

# بررسی تأثیر بروموکریپتین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به

## کلومید

دکتر محمدابراهیم پارسا نژاد - دانشیار گروه زنان و مامائی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر سعید البرزی - دانشیار گروه زنان و مامائی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر شهره رستم‌صولت - متخصص زنان و مامائی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر الهام کوکی - رزیدنت زنان دانشگاه علوم پزشکی شیراز

## چکیده

شیوع ناباروری ۱۵-۱۰٪ می‌باشد (۱۱/۲٪ در شیراز). عدم تخمک‌گذاری حدود ۴۰٪ از موارد و بیشترین علت عدم تخمک‌گذاری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOD) می‌باشد. جهت تحریک تخمک‌گذاری، انتخاب اول درمان با کلومیفن سیترات (C.C) می‌باشد، اما حدود ۲۰٪ از بیماران به درمان با دوز حداکثر کلومیفن سیترات هم جواب نمی‌دهند. درمان با بروموکریپتین یکی از راههایی است که جهت تحریک تخمک‌گذاری در این بیماران توصیه شده است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر بروموکریپتین در آن گروه از بیماران PCOD مقاوم به کلومید است که سطح پرولاکتین (PRL) طبیعی دارند. در فاصله زمانی فروردین ۱۳۷۶ تا تیرماه ۱۳۷۸، ۴۳ خانم PCOD که مقاوم به کلومید بودند در واحد ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران تحت درمان با کلومید با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز، بین روزهای ۵ تا ۹ سیکل و همچنین بروموکریپتین ۲/۵ میلی‌گرم، دو بار در روز به مدت حداقل ۳ سیکل قرار گرفتند. آزمایش‌های هورمونی مشتمل بر FSH، LH، PRL، DHEA-So<sub>4</sub>، Testosterone و Progesterone و همچنین وضعیت کلینیکی بیمار قبل و بعد از درمان بررسی گردید. متعاقب درمان ۴۰٪ از بیماران قاعدگی منظم پیدا کردند و کاهش قابل ملاحظه‌ای در میزان پرولاکتین مشاهده گردید. PRL از ۲۶۹/۹ mIU/ml به ۱۷۴ mIU/ml ( $p < 0.001$ )، LH از ۱۷/۹ mIU/ml به ۱۱/۹ mIU/ml ( $p < 0.001$ ) و نسبت LH/FSH از ۲/۴ به ۱/۵ کاهش یافت. ۲۰٪ از این بیماران باردار شدند. نتایج معرف این واقعیت هستند که تأثیر درمانی مثبت بروموکریپتین حاصل اصلاح و برگرداندن اشکالات هورمونی ناشی از اختلال در محور هیپوتالاموس و هیپوفیز می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ناباروری، سندرم، تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومید، بروموکریپتین.

شیراز: صندوق پستی ۱۶۵۷-۷۱۳۴۴ تلفن: ۳۰۶۴۸۶ - ۰۷۱، فاکس: ۳۰۶۴۸۶-۰۷۱.

## مقدمه

شیوع ناباروری در حدود ۱۵-۱۰٪ است (۱). شانس حاملگی در هر سیکل برای یک زوج طبیعی ۲۵-۲۰٪ می باشد و سرانجام حدود ۹۵٪ از زوجها، پس از یکسال مقاربت بدون جلوگیری حامله می شوند (۲).

حدود ۴۰٪ از علل ناباروری در زنان را مشکلات تخمدانی تشکیل می دهد (۳). بیماری تخمدان پلی کیستیک (PCOD) شایعترین اختلال آندوکرینولوژیک و شایعترین علت ناباروری ناشی از عدم تخمک گذاری می باشد (۲). در شهر شیراز که مطالعه حاضر در آنجا انجام شده است، شیوع ناباروری حدود ۱۱/۲٪، بوده که علل تخمدانی ۴۵٪ از کل ناباروری با علت مؤنث و PCOD ۸۱/۵٪ از علل ناباروری بعلت مشکلات تخمدان را تشکیل می دهد (۴).

تعریف بالینی PCOD با چهار علامت (الیگومنوره تا آمنوره، ناباروری، هیرسوتیسم، چاقی) مشخص می شود، گرچه یافته های جدیدتر فقدان یک یا چند مورد از این علائم را نشان می دهند، ولی هنوز هم این تعریف با PCOD مطابقت دارد (۵). براساس تعریف جدید PCOD، معیارهای تشخیصی شامل هیپرآندروژنیسم و عدم تخمک گذاری مزمین همراه با رد علل ثانویه مثل نئوپلاسم، هیپرپرولاکتینمی، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال بالغین می باشد. افزایش نسبت LH/FSH همیشه وجود ندارد اما تغییرات کیستیک تخمدان معمولاً دیده می شود ولی برای تشخیص ضروری نمی باشد (۶). میزان پایه سرمی پرولاکتین (Basal Serum Prolactin Level) در ۳۰٪ بیماران مبتلا به PCOD بالا می باشد. این همراهی PCOD با هیپرپرولاکتینمی می تواند به علت یکی از مکانیسمهای زیر باشد: ۱- اختلال در نوروترانسسمیترهای مرکزی بخصوص ترانسسمیترهای دوپامینرژیک، ۲- افزایش فعالیت لاکتوتروفها بعلت

محیط استروئیدی غیرطبیعی، ۳- سندرم هیپرپرولاکتینمی پلی کیستیک (۷).

علاوه بر افزایش میزان پایه پرولاکتین در PCOD، بنظر می رسد که ذخیره پرولاکتین در هیپوفیز این بیماران نیز افزایش پیدا کرده باشد (۸).

بنظر می رسد که بیماران مبتلا به PCOD از کمبود نسبی دوپامین در هیپوتالاموس رنج می برند که این کمبود خود باعث هیپرپرولاکتینمی و تغییرات در ترشح GnRH می شود (۹، ۱۰). بر اساس همین کاهش نسبی دوپامین، جهت بیماران PCOD خصوصاً آنهائیکه به کلومید پاسخ نمی دهند از بروموکریپتین استفاده می شود (۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴). انتخاب اول درمان جهت بیماران PCOD کلومیفن سیترات (CC) می باشد که معمولاً ۸۰-۶۰٪ از این بیماران به این درمان پاسخ می دهند و ۲۰٪ مقاوم به درمان با CC هستند (۱). جهت بیماران مقاوم به CC، راههای درمانی زیادی پیشنهاد شده، که یکی از آنها تجویز بروموکریپتین همراه با CC می باشد (۳). تجویز بروموکریپتین به بیماران PCOD مقاوم به کلومید بر اساس یافته های قبل می باشد که معتقدند بروموکریپتین یک آگونیست دوپامین است و می تواند سطح پرولاکتین را در هیپوفیز پائین بیاورد و نهایتاً باعث تنظیم میزان LH گردد (۳۳). و این دارو حتی در موارد PCOD مقاوم به CC که نورموپرولاکتینمیک هستند، مؤثر واقع می شود (۴۰). در این مطالعه سعی گردید که تأثیر مثبت بروموکریپتین را بر روی تغییرات هورمونی و کلینیک بیماران PCOD مقاوم به CC و همچنین میزان وقوع تخمک گذاری و حاملگی را در این بیماران بررسی شود.

## مواد و روش اجرا

این بررسی بین فروردین ۱۳۷۶ تا تیرماه ۱۳۷۸، انجام شد. که ۴۳ بیمار مبتلا به PCOD که به درمان با CC مقاوم بودند، تحت درمان با بروموکریپتین و CC

## روش درمان

تمامی بیماران از روز پنجم سیکل قاعدگی به مدت ۵ روز کلومید را با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز دریافت کردند. برومکریپتین بصورت ممتد با دوز ۱/۲۵ میلی‌گرم در روز شروع می‌گردید، در صورتیکه دوز دارو توسط بیمار تحمل می‌گردید، دارو را هر ۵ روز ۲۵/۱ میلی‌گرم اضافه کرده، تا به دوز ۵ میلی‌گرم در روز برسایم. در طول درمان، در صورت تأخیر قاعدگی در بیمار، آزمایش  $\beta$ -hCG برای بیمار انجام می‌گرفت. در غیر اینصورت درمان را تا ۱۱ ماه ادامه می‌دادیم. برای هر سیکل مانیتورینگ فولیکول را در روزهای ۱۴، ۱۶ و ۱۸ سیکل انجام می‌گرفت، در صورتیکه علائم فولیکولوژنز خوب مشاهده می‌گردید (یک یا بیشتر فولیکول به اندازه‌های ۱۸ یا بیشتر می‌بود)، hCG را با دوز ۱۰۰۰۰ واحد تزریق می‌گردید. پس از ۱۱ ماه، درمان کامل شده به حساب آمد. و بیمار از این پروتکل خارج می‌شد، روش‌های آماری مورد استفاده در این مطالعه T-test و T-test Paired می‌باشد.

با توجه به توانایی در تشخیص وضعیت هورمونی و کلینیکی بیماران قبل و بعد از درمان با برومکریپتین، گذشت زمان یا عامل دیگری در روند بیماری تأثیرگذار نبود. با استفاده از روش «مطالعه مداخله‌ای از نوع کارآزمایی بالینی بدون کنترل بیرونی» از پلاسبو و گروه کنترل استفاده نکردیم و بیماران کنترل خودشان قبل و پس از درمان قرار گرفتند.

## نتایج

در طول درمان ۱۰ بیمار به دلایل مختلف، (عمدتاً عدم مراجعه مرتب) از مطالعه حذف شدند و مطالعه کامل، آزمایش‌های هورمونی و وقوع حاملگی بر روی ۳۳ بیمار انجام گرفت. ۷۹٪ از بیماران تحت مطالعه ناباروری اولیه و ۲۰/۹٪ ناباروری ثانویه داشتند. مدت

قرار گرفتند. این بیماران به کلینیک‌های ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شیراز ارجاع داده شده بودند. تشخیص PCOD بر اساس عدم تخمک گذاری مزمن، هیرسوتیسم، و وضعیت هورمونی خاص آن داده شده و شکایت اصلی این گروه بیماران، نازایی بود.

شکست درمان با کلومیفن را عدم تخمک گذاری پس از درمان با ۲۵۰ میلی‌گرم کلومید برای ۵ روز و سپس تجویز ۱۰۰۰۰ IU hCG، برای حداقل ۴ سیکل تعریف می‌کنیم (۳).

شرایط شرکت در مطالعه شامل: ۱- داشتن دو یا تعداد بیشتری از علائم کلینیکی PCOD (اختلال قاعدگی، چاقی، هیرسوتیسم، ناباروری، تغییرات هورمونی به نفع PCOD، یافته‌های سونوگرافیک و لاپاراسکوپی PCOD)، ۲- عدم وجود گالاکتوره، ۳- هیستروسالپینگوگرافی نرمال (HSG)، ۴- عدم پاسخ به درمان با کلومید، ۵- رادیوگرافی نرمال از مجمه، ۶- سطح پرولاکتین طبیعی. سن این افراد  $26/3 \pm 4/8$  سال (انحراف استاندارد  $\pm$  متوسط) و متوسط طول مدت ناباروری ۵ سال است. آزمایش‌های هورمونی قبل از درمان که در اوائل فاز فولیکولار انجام می‌گرفت، شامل FSH، LH، Prolactin، DHEA-S و Estradiol (E2) بود که به روش Radioimmuno assay (RIA) انجام می‌شد. جهت تعیین تأثیر این دارو به روی پارامترهای هورمونی و تغییرات کلینیکی مجدداً یکماه پس از درمان با برومکریپتین آزمایشات فوق انجام گرفت. اندازه‌گیری پروژسترون در وسط فاز لوتئال و بین روزهای ۱۸-۲۲ سیکل جهت آگاهی از تخمک گذاری، انجام می‌شد. مقادیر بالای ۳ ng/ml نشانه تخمک گذاری به حساب می‌آمد. کلیه بیماران HSG طبیعی داشتند و اسپرموگرام همسران آنان نیز طبیعی بود.

قابل ملاحظه‌ای بالا رفت بنحوی که در گروهی که حامله شدند، این مقدار  $3/1 \pm 13/3$  ng/ml و در گروه غیرحامله  $0/3 \pm 0/31$  ng/ml بود.

متوسط ناباروری در گروه یک ۵ سال و برای بیماران گروه دو ۶ سال بود.

وضعیت قاعدگی بیماران پس از درمان حتی در بیمارانی که با درمان حامله نشدند، تغییرات قابل ملاحظه‌ای نشان داد، حدود ۷/۷۲٪ از بیماران اولیگومنوریک بودند که متعاقب درمان، ۵۰٪ از این تعداد قاعدگی منظم پیدا کردند. بیماران مبتلا به آمنوره، در طول درمان بهبودی پیدا نکردند. وضعیت سیکل‌های قاعدگی بیماران قبل و پس از درمان در جدول شماره یک نشان داده شده است. در کل ۴۰٪ از بیماران قاعدگی منظم پیدا کردند.

فاکتورها	مقادیر متوسط سطح هورمونها قبل از درمان با برومکریپتین	مقادیر متوسط سطح هورمونها بعد از درمان با برومکریپتین	مقدار P
	X SD	x SD	
FSH	/ /	/ /	/
LH	/ /	/ /	< /
PRL	/ /	/ /	< /
DHEAS	/ /	/ /	< /
E2	/ /	/ /	< /
LH	/ /	/ /	< /
FSH	/ /	/ /	< /

جدول شماره ۲- تفاوت بین سطح متوسط هورمونها قبل و پس از درمان

تفاوت نسبت LH/FSH قبل و بعد از درمان و همچنین گروه حامله و گروهی که به درمان پاسخ نداده‌اند در نمودار شماره یک آمده است. با توجه به نمودار این تفاوت در گروه بیماران حامله بیشتر است.

نمودار شماره ۱ - نسبت LH/FSH قبل و پس از درمان در گروهی که حامله شده‌اند و گروهی که حامله نشده‌اند.



وضعیت سیکل قاعدگی	قبل از درمان	بعد از درمان
الیگو آمنوره	تعداد ۲۴ درصد ۷۲/۷٪	تعداد ۲۴ درصد ۵۰٪
آمنوره	تعداد ۲ درصد ۶/۶۰٪	تعداد ۲ درصد ۱۰۰٪
موارد دیگر	تعداد ۵ درصد ۱۵/۱٪	تعداد ۵ درصد ۴۲/۹٪
قاعدگی طبیعی	تعداد ۲ درصد ۶/۰۶٪	تعداد ۲ درصد ۵۷٪

جدول شماره ۱ - وضعیت قاعدگی قبل و بعد از درمان

تغییرات وضعیت هورمونی قبل و پس از درمان در جدول شماره ۲ آمده است. همانطوریکه ملاحظه می‌گردد سطح سرمی LH، PRL و DHEA-S04 پس از درمان بطور چشمگیری کاهش پیدا کرده ولی مقدار تغییر قابل ملاحظه‌ای نشان نمی‌دهد.

میزان پایه سطح پروژسترون (قبل از درمان) در تمام بیماران مورد مطالعه کمتر از  $0/3$  ng/ml بود. بعد از درمان، میزان پروژسترون در ۵۰٪ از کل بیماران بطور

در صورت عدم احتساب بیمارانی که درمان را ترک کرده‌اند، میزان حاملگی ۳/۳۰٪ می‌باشد.

تفاوت هورمونی قبل و پس از درمان در گروهی که حامله شدند و گروهی که شکست داشتند در جدول شماره ۳ آمده است.

مقدار P برای گروهی که حامله شدند	گروهی که حامله نشدند		مقدار P برای گروهی که حامله نشدند	گروهی که حامله شدند		هورمون مورد سنجش
	X	SD		X	SD	
۰/۸۴۰	-۰/۲	۲/۳	۰/۷۳۸	-۰/۱	۱/۵	δFSH
< ۰/۰۰۱	-۴/۴	۳/۷	< ۰/۰۰۱	-۹/۶	۳/۶	δLH
< ۰/۰۰۱	-۵۷/۷	۷۸/۳	۰/۰۰۲	-۸۳/۶	۵۶/۳	δPRL
< ۰/۰۰۱	۸۴/۳	۱۳۰/۶	۰/۰۰۵	۱۸۵/۸	۸۵/۳	δEd
۰/۰۶۴	-۵۳۰/۰	۷۸۰/۳	۰/۰۰۴	-۵۷۸/۴	۸۶۵/۱	δDHEAS

جدول شماره (۳): تفاوت هورمونی قبل و پس از درمان در گروه حامله شده و حامله نشده

### بحث:

بروموکریپتین یک اگونیست دوپامین است و نقش مهاری دوپامین در ترشح پرولاکتین از هیپوفیز را تقلید می‌کند. بروموکریپتین تخمک‌گذاری را در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی و عدم تخمک‌گذاری، با کاهش سطح سرمی پرولاکتین تحریک می‌کند.

همچنین بروموکریپتین در بعضی از بیماران مبتلا به عدم تخمک‌گذاری با سطح طبیعی پرولاکتین، تخمک‌گذاری را تحریک کند (۱۵).

گرچه کلومیفن سیترات هنوز خط اول درمان جهت تخمک‌گذاری در بیماران مبتلا به عدم تخمک‌گذاری با سطح نرمال پرولاکتین می‌باشد، ولی گزارشات زیادی در مورد تأثیر بروموکریپتین در خانمهای مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک وجود دارد که پرولاکتین نرمال داشته و به درمان با کلومیفن جواب نداده‌اند (۱۶، ۱۷، ۱۸).

تفاوت مقادیر هورمونهای LH, PRL, E2 بین دو گروه معنی دار بوده ( $p < ۰/۰۰۵$ ) و اثر بروموکریپتین بر روی این هورمونها قابل توجه است ولی اختلاف مقادیر هورمونهای DHEA-SO4 و FSH معنی دار نیست.

در مطالعه فوق، مانیتورینگ فولیکولی بوسیله سونوگرافی واژینال، در روز چهاردهم سیکل پس از درمان با بروموکریپتین انجام شد در حدود ۱۷ مورد (۵/۵۱٪) فولیکولوژنز خوب و ۱۶ مورد (۴۸/۵٪) فولیکولوژنز خوب نبود. مانیتورینگ فولیکول در روز ۱۸ سیکل نشان داد که هیچ بیماری فولیکول بالغ نداشت و با تکرار مانیتورینگ در روز ۲۲ و تنها یک مورد (۶/۲٪) فولیکول بالغ داشت. در کل ۵/۵۴٪ از بیماران پس از درمان فولیکول بالغ داشتند (در صورت عدم رشد فولیکولها تا روز ۱۴ سیکل، بعد از آن نیز رشد بیشتری نمی‌کرد).

در مطالعه، حدود ۴۰٪ از بیماران بهبودی در سیکلهای قاعدگی پیدا کردند، که این بهبودی می‌تواند در موارد زیادی نشانه تخمک‌گذاری باشد. تغییرات سیکل قاعدگی در مطالعه‌ای که توسط Polson DW (۱۶) انجام شد، ۳۰٪ گزارش شده که بالا نبودن میزان بهبودی در سیکل قاعدگی احتمالاً "بدلیل کم بودن تعداد بیماران مورد مطالعه ایشان است. البته در یک بررسی دیگر که توسط Spruce انجام شد (۱۲) بهبودی در سیکل قاعدگی در حدود ۵۵٪ بود که این تعداد از مطالعه ما بیشتر است. Tushiro Kobata در سال ۱۹۹۲ میزان بهبودی حدود ۵۷٪ را در سیکل‌های قاعدگی متعاقب درمان با بروموکریپتین گزارش کرد.

در بیماران این مطالعه ۱۶ نفر (۵۰٪) از بیماران تخمک‌گذاری کردند که در مقایسه با نتایج گزارش شده دیگر، بهتر است (۱۹).

با توجه به اینکه قبل از درمان کلیه بیماران عدم تخمک‌گذاری داشتند، میزان تخمک‌گذاری در این حد کاملاً "رضایت‌بخش است.

میزان حاملگی حاصل از این روش درمانی حدود ۳/۳۰٪ بود که برابر با گزارشات Koike است (۲۰، ۲۱).

میزان حاملگی در بیماران که هیپرپرولاکتینمی دارند و تحت این درمان قرار می‌گیرند بیشتر است (۱۵)، در عین حال این نکته را باید در نظر بگیریم که بهبود قابل ملاحظه‌ای از جهت حاملگی در بیماران نورموپرولاکتینمیک دیده شده است.

مسئله دیگر اختلاف میزان تخمک‌گذاری (۵۰٪) و حاملگی (۳۰/۳٪) می‌باشد. مسلماً "فاکتورهای دیگری مانند سندرم LUF (Luteinized Unruptured Follicle) می‌تواند عامل این اختلاف باشد ولی در سونوگرافی فقط بلوغ فولیکولها را در نظر گرفتیم، پاره‌شدن آنها و وجود مایع در کولدوساک خلفی مدنظر نبود، نمی‌توانیم قاطعانه مدعی این مکانیسم باشیم. البته مطالعات قبلی این موضوع را ثابت کرده‌اند (۱۸) ارتباط واضحی بین پائین

آمدن مقدار پرولاکتین و حاملگی وجود دارد. چنین نتیجه‌ای گویای این واقعیت است که هر چند سطح پرولاکتین در تمامی این بیماران طبیعی است، در عین حال پائین افتادن آن در ایجاد تخمک‌گذاری و حاملگی نقش مهمی دارد. Suginami و همکاران (۱۵، ۱۹) و Corenblum, Taylor (۲۲) مدعی هستند که بیماران که سطح پرولاکتین طبیعی دارند و به بروموکریپتین جواب می‌دهند، بعلت کاهش تون دوپامینرژیک (Dopaminergic) فعال‌تر (مؤثرتر) از کسانی دارند که به این درمان جواب نمی‌دهند.

کاهش در میزان LH و پائین افتادن نسبت LH/FSH که در مطالعه ما از نظر آماری معنی‌دار است. در مطالعات قبلی نیز به اثبات رسیده است (۲۳). کاهش در سطح سرمی LH تحت تأثیر بروموکریپتین می‌تواند بعلت تأثیر این دارو بر روی هیپوتالاموس و جبران کمبود دوپامین و در نتیجه اصلاح سیستم GnRH و ازدیاد تأثیر GnRH بر روی محور هیپوتالاموس هیپوفیز باشد. Frank, Suginami (۱۹، ۲۰). معتقد است که کاهش LH تحت تأثیر درمان با بروموکریپتین فقط در بیماران PCOD دیده می‌شود و این تأثیر در بیماران طبیعی دیده نشده است.

بنابراین توصیه می‌شود که در بیماران که PCOD هستند، سطح پرولاکتین طبیعی دارند و به کلومید جواب نداده‌اند، قبل از درمان با گونادوتروپین‌ها که معمولاً گران هستند و در حین درمان ممکنست دچار عوارضی مثل OHSS (Ovarian Hyperstimulation Syndrome) گردند، از این روش درمانی ارزان‌تر و دارای عوارض کمتر استفاده شود.

## References

1. Tielemans E, Burdorf A, velde ER: Occupationally related exposures and reduced semen quality : a case control study, *Fertil – Steril*. 1999;7 (4) : 690-696.
2. Kelestimur F, Unluhizarei K, Bayram-F : Metformin and PCOS, *Clin Endocrinol (OXF)*. 2000; 52(2): 244-246.
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG : *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility*. 1999; 6th ed, Williams and Willkins Co.
4. Parsanezhad ME, Alborzi S : Epidemiologic and etiologic aspects of infertility. *Yazd University of Medical Sciences Journal Specific issue on infertility*. 1998; PP: 58-64, Summer.
5. Mac Kenna TJ : Pathogenesis and Treatment of PCOS. 1998; *New England Journal med*, 318: 558-62 .
6. Hershlag A, Petterson CM : Endocrine disorder in *Novak's Gynecology 12th ed*. Williams & Wilkins CO. 1998; PP: 833-86 .
7. Kase NG , Lanfer N : An ovulation in Principle and practice of *Clinical gynecology 2nd ed* Churchill livingstone, Co. 1990; PP: 363-76.
8. Carmina E, Rostao F, Maggiore M, Prolactin secretion in PCOS, correlation with steroid Pattern. *Acta Endocrinol*. 1984; 105: 99.
9. Judd Sj, Rigg LA, Yen SSC: The effects of Ovariectomy and estrogen treatment on the dopamine inhibition of gonadotropin and prolactin release. *Journal clin Endocrinol Metab*. 1979; 49: 182.
10. Quigley ME, Rakoff SJ, Yen SSC: increased LH sensitivity to dopamine inhibition in PCOS, *Journal Clin Endocrinol Metab*. 1981; 52: 231.
11. Thorner MO, Besser GM, Jones A, Bromocriptine treatment of female infertility: Report of 13 pregnancies. *Br Med Journal*. 1975; 4: 694.
12. Spruce BA, Kendall-Taylor P, Dunlop W, The effect of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1984; 20: 281.
13. Seibel MM, Oskowitz S, Kamrava M, Bromocriptine response in normoprolactinemic Patients with Polycystic ovary disease. A Preliminary report. *Obstet Gynecol*. 1984;64: 213.
14. Wildt L, Hausler A, Marshall G, Frequency and amplitude of gonadotropin releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the Rhesus monkey. *Endocrinology*. 1981;109 : 376.
15. Devane G. W., Guzick D. S. : Bromocriptine therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea. *Fertility and sterility*. 1986; vol 46: No 6 : 1026-1031.
16. Bromocriptine treatment of women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 1987; 26: 197-203.
17. Seibel M. M, Oskowitz S, Kamrava m, Bromocriptine response in normoprolactinemic patients with polycystic ovary disease. *Obstetrics and Gynecology*. 1984; 64: 213-218.
18. Procile A, Gallardo E, Venegas E: Normoprolactinemic anovulation non responsive to clomiphene citrate, ovulation induction with bromocriptine. *Fertility and Sterility*. 1990; vol 53: No 1: 50-55.
19. Suginami H, Hamadak Y, Kuroda g, Ovulation induction with bromocriptine in normoprolactinemic anovulatory women: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1985; 62: 899-903.
20. Franks S, Adams J, Mason H, Polson D: Ovulatory disorders in women with PCOD *Clinics in OBS & GyN*. 1985; PP: 605-631.
21. Koike K, Aono T, Miyalke A, Tsutsumi H, Matsumoto K: Induction of Ovulation in patients with normoprolactinemic amenorrhea by combined therapy with bromocriptin and clomiphene. *Fertil – Steril*. 1981; 35 : 138.
22. Corenbulum B, Taylor PJ : A rationale for the use of bromocriptin in patients with amenorrhea and normoprolactinemia. *Fertil – Steril*. (1980); 34 : 239.
23. Falachi P, Rocco A, Del Pozo E.: Inhibitory Effect of Bromocriptine Treatment on Luteinizing Hormone Secretion in PCOS: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1986;62 (2): 348-51.
24. Tabbakh G, Loutfi I.A, Azab I, Bromocriptin in PCOD: A Controlled Clinical Trial: *Obstet & Gynecol*. 1988; 71(3) : 301-306.