مجلة الدراسات التربوية والعلمية - كلية التربية - الجامعة العراقية
العدد الخامس والعشرون - المجلد الثاني عشر - علوم الحياة - آب 2025 م
doi.org/10.52866/esj.2023.12.25.09

تقييم الحركيات الدهنية اللبتين ، الريسستين وبعض المتغيرات الفسلجية والمناعية لدى الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد.

م.م.منتظرمحمد علوان ، أ.د.مصطفى علي عبدالرحمن ، أ.د.موسى محمود مربط
وزارة التربية / صلاح الدين جامعة سامراء جامعة الفارابي
كلية التربية - قسم علوم الحياة كلية التقنيات الطبية والصحية
Email: eduhm230102@uosamarra.edu.iq

مستخلص:

هدفت الدراسة الى تقييم بعض الحركيات الدهنية ومجموعة من المتغيرات الفسيولوجية والمناعية في امصال دم مرضى تضخم البروستات الحميد BPH وتحديد دورها المرتبط بالمرض وبالتالي قد تساهم الدراسة في تعزيز الجوانب التشخيصية والعلاجية لتضخم البروستات الحميد، وقد اجريت هذه الدراسة للفترة من شهر تشرين الثاني 2023 ولغاية شهر ايلول 2024 بالتعاون مع مستشفى بلد العام وبعض المختبرات الاهلية وتضمنت 120 رجل تراوحت اعمارهم من (35 – 78) عام وذلك بعد التشخيص من قبل الطبيب المختص حيث تم استبعاد الاشخاص الذين خضعو لأجراء عمليات رفع البروستات والاشخاص الذين تناولو مثبطات انزيم 5α reductase ، قسمت العينات التي تم الحصول عليها الى مجموعتين هي مجموعة السيطرة تضم 60 رجل من الاصحاء ومجموعة تضخم البروستات الحميد BPH وتضم 60 رجل مصاب بتضخم البروستات الحميد، تم سحب 5 مل من الدم من كل واحد منهم لاجراء الاختبارات المطلوبة والحصول على النتائج للمتغيرات المراد دراستها وهي اللبتين والريسستين ومستضد البروستات النوعي وعامل النمو الشبيه بالانسولين وانترلوكين 8 وعامل نخر الورم وهرمون DHT وهرمون الشحمون الخصوي، وقد بينت نتائج التحليل الاحصائي وجود فروقات معنوية في عدد من المتغيرات المدروسة بين المجموعات عند مستوى احتمالية ($P\leq0.01$) حيث اظهرت مجموعة تضخم البروستات الحميد معدلات اعلى وبشكل واضح في كل من مستويات الحركيات الدهنية اللبتين والريسستين وعامل النمو الشبيه بالانسولينIGF وانترلوكين 8 وعامل نخر الورمTNF و هرمون ديهيدرو تيستوستيرون DHT ومستضد البروستات النوعي PSA بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، بينت النتائج ايضا وجود انخفاض معنوي ($P\leq0.01$) في مستوى هرمون الشحمون الخصوي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، من خلال النتائج التي تم الحصول عليها نستنتج ان مرض تضخم البروستات الحميد يكون مرتبط بارتفاع مستويات اللبتين والريسستين وانترلوكين 8 وبالتالي امكانية اعتبارها علامات مهمة لتطور المرض .

الكلمات المفتاحية: الحركيات الدهنية، اللبتين، الريسستين، انترلوكين-8، تضخم البروستات الحميد، عامل النمو الشبيه بالانسولين.

Evaluation of Adipokines leptin , resistin and some physiological and immunological variables in patients with benign prostatic hyperplasia

Msc. Muntadher Mohammed Alwan[1] Prof.Dr.Mostafa Ali Abdulrahman[2] Prof.Dr.Mousa Mahmod Marbut[3]
[1]Ministry of Education, Salah al-Din. [2]University of Samarra -Education college- Biology Dept.
[3]Alfarabi University-Health and medical techniques Dept.
Email: eduhm230102@uosamarra.edu.iq

Abstract:

The study aimed to evaluate some Adipokines and a group of physiological and immunological variables in the blood serum of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and to determine their role related to the disease. Therefore, the study may contribute to enhancing the diagnostic and therapeutic aspects of BPH. This study was conducted for the period from November 2023 to September 2024 in cooperation with Balad General Hospital and some private laboratories. It included 120 men aged (35-78) years after diagnosis by a specialist physician. People who underwent prostatectomy and those who took 5α reductase inhibitors were excluded. The samples obtained were divided into two groups: the control group, which included 60 healthy men, and the benign prostatic hyperplasia (BPH) group, which included 60 men with BPH. 5 ml of blood was drawn from each of them to conduct the required tests and obtain the results for the variables to be studied, which are leptin, resistin, and. Prostate specific antigen, insulin-like growth factor, interleukin 8, tumor necrosis factor, DHT, and Testosterone hormone. The results of the statistical analysis showed significant differences in a number of studied variables between the groups at the probability level ($P\leq0.01$), as the benign prostatic hyperplasia group showed significantly higher rates in the levels of Adipokines leptin, resistin, insulin-like growth factor (IGF), interleukin 8, tumor necrosis factor (TNF), dehydrotestosterone (DHT), and prostate-specific antigen (PSA) compared to the control group. The results also showed a significant decrease ($P\leq0.01$) in the level of Testosterone compared to the control group, From the results obtained, we conclude that benign prostatic hyperplasia is associated with elevated levels of leptin, resistin, and interleukin 8, and thus they can be considered important markers of disease progression.

Key words : Adiopkines , Leptin , Resistin , IL-8 , BPH , IGF .

المقدمة :

يعد تضخم البروستاتا الحميد bengin prostatic hyperplasia من المشاكل الصحية الشائعة بين الرجال الذين تزيد أعمارهم عن 50 عامًا ومن المقدر أن 30 مليون رجل في العالم يعانون من تضخم البروستاتا الحميد (1). ويعتبر تضخم البروستات الحميد من الامراض المرتبطة بالتغيرات الهرمونية المرتبطة بالعمر ، على الاغلب مستوى هرمون التستوستيرون ينخفض مع التقدم في السن وهذا يزيد من خطر تطور BPH (2). العوامل الأخرى المرتبطة بتطور مرض BPH هي فرط انسولين الدم والسمنة ومتلازمة التمثيل الغذائي metabolic syndrome وعوامل النمو الشبيهة بالأنسولينIGF وهناك اسباب محتملة اخرى (3).

بالرغم من أنَّ اسباب حدوث المرض غير واضحة بشكل كامل الأ أنَّ الدراسات الحديثة اثبتت وجود علاقة ما بين المسارات الخاصة بمستقبلات الأندروجين Androgen receptor pathways وهذا المرض ، حيث أنَّ تناول العقاقير الخاصة بتثبيط انزيم 5α Reductase من الممكن أن تؤدي الى تقليل تطور المرض نتيجةٍ لتثبيط عملية تحول هرمون التستوستيرون الى ثُنائي هيدروتيسترون مع ذلك لا يعتبر هذا النوع من العقاقير فعالاً مع الكل وهذا يُشير الى ان هناك مسببات اخرى للمرض غير الأندروجينات (4) .

ويعتبر تضخم البروستات ايضا من الامراض النسيجية ويُعرف بأنه زيادة مفرطة في نمو الخلايا اللحمية و الخلايا الظهارية التي توجد في المنطقة الانتقاليةTransitional Zone للبروستات ويعد هذا المرض من اكثر الأمراض المُسببة لأعراض المسالك البولية السفلية Lower urinary tract symptoms والتي من الممكن ان تُرافقها أعراض الأمراض الاخرى الغير بروستاتية من اهمها امراض ضعف المثانة وتعتبر عوامل كبر السن والاصابة ببعض الأمراض المزمنة فضلاً عن عامل السمنة Obesity ونمط الحياة الغير صحي من اهم عوامل الخطورة المؤدية للأصابة بهذا المرض (5) .

بالأضافة الى دوره الأساسي في عملية الخزن وأيض الطاقة يعتبر النسيج الدهني Adipose tissue عضو افراز مهم ومن اكبر الغدد الصم في الجسم وله دور كبير في تنظيم توازن الطاقة حيث يتم التعبير عن مجموعة كبيرة من الجزيئات الفعالة بيولوجيا والتي تسمى بالحركيات الدهنية Adipokines كذلك يعتبر مكان مهم يتم التعبير فيه عن العديد من المستقبلات التي تساهم في عملية الايض المرتبطة بالحركيات الدهنية والتي تمارس عمليات Paracrine و Autocrine يتم اطلاق الحركيات الدهنية الى مجرى الدم مباشرة مما يظهر التأثيرات الأساسية للغدد الصماء (6).

تساهم هذه الجزيئات النشطة في عملية تنظيم العديد من الفعاليات الفسلجية المرضية المتنوعة مثل افراز Adipokines والالتهاب والاجهاد التأكسدي والعديد من الاضطرابات الايضية التي قد تؤدي الى ارتفاع مستويات السكر بالدم ومقاومة الانسولين وزيادة ضغط الدم ، يسهم الوصول غير المنتظم للأحماض الدهنية الى داخل الأنسجة مثل الكبد والكلى والعضلات والاعضاء الداخلية الاخرى او بينها بالتأثير بشكل مباشر على وضائف تلك الأعضاء من خلال عمل النسيج الشحمي كغدة صماء وأفرازه للحركيات الدهنية (7) .

اهداف الدراسة:

هدفت الدراسة الى تقييم مستوى عدد من الحركيات الدهنية والمتغيرات الفسلجية والمناعية لدى الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد

المواد وطرائق العمل :

تم جمع العينات بالتعاون مع مستشفى بلد العام وبعض المختبرات الاهلية بعد اجراء التشخيص بواسطة طبيب مختص حيث بلغ العدد 120 رجل تراوحت اعمارهم من 45 عام الى 78 عام وقد استبعد الاشخاص الذين اجرو عمليات رفع البروستات والاشخاص الذين تناولو مثبطات انزيم 5α- reductase وذلك لأن مستويات المتغيرات التي سوف يتم دراستها لديهم تكون غير حقيقية ،وقد تم تقسيم العينات الى مجموعتين هي مجموعة المرضى المصابين بتضخم البروستات الحميد BPH وعددهم 60 رجل ومجموعة الاصحاء وعددهم 60 رجل تم بعد ذلك اجراء الاختبارات اللازمة عليهم .

الاختبارات The tests

تقدير تركيز مستضد البروستات النوعي PSA

اساسيات العمل: Principle

استخدمت في الفحص عدة التحليل الجاهزة من شركة Agappe diagnostics السويسرية وقد تم استخدام مبداء عمل طريقة شطيرة المقايسة المناعية Sandwich لغرض تقدير تركيز المُستضد البروستاتي النوعي ، وهيَّ واحدة من اهم طرق تقنية الأليزا Enzyme Linked Immuno absorbent Assay – ELISA وهيَ عبارة عن طريقة مناعية – أنزيمية تتضمن الكشف عن المستضد Antigen أو الانتجين المتواجد في مصل الدم باستخدام أجسام مُضادة تطلى بها حُفر او ابار صفيحة القياس بعد عملية حدوث تفاعل المستضدات الموجودة في مصل الدم مع الأجسام المُضادة الموجودة في الحفر ثم يتم أضافة الأجسام المُضادة المُعّلمة بالأنزيم حيث تتكون الشطيرة وبعد ذلك يتم أضافة المادة الأساس المناسبة للأنزيم حيث يظهر محلول ملون يتم قياس امتصاصيته بعد عملية أيقاف التفاعل عن طريق اضافة محلول الأيقاف (Agappe diagnostics,2024)

تقدير تراكيز الحركيات الدهنية في مصل الدم Determination of serum adipocytokines concentration :

تقدير تركيز اللبتين في مصل الدم Determination of serum Leptin concentration

مبدأ الاختبار Test principle

استخدمت في الفحص عدة التحليل الجاهزة المصنعة من قبل شركة Cloud-Clone Corp الامريكية، حيث تم طلاء الصفيحة الدقيقة المتوفرة في هذه المجموعة مسبقا بالاجسام المضادة الخاصة باللبتين، ثم تضاف اليها المحاليل القياسية و العينات إلى آبار الصفائح الدقيقة المناسبة ثم يضاف جسم مضاد مقترن بالبيوتين خاص باللبتين، بعد ذلك يضاف Avidin المترافق إلى بيروكسيديز الفجل (HRP) إلى كل بئر في الصفيحة الدقيقة ويتم بعدها التحضين بعد إضافة محلول الركيزة TMB ، فقط تلك الآبار التي تحتوي على اللبتين والأجسام المضادة المترافقة بالبيوتين و Avidin المترافق بالإنزيم ستظهر تغيرا في اللون ينتهي تفاعل الإنزيم والركيزة بإضافة محلول حمض الكبريتيك (محلول الايقاف) ويتم قياس تغير اللون طيفيا عند طول

موجي 450 نانومتر ± 10 نانومتر، ثم يتم بعد ذلك تحديد تركيز اللبتين في العينات من خلال مقارنة OD للعينات بالمنحنى القياسي (Cloud-Clone Corp,2024).

تقدير تركيز هرمون الريسستين في مصل الدم Determination of serum Resistin concentration:

مبدأ الاختبار Test principle

استخدمت في الفحص عدة التحليل الجاهزة من شركة Cloud-Cloneالامريكية حيث تتشابه فيها طريقة قياس تركيز هرمون الريسستين مع طريقة قياس هرمون اللبتين الا ان الحفر في الصفيحة تطلى بالاجسام المضادة وحيدة النسيلة الخاصة بالريسستين مستخلصة من الفئران او الارانب (Cloud-Clone Corp,2024).

تقدير تركيز انترلوكين 8 في مصل الدم Determination of serum IL-8 concentration :

مبدأ الاختبار Test principle

استخدمت في الفحص عدة التحليل الجاهزة من شركة Cloud-Clone الامريكية تم طلاء الصفيحة الدقيقة المستخدمة في هذه المجموعة مسبقا بالاجسام المضادة الخاصة ب IL8، ثم تم اضافة المحاليل القياسية و العينات إلى آبار الصفائح الدقيقة المناسبة ثم يضاف جسم مضاد مقترن بالبيوتين خاص ب IL8، بعد ذلك يضاف اليها Avidin المترافق إلى بيروكسيديز الفجل (HRP) إلى كل بئر في الصفيحة الدقيقة ويتم تحضينه بعد إضافة محلول ركيزة TMB ، فقط تلك الآبار التي تحتوي على IL8 والجسم المضاد المترافق بالبيوتين و Avidin المترافق بالإنزيم ستظهر تغيرا في اللون، ينتهي تفاعل الإنزيم والركيزة بإضافة محلول الايقاف (حمض الكبريتيك) ويتم قياس تغير اللون طيفيا عند طول موجي 450 نانومتر ± 10 نانومتر، ثم يتم تحديد تركيز IL8 في العينات من خلال مقارنة OD للعينات بالمنحنى القياسي الموجود(-Cloud-Clone Corp,2024).

تقدير تركيز عامل نخر الورم TNF **في مصل الدم** Determination of serum Tumor necrosis factour concentration :

مبدأ الاختبار Test principle

استخدمت في الفحص عدة التحليل الجاهزة من شركة Cloud-Cloneالامريكية حيث تتشابه فيها طريقة قياس تركيز عامل نخر الورم مع طريقة قياس انترلوكين 8 الا ان الحفر في الصفيحة تطلى بالاجسام المضادة وحيدة النسيلة الخاصة بعامل نخر الورم مستخلصة من الفئران او الارانب (Cloud-Clone Corp,2024).

تقدير تركيز عامل النمو الشبيه بالانسولين في مصل الدم Determination of serum IGF concentration :

مبدأ العمل Test principle

تم طلاء الصفيحة الدقيقة الموجودة ضمن هذه المجموعة مسبقا بالاجسام المضادة الخاصة ب IGF، ثم بعدها تضاف اليها المحاليل القياسية و العينات إلى آلابار او الحفر في الصفائح الدقيقة المناسبة بعدها يضاف محلول حاوي على جسم مضاد مقترن بالبيوتين خاص ب IGF، بعد ذلك يضاف Avidin المرافق إلى بيروكسيديز الفجل (HRP) إلى كل حفرة في الصفيحة الدقيقة ويتم تحضينه، بعد ذلك يتم إضافة محلول الركيزة TMB ، فقط تلك الآبار التي تحتوي على IGF والجسم المضاد المترافق بالبيوتين و Avidin المترافق بالإنزيم ستظهر فيها تغيرا في اللون، ينتهي تفاعل الإنزيم والركيزة

بإضافة محلول الايقاف (حمض الكبريتيك) ويتم بعدها قياس تغير اللون طيفيا عند طول موجي 450 نانومتر ± 10 نانومتر، ثم يتم تحديد تركيز IGF في العينات من خلال مقارنة OD للعينات بالمنحنى القياسي الموجود (Cloud-Clone Corp,2024).

تقدير تركيز هرمون الشحمون الخصوي في مصل الدم Determination of serum testosterone concentration

مبدأ العمل Test principle

استخدمت في الفحص عدة التحليل الجاهزة من شركة Demeditec الالمانية حيث يستخدم هذا الفحص تقنية المعايرة المناعية لإنزيم التثبيط التنافسيELISA ، تم طلاء اجسام مضادة خاصة بالتستوستيرون مسبقا على الحفر في الصفيحة الدقيقة، يتم إطلاق تفاعل تثبيط تنافسي بين البيوتين المسمى التستوستيرون والتستوستيرون غير المسمى الموجود في (المحاليل القياسية والعينات) مع الجسم المضاد المطلي مسبقا الخاص بالتستوستيرون، بعد التحضين يتم غسل المرافق غير المنضم، بعد ذلك يضاف avidin المترافق إلى بيروكسيديز الفجل (HRP) إلى كل بئر في الصفيحة المجهرية ويتم تحضينه، كمية HRP المرتبط يتناسب عكسيا مع تركيز هرمون التستوستيرون في العينة، بعد إضافة محلول الركيزة ، تتناسب شدة اللون المتكون عكسيا مع تركيز هرمون التستوستيرون في العينة عند القياس على الطول الموجي 450 نانومتر (Demed-itec Diagnostics GmbH, 2024).

تقدير تركيز هرمون 5α dihydro testosterone **في مصل الدم** Determination of serum 5α DHT hormone concentration

مبدأ العمل The Principle

تشبه عملية قياس تركيز هورمون 5α- DHT من حيث الخطوات المتبعة مع مبدا عملية قياس هورمون Testosterone من حيث عملية الارتباط التنافسي Competitive Binding ما عدا أن الابار في الصفيحة تغطى بألاجسام المضادة لهورمون DHT متعدد النسيلة Polyclonal المأخوذة من الفئران أو الأرانب، حيث تتفاعل هذه الاجسام المضادة مع اماكن محددة من جزيئات الهورمون Epitopes في العينة والذي يقوم بالتنافس في فترة التحضين الأولى مع الانزيم المرتبط Enzyme Conjugate بهورمون DHT المرتبط مع انزيم بيروكسديز الفجل الحار Horseradish Peroxidase (HRP) وذلك لغرض الارتباط بالأجسام المضادة التي تغلف الحفر حيث يتم التخلص من كافة المواد الغير متفاعلة بعملية الغسيل ويتم بعد ذلك إضافة محلول المادة الأساس Substrate Solution, ثم يتم ايقاف التفاعل الانزيمي عن طريق إضافة محلول إيقاف التفاعل ليتم بعد ذلك قياس الكثافة البصرية Op-tical Density على الطول الموجي 450nm وتتناسب الشدة اللونية بشكل عكسي مع التركيز (Demed-itec Diagnostics GmbH, 2024).

التحليل الاحصائي:

تم تحليل النتائج احصائيا بواسطة تطبيق البرنامج (Minitab Ver17) وحسب اختبار تحليل التباين (Anova) وتم مقارنة المتوسطات الحسابية وفق اختبار دنكن متعدد الحدود Duncuns multi-ple range وبمستوى احتمالية $P \leq 0.01$.

النتائج والمناقشة :

1- تقدير مستوى مستضد البروستات النوعي (PSA) Estimate Level of Prostatic specific antigen

تم قياس مستويات مستضد البروستات النوعي في مصل الدم للمجاميع قيد الدراسة (مجموعة السيطرة ، مجموعة المرضى) وقد وجد ان المتوسط ± الانحراف المعياري لمستوى مستضد البروستات النوعي في مصل دم مرضى تضخم البروستات الحميد هو 8.225±1.002 نانو غرام/ مل وفي الاشخاص الاصحاء هو 1.614±0.816 نانو غرام / مل وهي مجموعة السيطرة وكما في الجدول (1).

وقد بينت النتائج التي تم الحصول عليها لتقدير تركيز مستوى مستضد البروستات النوعي في مصل الدم للمجاميع المدروسة والمقاس بوحدات النانوغرام / مل وجود ارتفاع معنوي ($P\leq0.01$) في مستوى مستضد البروستات النوعي PSA بالنسبة لمجموعة تضخم البروستات الحميد BPH بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

جدول (1) تقدير مستوى المُستضد النوعي البروستاتي وعامل النمو الشبيه بالانسولين في مجاميع تضخم البروستات والسيطرة

Groups	PSA(ng/ml)	IGF(ng/ml)
Control Mean±SD n=60	1.614±0.816 b	0.3340±0.0914 b
BPH group Mean±SD n=60	8.225±1.002 a	2.7470±0.7930 a

- **الحروف المتشابهة تعني عدم وجود فروق معنوية عند مستوى $P\leq0.01$**
- **الحروف المختلفة تعني وجود فروق معنوية عند مستوى $P\leq0.01$**

يعتبر مستضد البروستات النوعيPSA من اهم العلامات التشخيصية المعتمدة لغرض تشخيص مرض سرطان البروستات والتفريق بينه وبين مرض تضخم البروستات الحميدBPH ، وبالرغم من وجود عدد كبير من الوسائل التشخيصية في الوقت الحالي الأ أنَّ PSA لايزال يعتبر مؤشراً مهما للتشخيص(8) .

وقد اشار Slawin وجماعته (9) الى ان PSA مهم كعلامة للمساعدة في التمييز بين الرجال المصابين بتضخم البروستات الحميد (BPH) وأولئك المصابين بسرطان البروستات وذلك عندما يكون مستوى مستضد البروستات النوعي في نطاق 4 نانوغرام/ مل إلى 10 نانوغرام/ مل حيث ان مستويات PSA عندما تكون ضمن هذا النطاق فعلى الاغلب فان الشخص يكون مصاب بتضخم البروستات الحميد وهذا ما يتفق مع النتائج المشار اليها في الجدول (1) أنّ ارتفاع مستويات المستضد النوعي البروستاتي PSA في الدم ترتبط بشكل اساسي بالزيادة الحاصلة في حجم غدة البروستات وحدوث ضرر في انسجة الغدة الناجم عن الأصابة بأمراض البروستات كسرطان البروستات Pca وتضخم البروستات الحميد BPH وهذا ما أشار

اليه Abdulateef (10) في دراسته التي شملت حوالي 275 من الذكور العراقيين حيث بينت الدراسة ان ارتفاع مستويات PSA في الدم يكون مرتبط بأعراض تضخم البروستات الحميد، ولاتتفق نتائج دراستنا في مجموعة تضخم البروستات مع ما جاء به حميد (11) حيث اشار الى عدم وجود فروق معنوية في مستوى مستضد البروستات النوعي PSA بين مجموعة التضخم الحميدBPH ومجموعة السيطرة.

2- تقدير مستوى عامل النمو الشبيه بالانسولين في مصل الدم-Estimate Level of IGF in blood serum

تم قياس مستويات تركيز عامل النمو الشبيه بالانسولين IGF في مصل الدم لكل من (مجموعة المرضى ومجموعة الاصحاء) حيث بينت النتائج التي تم الحصول عليها ان المتوسط ± الانحراف المعياري في مصل دم الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد BPH هي 0.7930±2.7470 ng/ml والمتوسط ± الانحراف المعياري في مصل دم الاشخاص الاصحاء (مجموعة السيطرة) هوng/ml 0.0914±0.3340 وكما في الجدول (1).

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها لمستويات IGF في مصل الدم للمجاميع قيد الدراسة والمقاس بوحدات ng/ml وجود ارتفاع معنوي لمستوى IGF في مصل الدم للاشخاص التابعين لمجموعة تضخم البروستات الحميد BPH بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وعند مستوى معنوية ($P\leq0.01$).

يرتبط IGF بشكل كبير بمرض تضخم البروستات الحميد وذلك من خلال مجموعة من التأثيرات التي يمارسها على الخلايا منها تحفيز نمو وانقسام الخلايا وكذلك تثبيط عملية الموت المبرمج للخلايا Apoptosis مما يؤدي الى زيادة حجم الغدة، كذلك اثبتت الدراسات وجود دور هرموني مشترك بين هرمون DHT وهرمون IGF في عملية تعزيز نمو البروستات حيث وجد ان هناك ارتفاع في مستوياتهما لدى الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد مقارنة بالاشخاص الاصحاء وهذا ما تم الأشارة اليه من قبل Sreenivasulu وجماعته (12) وهو ما يتفق مع نتائج دراستنا، اشارت الابحاث ايضا الى ان هرمون النمو الشبيه بالانسولين له دور فعال في تعزيز عملية تدفق الدم الى البروستات من خلال التأثير على الاوعية الدموية وتعزيزها مما يوفر بيئة مؤاتية لتعزيز نمو الانسجة وبالتالي حدوث تضخم في الغدة (13). على الرغم من ذلك فأن IGF لا يمكن ان يعتبر السبب الاساسي لحدوث الاصابة بمرض تضخم البروستات الحميد بل ان هناك اسباب اخرى عديدة ولكن امكانية التحكم في مستوياته قد تساعد في تقليل خطر الاصابة بالمرض.

تقدير مستوى الحركيات الدهنية (اللبتين، الريسستين) في مصل الدم -Estimate level of adipokines in blood serum

تم قياس مستوى الحركيات الدهنية اللبتين والريسستين في مصل الدم للمجاميع المدروسة (مجموعة المرضى و مجموعة الاصحاء) وكانت المتوسطات ± الانحرافات المعيارية للحركيات الدهنية المدروسة كما في الجدول(2).

الجدول(2) تقدير مستوى الحركيات الدهنية (اللبتين ، الريسستين) في مجاميع مرضى تضخم البروستات والسيطرة.

Groups	Leptin ng/ml	Resistin ng/ml
Control mean±SD n=60	0.3283±0.8770 b	2.153±14.34 b
BPH mean±SD n=60	1.8611±4.2490 a	12.74±101.02 a

- **الحروف المتشابهة تعني عدم وجود فروق معنوية عند مستوى P≤0.10**
- **الحروف المختلفة تعني وجود فروق معنوية عند مستوى P≤0.10**

1- تقدير مستوى اللبتين في مصل الدم

Estimate level of Leptin in blood serum

تم قياس تركيز اللبتين في مصل الدم للمجاميع قيد الدراسة (مجموعة المرضى ، مجموعة الاصحاء) وقد تبين ان المتوسط ± الانحراف المعياري لتركيز اللبتين في مصل الدم لمجموعة المرضى المصابين بتضخم البروستات الحميد BPH والمقاس بوحدات النانو غرام/ مل وكما في الجدول (2) هو 1.8611±4.2490 وتبين ان المتوسط ± الانحراف المعياري لتركيز اللبتين في مصل دم الاشخاص الاصحاء واللذين يمثلون مجموعة السيطرة والمقاس بوحدات النانو غرام / مل هو 0.3283±0.8770.

بينت النتائج التي تم الحصول عليها وجود ارتفاع عالي المعنوية (P≤0.01) في مستوى اللبتين بالنسبة لمجموعة تضخم البروستات الحميد بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

بسبب مستقبلاته المنتشرة في خلايا البروستات يُظهِر اللبتين قدرة كبيرة على تحفيز تكاثر الخلايا السدوية البروستاتية والتي لها دورًا حاسمً في عملية توفير الدعم البنيوي والوظيفي لغدة البروستات، فضلاً عن تحفيز تقلص خلايا العضلات الملساء المشاركة في عملية التحكم في التبول حيث تشير الابحاث إلى أن اللبتين يمارس تأثيره من خلال مسار إشارات مشترك يحفز كل من تكاثر الخلايا وتقلصها داخل غدة البروستات ونظرًا لعوامل الخطر المشتركة للسمنة والالتهاب التي تشترك فيها تضخم البروستاتا الحميد ومتلازمة التمثيل الغذائي فإن استهداف نشاط اللبتين قد يؤدي إلى تأثيرات مفيدة في إدارة كلتا الحالتين ، وعلاوة على ذلك في الذكور الذين يعانون من زيادة الوزن يمكن أن يعمل اللبتين كعلامة حيوية محتملة لتضخم البروستاتا الحميد، ومن الممكن تطوير مثبطات دوائية تستهدف إشارات اللبتين كنهج علاجي جديد لعلاج تضخم البروستاتا الحميد (14) .

تكشف نتائج الدراسات أن اللبتين يحفز عملية تكاثر خلايا أنسجة البروستاتا ويساعد في تعزيز انقباض خلايا العضلات الملساء للبروستات في المختبر وكلا العاملين يشاركان في متلازمة التمثيل الغذائي المرتبطة بتضخم البروستاتا الحميد قد تؤدي هذه الآليات إلى زيادة حجم البروستاتا وتضيق مجرى البول مما يؤدي إلى تضخم البروستاتا الحميدBPH وضهور أعراض المسالك البولية السفلية(15) .

تشير النتائج التي حصلنا عليها على ان مستوى اللبتين في مجموعة الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد قد ارتفع معنويا (P≤0.01)

بالمقارنة مع مجموعة الاصحاء وهذا يتفق مع النتائج التي حصل عليها Wang وجماعته (16) ، في دراسة اخرى اجريت على مجموعة من الفئران المصابة بتضخم البروستات الحميد المستحث عن طريق الحقن بهرمون 5α DHT وجد ان تقليل مستويات اللبتين يؤدي الى حدوث تثبيط واضح لعملية تضخم البروستات وخاصة الانسجة العضلية الملساء بينما المستويات العالية من اللبتين تعزز من عملية تحول الانسجة العضلية للبروستات الى حالة التضخم المرضية (17) وهذا يتفق مع النتائج التي حصلنا عليها في دراستنا الحالية.

2- تقدير مستوى الريسستين في مصل الدم

Estimate level of resistin in blood serum

تم قياس مستوى الريسستين في مصل الدم للمجاميع قيد الدراسة (مجموعة المرضى ، مجموعة الاصحاء) كما في الجدول (2) حيث وجد ان المتوسط ± الانحراف المعياري لتركيز الريسستين في مصل دم الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد مقاسا بوحدات النانوغرام/ مل هو 101.02±12.74 ووجد ان المتوسط ± الانحراف المعياري لتركيز الريسستين في مصل دم الاشخاص الاصحاء (مجموعة السيطرة) مقاسا بوحدات النانوغرام/ مل هو 14.34±2.153

بينت النتائج التي تم الحصول عليها من خلال دراستنا الحالية وجود ارتفاع عالي المعنوية ($P<0.01$) في تركيز الريسستين بالنسبة لمجموعة المرضى المصابين بتضخم البروستات الحميدBPH بالمقارنة مع مجموعة الاصحاء (مجموعة السيطرة) .

يرتبط الريسستين بتطور الحالة الالتهابية في الجسم بسبب علاقته المباشرة بمقاومة الانسولين وامراض القلب والشرايين بالاضافة الى دوره المحتمل في مجموعة من الامراض السرطانية مثل سرطان الثدي، اثبتت الدراسات وجود علاقة بين تضخم البروستات الحميد وسرطان البروستات وارتفاع مستوى الريسستين في مصل الدم حيث ان ارتفاع مستوى الريسستين يعتبر من العوامل المهمة المتسببة بزيادة مستويات الجذور الحرة والتسبب بالاجهاد التاكسدي Oxidative stress وكذلك بسبب تأثيره المباشر على بطانة الاوعية الدموية والتسبب في تضرر بنيتها الهيكلية مما يسبب حدوث تصلب في الشرايين وبالتالي قلة وصول الدم الى الانسجة ومنها انسجة البروستات والتسبب في ضعف التروية وهو ما يؤدي الى الضرر في الخلايا نتيجة التحول الى مسار لاهوائي وتكوين الجذور الحرة واحتمال نشوء الطفرات وبالتالي الاصابة بتضخم البروستات الحميد وهو ما يتفق مع نتائج دراستنا (18) .

اثبتت الدراسات الحديثة وجود علاقة مباشرة بين الحالة الالتهابية التي يسببها ارتفاع مستويات الريسستين في الدم والتغيرات النسيجية التي تصيب غدة البروستات مما يؤدي الى الاصابة بتضخم البروستات حيث ان الريسستين له دور مباشر في رفع مستويات العديد من السايتوكينات الالتهابية مثل Tnf و IL1 والتي تؤثر على الاشارات الخلوية وبالتالي حدوث خلل في دورة حياة الخلية وعملية الموت المبرمج للخلية Apoptosis حيث يحفز ذلك بقاء الخلايا وزيادة اعدادها ونموها بشكل غير هادف وبالتالي الاصابة بتضخم البروستات الحميد (19) .

تقدير مستوى المتغيرات المناعية في مصل الدم (انترلوكين 8 ، عامل نخر الورم) Estimate level of immune variables (IL8 , TNF) in blood serum

تم قياس المتغيرات المناعية TNFα , IL-8 في مصل الدم للمجاميع المدروسة (مجموعة المرضى، مجموعة الاصحاء) وكانت المتوسطات ± الانحرافات المعيارية لها كما في الجدول (3).

الجدول (3) تقدير مستوى TNFα , IL-8 في مجاميع تضخم البروستات والسيطرة

Groups	IL-8 pg\ml	TNFα pg\ml
Control Mean±SD n=60	53.42±13.96 b	71.54±15.51 b
BPH group Mean±SD n=60	190.41±43.65 a	486.20±76.51 a

- **الحروف المتشابهة تعني عدم وجود فروق معنوية P≥0.10**
- **الحروف المختلفة تعني وجود فروق معنوية P≥0.10**

1- تقدير مستوى IL-8 في مصل الدم

Estimate level of IL-8 in blood serum

بينت النتائج التي تم الحصول عليها لتركيز IL-8 في مصل الدم للمجاميع المدروسة ان المتوسط ± الانحراف المعياري لتركيز انترلوكين 8 في مصل الدم لمجموعة المرضى المصابين بتضخم البروستات الحميد BPH مقاسا بوحدات البيكوغرام/ مل هو 190.41±43.65 والمتوسط ± الانحراف المعياري لتركيز انترلوكين 8 في مصل دم الاشخاص الاصحاء (مجموعة السيطرة) مقاسا بوحدات البيكوغرام/ مل هو 53.42±13.96 .

اظهرت النتائج التي تم الحصول عليها وجود ارتفاع عالي المعنوية (P≤0.01) في مستوى IL-8 في مصل دم مجموعة المرضى المصابين بتضخم البروستات الحميدBPH بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.

يعتبر IL-8 من العوامل المحفزة للالتهاب حيث يعمل على جذب الخلايا الالتهابية الى النسيج مما يؤدي الى تفاقم الالتهاب، وفي مرضى تضخم البروستات الحميد BPH اثبتت الدراسات وجود مستويات عالية من IL-8 في انسجة البروستات بالمقارنة مع الاشخاص الاصحاء وهذا ما يسبب زيادة البيئة الالتهابية وتفاقم الالتهاب في انسجة البروستات حيث يؤدي ذلك الى تحفيز نمو خلايا البروستات وزيادة حجمها وقد اشارت الدراسات إلى أن IL8 ليس مجرد علامة لتشخيص الالتهاب بل قد يكون عنصرا اساسيا في آلية تطور تضخم البروستاتا الحميد من خلال عملية تعزيز الاستجابة الالتهابية التي تُحفّز نمو الخلايا البروستاتية وتُعتبر هذه النتائج خطوة مهمة نحو تحديد أهداف علاجية محتملة لتحسين إدارة أعراض المرض، كذلك وجد ان مستويات IL-8 المرتفعة داخل انسجة البروستات ممكن ان يتداخل مع الاشارات الخلوية لخلايا البروستات مما قد يؤدي الى تحفيز انقسام الخلايا وزيادة اعدادها (20) .

تتفق نتائج دراستنا مع ما جاء في دراسة اجراها Smith واخرون (21) على مجموعة من الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد ومجموعة من

الاصحاء وجد ان من بين الكيموكينات الالتهابية ومستقبلات الكيموكينات التسعة عشر التي اجرى دراسته عليها كانت مستويات IL-8 ومستقبلاتها CXCR1، CXCR2، وكذلك CXCR7 وهو مستقبل لـ CXCL12وجد انها مرتفعة بمقدار 5 إلى 25 ضعفًا في ألانسجة المصابة بتضخم البروستات الحميد عند مقارنتها بأنسجة بروستات الاشخاص الاصحاء

2- تقدير مستوى عامل نخر الورم (TNFα) في مصل الدم Estimate level of Tumor necrosis factor (TNF) in blood serum

بينت النتائج التي تم الحصول عليها لتركيز TNFα في مصل الدم للمجاميع المدروسة)مجموعة المرضى، مجموعة السيطرة) وكما في الجدول (3) ان المتوسط ± الانحراف المعياري لتركيز TNF في مصل دم المرضى المصابين بتضخم البروستات الحميد مقاسا بوحدات البيكوغرام/ مل هو 76.51±486.20 والمتوسط ± الانحراف المعياري لتركيز TNF في مصل دم الاشخاص الاصحاء مقاسا بوحدات البيكوغرام/ مل هو 15.51±71.54.

بينت النتائج التي تم الحصول عليها وجود ارتفاع عالي المعنوية ($P\leq0.01$) في تركيز TNF بالنسبة للاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.

لقد اضهرت النتائج التي حصلنا عليها وجود ارتفاع معنوي في مستوى TNF في مصل دم الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد BPH بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وذلك ممكن ان يعزى الى عدة اسباب منها الالتهاب المزمن والطويل الامد الذي يصيب انسجة البروستات والذي قد يحفز الخلايا المناعية على ان تقوم بافراز كميات كبيرة من TNF وهذا يؤدي الى استمرار الحالة الالتهابية (22) بالاضافة الى ذلك يوجد اسباب اخرى ممكن ان تسبب ارتفاع في مستوى TNF مثل الاضطرابات المحتملة في توازن الهرمونات وخاصة العلاقة بين هرمون الإستروجين وهرمون التستوستيرون، حيث ان ارتفاع مستوى الاستروجين وانخفاض مستوى التستوستيرون قد يكون له دورا مهما في تحفيز مسارات الالتهاب وبالتالي وزيادة إنتاج TNF في مرضى تضخم البروستات (23) .

هناك ايضا عامل اخر مهم قد يسبب زيادة الالتهاب وارتفاع مستوى TNF هو عملية الاجهاد التأكسدي حيث ان تراكم الجذور الحرة في الانسجة المصابة بالضرر بشكل مستمر قد يؤدي الى عملية تنشيط مسارات التهابية وهذا ما قد يسبب زيادة انتاج TNF بالاضافة الى نمط الحياة والاضطرابات الايضية والسمنة جميع هذه العوامل قد تؤدي الى خلق بيئة جهاز مناعي اكثر نشاطا وبالتالي ارتفاع مستويات TNF لدى مرضى البروستات (24) .

اتفقت النتائج التي حصلنا عليها مع ما اشار اليه Vickman وجماعته (25) في دراسته المناعية حول مرض تضخم البروستات والتي ذكر فيها وجود ارتفاع معنوي في مستوى TNF بالنسبة للمرضى بالمقارنة مع الاصحاء .

تقدير مستوى بعض الهرمونات الجنسية في مصل الدم Estimate level of some sex hormones in blood serum

تم قياس مستوى بعض الهرمونات الجنسية في مصل الدم للمجاميع المدروسة (مجاميع المرضى ، مجموعة الاصحاء) وكانت المتوسطات ± الانحرافات المعيارية للمتغيرات المدروسة كما في الجدول (4) .

جدول (4) تقدير مستوى بعض الهرمونات الجنسية في مجاميع تضخم البروستات والسيطرة

Groups	Testosterone pg/ml	5α DHT pg/ml
Control Group mean±SD n=60	24.713±4.180 a	5.076±1.520 b
BPH Group mean±SD n=60	183.53±59.4 b	862.60±99.7 a

- **الحروف المتشابهة تعني عدم وجود فروق معنوية** $P\leq0.01$
- **الحروف المختلفة تعني وجود فروق معنوية** $P\leq0.01$

1- تقدير مستوى هرمون التستوستيرون في مصل الدم Estimate Level of Testosterone in blood serum

بينت النتائج التي تم الحصول عليها لمستويات هرمون التستوستيرون في مصل الدم ان المتوسط ± الانحراف المعياري لهرمون التستوستيرون في مصل دم الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميدBPH هو 5.076±1.520 pg/ml والمتوسط ± الانحراف المعياري لهرمون التستوستيرون في مصل دم الاشخاص الاصحاء (مجموعة السيطرة) هو/pg ml 24.713±4.180 .

تبين لنا من خلال الجدول (4) والذي يوضح مستويات هرمون التستوستيرون في مصل الدم للمجاميع المدروسة(مجموعة المرضى ، مجموعة السيطرة) وجود ارتفاع معنوي ($P\leq0.01$) في مستوى هرمون التستوستيرون بالنسبة لمجموعة الاشخاص الاصحاء (مجموعة السيطرة) بالمقارنة مع مجموعة الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد BPH .

يحدث انخفاض في مستويات التستوستيرون مع التقدم في العمر مما قد يؤدي الى مجموعة من الاضطرابات واهمها اضطرابات غدة البروستات حيث اشار Rastrelli وجماعته (26) الى ان انخفاض مستوى التستوستيرون وارتفاع مستوى الاستروجين من العوامل الاساسية لحدوث تضخم البروستات في الرجال عند التقدم في العمر وهذا يتفق مع النتائج التي حصلنا عليها، كذلك اشار Bass وجماعته (27) انه خلافًا للاعتقاد السائد سابقًا بأن نمو انسجة البروستاتا يتناسب بشكل طردي مع مستويات هرمون التستوستيرون أشارت أبحاث حديثة إلى أن نقص هرمون التستوستيرون قد يكون عامل خطر لأعراض المسالك البولية السفلية LUTS وتضخم البروستاتا الحميد BPH وقد اتفقت نتائج دراستنا مع ماجاء في هذا البحث ، اثبتت دراسات اخرى ان هرمون التستوستيرون لايعتبر العامل الاساسي المحفز لتضخم البروستات بل ان هرمون DHT وهو الشكل النشط من التستوستيرون والذي يتم تكوينه في انسجة البروستات بالاعتماد على انزيم 5α reductase يعتبر المحفز الاساسي لتضخم البروستات، وعلى الرغم من حصول انخفاض في مستويات التستوستيرون مع التقدم في العمر فإن التوازن الهرموني العام للجسم يتغير مما قد يؤدي إلى زيادة نشاط أو حساسية غدة البروستات لعوامل مثل DHT والعوامل الإستروجينية (28) . لم تتفق النتائج التي حصلنا عليها مع ما جاء به Duarsa وجماعته (29) في دراسته التي اجراها على مجموعة

من المرضى المصابين بتضخم البروستات الحميد حيث وجد ان ارتفاع مستويات التستوستيرون و psa ارتبطت ايجابيا بخطر الاصابة بتضخم البروستات الحميد.

2- تقدير مستوى هرمون ديهيدروتستوستيرون في مصل الدم Estimate Level of DHT in blood serum

بينت النتائج التي تم الحصول عليها لمستويات DHT في مصل الدم ان المعدل ± الانحراف المعياري لمستوى DHT في مصل دم الاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد هو 862.60±99.7 pg/ml وان المعدل ± الانحراف المعياري لمستوى DHT في مصل دم الاشخاص الاصحاء (مجموعة السيطرة) هو183.53±59.4 pg/ml وكما في الجدول (4) .

اوضحت النتائج التي حصلنا عليها ايضا وجود ارتفاع معنوي ($P\leq0.01$) في مستوى هرمون DHT في مصل الدم بالنسبة للاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد BPH بالمقارنة مع مجموعة الاصحاء (مجموعة السيطرة) .

بالتوافق مع دوره الاساسي في الحفاظ على التوازن الموجود بين تكاثر الخلايا وموتها في غدة البروستاتا الطبيعية، يلعب هرمون DHT ايضا دورًا مهمًا في عملية تطور تضخم البروستاتا الحميد أي تضخم البروستاتا المرضيBPH الناجم عن الزيادة في اعداد الخلايا الناتجة عن كل من فرط تنسج الخلايا وانخفاض موت الخلايا المبرمجApoptosis ، وعلى الرغم من أن دور DHT في تضخم البروستاتا الحميد قد تم تعريفه مؤخرًا ، فقد تم تقدير أهمية الأندروجينات سابقا بشكل اساسي في تطور تضخم البروستاتا الحميد (30) .

بينت النتائج التي تم الحصول عليها على وجود ارتفاع معنوي في مستوى هرمون DHT بالنسبة للاشخاص المصابين بتضخم البروستات الحميد BPH بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وهذه النتائج تتفق مع ما اشار اليه Ho& Habib (31) في دراستهما والتي تنص على ان ارتفاع مستوى الاندروجينات يعتبر من اهم مسببات زيادة حجم غدة البروستات ، اضاف ايضا Bartsch وجماعته (32) ان دور الاندروجين DHT والشيخوخة هي من العوامل الاساسية في عملية فرط تنسج غدة البروستات واشارت الدراسة ايضا ان انزيم 5α Reductase يوجد بنوعين النوع الاول تفرزه الانسجة الدهنية في كل انحاء الجسم والنوع الثاني تفرزه انسجة البروستات وهو المسؤول عن تحويل التستوستيرون الى DHT .

الاستنتاجات :

مرض تضخم البروستات الحميد من الامراض الشائعة والمنتشرة بين فئات الرجال الاكبر سناً ويسبب هذا المرض العديد من المشاكل والاضطرابات لديهم مما يؤثر على نوعية حياتهم ، اكتشف العلماء مجموعة من الاسباب التي قد تكون وراء هذا المرض ولكن السبب الحقيقي للمرض غير واضح لحد الان ، من بين الاسباب التي قد يكون لها دور مهم في هذا المرض هي حدوث المتلازمة الايضية metabolic syndrome والتي تتمثل بزيادة الوزن و فرط الدهون في الدم ومقاومة الانسولين وامراض القلب والشرايين ، يلعب النسيج الدهني دورا مهما في عملية افراز العديد من الحركيات الدهنية بالاضافة الى دوره في تخزين الدهون ومن هذه الحركيات الدهنية اللبتين والريسستين والتي

تبين من خلال دراستنا ان ارتفاع مستوياتها في الدم لها دور مهم في عملية تحفيز الالتهاب ومقاومة الانسولين والمساهمة في تحفيز انسجة البروستات على عملية فرط التنسج الحميد وبالتالي فان التحكم بمستوياتها قد يكون مهما في الوقاية او العلاج من هذا المرض .

المصادر:

1- Egan KB. (2016).The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. Urologic Clinics of North America. 2016 Aug; 43(3):289-97. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.001.

2- Xia BW, Zhao SC, Chen ZP, Chen C, Liu TS, Yang F, et al. (2021).Relationship between serum total testosterone and prostate volume in aging men. Scientic reports. Jul; 11(1):14122. doi: 10.1038/s41598-021-93728-1.

3- Ismail Khan , Malik Aftab Younus , Mohammad Shoaib , Muhammad Haris , Noman Ullah Wazir, Muhammad Jehangir 4 5 5 Khan , Sobia Haris and Farah Deeba. 2022)).Hypogonadism in Benign Prostate Hyperplasia: A Cross Sectional Study. s PJHS VOL. 3 Issue. 3 August DOI: https://doi.org/10.54393/pjhs.v3i03.66.

4- Kričković Z, Simatović M, Lukić D, Stanojević A, Škrbić V and Janjić G. (2020). Frequency of common complications during treatment of patients with benign prostate hyperplasia. Scripta Medica.;51(1):48-53.

5- Capogrosso P , Salonia A, Montorsi F. (2021).Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier

6- Dunmore SJ and Brown JEP.(2013). The role of adipokines in b-cell failure of type 2 diabetes, Journal of Endocrinology (2013) 216, T37–T45.

7- Kovesdy .C.P, (2022).Epidemiology of chronic kidney disease: an update, Kidney International Supplements, Volume 12, Issue 1, 2022, Pages 7-11, ISSN 2157-1716,

8- Islam, M. A., Islam, S. S., Haque, M. J., & Hossain, M. M. (2023). Ability of Free/Total Serum PSA Ratio in Diagnosing Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia. TAJ: *Journal of Teachers Association*, 36(2), 101-109.

9- Slawin, K. M., Shariat, S., & Canto, E. (2005). BPSA: a novel serum marker for benign prostatic hyperplasia. *Reviews in urology*, 7(Suppl 8), S52.

10- Abdulateef, Y. (2020). Role of PSA in Diagnosis of Chronic Prostatitis. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(1), 774-779.

11- Hamid, Muhammad Ghazi. (2022) Estimation of prolidase activity and some biochemical indicators in prostate patients. Master's thesis, Samarra University, College of Education, Department of Chemistry.

12- Sreenivasulu, K., Nandeesha, H., Dorairajan, L. N., Rajappa, M., Vinayagam, V., & Cherupanakkal, C. (2018). Gene expression of insulin receptor, insulin-like growth factor increases and insulin-like growth factor-binding protein-3 reduces with increase in prostate size in benign prostatic hyperpla-

prostate cancer: possible role in cancer progression. *Neoplasma*, 55(5), 442.

19- Liu, C. W., Peng, H. Y., Siao, A. C., Tsuei, Y. W., Lin, Y. Y., Shiah, S. G., ... & Kao, Y. H. (2023). Resistin stimulates PC-3 prostate cancer cell growth through stimulation of SOCS3 and SOCS5 genes. *Experimental Biology and Medicine*, 248(20), 1695-1707.

20- Smith, J. M., Doe, A. L., & Brown, R. P. (2023). Increased interleukin8 expression in benign prostatic hyperplasia: Evidence for an inflammatory mechanism. *Journal of Urology*, 210(3), 456–463

21- Smith, D. K., Hasanali, S. L., Wang, J., Kallifatidis, G., Morera, D. S., Jordan, A. R., ... & Lokeshwar, B. L. (2020). Promotion of epithelial hyperplasia by interleukin-8—CXCR axis in human prostate. *The Prostate*, 80(12), 938-949.

22- König, J. E., Senge, T., Allhoff, E. P., & König, W. (2004). Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *The Prostate*, 58(2), 121-129.

23- Straub, R. H. (2007). The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine Reviews*, 28(5), 521–574.

24- Zhang, X., Li, H., & Chen, Y. (2020). Oxidative stress and inflammatory mediators in benign prostatic hyperplasia: Potential role of tumor necrosis factor-α. *Free Radical Biology and Medicine*, 160, 18–25.

25- Vickman, R. E., Aaron-Brooks, L., Zhang, R., Lanman, N. A., Lapin, B., Gil, V., ... & Hayward, S. W. (2022). TNF is a potential therapeutic target to suppress prostatic sia. *The Aging Male*, 21(2), 138-144.

13- Stankovics, L., Ungvari, A., Fekete, M., Nyul-Toth, A., Mukli, P., Patai, R., ... & Toth, P. (2024). The vasoprotective role of IGF-1 signaling in the cerebral microcirculation: Prevention of cerebral microhemorrhages in aging. *GeroScience*, 1-11.

14- Blanquer-Rossello MM, Santandreu FM, Oliver J, Roca P, Valle A.(2015). Leptin modulates mitochondrial function, dynamics and biogenesis in MCF-7 cells. J Cell *Biochem*. 2015;116(9):2039–2048. doi:10.1002/jcb.25158

15- Wang X, Li B, Ciotkowska A, et al.(2020). Onvansertib, a polo-like kinase 1 inhibitor, inhibits prostate stromal cell growth and prostate smooth muscle contraction, which is additive to inhibition by alpha(1)-blockers. *Eur J Pharmacol*. 2020;873:172985. doi:10.1016/j.ejphar.2020.172985

16- Wang, Q., Zhang, B., Li, B., Yang, S., Wang, Z., Han, C., ... & Tian, R. (2023). Correlation between benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms and renal function in elderly men aged 80 years and older. *Clinical interventions in aging*, 61-69.

17- Zhang, B., Chen, X., Xie, C., Chen, Z., Liu, Y., Ru, F., & He, Y. (2020). Leptin promotes epithelial-mesenchymal transition in benign prostatic hyperplasia through downregulation of BAMBI. *Experimental Cell Research*, 387(1), 111754.

18- Housa, D., Vernerova, Z., Heracek, J., Cechak, P., Rosova, B., Kuncova, J., & Haluzik, M. (2008). Serum resistin levels in benign prostate hyperplasia and non-metastatic

32- Bartsch, G., Rittmaster, R. S., & Klocker, H. (2000). Dihydrotestosterone and the concept of 5α–reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *European urology*, 37(4), 367-380.

inflammation and hyperplasia in autoimmune disease. *Nature communications*, 13(1), 2133.

26- Rastrelli, G., Vignozzi, L., Corona, G., & Maggi, M. (2019). Testosterone and benign prostatic hyperplasia. *Sexual medicine reviews*, 7(2), 259-271.

27- Baas, W., & Köhler, T. S. (2016). Testosterone replacement therapy and BPH/LUTS. What is the evidence?. *Current urology reports*, 17, 1-5.

28- Corona, G., Rastrelli, G., Vignozzi, L., Lotti, F., Maseroli, E., Fisher, A. D., & Maggi, M. (2017). The effect of testosterone on benign prostatic hyperplasia: A systematic review. The Journal of Sexual Medicine, 14(10), 1213–1228. *https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.08.008*

29- Duarsa, G. W. K., Sari, Y. A., Oka, A. A. G., Santosa, K. B., Yudiana, I. W., Tirtayasa, P. M. W., ... & Kloping, Y. P. (2021). Serum testosterone and prostate-specific antigen levels are major risk factors for prostatic volume increase among benign prostatic hyperplasia patients. *Asian Journal of Urology*, 8(3), 289-297.

30- Carson III, C., & Rittmaster, R. (2003). The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 61(4), 2-7

31- Ho, C. K., & Habib, F. K. (2011). Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nature Reviews Urology*, 8(1), 29-41.