

İMMATÜRE KOBAYDA SERUM GONADOTROPİNİ (PMS) İLE OLUŞTURULAN OVULASYONA KLORPROMAZİN VE PİMOZİDİN ETKİLERİ (x)

Uz. Ecz. Nur Banoğlu (xx)

Dr. Hasan Gacar (xxx)

Uz. Ecz. Nejat Gacar (xx)

Uz. Ecz. Yüksel Kesim (xx)

ÖZET :

24 günlük dişi kobaylara serum gonadotropini (PMS) uygulanarak ovulasyon oluşturuldu. Dopamin antagonistleri olan klorporamizin ve pimozyd verildiğinde ovulasyon oluşumunun inhibe olduğu görüldü. Buradan hareketle ovulasyonun otonomik regülasyonunda dopaminergic sistemin rolü olabileceği kanısına varıldı.

GİRİŞ ve AMAÇ :

Ovulasyonun oluşumunda nöroregülatörlerin rolü olabileceğine ilk kez 1947 yılında Sawyer dikkati çekerek, dişi tavşanda hipotalamusun elektriksel uyarımı ile oluşturulan ovulasyonda uyarımın hipotalamustan hipofize sinir lifleri ile değil, kimyasal maddeler aracılığı ile iletildiğini belirtmiştir. Daha sonra, 1959 da Sawyer ve arkadaşları pentobarbital, atropin, dibenamin uygulayarak sıçanda ovulasyonu bloke etmeyi başarmışlardır (1). Bu ilk verilerden sonraki yıllarda ovulasyonu uyan veya bloke eden çeşitli maddelerden hareketle hipotalamik salıverici faktörlerin salınımının regülasyonunda rol oynayan santral otonomik mekanizmalara açıklık getirilmeye çalışılmıştır.

Bein katekolamin depolarının rezepinle boşaltılması, katekolamin sentez inhibitörleri ve adrenerjik bloke ediciler ile ovulasyonun inhibe edilebilmesi, hipotalamusun elektriksel uyarımı ile ovulasyon oluşturulduğunda noradrenalin düzeyinin yükselmesi, hipotalamik salıverici faktörlerin ve özellikle luteinizan normon olmak üzere gonadoropinlerin salgılanmasında santral noradrenerjik sistemin etkinliğini kesinleştirmiştir (1,2,3,4,5,6,7).

x: VI. Ulusal Farmakoloji Kongresinde sunulmuştur. 14-17 Eylül, İzmir.

xx: Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı uzmanları.

xxx: Aynı bilim dalı başkanı ve profesörü.

Buna karşılık, asetikolinin folikülü stimulan hormon (FSH) salgısını artırdığını, in vivo uygulanan atropinin gonadotropin salınımını bloke ettiğini bildiren araştırmalara rastlanmaktadır (8,9). Son yıllarda, serotoninin ovulasyonu bloke edebilmesinden hareketle, ovulasyonda hipotalamik serotenerjik invervasyonun da rolü olduğu bildirilmektedir (4,10,11,12,13). Prostaglandinlerin ovulasyonda etkili olabileceği öngörüsü araştırılmaktadır (14).

Bazı araştırmacılar, söz konusu mekanizmaların varlığını kabul etmekte, bunların yanında ovulasyonun nipotalamiko-hipofizer regülasyonunda santral dopaminerjik invervasyonun da payı olduğunu ileri sürmektedirler (15,16,17,19,19). Klorpromazinin ovulasyonu bloke ettiğini 1964-1969 yılları arasında sıçanda yaptıkları çalışmalarla kanıtlayan Zarrow, Bindon, Ying gibi araştırmacılar, olayın mekanizmasını açıklamakta yetersiz kalmışlar, en geçerli yaklaşım olarak klorpromazinin adrenerjik bloke edici etkisini öne sürmüşlerdir (9,20,21). Günümüzde klorpromazinin başta antipsikotik etkisi olmak üzere birçok etkisinin mekanizması dopaminerjik sistem antagonisti olması ile açıklanmaktadır (22,23).

Çalışmamızda serum gonadotropini (PMS) uygulayarak ovulasyon oluşturduğumuz immatüre dişi kobaylarda klorpromazin ve beyinde dopaminerjik reseptörleri nonadrenerjik reseptörlere oranla daha selektif bir şekilde bloke eden bir dopamin antagonisti olan pimozidin ovulasyona etkisini ve buradan hareketle ovulasyonda dopaminerjik etkinliğin rolünü ve derecesini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, araştırma laboratuvarlarında, 1981 yılı Mart-Mayıs ayları arasında gerçekleştirildi. Bu amaçla ağırlıkları 104.1-173.2 gram arasında değişen 29 tane 24 günlük dişi kobay kullanıldı. Dişi yavruların doğdukları gün bir kabul edilerek, 24 güne kadar anne sütüne ilâveten sumi yem, çeşme suyu ve C vitamini içeriği zengin lahana pancar, ıspanak gibi yiyeceklerle beslendiler. Ortalama 10-12 saat karanlık, 14-12 saat aydınlık ışık periyodu doğal mevsim yarılları ile sağlandı.

Kobaylar 24. gün sabah saat 800 de ac karnına, Ohaus marka hayvan terazisinde tartıldıktan sonra ilk enjeksiyonlara başlandı.

Denekler şu şekilde gruplandı:

I. GRUP: İLAÇSIZ KONTROL GRUBU: Ağırlıkları 121-170 (142.41±4.98) gram arasında değişen on kobaydan oluştu. 24. gün serum gonadotropini (PMS) yerine sadece serum fizyolojik enjeksiyonu uygulandı.

II. GRUP: SERUM NONADROPİNİ (PMS) UYGULANAN GRUP: Ağırlıkları 135.8-171 (154.08±7.03) gram arasında değişen beş kobaydan oluştu. 24. gün 100 ünite PMS, 26. gün PMS e oranla 51. saatte serum fizyolojik enjeksiyonu uygulandı.

III. GRUP SERUM GANODOTROPİNİ VE KLORPROMAZİN UYGULANAN GRUP: Ağırlıkları 104.1-173.2 (133.77±7.20) gram arasında değişen sekiz kobayan oluştu. 24. gün 100 ünite PMS, 26. gün 2 mg klorpromazin injeksiyonu uygulandı.

IV. GRUP: SERUM GONADOTROPİNİ VE PİMOZİD UYGULANAN GRUP: Ağırlıkları 116-171 (134.10±8.02) gram arasında değişen altı kobaydan oluştu. III. grupta aynı işlemler uygulandı. Klorpromazin yerine 2.5 mg pimozid injekte edildi.

Tüm injeksiyonlar gluteal bölgeye deri altı yoluyla yapıldı. PMS ve klorpromazin serum fizyolojikte eritildi. Pimozid suda çözünmez, mineral asitlerde çözünür (24). Bu amaçla gerekli pimozid dozu 0.1 ml, 0.1 molar tartarik asidde çözülerek uygulandı.

Tüm gruplar PMS injeksiyonuna oranla 72. saatte yani 27. gün sabah saat 8:00 de cerrahi uygulamaya alındı. İşlem en geç saat 8:30 da tamamlandı. Eterle anesteziye edilen kobayların batin orta hattı açılarak, uterus, ovaryum ve tubalar kesilip çıkarıldılar. Bir süzgeç kâğıdı ile hafifçe kurularak fazla kan ve doku sıvısı alınmadan sonra Ainsworth marka hassas terazide tartılarak ovaryum ve uterus ağırlıkları belirlendi. Tuba uterinalar iki lam arası preparasyonla, ışık mikroskopunda 40, 100, 450 büyütmelemler altında incelendi. Ovum görülenlerde ovulasyon oluştuğu saptandı. Ovumlar sayılarak belirlendi. Sayma sırasında belirli bir büyüklük veya normalite saptaması yapılamadığından tüm ovumlar sayma kapsamına alındı.

Ovulasyon tanısında yanılmaya yer bırakmamak için over ve uterusun histolojik incelemesi yapıldı. Organlar % 10 luk formolde tesbit edilerek, hematoksiyen-eosin ile boyanarak incelendi.

Verilerin değerlendirilmesi varyans analizi metodu ile, muamele ortalamalarının farkına ait önem kontrolleri ise lsd ve stüdent t testi ile yapıldı. (25).

BULGULAR :

PMS injeksiyonundan cerrahi girişime kadar geçen üç gün süresince deneklerde iştah artışı görüldü. Dış genital organlarda gelişme, memelerde vaskularizasyon ve büyüme olduğu gözlemlendi.

Kontrol grubunda ovulasyon olmamasına karşılık 100 ünite PMS uygulanan grupta ovulasyon görüldü. Ortalama ovum sayısı 101.2 olarak saptandı ki bu durum kontrol grubuna oranla çok önemli bulundu ($p < 0.001$). Klorpromazin uygulanan sekiz deneklik gruptan dördünde ovulasyon görüldü, dördünde ovulasyon lokedi. Ovulasyon görülme oranı yüzde 50, sekiz denekteki ortalama ovum sayısı 2.12 (0-5); ovulasyon oluşan 4 denekteki ise 4.25 (3-5) olarak saptandı.

Tablo: 1- Grupların veri ortalamaları ve standart hataları

gruplar	ovum n sayısı	ovulasyon yüzdesi	ovaryum ağ.mg	uterus ağ.mg	deney başl. vücut ağ. g	
I. grup	10	0	5.55±0.66	89.01±2.83	142.41±4.98	
II. grup	5	101.2±12.1	%100	19.70±3.12	159.00±22.0	154.08±7.03
III. grup	8	2.1±0.83	% 50	23.18±2.44	153.50±13.2	133.77±7.20
IV. grup	6	0.16±0.16	% 16	20.00±0.57	148.91±9.7	134.10±8.02

Pimozid uygulanan gruptaki altı kobaydan sadece birinde ovulasyon oluştu. Bu denektteki ovum sayısı bir, tüm grup ortalaması ise 0.16 olarak satandı. Ovulasyon görülme oranı yüzde 14.4 oldu. Buradan anlaşılacağı gibi her iki ilaç da PMS nin ovulasyon yapıcı etkisini önleyerek, olayı önemli derecede inhibe etmişler ($p < 0.001$).

Gerek klorpromazin gerekse pimozid ovulasyonu bloke edemedikleri kobaylarda ovum sayısını PMS li gruba oranla önemli derecede azaltmışlardır ($P < 0.001$). PMS li grupta ovum sayısı 101.2 (70-123), buna karşılık klorporamizin uygulanan grubun ovulasyon oluşan dört bireyinde 4.25, pimozid uygulanan gruba ise bir tanedir.

PMS ovaryum ve uterus ağırlığını kontrol grubuna oranla önemli derecede artırmıştır ($P < 0.001$). Klorporomazin ve pimozid uygulanan grupların ovaryum ve uterus ağırlıkları kontrol grubuna oranla önemli derecede artmıştır ($P < 0.001$). Buna karşılık sadece PMS uygulanan gruba oranla klorporomazin ve pimozidli grupların ovaryum ağırlıklarında artma, uterus ağırlıklarında azalma olmuşsa da önemsiz derecededir.

Sonuç olarak klorporomazin ve pimozid immatüre dişi koayda PMS ile oluşturulan ovulasyonu inhibe etmektedir. Bu inhibisyonda pimozid, klorpromazine oranla daha etkili olmaktadır ($P < 0.05$).

TARTIŞMA :

Çalışmalarımızda 24 günlük immatüre dişi kobayda spontan ovulasyon olmadığı saptandı. Bu bulgumuzu Kalaycı ile Mills ve Reed'in çalışmaları da desteklemektedir (26,27,28). Bu kobaylara PMS uygulandığında ovulasyonu oluştuğu görüldü. İlk kez 1932 de Loeb yetişkin kobayların ön hipofizini günlük aşılama şeklinde uygulayarak immatüre kobayda ovulasyonu oluşturmayı başarmıştır (30). Daha sonra immatüre sıçanların gonadotropine en hassas deney hayvanı olduğunun belirlenmesi çalışmaların bu türde yoğunlaşmasına neden olmuştur.

Çalışmalarımızda PMS ile oluşturduğumuz ovulasyonun klorporomazin ile inhibe edildiğini gözledik. Zarrow ve Brown-Grant, PMS ile ovulasyon oluştur-

lan 30 günlük sıçan yavrularında klorpromazinin uygulama saatine göre değişen derecelerde inhibisyon ve blokaj yapabildiğini gösterdiler (20). İmmatüre sıçanlarda klorpromazin ile çalışmalar yapan muhtelif araştırmacılar PMS veya FSH verilmesi ile oluşan ovulasyonun bloke olmasına karşın dışardan HCG veya gonadoliberin verildiğinde veyahut elektriksel ve mekanik uyarılarla oluşturulan ovulasyonda klorpromazinin etkisiz veya çok az etkili olduğunu bildirmektedirler (9,30,31). Bhattacharya ve arkadaşları, maymunlarda intrakardiyak kateaterle klorpromazin ve haloperidol uygulamasının ovulasyon öncesi LH salgısının episodik yükselişini önlediğini bildirmekte, klorpromazinin dopaminerjik sinir blokajı yaparak LH salgılatıcı faktör salgısını engelleyerek LH dışarjını önlediğini açıkça vurgulamakla beraber noradrenerjik sinirlerin de olayda rolü olabileceğini belirtme gereksinimi duymaktadırlar. (32).

Çalışmalarımızda klorpromazine oranla nisbeten yeni ve güncel bir dopamin antagonisti olan pimozid ile ovulasyonu inhibe ettik. Pimozid santral dopaminerjik reseptörleri noradrenerjik reseptörlere oranla çok daha selektif bir şekilde bloke eder (23). Her iki ilacın da aynı etkiyi göstermesi ovulatuvar salgısının düzenlenişinde dopaminerjik inervasyonun rolü olduğunu göstermektedir.

Çeşitli yayınlar gonadotropin saliverilmesinin median preoptik area, median bazal hipotalamus ve regio arkuata tarafından regüle edildiğini ve bu bölgedeki sinirlerin genellikle dopaminerjik ve serotonerjik olduğunu bildirmektedirler (7,16,33,34,35,36), Gonadotropin saliverici faktörün eminensia mediada lokalize olduğu ve bu bölgedeki sinirlerin dopaminerjik olduğu belirlenmiştir (37,38). Tuberoinfundibular dopaminerjik nöronların östrojen reseptörleri içerdiği saptanmıştır (39). Bu reseptörlerin negatif feedback (ters başa tepki) olayında rol oynaması olasıdır.

Gallo, arkuat nükleusların elektriki stimülasyonunun sıçanlarda LH salgısına neden olduğunu, bu etkinin serotonerjik sinirler tarafından önlediğini, fakat dopaminerjik sistemin bu inhibisyonu engellediğini bildirerek, dopaminerjik etkinliğin serotonerjik kadar belirgin olmadığını, ancak dopaminin olaydaki rolü ve etki şeklini açıklamak için ileri düzeyde çalışmalara gereksinim olduğunu ileri sürmektedir (16).

Beck ve arkadaşları immatüre sıçanlarda dopaminerjik antagonistler verdiklerinde FSH düzeyinin etkilenmediğini buna karşılık LH'nin kontrollerin altına düştüğünü bildirmişlerdir (15). Advis ve arkadaşları, sıçanlarda pubertede hipotalamik nörepinefrin ve dopamin konsantrasyonunun östrusun muhtelif devrelerinde birinin tersine azalparktmakta olduğunu göstermişlerdir (40).

Bulgularımıza ve bizi destekleyen yukardaki yayınlara dayanarak klorpromazin ve pimozidin santral dopaminerjik reseptörleri bloke ederek LH salgılanmasını önlediğini iddia etmek mümkündür. Fakat bu arada aynı blokaj sonucu

ner iki ilacın da prolaktin salgısını artırdığını, prolaktinin ise spesifik bir gonadotropin antagonisti olduğunu hatırlatmakta yarar vardır (19, 41, 42,43).

Sonuç olarak şunu diyebiliriz ki biz iki antidopaminerjik ajanın, klorpromazin ve pimozidin ovulasyonu inhibe ettiğini saptadık. Etki mekanizması ile ilgili teori ve kanıtları tartışmaya çalıştık. Ovulasyonun santral regülasyonunda öngölen tüm diğer mekanizmaların etkinliğini kabul etmekle birlikte bu olayda santral dopaminerjik sınırların de rolü olabileceği kanısına vardık. Gittikçe yoğunlaşan çalışmaların konuya açıklık getireceğine inanıyoruz.

SUMMARY:
THE EFFECTS OF CHLORPROMAZINE AND PIMOZIDE ON PREGNANT MARE SERUM GONADOTROPIN (PMS) INDUCED OVULATION IN THE IMMATURE GUINEA-PIG

Ovulation was inhibited in pregnant mare serum-treated 24 day-old female immature guinea-pig by the dopaminergic blocking drugs chlorpromazine and pimozide. This results suggest that possible role of central dopaminergic system on otomotic regulation of ovulation.

KAYNAKLAR :

- 1- Everitt, J. W.: The timing of ovulation: (The sir Henry Dale Lecture for), 1977. J. Endorc. 75: 3 p-15 p, 1977.
- 2- Cramer, O. M., Barraclough, C. A.: The action of serotonin, norepinephrine and epinephrine on hipotalamic processes leading to adenohipyopyseal lutensising hormone release. Endocrinology. 103: 694-703, 1978.
- 3- Ferrando, G., Nalbandov, A. V.: Direct effect on the ovary of the adrenergic blocking drug dibenziline. Endocrinology, 85: 38-43, 1969.
- 4- Krigo, R. J., Sawyer, C. H.: Effect of intraventricular catecholamines on lutensising hormone release in ovariectomized-steroid primed rats. En Endocrinology, 99: 411-416, 1976.
- 5- Nicholson, G. et. al.: Lack of noradrenergic denervation of the hypothalamus and median preoptic area on the feedback regulation of gonadotropin secretion and the estrous cycle of the rat. Endocrinology, 103: 559-566, 1978.
- 6- Paton, M. D., el. at.: The role of the adrenergic ineration of the oviouct in the regulation of mammalian ovum transport. Pharm. Reviews, 29: 67-102, 1977.

- 7- Simpkins, J. W., et. al.: Blocade of steroid-induced luteinising hormone release by selective depletion of anterior hypothalamic norephinephrine activity. *Endocrinology*, 104: 506-509, 1979.
- 8- Simonovic, I., Motta, M., Martini, L.: Acetylcholine and the release of the follicle stimulating hormone-releasing factor. *Endocrinology*, 95: 1373-1379, 1974.
- 9- Ying, S. Y., Meyer, R. K.: Effect of steroids on neuropharmacologic blockade of ovulation on pregnant mare's serum (PMS)-primed immature rats. *Endocrinology*, 84: 1466-1475, 1969.
- 10- Gallo, R. V., Moberg, G. P.: Serotonin mediated inhibition of episodic luteinising hormone release during electrical stimulation of the arcuate nucleus in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 100: 945-951, 1977.
- 11- Herry, M., Leptante, E., Kordon, G.: Participation of serotonin in the phasic release of LH I. Evidence from pharmacological experiments. *Endocrinology*, 99: 496-503, 1976.
- 12- Herry, M., Leplante, E., Kordon, C.: Participation of serotonin in the phasic release of luteinising hormone, 11. Effects of lesions of serotonin containing pathway in the central nervous system, *Endocrinology*, 102: 1019-1025, 1978.
- 13- Meyer, D.: Hypothalamic and raphe serotonergic system in ovulation control. *Endocrinology*, 103: 1067-1074, 1978.
- 14- Sato, T. et. al.: Prostaglandin-induced ovarian acid deletion, *Endocrinology*, 95: 417-420, 1974.
- 15- Beck, W., Hancke, J. L., Wuttke, W.: Increased sensitivity of dopaminergic inhibition of luteinising hormone release in immature and castrated rats. *Endocrinology*, 102: 837-843, 1978.
- 16- Gallo, R. V.: The effect of blockade of dopamine receptors on the inhibition of episodic luteinizing hormone release during electrical stimulation of the arcuate nucleus in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 102: 1026-1035, 1978.
- 17- Kizer, J. S., et. al.: Absence of luteinising hormone-releasing hormone (LH-AH) from catecho-aminergic neurons. *Endocrinology*, 96: 523-525, 1975.
- 18- Kordon C., Glowinski, J.: Selective inhibition of superovulation by blockade of dopamine synthesis during the "critical period" in the immature rat. *Endocrinology*, 85: 924-941, 1969.

- 19- Ojeda, S. R., Harms, P. G., McCann, S. M.: Effect of blockade of dopaminergic receptors on prolactin and LH release: Median eminence and pituitary sites of sites of action. *Endocrinology*, 94: 1650-1657, 1974.
- 20- Zarrow, M. X., Brown-Grant, K.: Inhibition of ovulation in the gonadotropin-treated immature rat by chlorpromazine. *J. Endocrinology*, 30: 87-95, 1964.
- 21- Bindon, B.M.: The role of the pituitary gland in implantation in the mouse: Delay of implantation by hypophysectomy and neurodepressive drug, *J. J. Endor.* 43: 225-235, 1969.
- 22- Dökmeci, İ.: *Farmakoloji*, Diyarbakır Üniversitesi Basımevi, Diyarbakır, 1979, pp: 324-332.
- 23- Kayaalp, O.: *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Cilt: 2, ikinci baskı, Nüve Matbaası, Ankara, 1982.
- 24- Windholz, M.: *The merck index*, Merck Co. inh. Rahway, 968; 1976.
- 25- Sokal, R. R., Rohlf, F. J.: *Biometry*, W. H. Freeman and Co. San Francisco, 1969.
- 26- Kalaycı, Ş., Kobaylarda overlerin doğumdan ergin devreye kadarki morfolojik gelişimi, *Atatürk Üniv. Tıp Bül.* V: 4, Sayı: 15, 1972.
- 27- Kalaycı, Ş.: İmmatür dişi kobaylarda insan chorionic gonadotropininin (HCG) ovaryum gelişmesine etkisi. *Cilt: 15, sayı: 77, 1972*...
- 28- Mils, P. G., Reed, M.: The onset of first oestrus in the guinea-pig and the effects of gonadotrophins and oestradiol in the immature animal. *J. Endocr.* 50: 329-337, 1971.
- 29- Reed, M., Nounslow, W. F.: Induction of ovulation in the guinea-pig, *J. Endocr.* 49/ 203-211, 1971.
- 30- Zarrow, M. X., Clark, J. H.: Ovulation following vaginal stimulation in a spontaneous ovulator and its implications. *J. Endocr.* 40: 343-351, 1968.
- 31- Humphrey, R. R., et. al.: Induction of luteinising hormone (LH) release and ovulation in rats, hamster, and rabbits by synthetic luteinising hormone-releasing factor (LRF). *Endocrinology*, 92: 1515-1525, 1973.
- 32- Bhattacharya, N. A., Dierschke, T. Y.: The pharmacologic blockade of the cirrhoral mode of LH secretion in the ovariectomized Phebus monkey. *Endocrinology*. 90: 778-785, 1972.
- 33- Brown, G. M., Seeman, p., Lee, J.: Dopamine-neuroleptic receptors in basal hypothalamus and pituitary. *Endocrinology* 99: 1407-1410, 1976.

- 34- Plant, T. M., et. al.: The arcuat nucleus and the control of gonadotropin and prolactin secretion in the female rhesus monkey (*Macaca Mulatta*). *Endocr.* 102: 52-62, 1978.
- 25- Quinn, D. L.: Hypothalamic mechanism involved in the control of gonadotropic hormone secretion in the guinea-pig: Evidence of elevated brain thresholds to electrical stimulation in the medial preoptic-anterior hypothalamic region during "early" oestrus. *Endocrinology*: 87: 343-349, 1970.
- 36- Teresava, E., Sawyer, C.H.: Electrical and electrochemical stimulation of the hypothalamo-adenohypophyseal system with stainless steel electrodes. *Endocrinology*, 84: 918-925. 1969.
- 37- Cronin, M. J. Weiner, R. I.: Haloperidol (spiperone) binding to a putative dopamine receptors in sheep and steer pituitary and stalk median eminence. *Endocrinology*, 104: 307-312, 1979.
- 38- Zimmerman, E. A., Hsu, K. C., Ferin, M., Kozlowski, P. G.: Localization of gonadotropin-releasing hormone (Gn-RH) in the hypothalamus of the mouse by immunoperoxidase technique. *Endocrinology*, 95: 1-8, 1974.
- 39- Lieberman, M. E., Barnea, A. Bauminger, S., et. al.: LH effect on the pattern of the steroidogenesis in cultured granulosa follicles of the rat: Dependence on macromolecular synthesis. *Endocrinology*. 96: 1531-1542, 1975.
- 40- Advis, J. P., Simpkins, J. W., Chen, H. T., Meites, J.: Relation of biogenic amines to onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 103: 11, 1978.
- 41- Bartke, A. et. al.: Effects of experimentally induced chorionic hyperprolactinemia on testosterone and gonadotropin levels in male rats and mice. *Endocrinology*, 100: 182-185, 1977.
- 42- Lawson, D. M., Gala, R.R.: The influence of adrenergic, dopaminergic, cholinergic, and serotonergic drugs on plasma prolactin levels in ovariectomized estrogen-treated rats. *Endocrinology*, 96: 313-318, 1975.
- 43- Lawson, D. M., Gala, R.R.: The influence of pharmacological manipulation of serotonergic and dopaminergic mechanism on plasma prolactin in ovariectomized, estrogen-treated rats. *Endocrinology*, 102: 973-981, 1978.