

Kocatepe Vet J (2014) 7(2): 79-84
DOI:10.5578/kvj.8462
Submission: 15.09.2014
Accepted: 23.10.2014

OLGU SUNUMU

CASE REPORT

Detrüsör Arefleksisi Bulunan Evcil Hayvanlarda Oral Betanekol Kullanımının Kесе Tonusu Üzerine Klinik Etkisi: 3 Olgunun Deęerlendirilmesi

Ekrem aęatay OLAKOęLU^{1*}, Ali Evren HAYDARDEDEOęLU²
Hadi ALİHOSSEİNİ¹

Anahtar Kelimeler

Betanekol
Detrüsör Arefleksisi
Diyafrenmatik Herni
Kedi
Köpek

Key Words

Bethanechol
Detrusor Areflexia
Diaphragmatic Hernia
Cat
Dog

¹Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Ankara/ TÜRKİYE

²Aksaray Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Aksaray/TÜRKİYE

Bu olgu raporu "*Clinical Effects of Oral Bethanechol on Bladder Tone in a Cat with Detrusor Areflexia*" ismiyle 6. KHVHD-FECAVA (İstanbul-2011) Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

*Corresponding author

Email: colakoglu@ankara.edu.tr

Telefon: 0534 430 43 55

ÖZET

Kedi ve köpeklerde detrüsör arefleksisi nörojenik ya da nonnörojenik nedenlerle şekillenmektedir. Mekanik ya da fonksiyonel üriner obstruksiyondan kaynaklanan idrar kesesinin uzun süreli aşırı dolgunluğu detrüsör kas atonisini de beraberinde getirmektedir. Kolinerjik bir agonist olan Betanekol, parasempatomimetik etkiyle idrar kesesi duvarını saran detrüsör kasının kontraksiyon ve gerilimini arttırmaktadır. 2 kedi ve 1 köpeği içeren olgu serisinde; detrüsör arefleksili köpek ve kedilerde Betanekol kullanımının kese tonusu üzerine klinik etkisi vurgulanmıştır.

...

S U M M A R Y

Clinical Effects Of Oral Bethanechol On Bladder Tone in Companion Animals With Detrusor Areflexia: Evaluation Of 3 Cases

Detrusor areflexia results from neurogenic and nonneurogenic origin in dog and cats. Severe and long term bladder distention associated the mechanical or functional obstruction may cause detrusor muscle atony. Cholinergic agonist Bethanechol induces the contraction of detrusor muscle covering the bladder wall. The purpose of the present case series including 2 cats and a dog is to point out the usage of Bethanechol on bladder tone in dog and cats with detrusor areflexia.

GİRİŞ

Nörojenik nedenler elemine edildiğinde mekanik veya fonksiyonel tam ya da kısmi üretral obstruksiyondan kaynaklanan (plak, üretral kalkulus, neoplazi, üretrit ve prostatik hastalıklar) idrar kesesinin aşırı dolgunluğu (gerginliği); detrüsor kas bağlantılarında ayrılmalara neden olmakta ve bu nedenle takip eden her bir seri kasılma giderek daha zayıf, koordinesiz ve etkisiz kalmaktadır. Obstruksiyonun doğal sonucu olarak, intravesikular idrar volümü artışı üretral resistansı aşana dek devam etmekte ve idrar kesesi genişlemektedir. Üretral resistans aşıldığında ise etkinliğini yitirmiş detrüsor kası nedeniyle damla damla idrar kaçırma meydana gelmektedir (Azadzo ve ark. 1996, Labato ve Acierno 2010, Reichler ve Hubler 2014

İdiyopatik sistitis, alt üriner sistem hastalığı, ürolitiazis, anatomik defekt, neoplazi ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi idrar kesesinde tam ya da kısmi obstruksiyon yaratan nedenler detrüsor arefleksisinin kedilerdeki nedenleri arasında değerlendirilmektedir (Gunn-Moore 2003). Köpeklerde ise; üriner sistem enfeksiyonları, neoplaziler, prostatik hastalıklar, ürolitler ve bakteriyel enfeksiyonlar detrüsor arefleksisinin etiolojisinde yer alabilmektedir (Labato ve Acierno 2010, Féria ve ark. 2002).

Kolinerjik reseptörleri etkileyen sentetik bir kolinerjik ester olan Betanekol primer etkisini, idrar kesesi duvarını saran detrüsor kası üzerinde kontraksiyon ve gerilimi artırarak göstermektedir (Robinson 1982). Bazı hastalarda Betanekol kullanımının muhtemel yan etkileri; kusma, diyare, salivasyon ve göz yaşı artışı ve anoreksi olarak bildirilmektedir. İlaç; üriner obstruksiyonu bulunan, son zamanlarda idrar kesesi veya intestinal cerrahi geçirmiş, aşırı incelmış idrar kesesi bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Ayrıca hipertroidili, gastrointestinal kanama ya da inflamatorik bağırsak hastalığı ve gastrointestinal obstruksiyonu bulunan hastalarda Betanekol kullanımından kaçınılmalıdır. Betanekol; epilepsi, astım ve düşük kan basıncına sahip hastalarda ise dikkatli kullanılmalıdır. İlaç; muhtemel etkileşime girebileceği epinefrin, atropin ve prokainamid ile birlikte kullanılmamalıdır (Noel ve ark. 2010).

Bu olgu serisiyle; detrüsor arefleksili köpek ve kedilerde oral Betanekol kullanımının kese tonusu

üzerine olan klinik etkisinin vurgulanması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

5 yaşlı, aşı ve antiparaziter ilaçları rutin yapılan, evcil kısa tüylü, kısırlaştırılmamış erkek kedi; 2 haftadır devam eden strangüri, hematüri, kusma ve anoreksi şikayetleriyle Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'ne getirildi. Klinik muayeneler ile semptomlar doğrulandı. Fiziksel muayenede; 39.1 C⁰ ateş, abdominal gerginlik ve aşırı genişlemiş ağrılı idrar kesesi belirlendi. Rutin kan ve idrar analizleri (Tablo 1), radyografik ve ultrasonografik değerlendirmeler ile hastaya kedilerin alt üriner sistem hastalığı (FLUTD) tanısı konuldu.

Hastaya kalıcı üretral kateter takılarak % 0.9 NaCl ile kese lavajı 3 gün süreli uygulandı. Destekleyici sıvı sağaltımı % 0.9 NaCl ile iv olarak gerçekleştirildi. Üçüncü günün sonunda üretral kateter uzaklaştırıldı ve kese irigasyonu sonlandırıldı. Enrofloksasin (5mg/kg, sc SID) ve vitamin C enjeksiyonu 14 gün süreli uygulandı. Destekleyici sıvı sağaltımı bir süre daha devam etti. Hastaya reçeteli üriner diyet önerildi. Hasta takip eden 1 hafta süresince klinik belirtiler yönünden izlendi ve herhangi bir nöks gözlemlenmedi. Tedaviye başladıktan 4 hafta sonra hasta kliniğe kesik kesik idrar yapma, idrar kaçırma ve abdominal gerginlik şikayetleriyle tekrar getirildi. Hastanın klinik değerlendirmesinde aşırı genişlemiş idrar kesesi ve tekrarlayan abdominal kontraksiyonlar dikkat çekti. Abdominal palpasyonla idrar kesesi manuel olarak kolaylıkla boşaltıldı. Üriner kateterizasyonla idrar yolunun açık olduğu doğrulandı. Takip eden günlerde hastanın şikayetleri devam etti ve tekrarlayan palpasyonlarla idrar kesesi manuel olarak günlük boşaltıldı. Hastaya detrüsor arefleksisi tanısı koyularak Betanekol tablet (Myocholine 5 mg tablet ®) 5 mg/kedi dozunda günde üç kez olacak şekilde reçete edildi. Hasta normal mikturasyona 2. günün sonunda başladı. Takip eden 3 ay süresince herhangi bir yan etkiyle karşılaşılmadı.

Tablo 1. Rutin kan ve idrar analiz sonuçları, *Üriner kateterizasyon ile alınan idrar örneği
Table 1. Results of routine blood work and urine analysis, *Urine sample collected by urinary catheterization

Tam Kan	Sonuçlar	Referans Aralık	Serum Biyokimyası	Sonuçlar	Referans Aralık	İdrar Analizi*	Sonuçlar
WBC	12.5310 ⁹ /l	5.5-19.5	Glukoz	145 mg/dl	60-150	WBC	+++ (500 hücre/µl)
LYM	0.8310 ⁹ /l	1-7	Üre	162 mg/dl	15-59.9	Keton	-(0 mmol/L)
MONO	0.9110 ⁹ /l	0.2-1	Kreatinin	3.1 mg/dl	0.5-1.5	Nitrit	-
GRA	10.7910 ⁹ /l	2.8-15	T. Protein	7.2 g/dl	5.4-7.1	Ürebilinojen	-
LYM %	6.6	15-60	Albumin	2.9 g/dl	3.1-4	Bilirubin	-(0 mmol/L)
MONO %	7.3	0.5-11	T. Bilirubin	0.09 mg/dl	0.1-0.3	Protein	+++ (>3 g/dl)
GR %	86.1	25-85	ALP	44.1 IU/L	20-156	Glukoz	+ (2.8 mmol/L)
RBC	7.9310 ¹² /l	5-11	ALT	126.9 IU/L	21-102	Dansite	1025
HCT	33.59%	25-45	AST	25.1 IU/L	23-66	RBC	+++ (200 hücre/µl)
MCV	42 fl	39-50	GGT	9 IU/L	6-28	pH	7.0-7.5
MCH	14.5 pg	12.5-17.5	Ca	10.8 mg/dl	7.5-10.8		
PLT	45310 ⁹ /l	200-500	P	6.7 mmol/L	2.9-6.2		

Olgu 2

3 yaşlı, aşı ve antiparaziterleri yapılan, evcil kısa tüylü, kısırlaştırılmamış erkek kedi; 1 aydır devam eden respiratorik distres ve göğsünü yukarı tutarak uyuma şikayetleriyle Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'ne getirildi. Son 1 haftadır da idrarını kesik kesik yaptığı ve sürekli kumuna gittiği bilgisi hasta sahibi tarafından verildi. Birkaç kez idrar kesesinin manuel palpasyonla boşaltıldığı öğrenildi. Hastanın fiziksel muayenesinde siyanotik mukoz membranlar ve genişlemiş idrar kesesi dikkati çekti. Abdominal palpasyonla idrar kesesi kolaylıkla boşaltıldı. İdrar renginin bulanık olduğu gözlemlendi. Hastanın kan ve idrar analizleri (Tablo 2), toraks ve abdomen radyografisi ve abdominal ultrasonografisi alındı. Toraks röntgenleri diyaframatik herni varlığını ortaya koydu. Abdominal radyografilerde patolojiye rastlanmadı. Abdominal ultrasonografide; kese duvarında kalınlaşma, idrar kesesinde genişleme ve yoğun kristal varlığı belirlendi. Her iki böbrekte renomegali ve hidronefroz dikkat çekti. İdrar örneklerinin mikroskopik incelenmesinde strüvit kristallerine rastlandı.

Hastaya % 0,9 NaCl iv olarak oksijenasyon eşliğinde verildi ve hasta diyaframatik herni operasyonuna sevk edildi. Operasyon ile; bağırsaklar, omentum, dalak, pankreas ve karaciğerin bir kısmının toraks boşluğu içine fıtıklaşması doğrulandı. Post-operatif olarak hastaya % 0,9 NaCl iv olarak uygulandı ve Amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonu (20 mg/kg, po BID 7 gün) reçete edildi. Hastanın 15 gün sonraki kontrollerinde kesik kesik idrar yapmanın devam ettiği ve sürekli abdominal kasılmaları olduğu bilgisi alındı. Fiziksel muayenede; abdominal gerginlik belirlendi ve genişlemiş idrar kesesi palpe edildi. Abdominal palpasyonla kese kolaylıkla boşaltıldı. Hastaya detrüör arefleksisi tanısı konuldu ve Betanekol tablet (Myocholine 5 mg tablet ®) 5 mg/keci dozunda günde iki kez olacak şekilde reçete edildi. Hasta 3. günün sonunda normal mikturasyona başladı. Hasta sahibi Betanekol kullanımını ikinci ayın sonunda bıraktığı bilgisini verdi. Takip eden 5 ay süresince herhangi bir nüks ya da yan etkiyle karşılaşılmadı.

Tablo 2. Rutin kan ve idrar analiz sonuçları, *Abdominal palpasyonla alınan idrar örneği**Table 2.** Results of routine blood work and urine analysis, *Urine sample collected by manual palpation

Tam Kan	Sonuçlar	Referans Aralık	Serum Biyokimyası	Sonuçlar	Referans Aralık	İdrar Analizi*	Sonuçlar
WBC	11.210 ⁹ /l	5.5-19.5	Glukoz	145 mg/dl	60-150	WBC	+++ (500 hücre/µl)
LYM	1.5 10 ⁹ /l	1-7	Üre	95.2 mg/dl	15-64.2	Keton	-(0 mmol/L)
MONO	1.910 ⁹ /l	0.2-1	Kreatinin	1.03 mg/dl	0.8-1.8	Nitrit	-
NEUT	7.7 10 ⁹ /l	2.8-13	T. Protein	6.6 g/dl	5.4-7.8	Ürebilinojen	+ (33 µmol/L)
EOS	0.110 ⁹ /l	0.1-0.2	Albumin	2.7 g/dl	3.5-4.5	Bilirubin	-(0 mmol/L)
LYM %	13.9	15-60	ALP	46.2 IU/L	25-93	Protein	+++ (>3 g/dl)
MONO %	16.2	0.5-11	ALT	77.3 IU/L	6-83	Glukoz	-(0 mmol/L)
NEUT %	69	25-85	AST	28.8 IU/L	26-43	Dansite	1020
RBC	9.4410 ¹² /l	5-11	GGT	1 IU/L	6-28	RBC	+++ (200 hücre/ µl)
HGB	13.8 g/dl	8-15	Na	147.5	146-159	pH	7.0
HCT	32.3 %	25-45	P	4.1	3.8-5.3	Vc	-(0 mmol/L)
MCV	34.2 fl	39-50					
MCHC	42.6 g/dl	31-38.5					
RDW _a	18.3 fl	20-35					
PLT	6910 ⁹ /l	200-500					

Olgu 3

4 yaşlı, aşl ve antiparaziter ilaçları yapılan, kısırlaştırılmamış erkek köpek; 1 haftadır devam eden strangüri ve hematüri şikayetleriyle Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'ne getirildi. Fiziksel muayenede; ateş, solunum ve kalp atım sayısı referans aralıklarda belirlendi. Abdominal gerginliği olan hastanın rutin kan ve idrar analizleri (Tablo 3), abdominal röntgen ve ultrasonografileri gerçekleştirildi. Abdominal radyografilerde patolojiye rastlanmadı. Abdominal ultrasonografide idrar kesesi duvarında belirgin kalınlaşma ve kese hacminde artış dikkati çekti. İdrar örneklerinin mikroskopik incelenmesinde; böbrek epitelleri ile çok sayıda amorf ürat ve kalsiyum fosfat kristallerine rastlandı. İdrar numunelerinin kültür sonuçlarında E. coli üredi (>1000 CFU/ml).

Hastaya üriner sistem enfeksiyonu (UTI) tanısı konularak kateterize edildi. Kese irigasyonu % 0.9 NaCl ile ilk gün gerçekleştirildi. Tek doz Seftriakson 25 mg/kg dozunda iv olarak verildi. % 0.9 NaCl ve % 5 Dekstroz iv olarak uygulandı. Sıvı sağaltıma 4 gün devam edildi. 4 gün boyunca günlük olarak takip edilen hastanın sürekli tuvalet pozisyonu aldığı fakat idrarını yapamadığı ve oldukça huzursuz olduğu görüldü. Tekrarlayan üriner kateterizasyonlarda idrar yolunun açık olduğu doğrulandı. Hastaya detrüör arefleksisi tanısı konularak Betanekol tablet (Myocholine 5 mg tablet ®) 5 mg/köpek dozunda günde üç kez olacak şekilde reçete edildi. Hastanın 1 hafta sonra alınan abdominal ultrasonografisinde idrar kesesi hacmi düşük olarak belirlendi ve normal mikturasyona başladığı bilgisi alındı. Hasta sahibinden herhangi nüks ya da yan etki bilgisi 2 ay süresince alınmadı.

Tablo 3. Rutin kan ve idrar analiz sonuçları, *Sistosentez ile alınan idrar örneği**Table 3.** Results of routine blood work and urine analysis, *Urine sample collected by cystocentesis

Tam Kan	Sonuçlar	Referans Aralık	Serum Biyokimyası	Sonuçlar	Referans Aralık	İdrar Analizi*	Sonuçlar
WBC	17.210 ⁹ /l	6-17	Üre	80.1 mg/dl	15-59.9	WBC	+++ (500 hücre/µl)
LYM	2 10 ⁹ /l	0.9-5	Kreatinin	0.93 mg/dl	0.5-1.5	Keton	-(0 mmol/L)
MONO	1.110 ⁹ /l	0.3-2.5	T. Protein	8 g/dl	5.4-7.1	Nitrit	-
NEUT	14.1 10 ⁹ /l	3.5-12	Albumin	4 g/dl	3.1-4	Üretilinoje n	+ (33 µmol/L)
LYM %	12	12-30	T. Bilirubin	0.21 mg/dl	0.1-0.3	Bilirubin	++
MONO %	6	2-13	ALP	58.6 IU/L	20-156	Protein	+
NEUT %	82	35-70	ALT	35.9 IU/L	21-102	Glukoz	++
RBC	7.4510 ¹² /l	5.5-8.5	AST	18.2 IU/L	23-66	Dansite	1030
HGB	18.3 g/dl	12-18	GGT	11 IU/L	6-28	RBC	+++ (200 hücre/ µl)
HCT	45.7 %	37-55	P	5.3	2.9-6.2	pH	5.5-6
MCV	61.3 fl	60-72				Vc	-(0 mmol/L)
MCHC	40.1 g/dl	32-38					
RDWa	38 fl	35-53					
PLT	34210 ⁹ /l	200-500					

TARTIŞMA

Kedi ve köpeklerde mikturasyon ilişkili problemler nörojenik ve nonnörojenik olarak sınıflandırılmaktadır. Nörojenik nedenler arasında; alt motor nöron sorunları (Detrüsor ve Sfinkter arefleksisi), üst motor nöron sorunları (Detrüsor arefleksisi-Sfinkter hipertonusu), detrüsor-üretral dissinerji ve disotonomi yer almaktadır. Diğer nedenler ise; idrar kesesinin herhangi bir nedenle aşırı genişlemesinden kaynaklanan detrüsor atonisi ve üriner inkontinens (Labato ve Acierno 2010). Aşırı dolgun idrar kesesi nedeniyle detrüsor kaslarda eksitasyon ve kontraksiyon ortadan kalmaktadır. Sfinkterin normal olması dolayısıyla kesenin boşaltılması mümkün olmamaktadır. Abdominal kasların sürekli kasılma durumunda olması ve hastanın ürinerasyon için girişimde bulunması sensorik yolun sağlam olduğuna ve sorunun detrüsor kasta olduğuna işaret eder (Akın ve Beşaltı , 2001). İdrar kesesi innervasyonu, lumbal 1-5 ve sakral 1-3 ile sağlanmaktadır. İdrar yolu obstruksiyonlarının da nörojenik komponente sahip olabileceği unutulmamalıdır (Ettinger ve Feldman 2010). Tam ya da kısmi üretral obstruksiyondan kaynaklanan

idrar kesesinin aşırı genişlemesi; detrüsor kas bağlantılarında ayrılmalara neden olarak kesenin koordineli kasılma gücünü olumsuz etkilemektedir (Azadzo ve ark. 1996). İki haftadır devam eden strangüri ve hematurü şikayetleriyle kliniğe getirilen hastada (Olgu 1); uzun süreli idrar kesesi distensiyonunun detrüsor arefleksisine neden olduğu düşünülmüştür. Hastada üre ve kreatinin değerlerinin referansın üzerinde seyretmesi, kusma ve anoreksinin başlamış olması olayın kronikliğini ortaya koymaktadır. Bu açıdan hasta sahibinin, mevcut şikayetlerin 2 haftadır devam ettiğini bildirmesi subjektif olarak yorumlanmıştır. Kesenin manuel olarak kolaylıkla boşaltılması, üriner yolun açık olması ve hastanın ürinerasyon girişiminde bulunabilmesi detrüsor arefleksisi tanısını güçlendirmiştir. Nitekim, Betanekol tedavisi ile normal mikturasyon başlamıştır. Abdominal röntgenlerde; sakrum ve lumbal vertebralarnın normal olarak görüntülenmesi olayın primer olarak nörojenik olmadığını göstermektedir. Buna rağmen, idrar kesesinin aşırı distensiyonunun nörojenik komponente de sahip olabilmesi, sakral ve lumbal vertebral incelemenin ileri görüntüleme teknikleriyle ayrıntılı değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Diyaframatik herni tanısı konmuş olgu 2' de abdominal radyografiler ile lumbal ya da sakral patolojiye rastlanmaması nedeniyle detrüsör arefleksinin primer nörolojik tanısı yapılamamıştır. Travma anamnezi bulunmasa da, bu durum lumbal 1-5 ile sakral 1-3'ün etkilendiği primer nörolojik tanının olmadığı anlamına gelmemekte, tersine hastada ileri görüntüleme tekniklerinin kullanılma zorunluluğunu ortaya koymaktadır. Olgu 3'de olgu 1'e benzer şekilde, aşırı dolgun idrar kesesi nedeni detrüsör arefleksisi tanımlanmaktadır.

Sakral 1-3'den çıkan pelvik parasempatik sinirlerin innerve ettiği detrüsör kası, bu sinirler sayesinde kontraksiyon yapmaktadır. Lumbal 1-5'den köken alan spinal hipogastrik sempatik sinirler ile de sfinkter düz kasları innerve olmakta ve sfinkter kapanmaktadır. Sakral 1-2'den çıkan pudental sinirler ise üretral çizgili kasları innerve etmekte ve bu kaslara kontraksiyon yaptırmaktadır (Noel ve ark. 2010). Normal sfinkter aktivitesine sahip üç olguda da muskarinik reseptör aktivasyonu ile parasempatomimetik etki gösteren Betanekol, detrüsör kasın kontraksiyon yeteneğinin tekrar oluşmasında etkili olmuştur.

Feldman CF, 7th edition, WB Saunders Company. 2010; pp. 160-164.

Noël S, Claeys S, Hamaide A. Acquired urinary incontinence in the bitch: Update and perspectives from human medicine. Part 2: The urethral component, pathophysiology and medical treatment. *The Veterinary Journal.* 2010;186(1): 18–24.

Reichler IM, Hubler M. Urinary incontinence in the bitch: An update. *Reproduction in Domestic Animals.* 2014;49(2):75-80.

Robinson JM. The Lower Urinary Tract. *Br. J. clin. Pharmacol.* 1982; 13: 761-773.

KAYNAKLAR

- Akın F, Beşaltı Ö.** Üriner Sistemin Nörolojik Hastalıkları, In: Veteriner Nörosirürji, Ed; Akın F, Beşaltı Ö, 1. Basım, Barışcan matbaası, Ankara, Türkiye. 2001; pp. 52-54.
- Azadzoï KM, Pontari M, Vlachiotis J, Siroky, MB.** Canine bladder blood flow and oxygenation: changes induced by filling, contraction and outlet obstruction. *The Journal of Urology.* 1996;155:1459–1465.
- Féria CP, Correia JD, Machado J, Vidal R, Gonçalves J.** Urinary Tract Infection in Dogs. Genes and Proteins Underlying Microbial Urinary Tract Virulence. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2002;485:301-304.
- Gunn-moore DA.** Feline lower urinary tract disease. *Journal of Feline Medicine And Surgery.* 2003; 5:133-138.
- Labato MA, Acierno MJ.** Micturition Disorders and Urinary Incontinence, In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ed; Ettinger SJ,