

## Dişi Kedilerde Hormonal Kontrasepsiyon Amacıyla Proligeston, Megestrol Asetat ve GnRH Kullanımı

Murat FINDIK, Nil ERÜNAL MARAL, Selim ASLAN  
Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 16.06.1997

**Özet:** Bu çalışmanın amacı, iki farklı progestagenin tek başına veya GnRH ile birlikte kullanımının, dişi kedilerdeki kontraseptif etkinliğini araştırmaktır. Çalışma, çeşitli ırktan ve siklusun değişik evrelerindeki toplam 73 kedi üzerinde yapılmıştır. Kediler, seksüel aktivitenin interöstrüs (n=35) ve östrüs (n=38) evrelerinde bulunanlar olmak üzere 2 ana grup altında sağaltılmıştır. Interöstrüs evresinde bulunan birinci ana gruptaki 20 kediye (Grup-1/A) 30 mg/kg proligeston (PRG) ve diğer 15 kediye (Grup-1/B) ise 25 mg megestrol asetat (MA) (s.c.) uygulanmıştır. Östrüs evresinde bulunan ikinci ana gruptaki kedilere önce 50 µg (i.m.) gonadotropin salınım hormonu (GnRH) uygulanmış, uygulamadan 48-96 saat sonra 23 kediye (Grup-2/A) 30 mg/kg PRG ve diğer 15 kediye ise (Grup-2/B) 25 mg MA (s.c.) verilmiştir.

Östrüs semptomlarının ortadan kalkması Grup-1/A da  $2.85 \pm 0.74$  gün, Grup-1/B de  $2.93 \pm 1.35$  gün, Grup-2/A da  $3.08 \pm 0.84$  gün ve Grup-2/B de  $2.86 \pm 0.64$  gün olarak saptanmıştır. Hormon enjeksiyonundan sonra sakin kalma süreleri Grup-1/A da  $8.00 \pm 2.20$  ay, Grup-1/B de  $3.33 \pm 1.01$  ay, Grup-2/A da  $7.57 \pm 2.35$  ay ve Grup-2/B de  $4.90 \pm 2.65$  ay olarak belirlenmiştir.

Gruplar arasında östrüs semptomlarının ortadan kalkması bakımından elde edilen ortalama değerlerde herhangi bir farklılık saptanmamıştır (Grup-1/A:Grup-1/B= $p < 0.83$ ; Grup-2/A:Grup-2/B= $p < 0.37$ ). İlacın enjeksiyonundan sonra en uzun sakin kalma süresi sırasıyla ortalama 8.0 ve 7.57 ay ile Grup-1/A (PRG) ve Grup-2/A (GnRH+PRG)'da görülmüş ve bu süre diğer gruplardaki sakin kalma süresine göre istatistiksel yönden önemli düzeyde farklı bulunmuştur (Grup-1/A:Grup-1/B= $p < 0.0001$ ; Grup-2/A:Grup-2/B= $p < 0.0038$ ). GnRH uygulamasının, dişi kedilerin %84.2'sinde östrüs belirtilerini ilk 3 gün içinde sona erdirdiği, yalnız %15.8'inde bu belirtilerin azalmakla birlikte devam ettiği saptanmıştır. Proligeston uygulanan dişi kedilerde pyometra ve meme tümörü oluşumu gözlenmemiş, MA uygulamasını takiben ise 2 kedide (%6.6) pyometra olgusuna rastlanmıştır.

Dişi kedilerde östrüslerin ertelenmesi veya ovulasyonun uyarılması amacıyla proligeston veya GnRH+proligeston uygulamalarının uzun süreli ve komplikasyonsuz sakin kalma dönemi sağladığı belirlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler :** Proligeston, Megestrol asetat, GnRH, Dişi Kedi, Kontrasepsiyon.

### The use of proligestone, megestrol acetate and GnRH on queens with the aim of hormonal contraception

**Abstract:** The aim of this study was to investigate the efficacy of the use of two different progestagens either singly or in a combination with GnRH on queen contraception. The study was performed on a total of 73 female cats of various breeds at various stages of cycles.

Queens at interoestrous (n=35) and oestrous periods (n=38) of sexual activity were treated under two main groups. Twenty cats of the first main group at interoestrous period (Group-1/A) were administered 30 mg/kg (sc) proligestone (PRG) and the remaining 15 cats (Group-1/B) were administered 25 mg (sc) megestrol acetate (MA). The cats at oestrous period were first given 50 µg gonadotropin releasing hormone (GnRH) (im). 48-96 hours following the application 23 of these cats (Group-2/A) were administered 30 mg/kg (sc) PRG, while the other 15 cats (Group-2/B) were administered 25 mg (sc) MA.

The disappearance of oestrous symptoms was established to be  $2.85 \pm 0.74$  days in Group-1/A,  $2.93 \pm 1.35$  days in Group-1/B,  $3.08 \pm 0.84$  days in Group-2/A and  $2.86 \pm 0.64$  days in Group-2/B. Following hormonal injection the periods of remaining calm were established to be  $8.00 \pm 2.20$  months in Group-1/A,  $3.33 \pm 1.01$  months in Group-1/B,  $7.57 \pm 2.35$  months in Group-2/A and  $4.90 \pm 2.65$  months in Group-2/B. No difference has been established among mean values from the point of view of the disappearance of oestrous symptoms among groups (Group-1/A:Group-1/B=  $p < 0.83$ , Group-2/A:Group-2/B=  $p < 0.37$ ). Following the injection of hormone the longest period of remaining calm was on average of 8.0 and 7.57 months in Group-1/A (PRG) and Group-2/A (GnRH+PRG) respectively and this period was found to be statistically significant with respect to periods of remaining calm in the other groups (Group-1/A:Group-1/B=  $p < 0.0001$ ; Group-2/A:Group-2/B=  $p < 0.0038$ ).

It has been established that the GnRH application terminated the oestrous symptoms in 84.2% of the female cats within the first 3 days only, though in 15.8% of cats these symptoms continued decrease. In female cats on whom, PRG was applied, formation of pyometra and breast tumours was not observed while following the application of MA, pyometra formation was seen in 2 cats (6.6%).

It has been determined that postponement of the oestrous and induction of ovulation with the use of PRG or GnRH+PRG provide long term and complication-free periods of remaining calm.

**Key Words :** Proligestone, Megestrol acetate, GnRH, Queen, Contraception.

## Giriş

Kediler mevsimsel poliöstrik hayvanlardır. Ocak-Şubat aylarında uzamaya başlayan gün ışığı süresi siklik aktivite dönemini başlatmakta, sonbaharda azalan ışık etkisiyle de fizyolojik anöstrüs dönemine geçiş şekillenmektedir. Sonbaharın sonu ve kış ayları yapay ışık uygulamaları ile seksüel yönden aktif dönemler haline gelebilmekte, bu durum ev içinde beslenen kedilerde belirginleşmektedir (1). Akkayan (2), Ankara ile çevresindeki kedilerin yıl boyunca östrüs gösterdiklerini ancak, Temmuz-Kasım ayları arasında östrüs gösteren kedi sayısının azaldığını bildirmektedir.

Pubertas yaşı 4-12 (ortalama 10) ay olan dişi kedide, östrüs belirtilerinin görüldüğü folliküler dönem ortalama 7.4 gün sürmektedir. Süreç, ırka bağlı olarak 3-16 gün arasında farklılıklar gösterebilir. Çiftleşme bu süreyi kısaltmaktadır (3-5). Yerde yuvarlanma, başın patilerle ovulması, arka ayaklarıyla çiğneme hareketleri yapma, değişik tonda sürekli miyavlama dönemin belirgin davranış biçimi olarak bildirilmektedir (1, 6, 7).

Kedilerde ovulasyon, çiftleşme, serviks uteri ve vaginanın mekanik uyarımı, vulva ve sırt bölgesine uygulanan masajlar ve GnRH veya gonadotropinlerin kullanımı ile sağlanabilir. Ovulasyon, çiftleşmeden 25-32 saat sonra sonra şekillenmektedir. LH salınımının düzeyi ve süresi, kopulasyonun sayısı ve oluştuğu zaman dilimiyle ilgilidir (5, 8).

Ovulasyon oluşmazsa kediler 2-10 gün süreyle östrüs gösterirler. Folliküller bu sürenin sonunda atreziye uğrarlar, progesteron salınımı olmadığından endometriyum transformasyonu gerçekleşmez. Sekiz-9 günlük kısa dinlenme döneminden sonra (interöstrüs) yeni bir follikül dönemine girilir. Anovulatorik bir siklusun süresi ortalama 16 gündür (9-11).

Evcil karnivorlarda üremenin denetlenmesinde yaygın yöntemlerden biri östrüs siklusunun kesintiye uğratılmasıdır (12, 13). Bu amaç doğrultusunda sıkça tercih edilen yöntemlerden biri olan medikal kontrasepsiyonda, doğal (progesteron ve testosteron) ve sentetik steroidler (Medroxyprogesteron acetate=MAP, Megestrol acetate=MA, Chlormadinone acetate=CAP, Melengestrol acetate=MGA, Delmadinone acetate=DMA, Proligestone=PRG, Norethysterone acetate=NA vb.) kullanılmaktadır (14).

Tüm progestinlerin yüksek düzeyde sentral ve periferik progestagenik etkileri vardır. Tamamı

antigonadotropin ve antiöstrojenik etkilidir. MAP, CAP ve DMA aynı zamanda diğerlerinden daha aktif moleküler yapıları sayesinde, bu sığaya göre kuvvetli ölçüde antiandrojenik etkinliğe sahiptir (12, 15).

Megestrol asetat (MA) sentetik bir 17 $\alpha$ -acetoxy-6 $\alpha$  methylprogesterone analogudur. Bu potent antiovlutör bileşimin, progestagenik etkisi progesterondan 25 kat fazladır. MA'nın antiöstrojenik etkisi yanında glukokortikoid benzeri etkisi de bulunmaktadır (16, 17).

PRG ise 14 $\alpha$ 7 $\alpha$  propylidene dioxypogesteron yapısında eşdeğer bir progestin olup, düşük düzeydeki progestagenik etkisinin yanında, antigonadotrop ve antiöstrojenik etkili bir bileşiktir. Değişik yapısal formülünden ötürü proligeston evcil karnivorlarda tekrarlı olarak ve yaygın biçimde kullanılmaktadır (18).

Bir dekapeptid olan doğal GnRH molekülünün kimyasal yapısındaki değişimler, potent GnRH agonistlerinin sentezine olanak tanımıştır. Bunlardan Buserelin (D-serine 6 pozisyonda ve ethylamide 10 pozisyonda) Gonadorelin'den 50 kez daha etkilidir (19).

Sunulan çalışmanın amacı, siklik aktivitenin östrüs ve interöstrüs evrelerindeki dişi kedilerde, iki farklı progestagenin tek başına veya GnRH ile birlikte kullanımının, östrüsü erteleme ve ovulasyonu uyarma üzerindeki etkinliğini araştırmaktır.

## Materyal ve Metot

Bu çalışma 1993-1996 yılları arasında A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne, ovulasyonun uyarılması ve östrüsün ertelenmesi amacıyla getirilen çeşitli ırktan, ortalama yaşları 13.24 $\pm$ 9.62 ay olan 73 dişi kedi üzerinde yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan kediler seksüel aktivitenin interöstrüs (n=35) ve östrüs (n=38) evrelerinde bulunanlar olmak üzere 2 ana grup altında ele alınmıştır. Östrüs ve interöstrüs evreleri, hayvan sahibinden alınan anamnez ve evrelere özgü davranışların klinik değerlendirmesi doğrultusunda saptanmıştır. İnteröstrüs evresindeki kedilerden 20'sine (Grup-1/A) 30 mg/kg proligeston (PRG) ve diğer 15'ine ise (Grup-1/B) 25 mg megestrol asetat\*\* (MA) (s.c.) uygulanmıştır. Östrüs evresindeki kedilere önce 50  $\mu$ g GnRH\*\*\* (i.m.) enjekte edilmiş ve bu uygulamadan 48-96 saat sonra bunlardan 23'üne (Grup-2/A) 30 mg/kg PRG, diğer 15'ine ise (Grup-2/B) 25 mg MA (s.c.) enjekte edilmiştir.

\* Proligestone : Delvosteron ®, 100 mg/ml, proligestone, 20 ml, Mycofarm.

\*\* Megestrol acetate : Niagestin ®, 25 mg/ml, megestrol acetate, 10 ml, Novo.

\*\*\* GnRH : Receptal ®, 0,0042 mg/ml, buserelin acetate, 10 ml, Topkim.

Çalışma bulguları kedilerin uygulama sonrasında iki ay aralarla kontrolleri yapılarak toplanmıştır. Uygulama sonrası etkinin görülme süresi ve bir sonraki östrüse kadar geçen süre (sakin kalma süresi) her grup için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Çalışma bulguları, standart sapma ve p değerleri Minitab bilgisayar programıyla hesaplanmıştır.

## Bulgular

Çalışmada kullanılan kedilerin enjeksiyon sonrası sakinleşme ve sakin kalma süreleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Östrüs veya libido semptomlarının ortadan kalkma süresi Grup-1/A'da ortalama 2.85 gün, Grup-1/B'de 2.93 gün, Grup-2/A'da 3.08 gün ve Grup-2/B'de 2.86 gün olarak saptanmıştır. Gruplar arasında etkinin görülme süresi bakımından ortalama değerler arasında herhangi bir farklılık saptanamamıştır (Grup-1/A:Grup-1/B= $p<0.83$ ; Grup-2/A:Grup-2/B= $p<0.37$ ).

Hormon uygulamasından sonra en uzun sakin kalma süresi, sırasıyla ortalama 8.0 ve 7.57 ay ile Grup-1/A (PRG) ve Grup-2/A (GnRH+PRG)'de görülmüş ve bu süre diğer gruplardaki sakin kalma süresine göre istatistiksel yönden önemli düzeyde farklı bulunmuştur (Grup-1/A : Grup-1/B= $p<0.0001$ ; Grup-2/A: Grup-2/B= $p<0.0038$ ).

Uygulama sonrası en kısa sakin kalma süresi 3.33 ve 4.90 ayla Grup-1/B (MA) ve Grup-2/B (GnRH + MA) de saptanmıştır.

GnRH uygulanan dişi kedilerin (n=38) uygulama sonrası %84.2'sinde östrüs belirtilerinin ilk üç gün içinde ortadan kalktığı, yalnız %15.8'inde bu belirtilerin

azalmakla birlikte devam ettiği saptanmıştır. Bu kedilerde sakinleşme, daha sonraki PRG veya MA uygulaması sonrasında gözlenmiştir. Progesteron uygulamalarından sonra yeniden östrüs görülene kadar geçen süre içerisinde yapılan klinik kontroller sonucu PRG gruplarında hormona bağlı olarak, diğer progestagenlerde görülebilen, pyometra ve meme tümörü oluşumu gözlenmemiştir. MA grubunda ise %6.6 (n=2) oranında pyometra olgusuna rastlanmıştır.

## Tartışma

Kedilerde östrüslerin ertelenmesi amacıyla PRG, ilk enjeksiyondan üç ay sonra ikinci kez, bundan dört ay sonra üçüncü kez ve takip eden her beş ayda bir kullanıldığında uzun süreli erteleme sağlanabilmektedir. Cairoli (20), proligeston uyguladığı 20 dişi kediden 16'sında östrüsü önlediğini, 10 kediden 6'sında da östrüsü kesintiye uğrattığını bildirmektedir. Mundt (18), östrüs semptomu göstermeyen ve östrüsü başlamakta olan kedilerde tek doz PRG uygulaması, östrüsteki kedilerde semptomların ortadan kalkması için gereken sürenin 4 gün olduğunu ve enjeksiyondan 3.5-5.5 ay sonra tekrar östrüs görüldüğünü belirlemiştir.

Bu çalışmada tek doz PRG uygulamasını takiben, gerek interöstrüs gerekse östrüs döneminde olan kedilerin tamamında östrüsün baskılanması başarılı olmuş, ancak Mundt'un bildirdiğinden daha uzun (7.5-8.0 ay) sakin kalma dönemi elde edilmiştir.

Östrojen ve progesteronun kedilerde ovidukt ve uterus epiteli üzerindeki antagonistik etkisi incelenmiş, östrojenin oviduktun siliyer aktivitesi ile endometriumun sekretorik aktivitesinde artışa sebep olduğu, progesteron

Tablo 1. Çalışma bulgularının gruplara göre dağılımı.

			(n)	Etkinin görülme süresi (gün)				Sakin kalma süresi (ay)			
				min.	max.	ort.	SD	min.	max.	ort.	SD
Dişi	Grup-1	A	20	2	4	2.85 a	0.74	3	12	8.00 e	2.20
		B	15	1	7	2.93 b	1.35	2	6	3.33 f	1.01
Kediler	Grup-2	A	23	2	6	3.08 c	0.84	3	12	7.57 g	2.35
		B	15	2	4	2.86 d	0.64	1.5	8.5	4.90 h	2.65

Grup - 1/A : PRG uygulanan kediler,  
Grup - 1/B : MA uygulanan kediler,  
a : b =  $p<0.83$  c : d =  $p<0.37$

Grup-2/A : GnRH + PRG uygulanan kediler,  
Grup-2/B : GnRH + MA uygulanan kediler.  
e : f =  $p<0.0001$  g : h =  $p<0.0038$

etkisi altında ise atrofi meydana geldiği anlaşılmıştır. Ancak östrojen etkisi altındaki endometrium aynı anda progesterona maruz kalırsa, hücreler hızla hipertrofiye uğramakta ve sekretorik aktivite artmaktadır (21). Bu da doğal olarak uterus enfeksiyonu riskini yükseltmektedir. Bu nedenle sunulan çalışmada siklus blokajı amacıyla, östrüste olan kedilere doğrudan progesteron uygulamak yerine önce GnRH kullanılarak ovulasyonun uyarılması amaçlanmıştır.

Goodrowe ve Wildt (22), kedilerde ovaryumların egzogen saf FSH uygulamasına çok duyarlı olduğunu ve uygulamanın çok sayıda kistik görünüşlü ve anovulatör follikül gelişimine neden olduğunu bildirmekte, östrüsün 2. ve 3. gününde toplam 50 µg GnRH uygulamasının ise önemli oranda ovulasyonla sonuçlandığını eklemektedirler. Colby (23) de GnRH'nin tek veya çoklu enjeksiyonlarının kedilerde kistik follikül gelişimi ile sonuçlanmadığını, ovulasyonu takiben corpus luteum'un hemen şekillendiğini bildirmekte, 25 µg'lık dozun ovulasyon için yeterli olduğunu eklemektedir. Sunulan çalışmada, GnRH sonrası progesteron uygulaması, ovulasyonun, çiftleşmeden 22-24 saat sonra ya da LH pikinden 50 saat kadar sonra şekillendiği bulgusundan hareketle, en az 48 saat sonra yapılmıştır.

Tüm progesteronların pyometra, anormal meme gelişimi, adrenokortikal supresyon, glukoz intoleransı, açık diabetes mellitus, kilo ve iştah artışı, polifaji, dermatolojik değişimler ve huy değişimi gibi yan etkileri vardır (16, 17, 24, 25).

Misdorp ve ark. (26), 1128 kedi üzerinde yaptıkları çalışmada, ovariektominin meme kanserine karşı koruyucu etki taşıdığı kadar, östrüsün baskılanması amacıyla MAP veya MA verilmesinin de kanser riskini arttırdığını belirlemişlerdir.

Bellenger ve Chen (27), MA ile tedavi görmüş olan

kedilerde endometrial luminal epitel hücrelerinde mikroskopik olarak metabolik aktivite artışı ile endometrial glandüler hücrelerde sekretorik konuma geçiş saptamışlar ve MA'nın kedi uterusu üzerinde kuvvetli bir etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Chen ve Bellenger (25), prepubertal olarak ovariektomize ettikleri 15 dişi kedinin tamamında, MA uygulamasını takiben memelerde hafif bir gelişme saptamışlardır.

Proligeston ise progesteronik etkisinin zayıf olması nedeniyle endometrial patolojilere diğer gestagenlerden belirgin ölçüde az sebep olmaktadır. Ayrıca PRG'nin, uterus sorunları veya meme tümörlerinin gelişimindeki katkı oranının düşük olmasının yanında, kullanımı konusunda siklus basamağı açısından herhangi bir kısıtlama da bulunmamaktadır (14).

Sunulan çalışmada, PRG uygulaması yapılan dişi kedilerde (n=43), tek uygulamayı izleyen klinik kontroller sonunda ve daha sonra hasta sahibinin isteği üzerine ovariohisterektomi operasyonu yapılan kedilerde (n=4), histopatolojik olarak herhangi bir uterus patolojisi ile meme tümörü oluşumuna rastlanmamıştır. Uterus patolojisi ya da meme tümörü rastlantısının, bildirilenlerden farklı olmasının nedeni, gestagen uygulamasının bu çalışmada tek doz şeklinde yapılması, diğerlerinde ise 6-15 kez yinelenmesi olarak düşünülmektedir. Ancak, MA uygulanan kedilerde (n=30), uygulamadan yaklaşık 20 gün sonra 2 adet (%6.6) pyometra olgusu saptanmış ve operatif olarak sağaltılmıştır.

Sonuç olarak, dişi kedilerde östrüslerin ertelenmesi veya ovulasyonun uyarılmasını izleyerek baskılanması amacıyla proligeston veya GnRH+proligeston uygulamalarının uzun süreli ve komplikasyonsuz sakin kalma dönemi sağladığı belirlenmiştir.

## Kaynaklar

1. Alaçam, E.: Dişi kedide reproduktif özellikler ve üremenin denetlenmesi. Veteriner Cerrahi Dergisi, 1995: 1 (1): 39-42.
2. Akkayan, C.: Köpek ve kedilerde östrüsün görüldüğü aylar üzerinde incelemeler. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg., 1974: 21 (3-4): 418-422.
3. Günzel, A.R., Klugsimon, C., Peukert-Adam, I.: Zum Fortpflanzungsgeschehen der Katze-korrespondierende ovarielle und vaginalzytologische Befunde. Der prakt. Tierarzt, 1985: 66: 727-734.
4. Paape, S.R., Shille, V.M., Setd, H., Stabenfeldt, G.H.: Luteal activity in the pseudopregnant cat. Biol. Reprod., 1975: 13: 470-474.
5. Concannon, P.W., Hodgson, B., Lein, D.: Reflex LH-release in oestrous cats following single and multiple copulations. Biol. Reprod., 1980: 23: 111-117.
6. Herron, M.A.: Feline reproduction. Vet. Clin. North Am., 1977: 7 (4): 715-722.

7. Houpt, K.A.: Sexual behavior problems in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am.*, 1997; 27 (3): 601-615.
8. Shille, V.M., Stanbenfeldt, G.H.: Luteal function in the domestic cat during pseudopregnancy and after treatment with Prostaglandin F<sub>2</sub>α. *Biol. Reprod.*, 1979: 21: 1217-1223.
9. Arbeiter, K.: Genitalerkrankungen der Katze. *Kleinterpraxis*, 1977; 22: 139-143.
10. McDonald, L.E.: *Veterinary Endocrinology and Reproduction*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1980.
11. Wollrab, J.: Geschlechtsorgane. In: *Krankheiten der Katze*. Hrsg: V. Schmidt, M.C. Horzinek, Gustav Fischer Verlag Jena. Stuttgart, 1993; p. 314-326.
12. Jöchle, W.: Pet population control in Europe. *JAVMA*, 1993; 198 (7): 1225-1230.
13. Blackshaw, J.K., Allan, D.J.: Drugs in behavioural modification programs and strategies for dogs and cats. *Aust. Vet. Practit.*, 1988; 184 (4): 166-169.
14. Concannon, P.W., Meyers-Wallen, V.N.: Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *JAVMA*, 1991; 198 (7): 1214-1225.
15. Jöchle, W.: Gestagenbehandlung oder Kastration zur Verhütung der Läufigkeit bei Hund und Katze. *Der prakt. Tierarzt*, 1991; 7: 621-629.
16. Hayden, D.W., Barnes, D.M., Johnson, K.H.: Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats: A retrospective study. *Vet. Pathol.*, 1989; 26: 104-113.
17. Romatowski, J.: Use of megestrol acetate in cats. *JAVMA*, 1989; 194 (5): 700-702.
18. Mundt, V.S.: Einsatzmöglichkeiten von Proligeston (Delvosteron®) bei Hunden und Katzen. *Der praktische Tierarzt*, 1981; 12: 1058-1064.
19. Thatcher, W.W., Drost, M., Savio, J.D., Macmillan, K.L., Entwistle, K.W., Schmitt, E.J., De la Sota, R.L., Morris, G.R.: New clinical uses of GnRH and its analogues in cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, 1993; 27-49.
20. Cairoli, F.: Control of oestrous cycle in dogs and cats with proligestone. *Obiettivi e Documenti Veterinari*, 1989, 10(3): 57-59.
21. Concannon, P.W.: The domestic queen. In: *Reproduction in the dog and cat*. Ed: Ib. J. Christiansen, Lea & Febiger, Philadelphia, 1988.
22. Goodrowe, K.L., Wildt, D.E.: Ovarian response to human chorionic gonadotropin or gonadotropin releasing hormone in cats in natural or induced estrus. *Theriogenology*, 1987; 27(5): 811-817.
23. Colby, E.D.: Ovulation induction in cats: In: *Small Animal Reproduction and Infertility*. Ed: T. J. Burke, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986; p.187.
24. Baldwin, C.J., Peter, A.T., Bosu, W.T.K.: Adrenocortical function in the domestic cat during treatment with levonorgest. *Res. Vet. Sci.*, 1996; 60: 205-208.
25. Chen, J.C., Bellenger, R.C.: Obese appearance, mammary development and retardation of hair growth following megestrol acetate administration to cats. *J. Small Anim. Pract.*, 1987; 28: 1161-1167.
26. Misdorp, W., Romijn A., Hart, A.A.M.: Significance of ovariectomy and progestogens in the occurrence of mammary carcinoma in cats. *Vet. Bull. AB*, 062-0675, 1992.
27. Bellenger, R.C., Chen, J.C.: Effects of megestrol acetate on the endometrium of the prepubertally ovariectomised kitten. *Res. Vet. Sci.*, 1990; 48: 112-118.