

Kedilerin İntersitisyel Sistitisi - Pandora Sendromu: Geleneksel Derleme

Feline İntersitiel Cystitis - Pandora Syndrome: Traditional Review

^{1b} Erdem GÜLERSOY^a, ^{1b} Mehmet MADEN^b

^aHarran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Şanlıurfa, Türkiye

^bSelçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Konya, Türkiye

ÖZET Kedilerin intersitisyel sistitisi [feline interstitial cystitis (FIC)], veteriner hekimlik pratiğinde sık karşılaşılan, patogenezi tam olarak aydınlatılmamış ve hasta sahiplerinde hayal kırıklığı oluşturan bir klinik olgu olarak güncelliğini korumaktadır. FIC olgularında; pollakiuri, periuri, stranguri ve/veya hematuri gibi alt üriner sistem hastalığı belirtileri ile birlikte davranış bozuklukları, deri, kalp, endokrin/nöroendokrin veya gastrointestinal sistem hastalığı belirtileri gözlenmektedir. Bu çok faktörlü doğası nedeniyle "Pandora Sendromu" olarak tanımlanmaktadır. Multifaktöriyel doğası nedeniyle Pandora Sendromu, her yaş, cinsiyet ve coğrafi dağılıma bağlı olarak her ırktan kedide görülebilir. FIC olgularının idrar kesesi ile sınırlı olmayan bir klinik problem olduğu, sinir, endokrin ve bağışıklık sistemlerinin çoklu, karmaşık ve değişken anormalliklerini kapsadığı ifade edilmektedir. Klinik belirtileriyle bir alt üriner sistem hastalığı olarak görülen FIC olgularında, idrar kesesi duvarı permeabilitesinin artışı, vazodilatasyon, ödem, vasküler sızıntı, eritrosit diapedezi ve hücrel infiltrasyonla karakterize bir nörojenik yangı tablosu geliştiği ve stres durumlarında idrar kesesinin sensörük uyarımını artıran adrenokortikal cevabın azalması ve sempatik sinir sistemi uyarımının artışı gibi nöroendokrin aks değişimleri olduğu bildirilmektedir. Tedavi yönetiminde çevresel düzenleme uygulamalarının başarılı olması, FIC olgusunun sadece bir alt üriner sistem hastalığı olarak görülmemesi gerektiğini ve çok yönlü tanısal değerlendirmelere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Sunulan derlemede, FIC olgularının patofizyolojisi, klinik belirtileri, stres ve tedavi yönetimini içeren güncel yaklaşımlara yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kedi; stres; intersitisyel sistitis; feline intersitisyel sistitis; multimodel çevresel modifikasyon

ABSTRACT Feline interstitial cystitis (FIC) is a clinical phenomenon that is common in veterinary practice which its pathogenesis has not been fully elucidated and causes disappointment with owners. In FIC cases; behavioral disorders, skin, heart, endocrine/neuroendocrine or gastrointestinal system disease symptoms are observed together with lower urinary tract disease symptoms such as pollakiuria, periuria, stranguri and/or hematuria. It is defined as "Pandora Syndrome" due to its multifactorial nature. Due to its multifactorial nature, Pandora Syndrome can be seen in cats of all breeds, depending on age, sex and geographical distribution. It is stated that FIC cases are a clinical problem that is not limited to the bladder, and they include multiple, complex and variable abnormalities of the nervous, endocrine and immune systems. It has been reported in FIC that as a lower urinary system disease, a neurogenic inflammation characterized by increased urinary bladder wall permeability, vasodilation, edema, vascular leakage, erythrocyte diapedesis and cellular infiltration develops and during stress, decreased adrenocortical response and sympathetic nerve increase the sensory stimulation of the urinary bladder and changes in the neuroendocrine axis, such as increased stimulation. The success of environmental enrichment in treatment shows that FIC should not be defined as only a lower urinary system disease and that multi-dimensional diagnostic evaluations are needed. In this review, current approaches including the pathophysiology, clinical symptoms, stress and treatment management of FIC cases are presented.

Keywords: Cat; stress; interstitial cystitis; feline interstitial cystitis; multimodal environmental modification

Kedilerin alt üriner sistem problemleri, 1970'li yıllarda ürolojik sendrom, 1980'li yıllarda alt üriner sistem hastalığı [Feline Lower Urinary Tract Disease (FLUTD)] olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaların, kedilerdeki kronik alt üriner sistem problemlerinin ifade edilmesinde yetersiz kalması

ve insanlardaki ağrılı mesane sendromu/ intersitisyel sistitis [Bladder Pain Syndrome/ Interstitial Cystitis (BPS/IC)] ile benzerlikleri nedeniyle kedilerin intersitisyel sistitis [Feline Idiopathic/Interstitial Cystitis (FIC)] tanımının daha uygun olduğu değerlendirilmiştir.¹

Correspondence: Erdem GÜLERSOY

Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Şanlıurfa, Türkiye

E-mail: egulersoy@harran.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 10 Mar 2021

Received in revised form: 15 Apr 2021

Accepted: 30 Apr 2021

Available online: 27 May 2021

2146-8850 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bu derlemede, kedilerde alt üriner sistem hastalığı formları arasında en sık rastlanan interstisyel veya idiyopatik sistitis olgularının klinik belirtileri, patofizyolojisi ve tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir.

PATOFİZYOLOJİ

BPS/IC, idrar kesesinin dolması ile ilişkili, insanlarda gece veya gün içerisinde idrara çıkma sıklığında artış ve belirgin üriner sistem enfeksiyonu bulunmayan, suprapubik ağrı ile karakterize, zayıflatıcı kronik bir hastalıktır. Kedilerde kendiliğinden gelişen FIC, insanların BPS/IC hastalığı ile pek çok ortak özelliğe sahiptir. Stresin immünite üzerine bilinen olumsuz etkisi, irritabl bağırsak sendromu ve BPS/IC gibi endokrin ve genito-üriner bozuklukların gelişiminde önemli bir faktördür. Persiste ağrı sendromlarının nosiseptif ağrıda, ağrının sentral ve periferel prosesinde ve modülasyonunda değişikliklere sebep olduğu varsayılmıştır. Kronik ağrı sendromlu hastalarda, beynin yapısal ve fonksiyonel değişimlerinin sensörük input algısını etkileyebileceği rapor edilmiştir.^{2,3}

FIC, tanımlanması zor olan ve FLUTD bulgularına sebep olan en yaygın neden olarak bilinmektedir.⁴ Son 20 yılda yapılan çalışmaların sonuçları, FIC'nin idrar kesesi, sinir sistemi, adrenal bezler ve kedinin yaşadığı çevre arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucu olduğunu göstermektedir. FIC tanısı konulmuş kedilerde sistemik bozukluklar ve alt üriner sistem hastalığı bulgularının birlikte seyretmesi nedeniyle bu olgular "**Pandora Sendromu**" olarak adlandırılmaktadır. Pandora Sendromu, stres durumlarında ortaya çıkan, alt üriner sistem hastalığı ile birlikte diğer organ sistemlerinin klinik bulgularının gözlemlendiği, çok yönlü çevresel düzenleme [multimodal environmental modification (MEMO)] uygulamaları ile tedavi edilebilen FIC olgularını tanımlamaktadır.^{3,4} FIC tanısına özel ve klinik pratikte kullanılabilen herhangi bir test yoktur. FIC tanısı hayvanın eşkali, anamnez, stres ve çevresel risk faktörlerinin varlığı, diğer FLUTD nedenlerinin eliminasyonu ve tedavi cevabını kapsayan değerlendirmelerle yapılmaktadır.¹ İki temel sebepten dolayı **Pandora Sendromu** tanımlanması, FLUTD veya FIC'ye göre daha uygun kabul edilmektedir:

1) Etiyolojisinin spesifik bir organ için geçerli olmayışı,

2) Söz konusu organın eksternal komplikasyonları ve destekleyici tedavisinin belirlenmesinde uzmanlık alanları arasındaki çelişkiler.⁵ Multifaktöriyel doğası nedeniyle **Pandora Sendromu**, her yaş, cinsiyet ve coğrafi dağılıma bağlı olarak her ırktan kedide görülebilir.⁶

Kedilerde 100 yıldır bilinen bir hastalık olan FIC, teşhis ve tedavi yönetimindeki güçlükler nedeniyle sendrom olarak tanımlanmaktadır. Bu sendromun, eradike edilmesinin önündeki en büyük engel, idrar yolu enfeksiyonları, tümörler, taşlar gibi üriner sistem yangısına neden olan durumların benzer semptomlarla seyretmesidir. FLUTD olgularında herhangi bir etken tespit edilemediğinde, sistoskopi veya vezikotomide submukozal peteşiyel hemorajilerin varlığında FIC tanımı kullanılmaktadır.⁷ Alt üriner sistem hastalığı tespit edilmiş çoğu erişkin, orta yaşlı kediye genellikle FIC tedavisi uygulanır ve kedinin tedaviye cevabı izlenir. Eğer kedide iyileşme gözlenmez ise veya klinik bulgular uygun MEMO uygulamalarına rağmen nüks ederse, ürolit varlığı yönünden abdominal ultrasonografi önerilir. İdrar analizi ve üriner bakteriyel kültür, alt üriner sistem hastalığı bulunan kedilerde mümkünse en az bir kez yapılmalıdır. Sağlıklı kedilerde gerçek bakteriyel sistit bulunmaz. Dahası, obstrüktif FIC'li kedilerde üriner kateter uygulamasından sonra semptomların nüksü ve ilerlemesi dışında idrar kültürünü destekleyen kanıt bulunamamaktadır.¹ Alt üriner sistem hastalığı belirtileri görülen ve nonobstrüktif alt üriner sistem hastalığı bulunan kedilerin yarısında neden bilinmemektedir.^{4,8}

FIC, dişi ve erkek kedileri eşit oranda etkilemekle birlikte hastalığın insidansı erkek ve kısırlaştırılmış kedilerde daha yüksektir. En sık olarak 2-6 yaş grubunda olmak üzere 1-10 yaş arasında, tüm hayatını insanlarla evde geçirmiş ve kuru mama ile beslenen kedilerde görülmektedir.^{8,9} FIC'li kedilerde nüks oranı %17,1-65 arasındadır ve yaşın ilerlemesi ile birlikte nüks insidansı düşer.^{10,11} Epidemiyolojik alan çalışmalarında kedilerde FIC görülme sıklığını artıran önemli stres, korku ve sinirlilik oluşturan nedenler; dışarıya kısıtlı erişim, ev ortamlarındaki

güvenlik ve rahatlık algısı, ev değişikliği, evdeki kedi sayısı, obesite, nervöz dispoziyon, sık diyet değişimi ve inaktif yaşam biçimi olarak sıralanır.¹²⁻¹⁴

Kedilerde idiyopatik sistit tanısı bir dışlama tanısıdır. İdrar kesesi ile ilişkili klinik belirtiler, özel olarak sinir sistemi ve adrenal bezler, genel olarak birçok vücut sisteminin dâhil olduğu kompleks ilişkileri içeren bir sendromdur.^{8,15} Kedilerin idiyopatik sistitisinin patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar; idrar kesesi duvarı permeabilitesinin artışı, ürotelyal glikozaminoglikan (GAG) seviyesinin düşmesine neden olan yangısal mediyatörlerin artışı, stres durumlarında idrar kesesinin sensörük uyarımını artıran adrenokortikal cevabın azalması (kortizol) ve sempatik sinir sistemi uyarımının artışı (noradrenalin) gibi nöroendokrin aks değişimleri üzerine odaklanmıştır.^{4,5,13,16,17}

Beşeri hekimlikte BPS/IC olarak tanımlanan olguların etiyolojisinin bilinmediği, epitel disfonksiyonu (sızıntılı ürotelyum), enfeksiyon, otoimmün yanıt, alerjik reaksiyon, nörojenik yangı ve kalıtsal duyarlılık kaynaklı olabileceği değerlendirilmektedir.¹⁸ İdrar kesesi epitel hücreleri (ürotelyum), adozin trifosfat ve nitrik oksit gibi çeşitli uyanlara duyarlıdır. Bu durumun FIC olgularında yangıyı potansiyalize edebileceği ve klinik belirtileri şiddetlendirebileceği ifade edilmektedir. FIC'li kedilerin sağlıklı kedilere kıyasla fiziksel ve kimyasal uyanlara karşı idrar kesesindeki ve idrar kesesi dışındaki sensörük nöronlar aracılığı ile artan bir uyarılabilirlik gösterdiği tespit edilmiştir. Sempatik epitel-ürotelyal etkileşimlerin ürotelyumun geçirgenliğinde önemli rol oynadığı, idrar kesesine norepinefrin ve acı biberin aktif bileşeni olan kapsaisin uygulamasının ürotelyumdan nitrik oksit salınımına neden olduğu gösterilmiştir. Nitrik oksit, ürotelyum geçirgenliğini artırdığı ve ürotelyum geçirgenliğinin sempatik olarak norepinefrin aracılı olarak uyarıldığı düşünülmektedir.¹ Kronik FIC'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da idrar kesesi, sinir sistemi, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksisi gibi vücut organ ve sistemlerindeki bozukluklar ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. FIC olgularında gözlenen idrar kesesi lezyonları, diğer vücut sistemlerinde gözlenen bozuklukların bir sonucu olarak ortaya

çıkabilir. Akut FIC bulgularının spontan olması ve 5-7 gün içerisinde kendiliğinden ortadan kalkması nedeniyle patofizyolojisi ile ilgili bilgiler kronik olgulara göre daha sınırlıdır.⁴ Klinik bulgular ile idrar kesesinin sistoskopik görüntüsü ve histolojik bulgular arasında bir korelasyon da bulunmayabilir fakat histopatolojik olarak; ürotelyum hasarı, submukozal hemoraji ve ödem, marjine nötrofiller ile birlikte submukozal vazodilatasyon, mast hücre infiltrasyonunda artış, fibrozis ve sensörük sinir fibril sayısında artış bulunmaktadır.¹⁹

Normal idrar kesesinde GAG katmanının (özellikle GP-51) işlevi, ürotelyumun mukus tabakasının desteklenmesi, bakteri kolonizasyonunun önlenmesi, idrardaki zararlı maddelerin uzaklaştırılması ve ürotelyum hasarının önlenmesidir.⁴ Kronik FIC olguları üriner GAG salınımının düşmesi ile karakterizedir. Bazı çalışmalarda bu durumun GAG sentezinin azalmasının veya hasarlı ürotelyal hücrelere GAG adezyonunun artışının bir sonucu olabileceği bildirilmektedir.¹⁹ Ürotelyal GAG katmanındaki azalma, idrar kesesi duvarı permeabilitesinin artışı ile sonuçlanır. Zararlı bileşenler idrar kesesi dokusunda irritasyona sebep olarak sinir sistemini uyarır. İdrar; yüksek ozmolaritesi, düşük pH'si ve içerdiği zararlı atık maddeler sebebi ile bütünlüğü bozulmuş dokuda hasara neden olur, idrar kesesi duvarındaki sensörük nöronlar uyarılır ve sinir sistemi anormallikleri başlar. Sensörük nöron uyarımı ile birlikte pelvik ağrı oluşur. İdrar kesesindeki C-fibril sensörük nöronlar, FIC'li kedilerde sağlıklı kedilere göre daha duyarlıdır ve uyarımı nöral yolak aktivasyonlarında değişimlere sebep olur. Sensörük nöronlar idrar kesesini sakral ve lomber spinal kordun dorsalinden orijin alan pelvik ve hipogastrik nöronlar aracılığı ile innerve ederler. Bu sinirlere C-fibril denemiyelinsiz, nosiseptif sinirler dâhildir.^{4,19,20} FIC'li kediler sağlıklı kedilere göre idrar kesesi gerginliğine daha duyarlıdır. FIC'li kedilerde ağrı durumunda, bu fibrillerin sayısı artar ve sensörük nöron uyarımındaki değişim genel nörolojik malfonksiyona sebep olur. Nörolojik malfonksiyon, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış ile ilişkilidir. Bu değişiklikler FIC olgularında bozuklukların idrar kesesi ile sınırlı olmadığına işaret etmektedir.^{1,4,19,20}

İdrar kesesinin afferent sinirleri miyelinli Aδ- ve miyelinsiz C-liflerinden oluşmaktadır. İdrarın depolanması aşamasında, idrar kesesinin gerginliğinin düz kas lifleri ile seri olarak bağlanmış Aδ- lifleri yoluyla afferent aktiviteyi uyandırdığı düşünülmekle birlikte, kedilerde C-liflerinin %90'ından fazlasının normal mesane şişkinliğine yanıt vermediği tespit edilmiştir ve interstisyel sistitis semptomlarının yaygın olarak sensörük (afferent) fonksiyonla ilişkili olduğuna inanılmaktadır.²¹ Hipotalamustaki paraventriküler nükleus, Barrington nükleusu ve "locus coeruleus (LC)" aktivitelindeki değişimler sempatik aktiviteyi artırır. Kedilerin merkezi sinir sisteminde LC, en önemli norepinefrin kaynağıdır. Stres veya idrar kesesi distansiyonu, LC aktivitesini uyarır ve sonuçta idrar kesesinin de dâhil olduğu perifer organların sempatik aktivitesi artar. Bu yolağın kronik aktivasyonu, LC'de kateşolamin sentez hızını sınırlayan tirozin hidroksilaz (TH) seviyesini artırır. FIC'li kedilerde, TH konsantrasyonunun artışı, serebrospinal sıvı, sinir sistemi dokusu, idrar kesesi, kolon, plazma ve idrarda norepinefrin artışına neden olur. FIC'li kedilerde, LC'de TH immünoreaktivitesi (THIR) artar. Benzer şekilde stres, yangı ve ağrı sempatik sinir sistemini aktive eder. Hastalığın patofizyolojisinde sempatik aktivite artışı ile çevresel stres kombinasyonu anahtar rol oynamaktadır. Stres, sağlıklı hayvanlarda da yangıyı başlatabilir veya devam ettirebilir. Norepinefrin, kedilerde strese karşı uyanıklık, uyarılma, analjezi ve viseral yanıt oluşumuna katkı sağlar. FIC olgularında, THIR ve plazma norepinefrin konsantrasyonu artışları, aşırı sempatik cevabı göstermektedir. Bu bulgu, FIC'li kedilerde çevresel stresin klinik bulguların şiddeti üzerindeki etkisine işaret etmektedir.⁴

Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artışı, tüm vücutta yangısal mediyatörlerin salınımına sebep olur ve bu durumda ağrı sadece idrar kesesi ile sınırlı kalmaz. Norepinefrin prostaglandin salınımını da başlatır. Sempatik uyarım artışı, idrar kesesinin ürotelyal permeabilitesini değiştirir ve C-fibrilleri aracılığı ile nörojenik yangıyı başlatır. C-fibril aktivitesinin artışı, lokal yangı yollarını aktive eder, vazodilatasyon ve mast hücre infiltrasyonu oluşur. C-fibrillerin kronik aktivasyonu, zamanla

idrar kesesinde C-fibril sayısının artışına yol açar. FIC'li kedilerde, LC ve spinal kord dâhil merkezi sinir sisteminde bulunan ve kateşolamin salınımını önleyen alfa 2-adrenoseptör malfonksiyonu da yangının şiddetine katkıda bulunur. Perifer alfa 2-adrenoseptörler idrar kesesinde ve üretral mukozada bulunur ve kan akışını düzenlerler. İdrar kesesindeki yangısal cevap kan akımının bozulmasının bir sonucudur.^{19,22} Sempatik aktivite artışı, HPA aksındaki anormallikler ile açıklanabilir. Hipotalamustan salınan kortikotropin salınım faktörü, hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına sebep olur ve ayrıca beyin sapında sempatik sinir sistemini aktive eder.⁴ ACTH, adrenal korteksten kortizol ve kortikosteroid salınımını uyarır. Kortizol, ACTH için negatif geribildirim döngüsünde yer alır ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunu sınırlar. FIC'li kedilerde, stres dönemlerinde yüksek ACTH ve bozulmuş kortizol cevabı tespit edilmiştir. Kortizol, kavşak bütünlüğünü (tight junction) desteklediğinden idrar kesesinin epitelyal permeabilitesini olumsuz etkilediği ve adrenal kortikosteroid üretiminin azalmasının, FIC patogenezinde rol oynayabileceği vurgulanmaktadır.^{17,19}

Patofizyolojik değerlendirmeler, FIC gelişiminin çok faktörlü olarak değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Kronik alt idrar yolu şikâyetleri görülen insanlarda ürodinamik değerlendirmelerle tespit edilen aşırı aktif mesane olgularının BPS/IC olgularından farklı olarak şiddetli ve uzun süreli klinik belirtilere neden olduğu bulunmuştur. FIC'li kedilerde, idrar kesesi uyumunda azalma gözlenmekle birlikte idrar kesesi kontraksiyonlarının artışına ilgili kanıt bulunamamış fakat sağlıklı kedilerle karşılaştırıldığında, FIC'li kedilerin üretral kapanma basınçlarında artış olduğu tespit edilmiştir.¹

Sonuç olarak, FIC patofizyolojisinde stres faktörlerinin klinik belirtileri etkileyebileceği, akut ve kronik stres durumlarında FIC'li kedilerde kateşolamin düzeyinin yükselmesi ve serum kortizol konsantrasyonundaki azalmaya dayandırılarak, FIC olgusunun idrar kesesi ile sınırlı olmayan bir klinik problem olduğuna ve sinir, endokrin ve bağışıklık sistemlerinin çoklu, karmaşık ve değişken

anormalliklerini kapsadığına inanılmaktadır. Adrenokortikal etkilerin baskılanmasındaki yetersizlik ve merkezi noradrenerjik cevap artışı kronik hastalık sürecinin sürdürülmesi ile ilişkili görülmekte ve bu sistemlerin hipotalamik kortikotropin salınım faktörünün tetiklenmesiyle tonik olarak uyarıldığı sonucuna varılmaktadır. Bu itibarla FIC olgusu, bir “anksiyopati” olarak algılanmakta ve merkezi tehdit yanıt sisteminin [central threat response system (CTRS)] kronik aktivasyonundan kaynaklanan bir bozukluk olduğu değerlendirilmektedir. CTRS aktivitesinin azaltılmasına yönelik tedavi stratejileri ve MEMO uygulamalarının FIC tedavisinde başarı sağlaması, bu görüşleri desteklemektedir.¹

KLİNİK BULGULAR

Kedilerde alt üriner sistem hastalıkları strangüri, pollaküri, hematüri ve periüri gibi klinik bulgularla karakterizedir.^{4,5} FLUTD olgularının dağılımında; %55-60 intersitisyel veya idiyopatik sistitis, %12-22 ürolitiazis, %1,5-20 bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu, %0,3-3,6 idrar kesesi duvarı neoplazileri ve %0,2-3 nörolojik bozukluklar ile karşılaştığı bildirilmektedir.⁶⁻¹² Tipik FIC bulguları pollaküri, periüri, strangüri ve/veya hematüridir.⁵ FIC’li kedilerde endişe, korku veya agresyon ve aşırı çevresel tepki gözlemlenir. Klinik muayene sırasında abdominal palpasyonda pelvik organlarda ağrı, idrar kesesi duvarında kalınlaşma tespit edilebilir.^{23,24}

FIC’li kedilerin serum biyokimyası ve tam kan analizi bulguları, herhangi bir hastalık ile komplike olmadığı durumlarda normaldir. İdrar analizinde hematüri ve proteinüri belirlenir, piyüri veya bakteriüri karakteristiktir, fakat patognomik değildir. Kristalüri prevalansı ve miktarı değişkendir. FIC’li (n:62) kedilerde yapılan bir çalışmada; etkilenmiş kedilerin %50’sinde kristalüri bildirilmiştir.^{6,24} İdrar genellikle asidik ve konsantredir. Aerobik bakteriler, mikoplazma/üreaplasma veya viral kültür sonuçları genellikle negatiftir. Abdominal radyografiler genellikle normaldir. Kontrast üretrositografide idrar kesesi duvarında kalınlaşma, idrar kesesi mukozasında düzensizlik, makroskobik vezikourakal divertikül ve/veya üretral daralma bildirilmiştir.²⁴

Bir biyobelirteç çalışmasında, FIC’li kedilerde (n:22) serum triptofan ve metaboliti kynurin seviyesinin sağlıklı kedilere göre yüksek olduğu bulunmuştur.²⁵ Serum interlökin-12 (p40), CXC motif kemokin ligand 12, interlökin-18 ve fms ilişkili tirozin kinaz 3 ligand seviyelerinin sağlıklı kedilerden yüksek olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da FIC’li kedilerin serum veya plazma interlökin-1b, -6, -8 ve tümör nekroz faktör alfa seviyelerinin sağlıklı kedilerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir.²⁶

TEDAVİ

FIC patofizyolojisi temelinde, tedavinin hedefi stres yönetimi, MEMO uygulamaları ve farmakoterapi ile sempatik sinir sistemi aktivasyonunun azaltılmasıdır. Akut olgularda, hasta sahipleri ile iş birliğinin sağlanması, stres yönetimi ve MEMO uygulamaları ön planda iken kronik ve tekrarlayan FIC olgularında, MEMO uygulamaları ve medikal tedavi birlikte yürütülmektedir.^{1,27} İnsanlarla birlikte evde yaşama, inaktivite, uygun olmayan diyet ve su yönetimi ve stres faktörleri gibi provokatif etkenler belirlenmeli ve ortadan kaldırılmalıdır. Kronik ağrı noradrenerjik uyarımı artırdığından tedavide analjezik kullanımı önemlidir. Klinik bulguların %85’i genellikle bir hafta içinde ortadan kalkar. Fakat takip eden 6-12 ay içerisinde nüks yaygındır. Çevresel ve sosyal stres faktörlerinin ortadan kaldırılmasını amaçlayan MEMO kapsamında yaş mamaya geçiş, su alımının artırılması ve idrarı dilüe etmesi bakımından önerilmektedir. Kum kabı hijyeni, hassas kediler için önemlidir. Günde 2 kez kum kabı temizliği veya haftalık tüm kum değişimi, kedilerin kum kabını kullanımını teşvik eder. Ayrıca kedilerin tırmanıp dinlenebileceği yaşam alanları oluşturmak da önemlidir.²⁸

STRES YÖNETİMİ VE MEMO UYGULAMALARI

Akut olguların tedavisinin büyük bir kısmı kanıta dayalı yaklaşımların sunulabilmesi için yeterince test edilmemiştir. FIC’li kedilerin tehdit duyarlılığı nedeniyle kedi sahiplerinin bilgilendirilmesi, kedinin güvenli hissetmesinin sağlanması, stres oluşturabilecek unsurların öngörülmesi, veteriner hekim ile iletişimin güçlendirilmesi ve yaşam biçimi

ile ilgili değişiklikler konusunda ortak kararlar alınmalı, genel bakım prensipleri ve uygulamalar anlatılmalıdır. Minimal strese sebep olan zapt-ı rapt teknikleri ve bakım, kedilerin dış uyarana karşı algısını azaltabilir. Eğer kedi hospitalize ise kafes ortamının uygun şekilde düzenlenmesi, kafese kapatılma hâli ile mücadelesinde yardımcı olabilir. Zenginleştirilmiş çevre, kedilerin kendi alanlarında daha güvenli hissetmelerini sağlar.^{27,29,30}

Tedavi periyodunda kedilerin yaşam koşullarının düzenlenmesi ve refahının sağlanması önemlidir. Veteriner kliniklerinde veya hastane şartlarında kafes içi ve kafes dışı faktörlerin kedilerin refahı üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Uygun refah koşullarının sağlanması için kafes ortamında güvenlik, konfor, beslenme ve tuvalet ihtiyaçlarının optimal düzeyde karşılanması gereklidir.^{4,13}

1. Güvenli saklanma alanı oluşturulmalıdır.

Kediler tehditlerden korunma, ısınma, tırmalama ve üzerine çıkabilecekleri güvenli bir saklanma alanına ihtiyaç duyarlar. Kedinin güvende hissetmesine yardımcı olmak için kafesin arkasında uygun bir saklanma alanının olması önerilmektedir.^{4,13}

2. Kedi kafesinin altında örtü bulunmalıdır.

Örtüsüz yerler soğuk ve rahatsızdır. Kedinin veya sahibinin kokusu bulunan örtülerin (yatak, yastık, battaniye vb.) kullanılması kedinin tehdit algısını azaltır. Kedilerde alışkanlık oluşturan bu örtülerin sadece kirlendiğinde değiştirilmesi uygundur.^{4,13}

3. Mama ve su düzeni standart olmalıdır.

Kedinin daha güvende hissetmesine yardımcı olmak için yiyecek ve su kafesin arkasına, saklandığı yere olabildiğince yakın yerleştirilmelidir.^{4,13}

4. Temiz, topaklanabilir kum bulunan bir kum kabı/tuvalet sağlanmalıdır. Kullanma sıklığı az olduğundan kafesin ön kısmına konulabilir.^{4,13}

5. Müzik ve tımar sakinleştirici etkilidir.

Sakin bir müzik ve mümkün olduğu zamanlarda tanıdık bir kişi tarafından tımar faydalıdır.^{4,13}

6. Kedinin güvenli hissetmesi ve potansiyel tehditlerin azaltılması için kafesin kapısı mümkün olabildiğince örtülü olmalıdır.^{4,13}

Kafes ortamındaki kediler için ışık, gürültü,

koku, sıcaklık ve günlük rutinler kafes dışı stres faktörleridir.³¹

1. Işık: Doğal ışığın olmadığı yerlerde aydınlatma için zamanlayıcı kullanılabilir veya her gün aynı saatte açılıp kapatılmalıdır. Odaya her giriş ve çıkışta ışıkları açmak/kapatmak doğru değildir.³¹

2. Gürültü: Kafesin bulunduğu odanın gürültü seviyesi minimum (<60 dB), sessiz konuşma düzeyinde olmalıdır.³¹

3. Koku: Köpek ve kedi kokuları, parfüm, alkol/dezenfektan, sigara, temizlik ürünü kokuları minimum düzeyde olmalıdır. Kedilerdeki yüksek koku duygusu önemli bir stres kaynağıdır.³¹

4. Sıcaklık: Kediler genellikle 29-37 °C arası değişen sıcaklıkları tercih ederler. Bu sebeple ılık tutan altlıklar tercih edilebilir.³¹

5. Günlük rutin: Temizleme, besleme ve tedavi protokolleri mümkünse her gün aynı saatte ve tercihen aynı personel tarafından yapılmalıdır. Temizlikten sonra kafes içi eşyalar aynı yerlere konulmalıdır.³¹

Kafeste bulunan kedilerin, kum kabı içinde dinlenme gibi davranışları, bakım şartlarındaki bozukluk ile ilgili bilgi verir. Kusma, yumuşak kıvamlı dışkı veya ishal, 24 saat boyunca hiç tuvalet yapmama, kum kabı dışına idrar veya dışkı yapma, iştahsızlık veya anoreksi, letarji ve kendini temizlememe gibi durumlar hastalık davranışları olarak değerlendirilmelidir.^{23,28}

Tehdit karşısında ortaya çıkan fizyolojik ve davranışsal değişiklikler, kediler arasında farklılık gösterebilir. Zapt-ı rapt teknikleri ve barınma şartlarının etkileri, uygulama öncesi/sonrası psikolojik ve davranışsal parametrelerle değerlendirilebilir: Pupilla çapı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı, nabız ve kan basıncı artışı gibi fizyolojik parametrelerdeki değişimler ve terli patiler, aşırı tüy dökme, deride kızarıklık, endişeli yalanma gibi durumların gözlenmesi hospitalizasyon ortamının uygun olmadığını gösteren bulgulardır. Benzer şekilde hareketsizlik, kaçma veya tutulmaya direnç, savunma amaçlı agresyon olumsuz; bakıcılara arkadaşça yaklaşma, gırlama ve sürtünme ve rahat vücut postürü olumlu davranışlar olarak değerlendirilir.²⁸

AKUT FARMAKOTERAPİ

Analjezik tedavisi belirgin ağrı varlığında yapılabilir. Bu sebeple, nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAID) kullanımı önerilmektedir. NSAID kullanımında, istenmeyen sonuçlarla karşılaşılması için potansiyel nefrotoksik etkiler dikkate alınmalıdır. NSAID'nin BPS/IC'li insan hastalarında ağrı yönetiminde etkisiz olduğu bildirilse de FIC yönetiminde ağrı bulgularını azaltmada endikedir.³² Tedavide diğer analjeziklerin kullanımı ve etkinliği ile ilgili kontrollü klinik çalışmalar bulunmamaktadır.^{32,33}

KRONİK FARMAKOTERAPİ

FIC tanısı, bir anksiyopatinin tespit edildiğini ve diğer muhtemel nedenlerin elimine edildiğini ifade eder.³⁴ FIC'li kediler için çok çeşitli ilaçlar önerilmiştir, fakat bunların etkinliğini MEMO ile karşılaştıran bir çalışma bilindiği kadarıyla yayınlanmamıştır. İlaç tedavisi ile ilişkili olarak, kedilerde oral ilaç kullanımına karşı oluşan isteksizlik/nefret ve ilaçların potansiyel yan etkileri gibi tehlikeler bulunmaktadır. Kedilerde anksiyeteye karşı kullanılan ilaçlarla ilgili psikofarmakolojik bir değerlendirmede, davranış bozukluklarının tedavisinde kedilere uygun bir ilaç olmadığı hatırlatılmaktadır.³⁵ FIC tedavisinde kullanılan birçok ilaç endikasyon dışıdır ve tedavi öncesinde hasta sahibinin onayı alınmalıdır. Hastalığın başlangıç döneminde, akut FIC olgularının tedavisinde psikoaktif ilaçlar kullanılmamalıdır.^{1,10,34}

FIC bulgularında MEMO ile iyileşme sağlanamayan olgularda, amitriptilin veya klomipramin gibi trisiklik antidepresanlar tercih edilebilir. Bunlar idrar kesesi duvarına infiltre olan mast hücreleri stabilize eder, antikolinerjik etkileri ile detrüsor kas kasılmalarını ve C-fibril duyarlılığını azaltır. Ayrıca sodyum, potasyum ve glutamat kanalları ile norepinefrin salınımını da azaltırlar.^{17,24} Pozitif etkiler gözlemlendiğinde ilaç kullanımı kademeli olarak en az 3 aylık kullanım sonrasında bırakılır. Plasebo kontrolü olmayan bir çalışmada, amitriptilinin (2,5-7,5 mg/kedi, oral, 24 saat arayla) klinik etkinliği değerlendirilmiş ve şiddetli, refraktör FIC'li kedilerde klinik bulguları azalttığı bildirilmiştir.³⁶ Diğer bir trisiklik

antidepresan klomipraminin (0,25-0,5 mg/kg, PO, 24 saate bir) etkili olabilmesi için birkaç hafta kullanılması gerektiği bildirilmiştir.^{35,24} FIC'li kedilerde selektif serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetin (0,5-1 mg/kg, oral, 24 saat arayla) kullanımının da faydalı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca erkek kedilerin, idrar işaretleme bulgularını azalttığı bilinmektedir.^{1,37}

BPS/IC'li insanlarda kullanımı onaylanmış olan pentosan polisülfat sodyum (PPS), yarı sentetik bir karbonhidrat türevidir ve GAG'ler ile benzerlik gösterir.³⁸ Çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada, PPS ve plasebo kediler arasında önemli farklılık tespit edilmemiştir.³⁹ Fakat tüm gruplarda klinik fayda gözlenmiş ve bu durum, güçlü plasebo etkisi ile açıklanmıştır. Tüm ilaçlar kedilere gıda ile verilmiş ve gözlenen faydaların tüm gruplarda etkileşim ve çevresel ihtiyaçların karşılanması sonucu gerçekleştiği kanısına varılmıştır. Benzer sonuçlar, FIC'li kedilerde GAG tedavisinin değerlendirildiği 2 çalışmada da rapor edilmiştir.^{39,40} PPS'nin BPS/IC'li insanlarda plaseboya denk olduğu gösterilmiştir.³⁸

Glukozamin veya pentosan polisülfat gibi GAG takviyeleri, trisiklik antidepresanlar veya MEMO ile kombine edildiğinde fayda sağlasa da bununla ilgili çalışmalar sınırlıdır.^{17,28,39} Ekzojen olarak intravezikal uygulanan GAG'nin hasarlı idrar kesesi ürotelyumuna bağlandığını gösteren deneysel çalışmalar bulunmaktadır.^{41,42}

DİYET

Sadece kuru mama ile beslenen kedilerin idrar volümü, sadece yaş mama ile beslenenlere göre %40 daha düşüktür. Düşük volüm idrar konsantrasyonunu artırarak ürotelyum hasarını şiddetlendirebilir. Bunun sonucunda da nörojenik yangı başlar. FIC'li kedilerde stresi azaltmak için alfa-kasozepin, L-triptofan ve L-theanine kullanılabilir. Terapötik sistit diyeti idrarı asitleştiren, potasyumu kısıtlı ve ayrıca antiinflatuar ve antioksidan etkileri sebebi ile E vitamini, eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit bakımından da zengin olmalıdır.⁴³⁻⁴⁵ Düşük magnezyumlu, idrarı asitleştiren ve omega-3 yağ asitlerinden zengin diyet ile beslemenin FIC nükslerini azalttığı, hematüri, disüri ve strangüri bulgularında iyileşme sağladığı bildirilmektedir.⁴⁵

FEROMONLAR VE DİĞER KOKULAR

Kedilerin alan işaretleme ve gözetleme aktivitelerini düşürerek, stresi azaltabilen sentetik feline fasiyal feromonlar hastalık yönetiminde düşünülebilir. Kedilerden 5 fasiyal feromon fraksiyonu (F1, F2, F3, F4 ve F5) izole edilmiştir ve kedilerin güvende ve rahat hissettikleri zaman önemli objelere (insanlar dâhil) F3 fraksiyonunu sürtünme yolu ile aktardığı tespit edilmiştir.⁴⁶ Felin fasiyal feromonun, sentetik bir analogları kedilerde anksiyete ile ilişkili davranışların azaltılması için kullanılır ve kullanım sonrası çoklu kedili evlerde işaretlemenin ve tırmalamanın önemli oranda azaldığı bildirilmiştir.⁴⁷⁻⁵⁰

SONUÇ

FIC tedavisi ve yönetimi için başlıca 2 engel bulunmaktadır. Bunlardan ilki; nedenin tanımlanmasındaki eksiklik, diğeri ise farklı tedavi seçeneklerini değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların eksikliğidir. Benzer engeller beşeri hekimlik için de geçerlidir. Bu noktadan hareketle, günümüzdeki bilgiler ışığında intersitisyel sistitli insanlardaki hastalık yönetiminde çok modelli yaklaşımın en iyi sonucu verebileceği anlaşılmaktadır. FIC'li kediler için de çok modelli yaklaşım önerilmiştir. Bu model nüks eden FIC bulgularını azaltan spesifik besleme, MEMO düzenlemeleri ile stres faktörlerinin eliminasyonu, yaş mama ile besleme ve su alımını artırmayı kapsar. Ayrıca ağrı bulgularını azaltmak için kısa süreli

analjezikler de endikedir.^{4,8} FIC'nin kendiliğinden iyileşen ve kendisini sınırlayan yapısı ve klinik bulguların nüksü üzerine çevresel faktörlerin önemi, bu kompleks hastalık için en iyi yönetim seçeneğini belirleme amacıyla kontrollü prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mehmet Maden, Erdem Gülersoy; **Tasarım:** Mehmet Maden, Erdem Gülersoy; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehmet Maden; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mehmet Maden, Erdem Gülersoy; **Analiz ve/veya Yorum:** Mehmet Maden; **Kaynak Taraması:** Mehmet Maden, Erdem Gülersoy; **Makalenin Yazımı:** Mehmet Maden, Erdem Gülersoy; **Eleştirel İnceleme:** Mehmet Maden, Erdem Gülersoy; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mehmet Maden, Erdem Gülersoy; **Malzemeler:** Mehmet Maden, Erdem Gülersoy.

KAYNAKLAR

- Westropp JL, Delgado M, Buffington CAT. Chronic lower urinary tract signs in cats: Current understanding of pathophysiology and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019;49(2):187-209. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain.* 2008;137(1):7-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Mayer EA, Bushnell MC. Functional pain disorders: time for a paradigm shift. *Functional pain syndromes: presentation and pathophysiology.* Seattle: IASP Press; 2009. p.531-66. [[Link](#)]
- Forrester SD, Towell TL. Feline idiopathic cystitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2015;45(4):783-806. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Vieira ANLS, Ramos PRR, Melchert A, Okamoto PTCG. Feline Pandora's Syndrome: A bibliographic review. *Vet. e Zootec.* 2017;24(4):680-90. [[Crossref](#)]
- Kruger JM, Osborne CA, Lulich JP. Changing paradigms of feline idiopathic cystitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009;39(1):15-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Westropp JL, Tony Buffington CA. Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2004;34(4):1043-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Buffington CA. Idiopathic cystitis in domestic cats--beyond the lower urinary tract. *J Vet Intern Med.* 2011;25(4):784-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Chew DJ, Buffington CA. Pandora Syndrome: It's More than Just the Bladder. *American Association of Feline Practitioners Conference; 2013 Sep 26-29; Dallas, Texas.* [[Link](#)]

10. Kruger JM, Conway TS, Kaneene JB, Perry RL, Hagenlocker E, Golombek A, et al. Randomized controlled trial of the efficacy of short-term amitriptyline administration for treatment of acute, nonobstructive, idiopathic lower urinary tract disease in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2003;222(6):749-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Kaul E, Hartmann K, Reese S, Dorsch R. Recurrence rate and long-term course of cats with feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg.* 2020;22(6):544-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Kim Y, Kim H, Pfeiffer D, Brodbelt D. Epidemiological study of feline idiopathic cystitis in Seoul, South Korea. *J Feline Med Surg.* 2018;20(10):913-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Lund HS, Sævik BK, Finstad ØW, Grøntvedt ET, Vatne T, Eggertsdóttir AV. Risk factors for idiopathic cystitis in Norwegian cats: a matched case-control study. *J Feline Med Surg.* 2016;18(6):483-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Defauw PA, Van de Maele I, Duchateau L, Polis IE, Saunders JH, Daminet S. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* 2011;13(12):967-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Tony Buffington CA, Westropp JL, Chew DJ. From FUS to Pandora syndrome: where are we, how did we get here, and where to now? *J Feline Med Surg.* 2014;16(5):385-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2001;218(9):1429-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Gerber B, Eichenberger S, Reusch CE. Guarded long-term prognosis in male cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg.* 2008;10(1):16-23. Erratum in: *J Feline Med Surg.* 2009;11(4):337. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Sævik BK, Trangerud C, Ottesen N, Sørum H, Eggertsdóttir AV. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J Feline Med Surg.* 2011;13(6):410-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Buffington CA, Chew DJ. Management of non-obstructive idiopathic/interstitial cystitis in cats. In: Elliott J, Grauer GF, Westropp J, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology.* 3rd ed. BSAVA Library; 2017. p. 317-327. [[Crossref](#)]
20. Osborne CA, Caywood DD, Johnston GR, Polzin DJ, Lulich JP, Kruger JM, et al. Feline perineal urethrostomy: a potential cause of feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26(3):535-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Aizawa N. [Afferent nerve activity in relation to bladder sensation]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2019;154(5):255-258. Japanese. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Gunn-Moore D. Feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg.* 2003;5(2):133-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Stella JL, Lord LK, Buffington CA. Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline interstitial cystitis. *J Am Vet Med Assoc.* 2011; 238(1):67-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Kruger JM, Osborne CA, Lulich JP. Management of nonobstructive idiopathic feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26(3):571-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Rubio-Diaz DE, Pozza ME, Dimitrakov J, Gilleran JP, Giusti MM, Stella JL, et al. A candidate serum biomarker for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Analyst.* 2009;134(6): 1133-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Parys M, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kruger JM. Serum Cytokine Profiling in Cats with Acute Idiopathic Cystitis. *J Vet Intern Med.* 2018; 32(1):274-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Carney HC, Little S, Brownlee-Tomasso D, Harvey AM, Mattox E, Robertson S, et al; American Association of Feline Practitioners; International Society of Feline Medicine. AAFF and ISFM feline-friendly nursing care guidelines. *J Feline Med Surg.* 2012;14(5):337-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Buffington CA, Westropp JL, Chew DJ, Bolus RR. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* 2006;8(4):261-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Stella J, Croney C, Buffington T. Effects of stressors on the behavior and physiology of domestic cats. *Appl Anim Behav Sci.* 2013; 143(2-4):157-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Stella J, Croney C, Buffington T. Environmental factors that affect the behaviour and welfare of domestic cats (*Felis silvestris catus*) housed in cages. *Appl Anim Behav Sci.* 2014;160:94-105. [[Crossref](#)]
31. Morgan KN, Tromborg CT. Sources of stress in captivity. *Appl Anim Behav Sci.* 2007;102(3-4):262-302. [[Crossref](#)]
32. Han E, Nguyen L, Sirls L, Peters K. Current best practice management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Ther Adv Urol.* 2018;10(7):197-211. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM; American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol.* 2015;193(5):1545-53. [[PubMed](#)]
34. Tirlapur SA, Burch JV, Carberry CL. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of bladder pain syndrome. *BJOG.* 2016;124(2):46-72. [[Link](#)]
35. Frankel RM. Pets, vets, and frets: what relationship-centered care research has to offer veterinary medicine. *J Vet Med Educ.* 2006; 33(1):20-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Sinn L. Advances in behavioral psychopharmacology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2018;48(3):457-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Chew DJ, Buffington CA, Kendall MS, DiBartola SP, Woodworth BE. Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(9):1282-6. [[PubMed](#)]
38. Hart BL, Cliff KD, Tynes VV, Bergman L. Control of urine marking by use of long-term treatment with fluoxetine or clomipramine in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226(3):378-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Hanno PM, Wolf S. Guidelines Q&A: diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. In: Labato MA, Acierno MJ, eds. *Health policy brief.* Linthicum (MD): American Urological Association; 2013. p. 2162-70. [[Link](#)]
40. Chew DJ, Bartges JW, Adams LG, Kruger JM, Buffington CAT. Randomized, placebo-controlled clinical trial of pentosan polysulfate sodium for treatment of feline interstitial (idiopathic) cystitis. *J Vet Intern Med.* 2009;23:690. [[Link](#)]
41. Gunn-Moore DA, Shenoy CM. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* 2004; 6(4):219-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Veir J, Webb C, Lappin M. Systemic effects of a commercial preparation of chondroitin sulfate, hyaluronic acid and N acetyl-D-glucosamine when administered parenterally to healthy cats. *Intern J Appl Res Vet Med.* 2013;11(2):91-5. [[Link](#)]
43. Bradley AM, Lappin MR. Intravesical glycosaminoglycans for obstructive feline idiopathic cystitis: a pilot study. *J Feline Med Surg.* 2014;16(6):504-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Osborne CA, Caywood DD, Johnston GR, Polzin DJ, Lulich JP, Kruger JM. "Perineal urethrostomy versus dietary management in prevention of recurrent lower urinary tract disease". *JSAP.* 1991;32(6):296-305. [[Crossref](#)]
45. Beynen AC. Diet and feline idiopathic cystitis. *Dier en Arts.* 2016;1(2):18-21. [[Link](#)]

46. Kruger JM, Lulich JP, MacLeay J, Merrills J, Paetau-Robinson I, Brejda J, et al. Comparison of foods with differing nutritional profiles for long-term management of acute nonobstructive idiopathic cystitis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2015;247(5):508-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Pageat P, Gaultier E. Current research in canine and feline pheromones. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003;33(2):187-211. Erratum in: *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003;33(4):10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Bryan J, Frank LA. Food allergy in the cat: a diagnosis by elimination. *J Feline Med Surg.* 2010;12(11):861-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Mills DS, Redgate SE, Landsberg GM. A meta-analysis of studies of treatments for feline urine spraying. *PLoS One.* 2011;6(4): e18448. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Chadwin RM, Bain MJ, Kass PH. Effect of a synthetic feline facial pheromone product on stress scores and incidence of upper respiratory tract infection in shelter cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2017;251(4):413-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]