

## İngiliz Pointer Irkı Bir Köpekte *Demodex canis* Kökenli Atipik Dermatitisi Olgusunun Başarılı Sağaltımı

Mehmet MADEN \*  Cenk ER \* Kürşat KAV \*\* Özgür ÖZDEMİR \*\*\*

\* Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR-42031 Konya - TÜRKİYE

\*\* Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TR-42031 Konya - TÜRKİYE

\*\*\* Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, TR-42031 Konya - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): KVFD-2012-7158

### Özet

Bu olgu sunumunda, 5 yaşlı İngiliz Pointer ırkı bir köpekte *Demodex canis* kökenli atipik dermatitisin teşhisi ve tedavisi değerlendirildi. Klinik, laboratuvar, bakteriyolojik, parazitolojik ve histopatolojik muayeneler ışığında, deri kazıntısı ve deri biyopsisi örneklerinden *Demodex canis*,  $\beta$ -hemolitik *Staphylococcus aureus* ve *Microsporum canis* izole ve tanımlanarak bu olgu, atipik dermatitis olarak tanımlandı. Banyo uygulaması (ketokonazol ve benzoyl peroxide şampuan, haftada 2 kez), ivermektin (0.6 mg/kg, SC, 3 gün ara ile, 4 ay), sefaperazon-sulbaktam kombinasyonu (22 mg/kg, 10 gün), cefquinom (2 mg/kg, İM, 3.5 ay) ve ketokonazol (10 mg/kg, oral, 4 ay) ile dört ay boyunca tedavi edildi. Sonuç olarak, *Demodex canis* kökenli atipik dermatitis olgularında tedavi süresinin uzun tutulması gerektiği ve 3 günlük aralıklarla yapılan ivermektin tedavisinin başarılı olduğu ve herhangi bir komplikasyona neden olmadığı değerlendirildi.

**Anahtar sözcükler:** *Demodex canis*,  $\beta$ -hemolitik *Staphylococcus aureus*, İvermektin, Dermatitisi, Köpek

## Successful Treatment of Atypical Dermatitis Case Caused by *Demodex canis* in An English Pointer

### Summary

In this case, the diagnosis and treatment of atypical dermatitis caused by *Demodex canis* was evaluated in a 5 year old English pointer. The disease defined as atypical dermatitis due to clinical, laboratory, bacteriological, parasitological and histopathological results. *Demodex canis*,  $\beta$ -hemolytic *Staphylococcus aureus* and *Microsporum canis* were isolated and identified on the skin scrapings, biopsy specimens and swab. The dog was treated for 4 months, given bath of ketoconazole and benzoyl peroxide shampoo, twice in a week, ivermectin 0.6 mg/kg, SC, three days interval, cefaperazone-sulbactam (22 mg/kg, IM) daily for only 10 days and followed by cefquinom (2 mg/kg IM) daily for the rest of the treatment period of 3.5 months, and ketaconazole (10 mg/kg, PO, 4 months) daily. As a result, atypical dermatitis caused by *Demodex canis* should be treated for longer duration with no complications and with successful outcome at 3 days interval.

**Keywords:** *Demodex canis*,  $\beta$ -hemolytic *Staphylococcus aureus*, Ivermectin, Dermatitisi, Dog

### GİRİŞ

*Demodex canis* sağlıklı köpeklerin kıl foliküllerinde ve yağ bezlerinde normal olarak bulunabilen bir ektoparazitir. Etkenler doğumdan sonra kısa süre içerisinde anneden yavrulara direk kontak yoluyla bulaşır<sup>1-3</sup>. Etkenlerin sayısı bağışıklık sistemi tarafından kontrol altında tutulur. İmmün sistem zayıfladığında, etkenler çoğalmaya ve hastalık oluşturmaya başlarlar<sup>4-6</sup>.

Hastalık lokalize ve generalize veya genç ve yetişkin olmak üzere iki klinik formda görülür<sup>7</sup>. Lokalize formda

vücudun altı farklı veya daha az bölgesinde lezyonlar vardır ve bu lezyonlar daha çok yüzde ve ön ayaklarda gözlenir<sup>1,2</sup>. Bu form daha çok 1 yaşın altındaki köpeklerde görülür<sup>3</sup>. Lokalize olguların yaklaşık olarak %90'ının, özellikle genç formun; 6-8 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşebileceği bildirilmektedir. Generalize form daha ciddi bir hastalıktır, hatta bir veteriner hekimin hayatı boyunca karşılaşılabileceği en ürkütücü deri problemi olarak değerlendirilmekte ve generalize form gelişme ihtimali olan köpeklerin damızlıktan çıkarılması tavsiye edilmektedir<sup>8</sup>.



İletişim (Correspondence)



+90 332 2233596



mmaden@selcuk.edu.tr

Demodikoz tedavisinde amitraz, ivermektin, milbemicin oxime, moxidectin ve doramectin yaygın olarak kullanılan ilaçlardır<sup>3,9,10</sup>. Avermektinlerden ivermektinin tavsiye edilen günlük oral dozu 0.3-0.6 mg/kg<sup>2,3</sup>, enjektabl dozu haftada bir 0.6 mg/kg/deri altı; doramectinin enjektabl dozu 0,6 mg/kg/deri altı, moxidectinin günlük oral dozu 0.4 mg/kg'dır. Avermektinlere duyarlı ırklar için alternatif olarak milbemicin oxime 0.5-2 mg/kg dozunda kullanılmalıdır<sup>7</sup>. Demodikoz tedavisinde, mitisidal (acaricid, mite/acar öldüren) ilaçlar ile birlikte mutlaka destekleyici tedavi yapılmalı, immun-supresif ilaçlar kullanılmamalıdır<sup>1,2,8</sup>.

Demodikozis tedavisinde kullanılan ilaçların klinik etkinliklerinde farklılıklar ve kullanımı ile ilgili bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Amitrazın gebe köpekler ve 4 aylıktan küçük yavrularda dikkatli kullanılması<sup>8</sup>, solunum problemleri ve diabetik hastalarda kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir<sup>11</sup>. İvermektin toksikasyonu, Collie ve Shetland gibi bazı köpek ırklarında<sup>12,13</sup>, ATP-binding cassette/MDR1 gen polimorfizmi sonucu inaktif P-glikoprotein fonksiyonu nedeniyle; agresif tedavi, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım uygulamalarına rağmen ölümle sonuçlanabilen şiddetli toksikasyona neden olmaktadır<sup>14,15</sup>. Bu grup ilaçların klinik kullanımlarında midriazis, hipersalivasyon, letarji, ataksi gibi hafif yan etkiler yanında felç, koma ve ölüme varabilen ciddi yan etkiler de bildirilmektedir<sup>7</sup>. Milbemicin oxime kullanımı sonrasında bazı sinirsel belirtiler gözlemlendiği kaydedilmektedir<sup>16</sup>.

Bu olgu sunumunda, *Demodex canis* kökenli atipik dermatitiste, klinik ve laboratuvar teşhis yöntemleri ışığında planlanan uzun süreli tedavi uygulamalarının etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

## OLGUNUN TANIMI

Bu olguda bir köpekteki atipik dermatitis değerlendirildi. Olgunun materyalini Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine getirilen ve tüylerde dökülme, kızarıklık, deride kalınlaşma ve parmak aralarında kanama şikâyetiyle başvuran 5 yaşlı, erkek, English pointer ırkı bir köpek oluşturdur. Kaşıntının olmadığı bildirilen köpeğin bir yılı aşkın bir süredir mantar ve uyuz tedavisi gördüğü de hasta sahibi tarafından belirtildi. Zaman zaman iyileşme görülsede tam bir iyileşme sağlanamadığı ve hastalığın birkaç ayda bir tekrarladığı ifade edildi.

Klinik muayene ve gözlemlerde alopesi, kaşıntı, yüz (burun üzeri, yanaklar, ağız çevresi ve kulaklar), göğüs, koltuk altı, karın ve inguinal bölgelerde hiperpigmentasyon, püstül oluşumu ve kabuklanma, likenifikasyon, hiperkeratoz, yağlanma, kötü koku, parmak arası deride morarma ve kanlı akıntı belirlendi (Şekil 1, A1 ve A2).

Laboratuvar muayenelerinde, lökositozis, normositik-hipokromik rejeneratif anemi (Tablo 1) belirlenen köpeğin serum biyokimyasında kalsiyum, magnezyum ve üre-

nitrojen konsantrasyonlarında düşme ve GGT enzim aktivitesinde artış (Tablo 2) tespit edildi.

Etken izolasyonu ve derideki hasarın kapsamının belirlenmesi için derinin dört farklı bölgesinden steril swap örnekleri, deri kazıntısı ve biyopsi örnekleri alındı. Elde edilen örneklerden mikrobiyolojik, parazitolojik ve histopatolojik analizler yapıldı. Bakteriyolojik ekim sonucunda  $\beta$ -hemolitik *Staphylococcus aureus* ve *Microsporum canis* izole ve identifiye edildi. Antibiyogram sonucunda ise etkenin veteriner sahada sıklıkla kullanılan 17 çeşit antibiyotik ile bunların kombinasyonlarına karşı dayanıklı olduğu, yalnızca sefaperazon-sulbaktam kombinasyonuna duyarlı olduğu saptandı. Parazitolojik muayene sonucunda uyuz etkenlerine rastlanmadı, ancak deri biyopsilerinde kıl follikülleri ve yağ bezleri içerisinde çok sayıda ergin ve genç *Demodex canis* etkeni görüldü (Şekil 2, A1 ve A2).

**Tablo 1.** Tedavi öncesi ve süresince gözlenen hematolojik veriler

**Table 1.** Haematological findings before and during the treatment

Parametre	1. Gün	2. Ay	4. Ay
RBC	5.15	6.72	7.1
MCV	80.9	77.6	62.3
MCHC	28.4	28.8	36.6
MCH	23	22.4	22.8
WBC	17.1	11.4	9.18
Hb	11.8	15	16.2
THR	515	217	338
RDW%	16.9	13.6	10.8

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve süresince gözlenen biyokimyasal veriler

**Table 2.** Biochemical findings before and during the treatment

Serum Biyokimyası			
Parametre	1. Gün	2. Ay	4. Ay
BUN	34.2	12	22
KREATİNİN	1.1	0.9	1.7
P	6.17	-	4
AST	16.4	3	18
ALT	19.4	32	42
TP	6.46	7.9	6.5
ALB	3.22	2.8	3.3
ALK-P	194	221	105
GGT	18.3	3	10
LDH	15.3	-	43
TRIGLİSERİD	39.1	-	29
KOLESTEROL	137	-	172
AMILAZ	63.1	-	629
KALSIYUM	7.43	-	8.7
MAGNEZYUM	1.02	-	1.2
CPK	56.8	-	61
GLUKOZ	91.4	-	107

Klinik ve laboratuvar bulgular ışığında demodikozis, *Microsporum canis* ve piyoderma belirlenen olgu atipik dermatitis olarak tanımlandı.

Köpeğin tedavisi mitisidal, antibakteriyel, lokal ve destekleyici uygulamaları kapsayan bir kombinasyon tedavisi olarak planlandı. Mitisidal tedavi amacıyla 0.6 mg/kg dozunda ivermektin (Baymec®, Bayer), SC ve üç gün aralıklarla; antibakteriyel tedavi için kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre ilk iki gün 22 mg/kg sefaperazon-sulbaktam (Sulperazon®, Eczacıbaşı), İV olarak 12 saat aralıklarla, sonraki 10 gün, günde bir kez aynı doz kullanıldı, 10. günden sonra ise 2 mg/kg dozda cefquinom (Cobactan®, Intervet), İM ve günde 1 kez olarak devam edildi. Antimikotik tedavi kapsamında 7 mg/kg dozunda ketokonazol (Ketoral®, Bilim İlaç), oral, günde bir kez, 4 ay süreyle kullanıldı. Üç günde bir benzoxyl peroksit (MedCare®) ve ketokonazol (Ketoral®, Bilim İlaç) içeren şampuanlarla banyo yaptırıldı. Destekleyici tedavi olarak multivitamin (oral, günde bir kez, Supradyn Junior Çiğneme Tableti®, Bayer) ve omega3 (oral, günde bir kez, Marincap® kapsül) verildi. Tedavi ilk 2 ayı Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Hospitalizasyon Ünitesinde olmak üzere 4 ay sürdürüldü. Köpek tedavi süresince tek tip diyet (Hill's Science Plan®/Lamb-Rice) ile beslendi.

Tedavi sırasında hastadan tam kan ve serum örnekleri

alınarak ilk 8 hafta boyunca sürekli gözlem altında tutuldu. Aylık periyotlarda deri biyopsilerinde ise *Demodex canis* etkenleri izlendi. Tedavinin 2. haftasından itibaren belirgin bir iyileşmenin belirlendiği olguda, lezyonlu bölgelerde tüylenmenin başladığı, kaşıntının önemli ölçüde azaldığı görüldü (Şekil 1, B1 ve B2). Dördüncü haftadan itibaren alınan deri biyopsisi örneklerinde ise ergin uyuz etkenlerinin sayısında azalma belirlendi (Şekil 2, B1 ve B2).

Tedavinin 8. haftasındaki biyopsi örneklerinde ergin ya da genç etkenlere rastlanmadı (Şekil 2, C1) ve klinik olarak 8. haftada köpekte kaşıntının tamamen geçtiği, derideki yağlanma ve kalınlaşmanın azaldığı, ön ayaklar, karın altı ve kasıklardaki tüylerin yeniden çıktığı tespit edilerek gözetim altında tutulmak şartıyla sahibine teslim edildi (Şekil 1, C1).

Bir ay sonra yapılan kontrolde köpeğin dirsek bölgesindeki hariç, tüm deri lezyonlarının tamamen iyileştiği, deri elastikiyetinin geri geldiği ve hayvanın hareketlerinin tekrar normale döndüğü gözlemlendi (Şekil 1, C2).

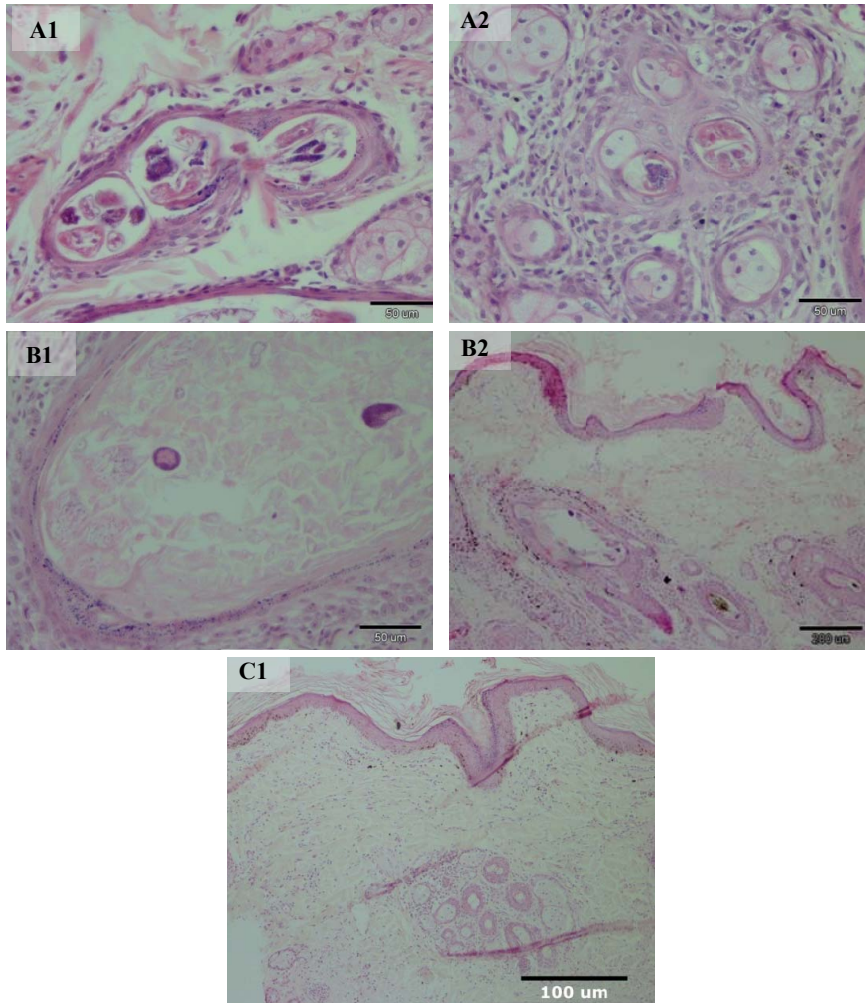
Sunulan olgu *Demodex canis* kökenli komplike olmuş atipik dermatitis olgularında, uzun süreli kombine tedavi uygulamalarının yararlı olduğunu göstermektedir. Demodikozis tedavisinde ivermektin dozunun yüksek olması ve 3 gün aralıklarla yapılan mitisidal uygulamanın klinik başarı sağladığını da ortaya koymaktadır. Ayrıca bu tür olgularda



**Şekil 1.** Tedavi öncesi (A1, A2), tedavinin 4 (B1, B2), 8 (C1) ve 12. (C2) haftasından klinik görünüm

**Fig 1.** Clinical appearance before (A1, A2) and after 4th (B1, B2), 8th (C1), and 12th (C2) weeks of treatment





**Şekil 2.** Tedavi öncesi (A1, A2), tedavinin 4 (B1, B2) ve 8. (C1) haftasında kıl folikülleri ve yağ bezlerinin histopatolojik görünümü

**Fig 2.** Histopathologic appearance of hair follicles and sebaceous glands before (A1, A2) and after 4th (B1, B2) and 8th (C1) weeks of treatment

tedavi cevabının izlenmesinde, belirli aralıklarla alınan biyopsi örneklerinin mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemelerinin yararlı olduğu görülmüştür.

Demodikoz tedavisine başlamadan önce hasta sahibinin tedaviyi mental ve finansal yönden karşılayıp karşılayamayacağını mutlaka değerlendirilmesi gerektiği, hasta sahibinin maddi ve manevi durumunun değerlendirilmesinin tedavinin başarıya ulaşmasında önemli olduğu araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır<sup>1,2</sup>. Bu bağlamda deri hastalıkları gibi uzun sürece yayılan tedavi uygulamalarında, veteriner hekim ile hasta sahibi arasında tam uyum ve motivasyon sağlanmalı ve uygulamaların başarısı için birlikte çalışma ortamı oluşturulmalıdır. Bu olguda tedavinin ilk 8 haftasındaki uygulamalar, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesinde yapılmış, ikinci 8 haftalık süreç köpek sahibinin gözetiminde sürdürülmüştür.

Bu olgunun tedavisinde 0.6 mg/kg ivermektin, SC ve 3 gün aralıklarla kullanılmıştır. İvermektin dozu itibarı ile daha önceki araştırmaların oral doz uygulamasına benzerdir<sup>3</sup>. Doz uygulamasında hassas köpeklerde yan etkilerin belirlenebilmesi için 0.5 mg/kg ile başlanması ve belirli bir sürede hedef doza ulaşılması da bir yaklaşım tarzı olarak değerlendirilmektedir<sup>3,17</sup>. Generalize demodikozis tedavi-

sinde farklı doz uygulamaları karşılaştırıldığında 0.3 mg/kg<sup>18</sup>, 0.35 mg/kg<sup>19</sup>, 0.45 mg/kg<sup>20</sup> ve 0.6 mg/kg<sup>21</sup> dozunda günlük oral dozlarda kullanılan ivermektinin düşük dozlarda daha etkisiz olduğu, relaps olgularının görüldüğü bildirilmektedir. Bu nedenle ivermektinin 0.45-0.6 mg/kg, oral, günlük kullanımını alternatif doz olarak önerilmekte, uygulama süresi ise ortalama 10-33 hafta olarak verilmektedir<sup>22</sup>. Bu olgunun tedavisinde bu veriler ve 0.2 mg/kg, haftada bir kez, SC, ivermektin tedavisinin olumlu sonuçlanmadığı bilgisi dikkate alınarak, ivermektinin dozuna, 0.6 mg/kg ve SC, kullanım süresine ise 12 hafta olarak karar verilmiştir<sup>3,21,22</sup>. Etkenin yağ dokudaki lokalizasyonu ile yağ dokunun zayıf vaskülarizasyonu yanında ivermektinin köpeklerde diğer türlere nazaran hızlı elimine olduğu da ( $t_{1/2}=1.6-1.8$  gün)<sup>23</sup> dikkate alındığında, etkili kan yoğunluğunun sürdürülebilmesi için doz aralığının üç gün olarak düzenlenmesi tercih edilmiştir. Uygulanan bu doz rejimi ile tam olarak klinik etkinlik sağlanmış, ayrıca herhangi bir yan etki ile de karşılaşmamıştır. Bununla birlikte Demodikozise sekonder olarak gelişen piyodermal komplikasyonların giderilmesi için kültür ve antibiyogram ışığında seçilen sefaperazon-sulbaktam kombinasyonu, antifungal olarak ketokonazol tablet, benzoyl peroksit<sup>24</sup> ve ketokonazol içeren şampuanlarla banyo, multivitamin ve omega3<sup>25</sup> kullanımından oluşan

destek uygulamaların tedavinin başarısının artırılmasında yararlı olduğu tespit edilmiştir. Bu tedavi sonrasında 6 aylık aralıklarla yapılan izlemelerde, 1.5 yıllık süreçte, nüks görülmediği öğrenilmiştir.

Sonuç olarak, *Demodex canis* kökenli komplike olmuş atipik dermatitis olgularında kombine tedavi uygulamalarının ve tedavi süresinin uzun tutulması gerektiği, 3 günlük aralıklarla 4 ay süreyle yapılan 0.6 mg/kg dozunda ivermektin tedavisinin başarılı olduğu herhangi bir komplikasyona neden olmadığı belirlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. **Scott DW, Miller WH, Griffin CE:** Parasitic skin disease. In, Muller&Kirk's Small Animal Dermatology. 6th ed., pp. 423 -516, WB Saunders, Philadelphia. 2001.
2. **Gortel K:** Update on Canine Demodicosis. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, 36 (1): 229-241, 2006.
3. **Mueller RS:** Treatment protocols for demodicosis: An evidence based review. *Vet Dermatol*, 15 (2): 75-89, 2004.
4. **Tater KC, Patterson AC:** Canine and feline demodicosis. *Vet Med*, 444-461, 2008.
5. **Desch CE, Hillier A:** *Demodex injai*: A new species of hair follicle mite (Acari: Demodecidae) from the domestic dog (Canidae). *J Med Entomol*, 40 (2): 146-149, 2003.
6. **Tamura Y, Kawamura Y, Inoue I, Ishino S:** Scanning electron microscopy description of a new species of *Demodex canis* spp. *Vet Dermatology*, 12 (5): 275- 278, 2001.
7. **Horne KL:** Canine Demodicosis. Veterinary Technician, MARCH 2010. ([https://s3.amazonaws.com/assets.prod.vetlearn.com/mmah/ce/551d03e8414491b97d7edba24d29aa/fileVT0310\\_pr\\_horneCE.pdf](https://s3.amazonaws.com/assets.prod.vetlearn.com/mmah/ce/551d03e8414491b97d7edba24d29aa/fileVT0310_pr_horneCE.pdf), Accessed: February 2011).
8. **Singh SK, Kumar M, Jadhav RK, Saxena SK:** An update on therapeutic management of canine demodicosis. *Vet World*, 4 (1): 41-44, 2011.
9. **Macdonald H, Gledhill A:** Potential impact of ABC±(p-glycoprotein) polymorphisms on avermectin toxicity in humans. *Arch Toxicol*, 81 (8): 553-563, 2007.
10. **Dimri U, Singh SK, Sharma MC, Kumar P, Waila T, Kumar S, Ranjan R, Kumar N:** Efficacy of doramectin against canine demodicosis. *Indian Vet J*, 86 (11): 1127-1128, 2009.
11. **Avşaroğulları L, İkizceli İ, Sungur M, Sözüer E, Akdur O, Yücei M:** Acute amitraz poisoning in adults: Clinical features, laboratory findings and management. *Clin toxicol*, 44 (1): 19-23, 2006.
12. **Seward RL:** Reactions in dogs given ivermectin. *JAVMA*, 182, 493, 1983.
13. **Hopper K, Aldrich J, Haskins SC:** Ivermectin toxicity in 17 collies. *J Vet Intern Med*, 16 (1): 89-94, 2002.
14. **Sherman JG:** Understanding the impact of P-glycoprotein mutation on canine health. *Vet J*, 190, 13-14, 2011.
15. **Clarke DL, Lee JA, Murphy LA, Reineke EL:** Use of intravenous lipid emulsion to treat ivermectin toxicosis in a Border Collie. *JAVMA*, 239 (10): 1328-1333, 2011.
16. **Holm BR:** Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: A retrospective study of 99 dogs (1995-2000). *Vet Dermatol*, 14 (4): 189-195, 2003.
17. **Mueller RS, Hastie K, Bettenay SV:** Daily oral ivermectin for treatment of generalised demodicosis in 23 dogs. *Austr Vet Pract*, 29, 132-137, 1999.
18. **Mueller RS, Hastie K, Bettenay SV:** Daily oral ivermectin for the treatment of generalised demodicosis in 23 dogs. *Australian Veterinary Practitioner*, 29, 132-136, 1999.
19. **Fondati A:** Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis in adult dogs. *Veterinary Dermatology*, 7, 99-104, 1996.
20. **Medleau L, Ristic Z, McElveen DR:** Daily ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 7, 209-212, 1996.
21. **Ristic Z, Medleau L, Paradis, M, White-Weithers NE:** Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *JAVMA*, 207, 1308-1310, 1995.
22. **Mueller RS:** Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 15, 75-89, 2004.
23. **Reinemeyer CR, Courtney CH:** Chemotherapy of Parasitic Diseases-Antinematodal Drugs. In, Richard Adams H (Ed): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. pp. 947-979, Iowa State University Press, Iowa, 2001.
24. **Kahn MC:** The Merck Veterinary Manual 9th ed., Whitehouse Station, NJ, USA 2011.
25. **Watson TDG:** Diet and skin disease in dogs and cats. *J Nutr*, 128, 2783-2789, 1998.