

# УЗРОЦИ ШЕПАЊА КОД ПАСА

## THE CAUSES OF LAMENESS IN DOGS

Зоран Лончар ДВМ, Денис Новак, ДВМ МРЦВС

Ветеринарска амбуланта НОБАК, Београд, Веселина Маслеше 55

### САЖЕТАК:

Циљ овог предавања је упознавање са најчешћим узроцима шепана. Диференцијалне дијагнозе и детаљан осврт на честе болести. Предвиђено је да траје 4 предавања по 45 минута у виду Power поинт презентације.

Кључне ријечи: артхритис, дисплазија, карпус, лакат, раме

### SUMMARY:

Aim of this lecture is to describe the most common differential diagnosis of lameness in dogs, emphasizing on the most common causes. The program should last 4 lectures of 45 minutes.

Key words: arthritis, dysplasia, carpus, elbow, shoulder

### ЗГЛОБОВИ ИЗМЕЂУ ФАЛАНГИ И МЕТАКАРПО-ФАЛАНГЕАЛНИ ЗГЛОБОВИ:

Ови зглобови су веома ријетко узрок шепана паса. Сезамoidна болест метакарпо-фалангеалног зглоба захвата другу и седму кост младих Ротвајлера. Сматра се да је узрок овом стању поремећај нормалне осификације. По неким ауторима је последица остеохондрозе. Обољели пси осјећају бол приликом палпације. Радиографским прегледом се уочава оток меког ткива око сезамoidних костију. Третман је конзервативни или хируршка интервенција. Пси код којих је урађена хируршка интервенција имају лошију прогнозу.

### КАРПАЛНИ ЗГЛОБОВИ:

**Зглобна сепса:** овај проблем се може појавити на било ком зглобу, али два мјеста код младих паса гдје се појављује су лакат и карпус. Зглобна сепса је најчешће последица пенетрирајућих рана или хематогеног ширења. Најчешће изоловано микроорганизми су Сатфилококе, Стрептококе, Коринебактеријум. Пси су генерално млађи од три мјесеца. Шепане је по настанку акутно и у вези је са системским симптомима. Зглоб је отечен и могући су и периферни едеми. Радиографија: оток меког ткива. Узорци зглобне течности показују патолошки патерн. Потребно је урадити и бактериолошку анализу и антибиограм. Највећи број микроорганизма је осјетљив на Амоксицилин кавулонску

киселину и Цефалоспорине, који се апликују до момента када је готов антибиограм. Терапију треба наставити до недељу двије по престанку симптома. Иако ово стање може довести до озбиљних оштећења, прогноза је углавном добра.

### **Карпална бол као последица сублуксације узроковане поремећајем у зони раста:**

Убрзан раст након четири мјесеца старости код овог поремећаја доводи до ненормалног притиска и стреса на зглобним структурама. Диспропорција раста улне и радијусу могу најчешће да буду последица трауме, хондродистрофије, дисбаланса минерала и енергије. Чешће овај проблем прати бол у лакту. Симптоми су ограничен опсег покрета, бол при флексији, хромост +/- бол у лакту. Пси су најмање стари четири мјесеца. Третман зависи од тежине деформитета. Састоји се од конзервативног или хируршке санације.

### ЛАКАТНИ ЗГЛОБ:

**Развојна луксација:** Овај поремећај није чест. Постоје два типа . Тип 1- латерална ротација проксималне улне. Открива се код штенаца малих раса у првих неколико недеља живота. Губитак контакта улнарног трохлеарног усјека и зглобне површине хумеруса доводи до латералне девијације антебрахијума и смањене могућности екстензије лакта. Третман је редукција и стабилизација. Тип 2- каудо латерална ротације главе радијуса. Код ове луксације хумероулнарни зглоб је релативно нормалан. Од малих до великих раса, сви су предиспонирани. Проблем се запажа око 4-5 мјесеца. Власници доводе пса на преглед због промјењеног облика ноге прије него шепанја. Глава радијуса се палпира латерално од кондилуса хумеруса. Ограничена флексија зглоба. Препорука је интервенција само код паса који имају јак степен дисфункције. Код раног откривања је могућа редукција и стабилизација у нади да ће се површине ремоделирати и постати подударне.

**Дисплазија лактова:** Дисплазија лакта (ЕД) представља абнормалан развој лакта. Овај термин обухвата бројне специфичне абнормалности (ОЦД, ФЦП, УАП) које се јављају на различитим местима у лакатном зглобу. Оне доводе до поремећеног раста хрскавице која прекрива зглобне површине као и структуре око самог зглоба. Ове промене представљају примарна оштећења која касније доводе до секундарних остеоартритичних процеса. Све примарне лезије могу се појавити самостално или у међусобним комбинацијама. Готово увек се појављују још у штенећем добу и обострано у мањем или већем степену. Након завршетка раста примарне промене могу бити стабилне извесно време. Једном започети абнормалан развој зглоба имат ће за последицу настанак секундарних лезија од којих су најзначајније остеоартритис, односно артроза зглоба. Секундарне лезије не могу бити уклоњене тако да оне представљају потенцијални доживотни проблем за пса. Лакатни зглоб је посебно осетљив на ове врсте лезија. Кости и хрскавичне површине које формирају сваку страну зглоба имају веома комплексну грађу која омогућује тесно пријањање површина и безболне покрете. Лакатни зглоб је јако покретан зглоб и покрети предњих ногу зависе у већем степену од

функције лакта него што зависе од функције осталих зглобова на предњим ногама. Због тога, мале промене у облику или функцији било којег дела лакатног зглоба имаће велики утицај на покретљивост предњих екстремитета.

Додатни проблем са дисплазијом лакта је што велики број паса пати од субклиничког обољења - они имају примарне лезије или остеоартритичне промене али не показују болност или проблеме у кретању. Такве јединке су потенцијална опасност у приплоду јер могу произвести потомство са овим обољењем. Срећом, као и клинички случајеви тако и ове јединке могу бити идентификоване на рентгенском прегледу њихових лактова.

Узроци обољења: Дисплазија лакта је мултифакторијално обољење. Најзначајнији фактор је свакако генетска предиспозиција и наслеђе. На жалост, ово обољење је контролисано од стране више гена тако да и клинички здраве јединке могу бити носиоци гена који доводе до обољења. Остали фактори који могу имати утицај на развој обољења су брзина раста јединке, исхрана, ниво вежбања и сл. Ови фактори могу утицати на степен обољења, али га не могу превенирати или самостално изазвати. Неке расе су више подложне развоју овог обољења од других. Генерално, средње велике и велике расе паса се сматрају за осетљивије и више подложне овом обољењу. Расе које имају највећи степен појаве овог обољења су: Басет, Бернски планински пас, Немачки овчар, Енглески мастиф, Златни ретривер, Ротвајлер, Немачка дога, Ирски вучији хрт, Лабрадор ретривер, Њуфаундленд. Контрола: Као генетски предиспонирано обољење дисплазија лакта може бити контролисано правилном селекцијом и узгојем јединки са здравим лактовима. Не постоји још увек генетски тест (попут ДНА) који би омогућавао правовремено откривање јединки са овим проблемом. Једини метод, за сада, широко коришћен у свету је рентгенско снимање лактова и евентуално откривање и детерминација рентгенских знакова обољења.

Терапија болести: Пси са овим проблемом, обично почињу са шепањем и тежим ослањањем на предње ноге у старости између 6 и 12 месеци живота. Неопходно је, у овом добу и при појави клиничких симптома да ветеринар изврши детаљан клинички преглед. Врло често проблеми су већ присутни на обе ноге. Потврда дијагнозе се поставља рентгенским снимањем које већ у овој старости даје адекватан налаз. Терапија варира у зависности од степена обољења и треба бити под контролом ветеринара. У тежим случајевима неопходна је и хирушка интервенција да би се спречио и ублажио даљи развој болести.

БОЛЕСТИ РАМЕНОГ ЗГЛОБА:

## **Дисплазија рамена ( сублуксација/луксација ), ОЦД ( остеоцхондрозис дисеканс ):**

Остеохондроза је болест коју карактерише поремећај у осификацији хрскавице. Дефекти који настају доводе до неконгруентности зглобних површина што доводи до остеоартрозе. У расе које су предиспонирани уобрајамо: Лабрадор ретривере, Бернског планинског пса, Бобтејла, Њуфаундлендере итд. Мужјаци више обољевају. Етиологија и патогенеза ове болести још увек нису у потпуности разјашњене. Клинички и истраживачки рад је допринео данашњем схватању фактора који доприносе развоју остеохондрозних лезија. У већини случајева лезије се најчешће типично налазе на каудомедијалној трећини главе хумеруса (надлактице). Веома ретко остеохондрозне лезије се могу наћи на каудалном рубу гленоидног процесуса скапуле (лопатице). Настанак лезија укључује:

- Генетску компоненту
- Нутритивне ефекте
- Механичке силе

Клинички симптоми: Карактеристично је да се први напади шепача јављају код оболелих паса у периоду између четири и седам месеци старости. Није необично да пси буду преко једне године старости у тренутку када се појављују иницијални симптоми. Документовани степени храмања су различити. Храмање је углавном у вези са физичком активношћу и удружено са укоченошћу након одмора, посебно одмора који прати физичку активност. Ограничена активност углавном води ( привременом ) побољшању стања. Код краткодлаких раса, атрофија рамене мускулатуре је евидентна. Атрофија рамене мускулатуре се лако палпира. Приликом клиничког прегледа, нелагодност је најизраженија током екстензије рамена. Пацијенти ће се опирати екстензији екстремитета на страни која је болнија.

Императив је на извођењу детаљног клиничког и ортопедског прегледа да би се открили евентуални конкурентни проблеми. Ортопедски преглед би требало започети од шапе, затим ка осталим деловима екстремитета, узимајући у обзир ненормалности које идентификујемо.

Дијагноза: Рендгенски преглед би требало да нам да дефинитивну дијагнозу. Треба да се сниме оба рамена зато што је болест често обострана ( преко 65 %). Артрографија са позитивним контрастом може да буде од помоћи за идентификацију хрскавичног флапа који не може да се види на нативним снимцима.

Терапија: Неки случајеви могу да реагују на осмонедељну терапију која се састоји из строгог мировања и употребе аналгетика, коју прати постепено враћање у активност. Овај приступ је индикуван ако нативни снимак и артрографија покажу непостојање

"дисеканс" лезија. Код паса који имају хрскавични флап има мало документованих доказа ефикасности конзервативне терапије и клиничке студије показују да само око 50% паса оздраве, зашта је обично потребно 7 месеци. Конзервативно третиранци пси код којих се развију зглобни мишеви могу касније да почну да храмају ако зглобни миш проузрокује механичку интерференцу са зглобним површинама бицепсне тетиве. Хируршко одстрањивање хрскавичног флапа доводи до веома брзог повратка зглоба у функцију без хромости, обично унутар 2 месеца. У већини случајева када се флап идентификује препоручује се хирушка интервенција. Постоперативно, наставља се са применом аналгетика још 2-4 недеље користећи дуже давање код билатералних случајева. Хирушка интервенција се доста добро подноси и само дан после захвата пацијенти ходају са оноликим степеном хромости сличним оном пре оперативног захвата. Строго мировање од 10 дана требало би да буде праћено минималном активношћу на поводнику још 4-6 недеља. Након тога следи постепено враћање у нормалну активност ако је прогрес задовољавајући. Већина случајева ће бити клинички здрава за 6-8 недеља. Неки случајеви код којих је отклоњен веома велики флап захтевају дужи опоравак. Код пацијената који су афектовани билатералном болешћу ситуација је сложенија и захтева посебан приступ.

Понекад, хромост може да остане и после успешног уклањања хрскавичног флапа. Када опоравак није задовољавајући и када се хромост и бол у рамену наставе, поновно испитивање је индиковано. Ретко, може да се формира нови флап после операције који изазива сталан бол и зато мора да се уклони. У већини случајева, нормални степен неограничене физичке активности је могућ 2 месеца после хирушког захвата. Ови пси су обично без знакова болести чак и при високом степену активности.

### БОЛЕСТИ КУКОВА:

**Дисплазија кукова:** Нормалан кук је механизам који функционише по систему "кључ - брава" и једино такав однос даје стабилност. Зглоб кука је незамењив механизам који омогућава покретност и пренос снаге са мишића задњих ногу на тело. То је основа брзине и снаге. Потпорне припадајуће структуре кука као лигаменти, тетиве и мишићи чине овај механизам јединствен. Велика површина зглобне рскавице која је подмазана зглобном течностју омогућава покрете који су потпуно безболни. Било какав поремећај у овим идеалним односима имат ће озбиљне последице.

Дисплазија кукова (ХД) је термин који обухвата бројне специфичне развојне и стечене абнормалности које захватају кук. Развојне или примарне промене се јављају у периоду раста. Стечене или секундарне промене последица су "употребе" болесних кукова и често имају прогресиван ток. Обично, такви зглобови су болни и појављује се шепање. Крајњи резултат је потпуна нефункционалност једног или оба зглоба кука.

Узроци: Узроци овог обољења нису још потпуно разјашњени, али неколико предиспонирајућих фактора имају велики значај:

- наслеђе и генетске карактеристике (оба родитеља имају подједнаку улогу у преношењу овог обољења)
- рани, брзи раст јединке и нагло повећање телесне масе
- прекомерна и неизбалансирана исхрана (превише калорија, витамина, минерала и протеина)

Симптоми: Симптоми овог обољења варирају у зависности од старости јединке. Код паса млађих од 3 месеца могућ је потпуни изостанак клиничких знакова, али такође такво штене може показивати прве знаке несигурнијег кретања као последице нестабилности кукова. У старости између 3 и 18 месеци пси показују различити степен слабијег ослањања на ноге, укочени и/или тетурав ход као и опирање приликом редовног вежбања. Такође, пси из ових старосних категорија могу бити потпуно без јасно изражених клиничких знакова. Код озбиљнијих клиничких случајева ови симптоми могу прогресивно напредовати и након 18 месеци старости, мада већина паса престане са испољавањем клиничких знакова и води "нормалан" живот.

Пси у средњим или старијим годинама живота могу поновно почети показивати симптоме (отежано устајање и кретање, различити степени болности итд.) и тада им је потребна адекватна медицинска или хирушка помоћ.

Дијагноза и процена: Врло је важно схватити да су неке јединке отпорније од других и да сви не показују једнаке симптоме. Самим посматрањем са стране не може се дати адекватна оцена да ли неки пас болује од овог обољења или не. Клиничким прегледом се може поставити сумња на ово обољење, али опет не код свих јединки. Једини начин да се дисплазија кукова потпуно искључи или установи и да се одреди у којем је степену присутна је радиографски - употребом рентгенског апарата. Рентгенским снимањем добија се фотографски запис анатомских структура које чине кук и њихов међусобни однос, као и присуство и степен евентуалних секундарних промена.

Рентгенско снимање се обавља у ветеринарским установама (амбуланте, праксе, клинике, ветеринарске болнице итд.) под ветеринарским надзором. Не постоје посебни захтеви у погледу специјалности ветеринара и опреме која се користи да би се пас могао бити рентгенски снимљен, али постоје јасни захтеви у погледу квалитета рентгенског снимка који се шаље на даљу процену. Клиничка пракса је показала да пас мора бити дубоко седиран или уведен у општу анестезију ради што бољег позиционирања и лакше манипулације као и због веће сигурности пса, власника и особља које ради. Адекватну позицију кукова је готово немогуће постићи без специјалне опреме (позиционери и помоћна средства) и одговарајуће стручности.

Терапија: Терапија може бити конзервативна и хируршка. Употреба медицинисане хране, аналгетика, хондропротектива и адекватних хируршких интервенција доводи до добрих резултата и омогућава квалитетан живот таквих пацијената.

**Асептична некроза главе и врата бутне кости:** Остеонекроза главе фемура младих паса, малих раса. Три теорије настанка од почетка описа болести, По Легг-у оштећење снабдјевања крвљу феморалне епифизе, по Калве-у узрок су рикеције, по Пертхес-у остеоартхритис инфективне природе.

У старту болести се примјећује само повећан интраартикуларни простор и инконгруентност, затим промјене на глави када крену литички процеси, и на крају колапс главе фемура. Предиспониране расе су испод 12 кг тјелесне масе.

### КОЛЕНИ ЗГЛОБ

**Луксација пателе:** Стање кољена које узрокује хромост, болност и посљедишно остеоартхритис. Предиспониране су и мале и велике расе. То је развојна неправилност повезана са комплексним аномалијама задње ноге. Трауматска луксација је веома ријетка. Узрок је неправилност механизма квадрицепса најчешће као посљедица ангуларног деформитета. У питању је и угаони и ротациони деформитет ( инклинција и антеверзија главе и врата, поремећај дисталних физиса фемура и проксималних тибије ). Код младих паса луксација која је посљедица деформитета растом животиње интензивира деформитет ( смањен притисак на трохлеарни жлијеб доводи до ставарања плитког жлијеба).

I-степен: патела може да буде мануелно луксирана када је кољено у екстензији, али када се пусти враћа се у жлијеб

II-степен: током флексије патела је луксирана, лако се враћа када је зглоб у екстензији и екстерно ротирани тибија

III-степен патела је стално луксирана, може да се врати, али када нестане притисак опет се луксира

IV-степен патела је стално луксирана и није могућа мануелна репозиција.

Хируршки третман се ради код свих паса који шепају, код средњих и великих паса и за II,III,IV степен луксације. Састоји се од исправљања ангуларног деформитета, трохлеопластике +/- транспозиција туберозитаса тибије, у новије вријеме је присутна и трохлеарна протеза.

**Руптура предњег укрштеног лигамента:** Руптура кранијалног (или антеријорног) круцијалног лигамента (ЦЦЛ) је најчешћи ортопедски проблем код паса. За разлику од људи где је траума примарни узрок ове болести, узрок руптуре ЦЦЛ-а код паса је

мултифакторијалан. Без обзира на узрок руптуре, суштина је у нестабилности коленог зглоба чија је последица низ каскадних реакција. У каскадне реакције спадају синовитис, дегенерација зглобне рскавице, развој периартикуларних остеофита, капсуларна фиброза, повреда медијалног менискуса. Прогресивни остеоартхритис је крајњи резултат руптуре ЦЦЛ-а без обзира на третман, ипак, брзина и степен ових промена се мође редуковати раном хируршком интервенцијом.

### Узроци

Руптура ЦЦЛ-а може да буде акутна и хронична. Акутна руптуре је обично трауматска и рефлексивна је оригинална функција овог лигамента, а то је стабилизација покрета коленог зглоба. Акутна повреда је најчешће резултат хиперекстензије или интерне ротације зглоба који најчешће настају када пас упадне у рупу, буде заробљен у огради или приликом наглог окрета, односно мењања правца. Падови и скакање су такођер могући узроци повреде, онда када силе надјачају јачину лигамента. Могући узроци хроничне болести су: слабљење структуре лигамента, гојазност, конформационе аномалије екстремитета, имуно-медијаторске болести.

### Предиспозиција

Било који пол, старост или раса могу да имају ову болест. Код мачака је нешто мања појава него код паса. Хронична болест се јавља код паса између 5 и 7 година старости. Типичан пример је женка, угојена и лоше кондиције. Акутна болест се углавном јавља код паса испод 4 године старости и типичан пример је хиперактиван пас великих раса. Расе са најчешћом појавом болести су: Бернски планински пас, Булмастиф, Чау-чау, Немачки овчар, Златни ретривер, Лабрадор ретривер, Ротвајлер, Бернардинац итд.

### Симптоми

Зависе од природе болести (акутна или хронична), и да ли се ради о комплетној или парцијалној руптуре. У зависности од тога, симптоми се крећу од суптилног шепанја до јако озбиљног. Акутне повреде често прати не спуштање ноге, односно шепанје приликом кога животиња не носи своју тежину. Шепанје се обично смањи за 3 до 6 недеља, посебно ако се ради о животињи лакшој од 10 кг. Код животиња ове величине се некада може и разматрати о само конзервативном начину третмана. Међутим код свих већих раса, а врло често и код ових мањих, шепанје се поново враћа након одређеног периода и готово никада се не врати првобитна атлетска функција зглоба. Дегенеративна болест се даље развија прогресивно и поред остеоартритиса долази и до других компликација, као што су: атрофија меких ткива, руптура ЦЦЛ-а другог екстремитета, смањена функција зглоба, повреде медијалног менискуса, тибиијална ротација и кранијална луксација зглоба.



## Фактори ризика

Фактори ризика укључују велике, угојене, неактивне псе. Посебну ризичну групу представљају животиње који су учесници, заједно са власницима, синдрома "ратног викенда" (повремена, ненормална активност, иначе неактивних животиња).

## Преглед, тестови

Животиња се прегледа у ходу различитог интензитета, а затим у мировању. После тога следи комплетан клинички преглед, ортопедски преглед и неуролошки преглед, да би смо искључили конкурентне болести и поставили сумњу да се ради о руптуре ЦЦЛ-а. Затим се раде специфични тестови за ову болест, а то су тест кранијалног повлачења и тибијални кранијални тест сабијања. Коначна дијагноза се поставља рендгенограмом. Снима се колени зглоб у неутралним и стрес позицијама, што је довољно да се потврди дијагноза и искључе остале конкурентске болести.

## Третман

Конзервативни третман третман у раној фази подразумева: мировање, употребу лекова који смањују запаљење и бол, и физикалну терапију. Ова фаза траје у просеку између 6 и 8 недеља. У фази који следи после инфламаторне фазе животиња се ставља на посебан третман. Смањује се тежина, користе се лекови који имају хондропротективно дејство, лекови за смањење бола и инфламације, и физикална терапија. Ова терапија има успеха код паса који су испод 10-15 кг телесне масе, и често се функција зглоба одвија нормално, међутим овим не решавамо нестабилност зглоба и прогресивну секундарну дегенеративну болест. Хируршки третман подразумева преко 300 оперативних техника, које се деле на интракапсуларне и екстракапсуларне, односно унутар и изван зглоба. Процент успешности свих техника је подједнак. Досад се није одвојила техника која би се сматрала најбољом за решавање ове болести и чија би успешност била 100%.

Најчешће интракапсуларне технике за стабилизацију колена су "Овер-тхе-топ" процедура, "Ундер-анд овер" техника, "Паатасама" техника, Артроскопско постављање графта

Већина ових техника се данас ређе користи јер су повезане са израженијом постоперативном артрозом оболелеог зглоба у поређењу са екстракапсуларним техникама. Најчешће екстракапсуларне технике за стабилизацију колена су: "Латерал фабелар сuture стабилизацион( ЛСС)" - Латерална стабилизација помоћу шава око фибеле, Транспозиција фибуларне главе, "ТПЛО" и "ТТА" технике. Без обзира на технику стабилизације, потребне је инспекција целог зглоба, приликом које се врше одређене корекције и преглед менискуса. Уколико постоји повреда менискуса, видимо га парцијално или тотално.

## Потенцијалне компликације након третмана

Компликације су везане за општу анестезију, хируршко зарастање ране, накнадна повреда менискуса, и накнадна руптуре ЦЦЛ-а другог колена.

## Физикална терапија и даљи режим

Успешном проценту опорављених паса у нашој пракси, поред саме хируршке технике, у великој мери захваљујемо правилно спроведеним периодом опоравка. Опоравак у великој мери зависи од дисциплине власника и отворености животиње за сарадњу. Власник добија план вежби, у којем је поред описа вежби предвиђено и место да се упише шта је од задатих вежби одрађено. На тај начин вежбе се раде свакодневно и власник и животиња имају сталну обавезу, а не слободну опцију, а ветеринар сталан надзор. Све ово резултира бржим враћањем у функцију зглоба и функција зглоба је квалитетнија. На дуже стазе проблем се на овај начин решава брже и безболније.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology (11th ED), W.B. Saunders Co., 2006
2. Slatter D: Textbook of Small Animal Surgery (3rdED) Vol. 1&2, W.B. Saunders Co., 2003
3. Fossum TW: Small Animal Surgery (3rd ED), Mosby Co. , 2007
4. Piermattei D, Flo G, DeCamp C: Brinker, Piermattei , and Flo's Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair, (4thED), W.B. Saunders., 2006
5. Beale BS, Hulse D, Schulz K, Whitney W: Small Animal Arthroscopy, W.B. Saunders Co., 2003
6. Johnson AL, Houlton JEF, Vannini R: AO Principles of Fracture Management in the Dog and Cat, Chapters 1,2,3,20,27. AO Publishing, 2005.
7. Scott HW, McLaughlin R: Feline Orthopedics, Manson Publishing Ltd., 2007
8. Lumb and Jones: Veterinary Anesthesia and Analgesia (4thED), Blackwell Publishing, 2007
9. Boothe DM: Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics: Chapters 8,9 and 16, W.B. Saunders Co., 2001