

فیزیوپاتولوژی پرولاکتین

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۶، صفحه ۳۸۸-۱۳۵۹

دکتر فردریک علیین

مقدمه:

هرمون پرولاکتین برای نخستین بار در سال ۱۹۲۸، در عصاره هیپوفیز این روش حساس اندازه گیری، مطالعات گسترده ای از سال ۱۹۷۲ در مرور پاتوفیزیولوژی هورمون پرولاکتین شروع شد، که در این مرکز M.H. Brooks عهده دار ادامه قسمتی از این مطالعات میباشد. میباشد که مانع اندازه گیری هورمون پرولاکتین در عصاره هیپوفیز انسان میشود. وهمکارانش نخستین بار بوسیله روش حساس بیولوژیائی (Bioassay) موفق شدند که هورمون پرولاکتین را معجزاً از هورمون رشد در سرم خون انسان در بسیاری از موارد فیزیولوژیائی و مرضی اندازه گیری کنند (۱). در سال ۱۹۷۱ دانشمند دیگری بنام Friesen موفق شد بوسیله روش بسیار

حسان اندازه گیری (Radioimmuno assay) در عصاره هیپوفیز انسان هورمون پرولاکتین را اندازه گیری نماید (۲). بعد از پیدایش این روش حساس اندازه گیری، مطالعات گسترده ای از سال ۱۹۷۲ در مرور پاتوفیزیولوژی هورمون پرولاکتین شروع شد، که در این مرکز M.H. Brooks عهده دار ادامه قسمتی از این مطالعات میباشد. فیزیوپاتولوژی پرولاکتین: افزایش سطح خونی پرولاکتین زنگ خطری است که باید پزشکان در تفسیر آن هوشیار باشند. ترشح شیر در خارج از دوره شیردهی (Nonpuerperal Galactorrhea) اغلب توأم با افزایش سطح خونی پرولاکتین میباشد که علل مختلف آن در جدول شماره ۱ نشان داده شده است (۳). تومور هیپوفیز در درجه دوم بوده و ۲۰٪ افراد مبتلا به افزایش سطح خونی پرولاکتین،

DIAGNOSIS	FREQUENCY	PROLACTIN MEAN RANGE ng/ml
Idiopathic with menses	32	18 1-120
Pituitary tumor (including acromegaly)	20	658 4.5-10,000
Oral contraceptive related	10	47 4.8-180
Idiopathic with amenorrhea	9	89 4.6-285
Chiari - Frommel syndrome	8	46 3.2-230
Primary hypothyroidism	4	29 12-55
Phenothiazines	4	40 8.2-110
Other drugs	4	12 3-30
Empty - sella syndrome	2	10 4.1-20
Miscellaneous	7	89 6.9-300

جدول شماره ۱- علل مختلف گالاکتوره غیرزاپمانی و غلظت خونی پرولاکتین. استخراج شده از مطالعه ۲۳۵ بیمار زن مبتلا به ترشح شیر غیرزاپمانی (۳).

پستان سبب میشوند، وجود دارند. درمورد بررسی و درمان بیماران مبتلا به گالاکتوره، توصیه این مرکزپزشکی و دیگر مرکز علمی بر آنستکه تحقیقات لازم برای پیدا کردن علل قابل درمان مانند تومورهای پیووفیز، کم کاری تیروئید و مصرف بعضی داروها بعمل آورده و در صورت لزومن آنها را درمان کرد. اگر چنانچه مصرف دارو عامل اصلی باشد، باقطع دارو گالاکتوره بهبود خواهد یافت. در بعضی موارد علیرغم درمان عامل شناخته شده مانند کم کاری تیروئید گالاکتوره ادامه میباشد و یا اصلاحاتی برای آن پیدا نمیشود. در چنین موارد، روش پیشنهادی برای نتکه اگر گالاکتوره شدید و آزاده شده باشد، درمان گالاکتوره به تنهائی ضرور نیست. مصرف قرصهای ضدحامنگی در بیشتر موارد سبب کاهش و باقطع شیر میشود، ولی در اغلب بیماران قطع درمان سبب عود و برگشت ترشح شیر میشود. فعل مؤثر ترین دارو که اثر درمانی آن بر اثر پیش از قرصهای ضدحامنگی میباشد، برم ارجو کربپتین (Bromergocryptine) از مشتقهای ارجو است. این دارو تقریباً در تمام موارد سبب کاهش سطح خونی پرولاکتین میشود. با مصرف این دارو گالاکتوره کاهش و باقطع میگردد و جالب اینکه اثرات رضایت بخش دارو در مواد دیگر سطح خونی پرولاکتین در حدود طبیعی بوده و گالاکتوره وجود دارد نیز مشاهده میگردد.

با مصرف این دارو قاعده گی تخمکی یا بارده (Ovulatory Menses) در اغلب موارد بوجود آمده و احتمال حاملگی افزایش میباشد، ولی عود بیماری بعد از قطع درمان نیز شایع میباشد.

تومورهای هیپوفیز: یکی از علل مهمی که فیزیوپاتولوژی پرولاکتین را مطرح میکند، افزایش سطح خونی آن در افراد مبتلا به تومورهای هیپوفیز است. در این بیماران هیپرپرولاکتینی ممکن است بدون گالاکتوره ظاهر نماید. در انتیتو اعصاب دانشگاه کلمبیا ما بین سالهای ۱۹۷۱ و ۱۹۷۵، در ۶۹٪ بیماری که با بررسی کامل اعمال غددی معلوم شد به تومورهای هیپوفیز مبتلا بودند مورد مطالعه آماری قرار گرفته که در ۶۵٪ آنها افزایش پرولاکتین وجود داشت (۴). در این مرکز در حدود ۵ سال، ۳۶ بیمار مبتلا به تومورهای هیپوفیز مورد بررسی قرار گرفته و افزایش پرولاکتین در ۷۹٪ آن تأیید شده است. در نمودار شماره ۱ بطور واضح نشان داده شده که در صورت مجزا کردن افراد مبتلا به گالاکتوره و هیپرپرولاکتینی، شیوع تومورهای هیپوفیز در افراد مبتلا به افزایش پرولاکتین خون در جنس مذکور ۷۲٪ و در مونث ۶۷٪ میباشد که از اهمیت خاص بالینی برخوردار است (۴). بنابراین احتمال وجود هیپرپرولاکتینی در تومورهای محورهای هیپوفیزی فوق العاده زیاد بوده و ممکن است بیماران گالاکتوره داشته و یا قادر آن باشند.

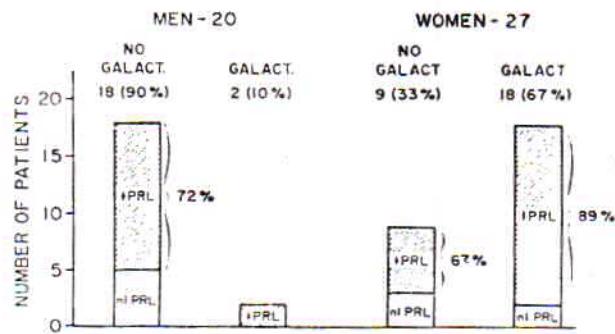
تومورهای هیپوفیز داشته اند. این رقم چنانچه فقط جنس مونث مبتلا به گالاکتوره مورد مطالعه قرار گیرد به ۳۴٪ خواهد رسید (۳). بنظر میرسد که شیوع تومورهای هیپوفیز در میان افراد مبتلا به گالاکتوره توأم با افزایش پرولاکتین خون بیش از ارقامی باشد که در فوق اشاره شده است، زیرا در بعضی از موارد تومورهای هیپوفیز باندازه ای کوچک بوده که تغییرات رادیولوژیائی بوجود نمی آورد. در این مرکز پزشکی مواردی مشاهده شده که پرتونگاری ساده زین تر کی، پنومو انسفالوگرافی و حتی توموگرافی زین تر کی طبیعی گزارش شده ولی بوسیله عمل جراحی و آسیب شناسی وجود تومور نشان داده شده است.

شایع ترین نوع گالاکتوره نوعی است توأم با قاعده گی منظم که در ۸۵٪ این افراد سطح خونی پرولاکتین در حدود طبیعی میباشد. در بسیاری از این افراد جواب به آزمایش TRH (هورمون آزاد کتنیده تیروپین) و L-Dopa و منحنی تغییرات ۲۴ ساعته پرولاکتین طبیعی گزارش شده است. بنابراین بنظر میرسد که ضایعه اولیه بیشتر در نسخ پستانی این افراد بوده و تغییرات هورمونی بطور ثانوی بوجود می آیند. دریکی از گزارشها نشان داده شد که در بیش از ۵۰٪ افراد بعد از وضع حمل و شروع ترشح شیر، علیرغم گذشت زمان و طبیعی بودن سطح خونی پرولاکتین، ترشح شیر همچنان ادامه پیدا میکند. بنابراین شbahat زیادی بین این افراد و افراد مبتلا به گالاکتوره توأم با خونریزی ماهنامه منظم وجود دارد. ولی نباید فراموش کرد که علیرغم طبیعی بودن سطح خونی پرولاکتین، رابطه نزدیکی بین گالاکتوره و پرولاکتین در این افراد وجود دارد، زیرا با تجویز مشتقهای ارجو و پائین آوردن سطح پرولاکتین در بسیاری از موارد گالاکتوره متوقف میگردد. افزایش پرولاکتین خون (هیپرپرولاکتینی) در اغلب بیماران یکی مبتلا به آمنوره و گالاکتوره میباشد مشاهده میشود. افزایش پرولاکتین برای ادامه ترشح شیر لازم، ولی به تنهائی برای شروع گالاکتوره کافی بنظر نمیرسد. مثلا در جنس مذکور اگر نسخ پستانی قبل از معرض استروئن و پروسترون قرار نگرفته باشد، افزایش پرولاکتین خون به تنهائی ندرتاً سبب گالاکتوره میشود. در نزد زنان نیز افزایش ترشح پرولاکتین تنها عامل گالاکتوره نبوده و عوامل مححر کی مانند وضع حمل، سقط جنین، قطع مصرف قرصهای حاملگی و یا برداشتن تخدمانها در سابقه اکثر بیماران مشاهده میشود. در این گونه موارد قطع و تغییرات ناگهانی سطح خونی استروئن و پروسترون در افراد مبتلا به هیپرپرولاکتینی عوامل شروع و ادامه دهنده گالاکتوره میباشند. ناگفته نمایند که در اغلب موارد به آسانی نمیتوان عوامل مححر را در سابقه بیماران پیدا کرد، بنابراین بنظر میرسد که هنوز عوامل شناخته نشده دیگر که شروع ترشح شیر را از

میرسد بالاترین مقدار گزارش شده باشد. آزمونهای تحریکی و مهاری پرولاکتین در تشخیص افتراقی هیپرپرولاکتینمی تومورال وغیر تومورال، بر عکس آنچه در ابتدا فکر میکردند چندان مطمئن و مفید نمیباشد. چنانکه از ۱۶ بیمار مبتلا به تومور ترشح کننده پرولاکتین، فقط یک بیمار به آزمایش تحریکی هورمون آزاد کننده تیر و تروفین (TRH) جواب مثبت داده و سطح خونی پرولاکتین به دو برابر قبل از آزمایش رسیده است (۳).

چرا سطح خونی پرولاکتین در تومورهای هیپوفیز افزایش میباشد؟ در این مورد فرضیه‌های مختلف وجود دارد. اولاً ممکن است در اثر وجود آسیب‌هیپوتalamوس، ترشح فاکتورهای کننده پرولاکتین (PIF) کاهش و یا ترشح TRH و یا هورمون دیگری بنام تحریک کننده ترشح پرولاکتین (PSH) در هیپوتalamوس افزایش یافته و بمرور زمان سبب بوجود آمدن تومور هیپوفیز شوند. این فرضیه رادر وضع فعلی نمیتوان به آسانی رد کرد، زیرا هنوز وسائل کافی و روش مطمئن برای طالعه تمام هورمونهای هیپوتalamوس در مایعات خارج سلولی موجود نمیباشد. ثانیاً تومور هیپوفیز ممکن است قبل تشکیل شده و در اثر فشار به هیپوتalamوس، جریان ترشح PIF را متوقف ساخته و سبب افزایش ترشح پرولاکتین از طرف بافت طبیعی هیپوفیز گردد. مطالعات انجام شده از طرف Frantz و Zimmerman احتمال صحت این فرضیه را ضعیف میسازد، زیرا در اغلب موارد بعلت حجم و وزن کم تومور هیپوفیز، بعید بنظر میرسد تا ناحیه هیپوتalamوس انتشار یافته و مرآکن ترشح کننده را تحت فشار قرار دهد. از طرف دیگر طالعه شیمیائی و اینمنی سلول بافت تومورال (Immunocytochemical) نشان داده است که مقدار پرولاکتین در بافت تومورال خیلی بیشتر از بسافت طبیعی همچوار است (۶). این مطالعه نیز درجهت رد فرضیه دوم میباشد. ثالثاً ممکن است نسج تومورال بی وابستگی به نظام کنترلی هیپوتalamوس بطور خود مختار بمقدار زیاد پرولاکتین ساخته و ترشح نماید. عده طرفداران این فرضیه روز بروز افزایش میباشد.

درمان تومورهای ترشح کننده پرولاکتین مانند درمان اکرومگالی یا عمل جراحی است و یا شعه درمانی. روش جراحی معمولاً از راه استخوان شب پره‌ای (Trans - Sphenoidal) میباشد و اما چنانچه میدان یعنی دچار گرفتاری شدید باشد، در این صورت اغلب از طریقه استخوان پیشانی (Trans - Frontal) عمل میشود. کاهش سطح پرولاکتین با عمل جراحی سریع تر از شعه درمانی است. ولی رویه‌رفته نتیجه درمان یکسان و مقدار کاهش پرولاکتین نیز یک اندازه میباشد. درمان با برمار گوکرینین



نیودار شماره ۱ - تقاضت جنسی، وجود یا عدم وجود گالاکتونوره توأم با افزایش سطح پرولاکتین در ۴۷ بیمار مبتلا به تومور هیپوفیز درمان نشده (۴).

در نمودار شماره ۱، ۹۰٪ جنس‌مذکور و ۳۳٪ جنس مؤنث مبتلا به تومور هیپوفیز فاقد گالاکتونوره میباشند. بنابراین در افراد مشکوک به تومور هیپوفیز، اندازه‌گیری سطح خونی پرولاکتین یکی از آزمایش‌های مهم غددی است، زیرا اگر علیرغم وجود زین تر کی طبیعی در پرتونگاری ساده، افزایش پرولاکتین در خون مشاهده شود، لزوم مطالعات بیشتر رادیولوژیائی و استفاده از روش‌های جدید پولی توموگرافی و اسکن کامپیوتری زین تر کی را یادآوری مینماید. در این مرکز دریک بیمار مشکوک به تومور هیپوفیز فقط پولی توموگرافی زین تر کی، غیرمتوجه بودن گفته زین تر کی را نشان داد که با درنظر گرفتن علائم بالینی و افزایش سطح خونی پرولاکتین عمل جراحی هیپوفیز توصیه و وجود تومور در مطالعه آسیب شناس تائید گردید.

وهمکارانش در سال ۱۹۷۷، ۹ بیمار مبتلا به آدنوم ترشح کننده پرولاکتین هیپوفیز را که در پرتونگاری ساده زین تر کی طبیعی بود، مورد مطالعه قرار داده و نتیجه جالب زیر بدست آمد: در ۸ بیمار توموگرافی زین تر کی غیرطبیعی بود و در یک بیمار که دارای توموگرافی طبیعی بود، از آنجاییکه سطح خونی پرولاکتین فوق العاده بالا و در حدود ۹۰۰ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شده بود، تحت عمل جراحی هیپوفیز قرار گرفت و وجود آدنوم کوچک در مطالعه آسیب شناسی تائید گردید (۵). اغلب متخصصان وجود رابطه‌ای بین سطح خونی پرولاکتین و تومور محور هیپوتalamo - هیپوفیزی را قبول دارند. مثلاً در این مرکز پزشکی تقریباً دراکثر افراد مبتلا به تومور هیپوفیز ترشح کننده پرولاکتین، غلظت خونی پرولاکتین بیشتر از ۳۰۰ نانوگرم در میلی لیتر بوده است. در مطالعه Kleinberg و همکارانش، در ۷۵٪ افراد مبتلا به گالاکتونوره و تومور هیپوفیز، مقدار پرولاکتین بیشتر از ۱۰۰ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شده است. در مطالعه Noel دریک زن مبتلا به تومور هیپوفیز بدون گالاکتونوره، غلظت خونی پرولاکتین ۴۶۰۰ نانوگرم در میلی لیتر بوده که بمنظ-

به آمنوره ثانوی با هیپرپرولاکتینی هورمون آزاد کننده لوئین تزریق گردد، جواب هورمون گونادوتروپین به این تزریق طبیعی خواهد بود. ثالثاً ممکن است افزایش پرولاکتین در سطح تخدانها اثر کرده، سبب بوجود آمدن اختلال در متابولیسم استروئیدها شود. طرفداران این فرضیه در سالهای اخیر از اکثریت قابل ملاحظه ای برخوردار میباشند. در سال ۱۹۷۴، مطالعات McNatty و همکارانش نشان داد که اضافه کردن پرولاکتین به محیط کشت سلولهای گرانولوزای تخدان سبب کاهش ترشح پرولاکتین میشود (۱۰). و همکارانش نیز نشان دادند که بعد از پائین آوردن سطح پرولاکتین با مشتقات ارگو، تحریک تخدانها با تزریق گونادوتروپین سبب افزایش ترشح استروئیدهاست تخدان میشود (۱۱). با درنظر گرفتن این مطالعات چنین بنظر میرسد که اثر مستقیم افزایش پرولاکتین بر تخدانها بوده و سبب بوجود آمدن اختلال در رقاعدگی میشود. اما در افراد مبتلا به آمنوره ثانوی با مقدار طبیعی پرولاکتین و اثرات مفید درمانی با کاهش سطح پرولاکتین در این افراد، احتیاج به مطالعه یافته دارد. بطور خلاصه بعد از مطالعاتی که در سالهای اخیر انجام گرفته، پیشنهاد شده است که در درمان افراد مبتلا به آمنوره ثانوی با پرولاکتین طبیعی از داروهای مهار کننده و کاهش دهنده پرولاکتین استفاده شود.

پرولاکتین و سرطان پستان : اخیراً رابطه پرولاکتین در بحث آوردن سرطان پستان نیز مورد بحث قرار گرفته است (۱۲). در حیوانات آزمایشگاهی نوعی رابطه نشان داده شده است. در نوعی موش از خانواده Dawley - Sprague میتوان بوسیله ماده شیمیایی سرطان زا بنام دی متیل بنز آتراسن (Dimethyl Benzene) سرطان پستان بوجود آورد. از طرف دیگر شیوع سرطان پستان در این خانواده موش زیاد میباشد. آزمایش های انجام یافته وجود رابطه ای را بین سرطان پستان و سطح پرولاکتین نشان داده است، چنانکه با افزایش سطح پرولاکتین در موشهای مبتلا به سرطان پستان تسریع در رشد سرطان و با کاهش سطح آن و یا هیپوفیز کتونی توقف و یا حتی کوچک شدن حجم غده پستانی مشاهده شده است. آیا میتوان از این آزمایش ها استفاده کرده و رابطه ای بین پرولاکتین و سرطان پستان در انسان را حدس زد؟ در وضع فعلی امکان دادن جواب قاطع به این سوال وجود ندارد. زیرا بین جوندگان و پستانداران از نظر ساختمان بافت پستانی، خواص رشد و اثرات عوامل سرطان زا اختلاف زیادی وجود دارد. در بعضی از آزمایش های انجام گرفته وجود رابطه ضعیف سرطان پستان به پرولاکتین در انسان شرح داده شده است (۱۳).

نیز تا مدتی که دارو تجویز میشود، غلظت خونی پرولاکتین را کاهش داده و در اغلب بیماران اگر چنانکه آمنوره وجود داشته باشد، خونریزی ماهانه تخمکی شروع میشود. در مصرف این دارو در تومورهای هیپوفیز باید کمی محاط بود، زیرا در بیمار مبتلا به تومورهای هیپوفیز چنانچه دارو مؤثر بوده و سبب حاملگی شود، خطر افزایش سریع حجم هیپوفیز و تشید اختلال های میدان یعنی وجود داردوحتی ممکن است خونریزی داخل های میدان یعنی وجود خود بوجود آید. بدینجهت در این مرکز پژوهشی و بعضی از مرکز رسم بر اینستکه قبل از درمان با مشتقات ارگو، تومور هیپوفیز بوسیله عمل جراحی و یا اشده تحت درمان قرار گیرد.

آمنوره و هیپرپرولاکتینی: آیا پرولاکتین در بحث آمدن آمنوره نقشی بازی میکند یا نه؟ برای دادن جواب به این سوال مطالعات زیادی شده است. آمارهای موجود افزایش پرولاکتین را در ۱۳٪ الی ۲۸٪ بیماران مبتلا به آمنوره ثانوی که فاقد علائم رادیولوژیائی تومور هیپوفیز بودند، نشان میدهد (۸،۷).

گالاکتوره تقریباً در ۵٪ موارد مشاهده شده است. مشتقات ارگو مخصوصاً برم ارگو کرپین مؤثر بوده و سبب برگشت عادت ماهانه تخمکی میشود. جالب اینکه در یکی از مطالعات که اخیراً توسط Seppala انجام گرفته، در ۹ بیمار از ۱۸ بیمار مبتلا به آمنوره ثانوی، درمان با ارگو کرپین مؤثر بوده و سبب برگشت خونریزی ماهانه شده است (۹). طریقه عمل برم ارگو کرپین در درمان آمنوره ثانوی توأم با هیپرپرولاکتینی هنوز بطور کامل روشن نیست. شواهد نشان میدهد که اثر درمانی دارو بعلت پایین آمدن سطح خونی پرولاکتین میباشد، ولی بعد بنظر میرسد که این تنها اثر دارو باشد. از طرف دیگر اگر پرگرفته شود که تنها عامل مؤثر در برگشت خونریزی ماهانه کاهش سطح پرولاکتین افزایش یافته میباشد، در اینصورت هیپرپرولاکتینی در بحث آوردن آمنوره بچه نحوی عمل میکند؟ در جواب به این سوال فرضیه و نظرات مختلفی وجود دارد. اول اینکه افزایش پرولاکتین ممکن است در سطح هیپotalamus اثر کرده و مانع ترشح هورمون آزاد کننده گونادوتropin (LHRH) شود. در بیماران مبتلا به آمنوره ثانوی از میان رفت نتیجات متناوب و فیزیولوژیائی هورمون لوئین (LH) و عدم وجود افزایش گونادوتروپین در مرحله کاهش استروئن در جهت این نظریه است. ثانیاً ممکن است افزایش پرولاکتین یک نوع عدم حساسیت به LHRH در هیپوفیز بوجود آورد که نتیجه آن اختلال در ترشح گونادوترپین باشد. احتمال صحت این فرضیه در پاتو-فیزیولوژی آمنوره ضعیف میباشد، زیرا اگر به بیماران مبتلا

مبنی بر افزایش شیوع سرطان پستان در زنانی که از ترکیبات و مشتقات رزپین در درمان افزایش فشار خون استفاده می‌کنند، مشاهده شده است.

در حال حاضر تنها جوابی که به این گونه مسائل میتوان داد اینستکه اولاً شواهد قاطعی بوجود رابطه بین سطح خونی پرولاکتین و سرطان پستان در دست نیست. در ثانی اگر چنانچه رابطه ای نیز وجود داشته باشد، بستگی به افزایش سطح خونی پرولاکتین ندارد. امید است در آینده بتوان بتمام سوالاتی که در زمینه رابطه پرولاکتین با سرطان پستان وجود دارد، بامداد روش‌های قاطع و روشن جواب داد.

از طرف دیگر اثرات مفید هیپوفیز کتونی در کنترل و حتی متوقف کردن پیشرفت سرطان پستان در انسان مسئله‌ای شناخته شده است. آیا اثرات مفید هیپوفیز کتونی بعلت کاهش سطح پرولاکتین بوده و یا اینکه تغییراتی در دیگر هورمونهای هیپوتالامو-هیپوفیزی در این مسئله مؤثر می‌باشد، هنوز بطور کامل روشن نیست. ناگفته نماند که در اغلب مطالعات اختلالی در سطح خونی پرولاکتین در بیماران مبتلا به سرطان پستان در افرادی که بعدت طولانی تحت درمان با فنوکیازین‌ها بیباشند، بر عکس آنچه ادعا شده بود نسبت به دیگر افراد جامعه زیاد نیست. در این‌جا اخیر گزارش‌های

REFERENCES :

- 1- Frantz, AG., Kleinberg, DL: Prolactin : Evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science* 170: 745 - 747, 1970.
- 2- Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68 : 1902 - 1906, 1971.
- 3- Kleinberg , DL., Noel , GL., Frantz , AG : Galactorrhea: A study of 235 cases , including 48 with pituitary tumors. *New Engl. J. Med.* 296: 589-600. 1977.
- 4- Antunes, JL , Honsepian, EM., Frantz, AG. et al: Prolactin-secreting pituitary tumors. *Ann. Neurol.* 2: 148 - 153, 1977.
- 5- Frantz, AG. et al: Prolactin - secreting pituitary tumors. *Ann. Neurol.* 2: 148 - 153, 1977.
- 6- Zimmerman, EA., Defendini, R., Frantz, AG: Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas: A correlative study of hormone in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 577 - 585, 1974.
- 7- Franks , S., Murray, MAF., Jequier, AM., et al : Incidence and significance of hyperprolactinaemia in women with amenorrhea. *Clin. Endocrinol.* 4 : 597 - 607, 1975.
- 8- Bhonet, HG . Dahlen , HG., Wuttke, W. et al : Hyperprolactinemic anovulatory syndrome . *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42 : 132 - 143, 1976.
- 9- Seppala, M., Hirvonen , E., Ranta , T: Bromocriptine treatment of secondary amenorrhea . *Lancet* , 1 : 1154 - 1156, 1976.
- 10- McNatty, KP., Sawers, F., McNeilly, AS: A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human graafian follicle. *Nature* 250 : 653 - 655, 1974.
- 11- Besser, GM., Thorner, MO: Bromocriptine in the treatment of the hyperprolactinaemia - hypogonadism syndromes. *Postgrad. Med. J.* 52: Suppl 1 : 64 - 70, 1976.
- 12- Smithline, F., Sherman, L., Kolodny, HD: Prolactin and breast carcinoma. *New. Engl. J. Med.* 292: 784 - 792. 1975.
- 13- De Souze, I., Morgan, L., Lewis , UJ. et al : Growth - hormone dependence among human breast cancers. *Lancet* 2: 182 - 184, 1974.