

بررسی سطوح آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در بیماران مبتلا به

سندرم تخمدان پلی کیستیک: مرور سیستماتیک و متاآنالیز

دکتر مرضیه ساعی قره‌ناز^۱، دکتر فهیمه رضانی تهرانی^۲، دکتر طاهره بهروزی لک^۳، فاطمه کوهی^۴، سیده فاطمه دلیل حیرتی^۵، دکتر معصومه عابد^۶، دکتر گیتی ازگلی^{۷*}

۱. دکتری بهداشت باروری، کمیته پژوهشی دانشجویان، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استاد، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دانشیار گروه ناباروری، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
۴. دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۶. متخصص زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران.
۷. دانشیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۰۹

خلاصه

مقدمه: در طی سال‌های اخیر شواهد متناقضی در کاربرد سنجش آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک گزارش شده است. مطالعه حاضر با هدف تعیین سطوح آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به صورت مرور سیستماتیک و متاآنالیز انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز جستجوی الکترونیک در پایگاه داده‌های PubMed، Science، Scopus، Cochran Library، EndNote X6، Stata 14 و Review Manager 5.3 جهت مدیریت مقالات جستجو شده، آنالیز داده‌ها و کیفیت‌سنجی استفاده شد. جهت بررسی سوگیری انتشار از Begg's test و Egger's test استفاده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه مقالاتی که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند، ۱۷ مطالعه با ۱،۴۶۷ شرکت کننده بود. نتایج متاآنالیز نشان داد که میزان آنتی‌ژن اختصاصی پروستات نوع تام در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک به‌طور معناداری از گروه کنترل بیشتر بود ($p < 0.001$ ، CI: ۱/۲۶-۲/۳۹، ۹۵٪، SMD: ۱/۸۳). به علاوه سطح آنتی‌ژن اختصاصی پروستات نوع آزاد نیز در گروه مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود ($p = 0.005$ ، CI: ۰/۳۸-۲/۱۲، ۹۵٪، SMD: ۱/۲۵).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های مطالعه، سطوح سرمی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بالاتر بود. به‌نظر می‌رسد تفاوت‌های نژادی و تفاوت‌های تکنیک‌های سنجش می‌تواند میزان سطوح آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک را تحت تأثیر قرار دهد. اندازه‌گیری سطح این آنتی‌ژن می‌تواند در تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک کمک کننده باشد.

کلمات کلیدی: آنتی‌ژن اختصاصی پروستات، سندرم تخمدان پلی کیستیک، متاآنالیز

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر گیتی ازگلی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۰۲۵۱۲؛ پست الکترونیک: gozgoli@gmail.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک با معیارهای اختلال قاعدگی، نمای تخمدانی پلی کیستیک و هیپرآندروژنیسم، منجر به بروز یک اختلال اندوکرینی شایع در زنان سنین باروری می شود (۱). میزان شیوع سندرم تخمدان پلی کیستیک از ۲/۲٪ تا ۲۶٪ در نقاط مختلف دنیا متفاوت می باشد (۲). اگرچه امروزه تغییر سبک زندگی افراد منجر به افزایش بروز این بیماری در زنان شده است (۳).

آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA)، مهم ترین فاکتور تشخیصی برای سرطان پروستات می باشد که این فاکتور توسط گیرنده های آندروژنی تنظیم می شود (۴). این آنتی ژن یک پروتئاز سرین با فعالیت آنزیمی کیموتریپسین است. آنتی ژن اختصاصی پروستات اخیراً در برخی از بافت های بدن زنان (از جمله پستان، تخمدان و بافت اندومتر) و مایعات بدن آنها (سرم، شیر، مایعات آمنیوتیک) کشف شده است (۵). PSA مولکولی است که توسط ارگان های پاسخ دهنده هورمون ترشح می شود و سنتز آن توسط آندروژن ها و پروژسترون تحریک می شود (۶). در واقع بیان PSA در زنان توسط آندروژن ها و پروژسترون تحریک می شود (۶). این آنتی ژن تحت کنترل هورمون های استروئیدی می باشد (۷).

سطوح این مارکر در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می تواند به عنوان مارکری مفید برای پیش درمان باشد (۸). شواهد نشان می دهند که سطح آنتی ژن اختصاصی پروستات در زنان با سطوح بالای آندروژن افزایش می یابد (۹). به علاوه گزارش شده است این آنتی ژن می تواند به عنوان مارکری در تشخیص هیپرآندروژنیسم باشد (۱۰). طبق برخی مطالعات سطح سرمی آنتی ژن اختصاصی پروستات و سطح آزاد آنتی ژن اختصاصی پروستات ممکن است بیومارکری جدید برای تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک (۱۱) و یا بیومارکری برای عملکرد آندروژن در بدن زنان باشد (۱۲)، اما در مطالعه توکمک و همکاران (۲۰۱۸) در نوجوانان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، آنتی ژن اختصاصی پروستات، پیش بینی

کننده سندرم تخمدان پلی کیستیک در نوجوانان مورد مطالعه نبود (۱۳).

امروزه امکان سنجش آنتی ژن اختصاصی پروستات با حساسیت بسیار بالایی امکان پذیر می باشد، لذا توانایی تشخیص غلظت های بسیار کم نیز امکان پذیر می باشد (۴). از طرفی با توجه به وجود مشکلات در زمینه استانداردسازی سطوح نرمال تستوسترون، آنتی ژن اختصاصی پروستات می تواند به عنوان مارکری برای هیپرآندروژنیسم باشد (۱۴)؛ چراکه در این سندرم وجود یک معیار تشخیصی برای تشخیص کافی نمی باشد و به این ترتیب منجر به تحمیل هزینه فراوان تشخیص و بررسی روند درمان می شود. مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز جهت خلاصه کردن نتایج مطالعات پزشکی و تعیین زمینه های مورد نیاز تحقیقات گسترده بسیار سودمند می باشند (۱۵)، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین سطوح آنتی ژن اختصاصی پروستات در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به صورت مرور سیستماتیک و متاآنالیز انجام شد.

روش کار

این مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیز بر اساس بیانیه نحوه گزارش مطالعات مروری منظم و فراتحلیل^۱ نوشته شده است (۱۶). معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل: تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک بر اساس معیارهای استاندارد تشخیصی، مطالعاتی که سنجش آنتی ژن اختصاصی پروستات^۲ انجام داده باشند، مطالعات به زبان انگلیسی و مطالعات مورد - شاهدی یا مطالعات RCT که مقادیر پایه آنتی ژن اختصاصی پروستات را گزارش کرده باشند.

جستجوی الکترونیک در پایگاه داده های PubMed، Cochran Library، Scopus، web of science بدون محدودیت زمانی تا اگوست ۲۰۱۸ با استفاده از کلمات MeSH شامل: polycystic ovary syndrome یا Polycystic Ovary Syndrome

¹ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

² Prostate specific antigen

Stein- Polycystic؛ Ovarian Syndrome یا Prostate specific و Leventhal Syndrome Total prostate specific antigen یا free prostate specific antigen یا PSA انجام شد.

مقالات جستجو شده وارد نرم‌افزار EndNote X6 شد و سپس مقالات تکراری حذف شدند. در این مطالعه مقالات ارائه شده در کنفرانس‌های علمی و articles in press استخراج شده از جستجو نیز مورد بررسی قرار گرفتند.

مراحل مربوط به جستجوی مقالات و استخراج داده‌ها توسط ۲ نفر به صورت مستقل انجام شد و در صورت وجود اختلاف نظر در هر یک از مراحل، توسط محقق نفر سوم مورد بررسی و مورد تحلیل قرار می‌گرفت. جستجوی دستی در رفرنس مقالات وارد شده نیز انجام گرفت. عنوان و چکیده مقالات توسط ۲ محقق بررسی و مقالاتی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند و حداقل معیارهای کیفیت‌سنجی رو داشتند، وارد مرحله استخراج داده‌ها شدند. در مرحله استخراج داده‌ها اطلاعات مربوط به هر مقاله شامل تعداد شرکت‌کنندگان و مشخصات آن‌ها، مکان و زمان انجام مطالعه و اطلاعات مربوط به پیامدهای مطالعه، روش نمونه‌گیری جمعیت مورد مطالعه، نوع مطالعه، مقایسه و پیامد مورد بررسی، استخراج شد.

جهت ارزیابی کیفیت مقالات وارد شده در این مطالعه از ابزار نیوکاستل اوتاوا (NOS)^۱ استفاده شد. این ابزار پایا و روا توسط مؤسسه بین‌المللی کارکنین جهت کیفیت‌سنجی مطالعات مشاهده‌ای توصیه شده است و سه قسمت روند انتخاب، مقایسه و مواجهه را می‌سنجد (۱۷). سؤالات این ابزار در نرم‌افزار Rev man 5.3 تعریف شد و کیفیت‌سنجی در این نرم‌افزار انجام شد. شکل ۲ نتایج کیفیت‌سنجی را نشان می‌دهد.

در این مطالعه تفاوت استاندارد شده میانگین‌ها^۲ محاسبه شد. پیامد اصلی مورد سنجش در این مطالعه، میزان سطوح آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در بیماران

مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (نوجوانان و بزرگسالان) می‌باشد. در این مطالعه آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار Stata 14 انجام شد. میانگین و انحراف معیار مربوط به سطوح تام و آزاد آنتی‌ژن اختصاصی پروستات جهت بررسی پیامد اصلی مطالعه از مطالعات وارد شده به مرحله آنالیز استخراج شد. جهت بررسی هتروژنیته از شاخص I^2 و Q-test استفاده شد. جهت بررسی سوگیری انتشار از Begg's test و Egger's test استفاده شد و در صورت وجود I^2 بالای ۵۰٪ از مدل اثر تصادفی استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه در جستجوی الکترونیکی در پایگاه‌های علمی، ۳۰۱ مقاله و در جستجوی دستی در منابع مقالات تعداد ۶ مقاله به دست آمد که پس از حذف مقالات تکراری مربوطه در نرم‌افزار Endnote ۲۶۶ مطالعه به دلیل غیرمرتبط بودن حذف شدند و در این مطالعه به طور کلی ۲۰ مطالعه واجد معیارهای ورود و مرتبط مورد بررسی قرار گرفتند، یک مطالعه به دلیل ماتریکس غیر سرمی (نمونه ادرار)، یک مطالعه به دلیل انجام مطالعه در جمعیت زنان نابارور و یک مطالعه به دلیل عدم وجود گروه کنترل در مرحله بررسی معیارهای ورود به مطالعه حذف شدند و در نهایت ۱۷ مطالعه واجد معیارهای ورود که بین سال‌های ۲۰۱۸-۱۹۹۸ منتشر شده بودند، مورد آنالیز قرار گرفتند (شکل ۱). مطالعات وارد شده مربوط به کشورهای کانادا، بنگلادش، ایران، عراق، ترکیه، هند، ایتالیا و اسپانیا بود. لازم به ذکر است که با توجه به اینکه واحدهای سنجش سطوح آنتی‌ژن اختصاصی در مطالعات متفاوت بود، لذا یکسان‌سازی واحدها جهت امکان‌پذیر شدن مقایسه مطالعات مختلف قبل از مرحله آنالیز انجام شد.

در مجموع ۱۴۶۷ نفر شرکت‌کننده (۸۹۵ نفر گروه مبتلا و ۵۷۲ نفر گروه کنترل) با میانگین سنی $25/2 \pm 3/5$ سال در گروه بیماران و $25/2 \pm 3/9$ سال در گروه کنترل بود (جدول ۱ مشخصات مطالعات و شکل ۱ روند انتخاب مطالعات را نشان می‌دهد).

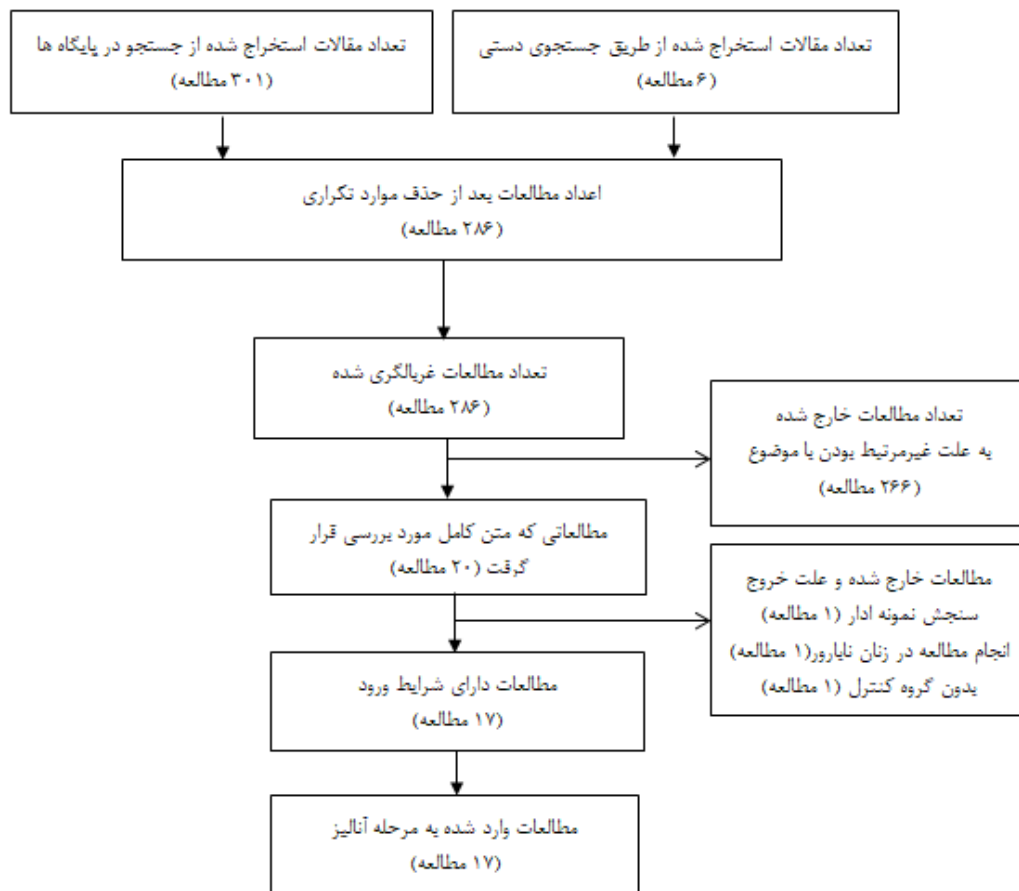
¹ Newcastle Ottawa Scale

² Standardized mean difference

جدول ۱- مشخصات مطالعات وارد شده به متآنالیز

fPSA		tPSA		نمونه	نویسنده/ سال/ کشور/ رفرنس
(انحراف معیار±میانگین)		(انحراف معیار±میانگین)			
شاهد	مورد	شاهد	مورد		
-	-	۰/۰۴±۰/۰۱	۰/۰۵±۰/۰۱	سرم	بانو و همکاران / ۲۰۱۸ / بنگلادش / (۱۸)
۷۰ (۱۹۴،۷۰)	۲۸۴(۴۵۵،۷۰)	نانوگرم/ میلی لیتر	نانوگرم/ میلی لیتر	سرم	*دیامندیس و همکاران / ۲۰۱۷ / کانادا / (۱۱)
-	-	۰/۴۸±۰/۹۵	۰/۶۳±۱/۳۸	سرم	توکمک و همکاران / ۲۰۱۸ / هند / (۱۳)
-	-	نانوگرم/ میلی لیتر	نانوگرم/ میلی لیتر	سرم	پانیکاری و همکاران / ۲۰۱۷ / هند / (۱۹)
-	-	۳/۷±۰/۸	۱۴/۴±۱/۹	سرم	بیلی و همکاران / ۲۰۱۴ / مصر / (۲۰)
۰/۰۴±۰/۰۲	۰/۰۶±۰/۰۵	نانوگرم/ میلی لیتر	نانوگرم/ میلی لیتر	سرم	حسین و همکاران / ۲۰۱۲ / عراق / (۲۱)
-	-	۰/۲۵±۰/۰۸	۰/۴۸±۰/۳۸	سرم	مردانیان و همکاران / ۲۰۱۱ / ایران / (۹)
-	-	نانوگرم/ میلی لیتر	نانوگرم/ میلی لیتر	سرم	اوکین و همکاران / ۲۰۰۹ / ترکیه / (۲۲)
۱/۷±۱/۶	۴/۷±۴/۳	پیکوگرم/ میلی لیتر	پیکوگرم/ میلی لیتر	سرم	هادی و همکاران / ۲۰۰۹ / عراق / (۲۳)
۰/۰۰۳±۰/۰۱	۰/۰۴±۰/۰۱	نانوگرم/ میلی لیتر	نانوگرم/ میلی لیتر	سرم	بورلی و همکاران / ۲۰۰۶ / ایتالیا / (۱۰)
-	-	۱±۵	۴±۱۴	سرم	بوچی و همکاران / ۲۰۰۴ / ترکیه / (۲۴)
۰/۰۰۲±۰/۰۰۵	۰/۰۱۵۴±۰/۰۰۸۳	نانوگرم/ میلی لیتر	نانوگرم/ میلی لیتر	سرم	کوک و همکاران / ۲۰۰۴ / ترکیه / (۲۵)
-	-	۰/۰۰۴±۰/۰۰۴	۰/۰۰۹۵±۰/۰۰۶	سرم	گولو و همکاران / ۲۰۰۴ / ترکیه / (۲۶)
۰/۰۱±۰/۰۰۶	۰/۰۳۳±۰/۰۰۷	نانوگرم/ میلی لیتر	نانوگرم/ میلی لیتر	سرم	البیاتی و همکاران / ۲۰۰۴ / عراق / (۲۷)
-	-	۰/۱۱±۰/۰۷	۲/۶۷±۰/۳۷	سرم	*رودنیکا و همکاران / ۲۰۱۶ / لهستان / (۲۸)
-	-	۰/۰۰۱(۰-۰/۰۰۵)	-۰/۰۱۹)	سرم	ورال و همکاران / ۲۰۰۶ / ترکیه / (۲۹)
-	-	نانوگرم/ میلی لیتر	نانوگرم/ میلی لیتر	سرم	هکتوراسکوبار و همکاران / ۱۹۹۸ / اسپانیا / (۳۰)
-	-	۰/۰۰۹±۰/۰۰۸	۰/۰۲۶±۰/۰۲۳	سرم	
-	-	نانوگرم/ میلی لیتر	نانوگرم/ میلی لیتر	سرم	
-	-	۰/۹±۰/۴	۱۳/۹±۵/۲	سرم	
-	-	پیکوگرم/ میلی لیتر	پیکوگرم/ میلی لیتر	سرم	

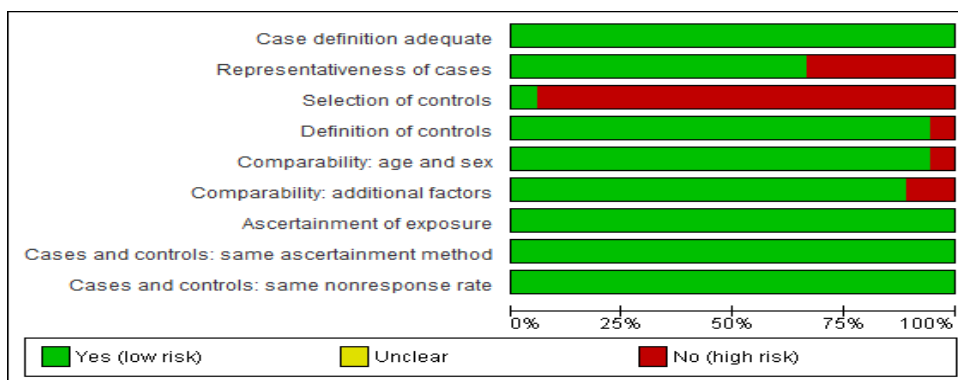
*میانگین (چارک اول- چارک سوم)



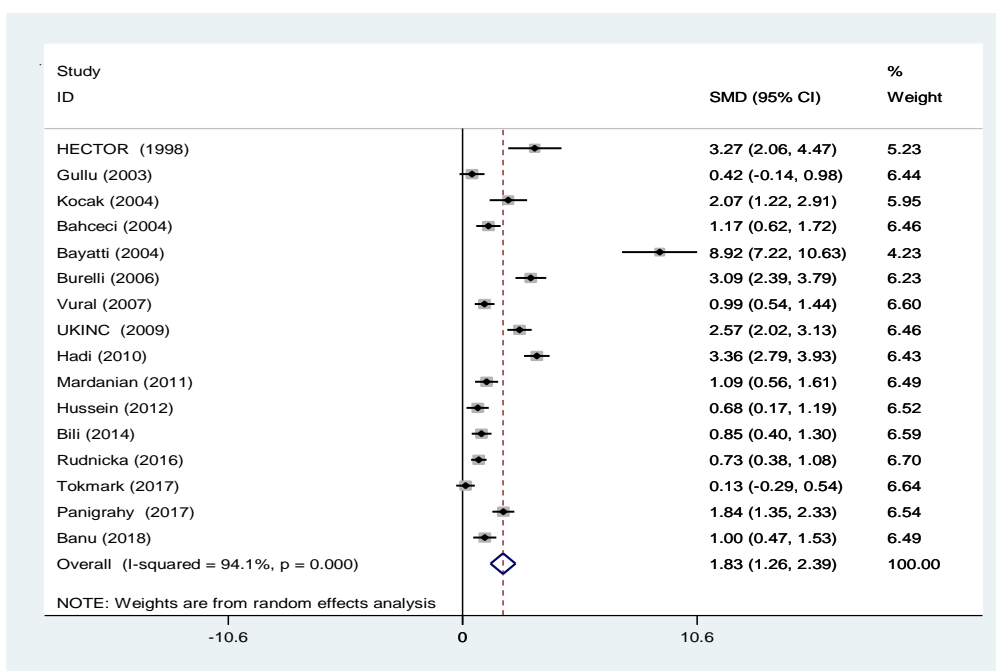
شکل ۱- دیاگرام انتخاب مطالعات

شکل ۲ نمودار مربوط به ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به مرحله متاآنالیز را نشان می‌دهد. همانطور که در نمودار ۲ مشخص است، بیشترین میزان سوگیری در قسمت مربوط به انتخاب نمونه‌های کنترل و پاسخگویی نمونه‌ها بود. جهت بررسی سوگیری انتشار از Begg's test و Egger's test استفاده شد که میزان آن به ترتیب ۰/۰۱ و ۰/۰۰۲ بود که بیانگر احتمال وجود سوگیری انتشار می‌باشد. در این مطالعه تفاوت استاندارد شده میانگین‌ها محاسبه شد. این شاخص امکان مقایسه تفاوت‌های ایجاد شده در متغیر را فراهم می‌کند. این شاخص از تفاوت میانگین-های محاسبه شده بر انحراف معیار تقسیم می‌شود. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان tPSA سرم در گروه افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود ($p < 0/001$, $p = 2/39$).

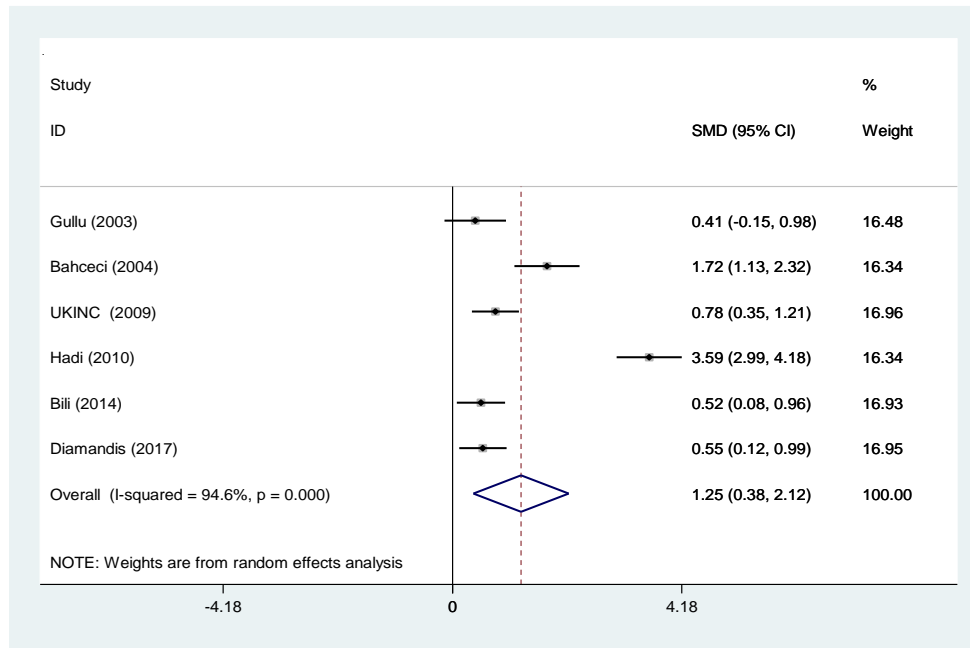
تعداد مقالات استخراج شده از جستجو در پایگاه‌ها (۳۰۱ مطالعه) و تعداد مقالات استخراج شده از طریق جستجوی دستی (۶ مطالعه) به اعداد مطالعات بعد از حذف موارد تکراری (۲۸۶ مطالعه) منتهی می‌شود. از این ۲۸۶ مطالعه، ۲۶۶ مطالعه به دلایل مختلف (عدم ارتباط موضوعی یا تکراری بودن) حذف می‌شود. ۲۰ مطالعه نیز پس از بررسی متن کامل مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت، ۱۷ مطالعه در شرایط ورود قرار می‌گیرد و در مرحله آنالیز نهایی قرار می‌گیرد.



شکل ۲- ارزیابی کیفیت سنجی مطالعات وارد شده به متاآنالیز



شکل ۳- میزان سطح خونی تام آنتی ژن اختصاصی پروستات در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با گروه کنترل



شکل ۴- میزان سطح آزاد آنتی ژن اختصاصی پروستات در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با گروه کنترل

بحث

این مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز با هدف تعیین سطوح سرمی آنتی ژن اختصاصی پروستات در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد. در مطالعه حاضر ۱۷ مطالعه با ۱۴۶۷ شرکت کننده (۸۹۵ نفر مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۵۷۲ نفر گروه کنترل) مورد آنالیز قرار گرفتند. میانگین سن شرکت کنندگان گروه بیمار ۲۵/۲±۳/۵ سال و گروه کنترل ۲۵/۲±۳/۹ سال بود. بر اساس نتایج متاآنالیز، میزان آنتی ژن اختصاصی پروستات (نوع تام) در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود (SMD: ۱/۸۳، CI: ۱/۲۶-۲/۳۹، ۰/۹۵). به علاوه میزان آنتی ژن اختصاصی پروستات آزاد نیز به طور معناداری در گروه مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه کنترل بیشتر بود (۲/۱۲-۰/۳۸ CI: ۱/۲۵، SMD: ۰/۹۵).

نتایج مطالعه اوکین و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کرد که میزان fPSA بیشتر از ۲/۱ پیکوگرم بر میلی لیتر و PSA بیشتر از ۱۰ پیکوگرم بر میلی لیتر می تواند مارکری برای تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک باشد (۲۲). نتایج مطالعه رودنیکا و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که برای آنتی ژن اختصاصی پروستات با ۰/۶۶/۳

ویژگی و حساسیت LR ۰/۴۹- و LR ۱/۸۵+ بود (۲۸). در مطالعه بیلی و همکاران (۲۰۱۴) سطح زیر منحنی (AUC)^۱ برای tPSA ۰/۷۴ بود (۲۰). در مطالعه مردانیان و همکار (۲۰۱۱) نیز میزان آنتی ژن اختصاصی پروستات بالاتر از ۰/۰۷ نانوگرم بر میلی لیتر با حساسیت ۰/۹۱ و ویژگی ۰/۸۱/۲ می تواند در تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک استفاده شود (۹). در مطالعه متاوی و همکاران (۲۰۰۸) میزان TPSA در گروه زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه کنترل بالا بود و این میزان بعد از تحریک تخمک گذاری به میزان معناداری کاهش یافت (۳۱). این مارکر در ماتریکس های دیگری نظیر ادرار و بزاق قابل شناسایی می باشد. در مطالعه ابیزه و همکاران (۲۰۰۱) PSA ادرار در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک به میزان معناداری بالاتر از گروه کنترل بود (۳۲). در مطالعه آکوسی و همکاران (۲۰۰۲) در ۳۰ نفر از زنان سالم در محدوده سنی ۲۵-۳۵ سال، سطح سرم و بزاقی آنتی ژن اختصاصی پروستات در روزهای ۹ و ۱۴ سیکل قاعدگی به طور معناداری بیشتر از روزهای ۴ و ۲۱ سیکل قاعدگی بود و همبستگی مثبتی بین سطح سرمی و بزاقی آنتی ژن اختصاصی پروستات در روزهای

¹ Area under curve

دیاماندیس و همکاران (۲۰۱۷) میزان fPSA در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به میزان ۳ برابر گروه کنترل بود (۱۱).

در این مطالعه بعد از حذف مطالعه که در گروه سنی نوجوانان انجام شده بود، نتایج در آنتی ژن اختصاصی پروستات تام ($p < 0.001$; CI: ۱/۳۷-۲/۵۲؛ ۱/۹۵؛ ۱/۹۴ SMD) بود، اما میزان آزاد آنتی ژن اختصاصی پروستات بعد از حذف این مطالعه تغییر ناچیزی داشت. برخی شواهد نشان می‌دهند که بالا رفتن سن زنان به دلیل تغییرات هورمونی همزمان و سایز ارگان‌های تولید کننده آنتی ژن اختصاصی پروستات نظیر پستان می‌تواند با سطح سرمی آنتی ژن اختصاصی پروستات ارتباط داشته باشد (۴۲-۴۰). از آنجایی که گفته می‌شود یکی از منابع ترشح آنتی ژن اختصاصی پروستات پستان‌ها می‌باشند، عدم رشد کافی پستان‌ها در دختران نوجوان می‌تواند در بروز عدم وجود تفاوت معنادار در میزان این آنتی ژن در گروه بیمار و سالم نقش داشته باشد (۱۳). نتایج مطالعه متاآنالیز ژانگ و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که بروز آکنه در نوجوانان با سطح آنتی ژن اختصاصی پروستات ارتباط ندارد (۴۳).

محدودیت مطالعه و پیشنهادات:

در این مطالعه مروری، مطالعه توکمک و همکاران (۲۰۱۸) که در نوجوانان انجام شده بود، وارد شد (۱۳) که ممکن است سطوح این مارکر در نوجوانی از سنین بالغین متفاوت باشد، لذا توصیه می‌شود مطالعات اولیه بیشتری در نوجوانان انجام شود. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه این بود که تمام مطالعات انجام شده بر روی سرم وارد آنالیز شدند. انجام مرور سیستماتیک و متاآنالیز بر روی نمونه ادراری این آنتی ژن می‌تواند نتایج متفاوت‌تری ارائه دهد. به‌طور کلی با توجه به این که مطالعات در کشورهای مختلف قاره آسیا و قاره اروپا انجام شد، لذا ممکن هست سطوح این آنتی ژن در نژاد و مکان‌های جغرافیایی مختلف نتایج متفاوتی داشته باشد. یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه، سنجش سطوح آنتی ژن اختصاصی پروستات با تکنیک‌ها و دستگاه‌های سنجش متفاوت می‌باشد که می‌تواند نتایج مطالعات را تحت تأثیر قرار دهد.

۴، ۹، ۱۴ و ۲۱ وجود داشت. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح بزاقی این آنتی ژن منعکس کننده سطح سرمی آن در زنان سالم با سیکل‌های قاعدگی طبیعی می‌باشد (۳۳). این یافته لزوم انجام مطالعات بیشتر در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک را می‌طلبد. به نظر می‌رسد تعیین سطوح تشخیصی این مارکر می‌تواند در پیش‌بینی بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک و ارزیابی روند درمان آن مورد استفاده قرار بگیرد و به‌عنوان جایگزین سایر مارکرهای آندروژن‌های بیوشیمیایی باشد، به‌نظر می‌رسد انجام مطالعات گسترده در این زمینه ضروری می‌باشد.

نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد بعد از انجام مداخلات درمانی برای مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک میزان آنتی ژن اختصاصی پروستات کاهش می‌یابد (۳۴). مطالعه نگری و همکاران (۲۰۰۰) نشان داد که درمان آنتی آندروژنی، صرف‌نظر از نوع درمان می‌تواند سطوح آنتی ژن اختصاصی پروستات را کاهش دهد، لذا مارکری مفید برای فعالیت آندروژن‌ها می‌تواند باشد (۳۵). برخی شواهد نشان می‌دهند که PSA دیگر نمی‌تواند به‌عنوان یک مارکر خاص پروستات در نظر گرفته شود، بلکه به‌عنوان یک پروتئینی است که می‌تواند توسط سلول‌های گیرنده‌های هورمون استروئیدی در شرایط تحریک هورمون استروئیدی تولید شود اگرچه نقش بیولوژیکی آن به‌طور کامل روشن نیست (۵). منبع این مارکر در زنان غدد اسکن^۱ می‌باشد (۳۶). میزان این مارکر در روزهای مختلف سیکل قاعدگی متفاوت می‌باشد، بیشترین میزان آن در روزهای چهارم تا هشتم سیکل قاعدگی زنان مشاهده می‌شود و به‌نظر می‌رسد این مارکر تحت تأثیر تغییرات پروژسترون می‌باشد (۳۷). این آنتی ژن در بافت آندومتر به‌عنوان تنظیم کننده عملکرد رحم عمل می‌کند (۳۸). بروچرت و همکاران (۱۹۹۷) گزارش کردند که شایع‌ترین شکل مولکولی آنتی ژن اختصاصی پروستات در زنان نرمال و یا زنان با هیرسوتیسم ایدیوپاتیک فرم باند شده آن و شایع‌ترین شکل مولکولی در بیماری‌های بدخیم و خوش‌خیم پستان، شکل آزاد آن می‌باشد (۳۹). در مطالعه

¹ Skene's gland

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که سطوح سرمی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بالاتر بود. به نظر می‌رسد که تفاوت‌های نژادی و تفاوت‌های تکنیک‌های سنجش می‌تواند میزان سطوح آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تحت تأثیر قرار دهد، لذا به دلیل هتروژنیته بالای مطالعات، توصیه می‌شود مطالعات اولیه بیشتری در زمینه حساسیت و ویژگی این مارکر سرمی در زنان و نوجوانان مبتلا به

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ثبت ۱۳۹۷/ص/۶۹۶۱۰ می‌باشد. بدین‌وسیله از کمیته پژوهشی دانشجویان و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol 2013; 6:1-13.
2. Bharathi RV, Swetha S, Neerajaa J, Madhavica JV, Moorthy J, Rekha SN, et al. An epidemiological survey: Effect of predisposing factors for PCOS in Indian urban and rural population. Middle East Fertility Society Journal 2017; 22(4):313-6.
3. Choudhary A, Jain S, Chaudhari P. Prevalence and symptomatology of polycystic ovarian syndrome in Indian women: is there a rising incidence? International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology 2017; 6(11):4971-5.
4. Musrap N, Diamandis EP. Prostate-specific antigen as a marker of hyperandrogenism in women and its implications for antidoping. Clin Chem 2016; 62(8):1066-74.
5. Kamenov Z, Todorova M, Khristov V. Prostate-specific antigen (PSA) in women. Vutr Boles 2001; 33(1):40-7.
6. Dash P. Reconnoitring the status of prostate specific antigen and its role in women. Indian J Clin Biochem 2015; 30(2):124-33.
7. Escobar-Morreale HF, Ávila S, Sancho J. Serum prostate-specific antigen concentrations are not useful for monitoring the treatment of hirsutism with oral contraceptive pills. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(7):2488-92.
8. Mashkoo FC, Al-Asadi JN, Al-Naama LM. Serum level of prostate-specific antigen (PSA) in women with breast cancer. Cancer Epidemiol 2013; 37(5):613-8.
9. Mardanian F, Heidari N. Diagnostic value of prostate-specific antigen in women with polycystic ovary syndrome. J Res Med Sci 2011; 16(8):999-1005.
10. Burelli A, Cionini R, Rinaldi E, Benelli E, Fiore E, Canale D, et al. Serum PSA levels are not affected by the menstrual cycle or the menopause, but are increased in subjects with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 2006; 29(4):308-12.
11. Diamandis EP, Stanczyk FZ, Wheeler S, Mathew A, Stengelin M, Nikolenko G, et al. Serum complexed and free prostate-specific antigen (PSA) for the diagnosis of the polycystic ovarian syndrome (PCOS). Clin Chem Lab Med 2017; 55(11):1789-1797.
12. Melegos DN, Yu H, Ashok M, Wang C, Stanczyk F, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in female serum, a potential new marker of androgen excess. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(3):777-80.
13. Tokmak A, Bodur S, Erkilinc S, Ozel S, Engin-Ustun Y. The Value of Prostate-Specific Antigen in Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescent Girls. J Pediatr Adolesc Gynecol 2018; 31(3):263-9.
14. Sharaf AE, El Mongy NN, Fawzy MM, El Razik HA. Prostate-specific antigen as a diagnostic marker in female hyperandrogenism. Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society 2013; 10(2):58-62.
15. Crowther M, Lim W, Crowther MA. Systematic review and meta-analysis methodology. Blood 2010; 116(17):3140-6.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med 2009; 151(4):264-9.
17. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analysis. Ottawa Health Research Institute Web site 2014; 7.
18. Banu H, MA H, Akhtar N, Shah S, Sultana T, Tuqan S. Prostate specific antigen is raised in polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Int J 2018; 6(4):297-300.

19. Panigrahy R, Singh B, Pattnaik TK, Misra S. Role of insulin sensitising agents in altering PSA level in PCOS. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017; 6(11):4986-9.
20. Bili E, Dampala K, Iakovou I, Tsolakidis D, Giannakou A, Tarlatzis BC. The combination of ovarian volume and outline has better diagnostic accuracy than prostate-specific antigen (PSA) concentrations in women with polycystic ovarian syndrome (PCOs). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 179:32-5.
21. Hussain N, Rzajiz Z. Evaluation of PSA tumor marker in some Iraqi women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Iraqi J Embryosand Infertil Res* 2012; 2(4):22-24.
22. ÜkinÇ K, Ersoz HO, Erem C, Hacıhasanoglu AB. Diagnostic value of prostate-specific antigen (PSA) and free prostate specific antigen (fPSA) in women with ovulatory and anovulatory polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2009; 35(1):123-9.
23. Hadi SMA, Al-Bayatti A, Jebri N. Prostate Specific Antigen in Polycystic Ovary Syndrome. *Iraqi Academic Scientific Journal* 2010; 9(3):270-273.
24. Bahceci M, Bilge M, Tuzcu A, Tuzcu S, Bahceci S. Serum prostate specific antigen levels in women with polycystic ovary syndrome and the effect of flutamide+ desogestrel/ethinyl estradiol combination. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(4):353-6.
25. Kocak M, Tarcan A, Beydilli G, Koç S, Haberal A. Serum levels of prostate-specific antigen and androgens after nasal administration of a gonadotropin releasing hormone-agonist in hirsute women. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18(4):179-85.
26. Güllü S, Emral R, Asik M, Cesur M, Tonyukuk V. Diagnostic value of prostatic specific antigen in hirsute women. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(12):1198-202.
27. Al-Bayatti AA, Al-Samak SH, Al-Bahar AJ. Can serum prostate-specific antigen be a promising marker for patients with polycystic ovary syndrome and hirsutism. *Middle East Fertility Society Journal* 2004; 9(3):227.
28. Rudnicka E, Radowicki S, Suchta K. Prostate specific antigen (PSA) in diagnosis of polycystic ovarian syndrome—a new insight. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(11):931-5.
29. Vural B, Özkan S, Bodur H. Is prostate-specific antigen a potential new marker of androgen excess in polycystic ovary syndrome? *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33(2):166-73
30. Escobar-Morreale HF, Serrano-Gotarredona J, Avila S, Villar-Palasi J, Varela C, Sancho J. The increased circulating prostate-specific antigen concentrations in women with hirsutism do not respond to acute changes in adrenal or ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(7):2580-4.
31. Metawie MAH, Azab H, El Sarafy T, El-Biely M, El-Kattan S. Serum-prostatic specific antigen level as a promising marker in infertile women with polycystic ovarian disease. *Middle East Fertility Society Journal* 2008; 13(1):28-32.
32. Obiezu CV, Scorilas A, Magklara A, Thornton MH, Wang CY, Stanczyk FZ, et al. Prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 are markedly elevated in urine of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1558-61.
33. Aksoy H, Akçay F, Umudum Z, Yildirim AK, Memisogullari R. Changes of PSA concentrations in serum and saliva of healthy women during the menstrual cycle. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32(1):31-6.
34. Taheripanah R, Sepahvandi M, Entezari A, Amiri Z, Neisani Samani E. Evaluation of serum PSA after cyproterone compound treatment compared with oral contraceptive pill in hirsute polycystic ovary syndrome patients. *Middle East Fertility Society Journal* 2010; 15(3):159-62.
35. Negri C, Tosi F, Dorizzi R, Fortunato A, Spiazzi GG, Muggeo M, et al. Antiandrogen drugs lower serum prostate-specific antigen (PSA) levels in hirsute subjects: evidence that serum PSA is a marker of androgen action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1):81-4.
36. Zaviacic M, Ablin RJ. The female prostate and prostate-specific antigen. Immunohistochemical localization, implications of this prostate marker in women and reasons for using the term "prostate" in the human female. *Histol Histopathol* 2000; 15(1):131-42.
37. Nagar R, Msalati AA. Changes in Serum PSA during normal menstrual cycle. *Indian J Clin Biochem* 2013; 28(1):84-9.
38. Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(6):1536-9.
39. Borchert G, Melegos DN, Tomlinson G, Giai M, Roagna R, Ponzzone R, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen in the serum of women with benign and malignant breast diseases. *Br J Cancer* 1997; 76(8):1087-94.
40. Diamandis EP, Eklund E, Muytjens C, Fiala C, Wheeler S, Nikolenko G, et al. Effect of age on serum prostate-specific antigen in women. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(12):e271-e272.
41. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2):275-82.
42. Black MH, Diamandis EP. The diagnostic and prognostic utility of prostate-specific antigen for diseases of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59(1):1-14.
43. Zhang X, Lin Y, Xie X, Shen M, Huang G, Yang Y. Is acne in adolescence associated with prostate cancer risk? Evidence from a meta-analysis. *PLoS one* 2018; 13(11):e0206249.