

Köpeklerde Uzun Süreli Östrusun Sağıtımında Megestrol Acetate'ın Etkisi

Ayhan BAŞTAN, Selim ASLAN

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 09.06.1997

Özet: Bu çalışmanın materyalini yaşları 1.5-6 arasında değişen farklı ırktaki 22 adet köpek oluşturdu. Uzun süre östrus gösteren ve vaginal akıntı bulunan köpeklerden öncelikle sağlıklı bir anemnez bilgi alındı, genel durum muayenesi ve vaginal smear yapıldı. Tanı, anemnez, genel durum muayenesi ve vaginal smear sonucu vaginadaki sitolojik değişimlere bakılarak konuldu. Uygulama öncesi ve sonrasında vulvadaki ödem derecesi, vaginal akıntının rengi, miktarı ve vagina mukozasındaki renk değişimleri, kıvrımların oluşumu ve vestibulumda toplanan sekret miktarı belirlendi. Uzun süreli östrus tanısı konulan köpeklere 25 mg megestrol acetate (Niagestine, 25mg/ml, Novo) subkutan enjekte edildi. Tedaviyi izleyen 1 yıl içerisinde köpeklerde meme tümör, veya reproduktif bir problemin oluşup oluşmadığı kayıt edildi.

Uzun süreli östrusların klinik bulguları, uygulamayı izleyen 3-7 gün arasında ortadan kalktı. Akıntının kesilmesi ortalama 3.5(2.5 günde gerçekleşti. Bir köpekte akıntı, uygulamayı izleyen 15. güne kadar devam etti. Köpeğe ovariohysterektomi yapıldı, operasyon sonucunda köpeğin sağ ovaryumunda 4 tane kistik yapıya rastlanıldı ve bu köpeğin akıntısı operasyonu izleyen 2. günde kesildi. Köpeklerde vulva ödemi ortalama 3.5±1.6 günde ortadan kalktı.

Sonuç olarak köpeklerde uzayan östruslarda megestrol acetate in diğer tedavi yöntemlerine bir alternatif olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: uzun süreli östrus, tedavi, megestrol acetate, köpekler

Effects of Megestrol Acetate Treatment on Dogs with Prolonged Estrus

Abstract: A total of 22 dogs of different breeds with persistent estrus, between the ages of 1.5 and 6, were used. Diagnoses were made by anamnesis, general examination and vaginal smear. Vulvar edema, colour and volume of vaginal discharge, convolution of the mucosa and volume of secretion were recorded before and after treatment. Dogs were treated with 25 mg megestrol acetate (Niagestine, 25 mg/ml, Novo). Clinical manifestations disappeared within 3-7 days. Vaginal discharge ceased in 3.5±2.5 days and vulvar edema ceased in 3.5±1.6 days. In only one dog, the treatment was not effective after 15 days. The vulva was still swollen and vaginal cytologic features were consistent with estrus, and the dog was spayed. After ovariohysterectomy, 4 cystic structures were found on the right ovarium surface, and vaginal discharge ceased after 2 days. Endometritis occurred in only one dog within a years. Abnormal mammary growth did not occur.

It was concluded that megestrol acetate can be used as an alternative treatment for dogs with persistent estrus.

Key Words: prolonged estrus, treatment, megestrol acetate, dogs

Giriş

Yetişkin bir köpekte östrus süresinin uzunluğu ortalama 9 gün olmakla birlikte bazen fertilité sorunu olmayan köpekler 3 haftaya kadar erkeği kabul ederler (1,2,3). Çoğu araştırmacı (4,5,6) östrusların 21 günden uzun olmasını, Okkens ve ark. (1) ise östrusu izleyen 25 gün içerisinde ovulasyonun olmamasını uzun süreli proöstrus veya östrus olarak değerlendirmektedirler. Uzun süreli östruslarda sürekli erkeği kabul isteği, vulvada ödem, vagina mukozasında hiperemi ve kanlı veya açık renkli akıntı mevcuttur. Arnold (4), bu tip olguya bir hafta önce çiftleşmiş olan bir köpekte rastladıklarını, yapılan muayenede bu köpekte ovulasyonun olmamasının olguya sebep olduğunu belirtmiştir. Uzun süreli kanama

veya östrus gösteren köpeklerde yapılan vaginal smearde %90 ve daha yukarı superfisiyal hücre görülebilmektedir. Feldman ve Nelson (2), Löfstedt ve ark. (5) uzun süreli östrus gösteren bir köpekte serum progesteron düzeyinin düşük ve total serum östrojen konsantrasyonunun yüksek olmasının uzun süreli östruslarda ovulasyonun olmadığına bir kanıt oluşturabileceğini, ayrıca ovulasyon olup olmadığının vaginal smear bakısıyla teşhis edilebileceğini belirtmişlerdir.

Uzayan östrus olgusunda dişi köpek aynı anda görülen pre ve post-ovulatorik progesteron düzeyi ile birlikte sürekli bir östrojen etkisi altında bulunmaktadır. Bu östrojenin kaynağı ovulasyona uğramamış föllikül, fölliküler kistler veya ovaryum tümörleridir. Östrojenler

normalde karaciğerde metabolize olduklarından, karaciğer hastalıklarında da uzayan östruslara rastlanılmaktadır (7,8). Uzun süreli östruslara sıklıkla genç köpeklerde birinci veya ikinci siklus sırasında oldukça sık rastlanılmaktadır (1,2,3,9,10,11). Okkens ve ark. (1) uzun süreli östrus gösteren 13 köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada bu köpeklerin 8'inin 1.5 yaş veya daha altında olduğunu belirtmektedirler.

Uzun süreli östrusların nedenleri çeşitlidir. Araştırmacılar (1,3,12) nedenleri ovaryum kisti, ovaryum tümörleri, östrojen uygulamaları, karaciğer hastalıkları ve bölünmüş östruslar olarak açıklamaktadırlar. Löfstedt ve ark. (5), ise uzun süreli östrus ve proöstrusların X kromozomal monosomi (77, XO) ye de bağlı olabileceğini saptamışlardır.

Köpeklerde değişik amaçlı östrojen kullanılan vakalarda uzun süreli östruslara rastlanılmaktadır. Araştırmacılar (9,11,12) bir tek östrojen uygulamasını izleyen 21 gün sonra hala köpekler östrus gösteriyorlarsa anormal ovaryum kisti açısından değerlendirilmesi önermektedirler.

Sentetik bir progesteron analogu olan megestrol acetate (MA) beşeri hekimlikte oral kontraseptif olarak kullanılmaktadır. Güçlü bir antiovlutör etkisi olan bu hormon progesterondan 25 kat daha güçlü progestatif etkiye sahiptir. Köpeklerde daha çok östrusların baskılanması ve yalancı gebelikte kullanılmasına karşın kedilerde belirli dermatolojik hastalıklar ve üremenin kontrolü amacıyla da kullanılmaktadır (1,3,5,12,13). Bazı araştırmacılar (5,9) düşük dozda MA ın kullanılmasının östrusların sona erdirilmesinde oldukça etkili olduğunu belirtmişlerdir. Günümüzde MA proöstrus veya başlamış olan östrus semptomlarının sona erdirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Östrusun engellenmesi amacıyla vulvada ödem ve serosanguinöz akıntının başladığı proöstrusun ilk 3 günü 2.2 mg/kg dozunda 8 gün uygulanması gereklidir. Chakraborty ve Seager (9), MA uygulamasından 3-4, Okkens (1), 2-3, Mundt (14) ise uzun süreli östrus gösteren köpeklere proligeston uygulamasından 14 gün sonra vulva ödemi ve vaginal akıntının ortadan kalktığını belirtmişlerdir. Feldman ve Nelson (2), östrusların ertelenmesi için MA kullanılan köpeklerde uygulamadan 3-8 gün içerisinde semptomların ortadan kalktığını ve ilk uygulamadan sonra % 8 oranında pyometra geliştiğini saptamışlardır. Tsakalof ve ark. (6) 40 köpekte proöstrus semptomlarının baskılanması amacıyla 2 mg/kg dozunda Niagestin (megestrol acetate) kullanmışlar ve proöstrus semptomlarının 2-4 gün içerisinde kaybolduğunu

saptamışlardır. Bu köpeklerden 26' sında 6-12 hafta sonra yeniden östrus görülmüş diğer köpeklerde ise baskılama süresi 6-8 ay ve üzerinde sürmüştür. Aynı araştırmacılar MA uygulamasının fertilitte üzerinde olumsuz bir etki yapmadığını belirtmişlerdir. Köpeklerde östrusların baskılanması için kullanılan MA'ın sonraki sikluslarda fertilitte bozukluklarına yol açmadığını bildirilmektedir. Bu hormonun yarı ömrünün kısa olması nedeniyle yan etkilerinin oldukça az olduğu, MA kullanılan köpeklerde reproduktif bozukluk ve uterus hastalığına ilişkin hiç veri bulunmadığı açıklanmakta, MA'ın ilk defa östrus gösteren, meme neoplasmları bulunan, gebe ve diabetes mellituslu köpeklerde kullanımının sakıncalı olabileceğini bildirilmekte, 2 uygulamadan fazla kullanılmasının yan etkiler doğurabileceği, aynı zamanda köpeklerde genital kanal enfeksiyonunun bulunmamasının gerektiğini, aksi takdirde arzu edilen etkinin oluşmayacağı gibi enfeksiyonun şiddetini artırma olasılığının bulunduğu belirtilmektedir (2,5,14). Gestagenlerin östrojen etkisi altındaki köpeklerde kullanılmaması metropatie oluşum riskini büyük oranda yükseltmektedir (7,15). Özellikle uzun süreli östrusların baskılanacağı olgularda ilk iki östrusun, siklus aralıklarına ilişkin bilgi edinilmesi açısından sağaltım yapılmadan izlenmesi gereklidir. Köpeklerde östrusun baskılanması için kullanılan MA'ın sonraki sikluslarda fertilitte bozukluğuna yol açmadığı bildirilmektedir (2,16). İki uygulamadan fazla uygulandığında reproduktif bozukluk veya uterus patolojisine yol açmadığı bildirilmektedir (8,16).

Patricia ve ark. (10, uzun süreli östrus gösteren bir köpeğe 2 doz GnRH uyguladığında östrusun sona ermediğini, 3. uygulamadan sonra kesildiğini açıklamaktadırlar. Aynı araştırmacılar bir başka araştırmalarında ise 15 aylık, 4 aydan daha uzun süreli östrus gösteren bir köpekte bir tek hCG enjeksiyonunun yeterli olduğunu bildirmekteler. Uzayan östrus olgularında GnRH ve hCG ile yapılan sağaltım girişimleri her zaman başarılı olmamaktadır (3,7,8).

Gestagenlerin kullanımıyla progesteron, MA veya medroxyprogesteron acetate (MAP) hastalık semptomlarının gerilediği ve sağaltımda başarı elde edildiği gözlenmiştir. Araştırmacılar (7,8) gestagenlerin kullanılması sonucunda pyometra riskinin %10 olduğuna dikkat çekmekte, bazı araştırmacılar (3,5,9,14) ise progestagenlerin uzun süreli kullanımı köpeklerde kistik endometriyal hiperplazi, mukometra, pyometra ve iyi huylu meme nodüllerine predispozisyon oluşturduğunu açıklamaktadırlar.

Materyal ve Metot

Çalışmanın materyalini 25 gün ve daha uzun süre östrus gösteren yaşları 1.5-6 arasında değişen, farklı ırktaki 22 köpek oluşturdu. Köpeklerden sağlıklı bir anemnez bilgi alındı ve genel durum muayenesi yapıldı. Ayrıca uzun süreli östrus şüphesi bulunan köpeklere vaginal sitoloji yapılarak tanı pekiştirildi. Sitolojik muayene kanama bitene kadar iki gün aralıklarla tekrarlandı. Daha sonra köpeklerin vulva ödem derecesi, vaginal akıntının rengi, miktarı, mukozada kıvrımların oluşum şekilleri ve vestibulumda toplanan sekret miktarı kayıt edildi. Vulvadaki ödem şiddetli, orta veya az, vestibulumda toplanan sekret miktarı ise az veya çok şeklinde değerlendirmeye alındı. Uzun süreli östrus tanısı konulan köpeklere 25 mg megestrol acetate (Niagestine, 25 mg/ml, Novo) subkutan enjekte edildi. Uygulamadan sonraki günlerde vulvadaki ödem, mukoza renk değişimleri ve vestibulumda toplanan sekret miktarındaki farklılıklar kayıt edildi. Tedaviye olumlu yanıt vermeyen köpeğe ovariohysterectomy yapıldı.

Tedaviyi izleyen 1 yıl içerisinde köpeklerde meme tümörü, meme nodülü, endometritis veya pyometra oluşup, oluşmadığı izlendi.

İstatistiksel hesaplamalarda Minitab programı uygulandı.

Bulgular

Uygulama öncesi (Tablo 1) ve sonrası (Tablo 2) klinik bulgular aşağıda görülmektedir.

Yapılan vaginal sitolojik bakıda uzayan östrus süresince süperfisiyal hücrelerin %80-90 dolayında kaldığı ve erken metaöstrusa geçici oluşturacak hücrelerin bu dönem boyunca görülmediği saptandı.

Tablo 2'de görüldüğü gibi uzun süreli östrusların klinik bulguların 3-7. günler arasında ortadan kalktığı belirlendi.

Akıntı 2 köpekte 2. gün, 7 köpekte 3. gün, 5 köpekte 4.gün, 5 köpekte 5. gün, 1 köpekte 6.gün ve

Köpek Numarası	Akıntının devam ettiği süre (gün)	Akıntının rengi	Vulvada Ödem	Vajinal mukoza rengi ve kıvrımlaşma	Vestibulumda sekret
1	27	a	+++	h.k	*
2	31	c	++	h.k	*
3	26	b	++	s.k	*
4	25	c	+++	s.k	*
5	29	c	++	h.k	*
6	44	b	++	s.k	*
7	43	c	+	s.k	*
8	52	a	++	h.k	*
9	27	b	++	s.k	*
10	30	b	+++	p.k	*
11	70	b	++	s.k	*
12	30	c	++	p.k	*
13	32	a	+	h.k	*
14	38	a	+++	h.kz	**
15	53	b	++	s.k	*
16	77	b	+	p.k	*
17	31	c	+++	h.kz	*
18	29	a	+++	h.kz	*
19	28	a	+++	h.kz	*
20	41	a	+++	s.k	*
21	39	b	++	p.k	*
22	25	b	+	s.k	*

Tablo 1. MA uygulaması öncesi klinik bulgular.

a : Kırmızı - kahverengi
b : Bulanık - mat
c : Et suyu

+ az
++ orta
+++ şiddetli

s : solgun
p : porselen beyazı
h : hiperemik
k : kıvrımlı
kz : kıvrımsız

* var
** yok

Şekil 2. MA uygulamasından sonraki klinik bulgular.

Köpek No.	1. gün			2. gün			3. gün			4. gün			5. gün			6. gün			7. gün			8. gün		
	Akıntı	Ödem	Mukoza Akıntı	Ödem	Mukoza Akıntı	Ödem	Mukoza Akıntı	Ödem	Mukoza Akıntı	Ödem	Mukoza Akıntı	Ödem	Mukoza Akıntı	Ödem	Mukoza Akıntı	Ödem	Mukoza Akıntı	Ödem	Mukoza Akıntı	Ödem	Mukoza Akıntı	Ödem	Mukoza	
1	*	a	k	*	a	k	*	a	k	**	b	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
2	*	a	k	*	a	kz	*	a	kz	*	b	kz	**	b	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
3	*	a	k	*	a	k	**	b	k	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
4	*	a	k	*	a	k	*	a	k	*	b	k	*	b	k	*	b	kz	*	b	kz	**	c	kz
5	*	a	k	*	a	k	*	b	kz	**	b	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
6	*	a	k	*	a	k	*	b	kz	*	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
7	*	a	k	*	a	k	*	c	k	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
8	*	a	k	*	a	k	*	a	k	*	b	kz	**	b	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
9	*	a	k	*	b	k	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
10	*	a	k	*	a	k	**	b	kz	**	b	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
11	*	a	k	*	a	k	**	b	kz	**	b	kz	**	b	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
12	*	a	k	*	a	k	*	b	k	*	b	k	*	b	k	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
13	*	a	k	*	a	k	*	a	kz	**	b	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
14	*	a	k	*	a	k	**	b	kz	**	b	kz	**	b	kz	**	b	kz	**	b	kz	**	c	kz
15	*	a	k	**	b	k	**	b	k	**	b	k	**	b	k	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
16	*	a	k	*	a	k	**	b	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
17	*	a	k	**	a	k	**	a	k	**	b	kz	**	b	kz	**	b	kz	**	b	kz	**	c	kz
18	*	a	k	*	a	k	*	b	k	*	b	k	*	b	k	*	b	k	*	b	kz	**	b	kz
19	*	a	k	*	b	k	*	b	kz	**	b	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	k	**	c	k
20	*	a	k	*	a	k	*	a	k	*	b	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
21	*	a	k	*	a	k	*	a	k	*	b	k	**	b	k	**	c	kz	**	c	kz	**	c	kz
22	*	a	k	*	a	k	**	b	kz	**	b	kz	**	b	kz	**	b	kz	**	b	kz	**	c	kz

* Akıntı var

** Akıntı yok

a Ödem var

b Ödem azaldı

c Ödem yok

k Mukoza kıvrımlı

kz Mukoza kıvrımsız

1 köpekte 7.günde kesildi. Akıntının kesilmesi genelde 3-5. günlerde yoğunlaşmasına rağmen ortalama 3.5 ± 2.5 günde gerçekleşti. MA uygulaması öncesinde akıntının devam süresi 25-77 gün arasında değişmekle birlikte bu süre ortalama 37.59 ± 14.28 gündü. Bir köpekte uygulamayı izleyen 15. güne kadar akıntı devam etti. Bu köpeğe ovariohysterectomi yapıldı. Operasyon sonucunda köpeğin sağ ovariumunda içleri sıvı dolu değişik boyutta 4 tane kistik yapıya rastlanıldı ve köpektaki vaginal akıntı operasyonu izleyen 1. günden itibaren azalmaya başladı, 2. günde tamamen kesildi.

Tedaviyi izleyen 2. günde bütün köpeklerde vulva ödemi azalmaya başladı, sıklıkla 3-7. günlerde olmakla beraber ortalama 3.5 ± 1.6 günde ortadan kalktı. Vagina mukozası östrus sonrası görülen soluk pembe renge 3-6. ortalama 3.1 ± 1.7 'inci günlerde döndü.

MA uygulanan köpekler bir yıl süreyle herhangi bir reproduktif problem ve meme tümör veya nodülü açısından izlendi. Sadece bir köpekte tedaviyi izleyen ilk östrusta anormal vaginal akıntı tesbit edildi, yapılan

muayenede bu köpeğe endometritis tanısı konuldu. Diğer köpekler izlenen ilk östruslarında çiftleştirildi. Köpeklerin %100 'ünün gebe kalmasında (n=21) tek defalık MA uygulamasının fertilitate yönünden herhangi bir sorun oluşturmadığı görüldü.

Uzun süreli östrus gösteren 22 köpekten 9'u 1.5 yaş ve altında idi.

Tartışma ve Sonuç

Birçok araştırmacı (4,5,6) östrusun davranış veya sitolojik olarak 25 gün ve daha uzun süre devam etmesini uzun süreli östrus veya proöstrus adıyla tanımlamakta, olguyu patolojik kabul edip, tedavi edilmesi gerektiğine dikkat çekmektedirler. Uzun süreli östrusta köpekte sürekli erkeği kabul etme isteği, vulvada değişen derecede ödem, kanlı veya farklı renk ve vizkozitede akıntı mevcuttur.

Bu tablo çoğunlukla genç köpeklerde 1. veya 2. östrus siklusunda gözükmektedir. Okkens ve ark. (1)

karşılaştıkları 13 uzun süreli östrus gösteren köpekten 8'inin 1.5 yaşın altında bulunduğunu bildirmektedirler. Bizim rastladığımız 22 vakadan 9'unun 1.5 yaş ve altında olması araştırıcının bulgularına paralellik taşımaktadır.

Pekçok araştırıcı (1,4,9,12,13) uzun süreli östrusun tedavisinde hCG, GnRH veya progestagenlerin başarıyla kullanılabilceğini bildirmektedirler. Arbeiter (11.13), Chakraborty ve Seager (9), Feldman (2), Irma (12), hCG ve GnRH' in bu tür olgularda her zaman başarılı olmadığını, alternatif bir seçenek olarak progestagenlerin kullanılabilceğini belirtmektedirler. Progestagenlerin kullanım amacını böyle olgularda dominant etkili olan östrojen hormonunun etkisini nötralize etmek şeklinde açıklamaktadırlar. Aynı araştırmacılar güçlü bir antiovlütörük etkiye sahip, MA'ın uzun süreli östruslarda ve proöstrus, başlamış östrus belirtilerini ortadan kaldırmak amacıyla kullanılabilceğini bildirmektedirler. Feldman ve Nelson (2) bu vakalarda MA kullanımı sonucu 3-8 gün, Chackraborty ve Seager (9) 3-4, Okkens (1) 2-3, Mundt (14) ise sentetik bir progesteron olan proligeston kullanımını izleyen 14 gün içerisinde semptomların ortadan kalktığını bildirmektedirler.

Kaynaklar

1. Okkens, A.C., Bevers, M.M., Dieleman, S.J., Haaften, B.V and Sluijs, F.J.: Fertility problems in the bitches. *Animal Reprod Sci.* 1992; 28: 379-387.
2. Feldman, E.C., Nelson, R.W.: Nymphomania and Contraceptives in the bitches. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction.* Ed: Feldman, E.C: 470-472. 1987.
3. Baldwin, C.J.: Adrenocortical function in the domestic cat during treatment with levonorgestrol. *Research in Veterinary Science.* 1996, 60: 205-208.
4. Arnold, S: Weiblicher Geschlechtsapparat in: *Praktikum der Hundeklinik*, Hrsg. Niemand, H.G. und Suter, P.F., 8. Auflage, Blackwell Wissenschafts, Verlag, Berlin, 1994.
5. Löfstedt, R.M., Buonen, M.S., Weber, A.F., Johnson, s.D.: Prolonged proestrus in a bitch with X chorosomal monosomy (77, XO). *JAVMA.* 1992; 200 : 1104-1106.
6. Tsakalof, P., Vlahos, N.: Suppression of oestrus in the dog by means of the progestagen megestrol acetate (Niagestine). *Veterinary Medicine.* 1975,18: 1, 18-29.
7. Moses, D.; Shille, V.M.: Induction of estrus in Greyhound bitches with prolonged idiopathic anestrus or with suppression of estrus after testosterone administration. *JAVMA.* 1988, 192 : 1541-1545.
8. Tammer, I., Blendinger, K.; Sobiraj, A., Bostedt, H.: Iber den Einsatz der exfoliativen Vaginalzytologie im Rahmen der gyn(kologischen Befunderhebung bei der Hündin. *Tierarztl. Prax.* 1994, 22: 199-207.
9. Chakraborty, P.K. and Seager, S.W.J.: Induction of estrus. *Small Animal Reproduction and Fertility.* Ed: Burke, T.J. Lea and Febiger, Philadelphia, USA, 189-194, 1986.
10. Patricia, N.O., Wringley, R.H., Husted, P.W., Bowen, R.A and Nett, T.: Persistent Estrus in the Bitch. Ed. Ettinger. Third Ed.,W.B. Saunders, Philadelphia, USA, 1793-1796, 1988.
11. Arbeiter, K.: Anwendug von Hormonen in der Reproduktion von Hund und Katze. Ed. Döcke, F. Verlag Jena, Stuttgart, 823-838, 1994.
12. Irma, Schütt.: Zur Beeinflussung des sexual Zyklus und der Tr(chtigkei der Hündin durch exogene hormone. *Kleintierpraxis.* 1990; 35: 625-632.
13. Arbeiter, K.: Hormonal bedingte Genitalerkrankungen bei der Hündin. *Kleintierpraxis.* 1971; 16: 129-138.
14. Mundt, V.S.: Einsatzmöglichkeiten von Proligeston (Delvesteron) bei Hunden und Katzen. *Der Praktische Tielarzt.* 1981. 12. 1058-1064.
15. Hayden, D.W.; Barnes, D.M., Johnson, K.H.: Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats: Retrospective study. *Vet. Pathol.* 1989, 26: 104-113.
16. Berchtold, M.: Gyn(kologie. in: *Klinik der Hundkrankheiten.* Hrsg. U. Freudiger, E.G. Grünbaum und E. Schimke, 2. Auflage, Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart, 625-664, 1993.