ میلی‌متر در یک سطح تخمدان با یک استروما مرکزی بزرگ و اکوژنیک بود.[۲۷] اگرچه این معیار قبل از برگزاری نشست علمی ۱۹۹۰ NIH/NICHD ارایه شده بود، لیکن شرکت‌کنندگان در این کنفرانس، در جهت استفاده از آن به عنوان یک معیار تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به توافق نرسیدند.[۲۸]

به این ترتیب طی سال‌ها، مورفولوژی (شکل شناسی) تخمدان پلی‌کیستیک (PCOM) نادیده گرفته می‌شد، تا اینکه در سال ۲۰۰۳، در تجمع علمی تخصصی دیگری که در روتردام هلند، انجمن تولید مثل و رویان‌شناسی اروپا[iv] و انجمن پزشکی آمریکا[v]، در زمینه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک برگزار گردید، معیار روتردام جهت تشخیص این سندرم مطرح شد. بر این اساس وجود ۲ معیار از ۳ معیار ذیل برای تشخیص این سندرم کفایت می‌کند:

۱-هیپرآندروژنیسم (بالینی یا بیوشیمیایی) ۲- کاهش یا عدم تخمک‌گذاری[vi] ۳- نمای سونوگرافی تخمدان پلی‌کیستیک (تعداد ۱۲ عدد یا بیشتر فولیکول با اندازه ۲ تا ۹ میلی‌متر و یا افزایش حجم تخمدان به میزان بیشتر از ۱۰ میل لیتر در یک تخمدان).[۲۹،۳۰]

در حدود سه سال پس از برگزاری تجمع علمی روتردام سال (۲۰۰۶)، انجمن فزونی آندروژن[vii] که یک سازمان بین‌المللی در جهت ارتقای تحقیقات در زمینه اختلال‌های آندروژنی نظیر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد، وجود هیپرآندروژنیسم (بالینی یا بیوشیمیایی) را به عنوان معیار ضروری تشخیصی این سندرم مطرح کرد و چنین بیان نمود، که معیار بعدی تشخیصی می‌تواند شامل یکی از دو معیار دیگر مطرح‌شده در تجمع علمی روتردام (الیگو-انوولاسیون و نمای سونوگرافی تخمدان پلی‌کیستیک) باشد.[۳۱،۳۲]

در همین راستا محققان و پزشکان چینی در سال ۲۰۱۱، یک دستورالعمل بالینی برای تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پیشنهاد نمودند که تنها برای تشخیص در بزرگسالان کاربرد داشت. براساس دستورالعمل فوق، در صورت وجود الیگومنوره، آمنوره، بی‌نظمی قاعدگی و علایم بالینی و یا بیوشیمیایی هیپرآندروژنیسم، افراد مشکوک به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شناسایی می‌شدند و جهت تعریف دقیق این سندرم، معیارهای مطرح‌شده در بالا در غیاب اختلال عملکرد تیروئید، هیپرپرولاکتینمی، هیپرپلازی آدرنال، تومور مترشحه آندروژن، سندرم کوشینگ و نارسایی اولیه تخمدان بود.[۳۳] لیکن دستورالعمل فوق، معیارهای تشخیصی مجزایی را برای تشخیص این سندرم در دختران نوجوان ذکر ننمود.

تحول معیارهای تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان از سال ۲۰۰۶:

تا سال ۲۰۰۶ محققان و پزشکان از معیارهای مطرح شده در بزرگسالان برای تشخیص این سندرم در نوجوانان استفاده می‌کردند، در حالی که هم‌پوشانی بالینی و بیوشیمیایی و رادیولوژیکی معیارهای تشخیصی، افتراق حالت فیزیولوژیک بلوغ و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را با مشکلاتی مواجه می‌کرد؛ به همین دلیل محققان و سازمان‌های بین‌المللی سلامت، به تلاش‌های خود در زمینه شفاف‌سازی معیارهای تشخیصی در نوجوانان ادامه می‌دهند. از سال ۲۰۰۶ تاکنون بیش از ۱۰ معیار تشخیصی از سوی محققان گزارش‌شده است. جدول ۲ روند تحول در معیارهای تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۱۸ را نشان می‌دهد.[۲۶،۳۴-۴۵]

کارمینا[viii] و همکاران در سال ۲۰۱۰ بر اساس وجود یا عدم وجود هر یک از سه معیار تشخیصی هایپرآندروژنیسم، عدم تخمک‌گذاری مزمن و نمای سونوگرافیک تخمدان پلی‌کیستیک افراد نوجوان را در یکی از گروه‌های تشخیص

i- National Institute of Child Health and Human Disease (NICHD)
ii -United States National Institutes of Health (NIH)
iii -Adams
iv-European Society for Human Reproduction and Embryology
v- American Society for Reproductive Medicine
vi- Oligo-ovulation
vii -Androgen Excess Society
viii- Carmina

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

قطعی، تشخیص احتمالی و تایید نشده، عدم امکـان تشـخیص و عدم ابتلا به PCOS طبقه‌بندی نمودند.[۳۴] (جدول ۳)

جدول ۱- معیارهای متعدد به‌کاربرده شده برای تعریف سندرم تخمدان پلی‌کیستیک براساس معیار روتردام

متغیر	نوع شدید سندرم تخمدان پلی‌کیستیک[i]	هیپرآندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری مزمن[ii]	سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به همراه تخمک‌گذاری[iii]	نوع متوسط سندرم تخمدان پلی‌کیستیک[iv]
سیکل قاعدگی	نامنظم	نامنظم	نرمال	نامنظم
نمای سونوگرافی تخمدان	پلی‌کیستیک	طبیعی	پلی‌کیستیک	پلی‌کیستیک
سطوح آندروژن	بالا	بالا	بالا	افزایش متوسط
سطح انسولین	افزایش‌یافته	افزایش‌یافته	افزایش‌یافته	نرمال
خطرها	خطر بالقوه عوارض طولانی‌مدت	خطر بالقوه عوارض طولانی‌مدت	ناشناخته	ناشناخته

جدول ۲- روند تحول در معیارهای تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۱۸

فرد/سازمان (سال)	تعریف
موسسه ملی سلامت (۱۹۹۰)	هیپرآندروژنیسم بالینی و یا بیوشیمیایی، بی‌نظمی سیکل قاعدگی (وجود هر دو معیار)
روتردام (۲۰۰۳)	هیپرآندروژنیسم بالینی (هیرسوتیسم، آکنه، آلوپسی) و یا هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی، بی‌نظمی سیکل قاعدگی، مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک (وجود هر سه معیار)
انجمن فزونی آندروژن (۲۰۰۶)	هیپرآندروژنیسم بالینی (فقط هیرسوتیسم) و یا بیوشیمیایی، بی‌نظمی سیکل قاعدگی (کمتر از ۲۵ روز و یا بیشتر از ۳۵ روز) ویا مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک
سلطان[v] و همکاران (۲۰۰۶)	مقاومت به انسولین، الیگو-آمنوره ۲ سال بعد از منارک، هیپرآندروژنیسم بالینی (آکنه مقاوم، هیرسوتیسم شدید)، هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی (میزان تستوسترون پلاسمای بالاتر از ۵۰ نانوگرم و افزایش نسبت هورمون لوتئینه‌کننده و هورمون محرک فولیکولی[vi] بیشتر از ۲)، مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک (تخمدان‌های بزرگ، میکروکیست‌های محیطی، استرومای افزایش‌یافته)
انجمن غدد درون‌ریز و متابولیسم و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۲۰۰۹)	هیپرآندروژنیسم بالینی (فقط هیرسوتیسم) و یا بیوشیمیایی، بی‌نظمی سیکل قاعدگی و/ یا مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک
کارمینا[vii] و همکاران (۲۰۱۰)	هیپرآندروژنیسم بالینی (فقط هیرسوتیسم) و یا هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی، بی‌نظمی سیکل قاعدگی ۲ سال بعد از منارک، مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک
مرینو[viii] و همکاران (۲۰۱۱)	هیرسوتیسم یا هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی، الیگوانوولاسیون

i- Severe PCOS
ii- Hyperandrogenism and chronic anovulation
iii -Ovulatory PCOS
iv- Mild PCOS
v - Sultan
vi - Luteinizing hormone / Follicle stimulating hormone
vii- Carmina
viii - Merino

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

جدول ۲- روند تحول در معیارهای تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۱۸

طید[i] و همکاران (۲۰۱۱)	بی‌نظمی در سیکل قاعدگی کمتر از ۲۱ روز و یا بیشتر از ۳۵ روز، دو سال بعد از منارک، هیپرآندروژنیسم بالینی (فقط هیرسوتیسم) و یا بیوشیمیایی
آمستردام (۲۰۱۲)	هیپرآندروژنیسم بالینی (فقط هیرسوتیسم) و یا بیوشیمیایی، الیگو آمنوره ۲ سال بعد از منارک، موفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک
انجمن اندوکرینولوژی (۲۰۱۳)	هیپرآندروژنیسم بالینی (فقط هیرسوتیسم) و یا بیوشیمیایی، الیگو آمنوره ۲ سال بعد از منارک
انجمن و موسسه غدد درون‌ریز آمریکا[ii] (۲۰۱۵)	هیپرآندروژنیسم بالینی (فقط هیرسوتیسم) و یا هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی، اختلال عملکرد تخمدان
روزنفیلد[iii] و همکاران (۲۰۱۵)	هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی (هیپرآندروژنمی) و یا هیرسوتیسم متوسط تا شدید، الیگو-آمنوره به مدت ۱ تا ۲ سال
انجمن غدد درون ریز کودکان[iv] (۲۰۱۵)	هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی بالینی (هیرسوتیسم متوسط تا شدید)، الیگو- آمنوره به مدت ۱ تا ۲ سال
کنسرسیوم بین‌المللی غدد درون‌ریز کودکان[v] (۲۰۱۷)	هیپرآندروژنیسم بالینی بیوشیمیایی، الیگو- آمنوره ۲ سال بعد از منارک
شبکه بین‌المللی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک[vi] (۲۰۱۸)	هیپرآندروژنیسم بالینی (آکنه شدید و هیرسوتیسم) یا بیوشیمیایی، بی‌نظمی سیکل قاعدگی (متناسب با سن)
آگگل[vii] و همکاران (۲۰۱۸)	هیرسوتیسم، هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی، بی‌نظمی سیکل قاعدگی ۲ سال بعد از منارک

جدول ۳- معیارهای تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان براساس مطالعه کارمینا و همکاران (۲۰۱۰)

معیار تشخیص	هیپرآندروژنیسم[viii]	عدم تخمک‌گذاری مزمن[ix]	نمای تخمدان پلی‌کیستیک[x]
تشخیص PCOS	*	*	*
تشخیص احتمالی PCOS و تایید نشده	*	*	
عدم امکان تشخیص PCOS در نوجوانی	*		*
عدم امکان تشخیص PCOS در نوجوانی		*	*
عدم ابتلا به PCOS	*		
عدم ابتلا به PCOS		*	
عدم ابتلا به PCOS			*

i -Teede

ii -American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And PCOS Society Disease State Clinical

iii -Rosenfield

iv -Pediatric Endocrine Society

v -The International Consortium of Pediatric Endocrinology

vi -International PCOS Network

vii -Akgül

viii- Hyperandrogenism

ix -Anovulation

x -Polycystic Ovary Morphology (PCOM)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

براساس سومین کارگاه اجماع نظر در مورد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که در اکتبر سال ۲۰۱۰ در آمستردام هلند برگزار شد[i]، چنین مطرح گردید که، معیارهای تشخیص این سندرم در نوجوانان با معیارهای تشخیصی بزرگسالان متفاوت می‌باشد و نوجوانان در معرض خطر این سندرم (چاق، هیرسوتیسم، قاعدگی نامنظم) بایستی شناسایی‌شده و موردبررسی دقیق قرار داده شوند. در این کارگاه چنین مقرر گردید که در دختران نوجوان، به‌جای دو معیار، هر سه معیار تشخیصی روتردام برای تشخیص PCOS در نظر گرفته شود.[۴۶]

براساس دستورالعمل بالینی انجمن غدد درون‌ریز در سال ۲۰۱۳ نیز پیشنهاد گردید که، تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در یک دختر نوجوان باید براساس وجود شواهد بالینی و یا بیوشیمیایی هیپرآندروژنیسم (پس از کنار گذاشتن سایر اختلالات هایپرآندروژنیسم) و در حضور الیگومنوره مداوم مطرح گردد. بر اساس دستورالعمل فوق، از آنجایی که در طی مراحل بلوغ ممکن است نمای تخمدان پلی‌کیستیک به طور طبیعی مشاهده شود، لذا مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک برای تشخیص این سندرم در نوجوانان کافی نیست.[۲۶]

با توجه به عدم اجماع نظر در مورد تعریف سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان در سال ۲۰۱۵ انجمن غدد درون‌ریز و متابولیسم کودکان، ترکیبی از معیارهایی برای تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به شرح زیر پیشنهاد نمودند:[۲۵]

۱) الگوی خونریزی غیر طبیعی رحم بر اساس (سن تقویمی یا سن ژنیکولوژیک و تداوم علایم به مدت ۱ تا ۲ سال)

۲) شواهدی از وجود هیپرآندروژنیسم شامل: تداوم بالا بودن تستوسترون به میزان بالاتر از حد طبیعی، وجود آکنه ولگاریس متوسط تا شدید به عنوان نشانه‌ای از هیپرآندروژنیسم.[۴۷]

i -The Amsterdam ESHRE/ASRM

۳) چالش‌هایی در تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در دوران نوجوانی:

براساس دستورالعمل موسسه غدد درون‌ریز آمریکا (AACE/ACE[ii]) در سال ۲۰۱۵، بی‌نظمی‌های قاعدگی با طول چرخه‌های متنوع به دلیل عدم بلوغ محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ تخمدان در طی دوره ۲ تا ۳ سال پس از دوره قاعدگی شایع می باشد.[۴۲] در ۹۰ درصد نوجوانان این بی‌نظمی سیکل قاعدگی تا ٤ سال ادامه می‌یابد.[۴۸] براساس شواهد موجود، به طور معمول طی ۵ تا ۷ سال بعد از منارک، چرخه‌ی قاعدگی در نوجوانان منظم می‌گردد.[۴۹-۵۱] اختلال‌های چرخه‌ی قاعدگی به طور معمول در اواخر نوجوانی به صورت بی‌نظمی، طولانی شدن چرخه‌ی قاعدگی، خونریزی‌های شدید بروز می‌کند.[۵۲] بی‌نظمی چرخه‌ی قاعدگی در دوران نوجوانی تحت تاثیر عواملی نظیر عوامل ژنتیکی، شاخص توده‌ی بدنی، وضعیت تغذیه‌ای، سن منارک[۵۳-۵۶] و بسیاری از عوامل ناشناخته‌ی دیگر قرار می‌گیرد.

همچنین براساس گزارش AACE/ACE، هیپرآندروژنمی که سبب آکنه و هیرسوتیسم می شود، می‌تواند به دنبال ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یا پدیده‌ی بلوغ طبیعی ایجاد گردد.[۴۲] در مطالعه‌های متعدد شیوع آکنه در نوجوانان بیش از ۵۰ درصد گزارش‌شده است و از جمله عوامل خطر بروز آکنه در نوجوانی به سابقه‌ی فامیلی، نوع پوست، استفاده از مواد آرایشی، خواب ناکافی و چاقی یا اضافه وزن اشاره شده است.[۵۷-۵۹] براساس گزارش AACE/ACE، هیپرانسولینمی یکی از ویژگی های بلوغ طبیعی است.[۴۲] افزایش تولید فاکتور رشد شبه انسولین و هورمون رشد در دوران نوجوانی می‌تواند نقش احتمالی در مقاومت به انسولین در این دوران داشته باشد.[۶۰]

در ذیل به چالش‌های تشخیصی مربوط به اختلال قاعدگی، هیپرآندروژنیسم بالینی و آزمایشگاهی،

ii -American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And PCOS Society Disease State Clinical

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

هیپرانسولینمی و رادیولوژیکی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در دوران نوجوانی می‌پردازیم.

تشخیص اختلال قاعدگی و عدم تخمک‌گذاری در دوران نوجوانی

بی‌نظمی قاعدگی و عدم تخمک‌گذاری در نوجوانان سالم شایع می‌باشد و موجب ایجاد دشواری‌هایی در استفاده از این معیارها در تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در این گروه سنی می‌گردد.[۶۲] اختلال قاعدگی و عدم تخمک‌گذاری به صورت اختلال عملکرد چرخه‌ی قاعدگی شامل آمنوره (عدم وجود سیکل قاعدگی در سه‌چرخه متوالی یا ٦ چرخه غیرمتوالی) یا الیگومنوره (فواصل بین چرخه‌های قاعدگی بیش از ۳۵ روز) و هم‌چنین وجود تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی[i] (حجم تخمدان بیش از ۱۰ میلی‌لیتر و یا تعداد ۱۲ عدد یا بیشتر فولیکول ۹-۲ میلی‌متری) مشخص می‌شود.[۶۲] در بزرگسالان الیگومنوره، به صورت طول چرخه‌ی قاعدگی ۳۵ روز یا بیشتر تعریف می‌شود، این در حالی است که در نوجوانان ممکن است فواصل سیکل قاعدگی تا ٤۰ روز نیز طبیعی تلقی گردد و فاصله‌ی طولانی‌تر از آن به عنوان آستانه‌ای برای تشخیص الیگومنوره در نظر گرفته شود.[٤۲] با این حال هرگونه اختلال در سیکل قاعدگی می‌تواند معیاری برای شروع علایم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک باشد،[٦۳] و بی‌نظمی قاعدگی از علایم اولیه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان محسوب می‌گردد.[۱۹،٦٤] برخی از محققین بر این باورند که، وجود الیگومنوره ۲ سال بعد از منارک می‌تواند یکی از علایم اولیه احتمالی برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک باشد و ارزیابی‌های بیشتر را می‌طلبد.[۳٦،٦٥] شواهد موجود نشان می‌دهند که در دوران نوجوانی ۸۵٪ از چرخه های قاعدگی در اولین سال‌ها بعد از اولین قاعدگی بدون تخمک‌گذاری هستند و ۵۹٪ از آن‌ها حتی در سه سال پس از قاعدگی و ۲۵٪ در ٦ سال بعد از منارک در شرایط فیزیولوژیکی بدون تخمک‌گذاری هستند.[٦٦،٦۷] به این ترتیب اختلال قاعدگی که در طی روند فیزیولوژیک بلوغ ایجاد می‌شود، روند تشخیص این سندرم در دوران نوجوانی را با مشکل مواجه نموده است، به‌طوری که در پاره‌ای از موارد ممکن است، منجر به تاخیر در تشخیص این سندرم شود.

تشخیص نمای سونوگرافی تخمدان پلی‌کیستیک در دوران نوجوانی

استفاده از معیارهای اولتراسونوگرافیکی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مورد استفاده برای بزرگسالان ، در نوجوانان ارزش تشخیصی محدودی دارد. از طرفی انجام سونوگرافی واژینال در دختران نوجوان محدودیت دارد.[٦۸] نتایج یک مطالعه نشان داد، که تظاهرات سونوگرافی تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان سالم با کاهش عملکرد تخمدان یا اختلالات متابولیکی همراه نیست.[٦۹] طبق شواهد، اندازه تخمدان‌ها به طور طبیعی در نوجوانی (۱/۳ تا ۳/۸ سال پس از منارک) به بیشترین میزان خود می‌رسد.[۷۰] میزان حجم تخمدان بیشتر از ۱۰ میلی‌لیتر در بزرگسالان مبتلا به این سندرم به عنوان مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک در بزرگسالان پذیرفته شده است ، در حالی که برخی از محققین چنین توصیه نموده‌اند که این آستانه در نوجوانان باید بیشتر از این حد در نظر گرفته شود.[۳٤] نتایج یک مطالعه نشان داد که اگرچه ویژگی‌های مورفولوژیکی مشاهده شده در سونوگرافی، از جمله توزیع محیطی فولیکول‌ها و افزایش سطح استروما در معیارهای تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گنجانده نشده است، لیکن ممکن است پتانسیل قابل توجهی در افزایش دقت تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان داشته باشد.[۷۱] براساس دستورالعمل موسسه‌ی غدد درون‌ریز آمریکا (AACE/ACE)، معیارهای سونوگرافی بزرگسالان برای PCOM جهت دختران نوجوان کاربردی نیست، چرا که در بسیاری از نوجوانان، ممکن است به طور طبیعی تخمدان‌ها بزرگ و حاوی کیست‌های متعدد کوچک باشند. به‌طورکلی ناهمگونی زیادی در

i -Polycystic Ovary Morphology (PCOM)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

مورفولوژی تخمدان در نوجوانان وجود دارد و به همین دلایل، سونوگرافی خط اول بررسی این سندرم در دختران نوجوان نمی‌باشد و اختلال عملکرد تخمدان در نوجوانان باید مبتنی بر الیگومنوره و یا شواهد بیوشیمیایی کاهش یا عدم تخمک گذاری باشد.[۴۲]

بیش از ۳۰ سال پیش از روش تصویربرداری با رزونانس مغناطیس[i] برای تشخیص نمای مورفولوژیکی این سندرم در بزرگسالان استفاده گردیده است.[۷۲] اخیراً در تحقیقات مربوط به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان چاق نیز از این روش استفاده‌شده است.[۷۵-۷۳] تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی (MRI) وضوح وکنتراست بهتری برای تجسم ساختار اندام را امکان‌پذیر می‌کند. لذا بعضی از مطالعه‌ها این روش را به عنوان یک رویکرد معتبر جهت تشخیص این سندرم در نوجوانان معرفی کرده‌اند.[۶۸] اخیراً نتایج یک مطالعه در نوجوانان نشان داد که، با توجه به محدودیت سونوگرافی واژینال در دختران نوجوان، انجام اولتراسوند سه بعدی ترانس رکتال به همراه سونوگرافی ترانس ابدومینال به عنوان روشی با دقت بالا، در تشخیص تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان باشد.[۷۶] با توجه به پیشرفت‌های چشمگیر در تکنولوژی‌ها و روش‌های تصویر برداری به نظر می‌رسد در آینده محققان بتوانند روش‌های استاندارد مقرون به صرفه‌ای را برای تشخیص این سندرم در نوجوانان ارائه نمایند.

تشخیص هیپرآندروژنیسم بالینی در دوران نوجوانی

علائم و نشانه‌های ترشح بیش از حد آندروژن (هایپرآندروژنیسم) در بزرگسالان و نوجوانان شامل هیرسوتیسم، آکنه و چرخه‌ی قاعدگی نامنظم می‌باشد.[۷۷] نشانه‌های بالینی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان در مقایسه با بزرگسالان متفاوت می‌باشد.[۷۸] در واقع چالش‌هایی در تعریف هیپرآندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی در نوجوانان وجود دارد.[۷۹] به عنوان نمونه، یکی از معیارهای اصلی جهت تشخیص هیپرآندروژنیسم بالینی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ، وجود هیرسوتیسم (پراکندگی و رشد غیرطبیعی مو) است، در حالی که بدلیل رویش موهای زاید به عنوان بخشی از تغییرات دوران بلوغ و مواجهه با آندروژن استفاده از این معیار را با مشکل مواجه است. علاوه بر این، سیستم امتیازدهی فریمن گالوی اختصاصی برای زنان بزرگسال می‌باشد و در گروه‌های سنی نوجوان دقت و کارایی لازم را ندارد. از آنجایی که توزیع موهای انتهایی (ترمینال) در دختران معمولا تا ۲ سال پس از منارک رخ می‌دهد، لذا سیستم فریمن گالوی برای افراد بالای ۱۵ سال توصیه می‌گردد.[۸۱، ۸۰، ۴۲] با توجه به موارد ذکر شده، به نظر می‌رسد بررسی شواهد بیوشیمیایی افزایش آندروژن جهت ارزیابی هیپرآندروژنیسم در گروه نوجوانان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.[۴۲]

آکنه یکی از علایم هیپرآندروژنیسم می‌باشد که در سال های نوجوانی بسیار شایع بوده و در اکثر افراد یک پدیده گذرا محسوب می گردد.[۸۲] مطالعه‌های مختلف شیوع آکنه در نوجوانان را بین ۱۴ تا ۹۲ درصد برآورد نموده است.[۲،۳،۸۳] محققان توصیه نموده‌اند که نوجوانان دارای آکنه با شدت متوسط و شدید (که بر اساس سیستم ارزیابی استاندارد تشخیص داده شده باشد) باید از نظر وجود هیپرآندروژنیسم به دقت مورد بررسی قرار داده شوند.[۴۱]

ریزش مو یکی دیگر از علایم افزایش تولید آندروژن‌ها می‌باشد. مرحله‌ی رشد فعال مو، آناژن یا مرحله رشد، ۲ تا ۳ سال به طول می‌انجامد و ۸۵ تا ۹۰ درصد موهای پوست سر را تشکیل می دهد. در نتیجه تولید بیش از حد آندروژن، فولیکول‌های موی حساس به آندروژن در طی مرحله ی آناژن کوتاه می شوند و در نتیجه مینیاتور شدن موی پوست سر، پوشش کمتر پوست سر و آلوپسی ایجاد می‌شود.[۴۲] ریزش موهای سر با الگوی مردانه بیشتر در قسمت پیشانی آهیانه‌ای سر دیده می‌شود.[۸۴] به هر حال نکته‌ی مهم که باید

i -Magnetic Resonance Imaging (MRI)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

مدنظر قرار داده شود، آن است که آکنه و آلوپسی نباید به تنهایی معیاری برای تشخیص این سندرم در نوجوانان در نظر گرفته شود.[۴۳]

تشخیص هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی در دوران نوجوانی

هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی یک ویژگی مهم مشخص‌کننده PCOS می‌باشد. تستوسترون آزاد شایع‌ترین یافته‌ی بیوشیمیایی غیر طبیعی است. اگرچه مجموع تستوسترون تام و دی هیدرو اپی آندسترون دیون نیز ممکن است در افراد مبتلا، بالا باشد.[۱۹] محدودیت‌های عمده‌ای برای افزایش حساسیت سنجش تستوسترون در دختران نوجوان وجود دارد. به طور کلی حد پایین تستوسترون در نوجوانان اغلب پایین‌تر از زنان بزرگسال می‌باشد. به نظر می‌رسد افزایش سطح تستوسترون آزاد در دوران بلوغ می‌تواند ناشی از هیپرانسولینمی فیزیولوژیک و کاهش گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی باشد.[۴۲] به‌طور کلی در نوجوانان مبتلا به این سندرم میزان تستوسترون آزاد افزایش، میزان گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی[i] کاهش و میزان تام تستوسترون ممکن هست در سطح نرمال باشد و میانگین سطح دی هیدرواپی اندوسترون دیون[ii]، Δ4 آندروستن دیون[iii]، هورمون لوتئینه کننده و نسبت هورمون لوتئینه کننده به هورمون محرک فولیکولی در نوجوانان مبتلا نسبت به نوجوانان سالم افزایش می‌یابد.[۸۵،۸۶] در حال حاضر استاندارد آزمایشگاهی مشخصی برای تعیین سطوح آندروژن‌ها در نوجوانان مبتلا به این سندرم وجود ندارد؛[۱۹] با این حال با توجه به قابلیت اطمینان پایین علائم بالینی هیپرآندروژنیسم، افزایش سطح آندروژن سرم بهترین معیار اندازه‌گیری میزان آندروژن در نوجوانان را فراهم می‌نماید. به عبارتی دیگر، اگرچه یک افزایش فیزیولوژیکی در سطح آندروژن در دوران بلوغ طبیعی وجود دارد، اما هیپرآندروژنی بیوشیمیایی می‌تواند به عنوان یکی از ویژگی‌های مهم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نظر گرفته شود.[۱۹]

تشخیص هیپر انسولینمی در دوران نوجوانی

در دوران بلوغ تغییرات قابل توجهی در وضعیت متابولیک و هورمونی بدن اتفاق می‌افتد.[۸۷] در دوران بلوغ طبیعی و نیز در نوجوانان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش ترشح ضربانی گنادوتروپین و افزایش تولید آندروژن‌ها از تخمدان و آدرنال، مقاومت به انسولین (هیپرانسولینمی) و در نتیجه کاهش تولید گنادوتروپین متصل شونده به هورمون‌های جنسی و فاکتورهای رشد شبه انسولین صورت می‌گیرد. به نظر می‌رسد در این سناریوی بلوغ، مقاومت به انسولین یا هیپرانسولینمی محرکی برای بروز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در افراد نوجوان می‌باشد.[۸۸] نتایج یک مطالعه نشان داد که، به طور فیزیولوژیک در دوران نوجوانی حساسیت به انسولین تقریباً ۵۰٪ کاهش می‌یابد و کاهش حساسیت به انسولین با دو برابر شدن در ترشح انسولین جبران می‌شود.[۸۹] برخی از محققان چنین ابراز می‌دارند که سطح آندروژن بالا و مقاومت به انسولین در نوجوانان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک منجر به برقراری ارتباط بین چاقی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌گردد.[۹۰] بروز چاقی شکمی با افزایش تولید آندروژن‌ها همراه می‌باشد.[۲۶] اضافه وزن یا چاقی یکی از مشکلات شایع نوجوانان و نیز بزرگسالان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد.[۹۱،۹۲] با این حال هنوز به طور دقیق مشخص نیست که آیا سندرم تخمدان پلی‌کیستیک زنان را مستعد چاقی می‌کند یا این که چاقی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را تشدید می نماید.[۹۳]

مزایای تشخیص به موقع و معایب انگ بیماری:

بروز علایم بالینی متنوع در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و وجود رهنمودهای تشخیصی متعدد، منجر به بروز اختلاف در روش‌های تشخیصی و درمانی در میان پزشکان شده است، لذا باوجود

i -Sex hormone binding globulin
ii -Dehydroepiandrosterone sulfate
iii- Δ4 -Androstenedione

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

رویکردهای متنوع، بزرگسالان و به‌ویژه نوجوانان تحت ویزیت انواع متخصصان قرار می‌گیرند و زمان تشخیص این سندرم به تعویق می‌افتد. متأسفانه تاکنون، هیچ‌گونه راه حل یکسانی برای آسان‌تر نمودن تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک وجود ندارد و عدم رضایت از فرآیند تشخیص و درمان این سندرم یک مساله جهانی می‌باشد.[۹۴] به تعویق افتادن زمان تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، می‌تواند منجر به بروز اضطراب و افسردگی در افراد مبتلا به این سندرم می‌شود.[۹۵] در صورت عدم تشخیص به هنگام این سندرم، ممکن است افراد مبتلا به صورت علامتی درمان شوند و از غربالگری‌های متابولیسمی، ژنیکولوژیکی (مربوط به سیستم تولیدمثل زنانه) و روان‌شناسی در این افراد غفلت شود. همچنین عدم درمان به موقع، می‌تواند دختران نوجوان را با مشکلات متعددی در دوران بزرگسالی مواجه نماید.[۴۷] به این ترتیب تشخیص دیر هنگام این سندرم منجر به از دست رفتن فرصت‌های بهینه درمانی و کاهش کیفیت زندگی افراد خواهد شد.[۹۶] تشخیص زودهنگام سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان در غربالگری عوارض متابولیک و مداخله به هنگام جهت کاهش سطح آندروژن و انسولین خون نقش مهمی دارد و به این ترتیب می‌تواند پیامدهای سلامتی و کیفیت زندگی افراد مبتلابه این اختلال را بهبود بخشد.[۲۵] از سویی دیگر تشخیص غیر دقیق و ایجاد برچسب بیماری در سنین نوجوانی و دریافت روش‌های درمانی متعدد، در طولانی مدت منجر به آسیب سلامت ژنیکولوژیکی و سلامت روان (بروز نگرانی و اضطراب) و احتمالا مشکلات مربوط به پوشش بیمه درمانی و افزایش بار اقتصادی سلامت جامعه می‌گردد.[۴۷] به‌طور کلی در موارد مشکوک به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، ارزیابی‌های مجدد در افراد نوجوان توصیه می‌شود.[۹۷]

براساس آخرین توصیه‌های مبتنی بر شواهد راهنمای بین‌المللی ارزیابی و مدیریت سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در سال ۲۰۱۸ بر تقویت معیارهای تشخیص فردی جهت بهبود دقت تشخیصی و کاهش درخواست‌های پاراکلینیکی غیرضروری تاکید شده است.[۹۸] به‌طور کلی در صورت تایید قطعی این سندرم در نوجوانان، مشاوره با متخصص زنان، متخصص کودکان و نوجوانان، روان‌شناسان و مشاوره‌های کاردیومتابولیکی ضرورت دارد و در صورت عدم تایید قطعی توصیه می‌شود در بزرگسالی پیگیری‌های مربوطه انجام شود.[۴۷]

یافته‌های این مطالعه می‌تواند زمینه‌ساز انجام مطالعه‌های بعدی در زمینه تشخیص این سندرم در نوجوانان و نیز به عنوان یک راهنمای بالینی جهت انجام تشخیص مناسب این سندرم در نوجوانان مبتلا باشد.

محدودیت و پیشنهادات پژوهش

از آنجا که هدف این مطالعه بررسی روند تحولات تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان می‌باشد، لذا فقط به روند تحولات تشخیصی پرداخته شده است؛ به نظر می‌رسد بررسی جوانب مختلف درمان این سندرم در نوجوانان مورد غفلت واقع شده است. بنابراین پیشنهاد می‌گردد پژوهش‌های بعدی با طراحی‌های مختلف مشاهده‌ای (کوهورت، مقطعی و مورد شاهدی) با هدف بررسی روند تحولات و چالش‌های درمانی در بیماران نوجوان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام گردد.

نتیجه‌گیری

علی‌رغم اینکه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یک اختلال شایع در سنین باروری می‌باشد و حدود یک قرن از کشف این سندرم گذشته است، لیکن پیشینه اندکی در مورد بررسی این سندرم در نوجوانان وجود دارد. در حال حاضر معیارهای تشخیصی متعددی برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نوجوانان وجود دارد. اگرچه مطابق با شواهد وجود هر سه معیار بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک ضروری می‌باشد، ولیکن جهت افزایش دقت تشخیصی و نیز جهت جلوگیری از تشخیص غیرواقعی این سندرم، تبیین معیارهای بالینی و غیربالینی استاندارد تشخیصی در نوجوانان ضروری

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

به نظر می‌رسد. توصیه می‌گردد که جهت تعیین استانداردهای تشخیصی دقیق در نوجوانان بررسی‌های بیشتری انجام شود.

سپاسگزاری: در پژوهش حاضر هیچگونه تعارض منافع وجود ندارد.

References

1. Wolf W, Wattick R, Kinkade O, Olfert M. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. Int J Environ Res Public Health 2018; 15: 2589.
2. Aksu AE, Metintas S, Saracoglu Z, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I, et al. Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1503-9.
3. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. J Invest Dermatol 2009; 129: 2136-41.
4. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: is there a need for a rethink? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2016; 37: 5-11.
5. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29: 181-91.
6. Lesnoy S. Partial ovary resection in the case of oligomenorrhea and amenorrhea. Gynecology and Obstetrics 1928; 2: 184-91.
7. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 247. e1-247. e11.
8. Huffman J, editor Polycystic ovaries in young girls. Proc of the 3rd Int Symp on Pediatric and Adolescent Gynecol 1976.
9. Yen S. The polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology 1980; 12: 177-208.
10. Denny S, de Silva M, Fleming T, Clark T, Merry S, Ameratunga S, et al. The prevalence of chronic health conditions impacting on daily functioning and the association with emotional well-being among a national sample of high school students. J Adolesc Health 2014; 54: 410-5.
11. Bronstein J, Tawdekar S, Liu Y, Pawelczak M, David R, Shah B. Age of onset of polycystic ovarian syndrome in girls may be earlier than previously thought. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011; 24: 15-20.
12. Kaewnin J, Vallibhakara O, Arj-Ong Vallibhakara S, Wattanakrai P, Butsripoom B, Somsook E, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in Thai University adolescents. Gynecol Endocrinol 2018; 34: 476-80.
13. Brakta S, Lizneva D, Mykhalchenko K, Imam A, Walker W, Diamond MP, et al. Perspectives on polycystic ovary syndrome: is polycystic ovary syndrome research underfunded? J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 4421-7.
14. Yii MF, Lim CED, Luo X, Wong WSF, Cheng NCL, Zhan X. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. Gynecol Endocrinol 2009; 25: 634-9.
15. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod 2009; 25: 544-51.
16. Shannon M, Wang Y. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. J Midwifery Womens Health 2012; 57: 221-30.
17. Joshi B, Mukherjee S, Patil A, Purandare A, Chauhan S, Vaidya R. A cross-sectional study of polycystic ovarian syndrome among adolescent and young girls in Mumbai, India. Indian J Endocrinol Metab 2014;18: 317-24.
18. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011; 24: 7-23.
19. Roe AH, Dokras A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Rev Obstet Gynecol 2011; 4: 45-51.
20. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Int J Obes 2008; 32: 1035-41.
21. Reinehr T, Kulle A, Rothermel J, Knop-Schmenn C, Lass N, Bosse C, et al. Longitudinal analyses of the steroid metabolome in obese PCOS girls with weight loss. Endocr Connect 2017; 6: 213-24.
22. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34: 677-705.
23. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 2015; 36: 487-525.
24. Butts S, Driscoll DA. Polycystic Ovary Syndrome; 2006.
25. Elnashar A. An evidence based approach for diagnosis of adolescent polycystic ovarian syndrome. Middle East Fertility Society Journal 2016; 21: 194-5.
26. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4565-92.
27. Adams J, Polson D, Abdulwahid N, Morris D, Franks S, Mason H, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. Lancet 1985; 326: 1375-9.
28. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. Elsevier; Fertil Steril 2005; 83: 1343-6.
29. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility 2004; 81: 19-25.
30. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007; 370: 685-97.
31. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4237-45.
32. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009; 91: 456-88.
33. Yu Q. Consensus on diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (article in Chinese). Chin J Prac Gynecol Obstetr 2007; 23: 474.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

34. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Am J Obstet Gynecol 2010; 203: 201. e1-5.
35. Akgül S, Düzçeker Y, Kanbur N, Derman O. Do different diagnostic criteria impact polycystic ovary syndrome diagnosis for adolescents? J Pediatr Adolesc Gynecol 2018; 31: 258-62.
36. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. Fertil Steril 2006; 86 Suppl 1: S6.
37. Merino PM, Codner E, Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. Arq Bras Endocrinol Metabol 2011; 55: 590-8.
38. Fauser B, Tarlatzis B, Rebar R, Legro R, Balen A, Lobo R, et al. Consensus on womens health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2012; 27: 14-24.
39. Health NIo. NIH Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome: executive summary, 2012. 2015.
40. Chang J, Azziz R, Legro R. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81: 19-25.
41. Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Pediatrics 2015; 136: 1154-65.
42. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. Endocrine Practice 2015; 21: 1291-300.
43. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. Horm Res Paediatr 2017; 88: 371-95.
44. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. Med J Aust 2011; 195: S65-S112.
45. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. Horm Res Paediatr 2015; 83: 376-89.
46. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2011; 27: 14-24.
47. Dokras A, Witchel SF. Are young adult women with polycystic ovary syndrome slipping through the healthcare cracks? J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1583-5.
48. Rosenfield RL. Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3572-83.
49. Metcalf M, Skidmore D, Lowry G, Mackenzie J. Incidence of ovulation in the years after the menarche. J Endocrinol 1983; 97: 213-9.
50. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1021-5.
51. Apter D. Serum steroids and pituitary hormones in female puberty: a partly longitudinal study. Clin Endocrinol (Oxf) 1980; 12: 107-20.
52. Lee LK, Chen P, Lee K, Kaur J. Menstruation among adolescent girls in Malaysia: a cross-sectional school survey. Singapore Med J 2006; 47: 869-74.
53. Dars S, Sayed K, Yousufzai Z. Relationship of menstrual irregularities to BMI and nutritional status in adolescent girls. Pak J Med Sci 2014; 30: 141-4.
54. Deligeoroglou E, Tsimaris P. Menstrual disturbances in puberty. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2010; 24: 157-71.
55. Kantero R-L, Widholm O. IV Correlations of menstrual traits between adolescent girls and their mothers. Acta Obstet Gynecol Scand 1971; 50: 30-6.
56. Jahanfar S. Genetic and environmental determinants of menstrual characteristics. Indian J Hum Genet 2012; 18: 187-92.
57. Wu TQ, Mei SQ, Zhang JX, Gong LF, Wu FJ, Wu WH, et al. Prevalence and risk factors of facial acne vulgaris among Chinese adolescents. Int J Adolesc Med Health 2007; 19: 407-12.
58. Karciauskiene J, Valiukeviciene S, Gollnick H, Stang A. The prevalence and risk factors of adolescent acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28: 733-40.
59. Vilar GN, Santos LAd, Sobral Filho JF. Quality of life, self-esteem and psychosocial factors in adolescents with acne vulgaris. An Bras Dermatol 2015; 90: 622-9.
60. Moran A, Jacobs Jr DR, Steinberger J, Cohen P, Hong C-P, Prineas R, et al. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4817-20.
61. Agapova SE, Cameo T, Sopher AB, Oberfield SE, editors. Diagnosis and challenges of polycystic ovary syndrome in adolescence. Semin Reprod Med 2014; 32: 194-201.
62. Rotterdam E, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81: 19-25.
63. Pinola P, Lashen H, Bloigu A, Puukka K, Ulmanen M, Ruokonen A, et al. Menstrual disorders in adolescence: a marker for hyperandrogenaemia and increased metabolic risks in later life? Finnish general population-based birth cohort study. Hum Reprod 2012; 27: 3279-86.
64. Avvad C, Holeuwerger R, Silva V, Bordallo M, Breitenbach M. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. Gynecol Endocrinol 2001; 15: 170-7.
65. Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence-a therapeutic conundrum. Hum Reprod 2004; 19: 1039-42.
66. Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction. Trends Endocrinol Metab 1998; 9: 58-61.
67. Apter D, Vihko R. Hormonal patterns of the first menstrual cycles. Adolescence in females: Year Book Medical Publishers, New York; 1985: 215-38.
68. Cappa M, Scirè G, Orazi C, Cambiaso P, Fiaschetti V, Fintini D, et al. Polycystic ovary syndrome in perimenarchal obese adolescents: experience with magnetic resonance imaging. J Paediatr Child Health 2008; 18: S8-S13.
69. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, López P, Merino PM, Pérez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. Fertil Steril 2011; 95: 702-6. E1-2.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

70. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update 2013; 20: 334-52.
71. Senaldi L, Gopi RP, Milla S, Shah B. Is ultrasound useful in the diagnosis of adolescents with polycystic ovary syndrome? J Pediatr Endocrinol Metab 2014; 28: 605-12.
72. Faure N, Prat X, Bastide A, Lemay A. Assessment of ovaries by magnetic resonance imaging in patients presenting with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 1989; 4: 468-72.
73. Brown M, Park AS, Shayya RF, Wolfson T, Su HI, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in adolescent girls with polycystic ovary syndrome and age-matched controls. J Magn Reson Imaging 2013; 38: 689-93.
74. Yoo RY, Sirlin CB, Gottschalk M, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a pilot study. Fertil Steril 2005; 84: 985-95.
75. Fondin M, Rachas A, Huynh V, Franchi-Abella S, Teglas JP, Duranteau L, et al. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Which MR Imaging–based Diagnostic Criteria? Radiology 2017; 285: 961-70.
76. Sun L, Fu Q. Three-dimensional transrectal ultrasonography in adolescent patients with polycystic ovarian syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2007; 98: 34-38.
77. Siegel SF, Finegold DN, Murray PJ, Lee PA. Assessment of clinical hyperandrogenism in adolescent girls. Adolescent and Pediatric Gynecology 1992; 5: 13-20.
78. Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Polycystic ovarian syndrome during puberty and adolescence. Mol Cell Endocrinol 2013; 373: 61-7.
79. Gainder S, Sharma B. Update on management of polycystic ovarian syndrome for dermatologists. Indian Dermatol Online J 2019; 10: 97-105.
80. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21: 1440-7.
81. Lucky AW, Biro FM, Daniels SR, Cedars MI, Khoury PR, Morrison JA. The prevalence of upper lip hair in black and white girls during puberty: a new standard. J Pediatr 2001; 138: 134-6.
82. Olutunmbi Y, Paley K, English JC 3rd. Adolescent female acne: etiology and management. J Pediatr Adolesc Gynecol 2008; 21: 171-6.
83. Alanazi MS, Hammad SM, Mohamed AE. Prevalence and psychological impact of Acne vulgaris among female secondary school students in Arar city, Saudi Arabia, in 2018. Electron Physician 2018; 10: 7224-9.
84. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev 2000; 21: 363-92.
85. Koivunen RM, Morin-Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen JS, Martikainen HK. Ovarian steroidogenic response to human chorionic gonadotrophin in obese women with polycystic ovary syndrome: effect of metformin. Hum Reprod 2001;16: 2546-51.
86. Mastorakos G, Lambrinoudaki I, Creatsas G. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. Pediatric Drugs 2006; 8: 311-8.
87. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin resistance of puberty. Curr Diab Rep 2016; 16: 64.
88. Dunaif A, Chang RJ, Franks S, Legro RS. Polycystic ovary syndrome: current controversies, from the ovary to the pancreas. Springer Science & Business Media; 2008.
89. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. Pediatr Res 2006; 60: 759-63.
90. Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, Holm JC. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. Horm Res Paediatr 2012; 78: 269-78.
91. Glueck CJ, Morrison JA, Daniels S, Wang P, Stroop D. Sex hormone-binding globulin, oligomenorrhea, polycystic ovary syndrome, and childhood insulin at age 14 years predict metabolic syndrome and class III obesity at age 24 years. J Pediatr 2011; 159: 308-13. e302.
92. Nicandri KF, Hoeger K. Diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescents. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012; 19: 497-504.
93. Hoeger KM, Oberfield SE. Do women with PCOS have a unique predisposition to obesity? Fertil Steril 2012; 97: 13-7.
94. Cree-Green M. Worldwide dissatisfaction with the diagnostic process and initial treatment of PCOS. J Clin Endocrinol Metab2017; 102: 375-8.
95. Deeks A, Gibson-Helm M, Paul E, Teede H. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression? Hum Reprod 2011; 26: 1399-407.
96. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed diagnosis and a lack of information associated with dissatisfaction in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 604-12.
97. Ramezani Tehrani F, Amiri M. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Challenges in Diagnosis and Treatment. Int J Endocrinol Metab 2019; 17: e91554.
98. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2018; 33: 1602-18.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]

Review Article

The Evolutionary Approach for Diagnostic Criteria of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: a Review

Saei Ghare Naz M, Amiri M, Ramezani Tehrani F

Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

Received: 15/09/2019 **Accepted**: 09/12/2019

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) in adults is diagnosed based on clinical, biochemical, and radiological criteria, although in adolescents, some of these criteria may overlap with the normal process of puberty, which may lead to difficulty in diagnosis of this syndrome. This review is an evolutionary approach for diagnostic criteria of PCOS in adolescents. Material and Methods: In this study, Google Scholar, SID, Magiran, PubMed, Scopus, and Web of Science databases were searched for retrieving articles published up to August 2019 in the term of PCOS diagnostic criteria in adolescent females. Results: So far, researchers and scientific societies of gynecology, pediatrics, and endocrinology, have described several criteria for the diagnosis of PCOS in adolescents. According to available scientific evidence, it is necessary to clarify the diagnostic standards for all three clinical, laboratory and radiological criteria to prevent false diagnosis of this syndrome in adolescent females. Conclusion: Although evidence suggests that the risk of complications of PCOS may be reduced by accurately diagnosing and early treating in adolescence, the diagnostic criteria are still unclear and further studies are needed.

Keywords: Diagnosis, Adolescent, Polycystic Ovarian Syndrome

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.4.6.2]