



## Nokturija i benigna hiperplazija prostate

### Nocturia and benign prostatic hyperplasia

Darko Laketić\*, Vesna Laketić†

Zdravstveni centar „Toplica“, \*Urološko odeljenje, Prokuplje;  
Dom zdravlja, †Opšta medicina, Prokuplje

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Kod obolelih od benigne hiperplazije prostate (BPH) nokturija je čest simptom. Cilj ovog rada bio je da se ispita učestalost nokturije kod obolelih od BPH pre i posle operacije i kod zdravih ispitanika slične starosti, kao i povezanost nokturije i drugih parametara, pre svega godina bolesnika i veličine prostate. **Metode.** Ispitivano je 40 bolesnika obolelih od BPH. Bolesnici su operisani metodom transuretralne resekcije prostate i transvezikalnom prostatektomijom. Bolesnici su popunjavali standardizovani upitnik – Internacionalni prostata simptom skor pre operacije i tri i šest meseci nakon operacije. Rezultati su upoređivani sa rezultatima kontrolne grupe. **Rezultati.** Nije postojala statistički značajna razlika u simptomu nokturije pre i posle operacije. Nađena je, međutim, statistički značajna razlika u nokturiji kod bolesnika nakon operacije u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe, utvrđena je značajna korelacija između nokturije i godina obolelih od BPH šest meseci nakon operacije, kao i kod ispitanika iz kontrolne grupe, te između nokturije i veličine prostate kod obolelih od BPH, ali ne i kod kontrolne grupe. **Zaključak.** Nokturija je simptom koji pokazuje najmanju regresiju postoperativno. Kod određivanja indikacija za operativni tretman BPH kod bolesnika čiji je dominantni simptom nokturija treba biti veoma oprezan. Takođe, kod ispitivanja i lečenja nokturije trebalo bi imati na umu i godine ispitanika, jer je zapažena jaka povezanost između ova dva parametra, bez obzira da li BPH postoji.

#### Ključne reči:

prostata, hiperplazija; nokturija; hirurgija, urološka, procedure; transuretralna resekcija prostate; prostatektomija.

#### Abstract

**Background/Aim.** Nocturia often occurs in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). The aim of the study was to investigate the frequency of nocturia in patients with BPH. Nocturia and other factors associated with it were also investigated. **Methods.** Forty patients with the confirmed diagnosis of BPH were studied. Transurethral and transvesical prostatectomy were performed in all the patients. Symptoms were evaluated with the International Prostate Symptom Score before, as well as three and six months after the surgery. All the results were compared with the control group. **Results.** There was no statistically significant difference between the patients before and after the surgery regarding nocturia. There was, however, a statistically significant difference between the operated patients and the control group regarding nocturia, as well as a statistically significant correlation between nocturia and the age of the patients in both the investigated and the control group. A correlation also existed between nocturia and the prostatic size. **Conclusion.** There was no statistically significant improvement in symptoms of nocturia after the surgery. It is necessary to be very careful in decision making in patients with nonabsolute indication for surgery and isolated bothersome symptom of nocturia. Age of a patient should also be considered in the evaluation of favourable result of the surgery because of a significant correlation between nocturia and the age of a patient.

#### Key words:

prostatic hyperplasia; nocturia; urologic surgical procedures; transurethral resection of prostate; prostatectomy.

#### Uvod

Kod obolelih od benigne hiperplazije prostate (BPH) nokturija je čest simptom. Ona je najčešći uzrok prekidanja noćnog sna i povezana je sa značajnim tegobama bolesnika<sup>1</sup>. Benigna hiperplazija prostate može uzrokovati opstrukciju toka urina i izazvati smanjenje funkcionalnog kapaciteta bešike i sekundarnu nesta-

bilnost detrusora koja rezultuje prisustvom simptoma eliminacije i deponovanja, uključujući i nokturiju. Samim tim urolozi vrlo često leče obolele od BPH čiji je najčešći simptom nokturija.

Međutim, nokturija se javlja i kod muškaraca iste starosti i bez simptoma BPH. Takođe, vrlo je značajno u kojoj meri simptom nokturije utiče na kvalitet sna i kvalitet života bolesnika i sa kojim parametrima je u vezi<sup>2</sup>.

Cilj ovog rada bio je da se ispita učestalost nokturije kod obolelih od BPH pre i posle operacije i kod zdravih ispitanika slične starosti, kao i povezanost nokturije i drugih parametara, pre svega godina bolesnika i veličine prostate.

### Metode

Ispitivana je učestalost nokturije kod 40 bolesnika obolelih od BPH (prosečne starosti 68 godina) lečenih i operisanih transuretralnom resekcijom prostate (TURP) i transvezikalnom prostatektomijom (TVP). Istraživanjem je obuhvaćen period njihove bolesti pre operacije i do šest meseci nakon operacije. Niko od njih nije nosio stalni urinarni kateter. Kod svih bolesnika postojala je sterilna urinokultura šest meseci nakon operacije.

Takođe, postojala je kontrolna grupa koju su činili zdravi muškarci, dobrovoljni davaoci krvi i redovno zdravstveno testirani, a koji su popunjavali standardizovan upitnik (Internacionalni prostata simptom skor – IPSS). Njihova prosečna starost bila je 64 godine. Rezultati kontrolne grupe upoređivani su sa rezultatima bolesnika pre i posle operacije.

Analiziran je odnos između nokturije i drugih simptoma eliminacije i deponovanja, kao i povezanost nokturije i drugih parametara kao što su starost bolesnika i veličina prostate.

Za statističku procenu rezultata istraživanja korišćeni su Willcoxonov test, Studentov *t* test i Paersonov koeficijent korelacije uz nivo značajnosti  $p < 0,05$  i  $p < 0,001$ .

Bolesnici su obrađivani putem anamneze, objektivnog pregleda, rektalnog pregleda prostate, osnovnih biohemijskih ispitivanja (kreatinin, urea), urinokulture, ultrazvuka prostate sa merenjem veličine prostate, merenjem vrednosti prostata specifičnog antigena (PSA), analize podataka dobijenih testiranjem bolesnika primenom standardnog upitnika IPSS.

Skor od dva i više poena na pitanja vezana za nokturiju je bio signifikantan.

Testiranja su se obavljala pre transuretralne ili transvezikalne prostatektomije i tri i šest meseci nakon nje.

### Rezultati

U tabeli 1 prikazan je IPSS preoperativno, tri i šest meseci nakon TURP i TVP. U tabeli se vidi regresija simptoma u dužem vremenskom intervalu. Dominantan simptom deponovanja urina pre operacije bio je mokrenje u toku noći. Postoperativno bolesnici su takođe, imali najviši skor na ovo pitanje.

Primenom Willcoxonovog testa utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u simptomima eliminacije i deponovanja, preoperativno i šest meseci posle operacije (za prag značajnosti  $p < 0,001$ ).

Na osnovu istog testa utvrđeno je i da razlika u simptomima eliminacije i deponovanja bolesnika, šest meseci posle operacije u odnosu na kontrolnu grupu, nije statistički značajna (za prag značajnosti  $p = 0,2$ ).

U tabeli 1 prikazana je statistička analiza pomoću Studentovog *t* testa, gde se vidi da dolazi do značajnog smanjenja preoperativnog skora za simptome eliminacije i deponovanja (osim mokrenja u toku noći) i šest meseci posle TURP i TVP (za prag značajnosti  $p < 0,001$ ).

Primenom ovog testa dobija se i podatak da ne dolazi do značajnog smanjenja simptoma mokrenja u toku noći, preoperativno i šest meseci posle TURP i TVP (za prag značajnosti  $p = 0,153$ ).

U tabeli 2 vidi se da su bolesnici nakon operacije imali bolji slobodan protok i niži pritisak detrusora, uz maksimalni protok (*detrusor pressure at maximum flow – Pdet. max. flow*). Vrednosti rezidualnog urina bile su značajno manje kod bolesnika koji su operisani. Maksimalni cistometrijski kapacitet bio je takođe, niži. Ali, trebalo bi naglasiti da, među bolesnicima sa jednakim postoperativnim simptomima postoji ogromna urodinamska razlika.

Tabela 1

Srednje vrednosti ( $\bar{x} \pm SD$ ) pojedinačnih simptoma prema pitanjima iz standardizovanog upitnika – Internacionalnog prostata sistema skora (IPSS) pre i posle transvezikalne i transuretralne prostatektomije

Pitanje iz IPSS	Preoperativno	Postoperativno (3. mesec)	Postoperativno (6. mesec)	Kontrolna grupa	<i>p</i> (pre : postop. 6. mesec)
1–6.	2,83 ± 1,43	1,15 ± 1,11	1,01 ± 0,85	1,01 ± 0,71	< 0,001
7.	3,5 ± 1,0	3,2 ± 0,8	3,0 ± 0,8	1,9 ± 1,0	0,153 (NS)

NS – nije statistički značajno

1. pitanje-nepotpuno pražnjenje bešike
2. pitanje-mokrenje u intervalu manjem od 2 h
3. pitanje-prekid mlaza mokraće
4. pitanje-neodoljivo mokrenje
5. pitanje-slab mlaz mokraće
6. pitanje-napinjanje pri mokrenju
7. pitanje-mokrenje u toku noći

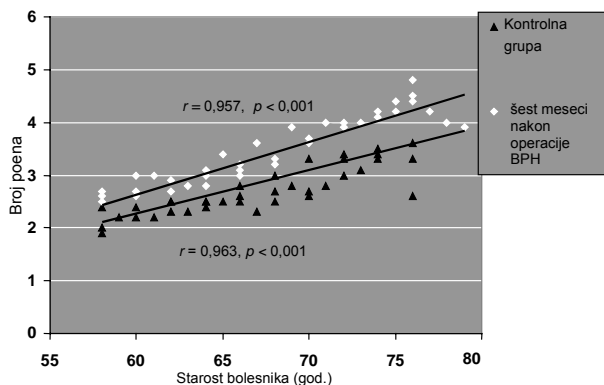
Tabela 2

Vrednosti ( $\bar{x} \pm SD$ ) urodinamskih parametara pre i šest meseci posle operacije

Urodinamski parametri	Pre operacije	Posle operacije	<i>p</i>
Qmax-(ml/s)	8,75 ± 3,44	14,12 ± 5,44	0,002
Pdet. max. flow (cmH <sub>2</sub> O)	84,44 ± 23,36	36,44 ± 12,36	0,000
Rezidualni urin (ml)	162 ± 44	45,4 ± 25,2*	0,000
Maksimalni cistometrijski kapacitet (ml)	372,5 ± 108	295 ± 105	0,006

\*Nakon operativnog zahvata značajnog rezidualnog urina nije bilo

Na slici 1 prikazana je povezanost nokturije i godine starosti bolesnika (šest meseci nakon operacije) i kontrolne grupe.



Sl. 1 – Korelacija intenziteta nokturije i starosti bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate (BPH) u poređenju sa kontrolnom grupom

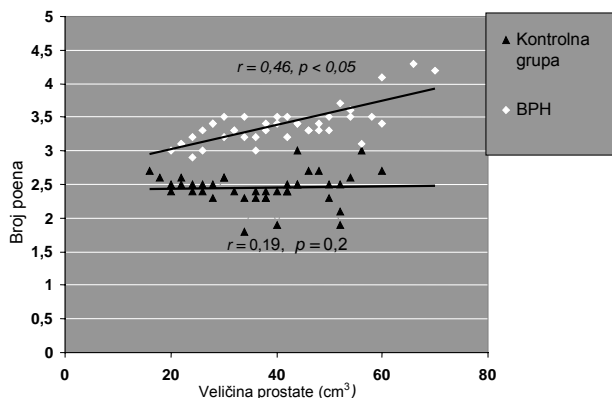
Primenom Pearsonovog koeficijenta korelacije nađena je pozitivna korelacija između postojanja simptoma nokturije i godina starosti bolesnika obolelih od BPH ( $r = 0,957$ ;  $p < 0,001$ ).

Takođe, primenom Studentovog  $t$  testa utvrđeno je da postoji značajna razlika u skorima simptoma nokturije šest meseci nakon operacije u odnosu na odgovarajući skor kontrolne grupe ( $p < 0,001$ ).

Primenom Pearsonovog koeficijenta korelacije nađena je i pozitivna korelacija između postojanja simptoma nokturije i godina starosti bolesnika kontrolne grupe ( $r = 0,963$ ;  $p < 0,001$ ).

Zapaženo je i da postoji značajna povezanost između starosti bolesnika i intenziteta nokturije kod operisanih od BPH (šest meseci nakon operacije) i kod onih iz kontrolne grupe.

Na slici 2 prikazana je povezanost nokturije sa veličinom prostate kod bolesnika i ispitanika kontrolne grupe.



Sl. 2 – Korelacija intenziteta nokturije i veličine prostate kod bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate (BPH) i ispitanika kontrolne grupe

Primenom Pearsonovog koeficijenta korelacije ustanovljena je pozitivna korelacija između postojanja simptoma nokturije i veličine prostate kod obolelih od BPH ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), ali ne i kod ispitanika kontrolne grupe ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,2$ ).

## Diskusija

Benigna hiperplazija prostate igra važnu ulogu u etiologiji nokturije, a sami bolesnici doživljavaju nokturiju, kao jedan od najneprijatnijih simptoma LUTS.

Nokturija se, kod bolesnika sa LUTS, može predvideti praćenjem dnevne učestalosti mokrenja. Nekoliko studija govori u prilog tome da postoji povezanost između dnevne i noćne učestalosti mokrenja<sup>3</sup>.

Takođe, postoje čvrsti dokazi da je dnevno mokrenje u dobru korelaciji sa BPH koja je faktor rizika za pojavu nokturije<sup>4</sup>.

Naši rezultati pokazuju da je nokturija simptom sa najvišim skorom i pre i posle operacije. Čak 71% obolelih od BPH preoperativno je odgovorilo da najmanje dva puta mokri tokom noći. Kod kontrolne grupe taj procenat bio je 38%.

Što se tiče simptoma nokturije, nakon operacije, registrovano je vrlo malo popravljane skora. To se može tumačiti time da i šest meseci nakon operacije postoje simptomi nokturije, verovatno kao posledica hroničnih promena u zidu bešike<sup>5</sup>.

Takođe, trebalo bi imati u vidu da postoji i prirodna varijabilnost rezultata. Prirodna varijabilnost rezultata dobijenih primenom IPSS na uzorku američke populacije bila je  $\pm 1,44$ . Na taj način postojanje razlike u rezultatima IPSS u ovom opsegu ne znači pogoršanje ili poboljšanje simptoma već samo jednu prirodnu varijaciju odgovora na ovaj upitnik<sup>6</sup>. Povećanje ili smanjenje vrednosti IPSS u većem opsegu vrednosti od pomenutog ukazuje na realne promene u njemu.

Razlika u pragu značajnosti između nokturije ( $p = 0,153$ ) i ostalih simptoma IPSS ( $p < 0,001$ ) nastaje zbog toga što noćno mokrenje, kao simptom, perzistira i šest meseci nakon operacije i pokazuje najsporiju regresiju od svih simptoma deponovanja i eliminacije.

Jedan od uzroka, uopšte, učestalog mokrenja i nokturije, može biti postojanje lože enukleisane BPH koja i nakon šest meseci postoperativno, nije u potpunosti epitelizovala<sup>7</sup>.

Nestabilnost detrusora kod BPH nastaje i zbog postojanja ultrastrukturnih promena na samom detrusoru. Smatra se da su te promene direktna posledica opstrukcije donjeg urotrakta<sup>8</sup>. Takođe, postoji jaka korelacija između nokturije i godina starosti bolesnika obolelih od BPH i ispitanika kontrolne grupe, što ukazuje da nešto intenzivniji simptomi donjeg urinarnog trakta (*Lower urinary tract symptoms* – LUTS) koji postoje kod operisanih od BPH nisu jedini faktor rizika za pojavu nokturije<sup>9</sup>. Verovatni uzrok takvom nalazu je taj što su na nastanak nokturije kod obe grupe uticale ultrastrukturne promene detrusora koje se javljaju u staračkoj bešici nezavisno od postojanja BPH, zatim volumen urina u toku noći i kapacitet bešike<sup>10</sup>.

Neki autori navode da kod bolesnika obolelih od BPH dolazi do relativnog oštećenja koncentracione sposobnosti bubrega sa noćnom poliurijom što se ni operacijom ne popravlja, a to mogu biti značajni razlozi nokturije<sup>11,12</sup>.

Takođe, mnoge studije dokazuju da kod muškaraca u tim godinama nokturija postoji u visokom procentu i bez postojanja opstrukcije.

Naime, zapaženo je, da nokturija predstavlja zajednički simptom kod starije populacije koji je u korelaciji sa starosnim dobom nevezano da li je reč o obolelom od BPH ili o zdravoj osobi sličnih godina<sup>13</sup>.

Dokazano je da je nokturija osnovni razlog remećenja sna kod muškaraca preko 50 godina starosti. Kod ovih bolesnika kao posledica nokturije, javlja se: poremećaj pamćenja, smanjenje koncentracije, koordinacije, kreativnosti, poslovne sposobnosti, sposobnosti rešavanja problema, depresija, imunosupresija, svakodnevna pospanost, nizak nivo kvaliteta života, zamor i sveukupni poremećaj socijalnog funkcionisanja. Naročito, buđenje u prvim časovima sna ima nepovoljan efekat na kvalitet sna jer je najokrepljujući deo sna u prvoj polovini noći<sup>14</sup>.

Zapaženo je da postoji značajna povezanost između veličine prostate i intenziteta nokturije kod obolelih od BPH. Ovakav nalaz još uvek je kontroverzan. Neki autori smatraju da veličina prostate ne utiče na postojanje simptoma LUTS i samim tim na nokturiju<sup>15</sup>, dok su drugi dokazali vezu između volumena prostate i nokturije<sup>16</sup>.

U prilog drugom rezultatu ide činjenica da su oboleli od BPH imali prosečno veći volumen prostate u odnosu na kontrolnu grupu i da se sa povećanjem volumena prostate i skor na pitanje vezano za nokturiju povećavao. Razlog verovatno leži u tome što velika BPH, svojom veličinom remeti normalnu anatomiju tog regiona, izazivajući, pored opstrukcije, i simptome deponovanja, naročito nokturiju. Pored toga, kod obolelih od BPH često postoje hronične promene na detrusoru (smanjenje kapaciteta bešike, noćna poliurija itd.) koje su uticale na skor simptoma nokturije.

Razlog više, u prilog ove tvrdnje je i nalaz kod kontrolne grupe koji ukazuje da prostata, ma koje veličine bila, a koja ne izaziva opstrukciju urotrakta i komplikacije na detrusoru, nema uticaja na intenzitet nokturije.

Vrlo je značajno i to što mnoge studije govore u prilog tome da je nastanak naprasne smrti dva puta češći kod ljudi koji imaju dva ili više noćna mokrenja u odnosu na one koji ih nemaju<sup>13,17</sup>. Sve ovo govori u prilog tome, da bi nokturiju kao simptom, trebalo ozbiljno shvatiti i samim tim adekvatno lečiti.

### Zaključak

Visoka zastupljenost nokturije kod obolelih od BPH ukazuje na moguću vezu BPH i nokturije. Međutim, zato što simptom noćnog mokrenja pokazuje najslabiju regresiju postoperativno od svih simptoma deponovanja, indikacije za operativni tretman BPH kod bolesnika čiji je dominantni simptom nokturija trebalo bi pažljivo razmotriti.

Pošto je etiologija nokturije multifaktorska i pošto je učestalost nokturije izuzetno visoka, neophodno je pažljivo ispitivanje bolesnika zbog identifikacije potencijalnih, drugih uzroka nokturije, kao što su noćna poliurija, upotreba pojedinih lekova ili rizično ponašanje (upotreba kafe, alkohola ili veći unos tečnosti pre spavanja). Takođe, kod ispitivanja nokturije trebalo bi imati na umu i godine ispitnika, jer je zapažena jaka povezanost između ova dva parametra, bez obzira da li postoje BPH i LUTS.

### L I T E R A T U R A

1. Weiss JP, Blalivas JG. Nocturia. *Curr Urol Rep* 2003; 4(5): 362–6.
2. Hunskaar S. Epidemiology of nocturia. *BJU Int* 2005; 96 Suppl 1: 4–7.
3. Ku JH, Lim DJ, Byun SS, Paick JS, Oh SJ. Nocturia in patients with lower urinary tract symptoms: association with diurnal voiding patterns. *BJU Int* 2004; 93(7): 1005–8.
4. Jackson S. Lower urinary tract symptoms and nocturia in men and women: prevalence, aetiology and diagnosis. *BJU Int* 1999; 84 Suppl 1: 5–8.
5. Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B, Lang T, Marberger M. Two-year results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. *Eur Urol* 2000; 37(6): 695–701.
6. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgreve HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148(5): 1549–57.
7. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Selective urological evaluation in men with febrile urinary tract infection. *BJU Int* 2001; 88(1): 15–20.
8. Holm NR, Horn T, Smedts F, Nordling J, de la Rosette J. The detrusor muscle cell in bladder outlet obstruction – ultrastructural and morphometric findings. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37(4): 309–15.
9. Blalivas JH, Bohnen AM, Groeneveld FP, Bernsen RM, Prins A, Raaijmakers JL. Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men. *J Urol* 2000; 164(4): 1201–5.
10. Brierly RD, Hindley RG, McLarty E, Harding DM, Thomas PJ. A prospective evaluation of detrusor ultrastructural changes in bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2003; 91(4): 360–4.
11. Matthiesen TB, Rittig S, Mortensen JT, Djurhuus JC. Nocturia and polyuria in men referred with lower urinary tract symptoms, assessed using a 7-day frequency-volume chart. *BJU Int* 1999; 83(9): 1017–22.
12. Matthiesen TB, Rittig S, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol* 1996; 156(4): 1292–9.
13. Schulman C, Asplund R, Desgrandchamps F, Jonas U. The Impact of Nocturia on Health Status and Quality of Life in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH). *Eur Urol* 2005; 4(2): 1–8.
14. Chapple CH, Batista JE, Berges R, Chartier-Kastler E, Tubaro A, Van Kerrebroeck PH, et al. The Impact of Nocturia in Patients with LUTS/BPH: Need for New Recommendations. *Eur Urol* 2006; 5(1): 12–8.
15. Cockett AT, Barry MJ, Holtgreve HL, Sibelnick S, Williams R, McConnell J. Indications for treatment of benign prostatic hyperplasia. The American Urological Association Study. *Cancer* 1992; 70(1 Suppl): 280–3.
16. Witjes WP, Aarnink RG, Ezzamel-Din K, Wijkstra H, Debruyne EM, de la Rosette JJ. The correlation between prostate volume, transition zone volume, transition zone index and clinical and urodynamic investigations in patients with lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 1997; 80(1): 84–90.
17. Asplund R. Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition. *BJU Int* 1999; 84(3): 297–301.

Rad je primljen 29. IV 2008.