

# مقایسه PCT پس از استفاده از بروموکریپتین واژینال و خوراکی در خانمهای مبتلا به هیپرپرولاکتینمی و ناباروری

سهیلا عارفی (M.D.)<sup>۱</sup>، نادر فلاح (M.S.)<sup>۲</sup>.

۱- استادیار، گروه غدد تولید مثل و جنینی‌شناسی، پژوهشکده ابن‌سینا، تهران، ایران.

۲- مربی، گروه آمار، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

## چکیده

هیپرپرولاکتینمی از دلایل شایع آمنوره و ناباروری می‌باشد. استفاده از بروموکریپتین واژینال در این بیماران مؤثر بوده و عوارض مصرف خوراکی را نشان نمی‌دهد. با توجه به محدودیت مطالعات موجود در این زمینه و احتمال اثر موضعی بروموکریپتین روی عملکرد اسپرم، در این آزمون بالینی و مقطعی، تعداد اسپرم متحرک، مندرج در نتایج PCT پس از مصرف بروموکریپتین واژینال در گروه مطالعه (۱۱ نفر)، با نتایج PCT پس از مصرف بروموکریپتین خوراکی در گروه کنترل (۱۵ نفر)، پس از برقراری سیکلهای قاعدگی مرتب و اطمینان از تخمک‌گذاری، بررسی و مقایسه شد. ۲۶ نفر از خانمهای مبتلا به هیپرپرولاکتینمی مراجعه‌کننده به درمانگاه با شکایت گالاکتوره، اختلال قاعدگی و ناباروری در طول ۶ ماه انتخاب و پس از حذف عوامل مخدوش‌کننده به طور تصادفی در دو گروه تقسیم شدند. مدت زمان لازم برای کاهش واضح پرولاکتین و برقراری سیکلهای اوولاتوری در دو گروه بررسی و پس از برقراری سیکلهای اوولاتوری، PCT در روزهای ۱۴-۱۳ سیکل و در حضور موکوس سرویکس مناسب، ۸-۱۲ ساعت پس از نزدیکی انجام گردید. نتایج در دو گروه با استفاده از تست Mann-Whitney U مقایسه و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میانگین زمان لازم برای برقراری سیکلهای اوولاتوری در گروه مورد مطالعه، ۵/۵ هفته و در گروه کنترل، ۵/۸ هفته بود که از نظر آماری تفاوت آماری معنی‌دار را نشان نداد ( $P > 0/05$ ). در گروه مورد مطالعه، پس از مصرف روزانه  $2/0\text{mg}$  بروموکریپتین واژینال بین ۱۱ تا  $20 (15/3 \pm 2/7)$  اسپرم متحرک در هر HPF در PCT مشاهده شد. همچنین در گروه کنترل بررسی نتایج PCT پس از مصرف روزانه  $2/0\text{mg}$  بروموکریپتین خوراکی، بین ۱۰ تا ۲۳ اسپرم متحرک در هر HPF مشاهده گردید. در مقایسه آماری گروه مطالعه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری از نظر تعداد اسپرم متحرک و تحرک اسپرم در دو گروه مشاهده نگردید ( $P > 0/05$ ). مطالعه حاضر این فرضیه را پیشنهاد می‌کند که استفاده از بروموکریپتین واژینال، روی بقا و تعداد اسپرم متحرک و نتایج PCT اثر محسوسی نداشته و می‌تواند در موارد هیپرپرولاکتینمی و ناباروری، بدون اختلال در عملکرد اسپرم و باروری بکار برده شود. به نظر می‌رسد انجام مطالعات وسیعتری برای اثبات این فرضیه و نهایتاً اثر استفاده از بروموکریپتین واژینال روی نتایج حاملگی در دو گروه ضروری است.

کل واژگان: هیپرپرولاکتینمی، بروموکریپتین، آزمون پس از نزدیکی، اسپرم متحرک و سیکلهای اوولاتوری.

آدرس مکاتبه: دکتر سهیلا عارفی، گروه غدد تولیدمثل و جنینی‌شناسی، پژوهشکده ابن‌سینا، اوین، صندوق پستی ۱۷۷-۱۹۸۳۵، تهران، ایران.

پست الکترونیک: soheilaarefi@yahoo.com

## مقدمه

هیپرپرولاکتینمی یکی از دلایل شایع آمنوره و ناباروری می‌باشد (۱) که با تغییر در پالسهای گنادوتروپین و اختلال در فیدبک مثبت استروژن روی ترشح هورمون لوتئینی (LH)<sup>۱</sup> اثر گذاشته و باعث عدم تخمک‌گذاری و متعاقب آن، ناباروری می‌شود (۲). افزایش پرولاکتین موجب بروز علائمی مانند آمنوره، اولیگومنوره، نارسائی فاز لوتئال، گالاکتوره و اختلالات فولیکولی می‌گردد (۳). اشکال در متابولیسم پرولاکتین، تومورهای هیپوفیزی مترشحه پرولاکتین<sup>۲</sup>، افزایش ایدئوپاتیک ترشح پرولاکتین و سندرم سلاتورسیکا<sup>۳</sup> ممکن است از علل ایجاد هیپرپرولاکتینمی باشد (۴). تخمدان پلی‌کیستیک (PCO)<sup>۴</sup> و هیپوتیروئیدیسم اولیه از مواردی هستند که می‌توانند به طور ثانویه باعث افزایش پرولاکتین شوند (۵). بروموکریپتین یکی از متداول‌ترین و مؤثرترین درمانها برای بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی بخصوص موارد میکروآدنوم می‌باشد. بروموکریپتین معمولاً به شکل خوراکی (به صورت قرص ۲/۵ میلی‌گرمی) تجویز می‌شود. عوارض بروموکریپتین، شامل تهوع، سردرد و احساس ضعف، هیپوتانسیون، گیجی، خستگی، احتقان بینی، استفراغ و کرامپ شکمی می‌باشد. این عوارض در ۷۰٪ از موارد اتفاق می‌افتد. ولی بر حسب آستانه تحمل بیمار، در ۱۰٪ موارد این عوارض باعث عدم ادامه درمان می‌شود (۶). در کمتر از ۱٪ موارد، علائم عصبی روانی مانند هالوسیناسیون<sup>۵</sup> رخ می‌دهد. مصرف بروموکریپتین به طریق واژینال، روشی عالی برای جلوگیری از این عوارض می‌باشد. در این روش ۲/۵ میلی‌گرم قرص بروموکریپتین به صورت واژینال، شبها استفاده می‌شود

که باعث برقراری سیلکهای تخمک‌گذاری<sup>۶</sup> و توقف گالاکتوره بدون بروز عوارض می‌گردد (۶). از طرفی به علت حذف مسیر متابولیسمی کبد<sup>۷</sup> و جذب کامل دارو، سطح آن برای مدت طولانی‌تری بالا مانده و نوسانات کمتری خواهد داشت (۸،۷). مؤثر بودن بروموکریپتین واژینال در درمان بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی نشان داده شده است (۹). احتمال اثر بروموکریپتین واژینال، روی عملکرد اسپرم و تقابل اسپرم و سرویکس مطرح شده است. در یک بررسی، انکوباسیون اسپرم با بروموکریپتین در محیط *in vitro* در غلظت‌های مختلف، اختلالی را در تعداد و حرکت پیشرونده اسپرم‌ها پس از ۱۸۰، ۶۰، ۳۰، ۱۵ دقیقه نشان نداده است (۱۰). در حالیکه در یک بررسی دیگر، با انکوباسیون نمونه‌های طبیعی اسپرم با بروموکریپتین در رقت‌های ۱mM، ۰/۱، ۰/۰۱، نشان داد که محیط حاوی ۱mM بروموکریپتین، باعث کاهش تحرک اسپرم به میزان ۳۱٪، کاهش سرعت اسپرم به میزان ۲۴٪ و کاهش حرکت سریع و پیشرونده اسپرم به میزان ۳۲٪ می‌شود (۱۱).

PCT<sup>۸</sup> یک روش مناسب برای بررسی عملکرد اسپرم و تقابل اسپرم و موکوس در شرایط *in vivo* است. PCT نه تنها تعداد، بلکه قابلیت بقاء و عملکرد اسپرم‌ها را در محیط سرویکس و واژن نیز نشان می‌دهد (۱۲). یک گزارش موردی<sup>۹</sup>، پس از بررسی نتایج PCT در دو مورد بیمار مبتلا به آمنوره به علت هیپرپرولاکتینمی و تحت درمان با بروموکریپتین واژینال، نشان داد که بروموکریپتین واژینال، اختلالی در تعداد و حرکت رفتار اسپرم ایجاد نمی‌کند (۸). این نتایج در گزارش دیگری نیز تأیید گردیده است (۱۳). در مورد اثر احتمالی حضور بروموکریپتین بر روی عملکرد اسپرم در محیط واژن و نتایج PCT، بررسی‌های معدودی در حد چند

- 1-Luteinizing hormone
- 2-Prolactinoma
- 3-Sella turcica syndrome
- 4-Poly Cystic Ovary
- 5-Hallucination

- 6-Ovulatory cycles
- 7-Bypass
- 8-Post Coital Test
- 9-Case report

۱- گروه مطالعه (۱۱ نفر) تحت درمان با بروموکریپتین واژینال (۲/۵ میلی‌گرم شبانه) با میانگین سنی  $27/9 \pm 2/8$  سال (طیف سنی ۲۴-۳۴) بودند.

۲- گروه کنترل (۱۵ نفر) تحت درمان با بروموکریپتین خوراکی با میانگین سنی  $28/2 \pm 2/7$  سال (طیف سنی ۲۴-۳۳) بودند. پرولاکتین ابتدا با مقدار  $2/0 \text{ mg}$  در روز شروع شد. سپس هر ۷-۳ روز تا زمان کاهش پرولاکتین برحسب تحمل بیمار مقدار دارو افزایش داده شد تا به  $5 \text{ mg}$  در روز رسید. مدت زمان لازم برای کاهش واضح پرولاکتین ( $\geq 20 \text{ ng/mL}$ ) و همچنین زمان لازم برای برقراری سیکل‌های منظم و اولاتوری در دو گروه بررسی شد. پس از برقراری سیکل‌های منظم و اطمینان از برقراری تخمک‌گذاری (با اندازه‌گیری پروژسترون میدلوتئال)، PCT در روز ۱۴-۱۳ سیکل در حضور موکوس مناسب سرویکس، ۱۲-۸ ساعت پس از نزدیکی، انجام و تعداد اسپرم متحرک در هر میدان میکروسکوپی HPF<sup>۵</sup> (بزرگنمایی ۴۰۰ میکروسکوپ) شمارش شد. موکوس سرویکس مناسب به صورت اسپین بارکیت<sup>۱</sup> ۱۰-۸ سانتی‌متر، آبکی و زیاد و بدون سلول تعریف گردید که نشان‌دهنده وقوع احتمالی تخمک‌گذاری می‌باشد. در صورت مناسب نبودن موکوس، PCT در سیکل بعد در زمان احتمالی تخمک‌گذاری در حضور موکوس با شرایط فوق تکرار شد. فاصله زمانی بین مصرف بروموکریپتین و زمان نزدیکی حدود ۳-۱ ساعت برآورد گردید. همچنین فاصله زمانی بین مصرف بروموکریپتین و تست PCT بین ۹-۱۵ ساعت محاسبه شد. نتایج در دو گروه با استفاده از تست Man Whitney U مقایسه و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

گزارش موردی انجام گرفته است که فاقد گروه کنترل بوده و ارزش آماری چندانی ندارد. در این بررسی، اثر بروموکریپتین واژینال روی تعداد و عملکرد اسپرم در نتایج PCT مورد بررسی قرار می‌گیرد.

## مواد و روشها

این مطالعه یک آزمون بالینی<sup>۱</sup> و مقطعی است که فرضیه اثر بروموکریپتین واژینال روی تعداد اسپرم متحرک در نتایج PCT را مورد بررسی قرار می‌دهد. جمعیت مورد مطالعه از خانم‌های ۲۰-۴۰ ساله مراجعه‌کننده به دو کلینیک خصوصی زنان به علت گالاکتوره، اختلال قاعدگی و ناباروری در طول ۶ ماه انتخاب شدند. معیار انتخاب، بالابودن پرولاکتین (مقادیر بیش از  $29 \text{ ng/ml}$  با روش الایزا<sup>۲</sup> و تأیید آن با روش RIA<sup>۳</sup>) و نداشتن بیماری زمینه‌ای بود. متغیرهای زمینه‌ای کمی و پیوسته، شامل سن بیماران و طول مدت ناباروری می‌باشد که در دو گروه بررسی و مقایسه همسان<sup>۴</sup> شد. متغیر مستقل مصرف بروموکریپتین واژینال و خوراکی و متغیر وابسته، مدت برقراری سیکل‌های اولاتوری، میزان کاهش پرولاکتین سرم پس از ۲ هفته و تعداد اسپرم متحرک در نتایج PCT بود. در بررسی اولیه برای رد ناباروری با علت مردانه، اسپرموگرام در کلیه زوجها انجام شد. متغیرهای مخدوش‌کننده مانند تومورهای هیپوفیز، نازائی با علت مردانه، هیپوتیروئیدیسم اولیه، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، از مطالعه حذف شدند. افراد تحت بررسی (۲۶ نفر) به صورت تصادفی در دو گروه زیر قرار گرفتند:

- 1-Clinical Trial
- 2-ELISA
- 3-Radio Immuno Assay
- 4-Match

5-High Power Field  
6-Spinnbarkeit

جدول ۱- مقایسه متغیرها و نتایج در دو گروه کنترل و مطالعه افراد مبتلا به هیپرپرولاکتینمی و ناباروری تحت درمان با بروموکریپتین خوراکی (کنترل) و واژینال (خوراکی)

متغیر	گروه کنترل M±SD	گروه مطالعه M±SD
سن (سال)	۲۸/۲±۲/۷	۲۷/۹±۲/۸
پرولاکتین سرم (ng/mL)	۵۸/۰۷±۲/۱۷	۶۰/۱۸±۱۰/۰۸
مدت نازایی (سال)	۲/۸±۱/۳	۳/۱±۱/۴
برقراری سیکلهای اولتوری (هفته)	۵/۸±۱/۰۶	۵/۵±۱/۰۵
کاهش سطح پرولاکتین سرم پس از دو هفته (%)	٪۷۲	٪۷۵
تعداد اسپرم متحرک (HPF) در PCT	۱۴/۲±۲/۸	۱۵/۳±۲/۷

### نتایج

متغیرهای زمینه‌ای و نتایج بررسی در جدول شماره ۱ آمده است. براساس جدول شماره ۱، میانگین پرولاکتین سرم در گروه کنترل  $58.07 \pm 2.17$  ng/mL و در گروه مطالعه  $60.18 \pm 10.08$  ng/mL می‌باشد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ( $P > 0.05$ ). همچنین مدت ناباروری در گروه مطالعه (تحت درمان با بروموکریپتین واژینال)  $3.1 \pm 1.4$  سال و در گروه کنترل (تحت درمان با بروموکریپتین خوراکی)،  $2.8 \pm 1.3$  سال بود که اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ ). زمان لازم برای برقراری سیکلهای منظم و اولتوری، در گروه مطالعه پس از مصرف بروموکریپتین واژینال، بین ۴-۸ هفته ( $5.5 \pm 1.06$ ) و در گروه کنترل، پس از مصرف بروموکریپتین خوراکی ۷-۴ هفته ( $5.8 \pm 1.06$ ) بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ ). ۱۴ روز پس از شروع درمان، پرولاکتین سرم به روش الیزا اندازه‌گیری شد. در گروه مطالعه، پس از مصرف بروموکریپتین واژینال ۷۵٪ (۶ نفر) کاهش واضح ( $\geq 20$  ng/mL) در سطح پرولاکتین نشان دادند. این میزان در گروه کنترل ۷۲٪ (۸ نفر) بود که تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ ).

۲۸ روز پس از شروع مصرف بروموکریپتین، کلیه بیماران تحت درمان، کاهش واضحی در پرولاکتین سرم از خود نشان دادند. کاهش پرولاکتین سرم تا حد طبیعی شدن در بیماران پیگیری شد. نتایج PCT در گروه مطالعه، پس از مصرف بروموکریپتین واژینال بین ۲۰-۱۱ ( $15.3 \pm 2.7$ ) اسپرم را در هر HPF نشان داد. همچنین نتایج PCT در گروه کنترل و پس از مصرف بروموکریپتین خوراکی، ۲۳-۱۰ ( $14.2 \pm 2.8$ ) اسپرم را در هر HPF نشان داد که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ ).

### بحث

بروموکریپتین داروی اصلی در درمان هیپرپرولاکتینمی است. این دارو آگونیست دوپامین بوده و با اثر در سطح هیپوفیز باعث مهار آزادسازی پرولاکتین از هیپوفیز قدامی می‌گردد. کاهش سطح پرولاکتین، منجر به ممانعت از ترشح شیر می‌شود. پس از مصرف خوراکی ۲۸٪ بروموکریپتین خوراکی جذب می‌شود؛ اما به علت متابولیسم دارو در اولین عبور از کبد، تنها ۶٪ از آن در گردش خون (۹۶-۹۰٪ متصل به آلبومین سرمی) باقی می‌ماند. Katz و همکارانش در بررسی خود، سطح سرمی بروموکریپتین و پرولاکتین را پس از

بگذارند. این فرضیه که بروموکریپتین به عنوان دارو و عامل موضعی، می‌تواند روی عملکرد اسپرمها اثر کند، در چند گزارش موردی مطرح شده است (۷، ۱۵). Ricci و همکارانش، دو مورد هیپرپرولاکتینمی را گزارش کردند که به علت عدم تحمل درمان خوراکی، تحت درمان با بروموکریپتین واژینال قرار گرفتند. دارو بخوبی تحمل شد و پرولاکتین سریعاً کاهش یافت. نتایج PCT در این دو بیمار مختل نگردید و یکی از بیماران پس از ۱۲ ماه حامله شد (۱۵).

Chenette و همکارانش نیز با انجام PCT در دو بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینمی به نتایج مشابهی در بررسی *in vitro* و *in vivo* دست یافتند (۱۱). جالب توجه آنکه Scommegna و همکاران نشان دادند که بروموکریپتین با کاهش اثر مهاری ماکروفاژ، روی حرکت اسپرم، دارای اثرات مثبتی روی عملکرد اسپرم است (۱۶). نتایج این آزمون بالینی، این فرضیه را مطرح می‌کند که بروموکریپتین واژینال روی عملکرد و تقابل اسپرم و موکوس سرویکس، اثر منفی نداشته و می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی بدون اختلال در باروری، به عنوان اولین قدم درمانی در نظر گرفته شود. در هر صورت برای اظهار نظر دقیق‌تر و اثبات این فرضیه، مطالعات وسیعتر در جمعیت‌های بزرگتر پیشنهاد می‌شود. علاوه بر این اثر نهایی مصرف بروموکریپتین واژینال بر روی نتایج حاملگی از موضوعاتی است که در مراحل بعدی باید مورد بررسی قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

در انتها از جناب آقای دکتر موسوی که در قسمت آنالیز نتایج مرا یاری نمودند تشکر می‌نمایم. همچنین از کلیه افرادی که در جمع‌آوری اطلاعات و سایر مراحل این مطالعه ما را یاری داده‌اند، سپاسگزاری می‌کنم.

مصرف خوراکی و واژینال مقایسه و نشان دادند ۶-۲ ساعت پس از مصرف خوراکی بروموکریپتین، سطح پرولاکتین سرم پائین‌تر و میزان بروموکریپتین سرم بالاتر از گروهی بود که بروموکریپتین واژینال مصرف کردند، در حالیکه، ۷ ساعت پس از مصرف خوراکی، سطح بروموکریپتین سرم پائینتر و پرولاکتین سرم بالاتر از گروه مصرف‌کننده بروموکریپتین از طریق واژینال می‌باشد. این مطالعه نشان داد که هرچند با مصرف بروموکریپتین واژینال، سطح پرولاکتین دیرتر کاهش می‌یابد، اما سطح سرمی آن برای مدت طولانی‌تری پائین می‌ماند (۷).

Robago و همکارانش نیز این نتایج را تأیید می‌کنند (۸). مطالعه حاضر نیز مؤثر بودن بروموکریپتین واژینال در کاهش پرولاکتین سرم و برقراری قاعدگیهای منظم را مطرح کرده است.

بر طبق مطالعات انجام شده، متوسط طول مدت مورد نیاز برای شروع مجدد دوره قاعدگی ۸-۶ هفته است (۱۴). Cuellar متوسط زمان لازم برای شروع سیکلهای مرتب را ۵/۷ هفته ذکر کرده است (۱۳). مطالعه ما نیز نتایج مشابهی را نشان داد. زمان لازم برای برقراری سیکلهای اوولاتوری پس از مصرف بروموکریپتین واژینال و خوراکی مشابه بوده و تفاوت معنی‌داری ندارد.

PCT تنها تست *in vivo* است که در آن اسپرم بطور مستقیم در موکوس سرویکس در مرحله پری‌اوولاتوری<sup>۱</sup> بررسی می‌شود. بر اساس این تست، زمانی نتایج طبیعی است که در HPF، بین ۲۰-۱۰ اسپرم دیده شود (۱۲). گرچه بعضی منابع، تعداد اسپرم بیشتر از ۲۰ را نشانه طبیعی بودن تست می‌دانند. این تست نه تنها تعداد، بلکه قابلیت زندگی و رفتار اسپرمها را نشان می‌دهد. بنابراین فاکتورهای مؤثر در تقابل اسپرم و تخمک می‌توانند روی نتایج این تست تأثیر

## References

- 1-Sclechte J., Sherman B., Halmi N., Van Bilder J., Chapler F.K., Dolan K., Granner D., Dueo T., Harris C. Prolactine secreting tumors. *Endocrin Rev.* 1980;1:295.
  - 2-Matzuaki, Azuma K., Irabara M., Yasui T., Aono T. Mechanisms of anovulation in hyperrolactinemic amenorrhoea determined by pulsatile gonadotropin releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril.* 1994;62:2254.
  - 3-Blackwell R.E. Diagnosis and treatment of hyper prolactinemic syndromes. *Fertil Steril.* 1985;43:5.
  - 4-Keye W.R., Chang J.R., Wilson C.B., Jaffe R.B. Prolactine secreting pituitary adenoma 3. Frequency and diagnosis of amenorrhea galactorehea. *JAMA.* 1980;244:1329.
  - 5-Pepperel R.J. Prolactine and reproduction. *Fertil Steril.* 1981;35:267.
  - 6-Ginsburg J., Hardiman P., Thomas M. Vaginal bromocriptine clinical biochemical effects. *Gynecol Endocrinol.* 1992;6(2):119-26.
  - 7-Katz E., Weiss B.E., Hassell A., Schran H.F., Adashi E.Y. Increased circulating levels of bromocriptine after vaginal compared with oral administration. *Fertil Steril.* 1991;55:882.
  - 8-Fletes Rabago V.M., Torres Farias S., Dominguez Jimenez A., Padilla Ruiz R. Alternative to bromocriptine (BEC) management in patients with prolactinoma and intolerance to oral (BEC). *Fertil Steril.* 1996;65(2):440-2.
  - 9-Motta T., de Vincentiis S., Marchini M., Colombo N., D'Albertyon A. Vaginal cabergoline in the treatment of hyperprolactinemic patients intolerant to oral dopaminergics. *Gyn Obs Mex.* 1991;59:283-8.
  - 10-Rojas F.J., Djannati E., Rojas I.M. The effect of bromocriptine on the motility of human spermatozoa and its capacity to penetrate the cervical mucus. *Fertil Steril.* 1991;55:48.
  - 11-Chenette P.E., Siegle M.S., Vermesh M., Kletzky O.A. Effect of bromocriptine on sperm function invitro and invivo. *Obs Gyn.* 1991; 77:935.
  - 12-Stanislavov R., Nalbanski B., Purevska M. The post coital test: Clinico-laboratory observation *Akush Ginekol (Sofia).* 1999;38(4)30-2.
  - 13-Cuellar F.G. Bromocriptine mesylate (Parlodel) in the management of amenorrhea/galactorrhea associated with hyper prolactinemia. *Obs Gyn.* 1980;55:278.
- ۱۴-لیون اسپیروف. رابرت اچ گلس. ناٹان جی کیس. آندوکرینولوژی زنان و ناباروری اسپیروف. ترجمه قاضی جهانی بهرام، مهاجرانی سمیرا، فدایی اکبر. گلبن، تهران، ۱۳۸۰.
- 15-Ricci G., Giolo E., Nucera G., Pozzobon C., De Seta F., Guaschino S. Pregnancy in hyperprolactinemic infertile women treated with vaginal bromocriptine: report of two cases and review of the literature. *Gyn Obs Invest.* 2001;51(4):266-70.
  - 16-Scommegna A., Ye S.H., Prins G.S. Bromocriptine reverses the inhibitory effect of macrophages on human sperm motility. *Fertil Steril.* 1994;61(2):331-5.