

Intersticijski cistitis

Crnić, Matilda

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:385375>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Matilda Crnić

INTERSTICIJSKI CISTITIS

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Matilda Crnić

INTERSTICIJSKI CISTITIS

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

2. Prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.

3. Prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

Rad sadrži 29 stranica i 24 literaturna navoda.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	3
3. PREGLED LITERATURE	4
3.1. Naziv bolesti.....	4
3.2. Epidemiologija.....	5
3.3. Etiologija	7
3.4. Klinička slika	10
3.5. Dijagnostika	12
3.6. Liječenje.....	15
3.6.1. Komplikacije kirurškog liječenja	17
4. RASPRAVA.....	19
5. ZAKLJUČAK	21
6. SAŽETAK	22
7. SUMMARY	23
8. LITERATURA	24
9. ŽIVOTOPIS	29

POPIS SKRAĆENICA

IC - intersticijski cistitis (engl. *interstitial cystitis*)

MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti

NIDDK - Nacionalni institut za dijabetes i probavne i bubrežne bolesti (engl. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*)

ATP - adenzin trifosfat (engl. *adenosine triphosphate*)

ACh - acetilkolin (engl. *acetylcholine*)

NO - dušikov oksid (engl. *nitric oxide*)

TRPV1 - privremeni receptijski potencijalni kationski kanal podfamilije V član 1 (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*)

GAG - glikoazaminoglikan (engl. *glycosaminoglycan*)

NOS - sintaza dušikova oksida (engl. *nitric oxide synthase*)

IL-6 - interleukin-6 (engl. *interleukin-6*)

IL-8 - interleukin-8 (engl. *interleukin-8*)

IL-10 - interleukin-10 (engl. *interleukin-10*)

IL-17A - interleukin-17A (engl. *interleukin-17A*)

NGF - faktora rasta živaca (engl. *nerve growth factor*)

TNF- α - faktor nekroze tumora-alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha*)

BHP - benigna hiperplazija prostate (engl. *benign prostatic hyperplasia*)

HIC - Hunnerov tip intersticijskog cistitisa (engl. *Hunner type interstitial cystitis*)

NHIC - ne-Hunnerov tip intersticijskog cistitisa (engl. *non-Hunner type interstitial cystitis*)

APF - antiproliferativni faktor (engl. *antiproliferative factor*)

1. UVOD

Intersticijski cistitis (IC) je kronična neinfektivna bolest mokraćnog mjehura. Zbog simptoma koji dominiraju kliničkom slikom poznata je i pod nazivom sindrom bolnog mjehura. Pojavljuje se u oba spola, ali sa značajno većom učestalošću u ženskoj populaciji. Oboljeli su najčešće srednje životne dobi, no smatra se da bolest može započeti i ranije.

Etiologija bolesti nije u potpunosti razjašnjena, a smatra se da nastaje kao kombinacija endogenih faktora poput oštećenja mikrocirkulacije, neurogenih mehanizama, upalnih stanja te egzogenih faktora među kojima su najčešće infekcije i konzumacija određenih tvari.

Glavni simptomi kojima se ova bolest manifestira su bolnost i osjećaj pritiska u području mokraćnog mjehura te frekventno i urgentno mokrenje. Nerijetko su prisutne polakisurija i nikturija, a tegobe se smanjuju nakon mokrenja. (1)

Postavljanje dijagnoze otežano je zbog nespecifične simptomatologije koja može biti prisutna i u nekim drugim urološkim i ginekološkim bolestima te se o IC kao diferencijalnoj dijagnozi razmišlja tek nakon isključenja učestalijih bolesti sa sličnom manifestacijom (npr. bolesti mokraćnog mjehura, prostate ili uretre, ginekološke bolesti, mokraćni kamenci i sl.).

Dijagnostički proces je često dugotrajan, a obuhvaća klinički pregled, cistoskopiju s hidrodistenzijom i biopsiju.

Pokušaji liječenja IC usmjereni su na brojne patofiziološke procese koji sudjeluju u nastanku bolesti. Započinje se konzervativnim terapijskim pristupom (promjena prehrane, tjelovježba, fizikalna terapija) nakon kojeg se prelazi na medikamentozno liječenje pentozan

polisulfatom, amitriptilinom, peroralnim steroidima i sl. Sljedeći terapijski postupak uključuje intravezikalnu primjenu tvari poput lidokaina, heparina, kortikosteroida, hijaluronske kiseline, itd., a ponekad može biti korisna i cistoskopija s hidrodistenzijom kojom se postiže degeneracija aferentnih živaca. Olakšanje tegoba doprinosi i fulguracija Hunnerovih lezija, a kirurški pristup koristi se kod pacijenata kod kojih niti jedna od navedenih terapijskih metoda nije djelotvorna. U tih pacijenata radi se cistoplastika te najčešće i cistektomija.

S obzirom da nije poznat jedinstven uzrok IC, liječenjem se nastoji postići regresija simptoma što često nije adekvatno i ima negativan učinak na kvalitetu života pacijenata. (2)

2. SVRHA RADA

Svrha ovoga rada je iznijeti osnovne informacije o intersticijskom cististisu koje uključuju povijesni osvrt na otkriće bolesti, epidemiološke podatke, etiologiju, kliničku sliku, dijagnostički proces i liječenje te komplikacije koje mogu nastati kao posljedica kirurškog liječenja.

3. PREGLED LITERATURE

3.1. Naziv bolesti

Intersticijski cistitis se kao klinički entitet počeo razmatrati početkom 19. stoljeća. Prvi zapisi o simptomima bolesti pronađeni su u arhivima Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Pennsylvaniji. Radi se o pet setova zabilješki s predavanja koje su zapisali studenti medicine između 1807. i 1822. godine. Iz tih zapisa vidljivo je da se radi o predavanjima koja je vodio profesor Philip Syng Physick, tadašnji voditelj kirurgije i kirurg u bolnici u Pennsylvaniji. On je tijekom svoga rada naišao na pacijente koji su imali simptome koji su upućivali na kamence mokraćnog mjehura, ali u njih tijekom kirurškog zahvata odstranjivanja kamenaca (perinealna litotomija) ili pak postmortalno na obdukciji nije pronađen kamenac. Kod tih pacijenata bile su na sluznici mokraćnog mjehura vidljive ulceracije što je Physick opisao kao upalno stanje mokraćnog mjehura s ulkusom na sluznici i simptomima nalik kamencima, a u odsutnosti kamenaca. (3)

Njegov učenik, kirurg Joseph Parrish je 1836. godine prvi objavio zapise u kojima se spominju simptomi IC. Radilo se o troje pacijenata sa rekurentnim simptomima boli u zdjelici, disurijom te frekventnim i urgentnim mokrenjem kod kojih je više puta bezuspješno pokušao pronaći kamence koji su u to vrijeme bili najčešći uzrok takve simptomatologije. S obzirom da nije uspio pronaći uzrok bolesti to je stanje nazvao „tic doloureux“ mokraćnog mjehura ukazujući time na moguću neuropatsku etiologiju bolesti. (3, 4)

Termin intersticijski cistitis prvi je puta spomenut u knjizi Samuela Davida Grossa 1876. godine, koji je naziv intersticijski ili parenhimatozni cistitis koristio kod patološkog zahvaćanja svih slojeva stijenke mokraćnog mjehura.

Svjetska zdravstvena organizacija je 1994. godine IC uvrstila u Međunarodnu klasifikaciju bolesti (MKB-10) pod šifrom N30.1 Intersticijski cistitis (kronični).

Kroz desetljeća su brojne organizacije i društva mijenjali definicije, nomenklaturu i klasifikaciju bolesti što je dovelo do nesporazuma i nedoumica među liječnicima, znanstvenicima i istraživačima. Zbog potrebe za usklađivanjem nazivlja, 2011. godine je Društvo američkih urologa predložilo da za IC se koristi i termin sindrom bolnog mjehura, te je taj termin i danas u uporabi. (4)

3.2. Epidemiologija

IC ponajviše zahvaća osobe srednje životne dobi, iako ne postoje točni podaci o zastupljenosti u pedijatrijskoj populaciji jer NIDDK kriteriji koji definiraju bolest isključuju osobe mlađe od 18 godina. Unatoč tome, ne može se isključiti postojanje bolesti u djece jer oko 25% odraslih s dijagnozom IC anamnestički navodi postojanje simptoma bolesti u djetinjstvu. (1) Period latencije od pojave prvih simptoma bolesti pa do postavljanja dijagnoze može varirati od jednog mjeseca pa sve do 30 godina, s prosjekom od oko 5 godina. (5)

Epidemiološka istraživanja o prevalenciji IC pokazuju različite rezultate zbog nedostatka točnih dijagnostičkih kriterija i različitosti definicije bolesti, ali pretpostavlja se da iznosi između 0,01 % i 2,3 %. (2)

Bolešću su dominantno zahvaćene osobe ženskoga spola. Smatra se da zahvaća od 2 pa do nešto više od 6 % žena te da je u njih bolest od 5 do 9 puta učestalija nego u muškaraca. (2, 5) Prema nekim istraživanjima, prevalencija bolesti u ženskoj populaciji kreće se od 52 do 500 / 100,000, a u muškaraca iznosi 8-41 / 100,000, dok ukupna incidencija bolesti iznosi 1,2 / 100,000. (5)

Studija provedena prema NIDDK kriterijima bolesti također govori u prilog tome da su većina oboljelih od IC žene bijele rase i to njih 89,8 %, s prosječnim pojavljivanjem bolesti u dobi od 53,8 godina.

Zapažen je porast prevalencije bolesti na 1431 / 100,000 u žena koje imaju rođake u prvom koljenu koji boluju od IC što se objašnjava nasljednom komponentom ove bolesti. (1)

U prilog genetskoj komponenti bolesti govori i istraživanje Warrena i suradnika koje pak ukazuje na bolest u 995 / 100,000 žena koje imaju srodnika oboljelog od IC u odnosu na 60 / 100,000 žena u općoj populaciji. Navode i da odrasle žene koje imaju srodnika s IC imaju 17 puta veću predispoziciju za razvoj bolesti u odnosu na ostatak populacije. (6)

3.3. Etiologija

U patofiziologiji nastanka IC sudjeluju brojni endogeni i egzogeni čimbenici. Među endogenima najčešće se spominju promjene urotela, neurogeni mehanizmi, oštećenja mikrocirkulacije i upalne reakcije, a infektivna stanja i konzumacija određenih tvari smatraju se najvažnijim egzogenim faktorima. (2) S obzirom na to da točan uzrok bolesti nije u potpunosti razjašnjen razvijeno je nekoliko teorija koje objašnjavaju mogući nastanak bolesti.

Teorija epitelne permeabilnosti bazira se na disfunkciji urotela koji predstavlja epitelni sloj koji prekriva unutrašnjost mokraćnog mjehura, a sastoji se od bazalnog sloja stanica, intermedijarnog sloja stanica te površinskog sloja kojeg čine tzv. kišobranaste stanice. Uloga urotela je zaštita stjenke mjehura i kontrola prolaska tvari kroz stanične slojeve. (7) Do disfunkcije dolazi zbog promjena u diferencijaciji i homeostazi koje su uzrokovane denudacijom epitela, smanjenom ekspresijom IL- 8, pojačanom apoptozom uz smanjenu proliferaciju stanica, abnormalnom ekspresijom antiproliferativnih faktora, uroplakina i hondroitin sulfata. (2) Oštećenje urotela rezultira njegovom povećanom permeabilnošću koja dovodi do izloženosti mišića detruzora i njegove pojačane osjetljivosti. (7) Iritaciji mjehura doprinosi i izrazita aktivacija živčanog sustava uzrokovana pojačanim djelovanjem simpatičkog živčanog sustava, segmentalnom hiperalgezijom i spinalnom senzitivacijom. (2) Oslobođanje neurotransmitera koji posreduju u tom procesu potaknuto je fizikalnim ili kemijskim podražajima. Među najvažnijima spominju se ATP i ACh, neuromodulatori porijeklom iz urotela koji prenose signal u središnji živčani sustav, reguliraju protok krvi i sudjeluju u regulaciji kontrakcije detruzora. Ulogu medijatora ima i dušikov oksid (NO) koji

regulira aktivnost glatkih mišića uretera. Viša koncentracija NO uočena je u u Hunnerovom tipu IC, nego u ne-Hunnerovu tipu, dok je smanjenje njegove koncentracije uz porast koncentracije ATP-a uočeno u oboljelih od sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. U tkivima koja su izložena kroničnoj upali događaju se neuroplastične promjene te je s time povezana pojačana ekspresija suburotelnih kapsaicinskih receptora (TRPV1). TRPV1 receptori povezani su s aktivacijom C tipa aferentnih živčanih vlakana te samim time njihova povećana rasprostranjenost dovodi do jačeg prijenosa signala što uzrokuje aktivaciju simptoma boli, urgencije i frekvencije.

Glikozaminoglikani (GAG), mukopolisaharidi na kojima počiva glikozaminoglikanska teorija, sastavni su dijelovi izvanstaničnog prostora i sudjeluju u modulaciji enzima, faktora rasta, inhibitora proteaza i citokina te stvaraju zaštitni sloj. Najvažniju ulogu među molekulama GAG imaju keratan sulfat, dermatan sulfat, hijaluronat, hondroitin sulfat i heparan sulfat. Analizom uzoraka tkiva s različitih mjesta u stijenci mokraćnog mjehura oboljelih uočena je značajno smanjena koncentracija GAG lumenu. Oštećenje GAG sloja uzrokuje poremećaj u skladištenju urina koji daje simptome IC - smanjeni kapacitet mokraćnog mjehura, bol i frekventno mokrenje. (7)

Iako su infektivni čimbenici odbačeni kao direktni uzročnici IC, smatra se da rekurentne urinarne infekcije dovode do pojačane apoptoze stanica urotela, povećanog broja mastocita i slabljenja E-kadherina koji je potreban za adherenciju stanica urotela te do promjena u sloju GAG što zajedno pogoduje pojačanoj osjetljivosti sluznice mjehura.

U prilog upalne komponente u nastanku IC govori visoka koncentracija imunoglobulina i upalnih parametara u urinu te visoka koncentracija C-reaktivnog proteina i proupalnih citokina u serumu oboljelih. Najčešće spominjani faktori upale su NOS, IL-6, IL-8, IL-10, IL-

17A, NGF i TNF- α . U upalnim stanjima, urotel i glatki mišići mjehura pojačano stvaraju NGF čija je povišena koncentracija zapažena u serumu, urinu i tkivu mjehura oboljelih. Nije u potpunosti razjašnjeno jesu li koncentracija NGF-a i osjećaj boli u potpunoj korelaciji, ali je zamijećeno da terapijsko liječenje uz poboljšanje simptoma dovodi do normalizacije koncentracije NGF-a.

Uočene su i promjene u lakim lancima imunoglobulina koje ukazuju na infiltraciju plazma stanica i imunološko djelovanje bolesti. (2, 7) S obzirom na autoimunu i neurogenu funkciju mastocita, na imunološkoj podlozi bazira se i mastocitna, odnosno neuroendokrina teorija. Oštećenje i disfunkcija urotela, kao i prisutnost mikroorganizama, aktiviraju mastocitni odgovor i uzrokuju lučenje biološki aktivnih molekula kao što su histamin i serotonin što rezultira upalom, vazodilatacijom, fibrozom, kontrakcijom glatkih mišića i posljedično osjećajem boli. U histološkim uzorcima vidljiva je visoka koncentracija mastocita, posebice u regiji mišića detruzora, a povećana je bila i koncentracija eozinofila. Visoke koncentracije histamina i njegovih metabolita te povećan broj proteina dokazani su u urinu oboljelih. Neuropeptidi, acetilkolin i kinini također sudjeluju u aktivaciji mastocita, a u istraživanju Lundeberga i suradnika otkriveno je kako je broj mastocita u korelaciji sa brojem živčanih završetaka pronađenih u subendotelnom i mišićnom sloju mjehura oboljelih. (7, 8)

Oštećenje mikrocirkulacije, cistoskopski vidljivo kao mukozno krvarenje nakon distenzije, uzrokovano je pojačanom ekspresijom angiogenih faktora rasta te posljedično tome nereguliranom angienezom i apoptozom endotelних stanica. (2)

Egzogeni čimbenici koje doprinose nastanku bolesti su konzumacija alkohola, pušenje, kisela hrana (primjerice citrusi), ljuta hrana, hrana bogata kalijem (npr. rajčica), kofeinski napitci kao što su kava i čaj te umjetna sladila. (7, 9) U patogenezi bolesti sudjeluje i dugotrajna

zlouporaba ketamina koja pogoduje razvoju upale mjehura posredovane imunološkom preosjetljivošću.

Bolesti susjednih zdjeličnih organa mogu pridonijeti razvoju IC zbog preklapanja živčanih putova koji sudjeluje u njihovoj inervaciji. Najčešće se radi o sindromu iritabilnog kolona. Ostale češće organske bolesti koje pogoduju nastanku IC su fibromialgija, reumatske i neurološke bolesti. (2) Histerektomija i drugi kirurški zahvati u zdjelici predstavljaju faktor rizika za razvoj bolesti, a smatra se da ulogu imaju i porod i abortus. Zapažena je i češća pojava bolesti u žena koje su koristile hormonsku terapiju, kao i promjena u izraženosti simptoma tijekom menstrualnog ciklusa te u menopauzi. (7)

3.4. Klinička slika

Klinička slika kojom se očituje IC je nespecifična i nalikuje bolestima okolnih zdjeličnih organa. Vodeći simptomi su bol, nokturija te frekventno i urgentno mokrenje. Bolest najčešće započinje osjećajem suprapubične boli dok samo 9 % pacijenata navodi prisutnost ostalih glavnih simptoma od samoga početka. Simptomi započinju kao blagi i rijetki, a s godinama postaju brojniji i jačeg intenziteta uz petogodišnji period koji je u većini slučajeva potreban za razvoj ostalih simptoma. (10)

Iako je IC bolest koja zahvaća populaciju svih dobničkih skupina, uočene su razlike u simptomatologiji s obzirom na dob. Osobe mlađe od 30 godina najčešće se prezentiraju kliničkom slikom frekventnog dnevnog mokrenja koje je često praćeno simptomima

urgencije i dizuričnim tegobama. (11) Smatra se da mlađi pacijenti općenito imaju blaže simptome u odnosu na starije i ti simptomi su često intermitentni (npr. osjećaj žarenja).

Međutim, pojava simptoma IC u mlađoj životnoj dobi povezuje se s ozbiljnijim tijekom bolesti u budućnosti. (5)

U dobnoj skupini od 30 do 50 godina najčešći simptom bolesti je nokturija, a nakon nje slijedi frekventno mokrenje danju i dizurija. U starijih od 60 godina kliničkom slikom dominira nokturija, a sa starijom životnom dobi češća je i prisutnost inkontinencije. (5, 11)

Nokturija je rijedak simptom u mlađih pacijenata te njena prisutnost u mladih povećava vjerojatnost postojanja IC. (11) Neovisno o životnoj dobi, nokturija nije uobičajeni početni simptom bolesti, već se razvija kroz vremenski period, a između 8 % i 21 % pacijenata nikada nije niti imalo taj problem. (10)

Frekventno mokrenje više od 11 puta u 24 sata prisutno je u 86 % oboljelih, a nokturija 3 ili više puta u noći u njih 71 %. (12)

Dispareunija je prisutna u oko 60 % pacijenata mlađe životne dobi, a učestalost se smanjuje u višim dobnim skupinama. Uz to, oko 40 % oboljelih navodi bol u mjehuru i egzacerbaciju simptoma nakon spolnog odnosa, a trećina spominje bol koja je locirana izvan genitalnog područja. (11)

Ispitivanje koje su Bogart i suradnici proveli na 146 231 oboljelom ženom pokazuje da njih 88 % navodi barem jedan simptom generalizirane seksualne disfunkcije u posljednja 4 tjedna, a čak 90 % navodi 1 ili više simptoma seksualne disfunkcije vezan uz IC. Najčešće spominju bol u mjehuru za vrijeme i/ili nakon spolnoga odnosa. Posljedično tome, oko 65 % pacijentica osjeća smanjenu seksualnu želju što je gotovo dvostruko više u usporedbi sa

zdravom populacijom te se može zaključiti da simptomi IC utječu na seksualnu disfunkciju, kao i da seksualna disfunkcija varira ovisno o jačini simptoma bolesti. (13)

Istraživanja među muškom populacijom oboljelih pokazuju da bol uzrokovanu ejakulacijom osjeća između 34 % i 48 % ispitanika, dok je u drugoj studiji 74 % muškaraca navelo da se bol pojačava za vrijeme ili nakon spolnoga odnosa. Ispitanici su suglasni da ta bol nije bila prisutna kao početni simptom bolesti, a 56 % ih navodi progresiju boli s vremenom i njome uzrokovanu seksualnu disfunkciju. (10)

Kronična bol u zdjelici koju pacijenti opisuju tipično se pojačava s punjenjem mjehura, odnosno s povećanjem njegova volumena, a smanjuje se pražnjenjem. U istraživanju Warrena i suradnika 75 % pacijenata potvrdilo je pojačanje intenziteta boli prilikom punjenja mjehura, a svega 9 % imalo je suprotan doživljaj boli, odnosno smanjenje njezina intenziteta s povećanjem volumena mjehura. (12)

3.5. Dijagnostika

Postavljanje dijagnoze IC je otežano, a često i dugotrajno, zbog mnogih drugih bolesti koje se očituju sličnom kliničkom slikom. Zbog toga je nužno ponajprije isključiti češće bolesti koje imaju sličnu simptomatologiju. Stanja koja mogu imitirati kliničku sliku IC su poremećaji mokraćnog mjehura (prekomjerno aktivni mokraćni mjehur, neurogeni mjehur, karcinom mjehura, kamenci mokraćnog mjehura i kemijski ili radijacijom uzrokovan cistitis), bolesti prostate i uretre (BHP, karcinom prostate ili uretre i divertikuli ili strikture uretre), genitourinarne infekcije (bakterijski cistitis, uretritis, prostatitis), ginekološke bolesti

(ginekološki malignomi, endometrioza, miomi, vaginitis) kao i neka druga stanja poput poliurije i mokraćnih kamenaca.

Dijagnostički proces započinje obaveznim stavkama koje uključuju uzimanje anamneze, fizikalni pregled koji uključuje digitorektalni pregled muškaraca i ginekološki pregled žena i analizu urina koja obično ne pokazuje patološke promjene. Preporuča se napraviti i urinokulturu, citološki pregled mokraće i određivanje PSA. Pacijent samostalno vodi dnevnik mokrenja koji uključuje podatke o frekvenciji mokrenja i volumenu mokraće, iz čega se najčešće uočava pojačana frekvencija uz smanjen volumen mokrenja. Provedi se i mjerenje rezidualnog urina i ispunjavaju se upitnici o simptomima bolesti i kvaliteti života. (2, 14)

U daljnjem dijagnostičkom tijeku preporuča se učiniti cistoskopiju s hidrodistenzijom koja se provodi pomoću hidrostatskog tlaka 80 do 100 cm vode. Za izvođenje pregleda koristi se opća ili spinalna anestezija te se tijekom 1 do 2 minute proučavaju promjene sluznice mjehura. (4, 5, 14) Promjene koje se mogu uočiti, a govore u prilog IC, su tzv. Hunnerov ulkus ili pak hemoragične glomerulacije, odnosno fenomen krvavih kapi kiše. (14)

Hunnerov ulkus predstavlja upalnu reakciju sluznice koja se prikazuje kao crveno područje sa središnjim ožiljkom kojeg radijalno okružuju male krvne žile, često prekriveno naslagama fibrina. Vidljiv je i pri cistoskopiji bez distenzije, a prilikom distenzije krvne žilice mogu puknuti i uzrokovati krvarenje. (2, 15) U stvarnosti se ne radi o ožiljku, već navedeno predstavlja eroziju sluznice. (16) Najčešće se uočavaju kod pacijenata starije životne dobi sa smanjenim kapacitetom mokraćnog mjehura. Ovisno o istraživanjima, prisutni su u 5 do 57 % oboljelih. (15)

Ovisno o prisutnosti Hunnerova ulkusa razlikuju se Hunnerov i ne-Hunnerov tip IC.

Hunnerov tip IC (HIC) još se naziva i klasičnim ili ulceroznim, suprotno ne-Hunnerov tip (NHIC) naziva se i ne-klasični ili ne-ulcerozni.

U pacijenata s NHIC pri cistoskopiji s hidrodistenzijom mogu se uočiti hemoragične glomerulacije ili fenomen krvavih kapi kiše. (16) Iako među njima nema značajne razlike, neki autori smatraju da su krvave kapi kiše svako krvarenje sluznice uzrokovano pražnjenjem mjehura nakon distenzije, a hemoragične glomerulacije petehijalno podsluznično krvarenje vidljivo tek pri drugoj distenziji. (2) Krvarenje može biti jače ili slabije, a obično je samolimitirajuće, dok glomerulacije zaostaju kao posljedica tog krvarenja. (16) Pri pregledu mora biti vidljivo minimalno 10 glomerulacija prisutnih u najmanje tri od četiri kvadranta mjehura. (5, 14)

Osim cistoskopskih razlika, HIC i NHIC se razlikuju i u histološkome izgledu. Bioptička analiza uzoraka mjehura može biti korisna kada nalaz cistoskopije nije dovoljno specifičan za razlučivanje o kojem tipu IC se radi. Kod analize bioptata HIC vidljivi su epitelna denudacija, upalni infiltrati, granulacijsko tkivo, depoziti fibrina, brojni mastociti, edem strome i pojačana vaskularizacija. (2, 15, 16) Uzorci tkiva NHIC ne pokazuju značajne patološke promjene osim raspršenih limfocita i ponegdje prisutnog edema strome. (16)

Biomarkeri koji mogu biti pomoć u postavljanju dijagnoze su APF, NGF te upalni citokini i kemokini prisutni u urinu i serumu oboljelih. Slikovna dijagnostika i urodinamske studije mogu poslužiti kao vodič u dijagnostici, ali nemaju veće značenje. (2, 14)

3.6. Liječenje

U liječenju IC ne postoji jedinstveni pristup već se terapija nastoji usmjeriti ovisno o mnogobrojnim faktorima koji sudjeluju u patogenezi bolesti. S obzirom na to postoje razni terapijski pokušaji od kojih niti jedan nije posve učinkovit.

U početku se nastoji simptome ublažiti konzervativnim pristupom koji uključuje promjenu prehrane i tjelovježbu u kombinaciji s fizikalnom terapijom. Preporuča se izbjegavati kiselu i ljutu hranu kao i hranu bogatu kalijem, kofeinske napitke, alkohol i umjetna sladila uz redukciju unosa tekućine. Fizikalna terapija u kombinaciji s miofascijalnom terapijom smanjuje osjećaj boli, a transkutana elektroneurostimulacija i sakralna neuromodulacija uz vježbe jačanja zdjeličnog dna i trening mjehura pomažu u regulaciji mokrenja. Smatra se da pozitivno djeluju i akupunktura, psihološka podrška okoline, izbjegavanje stresnih situacija te dobro mentalno zdravlje. (2, 5)

Medikamentozna terapija započinje korištenjem pentozan polisulfata koji obnavlja oštećenja GAG sloja i time smanjuje bol i frekvenciju mokrenja izazvanu iritacijom stijenke mjehura. (2, 5, 10)

Triciklički antidepresiv amitriptilin djelovanjem na prijenos bolnih podražaja u CNS ostvaruje antikolinergički učinak. (2, 10) Ciklosporin A svoj neuromodulatorni učinak pokazuje inhibicijom kalcineurina. Smatra se da smanjuje bol i povećava kapacitet mjehura. Pokazao se djelotvoran kod HIC, ali potrebna je pažljiva upotreba zbog mogućih ozbiljnih nuspojava kao što su hipertenzija i utjecaj na funkciju bubrega. (2, 5) Korištenje peroralnih steroida preporuča se kod HIC koji je povezan s autoimunim bolestima. (2) Unos citrata djeluje na

način da alkalizira urin i time smanjuje simptome. Antihistaminik hidoksizin učinak ostvaruje blokadom aktivacije mastocita. (5)

Slijedeća linija liječenja podrazumijeva intravezikalnu primjenu raznih tvari.

Lokalni anestetik lidokain kratkotrajno blokira prijenos boli i djeluje protuupalno, a može se koristiti zajedno s heparinom koji je GAG čijom primjenom se nastoji potaknuti obnova urotela. Hondoitin sulfat je također GAG koji se može koristiti u kombinaciji s hijaluronskom kiselinom. Kortikosteroidi se također mogu aplicirati u kombinaciji s drugim tvarima, a djeluju protuupalno. Injiciranje botulinum toksina u mišić detruzor izaziva njegovu flakcidnu paralizu zbog svog neuromodulatornog učinka, ali s njime treba postupati oprezno kako ne bi došlo do retencije urina.

Daljnje mjere liječenja podrazumijevaju cistoskopiju s hidrodistenzijom kojom se nastoji postići degeneracija aferentnih živaca, redukcija NGF-a i protuupalni učinak. Pacijentima se nastoji učiniti i transuretralna elektro ili laserska fulguracija Hunnerovih lezija jer se smatra da se njome postiže učinak koji traje i do nekoliko godina. (2, 5)

Posljednja mjera liječenja je kirurški pristup (cistoplastika) koji se koristi kod pacijenata u kojih nije postignut učinak primjenom navedenih terapijskih postupaka. Odluka o vrsti operativnog zahvata donosi se u suradnji s pacijentom i nastoji se prilagoditi njegovoj dobi i načinu života. (17)

Cistoplastike se dijele na derivacije kojima se napušta dio mokraćnog sustava uz umetanje izoliranog dijela crijeva, supstitucije kojima se dio uretera zamjenjuje izoliranom crijevnom vijugom i augmentacije kojima se umetanjem dijela crijeva nastoji povećati kapacitet mokraćnog mjehura. (18)

Najčešće se izvodi supratrigonalna cistektomija s augmentacijom mjehura korištenjem tankog crijeva. (5) Bolji postoperativni rezultati postignuti su totalnom nego subtotalnom cistektomijom što se može objasniti uklanjanjem patološki promijenjenog tkiva koji predstavlja izvor boli. (17)

Primjena navedenih terapijskih metoda unutar dvije i pol godine od pojave simptoma bolesti dovodi do poboljšanja u 80 % pacijenata unutar 6 mjeseci od liječenja. U većine oboljelih dolazi do značajne redukcije simptoma nakon kirurškog zahvata, ali u nekih pacijenata simptomi i dalje perzistiraju. (2, 5) Prema istraživanju Osmana i suradnika, poboljšanje simptoma zabilježeno je u 77,2 % pacijenata, dok su simptomi ostali jednaki u njih 23 %. (17)

3.6.1. Komplikacije kirurškog liječenja

Zbog kompleksnosti kirurških zahvata na mokraćnome mjehuru nerijetke su komplikacije čija stopa iznosi oko 26,5 % uz smrtnosti od 1,3 %. Radikalna cistektomija smatra se jednom od najtežih uroloških operacija u kojoj su komplikacije prisutne u 67 % pacijenata s posljedičnim mortalitetom u njih 1,5 %. (17)

Komplikacije kirurškog liječenja mogu nastati kao posljedica samog zahvata pa se prema vremenu nastanka dijele na rane (npr. krvarenje, sepsa) i kasne (npr. stenoze anastomoza). (18) Sepsa se smatra najčešćom komplikacijom s pojavnošću u 26,5 % pacijenata. (17) Postoperativno, pacijente često prate i opće komplikacije poput intrahospitalnih infekcija, upale pluća i sl.

Komplikacije uzrokovane metaboličkim promjenama su metabolička acidoza praćena hiperkloremijom i hipokalemijom uz hiperkalciuriju i hipocitraturiju. Do navedenog dolazi zbog promjene anatomije i fiziologije mokraćnog sustava uzrokovane umetanjem dijelova probavnog sustava u mokraćni.

Alkalizacija urina uzrokovana navedenim promjenama kao i bakterijskom kolonizacijom koja je prisutna u 14 do 96 % pacijenata stvara u kirurški rekonstruiranom mjehuru okoliš pogodan za razvoj kamenaca. (19) Strukturalni faktori poput refluksa sluzi, prisustva stranih tijela i nehigijenske samokateterizacije pogoduju bakterijskoj kolonizaciji, a staze urina uzrokovana strikturama ili stenozom uz to potiče i agregaciju kristala urina. (20)

Kamenci u spremniku urina su često asimptomatski dok ne dosegnu velike dimenzije kada bivaju otkriveni zbog recidivnih uroinfekcija praćenih abdominalnom boli. Uobičajeno se ekstrahiraju endoskopskim putem, ali ponekad je zbog njihovih dimenzija potreban otvoreni kirurški pristup. (21)

Takav je primjer bio 48-godišnji pacijent koji je zbog IC liječen cistektomijom uz formiranje Mainz-pouch I urinarnog spremnika. Otvorenim kirurškim pristupom ekstrahirana su mu dva kamenca dimenzije 77 × 74 mm te 76 × 62 mm koji spadaju među najveće kamence ekstrahirane iz Mainz-pouch I spremnika urina. (21)

4. RASPRAVA

IC svojom manifestacijom značajno utječe na kvalitetu života oboljelih. Zbog nedovoljno razjašnjene etiologije ne postoji ciljano liječenje, već se ono temelji na simptomatskoj terapiji. Unatoč raznim metodama kojima se nastoji postići regresija simptoma, rezultati i dalje nisu u potpunosti zadovoljavajući.

S ciljem evaluacije kvalitete života pacijenata izrađeni su razni upitnici kojima se nastoji procijeniti koliko bolest utječe na život oboljelih. Iako postoji više vrsta upitnika, niti jedan ne daje potpunu procjenu. U nastojanju da se provede sveobuhvatna analiza kvalitete života, Svjetska zdravstvena organizacija kreirala je upitnik od 100 pitanja koja obuhvaćaju različite kategorije poput fizičkog i psihičkog zdravlja, mogućnost obavljanja svakodnevnih obaveza kao i poslovnih zadataka te funkcioniranja u društvu i okolini.

Prikupljeni podaci ukazali su na probleme nesanice i poremećaje sna uzrokovane nokturijom što je rezultiralo sindromom kroničnog umora koji ih ometa u obavljanju svakodnevnih aktivnosti.

Kao značajan prediktor kvalitete života ispitanici su naveli seksualnu disfunkciju uzrokovanu dispareunijom koja je izraženija u žena nego u muškaraca. Smatraju da nelagoda i nezadovoljstvo koje iz nje proizlazi utječe podjednako i na fizičko i na mentalno zdravlje.

Sveukupni učinak bolesti na razne aspekte života očituje se na psihičkom zdravlju. Uočena je veća zastupljenost depresije, anksioznosti i osjećaja stresa koji oboljelima otežavaju svakodnevno funkcioniranje. Oboljeli navode probleme u odnosima s partnerom te poteškoće u obnašanju uloge u obitelji i društvu. (22)

Smatra se da depresija kroz šest mjeseci dovodi do katastrofiziranja (kognitivne distorzije) koja doprinosi pogoršanju osjećaja boli u pacijenata i time stvara „začarani krug“. Bepomoćnost kao domena katastrofiziranja uz pacijentov osjećaj gubitka kontrole nad boli rezultira upravo pojačanim osjećajem boli tijekom godine dana i može se koristiti kao prediktor razvoja bolesti. (23)

Osim na privatni život, bolest ima utjecaj i na radnu sposobnost. Iz istraživanja Beckett i suradnika u kojem su sudjelovale oboljele žene proizlazi kako je 42 % ispitanica nezaposleno od kojih je 11 % navelo simptome bolesti kao glavni uzrok nezaposlenosti. Zaposlene žene navele su da zbog bolesti često izostaju s posla, a njih 6 % radi uz skraćeno radno vrijeme. Osim fizičkih simptoma bolesti koji ometaju radnu sposobnost, pacijentice smatraju da popratna depresija također utječe na njihovu produktivnost za vrijeme radnog vremena. (24)

5. ZAKLJUČAK

IC je bolest o kojoj unatoč brojnim istraživanjima još uvijek nema dovoljno podataka i samim time nije široko poznata među zdravstvenim djelatnicima. Dugogodišnja neusuglašenost oko definicije bolesti te klinička slika koja nalikuje nekim drugim bolestima otežavaju postavljanje dijagnoze.

Zbog nerazjašnjene etiologije bolesti liječenje je usmjereno simptomatskoj terapiji i gotovo nikada nije posve učinkovito što ima značajan učinak na kvalitetu života oboljelih.

Važno je nastaviti istraživanja u smjeru otkrivanja patofiziološke podloge IC kako bi se na temelju novih spoznaja mogli usmjeriti terapijski postupci i time pozitivno utjecati na život pacijenata. S obzirom na negativni učinak bolesti na razne aspekte života oboljelih nužno je svakom pojedincu pristupiti multidisciplinarno, uzimajući u obzir i fizičku i mentalnu komponentu bolesti.

6. SAŽETAK

IC je kronična bolest mokraćnog mjehura koja najčešće zahvaća žene srednje životne dobi, a može biti prisutna i u muškaraca i u mlađih pacijenata. U etiologiji se spominju mnogi endogeni i egzogeni patofiziološki mehanizmi iako nije poznat točan uzrok bolesti. Klinička manifestacija uključuje perzistentnu bol i osjećaj pritiska u području mokraćnog mjehura praćene frekventnim i urgentnim mokrenjem, a mogu biti prisutne i nokturija i polakisurija. Terapijski postupci baziraju se na simptomatskom liječenju koje uključuje promjenu prehrane, tjelovježbu, razne metode fizikalne terapije, medikamentoznu terapiju i intravezikalnu primjenu lijekovitih pripravaka, a u krajnjem slučaju i kirurško liječenje. S obzirom da ne postoji etiološko liječenje bolesti, simptomi često perzistiraju i nakon provedene terapije što značajno narušava kvalitetu života oboljelih.

Ključne riječi: intersticijski cistitis; mokraćni mjehur; nokturija; sindrom bolnog mjehura

7. SUMMARY

IC is a chronic bladder disease that most commonly affects middle-aged women and can be present in both men and younger patients. Many endogenous and exogenous pathophysiological mechanisms are mentioned in the etiology, although the exact cause of the disease is not known. The clinical manifestation includes persistent pain and a feeling of pressure in the bladder area accompanied by frequent and urgent urination, and nocturia and pollakiuria may be present. Therapeutic procedures are based on symptomatic treatment that includes a change in diet, exercise, various methods of physical therapy, drug therapy and intravesical administration of drugs, and ultimately surgical treatment. Since there is no etiological treatment of the disease, the symptoms often persist even after the therapy, which significantly impairs the quality of life of patients.

Key words: interstitial cystitis; urinary bladder; nocturia; painful bladder syndrome

8. LITERATURA

1. Davis NF, Brady CM, Creagh T. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: epidemiology, pathophysiology and evidence-based treatment options. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology [Internet]. 2014 [pristupljeno 08.05.2021.];175:30-7.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.041>.

2. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. Int J Urol. [Internet]. 2016 [pristupljeno 10.05.2021.];23(7):542-9.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/iju.13118>..

3. Parsons JK, Parsons CL. The historical origins of interstitial cystitis. J Urol. [Internet]. 2004 [pristupljeno 10.05.2021.];171(1):20-2.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000099890.35040.8d>

4. Meijlink JM. Interstitial cystitis and the painful bladder: a brief history of nomenclature, definitions and criteria. Int J Urol. [Internet]. 2014 [pristupljeno 13.05.2021.];21 Suppl 1:4-12.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/iju.12307>.

5. Marcu I, Campian EC, Tu FF. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. Semin Reprod Med. [Internet]. 2018 [pristupljeno 15.05.2021.];36(2):123-135.

Dostupno na: [10.1055/s-0038-1676089](https://doi.org/10.1055/s-0038-1676089).

6. Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, Meyers DJ, Xu J. Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology* [Internet]. 2004 [pristupljeno 16.05.2021.];63(1):17-21.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.08.027>.

7. Patnaik SS, Laganà AS, Vitale SG, Buttice S, Noventa M, Gizzo S et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* [Internet]. 2017 [pristupljeno 16.05.2021.];295(6):1341-1359.

Dostupno na: [10.1007/s00404-017-4364-2](https://doi.org/10.1007/s00404-017-4364-2).

8. Lundeberg T, Liedberg H, Nordling L, Theodorsson E, Owzarski A, Ekman P. Interstitial cystitis: correlation with nerve fibres, mast cells and histamine. *Br J Urol.* [Internet]. 1993 [pristupljeno 22.05.2021.];71(4):427-9.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1993.tb15986.x>.

9. Friedlander JI, Shorter B, Moldwin RM. Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. *BJU Int.* [Internet]. 2012 [pristupljeno 22.05.2021.];109(11):1584-91.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10860.x>.

10. Teichman JM, Parsons CL. Contemporary clinical presentation of interstitial cystitis. *Urology.* [Internet]. 2007 [pristupljeno 27.05.2021.];69(4 Suppl):41-7.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1111>.

11. McLennan MT. Interstitial cystitis: epidemiology, pathophysiology, and clinical presentation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* [Internet]. 2014 [pristupljeno 27.05.2021.];41(3):385-95.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.05.004>.

12. Warren JW, Meyer WA, Greenberg P, et al. Using the International Continence Society's definition of painful bladder syndrome. *Urology* [Internet]. 2006 [pristupljeno 29.05.2021.];67(6):1138–42.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.01.086>.

13. Bogart LM, Suttrop MJ, Elliott MN, et al. Prevalence and correlates of sexual dysfunction among women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urology* [Internet]. 2011[pristupljeno 29.05.2021.];77(3):576–80.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.10.016>.

14. Albala DM, Morey AF, Gomella LG, Stein JP .Oxford American Handbook of Urology. [Internet]. Oxford: Oxford University Press; 2011 [pristupljeno 30.05.2021.].

Dostupno na:

https://books.google.hr/books?hl=hr&lr=&id=QJIUmJVwuRsC&oi=fnd&pg=PR11&dq=Oxford+American+Handbook+of+Urology&ots=WsKc1bisRi&sig=kriXZ2APJWAlsrtaF0khfq1b1o&redir_esc=y#v=onepage&q=Oxford%20American%20Handbook%20of%20Urology&f=false.

15. Whitmore KE, Fall M, Sengiku A, Tomoe H, Logadottir Y, Kim YH. Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol.* [Internet]. 2019 [pristupljeno 30.05.2021.];26 Suppl 1:26-34.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/iju.13971>.

16. Homma Y. Interstitial cystitis, bladder pain syndrome, hypersensitive bladder, and interstitial cystitis/bladder pain syndrome - clarification of definitions and relationships. Int J Urol. [Internet]. 2019 [pristupljeno 30.05.2021.];26 Suppl 1:20-24.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/iju.13970>.

17. Osman NI, Bratt DG, Downey AP, Esperto F, Inman RD, Chapple CR. A systematic review of surgical interventions for the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Eur Urol Focus [Internet]. 2020 [pristupljeno 02.06.2021.]; Forthcoming.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.02.014>.

18. Fučkar Ž, Španjol J. Derivacije i supstitucije urinarnog puta. Medicina Fluminensis [Internet]. 2017 [pristupljeno 02.06.2021.];53(3):300-307.

Dostupno na: https://doi.org/10.21860/medflum2017_182953.

19. Okhunov Z, Duty B, Smith AD, Okeke Z. Management of urolithiasis in patients after urinary diversions. BJU Int [Internet]. 2011 [pristupljeno 08.06.2021.];108:330-6.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10194.x>.

20. Zhang B, Xie H, Liu C. Risk factors of calculi in upper urinary tract after radical cystectomy with urinary diversion. Actas Urol Esp[Internet]. 2019 [pristupljeno 14.06.2021.];43:568-72.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2019.04.002>.

21. Crnić M, Kuroschi M, Dotzauer R, Markić D. Nastanak i liječenje gigantskih kamenaca ileocekalnog urinskog spremnika u pacijenta liječenog cistektomijom zbog intersticijskog cistitisa: prikaz slučaja. Medicina Fluminensis [Internet]. 2021 [pristupljeno 16.06.2021.];57(1):87-92.

Dostupno na: https://doi.org/10.21860/medflum2021_365345.

22. Vasudevan V, Moldwin R. Addressing quality of life in the patient with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Asian J Urol. [Internet]. 2017 [pristupljeno 20.06.2021.];4(1):50-54.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2016.08.014>.

23. Crawford A, Tripp DA, Nickel JC, Carr L, Moldwin R, Katz L, Muere A. Depression and helplessness impact interstitial cystitis/bladder pain syndrome pain over time. Can Urol Assoc [Internet]. 2019 [pristupljeno 20.06.2021.];13(10):328-333.

Dostupno na: <https://doi.org/10.5489/cuaj.5703>.

24. Beckett MK, Elliott MN, Clemens JQ, Ewing B, Berry SH. Consequences of interstitial cystitis/bladder pain symptoms on women's work participation and income: results from a national household sample. J Urol. [Internet]. 2014 [pristupljeno 21.06.2021.];191(1):83-8.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.07.018>.

9. ŽIVOTOPIS

Matilda Crnić rođena je u Rijeci 1994. godine, a odrasla je u Delnicama gdje završava osnovnu i srednju školu. Po završenoj Prirodoslovno-matematičkoj gimnaziji upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci koji završava 2021. godine. Za vrijeme studiranja sudjelovala je kao aktivni sudionik na Kongresu hitne medicine i Kongresu kliničke citologije. Pohađala je radionicu pod nazivom „Kako napisati dobar prikaz slučaja?“ te u sklopu iste napisala rad „Nastanak i liječenje gigantskih kamenaca ileocekalnog urinskog spremnika u pacijenta liječenog cistektomijom zbog intersticijskog cistitisa: prikaz slučaja“ koji je objavljen u časopisu Medicina Fluminensis.