

دراسة التغيرات في بعض المعايير الهرمونية والبيوكيميائية لدى المرضى المصابين بتضخم

البروستات الحميد

مصطفى حسين عاشور*¹ أميرة محمد اوامري² فراس شوقي الجبوري³

1 طالب دكتوراه، قسم علم الحياة الحيوانية، جامعة دمشق

mostsfs.ashour@damascusuniversity.edu.sy

2 استاذ في قسم علم الحياة الحيوانية، جامعة دمشق، علم الجنين والنسج الحية

amira.aumari@damascusuniversity.edu.sy3 استاذ دكتور في قسم الكيمياء، جامعة تكريت، علم الكيمياء الحياتية dr.firas.shawki@tu.edu.iq

الملخص:

يُعد تضخم البروستات الحميد (BPH) benign prostatic hyperplasia من أكثر الأمراض انتشاراً بين الرجال وتسبب العديد من الأعراض الجانبية في المسالك البولية المخفضة (LUTS) يمكن أن تكون بعض هذه الأعراض مسببة للألم مما تجعل سير الحياة لدى الأشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد صعبة، وقد تتطور هذه الأعراض لتسبب مشاكل أكبر إن لم تعالج باكراً كالتهابات بالمسالك البولية تتطور أكثر لتسبب سرطانات في المسالك. تدعم العديد من البيانات وجود ارتباط بين التغيرات الهرمونية وحدث تضخم البروستات الحميد، لذلك في هذه الدراسة تم التطرق لعدد من المعايير الهرمونية والبيوكيميائية التي تزعم العديد من الأدبيات أنها مؤشر لحدوث تضخم البروستات الحميد (BPH) benign prostatic hyperplasia وهي تركيز هرمون التستوستيرون (T) testosterone، وهرمون ثنائي هيدروتستوستيرون (DHT) dihydrotestosterone، ومستضد البروستات النوعي (PSA) prostate-specific antigen، وأنزيم ألفا-5 (α-5)، وما إذا كانت هذه المعايير مجدية في الكشف المبكر عن تضخم البروستات وذلك من خلال مقارنة تراكيز هذه المعايير بين مجموعة شاهدة ومجموعة مصابة بالBPH، ومنه هدفت الدراسة إلى ربط التغيرات في تراكيز هذه المعايير في حدوث BPH واستخدام هذه المعايير كمؤشر نوعي لحدوث BPH، وذلك بقياس تراكيز هذه المعايير لأفراد كل مجموعة على حدى ومن ثم دراسة الفروقات في تراكيز هذه المعايير بين المجموعتين ومدى ارتباطهما في حدوث تضخم البروستات الحميد، وذلك باستخدام اختبارات إحصائية محددة أهمها اختبار ANOVA ومعامل الارتباط بيرسون Pearson's R واختبار ROC. قيس تراكيز معايير أفراد كلاً من المجموعتين المدروسة باستخدام عتاد إليزا خاص لكل معيار على حدى، ومن ثم درست هذه النتائج احصائياً لنحقق هدف الدراسة. توصلت هذه النتائج إلى وجود فروق معنوية بين تراكيز معايير أفراد المجموعة الشاهدة وأفراد مجموعة BPH، وأن هناك ارتباط وثيق بين حدوث الBPH والمعايير المدروسة، ورسم منحنى ROC المبين للقيم الإيجابية الصحيحة والقيم الإيجابية الخاطئة، ونقشت هذه النتائج واتضح أنه يمكن استخدام هذه المؤشرات كأدوات تتنبأ بحدوث تضخم البروستات الحميد.

الكلمات المفتاحية: تضخم البروستات الحميد، هرمون التستوستيرون، هرمون ثنائي هيدروتستوستيرون، مستضد البروستات النوعي، أنزيم ألفا-5.

تاريخ الإيداع: 2024/11/03

تاريخ القبول: 2025/05/11



حقوق النشر: جامعة دمشق -

سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق

النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

Study of changes in some physiological and biochemical parameters in patients with benign prostatic hyperplasia

Mustafa Hussein Ashour^{1*}, Amira Mohamad Aumari²,
Firas Shawqi Algburi³

⁽¹⁾ PhD Student, Department of Animal Biology, Damascus University
mostsfs.ashour@damascusuniversity.edu.sy

⁽²⁾ Professor, Department of Animal Biology, Damascus University, Embryology and Living tissues
amira.aumari@damascusuniversity.edu.sy

⁽³⁾ Professor, Department of chemistry, Tikrit University, Biochemistry
dr.firas.shawki@tu.edu.iq

Abstract:

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases among men and causes many side effects in the lower urinary tract (LUTS). Some of these symptoms can be painful, making life difficult for people with BPH. These symptoms may develop into bigger problems if not treated early, such as urinary tract infections that develop further to cause urinary tract cancers. Many data support the existence of a link between hormonal changes and the occurrence of benign prostatic hyperplasia, so in this article we discussed a number of hormonal and biochemical criteria that many literatures claim are indicators of the occurrence of benign prostatic hyperplasia (BPH), namely the concentration of testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT), prostate-specific antigen (PSA), and alpha-5 enzyme (α -5), and whether these criteria are useful in the early detection of prostate enlargement by comparing the concentrations of these criteria between a control group and a group with BPH. Therefore, our article aimed to link changes in the concentrations of these criteria to the occurrence of BPH and to use these criteria as a qualitative indicator of the occurrence of BPH, by measuring the concentrations of these criteria for individuals in each group separately and then studying the differences in the concentrations of these criteria between the two groups and the extent of their association in the occurrence of benign prostatic hyperplasia, using specific statistical tests, the most important of which are the ANOVA test, Pearson's R correlation coefficient, and the ROC test. The concentrations of the criteria of the individuals of both groups were measured using a special ELISA kit for each criterion separately, and then these results were studied statistically to achieve the aim of the study. These results showed that there were significant differences between the concentrations of the criteria of the individuals of the control group and the individuals of the BPH group, and there was a close relationship between the occurrence of BPH and the studied criteria, and the ROC curve was drawn showing the true positive values and false positive values. These results were discussed and it became clear that these indicators can be used as tools to predict the occurrence of benign prostatic hyperplasia..

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, testosterone, dihydrotestosterone, prostate-specific antigen, alpha-5 enzyme.

Received: 03/11/2024

Accepted: 11/05/2025



Copyright: Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

1. المقدمة:

تعرف البروستات البشرية على أنها عبارة عن عضو بحجم حبة الجوز تقع في قاعدة المثانة البولية عند تقاطع المثانة البولية والإحليل عند الرجال (Aaron, Franco, & Hayward, 2016)، تفرز سائلاً حليبياً قلوياً يشكل حوالي 30% من حجم السائل المنوي. وهي مغطاة بمحفظة من النسيج الضام الذي يحتوي على ألياف عضلية ملساء وأنسجة مرنة (Langan, 2019)، يتراوح حجمها الطبيعي حوالي 20 إلى 30 غراماً، وهذا العضو هو أكثر الأعضاء تعرضاً للتضخم عند الذكور و يطلق على هذه الحالة بتضخم البروستات الحميد (BPH). تضخم البروستات الحميد (BPH) هو حالة شائعة عند الرجال مع انتشار بنسبة حوالي 80% لمن هم أعمارهم أكبر من 70 عاماً و يصل انتشاره إلى 60% لمن أعمارهم بين 50 و 60 (C. G. Roehrborn, 2005) (Berry, Coffey, Walsh, & Ewing, 1984; Malling et al., 2019)، يؤدي تضخم البروستات الحميد إلى مضاعفات تتمثل بأعراض في المسالك البولية السفلية lower urinary tract symptoms اختصاراً (LUTS) تتمثل هذه الأعراض بضعف تدفق البول، والإلحاح، وتكرار التبول، والتبول الليلي (Hoesl, Woll, Burkart, & Altwain, 2005; Wen, Köhler, & Helo, 2021)، ويمكن أن تكون المضاعفات أكثر خطورة كاحتباس البول والقصور الكلوي (Hoesl et al., 2005; Wen et al., 2021)، إن الفيزيولوجيا المرضية لتضخم البروستات الحميد غير مفهومة بشكل كامل، ولكن من الناحية النسيجية ينتج هذا التضخم من فرط تنسج في العناصر الغدية في المنطقة المحيطة بالإحليل والعناصر السدوية في المنطقة الانتقالية (Bartsch, Rittmaster, & Klocker, 2000)، وهي المسؤولة عن الأعراض السريرية التي يبلغ عنها الرجال (Simon et al., 2016)، ينشأ تضخم البروستات الحميد بسبب فقدان التوازن بين تكاثر الخلايا البروستاتية وموتها، وفي هذا الخل تبدأ الخلايا بالتكاثر مما يؤدي لزيادة أعداد الخلايا الظهارية والخلايا السدوية المحيطة بالإحليل في البروستات (C. Roehrborn, 2008)، لتضخم البروستات عوامل عديدة تؤدي لحدوثها أهمها عوامل هرمونية وفيزيولوجية وبعض المؤشرات البيوكيميائية، إذ لوحظ التأثير المباشر لهرمون التستوستيرون، الأندروجينات الخصوية على أنسجة البروستات (Sutcliffe et al., 2012). وهناك عوامل أخرى فيزيولوجية توجب خطر الإصابة بتضخم البروستات الحميد كالسمنة (Kukko et al., 2018)، ومرض السكري من النوع الثاني (Foster, 2000; Xia et al., 2020)، وارتفاع مستويات استهلاك الكحول وقلة النشاط البدني (Isaacs, 1984)، التعرض لبعض المواد كيميائية (Houston & Ghosh, 2020)، الإجهاد التأكسدي (Li et al., 2022).

تعتبر الأندروجينات من الهرمونات الضرورية في نمو وتمايز خلايا البروستات (Hata et al., 2023; Schauer & Rowley, 2011)، إذ تساعد وجود الأندروجينات والتستوستيرون البروستات في اكتمال نموها وتمايزها عن طريق تعرض البروستات لثلاث موجات عالية من الأندروجينات الأولى أثناء الحياة الجنينية، وتحدث الثانية أثناء البلوغ وهنا يصل وزن البروستات 20 جراماً تقريباً ، وتبدأ الأخيرة في منتصف العمر وتستمر طوال فترة الشيخوخة تتميز الموجة الثالثة بتأثيرها فقط على المنطقة الانتقالية، وليس الغدة بأكملها كما في الموجتين السابقتين (CUNHA et al., 1992; Kellokumpu - Lehtinen, Santti, & Pelliniemi, 1980; Wu et al., 2008)، يقابل الموجتان الأولى والثانية زيادة فيزيولوجية في هرمون التستوستيرون (Lee, Kim, Park, & Lee, 2014; Liu et al., 2007)، أما الموجة الثالثة فيقابلها انخفاض بهرمون التستوستيرون وذلك مع التقدم بالعمر وعليه فإن البيانات المستمدة من الدراسات الحديثة لم تثبت وجود ارتباط بين ارتفاع مستويات هرمون التستوستيرون الدائر وفرط تنسج البروستات الحميد (Morgentaler & Traish, 2009)، لا تزال مفارقة انخفاض هرمون التستوستيرون وفرط تنسج البروستات أثناء الشيخوخة بلا تفسير؛ ومع ذلك طرحت بعض الفرضيات كالفرضية التشعب والتي تفترض ان البروستات حساسة للتغير في مستوى الأندروجين عندما يحدث قصور في الغدد التناسلية الشديد، وهذه الحساسية تتخفف وتتلاشى عند قصور الغدد التناسلية الخفيف أو قصور الغدد التناسلية الحميد، وهذا الانخفاض ناتج عن تشعب مستقبلات الأندروجين المتاحة في الغدة (Morgentaler & Traish, 2009)، وهي نفسها لا تستجيب للزيادات في مستويات هرمون التستوستيرون، أشارت الأبحاث من خلال دراسة العلاقة بين قصور الغدد التناسلية الشديد و تركيز هرمون التستوستيرون أن أقل عتبة تركيز تشير لحدوث القصور الشديد في الغدد التناسلية هو 8

نانومول/ميكرو لتر (Rastrelli et al., 2013; Sorokina et al., 2022)، هناك العديد من الأبحاث توصلت أن لهرمون التستوستيرون تأثيراً مباشراً على مستقبلاته بما في ذلك ثنائي هيدروتستوستيرون (DHT)، التي يمكن للأفعال التي يتوسطها أن تخفي العلاقة بين هرمون التستوستيرون وتضخم البروستات الحميد (Van der Sluis et al., 2012) ووجدت بعض الأبحاث علاقة بين إجمالي هرمون التستوستيرون الحر ومستند البروستات النوعي (PSA)، إذ أنّ التغيرات الصغيرة من هرمون تركيز التستوستيرون يتناسب طردياً مع تركيز الـ PSA (Patel et al., 2018; Rastrelli et al., 2013). يمكن لخلايا البروستات تحويل ما يقرب من 90% من هرمون التستوستيرون إلى ثنائي هيدروتستوستيرون (DHT) بواسطة أنزيم ألفا-5 ريدوكتاز، يعمل الـ DHT على تحفيز عوامل نمو داخل خلايا البروستات تحفز الخلية على تصنيع بروتينات التمايز النمو لخلايا البروستات (Anderson, Roehrborn, Schalken, & Emberton, 2001; Escamilla-Cruz, Magaña, Escandón-Perez, & Tadi, 2024; Bello-Chavolla, 2023; Jonler, Riehmman, Brinkmann, & Bruskevitz, 1994; Salisbury, Leslie, & Tadi, 2024).

أهمية البحث وأهدافه:

يصنف تضخم البروستات على أنه مرض يحد من نشاط الذكور ويسبب مضاعفات خطيرة تقلل من حركة ونشاط المصابين، وفي الآونة الأخير ازداد عدد الأشخاص المسجلين بإصابتهم بمشاكل في البروستات حتى أصبحت حالة شائعة بين الرجال وخاصة الكبار بالسن، فأضحى من المهم علينا كباحثين التعرف على آليات الكشف المبكر والتنبؤ بإصابة الأشخاص قبل ظهور الأعراض وذلك من خلال دراسة بعض المؤشرات الحيوية المهمة (التستوستيرون والديهيدروتستوستيرون والمستند النوعي للبروستات وأنويم ألفا-5 ريدوكتاز) في تحريض خلايا البروستات على النمو والتضخم ومن هنا هدفت دراستنا إلى

1. تحديد الأهمية البيولوجية لبعض المؤشرات في تحريض نمو خلايا البروستات وتضخمها.

2. مقارنة تراكيز المؤشرات المنتقاة بين مجموعتين شاهدة ومصابة

3. دراسة الارتباط بين هذه المؤشرات وعلاقتها بحدوث تضخم البروستات

الأمر الذي يساعدنا بالتشخيص بحدوث الإصابة وأخذ الحيطة وتجنب المضاعفات المحتملة مثل انسداد مجرى البول، والذي يمكن أن يؤدي إلى مشاكل في المثانة والكلية.

وإعطاء العلاج المناسب لدرء خطر الإصابة قبل حدوثها عن طريق تطبيق أدوية تحض من نمو خلايا البروستات وتسيطر على الوضع قبل حدوث التضخم في خلاياها.

مما يساعد على تحسين جودة الحياة للأشخاص المعرضين لخطر للإصابة بواسطة أخذ الحيطة المناسبة لكل حالة والوقاية من المضاعفات.

2. مواد البحث وطرقه:

1.2. تصميم الدراسة:

صُممت دراستنا لتحري الارتباط بين بعض المؤشرات الهرمونية والبيوكيميائية وحدث تضخم البروستات الحميد، من خلال مقارنة مدى الاختلاف في مستويات هذه المؤشرات بين مجموعة المرضى المصابين بتضخم البروستات، ومجموعة الشواهد الغير مصابين بأي مرض.

جمعت عينات الدم من 60 رجلاً بعد الحصول على موافقتهم المستتيرة، 30 رجلاً منهم طبيعي غير مصابين بأي مرض مزمن وقصصهم السريرية تدل على طبيعة البروستات وعدم اصابتها بأي اضطراب، أعمارهم فوق 30، و30 فرداً مصابين بتضخم البروستات الحميد أعمارهم تتراوح بين 45 - 60 بعد الاستماع إلى قصصهم السريرية كاملاً، وإجراء فحوصات مفصلة لكل مريض تم قبوله في الدراسة.

جُمعت العينات صباحاً خلال الشهر العاشر لسنة 2022 ولغاية الشهر الرابع عام 2023 في مستشفى صلاح الدين العام ومستشفى سامراء العام ومستشفى مدينة الطب ببغداد _ العراق.

2.2. الاعتيان:

بزلت عينات دم وريدي 5 ملي لتر في ظل ظروف معقمة، وجمعت في أنابيب زجاجية جافة معقمة، وثقلت بالمثقلة على سرعة 16000 g لمدة 5 دقائق للحصول على المصل، ثم نُقل المصل إلى أنابيب معقمة، وُخزن بدرجة حرارة -20 مئوية، لحين القيام بالاختبارات البيوكيميائية والهرمونية المطلوبة.

3.2. قياس تراكيز المعايير الهرمونية والبيوكيميائية:

حُسبت فروقات التراكيز الهرمونية والبيوكيميائية لهرمون التستوستيرون Testosterone، وهرمون ثنائي هيدروتسترون Dihydrotestosterone (DHT)، وقدرت تراكيز الـ Prostate-specific antigen (PSA)، وتراكيز أنزيم α -Reductase 5 في مصل الدم باستخدام عتاد المقاييس الامتصاص المناعي الشطائري المرتبط بالإنزيم إليزا enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) المصنع من قبل شركة Bioassay Technology Laboratory (BT LAB) الصينية، وباستخدام جهاز مطياف ضوئي قارئ صفائح (Humareader®) عند طول موجة للامتصاصية الموصى بها من قبل الشركة المصنعة وهي $450 \pm \text{nm}$ ، وفق البروتوكول الموصى به من الشركة المصنعة (BT LAB) والذي من خلاله تم حساب الامتصاصية OD لكل عينة من عينات المدروسة.

4.2. الدراسة الإحصائية:

أُجريت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج الـ SPSS اختصاراً "IBM" بإصداره (version 25.0)، من أجل حساب اهم مؤشرات الإحصائية كالمتوسط الحسابي، والانحراف المعياري، والوسيط الذين يشيرون إلى نسبة الفروقات بين قيم المعايير المدروسة للأفراد ضمن المجموعة الواحدة، وكذلك عند دراسة مدى اقتراب قيم معايير أفراد المجموعة الواحدة من بعضها استخدم اختبار Kurtosis، ومن أجل التعرف على مدى اقتراب قيم معايير المدروسة ضمن مجموعة الواحدة من متوسطاتها واتجاه توزعها بأنها أعلى أو أقل من المتوسط قمنا بإجراء اختبار Skewness، ومن أجل دراسة الفروقات بين المجموعتان المريضة والشاهدة على عدة مستويات استُخدم اختبار ANOVA، وتم حساب معامل الارتباط بيرسون Pearson's R بين علاقة المعايير المدروسة وحدوث تضخم البروستات الحميد، ورُسم المنحني المناسب الموضح لمدى قوة التصنيف القياسي لتراكيز المعايير المدروسة لدى الأفراد بين الإيجابية الحقيقية والكاذبة وذلك باستخدام اختبار ROC، وتم التعبير عن النتائج بحساب المتوسط \pm الانحراف المعياري $\text{mean} \pm \text{SD}$ ، واعتبرت الاختلافات معتد بها احصائياً عند $P < 0.05$.

3. النتائج:

1.3. قياس تراكيز المعايير الهرمونية والبيوكيميائية وحساب مؤشرات النزعة المركزية:

قيست التراكيز الهرمونية والبيوكيميائية المصلية لكل عينة من عينات الدراسة ضمن مجموعة الشاهدة ومجموعة الأشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد بالاعتماد على قيم الامتصاصية اللونية لهرمون التستوستيرون (T)، وهرمون (DHT)، وتراكيز الـ (PSA)، وتراكيز أنزيم α -5 Reductase. تم حساب المؤشرات الإحصائية الرئيسية (المتوسط الحسابي، والانحراف المعياري $\text{mean} \pm \text{SD}$) لكل مجموعة على حدى وكان متوسط تركيز هرمون التستوستيرون (T) وهرمون (DHT)، وتراكيز الـ (PSA)، وتراكيز أنزيم α -5 Reductase ضمن مجموعة الشاهد كالتالي $T=3.68$ بإنحراف معياري $\text{SD}=0.121$ ، والـ $\text{DHT}=359.46$ بإنحراف وقدره 10.59، والـ $\text{PSA}=1.52$ بإنحراف وقدره 0.053، وانزيم α -5=310 بإنحراف وقدره 8.69، أما بالنسبة لمجموعة الـ BPH فكان متوسط تركيز هرمون $T=1.95$ بإنحراف معياري $\text{SD}=0.078$ ، والـ $\text{DHT}=252.53$ بإنحراف وقدره 10.93، والـ $\text{PSA}=2.97$ بإنحراف وقدره 0.191، وانزيم α -5=539.16 بإنحراف وقدره 20.6.

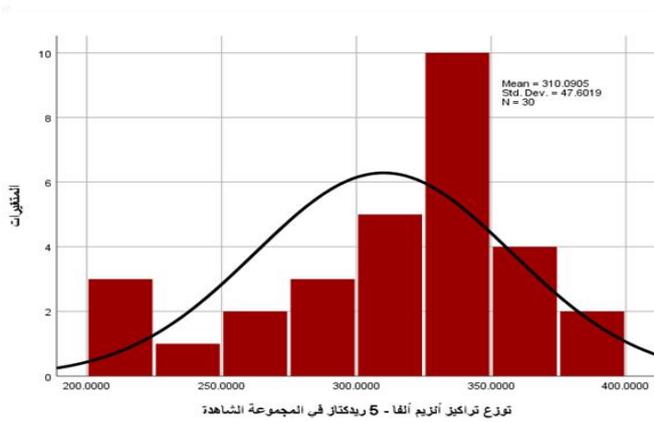
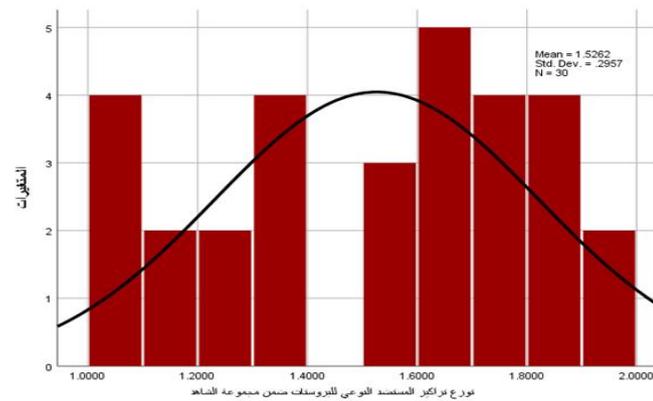
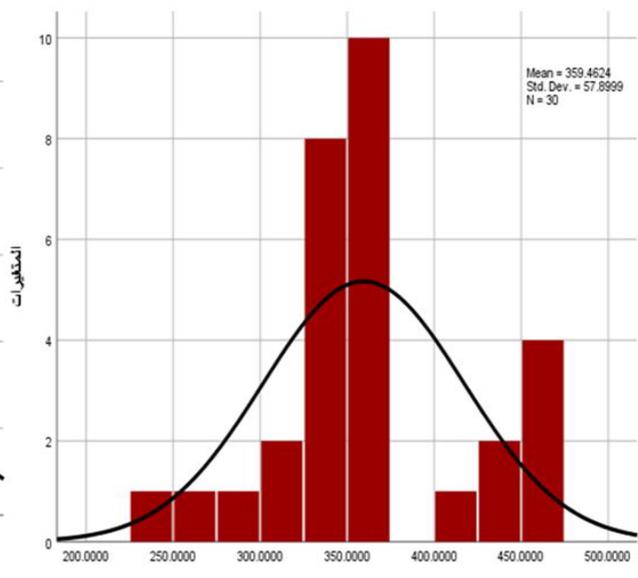
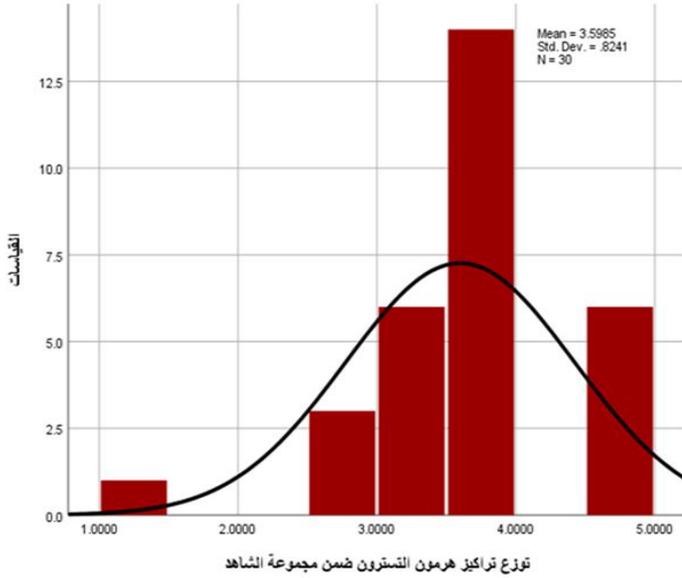
ويجدر بالذكر ان هناك اختلاف بين أعلى قيمة وأخفض قيمة مرصودة لنفس المعيار بين رجال المجموعة الشاهدة ومجموعة الـ BPH وضمن نفس المجموعة كما هو موضح في الجدول (1)، وكذلك عند دراسة مدى اقتراب قيم معايير أفراد المجموعة الواحدة من بعضها استخدام اختبار Kurtosis تبين أن قيم هرمون التستوستيرون وأنزيم α -5 لأفراد مجموعة الشاهد قريبة من بعضها البعض لأن قيمة Kurtosis موجبة، أما بالنسبة لقيم الـ DHT و الـ PSA لأفراد مجموعة الشاهد بعيدة عن بعضها البعض لأن قيمة Kurtosis سالبة كما موضح بالتمثيل البياني (1)، وللتعرف على مدى اقتراب قيم معايير المدروسة ضمن مجموعة الشاهد من متوسطاتها واتجاه توزعها بأنها أعلى أو أقل من المتوسط قمنا بإجراء اختبار Skewness، والذي بين لنا أن قيم هرمون التستوستيرون وقيم هرمون ثنائي هيدروتستوستيرون ضمن مجموعة الشاهدة قريبة من متوسطها وأغلب القيم \leq المتوسط كما هو موضح بالتمثيل البياني (1).

عند دراسة مدى اقتراب قيم معايير أفراد المجموعة الواحدة (مجموعة الـ BPH) باستخدام اختبار Kurtosis تبين أن قيم أنزيم α -5 وقيم الـ DHT و الـ PSA لأفراد مجموعة الـ BPH قريبة من بعضها البعض لأن قيمة Kurtosis موجبة، أما بالنسبة لقيم هرمون التستوستيرون لأفراد مجموعة الـ BPH بعيدة عن بعضها البعض لأن قيمة Kurtosis سالبة كما موضح بالتمثيل البياني (1)، وللتعرف على مدى اقتراب قيم معايير المدروسة ضمن مجموعة الـ BPH من متوسطاتها واتجاه توزعها بأنها أعلى أو أقل من المتوسط قمنا بإجراء اختبار Skewness، والذي بين لنا أن قيم هرمون التستوستيرون وقيم هرمون الديهدروتستوستيرون قيم الـ PSA وقيم أنزيم α -5 ضمن مجموعة ضمن مجموعة الـ BPH الشاهدة قريبة من متوسطها وأغلب القيم \leq المتوسط كما هو موضح بالتمثيل البياني (1).

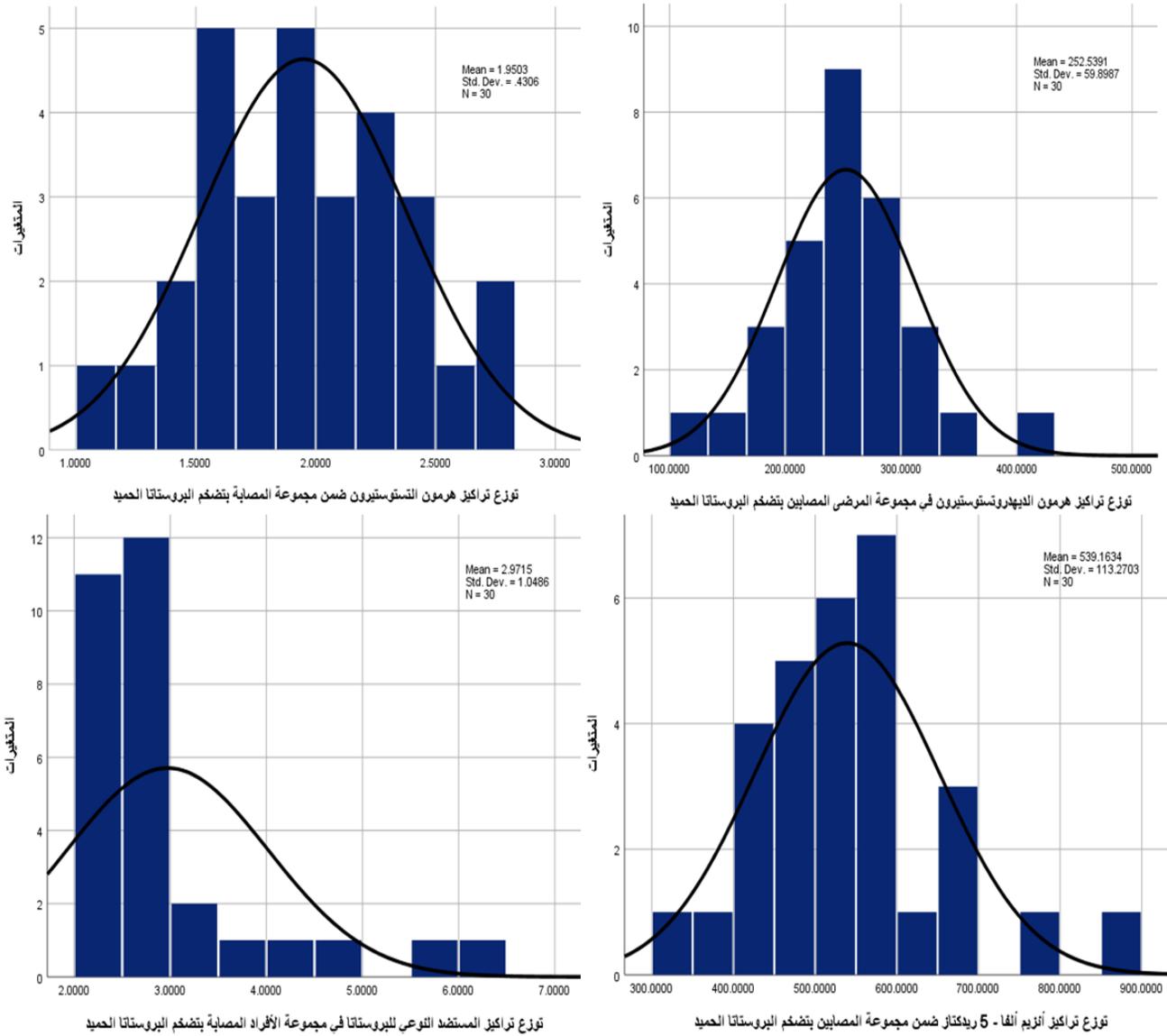
الجدول (1). مؤشرات النزعة المركزية لقيم تراكيز المعايير الهرمونية والبيوكيميائية المدروسة.

المعايير	المجموعات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أعلى قيمة	أخفض قيمة
التستوستيرون	الشاهدة	3.68	1.210 ±	4.98	2.50
	BPH	1.95	0.780 ±	2.82	1.10
الـ DHT	الشاهدة	359.46	57.10 ±	470	246
	BPH	252.53	93.10 ±	425	120
الـ PSA	الشاهدة	1.52	0.053 ±	1.92	1.01
	BPH	2.97	0.191 ±	6.43	2.07
أنزيم α -5	الشاهدة	310.09	8.69 ±	384	200
	BPH	539.16	20.68 ±	877	343

التمثيل البياني (1) يوضح الجزء أ- توزيع المتغيرات للمؤشرات المدروسة في مجموعة الشاهدة، يوضح الجزء ب- توزيع المتغيرات للمؤشرات المدروسة في مجموعة الBPH.



الجزء أ- من التمثيل البياني: يوضح توزيع المتغيرات بالنسبة لمتوسطاتها، نلاحظ ان قيم تراكيز هرمون التستوستيرون و الديهدروكسيستيرون قريبة من متوسطاتها، أما بالنسبة للPSA و أنزيم ألفا-5 ريديكتاز فيوجد عدة تراكيز بعيدة عن قيمة المتوسط.

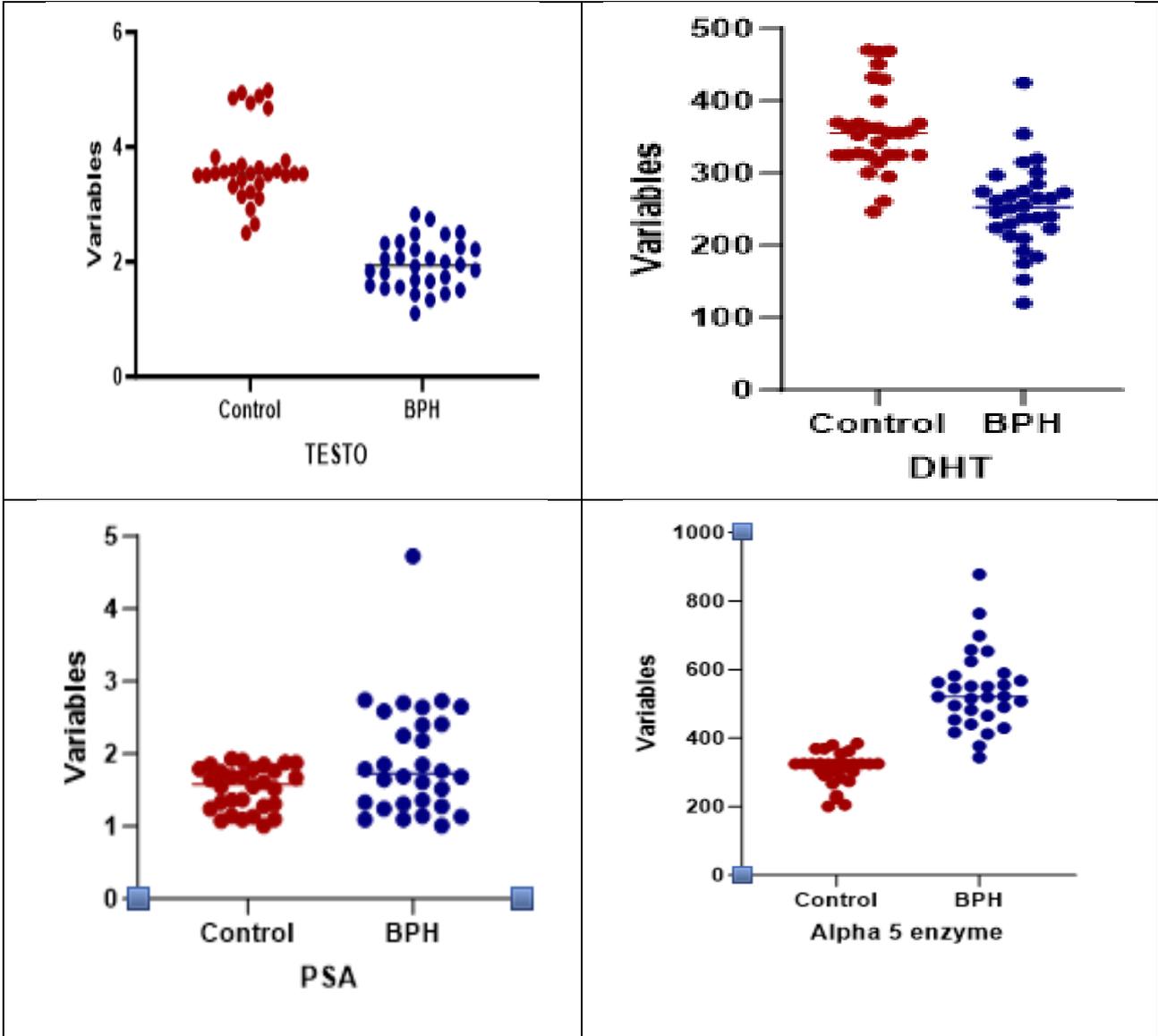


الجزء ب- من التمثيل البياني: يوضح توزيع المتغيرات بالنسبة لمتوسطاتها، نلاحظ ان قيم تراكيز هرمون التستوستيرون و الديهدروكسيستيرون وأنزيم ألفا-5 ريديكتاز قريبة من متوسطاتها، أما بالنسبة للPSA فيوجد عدة تراكيز بعيدة عن قيمة المتوسط.

2.3. دراسة التوزيع الطبيعي لقيم معايير أفراد المجموعتين كلاً على حدى:

يفيد دراسة التوزيع الطبيعي لقيم معايير الدراسة لأفراد المجموعتين بأن القيم قريبة من بعضها وليس هناك قيم متطرفة وشاذة، وعند دراسة التوزيع الطبيعي لقيم أفراد المجموعة الشاهدة لوحظ أن قيم هرمون التستوستيرون، وال DHT، وأنزيم α -5 Reductase لا تتوزع قيمها توزيعاً طبيعياً، بينما قيم الـ PSA تتوزع توزيعاً طبيعياً بحسب اختبار Shapiro-Wilk، في حين قيم معايير أفراد المجموعة الـ BPH تتوزع طبيعياً بحسب اختبار Shapiro-Wilk ماعدا قيم الـ PSA كما هو موضح في التمثيل البياني (2).

التمثيل البياني (2) يوضح توزيع المتغيرات للمؤشرات المدروسة في مجموعة الشاهدة ومجموعة الـBPH.



3.3. دراسة الفروقات بين مجموعة الشاهد و مجموعة الـBPH:

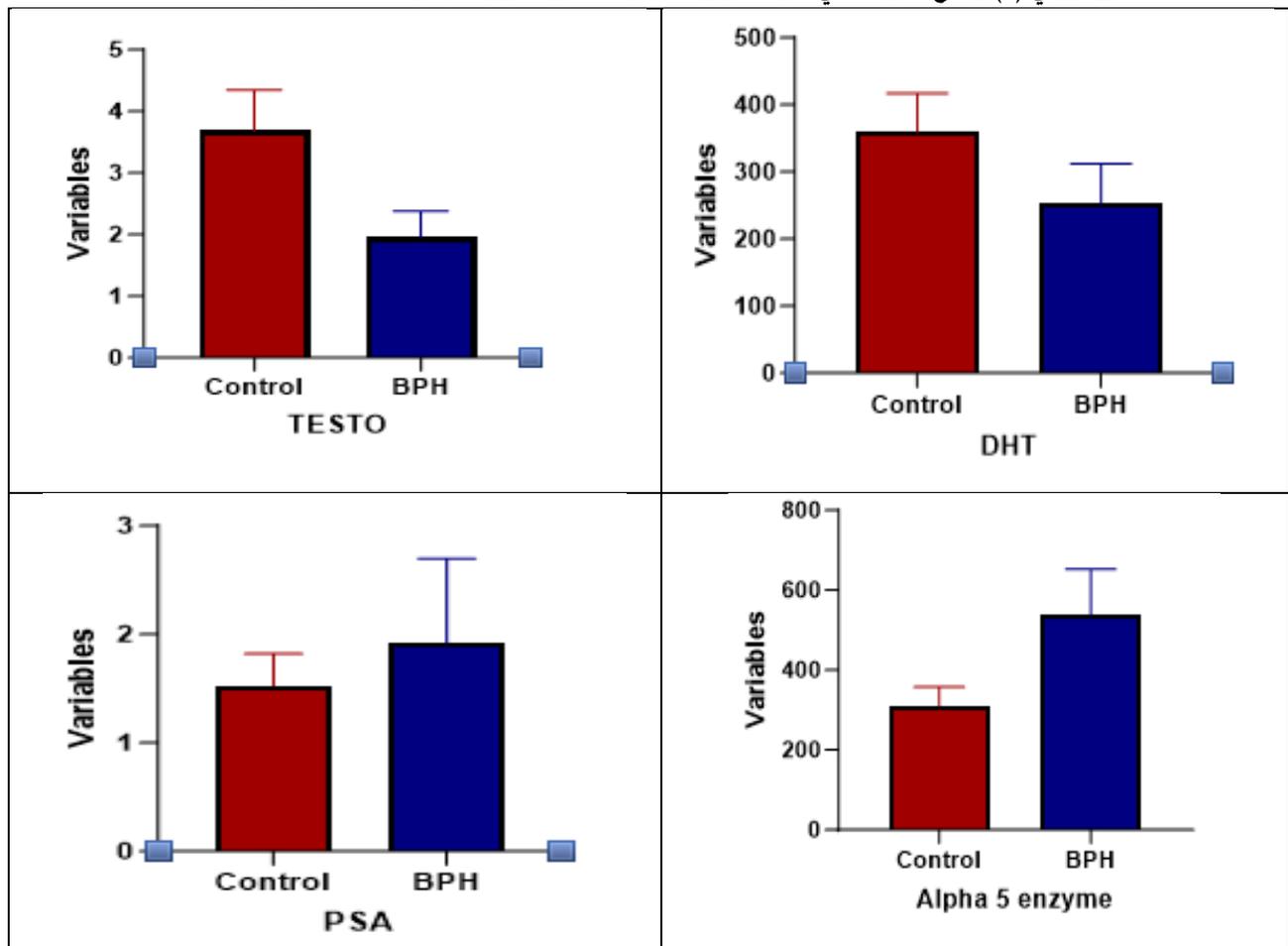
من أجل التعرف على الفروقات بين المجموعتين أُجري اختبار ANOVA لكلا المجموعتان، جد أنّ هناك فروق معنوية بين مجموعة الشاهد ومجموعة الـBPH بنسبة خطأ تصل 0.05، لوحظ أنّ هناك فروق معنوية بين متوسط تراكيز هرمون الـDHT و متوسط تراكيز الـPSA و متوسط تراكيز أنزيم α -5 Reductase بين مجموعة الشاهدة ومجموعة الـBPH، كانت متوسط تراكيز المعايير الثلاثة المذكورة آنفة أعلى في مجموعة الـBPH بفروق معنوية تصل إلى 0.05، بينما لم يُلاحظ فروق معنوية في تراكيز هرمون التستوستيرون بين المجموعتين كما هو موضح في الجدول (2) التمثيل البياني (3).

الجدول (2) الفروق بين المجموعتين على مستوى المعايير المدروسة

Confidence Intervals (CI)	P-Value	المتوسط	المجموعات	المعايير
3.4 to 3.9	1.000	3.68 ± 0.121	الشاهدة	لتستوستيرون
1.78 to 2.1		1.95 ± 0.078	BPH	
337 to 381	3.8236E-12	359.46 ± 10.57	الشاهدة	الـ DHT
230 to 274		252.53 ± 10.93	BPH	
1.41 to 1.6	0.934	1.52 ± 0.053	الشاهدة	الـ PSA
2.58 to 3.36		2.97 ± 0.191	BPH	
292 to 327	5.0704E-13	310.09 ± 8.69	الشاهدة	أنزيم α-5
496 to 581		539.16 ± 20.68	BPH	

حيث أن: قيم المعايير المدروسة أعطت بعض القيم المتطرفة لم تقع ضمن مجال الثقة وكان هناك فروق بالتركيز بين متوسطات قيم المعايير بين مجموعة الشاهدة ومجموعة الـ BPH، وكانت الفروق بالمتوسطات معنوية بالـ DHT وأنزيم α-5، أما الفروقات بالنسبة لهرمون التستوستيرون و الـ PSA لم تكن معنوية عند مستوى ثقة 95%.

التمثيل البياني (3) يوضح الفروقات في متوسط تراكيز المؤشرات المدروسة بين المجموعة الشاهدة ومجموعة الـ BPH.



لتمثيل البياني (1) يوضح الجزء أ- توزيع المتغيرات للمؤشرات المدروسة في مجموعة الشاهدة، يوضح الجزء ب- توزيع المتغيرات للمؤشرات المدروسة في مجموعة الـ BPH.

3.3. دراسة الارتباط بين المعايير المدروسة وحدوث تضخم البروستات الحميد (BPH):

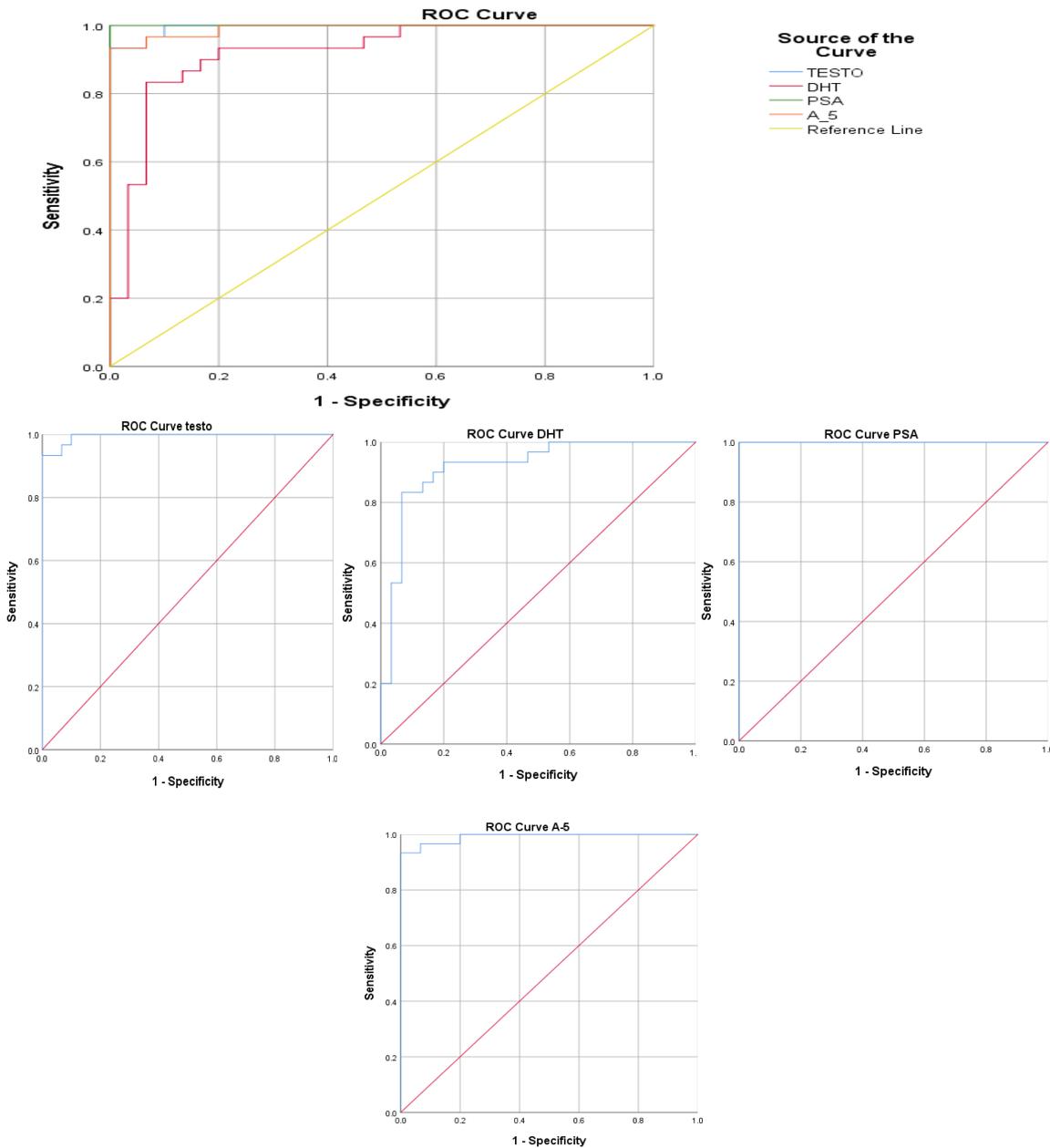
عند دراسة الارتباط لكل معيار على حدى وعلاقته بالـ BPH استخدم اختبار Pearson، وأظهر هذا الاختبار أن متوسط تراكيز هرمون التستوستيرون في المجموعة الشاهدة أعلى من متوسط تراكيز هرمون التستوستيرون لمجموعة الـ BPH ومنه أستنتج ان انخفاض تركيز هرمون التستوستيرون مؤشر على حدوث تضخم البروستات الحميد عند مستوى ثقة 95%، أما بالنسبة لمعيار الـ DHT فهو أيضاً كانت متوسط تركيزه ضمن المجموعة الشاهدة أعلى من متوسط تركيزه ضمن مجموعة الـ BPH، ومنه أستنتج انخفاض تركيز هرمون الـ DHT مؤشر موثوق به عند مستوى ثقة 95%، أما لمعيار الـ PSA فكان الارتباط ضعيف وغير معتد به احصائياً لأنه غير معنوي وكانت $\text{sig} = 0.92$ أكبر من 0.05، وعند دراسة مدى أهمية معايير أنزيم α -5 Reductase كمؤشر للإصابة بتضخم البروستات الحميد باستخدام اختبار الارتباط توصلنا أن تراكيز أنزيم α -5 في مجموعة الـ BPH أعلى من مجموعة وهذ مؤشر على أهمية قياس تركيز أنزيم α -5 للتنبؤ بحدوث تضخم البروستات الحميد وذلك لأن $\text{sig} = 3.9485\text{E}^{-13}$ اصغر من 0.05 ومعتد بها عند درجة موثوقية 95%، كما هو موضح بالجدول (3).

الجدول (3) الفروق بين المجموعتين على مستوى المعايير المدروسة

المعايير	R ² %	R	Value
لتستوستيرون	70.5%	-0.84**	0.000
الـ DHT	42.2%	-0.65**	0.000
الـ PSA	0.017%	-0.013	0.9
أنزيم α -5	60%	0.774**	0.000

يوضح الجدول (3) نتائج ارتباط المعايير بتضخم البروستات الحميد ومعنوياتها ونسبة تأثيرها عليه حيث أن: قيم المعايير المدروسة أعطت ارتباط معنوي ما عدا معيار الـ PSA لم يكن معنوية عند مستوى ثقة 95%.

4.3. دراسة الجودة التشخيصية لهذه المعايير في تشخيص الإصابة بتضخم البروستات الحميد (BPH) باستخدام اختبار ROC. أستخدم هذا الاختبار ليوضح مدى قدرة المؤشرات المدروسة في تشخيص الإصابة بمرض تضخم البروستات الحميد في دراستنا هذه عن طريق المقارنة بين ايجابي الإصابة بتضخم البروستات الحميد والايجابيين الغير مريضين، وإظهار مدى دقة هذه المؤشرات في تشخيص الإصابة بمرض تضخم البروستات الحميد، أظهر هذا الاختبار أن القدرة التشخيصية لهرمون التستوستيرون في المجموعة المدروسة قوية وبنسبة 99%، القدرة التشخيصية الـ DHT فهي أيضاً عالية بنسبة تصل 91%، وكذلك الـ PSA بنسبة تصل 99.9%، في حين بلغت القدرة التشخيصية أنزيم α -5 Reductase 99% وذلك بمستوى ثقة تصل لـ 95% وهذا يضعها في تصنيف الممتاز عند اسقاطها على اختبار المساحة تحت المنحنى (AUC)، كما موضح بالتمثيل (4).



يوضح التمثيل البياني (4) نتائج جودة استخدام المؤشرات في تشخيص الإصابة بتضخم البروستات الحميد.

يوضح التمثيل البياني (4) ان كلا من هرمون التستوستيرون، والDHT، والPSA، أنزيم A-5، لهم القدرة على التشخيص وبقدرة عالية وعند مستوى ثقة 95%، كبر المساحة تحت المنحني AUC يدل على الأداء المثالي لهذه المعايير في التشخيص.

4. المناقشة:

تعد التحاليل الكيميائية للمؤشرات الحيوية عند الإنسان من الطرق الرئيسية للكشف عن الأمراض ومدى تأهب الشخص بالإصابة بها، ولوحظ في الآونة الأخيرة انتشاراً واسعاً لمرضى تضخم البروستات الحميد في مجتمعنا، وتأثيره السلبي على مجتمعنا عامة و الرجال خاصة، لذا كان من الضروري تحديد بعض المؤشرات الحيوية والبيوكيميائية الضرورية لتحديد الإصابة بالمرض ولقد قمنا بتحديد أهم العوامل التي وصفناها المرجعيات على أنها مهمة في تحديد الإصابة بتضخم البروستات الحميد وهي هرمون التستوستيرون، هرمون ثنائي هيدروتستوترون، المستضد النوعي للبروستات، أنزيم ألفا-5 ريدكتاز.

فسرت دراستنا الاختلاف في متوسطة تراكيز العوامل الحيوية المدروسة بين المجموعة الشاهدة والمجموعة المصابة إلى وجود اضطرابات في تراكيز هذه العوامل وهذه الاضطرابات التي أحدثتها هذه العوامل الحيوية في البروستات هي التي من الممكن قيامها بتثبيط خلايا البروستات وتحفيزها على التكاثر والتضخم ويمكن ان يكون هنالك عوامل وراثية حفزت الزيادة في تركيز هذه العوامل سانحة لها بأن تزداد وتسبب هذه الاضطراب. ويجدر الإشارة ان هذه الدراسة ربطت ارتفاع تراكيز هذه المؤشرات عند المصابين وذلك بواسطة دراسة علاقة الارتباط بين تضخم البروستات الحميد و هرمون التستوستيرون وهرمون ثنائي هيدروتستوستيرون، وأنزيم ألفا-5 ريدكتاز بفروقات معنوية أصغر من 0.05، ونسبة تأثير واضحة، إذ بلغت نسبة تأثير هرمون التستوستيرون 70.5%، ونسبة التأثير لهرمون الديهيدروتستوستيرون 42.2%، وأنزيم ألفا-5 ريدكتاز 60%، في حين لم نلاحظ هناك علاقة واضحة لتأثير المستضد النوعي للبروستات الPSA وتضخم البروستات الحميد وهذا مخالف لما توصلت له دراسة حصلت في 2022 حصلت في نيجيريا والذي أفادت أن الPSA مهم بالكشف المبكر عن تضخم البروستات الحميد (Aigbe, Irekpita, Ogbetere, & Alili, 2022)، في حين تشابهت نتائجنا الخاصة بهرمون التستوسترون وثنائي هيدروتسترون لدراسة (Kim et al., 2017)، عزت الدراسة النيجيرية هذا الاختلاف لوجود تغيرات من الناحية الجزيئية تحت خلايا البروستات في العرق الأسود على انتاج تراكيز عالية من المستضد النوعي لديهم، في حين خصت العديد من المقالات الديهيدروتستوستيرون و أنزيم ألفا-5 ريدكتاز في أهمية هذان المؤشران في التعبير عن الإصابة المبكرة بتضخم البروستات الحميد وهو مشابه لما توصلنا نحن له إذ يزداد تراكيز هذان المؤشران في مرضى تضخم البروستات الحميد بفروقات معنوية معتد بها إحصائياً وهو مشابه لدراسة حصلت في إيطاليا عام 2021 (Csikós et al., 2021)، ودراسة حصلت في كوريا (Park et al., 2022; Traish, 2020)، وفي دراسة مشابهة لدراستنا طبقت على الفئران كانت المؤشرات المنتقاة من قبل الدراسة مشابهة لما توصلت دراستنا وهذا دليل على أهمية هذه المعايير في الإشارة على الإصابة بتضخم البروستات الحميد (Kim et al., 2017)، وفي دراسات حصلت ما بين عام 2020 وعام 2024 توصلت أن تثبيط أنزيم ألفا-5 ريدكتاز يقلل من حدوث الBPH وهذا مشابه لدراستنا والتي توصلت ان ارتفاع تركيز هذا الأنزيم على علاقة مع الBOH (Karunasagara et al., 2020; Zhang et al., 2023; Zheng et al., 2024)، وتوصلت دراسة حصلت في عام 2022 أن انخفاض تراكيز الDHT يساعد على ضمور الخلايا البروستاتية مما يدل على ان زيادة التركيز يزيد من خطر الإصابة بالBPH (Joseph et al., 2022).

5. الاستنتاجات:

- وجود علاقة وثيقة بين مؤشر هرمون التستوستيرون والديهيدروتستوستيرون وأنزيم ألفا-5 ريدكتاز في تأهب الإصابة بتضخم البروستات الحميد.
- أظهرت هذه الدراسة فروقاً في تراكيز المؤشرات المدروسة بين المجموعة الشاهد ومجموعة الBPH.
- أظهرت أن تراكيز ال PSA أعلى في مجموعة ال BPH من مجموعة الشاهدة ولكن غير معتد إحصائياً
- أظهرت أن بعض المؤشرات لهم نسبة تأثير عالية نسبياً، أما ال PSA فلم يعطي تأثير مهما بعكس المؤشرات الأخرى.

6. المراجع:

1. Aaron, L., Franco, O. E., & Hayward, S. W. (2016). Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urologic Clinics*, 43(3), 279-288 .
2. Aigbe, E., Irekpita, E., Ogbetere, F., & Alili, U. (2022). Correlation between prostate volume and prostate-specific antigen in Nigerian men with symptomatic histologically-diagnosed benign prostatic hyperplasia. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 25(9), 1523-1528 .
3. Anderson, J. B., Roehrborn, C. G., Schalken, J. A., & Emberton, M. (2001). The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. *European urology*, 39(4), 390-399 .
4. Bartsch, G., Rittmaster, R., & Klocker, H. (2000). Dihydrotestosterone and the concept of 5 α -reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *European urology*, 37(4), 367-380 .
5. Berry, S. J., Coffey, D. S., Walsh, P. C., & Ewing, L. L. (1984). The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *The Journal of urology*, 132(3), 474-479 .
6. Csikós, E., Horváth, A., Ács, K., Papp, N., Balázs, V. L., Dolenc, M. S., . . . Protti, M. (2021). Treatment of benign prostatic hyperplasia by natural drugs. *Molecules*, 26(23), 7141 .
7. CUNHA, G. R., ALARID, E. T., TURNER, T., DONJACOUR, A. A., BOUTIN, E. L & ,FOSTER, B. A. (1992). Normal and abnormal development of the male urogenital tract: role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *Journal of andrology*, 13(6), 465-475 .
8. Escamilla-Cruz, M., Magaña, M., Escandón-Perez, S & ,Bello-Chavolla, O. Y. (2023). Use of 5-Alpha Reductase Inhibitors in Dermatology: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 13(8), 1721-1731. doi:10.1007/s13555-023-00974-4
9. Foster, C. (2000). Pathology of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*, 45(S9), 4-14 .
10. Hata, J., Harigane, Y., Matsuoka, K., Akaihata, H., Yaginuma, K., Meguro, S., . . . Kojima, Y. (2023). Mechanism of Androgen-Independent Stromal Proliferation in Benign Prostatic Hyperplasia. *Int J Mol Sci*, 24(14). doi:10.3390/ijms241411634
11. Hoesl, C., Woll, E., Burkart, M., & Altwain, J. (2005). Erectile dysfunction (ED) is prevalent, bothersome and underdiagnosed in patients consulting urologists for benign prostatic syndrome (BPS). *European urology*, 47(4), 511-517 .
12. Houston, T. J., & Ghosh ,R. (2020). Untangling the association between environmental endocrine disruptive chemicals and the etiology of male genitourinary cancers. *Biochem Pharmacol*, 172, 113743. doi:10.1016/j.bcp.2019.113743
13. Isaacs, J. T. (1984). Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *The Prostate*, 5(5), 545-557 .
14. Jonler, M., Riehmman, M., Brinkmann, R., & Bruskewitz, R. C. (1994). Benign prostatic hyperplasia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 23(4), 795-807 .
15. Joseph, D. B., Henry, G. H ,Malewska, A., Reese, J. C., Mauck, R. J., Gahan, J. C., . . . Strand, D. W. (2022). 5-Alpha reductase inhibitors induce a prostate luminal to club cell transition in human benign prostatic hyperplasia. *The Journal of pathology*, 256(4), 427-441 .
16. Karunasagara, S., Hong, G.-L., Jung, D.-Y., Kim, K.-H., Cho, K., & Jung, J.-Y. (2020). Protective effects of combination of *Stauntonia hexaphylla* and *Cornus officinalis* on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia through inhibition of 5 α -reductase type 2 and induced cell apoptosis. *PLoS One*, 15(8), e0236879 .
17. Kellokumpu-Lehtinen, P., Santti, R., & Pelliniemi, L. (1980). Correlation of early cytodifferentiation of the human fetal prostate and Leydig cells. *The Anatomical Record*, 196(3), 263-273 .
18. Kim, S .R., Ha, A. W., Choi, H. J., Kim, S. L., Kang, H. J., Kim, M. H., & Kim, W. K. (2017). Corn silk extract improves benign prostatic hyperplasia in experimental rat model. *Nutrition Research and Practice*, 11(5), 373-380 .
19. Kukko, V., Kaipia, A., Talala, K., Taari, K., Tammela, T. L., Auvinen, A., & Murtola, T. J. (2018). Allopurinol and risk of benign prostatic hyperplasia in a Finnish population-based cohort. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 21(3), 373-378 .
20. Langan, R. C. (2019). Benign prostatic hyperplasia. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 46(2), 223-232 .

21. Lee, J. H., Kim, Y., Park, Y. W., & Lee, D.-G. (2014). Relationship between benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms and total serum testosterone level in healthy middle-aged eugonadal men. *The journal of sexual medicine*, 11(5), 1309-1315 .
22. Li, Y., Liu, J., Liu, D., Wang, Z., Zhou, Y., Yang, S., . . . Zhang, X. (2022). The Prostate-Associated Gene 4 (PAGE4) Could Play a Role in the Development of Benign Prostatic Hyperplasia under Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 7041739. doi:10.1155/2022/7041739
23. Liu, C.-C., Huang, S.-P., Li, W.-M., Wang, C.-J., Chou, Y.-H., Li, C.-C., . . . Wu, W.-J. (2007). Relationship between serum testosterone and measures of benign prostatic hyperplasia in aging men. *Urology*, 70(4), 677-680 .
24. Malling, B., Røder, M. A., Brasso, K., Forman, J., Taudorf, M., & Lönn, L. (2019). Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 29(1), 298-287. doi:10.1007/s00330-018-5564-2
25. Morgentaler, A., & Traish, A. M. (2009). Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *European urology*, 55(2), 310-321 .
26. Park, W. Y., Song, G., Park, J. Y., Ahn, K. S., Kwak, H. J., Park, J., . . . Um, J.-Y. (2022). Ellagic acid improves benign prostate hyperplasia by regulating androgen signaling and STAT3. *Cell death & disease*, 13(6), 554 .
27. Patel, D. N., Feng, T., Simon, R. M., Howard, L. E., Vidal, A. C., Moreira, D. M., . . . Freedland, S. J. (2018). PSA predicts development of incident lower urinary tract symptoms: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 21(2), 238-244. doi:10.1038/s41391-018-0044-y
28. Rastelli, G., Corona, G., Vignozzi, L., Maseroli, E., Silverii, A., Monami, M., . . . Maggi, M. (2013). Serum PSA as a predictor of testosterone deficiency. *The journal of sexual medicine*, 10(10), 2518-2528 .
29. Roehrborn, C. (2008). Pathology of benign prostatic hyperplasia. *International journal of impotence research*, 20(3), S11-S18 .
30. Roehrborn, C. G. (2005). Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Reviews in urology*, 7(Suppl 9), S3 .
31. Salisbury, B. H., Leslie, S. W., & Tadi, P. (2024). 5 α -Reductase Inhibitors. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
32. Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.
33. Schauer, I. G., & Rowley, D. R. (2011). The functional role of reactive stroma in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*, 82(4-5), 200-210 .
34. Simon, R. M., Howard, L. E., Moreira, D. M., Roehrborn, C., Vidal, A. C., Castro-Santamaria, R., & Freedland, S. J. (2016). Does prostate size predict the development of incident lower urinary tract symptoms in men with mild to no current symptoms? Results from the REDUCE trial. *European urology*, 69(5), 885-891 .
35. Sorokina, I. V., Zhukova, N. A., Meshkova, Y. V., Baev, D. S., Tolstikova, T. G., Bakarev, M. A., & Lushnikova, E. L. (2022). Modeling of Benign Prostatic Hyperplasia in Rats with a High Dose of Testosterone. *Bull Exp Biol Med*, 173(5), 680-686. doi:10.1007/s10517-022-05613-0
36. Sutcliffe, S., Grubb III, R. L., Platz, E. A., Ragard, L. R., Riley, T. L., Kazin, S. S., . . . Project, U. D. i. A. (2012). Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of benign prostatic hyperplasia-related outcomes and nocturia in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *BJU international*, 110(7), 1050-1059 .
37. Traish, A. M. (2020). Health risks associated with long-term finasteride and dutasteride use: it's time to sound the alarm. *The World Journal of Men's Health*, 38(3), 323 .
38. Van der Sluis, T. M., Vis, A. N., van Moorselaar, R. J. A., Bui, H. N., Blankenstein, M. A., Meuleman, E. J., & Heijboer, A. C. (2012). Intraprostatic testosterone and dihydrotestosterone. Part I: concentrations and methods of determination in men with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *BJU international*, 109(2), 176-182 .
39. Wen, L., Köhler, T. S., & Helo, S. (2021). A narrative review of the management of benign prostatic hyperplasia in patients undergoing penile prosthesis surgery. *Transl Androl Urol*, 10(6), 2695-2704. doi:10.21037/tau-20-1225
40. Wu, F. C., Tajar, A., Pye, S. R., Silman, A. J., Finn, J. D., O'Neill, T. W., . . . Giwercman, A. (2008) . Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and

- modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(7), 2737-2745 .
41. Xia, B. W., Zhao, S. C., Chen, Z. P., Chen, C., Liu, T. S., Yang, F., & Yan, Y. (2020). The underlying mechanism of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia and prostate volume. *Prostate*, 80(6), 481-490. doi:10.1002/pros.23962
 42. Zhang, J., Latour, C. D., Olawore, O., Pate, V., Friedlander, D. F., Stürmer, T., . . . Jensen, B. C. (2023). Cardiovascular Outcomes of α -Blockers vs 5- α Reductase Inhibitors for Benign Prostatic Hyperplasia. *JAMA Network Open*, 6(11), e2343299-e2343299 .
 43. Zheng, R.-R., Ouyang, Q.-X., Liu, Z.-Y., Li, L.-N., Yang, L., & Wang, Z.-T. (2024). Natural 5 α -reductase inhibitors in treatment of benign prostatic hyperplasia. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo Zhongyao Zazhi= China Journal of Chinese Materia Medica*, 49(4), 858-867 .