

## Study of the efficacy of tadalafil combined with tamsulosin compared with tamsulosin alone in the management of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hypertrophy

Dr. Hassan Naser\*  
Dr. Isaac Mhanna\*\*  
Osama Mortada\*\*\*

(Received 20 / 8 / 2023. Accepted 13 / 9 / 2023)

### □ ABSTRACT □

\* **The importance and justification of the research:** Benign prostatic hyperplasia is one of the most common diseases associated with symptoms of the lower urinary tract, as these symptoms appear in 50% of men over 50 years of age.

. Treatment options range from drug therapies to invasive procedures

Recently, it has been suggested to add tadalafil (5 mg) to tamsulosin (0.4 mg) for 3 months as one of the available options for relieving associated lower urinary tract symptoms.

The need to find an effective treatment for patients with benign prostatic hyperplasia and the results of international studies, which were directed mostly to the safety and effectiveness of the participation of tadalafil 5 mg and tamsulosin 0.4 mg for a period of 3 months in treatment, and since no local study was previously conducted that shows the effectiveness of this participation, we directed to conduct this study

\* **The Aim:** Comparison of the effectiveness of a drug combination between tamsulosin 0.4 mg with tadalafil 5 mg and tamsulosin 0.4 mg alone in the management of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia according to the International Scale of Prostate Symptoms

\* **Patients and methods:** Study type: prospective pilot study

The research sample consisted of (100) patients who attended the Urology Department and Clinic from 28/4/2022 to 28/4/2023

The patients' ages exceeded (50) years, and the patients were divided into two groups, and each group consisted of (50) patients

Pharmacotherapy (Tamsulosin) was applied only to the patients of the first group, and the drug treatment (Tamsulosin and Tadalafil) was applied to the patients of the second group. The first evaluation was done after (6) weeks and a final evaluation after (12) weeks.

\* **Results:** The quality of life and the mean value of the quality of life index improved, and the degree of complaint decreased by continuing the combined treatment.

- In combination therapy, the rate of improvement is better, especially if the prostate was smaller before treatment
- In co-treatment, the percentage of improvement increases if the treatment period is increased
- In co-treatment, the rate of improvement is higher if the complaint was of medium degree before starting treatment.

\* **Recommendations and Suggestions:** Conducting a survey and early investigation of cases of symptomatic benign prostatic hypertrophy and treating them to avoid exacerbation of symptoms and lack of bladder compliance As a result, the upper urinary tract is damaged

Combination therapy of tamsulosin and tadalafil for benign prostatic hyperplasia with moderate to severe complaints

Emphasis on continuing treatment for 12 weeks and not interrupting it to achieve the best improvement

Periodic follow-up of co-treatment patients to assess the extent of benefit and improvement of symptoms

Conducting more studies and research related to healthy prostate enlargement to reach the best standards and recommendations aimed at controlling symptoms and improving patients' quality of life.

**Keywords:** The enlargement of the prostate. Tadalafil. tamsulosin. The global scale of prostate symptoms.

### Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

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

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

\*\*\* Master's student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.

## دراسة فعالية مشاركة التادالافيل مع التامسولوسين بالمقارنة مع التامسولوسين لوحده في تدبير أعراض السبيل البولي السفلي المرافقة لضخامة الموتة الحميدة

د. حسان ناصر\*

د. اسحاق مهنا\*\*

أسامة مرتضى\*\*\*

(تاريخ الإيداع 20 / 8 / 2023. قبل للنشر في 13 / 9 / 2023)

### □ ملخص □

**الهدف:** مقارنة فعالية المشاركة الدوائية بين التامسولوسين 0.4 ملغ مع التادالافيل 5 ملغ والتامسولوسين 0.4 ملغ لوحده في تدبير أعراض السبيل البولي السفلي المرافقة لضخامة الموتة الحميدة حسب السلم العالمي لأعراض الموتة

**الطرائق:** مكان وزمان الدراسة: يشمل البحث مجموعة المرضى المراجعين لشعبة وعيادة الجراحة البولية من تاريخ 2022/4/28 ولغاية 2023/4/28

**حجم العينة:** 100 مريض

**نوع الدراسة:** تجريبية استقبالية

سوف يتم تقسيم المرضى الى مجموعتين :

**المجموعة الاولى:** المرضى الذين تلقوا علاج ب تامسولوسين 0,4 ملغ لمدة 3 اشهر

**المجموعة الثانية:** المرضى الذين تلقوا علاج ب تامسولوسين 0,4 ملغ مع تادالافيل 5ملغ لمدة 3 اشهر

**متابعة المرضى:** سيتم اجراء تقييم بعد 6 اسابيع و 12 اسبوع من بداية العلاج حسب السلم العالمي لأعراض الموتة IPSS

**النتائج:** بلغ عدد مرضى الدراسة 100 ممن لديهم أعراض بولية سفلية ناجمة عن ضخامة الموتة الحميدة BPH

تراوحت أعمار مرضى الدراسة في المجموعة الأولى بين 50 و 83 سنة، ويبلغ متوسط العمر فيها 62 ،بينما تراوحت الأعمار في المجموعة الثانية بين 54 و 81 سنة ، وبلغ متوسط الأعمار فيها 61 سنة

تم استبعاد جميع الحالات الخفيفة حيث (0\_7) IPSS واقتصرت الدراسة على المرضى ذوي الشكاية المتوسطة (8\_19) IPSS والشديدة حيث (IPSS 20\_35) ، حيث لوحظ أن معظم مرضى المجموعة الأولى كانت درجة شكايتهم متوسطة بنسبة (56%) ، في حين كانت النسبة لدى مرضى المجموعة الثانية 50% للأعراض المتوسطة و 50% للأعراض الشديدة

لوحظ تحسن درجة شكاية المرضى في كلا المجموعتين مع الاستمرار بالمعالجة خلال فترة المتابعة وازدياد التحسن خلال التقييم النهائي مع كون التحسن أفضل لدى مرضى المجموعة الثانية مع وجود فارق احصائي هام فيها .

لوحظ تحسن نوعية الحياة لدى مرضى الدراسة في كلا المجموعتين وانتقالهم لحالة أفضل مع الاستمرار بالعلاج ومرور الوقت مع كون التحسن أفضل بكثير لدى مرضى المجموعة الثانية مع وجود فارق احصائي هام .

لوحظ في المجموعة الثانية أن نسبة التحسن في IPSS خلال المتابعة أعلى في المرضى ذوي درجة الشكاية المتوسطة في بداية العلاج مع وجود فارق احصائي هام، في حين كانت نسبة التحسن في IPSS للمجموعة الاولى خلال المتابعة أعلى في المرضى ذوي درجة الشكاية الشديدة في بداية العلاج مع وجود فارق احصائي .

**الخلاصة:** نسبة التحسن في الاعراض البولية السفلية المرافقة لضخامة الموتة الحميدة تكون افضل في المعالجة المشاركة بين التامسولوسين والتادالافيل بالمقارنة مع التامسولوسين لوحده

**الكلمات المفتاحية:** ضخامة الموتة . تادالافيل . تامسولوسين . السلم العالمي لاعراض الموتة

**حقوق النشر** : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

\* أستاذ مساعد- كلية الطب البشري -جامعة تشرين - اللاذقية- سورية.

\*\* أستاذ - كلية الطب البشري -جامعة تشرين - اللاذقية- سورية.

\*\*\* طالب ماجستير - كلية الطب البشري -جامعة تشرين - اللاذقية- سورية.

## مقدمة [2]:

تعتبر ضخامة الموثة الحميدة و ما يرافقها من أعراض بولية سفلية مرتبطة بها من أكثر الاضطرابات شيوعاً وإزعاجاً لنوعية الحياة عند الرجال في الأعمار المتقدمة، هذا ويعتبر فرط تصنع الموثة السليم BPH الورم السليم الأكثر شيوعاً عند الرجال ويرتبط بالعمر حيث يقدر أن 25% من الذكور بعمر 55 سنة لديهم أعراض بولية سفلية متعلقة بضخامة الموثة السليمة (BPH-LUTS) لترتفع هذه النسبة إلى 55% بعمر 75 سنة.

وعلى الرغم من تعدد الخيارات العلاجية إلا أن التأثيرات الجانبية المتعددة و المزعجة للمريض أحياناً يقتضي البحث الدوري عن خيارات علاجية جديدة بهدف الوصول إلى الخيار العلاجي الأفضل لتحسين نوعية الحياة لدى هؤلاء المرضى

## التدبير:

تتضمن الخيارات العلاجية وذلك حسب شدة الأعراض وتطور الاختلاطات ما يلي:

المعالجة المحافظة: تثقيف المريض

المعالجة الدوائية

المعالجة الجراحية: تشمل المقاربات الغازية و المقاربات قليلة الغزو

تتضمن المعالجات الدوائية الأساسية:

• حاصرات مستقبلات  $\alpha 1$  مثل:

Alfuzosin , Doxazosin , Tamsulosin

• مثبطات خميرة  $5\alpha$  reductase مثل:

Finasteride , Dutasteride

• المشاركة بين الفئتين السابقتين.

• بعض المستخلصات العشبية.

## أهمية البحث وأهدافه:

نظراً لكون الأعراض البولية السفلية الناتجة عن ضخامة الموثة الحميدة من أكثر الأعراض الشائعة والمسببة لنوعية الحياة عند الرجال المتقدمين في السن، كان لابد من المزيد من الدراسات والأبحاث الجديدة للوصول إلى أفضل أساليب العلاج، وسنلقي الضوء في هذا المقال على خيار علاجي جديد لتقييم فعاليته في تحسين الأعراض البولية السفلية لدى مرضى ضخامة الموثة الحميدة، وإمكانية تعميم هذا الخيار العلاجي في حال ثبوت نجاحه وأمانه لدى مرضى الدراسة

## هدف البحث:

يهدف هذا البحث لتقييم فعالية وأمان مشاركة التادالافيل مع التامسولوسين في تحسين الأعراض البولية السفلية المتعلقة بضخامة الموثة الحميدة عند الرجال في الأعمار المتقدمة.

## معايير الإدخال:

مرضى أكبر من 50 سنة، PSA ضمن الطبيعي، IPSS أكبر من 7، حجم المثانة البولية اقل من 100 مل

**معايير الاستبعاد:**

تضيقات الاحليل ،حصيات و أورام المثانة ، مرضى تجريف سابق

**طرائق البحث ومواده:**

بلغ عدد مرضى الدراسة 100 ممن لديهم أعراض بولية سفلية ناجمة عن ضخامة المثانة الحميدة BPH

توزع المرضى ضمن مجموعتي الدراسة:

سيتم تقسيم المرضى عشوائيا الى مجموعتين:

المجموعة الاولى:المرضى الذين تلقوا علاج ب تامسولوسين 0,4 ملغ لمدة 3 اشهر

المجموعة الثانية:المرضى الذين تلقوا علاج ب تامسولوسين 0,4 ملغ و تادالافيل 5ملغ لمدة 3 اشهر

العلاج	العدد	مجموعتي الدراسة
تامسولوسين 0.4 ملغ	50(50%)	المجموعة الأولى (A)
تامسولوسين 0,4 +تادالافيل 5م	50(50%)	المجموعة الثانية (B)

تم تسجيل المعلومات الخاصة بكل مريض ضمن استبيان و تحضير كل البيانات المُجمعة لإجراء الدراسة الإحصائية وتقييم النتائج.

بلغ عدد مرضى الدراسة 100 ممن لديهم أعراض بولية سفلية ناجمة عن ضخامة المثانة الحميدة BPH

تم تقسيم المرضى عشوائيا الى مجموعتين:

المجموعة الاولى:المرضى الذين تلقوا علاج ب تامسولوسين 0,4 ملغ لمدة 3 اشهر

المجموعة الثانية:المرضى الذين تلقوا علاج ب تامسولوسين 0,4 ملغ و تادالافيل 5ملغ لمدة 3 اشهر

تراوحت أعمار مرضى الدراسة في المجموعة الأولى بين 50 و 83 سنة،ويبلغ متوسط العمر فيها 62 ،بينما تراوحت

الأعمار في المجموعة الثانية بين 54 و 81 سنة ،ويبلغ متوسط الأعمار فيها 61 سنة

متوسط العمر (سنة)	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية
	62	61

**توزع الحالات حسب شكايات القبول:**

تنوعت شكايات القبول لدى مرضى المجموعتين وكانت الأعراض

البولية السفلية المتعددة الأكثر شكاية لدى مرضى المجموعتين

(28%)،وكان السلس البولي الأقل شكاية في المجموعة الأولى (8%) ، والنبيلة الدموية الأقل شكاية في المجموعة

الثانية (8%)

عدد المرضى		شكاية القبول
المجموعة الثانية	المجموعة الأولى	
14(28%)	14(28%)	أعراض بولية سفلية
10(20%)	9(18%)	احتباس بولي
7(14%)	6(12%)	انتان بولي
10(20%)	11(22%)	تعدد بيلات ليلي
5(10%)	4(8%)	سلس بولي
4(8%)	6(12%)	بيلة دموية

#### توزع الحالات حسب درجة الشكاية وفق (IPSS):

تم استبعاد جميع الحالات الخفيفة حيث IPSS (7\_0) واقتصرت الدراسة على المرضى ذوي الشكاية المتوسطة IPSS (19\_8) والشديدة حيث IPSS (35\_20)، حيث لوحظ أن معظم مرضى المجموعة الأولى كانت درجة شكايتهم متوسطة بنسبة (56%)، في حين كانت النسبة لدى مرضى المجموعة الثانية 50% للأعراض المتوسطة و 50% للأعراض الشديدة

عدد المرضى		درجة الشكاية وفق IPSS
المجموعة الثانية	المجموعة الأولى	
25(50%)	28(56%)	درجة متوسطة (19_8)
25(50%)	22(44%)	درجة شديدة (35_20)

#### النتائج و المناقشة:

- لوحظ تحسن درجة شكاية المرضى في كلا المجموعتين مع الاستمرار بالمعالجة خلال فترة المتابعة وازدياد التحسن خلال التقييم النهائي مع كون التحسن أفضل لدى مرضى المجموعة الثانية مع وجود فارق احصائي هام فيها.

عدد المرضى حسب درجة الشكاية						التقييم والمتابعة
المجموعة B			المجموعة A			
شديدة	متوسطة	خفيفة	شديدة	متوسطة	خفيفة	
٢٥ (٥٠%)	٢٥ (٥٠%)	-	٢٢ (٤٤%)	٢٨ (٥٦%)	-	قبل العلاج
٢٣ (٤٦%)	٢١ (٤٢%)	٦ (١٢%)	٢١ (٤٢%)	٢٣ (٤٦%)	٦ (١٢%)	التقييم الأول (بعد ٦ أسابيع)
١٤ (٢٨%)	٢٦ (٥٢%)	١٠ (٢٠%)	٢٠ (٤٠%)	٢٤ (٤٨%)	٦ (١٢%)	التقييم الثاني (بعد ١٢ أسبوع)
0.02			0.6			P-Value

- لوحظ تحسن نوعية الحياة لدى مرضى الدراسة في كلا المجموعتين وانتقالهم لحالة أفضل مع الاستمرار بالعلاج ومرور الوقت مع كون التحسن أفضل بكثير لدى مرضى المجموعة الثانية مع وجود فارق احصائي هام.

المجموعة B			المجموعة A			عدد المرضى حسب نوعية الحياة
التقييم الثاني (بعد ١٢ أسبوع)	التقييم الأول (بعد ٦ أسابيع)	قبل العلاج	التقييم الثاني (بعد ١٢ أسبوع)	التقييم الأول (بعد ٦ أسابيع)	قبل العلاج	
١ (٢%)	٠ (٠%)	٠ (٠%)	٠ (٠%)	٠ (٠%)	٠ (٠%)	ميتهج (٠)
١٧ (٣٤%)	١٣ (٢٦%)	١٠ (٢٠%)	١٤ (٢٨%)	١٤ (٢٨%)	١٤ (٢٨%)	سعيد (١)
١٧ (٣٤%)	١٣ (٢٦%)	١٣ (٢٦%)	١٧ (٣٤%)	١٧ (٣٤%)	١٤ (٢٨%)	غالباً راضى (٢)
١١ (٢٢%)	١٤ (٢٨%)	١٢ (٢٤%)	٨ (١٦%)	٨ (١٦%)	٧ (١٤%)	الرضا مع عدم الرضا (٣)
٤ (٨%)	٩ (١٨%)	٨ (١٦%)	٩ (١٨%)	٤ (٨%)	٥ (١٠%)	عدم الرضا (٤)
٠ (٠%)	١ (٢%)	٤ (٨%)	٢ (٤%)	٧ (١٤%)	٧ (١٤%)	غير سعيد (٥)
٠ (٠%)	٠ (٠%)	٣ (٦%)	٠ (٠%)	٠ (٠%)	٣ (٦%)	مضطرب (٦)
0.04			0.08			P-Value

المقارنة مع الدراسات العالمية:

الدراسة الأولى: دراسة إيرانية قام بها Hossein Karami وزملاؤه في مستشفى Shohadaye Tajrish في طهران، ونشرت في مجلة Miscellaneous عام 2016 بعنوان:

**Comparing Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin and Their Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Clinical Trial**

الدراسة الثانية: دراسة هندية قام بها Dig Vijay Singh وزملاؤه في الهند، ونشرت في مجلة J Sex Med عام 2014 بعنوان:

**A Comparative Randomized Prospective Study to Evaluate Efficacy and Safety of Combination of Tamsulosin and Tadalafil vs. Tamsulosin or Tadalafil Alone in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia**

الدراسة الثالثة: دراسة إيطالية قام بها Arcangelo Sebastianelli وزملاؤه في إيطاليا، ونشرت في مجلة Journal of Clinical Medicine عام 2019 بعنوان:

Tadalafil 5 mg Alone or in Combination with Tamsulosin 0.4 mg for the Management of Men with Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: Results of a Prospective Observational Trial

1- المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة:

عدد المرضى	دراستنا	الإيرانية	الهندية	الإيطالية
	١٠٠	١٧٧	١٣٣	٧٥

2- المقارنة حسب طريقة الدراسة والمجموعات:

مجموعات الدراسة	دراستنا		الإيرانية			الهندية			الإيطالية	
	A	B	A	B	C	A	B	C	A	B
العلاج	تامسولوسين و تادالافيل و بيلاسيبو	تامسولوسين و تادالافيل								
الجرعة	٠,٤ ملغ و ٥ ملغ	٠,٤ ملغ و ٥ ملغ	٢٠ ملغ و ٠,٤ ملغ	٢٠ ملغ و ٠,٤ ملغ	٢٠ ملغ و ٠,٤ ملغ	١٠ ملغ و ٠,٤ ملغ	١٠ ملغ و ٠,٤ ملغ	١٠ ملغ و ٠,٤ ملغ	٥ ملغ و ٠,٤ ملغ	٥ ملغ و ٠,٤ ملغ
عدد المرضى	٥٠	٥٠	٥٨	٥٩	٦٠	٤٤	٤٤	٤٥	٢٥	٥٠
الفترة الزمنية	١٢ أسبوع		٣ أشهر			٣ أشهر			١٢ أسبوع	

3- المقارنة حسب متوسط قيم مشعر شدة الأعراض (IPSS):

الإيطالية		الهندية			الإيرانية			دراستنا		متوسط قيمة (IPSS)
A	B	A	B	C	A	B	C	A	B	
19±6	17±6	21	20	22	20±6	21±7	21±7	18.7±7.9	19.8±8.7	Total IPSS

4- المقارنة حسب متوسط قيم مشعر نوعية الحياة (QoL IPSS):

لوحظ أن متوسط قيمة مشعر نوعية الحياة كان الأقل في مجموعتي دراستنا مقارنة مع باقي الدراسات في حين كان الأعلى في مجموعات الدراسة الهندية.

الإيطالية		الهندية			الإيرانية			دراستنا		متوسط قيمة (QoL IPSS)
A	B	A	B	C	A	B	C	A	B	
4±1	3±1	5.59	5.75	5.65	4±1	4±1	4±1	2.7±1.6	2.8±1.4	

### 5-المقارنة حسب تغير متوسط IPSS في نهاية الدراسة:

لوحظ تحسن في متوسط قيم IPSS في نهاية المعالجة في جميع المجموعات لدى جميع الدراسات مع وجود فارق احصائي هام، وكانت أفضل نسبة لتحسن IPSS في نهاية العلاج كانت لمرضى المجموعة A (تادالافيل فقط) في الدراسة الإيرانية حيث بلغت نسبة التحسن 55% مع فارق احصائي هام، في حين كانت أقل نسبة لدى مرضى المجموعة الاولى (تامسولوسين فقط) في دراستنا حيث بلغت 9.6% دون فارق احصائي هام.

الإيطالية		الهندية			الإيرانية			دراستنا		متوسط IPSS
A	B	A	B	C	A	B	C	A	B	
19±6	17±6	21±5	20±6	22±6	20±6	21±7	21±7	18.7±7.9	19.8±8.7	قبل العلاج
11±5	12±6	10±3	13±4	10±3	11±4	11±3	10±3	16.9±7	14.5±7	نهاية العلاج
-7 (%36.8)	-5 (%29.4)	-11 (%52.3)	-7 (%35)	-12 (%54.5)	-11 (%55)	-10 (%47.6)	-11 (%52.3)	-1.8 (%9.6)	-5.3 (%26.7)	فارق التغير %
<0.001	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05	0.0001	0.0001	0.0001	0.2	0.0014	P-Value

### 6-المقارنة حسب تغير متوسط IPSS QoL في نهاية الدراسة:

لوحظ تحسن في متوسط قيم IPSS QoL في نهاية المعالجة في جميع المجموعات لدى جميع الدراسات مع وجود فارق احصائي هام، وكانت أفضل نسبة لتحسن IPSS QoL في نهاية العلاج كانت لمرضى المجموعة C (تادالافيل وتامسولوسين) في الدراسة الهندية حيث بلغت نسبة التحسن 83.3% مع فارق احصائي هام، في حين كانت أقل نسبة لدى مرضى المجموعة الاولى (تامسولوسين فقط) في دراستنا حيث بلغت 14.8% دون فارق احصائي هام.

الإيطالية		الهندية			دراستنا		متوسط QoL IPSS
A	B	A	B	C	A	B	
4±1	3±1	5±0.5	6±0.4	6±0.6	2.7±1.6	2.8±1.4	قبل العلاج
2±1	2±1.7	1±0.5	2±0.5	1±0.3	2.3±1.1	2±0.9	نهاية العلاج
-2 (%50)	-1 (%33.3)	-4 (%80)	-4 (%66.6)	-5 (%83.3)	-0.4 (%14.8)	-0.8 (%28.5)	فارق التغير %
<0.001	0.009	<0.05	<0.05	<0.05	0.2	0.001	P-Value

## النتائج:

- تتحسن نوعية الحياة وقيمة متوسط مشعر نوعية الحياة وتتراجع درجة الشكاية من خلال الاستمرار بالمعالجة المشاركة.
- في المعالجة المشاركة تزداد نسبة التحسن في حال زيادة فترة المعالجة.
- في المعالجة المشاركة تكون نسبة التحسن أعلى في حال كانت الشكاية متوسطة الدرجة قبل البدء بالعلاج.

## Reference

- (1)roehr born C G et ,american urological association 2014
- (2) Defining the Efficacy and Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors with Tamsulosin for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia with or without Erectile Dysfunction: A Network Meta-Analysis (chengquan MA)
- (3).jiazhong zhang.jian xiong .hongjun li  
(Fabiola zakia monica ,gilberto de nucci) {3} Tadalafil for the treatment of benign prostatic hyperplasia
- (4) Raxby K et london 2002  
{6}efficacy of tamsulosin and tadalafil in relieving benign prostatic hyperplasia related symptoms: A randomized double blind placebo controlled cross-over study {samita pattanaik ,harbhupinder sandhu arup kumar mandal ,sharwan kumar singh

