

(Diagnostic value of serum prostate- specific antigen(PSA) in diagnosis of polycystic ovary syndrome(PCOS))

Dr. Faisal Radwan*
Dr. Mohammad Ayman Awama**
Alaa Dibeh***

(Received 24 / 3 / 2022. Accepted 3 / 7 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Polycystic ovary syndrome(PCOS) is the most common endocrine disorder among women in reproductive age. The importance of early diagnosis and treatment comes from the serious subsequences such as infertility, metabolic and cardiovascular disorders. Until now there is no one reliable marker in diagnosis of PCOS.

Objective: to find new markers that have a diagnostic benefit over existing diagnostic criteria of PCOS, so we evaluated the diagnostic value of prostate specific antigen(PSA) in diagnosis of PCOS and assessed the relationship between PSA and Ferriman-Gallway Scale(FGS) for hirsutisme.

Methods: 66 PCOS women and 20 controls were enrolled in this study. We detected the levels of serum PSA by FEIA method and evaluated the score of FGS for each participant. Study was performed at Tishreen University Hospital(TUH) from 1/10/2020 to 1/10/2021.

Results : PSA mean± SD was 0.017 ± 0.041 ng/ml in females with PCOS which was significantly higher than control; (PSA was undetectable for all participants in control group), and there was a significant relationship between PSA and FGS for hirsutism.

Conclusion: we concluded that PSA can be used in diagnosis of PCOS.

KEY WORDS: Prostate specific antigen(PSA), Polycystic ovary syndrome(PCOS), Ferriman-Gallway Scale(FGS), hirsutisme

* Assistant Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria .

**Assistant Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria .

***Postgraduate Student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria .

القيمة التشخيصية للمستضد البروستاتي النوعي (PSA) في تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS)

د. فيصل رضوان*

د. محمد أيمن عوامة**

آلاء ديبه***

(تاريخ الإيداع 24 / 3 / 2022. قُبِلَ للنشر في 3 / 7 / 2022)

□ ملخّص □

مقدمة: تعد متلازمة المبيض متعدد الكيسات الاضطراب الصماوي الأكثر شيوعاً لدى النساء في سن النشاط التناسلي، وتأتي أهمية التشخيص والعلاج المبكر للحد من العقابيل الخطيرة المترتبة عليها بما فيها العقم و اضطرابات الاستقلاب و الاضطرابات القلبية الوعائية، وحتى الآن لا يوجد واسم تشخيصي وحيد وموثوق في تشخيصها.

هدف الدراسة: التحري عن واسمات جديدة تضيف فائدة تشخيصية على المعايير المستخدمة في تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات، ولذلك قمنا بدراسة القيمة التشخيصية للمستضد البروستاتي النوعي في تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات، و كذلك دراسة العلاقة بين المستضد البروستاتي النوعي ومقياس فيريمان- غاللوي (FGS) السريري لتقييم الشعرانية.

طرائق الدراسة: شملت عينة دراستنا 66 مريضة متلازمة مبيض متعدد الكيسات (PCOS) و 20 شاهداً، حيث تم قياس مستوى المستضد البروستاتي النوعي المصلي لديهن، وتمت معايرة PSA بطريقة Fluometric Enzyme Immunoassay (FEIA)، كما تم تقييم مشعر FGS السريري لتحديد درجة الشعرانية، وتم إجراء هذه الدراسة في مستشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الممتدة من 2020/10/1م إلى 2021/10/1م.

النتائج: أظهرت النتائج أن متوسط مستويات PSA المصلية $\pm 0.017 \pm 0.041$ نغ/مل والذي كان أعلى بشكل هام إحصائياً منه لدى مجموعة الشواهد (حيث كان المستضد البروستاتي النوعي غير قابل للقياس عند جميع المشاركات في مجموعة الشواهد)، كما تبين وجود علاقة هامة إحصائياً بين المستضد البروستاتي النوعي ومقياس FGS.

الخلاصة: خلصنا إلى أنه يمكن استخدام المستضد البروستاتي النوعي في تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

الكلمات المفتاحية: متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS)، المستضد البروستاتي النوعي (PSA)، مقياس فيريمان غاللوي (FGS)، الشعرانية.

* مدرس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** مدرس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة ماجستير - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

متلازمة المبيض متعدد الكيسات: هي واحدة من أكثر الاضطرابات الصماوية شيوعاً لدى النساء في سن الإنجاب حيث يبلغ معدل حدوثها عالمياً حوالي 4-12%، وتعد السبب الرئيسي المؤدي إلى مشاكل في الإنجاب إضافة إلى أنه يترتب عليها نتائج وخيمة كالخلل الاستقلابي والاضطرابات القلبية الوعائية ومن هنا تأتي أهمية التشخيص والعلاج المبكر [1].

يعتمد تشخيص PCOS على وجود اثنين على الأقل من المعايير الثلاثة التالية: لا إباضة مزمنة، وجود بنية شكلية لمبيض متعدد الكيسات صدوياً، فرط أندروجينية سريري أو بيوكيميائي. فرط الأندروجينية هي الإمرضية الرئيسية المشاهدة في متلازمة المبيض متعدد الكيسات وقد تكون مظاهرها سريرية تتمثل بالعد، الصلع، والشعرانية (خلال فترة المراهقة تعتبر الشعرانية هي البديل الوحيد لفرط الأندروجينية السريري)، أو يمكن أن يكون فرط الأندروجينية بيوكيميائي يتمثل بارتفاع مستويات الأندروجينات الدورانية وأهمها التستوستيرون. يعتبر التستوستيرون الحر هو المشعر الأكثر حساسية لفرط الأندروجينية و لأنه يتطلب تقنيات التحال التوازني تم الاستعاضة عنه بالتستوستيرون الكلي وحساب مشعر الأندوجين الحر [2].

المستضد البروستاتي النوعي PSA هو عبارة عن أنزيم سيرين بروتياز يملك بنية بروتينية سكرية، ينتمي إلى عائلة الكالكرينات ويمتلك فعالية أنزيمية مشابهة للكيومتريسين. كان يعتقد سابقاً أنه يفرز فقط من قبل البروستات واستخدم كواسم قيم وعالي الحساسية في مسح، تشخيص، ومراقبة علاج سرطان البروستات الغدي، لكن أظهرت الدراسات الحديثة أنه يفرز من قبل العديد من الأنسجة الأنثوية مثل الثدي، المبيض، بطانة الرحم الطبيعية، الغدد المحيطة بالإحليل [3].

توجد دراسات قليلة حول PSA لدى النساء، وأظهرت بعض الدراسات أنه يرتفع لدى السيدات المصابات بفرط أندروجينية، لكن لا تزال العلاقة بين PSA ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات موضع جدل وحتى الآن لا يوجد واسم تشخيصي وحيد وموثوق في تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

أهمية البحث وأهدافه:

تنتشر متلازمة المبيض متعدد الكيسات بشكل كبير في منطقتنا، وهي السبب الرئيسي المؤدي إلى مشاكل في الإنجاب، وتأتي أهمية التشخيص والعلاج المبكر لهذه المتلازمة من الاختلاطات السريرية المرتبطة بها و يعد العقم أهمها، إضافة إلى الاضطرابات الاستقلابية مثل الداء السكري والاضطرابات القلبية الوعائية. في تشخيص هذه المتلازمة لا يوجد واسم تشخيصي وحيد وموثوق، والطرق المرجعية المطلوبة لتحديد فرط الأندروجينية فيها هي طرق باهظة وليس بالضرورة أن تكون متوفرة في معظم المخابر ولذلك من المهم في الممارسة السريرية في حال تم إثبات دور PSA كواسم تشخيصي لفرط الأندروجينية أن يقدم قيمة تشخيصية مضافة على المقاييس الروتينية المستخدمة في التشخيص.

هدفت دراستنا إلى قياس مستويات المستضد البروستاتي النوعي (PSA) في مصل المريضات المشخصات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات ومقارنتها مع الشواهد، وإيجاد العلاقة بين مستويات المستضد البروستاتي النوعي ومقياس

FGS لتقييم الشعرانية، بالإضافة إلى تحديد القيمة التشخيصية للمستند البروستاتي النوعي في تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

طرائق البحث ومواده:

تم إدخال (66) مريضة من المريضات القاديات إلى العيادة النسائية في مشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الممتدة من 2020/10/1م إلى 2021/10/1م ممن تم تشخيص PCOS لديهن تبعاً لمعايير روتندام التي تستند إلى وجود اثنين على الأقل من المعايير الثلاث الآتية:

- 1- غياب إباضة مزمن (تم تحديده بدورة طمثية أطول من 35 يوم)
 - 2- فرط اندروجينية سريري (تم تحديده باستخدام مقياس FGS المعدل لتقييم الشعرانية وذلك عند الدرجة < 8) أو بيوكيميائي (تم تحديده بمستوى تستوستيرون كلي أعلى من 56 نانوغرام/ دل تبعاً للعتيدة المستخدمة في مخبر مشفى تشرين الجامعي وهي عتيدة ST AIA-PACK Testosterone التابعة لشركة TOSOH الهندية، و يبلغ المجال الطبيعي للتستوستيرون عند النساء وفقاً لها (9-56) نانوغرام/دل).
 - 3- بنية مبيض متعدد الكيسات صدوياً: تم تحديدها بوجود 12 جريب على الأقل بقياس (2-9) ملم في المبيض أو بوجود مبيض زائد الحجم < 10 مل، وتم الفحص بالإيكو البطني لجميع المشاركات.
- كما تم إدخال 20 شاهداً من المريضات القاديات إلى العيادة النسائية في مشفى تشرين الجامعي لأسباب مرضية غير PCOS و ملء الاستمارات الخاصة بالبحث (حيث كان لديهن دورات طمثية منتظمة، مظهر مبيض طبيعي، و FGS لديهن أقل من 8)، وتم أخذ الموافقة من جميع المشاركات في الدراسة.
- قمنا بجمع عينات الدم الوريدي خلال الطور الجريبي في الأيام (2-6) من الدورة الطمثية و عزلها في أنابيب أيبندروف وحفظها في المجمدة الخاصة بمشفى تشرين الجامعي في الدرجة (-20) درجة مئوية لحين إجراء اختبار المستند البروستاتي النوعي (PSA).
- العتيدة المستخدمة في البحث هي عتيدة ST AIA- PACK PSAII التابعة لشركة TOSOH الهندية بتقنية معايرة (FEIA) Fluometric Enzyme Immunoassay.
- تم معالجة البيانات باستخدام برنامج SPSS الإحصائي:
- تم التعبير عن المتغيرات الكمية بقيم متوسط \pm انحراف معياري.
 - تم استخدام اختبار Manne-Whitney لمقارنة عينتين مستقلتين.
 - تم استخدام اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بين متغيرين.
 - تم اعتبار الفروق هامة إحصائياً عند عتبة الدلالة ($P < 0.05$) في جميع الاختبارات المطبقة.

النتائج :

أولاً: الدراسة الوصفية لمجموعة الدراسة

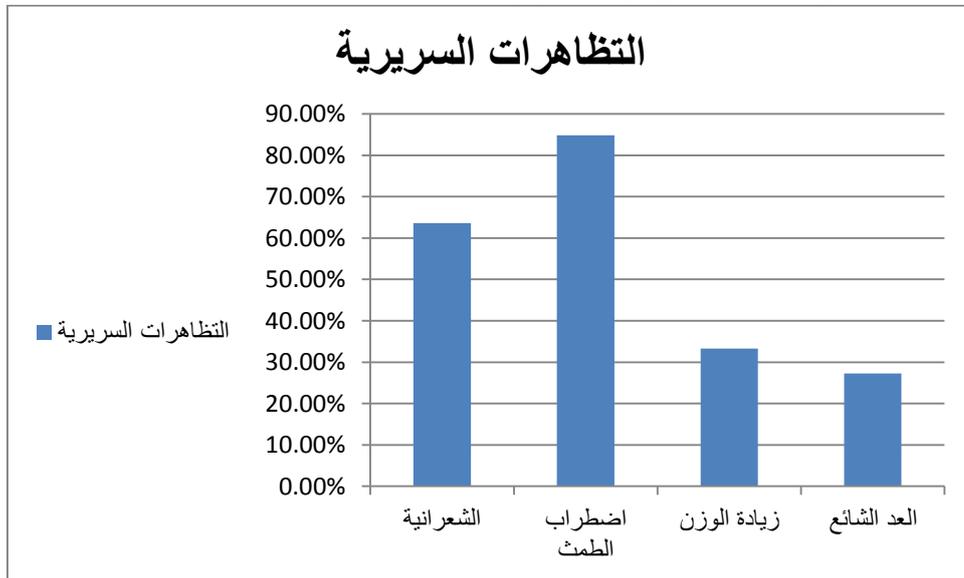
تراوحت أعمار مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS) بين 16 و 35 سنةً بمتوسط عمر \pm انحراف معياري (4.11 \pm 22.29) سنة، بينما تراوحت أعمار الشواهد بين 17 و 32 سنة بمتوسط عمر \pm انحراف معياري (4.25 \pm 25.55) سنة. وبلغ متوسط قيم BMI لمجموعة مريضات PCOS \pm انحراف معياري (5.21 \pm 24.3)

كغ/م²، بينما بلغ متوسط قيم BMI \pm انحراف معياري بالنسبة للشواهد (3.36 \pm 21.34) كغ/م² كما يظهر الجدول(1):

الجدول(1): متوسط العمر ومشعر كتلة الجسم BMI للمجموعات المدروسة:

| المشعر | مجموعة مريضات PCOS N=66 | مجموعة الشواهد N=20 |
|--------------------------|----------------------------|------------------------|
| العمر (سنة) | 4.11 \pm 22.29 | 4.25 \pm 25.55 |
| BMI (كغ/م ²) | 5.21 \pm 24.3 | 3.36 \pm 21.34 |

بلغ عدد المريضات اللاتي لديهن اضطرابات طمثية 56 مريضة بنسبة 84.8% من مجموع مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS)، بينما بلغ عدد المريضات اللاتي لديهن شعرانية 42 مريضة بنسبة 63.6% من مجموع مريضات PCOS، تلاها زيادة الوزن والعد الشائع لدى 22 مريضة بنسبة 33.3% و 18 مريضة بنسبة 27.3% على التوالي كما هو موضح في الشكل(1):



الشكل(1) التظاهرات السريرية لمجموعة مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS)

ثانياً: نتائج اختبارات مقياس فيرريمان-غاللوي (FGS) والمستند البروستاتي النوعي (PSA) لدى المجموعات المدروسة:

كان متوسط FGS لدى مجموعة مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS) \pm انحراف معياري (4.23 \pm 10.42)، بينما كان لدى مجموعة الشواهد (1.54 \pm 4.5)، حيث كانت درجة FGS لدى جميع المشاركات في مجموعة الشواهد أقل من 8.

لدى مجموعة مريضات PCOS بلغ متوسط مستويات المستند البروستاتي النوعي (PSA) \pm انحراف معياري (0.041 \pm 0.017) نغ/مل، حيث كانت مستوياته غير قابلة للقياس عند 36 مريضة من المشاركات في الدراسة (أي بنسبة 54.5% من مجموع المشاركات)، في حين كانت مستويات PSA غير قابلة للقياس عند جميع الشواهد المشاركات اللاتي بلغ عددهن 20 مشاركة (أي بنسبة 100% من مجموع المشاركات) كما هو موضح في الجدول (1-2):

الجدول(2):متوسط قيم المستضد البروستاتي النوعي ومقياس FGS لدى مجموعة الدراسة:

| المشعر | مجموعة مريضات PCOS N=66 | مجموعة الشواهد N=20 |
|------------|----------------------------|------------------------|
| PSA(نغ/دل) | 0.041±0.017 | غير قابل للقياس |
| FGS | 4.23±10.42 | 1.54±4.5 |

ثالثاً:دراسة العلاقة بين متلازمة المبيض متعدد الكيسات(PCOS) والمتغيرات المدروسة: قمنا بإجراء اختبار مان ويتني U Manne-Whitney للمقارنة بين مجموعة مريضات PCOS والشواهد من حيث قيم PSA و FGS وكانت النتائج كما هو موضح في الجدول(3):

الجدول(3): نتائج اختبار Manne-Whitney للمقارنة بين مجموعة المريضات والشواهد من حيث المتغيرات المدروسة:

| P value | Mann-Whitney | الشواهد N=20 | مريضات PCOS N=66 | |
|---------|--------------|-----------------|---------------------|------------------|
| <0.0001 | 360 | 28.50 | 48.05 | متوسط رتب PSA |
| <0.0001 | 108.000 | 15.90 | 51.86 | متوسط رتب FGS |

يلاحظ من الجدول السابق أنه يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعة مريضات PCOS والشواهد من حيث كل من المستضد البروستاتي النوعي و FGS(حيث قيمة P أقل من 0.0001) لكلا المتغيرين، ونلاحظ من قيم متوسط الرتب أن متوسط المستضد البروستاتي النوعي و متوسط FGS أعلى لدى مجموعة مريضات PCOS منه لدى مجموعة الشواهد.

رابعاً:دراسة العلاقة بين المستضد البروستاتي النوعي(PSA) و مقياس فيرريمان-غالوي(FGS): قمنا بإجراء اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين مستوى المستضد البروستاتي النوعي (PSA) ومقياس FGS وكانت النتيجة كما هو موضح في الجدول (4):

الجدول(4) نتائج اختبار Chi-square بين PSA و FGS:

| P value | Chi-square |
|---------|------------|
| <0.0001 | 201.21 |

تبين من الجدول السابق أن قيمة $P \text{ value} < 5\%$ أي أنه يوجد علاقة هامة إحصائياً بين مستوى المستضد البروستاتي النوعي (PSA) وقيمة FGS.

المناقشة:

- قمنا في دراستنا هذه بدراسة التراكيز المصلية للمستضد البروستاتي النوعي PSA عند 66 سيدة مصابة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، و 20 سيدة اعتبرن شواهد، وقمنا بمقارنة النتائج بين المجموعتين فوجدنا فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين وكان الارتفاع في تراكيز PSA المصلي أكبر لدى مجموعة مريضات PCOS منه لدى الشواهد.

- توافقت هذه النتيجة مع نتيجة (Diamandis وآخرون عام 2017م) في كندا، حيث وجد أن المستند البروستاتي النوعي الحر والمعد يرتفع حوالي 3 أضعاف عند مريضات PCOS مقارنة بالشواهد [4]
- كذلك توافقت مع نتيجة (Ükinç وآخرون عام 2008م) في تركيا [5] حيث لم يجد Ükinç في دراسته فرقاً هاماً إحصائياً بين النساء مع أو بدون إباضة بالنسبة لتراكيز المستند البروستاتي النوعي الكلي (TPSA)، لكن كانت تراكيز TPSA أعلى لدى مجموعة PCOS الإباضية منها لدى الشواهد وبالتالي خلص إلى أن TPSA من الممكن أن يكون واسم مكمل لتشخيص PCOS الإباضية الذي يكون معقداً غالباً .
- كما توافقت نتيجتنا مع نتائج (أنسام البياتي وآخرون عام 2004م) في العراق [6]، و (Mardanian وآخرون عام 2011م) في إيران [7]، وكذلك (Rudnicka وآخرون عام 2016م) في بولندا [8]، حيث أظهرت نتائج دراساتهم أن مستويات المستند البروستاتي النوعي كانت أعلى بشكل هام إحصائياً لدى مجموعة مريضات PCOS بالمقارنة مع الشواهد وخلصوا جميعاً إلى أنه يمكن أن يكون المستند البروستاتي النوعي واسم مفيد في تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات.
- في حين تختلف النتيجة التي توصلنا إليها مع نتيجة (Tokmak وآخرون عام 2017م) في تركيا [9] التي لم تظهر فرقاً هاماً إحصائياً في مستويات المستند البروستاتي النوعي المصلية بين مجموعة مريضات PCOS والشواهد، ويمكن تفسير نتيجة الباحث بعمر مجموعة دراسته حيث تم إجراؤها على المراهقات، ومن المعروف أن تركيز المستند البروستاتي النوعي المصلي يرتبط مباشرة مع العمر وحجم البروستات عند الذكور [10]، فافتراض الباحث أن عمر مجموعة دراسته وعدم نضج غدد سكين ونسيج الثدي لدى هذه المجموعة (وهما النسيجان المسؤولان بشكل رئيسي عن إنتاج وإفراز PSA في جسم الأنثى)، هي الأسباب التي أدت إلى عدم وجود فروق هامة إحصائياً بين المجموعتين.
- قمنا بتقييم العلاقة بين المستند البروستاتي النوعي و مقياس فرط الاندروجينية السريري فيرريمان- غاللوي (المقياس السريري لتقييم الشعرانية)، ولاحظنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين المتغيرين .
- توافقت هذه النتيجة مع نتائج كل من (أنسام البياتي وآخرون عام 2004م) [6]، (Mardanian وآخرون عام 2011م) [7]، وكذلك (Tokmak وآخرون عام 2017م) [9].
- كما وجد الباحث Ukinc في دراسته عام 2008م [5] ارتباطاً إيجابياً بين المستند البروستاتي النوعي الكلي والحر و بين مقياس فيرريمان- غاللوي (FGS) السريري لتقييم الشعرانية.
- في حين اختلفت نتيجتنا مع نتيجة الدراسة التي قام بها (Obiezu وآخرون عام 2001م) في كندا [11] حيث لم يجدوا علاقة هامة إحصائياً بين مقياس FGS و المستند البروستاتي النوعي (PSA) البولي، ويمكن أن يعزى هذا الاختلاف إلى أن الباحث Obiezu قام بدراسة PSA البولي في حين تم إجراء دراستنا على PSA المصلي.
- ويمكننا تفسير النتيجة التي توصلنا إليها بأن المستند البروستاتي النوعي (PSA) يستطيع أن يهضم أنزيمياً البروتين الرابط لعامل النمو الشبيه بالأنسولين III (IGFBP3)، ويعتقد أن هذه الفعالية تنظم تراكيز عامل النمو الشبيه بالأنسولين I (IGF1) لأن هضم IGFBP3 بواسطة PSA يحرق IGF1 فعال بيولوجياً [12]، إضافة إلى أنه تم إظهار أن الأنسولين يخفض التعبير الجيني عن البروتين الرابط للستيروئيدات الجنسية (SBP) في مستعمرات خلوية [13]، و يخفض إفرازه [14]، وبالتالي فرط الأندروجينية لفترات طويلة مع تناقص مستوى الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي في

الدوران ينتج عنه مستويات أعلى للأندروجينات الحرة [15] التي تمارس فعلها على الخلايا وتسهم في مظاهر فرط الأندروجينية ومن بينها الشعرانية وبالتالي ارتفاع قيمة FGS.

الاستنتاجات والتوصيات:

- تم استنتاج أن متوسط قيم المستضد البروستاتي النوعي كان أعلى لدى مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات بالمقارنة مع الشواهد وكان هذا الارتفاع هام إحصائياً، كما وجد علاقة هامة إحصائياً بين المستضد البروستاتي النوعي ومقياس فيرريمان-غاللوي (FGS) لتقييم الشعرانية ، ومنه يمكن اعتبار المستضد البروستاتي النوعي واسم مفيد في تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات واضطرابات فرط الأندروجينية.
- نوصي بمقايمة المستضد البروستاتي النوعي لدى مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات قبل العلاج وبعده.

Reference

- [1] MEIER, R. K. *Polycystic ovary syndrome*. Nurs Clin North Am, vol. 53, N°. 3, 2018, 407-420.
- [2] GOODMAN, N. F., COBIN, R.H., FUTTERWEIT, W., GIUECK, J. S., LEGOR, R. S., 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*. Endocr. Pract., vol. 21, N°. 11, 2015, 1291-1300.
- [3] PEREZ-IBAVE, D., BURCIAGA-FLORES, C., ELIZONDO-RIOJAS, M. *prostate specific antigen(PSA)as a possible biomarker in non-prostatic cancer: A review*. Cancer Epidemiology., vol. 54, 2018, 48-55.
- [4] DIAMANDIS, E. P. et al. *Serum complexed and free prostate specific antigen (PSA) for the diagnosis of the polycystic ovarian syndrome (PCOS)*. Clin. Chem. Lab. Med., vol. 55, N°. 11, 2017, 1789-1797.
- [5] ÜKİNÇ, K., ERSOZ, H. O., EREM, C., and HACIHASANOGU, A. B. *Diagnostic value of prostate-specific antigen (PSA) and free prostate specific antigen (fPSA) in women with ovulatory and anovulatory polycystic ovary syndrome*. Endocrine, vol. 35, N°. 1, 2009, 123-129.
- [6] BAYATTI, A. A., AL-SAMAK, S. H., and ALBAHAR, A. J. *Can serum prostate-specific antigen be a promising marker for patients with polycystic ovary syndrome and hirsutism*. Middle East Fertil. Soc. J., vol. 9, N°. 3, 2004, 227-231.
- [7] MARDANIAN, F. and HEIDARI, N. *Diagnostic value of prostate-specific antigen in women with polycystic ovary syndrome*. J. Res. Med. Sci.Off. J. Isfahan Univ.Med. Sci., vol. 16, N°. 8, 2011, 999-1005.
- [8] RUDNICKA, E., RADOWICKI, S., and SUCHTA, K. *Prostate specific antigen (PSA) in diagnosis of polycystic ovarian syndrome—a new insight*. Gynecol. Endocrinol., vol. 32, N°. 11, 2016, 931-935.
- [9] TOKMAK, A., BODUR, S., ERKILINC, S., OZEL, S., and ENGIN, Y. *The Value of Prostate-Specific Antigen in Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescent Girls*. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol., vol. 31, N°. 3, 2017, 263-269.

- [10] OESTERLING, J. E. et al. *Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges.* JAMA, vol.270, N°.7, 1993, 860-864.
- [11] OBIEZU, C. V. et al. *Serum and urinary prostate-specific antigen and urinary human glandular kallikrein concentrations are significantly increased after testosterone administration in female-to-male transsexuals.* Clin. Chem., vol. 46, N°. 6, 2000, 859-862.
- [12] MILFORD WORD, A., CATTO, J. W. F., HAMDY, F. *prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays.* Ann clin biochemi., vol. 38, 2001, 633-651.
- [13] MERCIER-BODARD, C. , NIVET, V. , BAULIEU, E. E. *Effects of hormones on SBP mRNA levels in human cancer cells.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol., vol. 40, N°. 4, 1991, 777-785.
- [14] PLYMATE, S. R. , MATEJ, L. A. , JONES, R. E. , and FRIEDL, K. E. *Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin.* J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 67, N°. 3, 1988, 460-464.
- [15] PUGEAT, M. et al. *Androgens in polycystic ovarian syndrome.* Ann. N. Y. Acad. Sci., vol. 687, 1993, 124-135.