

## Bromokriptin ve GnRH'nın laktasyondaki ratlarda serum prolaktin ve LH konsantrasyonları üzerine etkisi

Mustafa KAYMAZ

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Özet:** Sunulan çalışmanın amacı, laktasyon sürecindeki ratlarda GnRH ve bromokriptin uygulamalarının serum LH ve PRL düzeylerine etkisini araştırmaktır. Çalışmada materyal olarak postpartum 6-11. günler arasında bulunan 28 Sprague-Dawley ırkı rat (n=28) kullanıldı. Ratlar her grupta 7 anne bulunan (n=7) 4 gruba ayrıldı. Grup I (n=7) kontrol grubu olarak ayrıldı ve intravenöz yolla serum fizyolojik uygulandı. Grup II'de bulunan ratlara (n=7), 25 ng GnRH, Grup III'e (n=7) 500 µg bromokriptin ve Grup IV'e (n=7) aynı dozlarda GnRH + bromokriptin intravenöz yolla uygulandı. Yavrularından 6 saat süre ile ayrı tutulan annelerin A. carotis communis'lerine kanül yerleştirildi ve bu yolla emzirme öncesi 10. dakikada ve hemen sonrasında kan alındı. İlaç uygulamalarını izleyen 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda kan alınmaya devam edildi. Serum PRL ve LH ölçümleri EIA yöntemine göre yapıldı. Kontrol grubunca emzirme esnasında serum PRL konsantrasyonu 58.7±9.7 µg/l ile 63.7±13.2 µg/l arasında değişkenlik gösterdi. On beşinci dakikada PRL'nin 692.3±67.1µg/l seviyesine çıktığı gözlemlendi. Serum LH konsantrasyonu ise emzirme süresince 18.4±3.1 µg/l ile 23.6±4.2 µg/l seviyeleri arasında seyretti ve emzirmeyi izleyen dönemde (15. dakika) 6.1±0.9 µg/l'den 60. dakikada 4.8±0.6 µg/l seviyesine indi. GnRH uygulamasının (Grup II) PRL konsantrasyonu üzerindeki etkisi oldukça belirgin ve önemli oranda bulundu. Serum LH konsantrasyonunun uygulama öncesi 22.5±3.9 µg/l olan seviyesi 15., 30. ve 45. dakikalarda artarak sırasıyla 33.7±2.5 µg/l, 40.1±4.3µg/l, 51.4±4.9 µg/l'ye çıktı ve 60. dakikada 38.9±7.2 µg/l'ye düşüş gösterdi. Bromokriptin uygulaması (Grup III) prolaktin salınımını uygulama anında 48.5±3.6µg/l'den 60. dakikada 13.4±4.3 µg/l'ye düşürdü. Aynı şekilde, LH salınımında da düşüş saptandı. GnRH+bromokriptin (Grup IV) PRL konsantrasyonunu 0. dakikada 52.9±7.1µg/l'den 15. dakikada 23.1±1.6 µg/l'ye 45. dakikada 13.5±5.2µg/l'ye düşürürken, serum LH konsantrasyonunda da belirgin bir artışa neden oldu. Sonuç olarak, emme stimulusu ve PRL'nin laktasyon sürecinde gonadotropin salınımını baskıladığı, bromokriptin'in tek başına veya GnRH ile birlikte kombine uygulamaları sonucunda serum PRL konsantrasyonunun azaldığı, dolayısı ile bu etkinin ratlarda galaktopoezisin sonlandırılmasında kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Dopamin, gonadotropinler, laktasyon

### The effects of bromocryptine and GnRH on serum prolactin and LH concentrations in lactating rats

**Summary:** The aim of the study to detect the effectiveness of exogenous GnRH and bromocryptine administration during the nursing period on serum prolactin and luteinizing hormone concentrations. Twenty-eight Sprague-Dawley rats being in postpartal 6-11 days were used as materials. Rats were divided into 4 groups each contained 7 mothers. Seven rats which were in control group (Group I) only have received saline solution via intravenously. 25 ng gonadorelin (Ovarelin®, DIF) to Group II (n=7), 500 µg bromocryptine (Parlodel®, Sandoz) to Group III (n=7) and GnRH+bromocryptine to rats in Group IV (n=7) were applied via intravenously. Mothers separated from their pups for 6 hours and at the end of this period, the pups have been come together with their mothers for them to suck for 10 minutes and separated again. Blood samples were collected at the beginning of nursing (-10-min) and 10 minutes after (0-min). Immediately the second sample were collected drugs were injected. Blood was withdrawn through the cannula at 15, 30, 45 and 60 min after all the pups had separated. PRL and LH concentrations were measured by EIA method. In control group (Group I), PRL concentration was fluctuating between 58.7±9.7 µg/l - 63.7±13.2µg/l at -10-min and 0-min, respectively. It was observed that PRL rose sharply to 692.3±67.1µg/l at 15 min. During the nursing period LH concentration was between 18.4±3.1µg/l - 23.6±4.2µg/l. LH levels were 6.1±0.9µg/l at 15-min and remained suppression throughout the 60-min (4.8±0.6µg/l). In Group II, GnRH has clearly stimulated the increase of PRL release. LH concentration was 22.5±3.9µg/l during the nursing period. After the injection of GnRH, LH levels was elevated at 15, 30 and 45 minutes to 33.7±2.5µg/l, 40.1±4.3µg/l and 51.4±4.9µg/l, respectively and slight decrease shown at 60-min to 38.9±7.2µg/l. Bromocryptine (Group III) induced a prompt suppression of PRL from 48.5±3.6µg/l at the injection time to 13.4±4.3µg/l at 60-min. LH release was similarly decrease in response to bromocryptine. Combined bromocryptine and GnRH treatment (Group IV) suppressed the PRL rise from 52.9±7.1µg/l at 0-min to 23.1±1.6µg/l at 15-min and 13.5±5.2µg/l at 45-min, respectively. However, LH concentration was clearly elevated in this group. As a consequent, it has been established that prolactin and suckling stimulation inhibit gonadotrophin secretion during lactation period and administration of the bromocryptine alone or combined with GnRH may terminate the galactopoeisis in the rats, as a result of decreased prolactin levels.

Key words: Dopamin, gonadotrophins, lactation

## Giriş

Birçok memelide, postpartum laktasyon döneminde ovaryum aktivitesinin baskılanması, hiperprolaktinemi ve bununla birlikte emme uyarısının gonadotropin seviyesinde meydana getirdiği gerileme nedeniyle olmaktadır (4,7,17,19,20). Deneysel olarak uyarılan hiperprolaktinemilerde (1,11,19) veya eksojen PRL uygulamalarından sonra gonadotropin seviyeleri baskılanabilmektedir. Bunun nedeni, hipofizin GnRH'ya karşı azalan cevabından kaynaklanmaktadır. Bu da, PRL'nin hipofiz gonadotropin üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. Hiperprolaktinematik durumlarda ve laktasyon sırasında hipotalamusun düşük miktarda GnRH salgılamasından dolayı, hipofizde GnRH'ya karşı oluşan reseptörlerde yetersiz cevap meydana gelecek ve LH dalga sıklığında bir azalma görülecektir (5,16,19). Laktasyon sırasında yüksek orandaki prolaktin konsantrasyonu gibi bazı faktörler tuberoinfundibular dopamin nöronlarında artışa neden olmakta ve GnRH regülasyonunda etkili rolü olan dopamin gibi nörotransmitterlerin salınımı uyarılarak hipotalamustan GnRH'nın salınımını baskılamaktadır (3,20,25).

Hipotalamusun tuberoinfundibular nöronlarından salınan dopaminin prolaktin salınımını inhibe edici bir faktör olduğu doğrulanmıştır (2,4,6,15,20).

Hiperprolaktinematik durumlarda, prolaktinin yüksek seviyesine bağlı olarak tubuloinfundibular dopamin nöronlarında artış söz konusu olmaktadır (26). Bunun yanında, daha önceki dönemlerde yapılan araştırmalarda (9,15,18,20) bu nöronların prolaktin karşısında azalan aktivitesi veya duyarsızlığı, prolaktin ve dopamin arasında basit bir negatif ilişkinin varlığına bir kanıt olmasa da artan dopaminerjik aktivite yüksek prolaktin konsantrasyonu söz konusu olduğu durumlarda LH'nin supresyonundan sorumlu değildir.

Emzirme sırasında PRL'deki süratli yükselme, hipotalamik dopaminin baskılanmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, bu olgu muhtemelen PRL sekresyonunda potansiyel stimulatör olan endojen opioid peptidler ve tirotropin salıverici hormon (TRH) gibi prolaktin salıverici faktörlerin (PRF) salınımındaki artıştan da kaynaklanmaktadır (8,23). Bu faktörler, ayrıca gonadotropik hormon salınımının inhibitörleridirler. Prolaktin ve gonadotropin sekresyonu üzerindeki bu etkiler bir opioid reseptör antagonisti olan naloxon tarafından bloke edilir (13,21). Buna ilave olarak, naloxon yalnız başına prolaktini baskılamak, gonadotropin sekresyonunu da artırmaktadır (12,24).

Emme stimulusu gibi bazı potansiyel uyarıların beyinden opiyatların salınımını artırabildiği düşünülmüştür. Bu tip artışlar laktasyonda karakteristik olan yüksek prolaktin ve düşük gonadotropin seviyelerini açıklamaktadır (10,21). Araştırmalar, dişi ratlarda emzirme sırasında endojen opiyatların prolaktini kontrol altında tuttuğunu (PRL'in naloxon tarafından baskılanması) ve muhtemelen

beyin opiyatlarının emme stimulusu yolu ile arttığı ortaya koymuşlardır (14,27).

Bu çalışma, dopamin ve endojen opioidlerin laktasyon sırasında (emziren ratlarda) PRL ve gonadotropin sekresyonu üzerindeki ilişkinin varlığını ortaya koymak amacıyla bir dopamin reseptör agonisti olan bromokriptin'in serum PRL ve LH seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmak üzere yapılmıştır. Endojen opioidlerin gonadotropin sekresyonu üzerinde GnRH yolu ile oluşturması muhtemel etkisi, eksojen GnRH'nın bromokriptin ile birlikte kullanılmasıyla araştırılmıştır.

## Materyal ve Metot

Araştırma, 28 adet 250-300 gr vücut ağırlığındaki Sprague-Dawley ırkı ratlarda postpartum 6-11. günler arasında yapıldı. Ratlar, uygun nem ve oda sıcaklığında ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ) ve 14 saat aydınlık, 10 saat karanlık (sabah 6:30'da ışık yanacak şekilde) ortamında bırakıldı. Ratlar standart pelet yem ve musluk suyu ile beslendi. Doğum sonrası 4. günde tüm annelerin A. carotis communis'lerine, daha sonra ilaç uygulaması ve kan toplanması için gerekli olan kanül yerleştirildi. Kanüller günlük olarak içerisinde 250 IU heparin içeren serum fizyolojik (SF) ile yıkandı. Kanül uygulaması sonrasında, çalışma süresince hayvanlar stres ortamından uzak, ses almayan odalara yerleştirildi.

Gruplar her birinde 7 adet rat olacak şekilde 4'e bölündü. Birinci grup kontrol grubu olarak ayrıldı ( $n=7$ ) ve ilaç uygulama sürelerinde sadece serum fizyolojik enjekte edildi. Grup II'yi oluşturan ratlara ( $n=7$ ) 25 ng dozunda GnRH (Gonadorelin, Ovarelin®, DIF), enjekte edildi. Grup III'deki ratlara ( $n=7$ ) 500  $\mu\text{g}$  (1 mg/ml) dozunda bromokriptin (Parlodol®, Sandoz) enjekte edildi. Kombinasyon olarak bromokriptin (500  $\mu\text{g}$ ) ve GnRH (25 ng) kullanılan ratlar ( $n=7$ ) Grup IV'ü oluşturdu.

Altı saat süreyle yavrularından ayrı tutulan annelerden kan alındı. On dakikalık emzirme süresinin bitiminde, emzirmenin LH ve PRL hormonları üzerine etkilerini araştırmak üzere ikinci kan örnekleri alındı ve hemen ardından ilaç uygulamasına geçildi. İlaç uygulamasını izleyen 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda her anneden kan örnekleri toplandı. Yavruların anneden uzaklaştırıldığı an 0. dakika olarak tanımlandı. Her kan alınımından sonra kanüle 0.5 ml serum fizyolojik (SF)+heparin uygulandı. Uygulamaların sonunda anneden alınan kan SF ile kompanze edildi ve kanüller uzaklaştırıldı. İlaçlar 0.5 ml volümde daha önceden yerleştirilen kanülden uygulandı. Kan örnekleri oda ısısında 1 saat bekledikten sonra, santrifüje edilerek serumları ayrıldı ve laboratuvara gönderilmek üzere  $-20^\circ\text{C}$ 'de saklandı.

Prolaktin ve LH konsantrasyonları EIA (Enzyme Immuno Assay) yöntemiyle Sirinathsinghji ve Martini (20)'nin belirttiği şekilde yapıldı.

İstatistiksel analizler student t-test yöntemine göre değerlendirildi.

## Bulgular

### Grup I (Kontrol)

Serum PRL konsantrasyonu, sadece serum fizyolojik uygulanan bu grupta, yavruların anneden uzaklaştırıldığı anda (0. dakika)  $63.7 \pm 13.2$   $\mu\text{g/l}$ 'den izleyen 15. dakikada  $692.3 \pm 67.1$   $\mu\text{g/l}$ 'ye yükseldi. Otuzuncu, 45. ve 60. dakikalarda elde edilen sonuçlara göre serum PRL konsantrasyonunun yüksek değerini bu süreçte koruduğu tespit edildi (Tablo 1). Serum LH seviyesi ise, yavruların anneden uzaklaştırıldığı anda (0. dakika)  $23.6 \pm 4.2$   $\mu\text{g/l}$  iken, 15. dakikada  $6.1 \pm 0.9$   $\mu\text{g/l}$ 'ye düştü. LH salınımında meydana gelen bu baskılanmanın emzirmeyi izleyen 30., 45. ve 60. dakikalarda da devam ettiği görüldü (Tablo 1). Kontrol grubunda PRL ve LH konsantrasyonundaki değişiklikler toplu olarak sunulmuştur (Şekil 1).

### Grup II

Yirmi beş ng dozundaki GnRH uygulaması serum LH konsantrasyonunu  $22.5 \pm 3.9$   $\mu\text{g/l}$ 'den 45. dakikada en yüksek seviyesi olan  $51.4 \pm 4.9$   $\mu\text{g/l}$ 'ye yükselttiği görüldü (Tablo 1). On beşinci, 30., 45. ve 60. dakikalarda serum LH konsantrasyonunda meydana gelen artışın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sırasıyla ( $p < 0.01$ ), ( $p < 0.001$ ), ( $p < 0.001$ ) ve ( $p < 0.01$ ) oranında önemli olduğu

tespit edildi. Serum LH seviyesinde GnRH uygulaması sonrasında meydana gelen artış Şekil 2'de izlenmektedir.

Serum PRL konsantrasyonu 0. dakikada  $58.3 \pm 7.6$   $\mu\text{g/l}$  iken 30. dakikada  $634.7 \pm 13.6$   $\mu\text{g/l}$ 'ye yükselmiş ve bu seviyesini 60. dakikada da korumuştur (Tablo 1, Şekil 2).

### Grup III

Emme süresinin sonunda  $48.5 \pm 3.6$   $\mu\text{g/l}$  düzeyinde olduğu belirlenen PRL'nin 500  $\mu\text{g}$  bromokriptin uygulamasını izleyen 15. dakikada  $19.2 \pm 3.1$   $\mu\text{g/l}$  seviyesine gerilediği belirlendi. Uygulamayı izleyen 30., 45. ve 60. dakikalarda elde edilen değerlere göre (Tablo 1) PRL konsantrasyonunun 60 dakikalık süreçte baskı altında kaldığı (Şekil 3) ve bu düşüşün kontrol grubu verileriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir oranda ( $p < 0.001$ ) farklı olduğu tespit edildi.

Serum LH konsantrasyonundaki baskılanma kontrol grubundaki değerlere paralellik gösterdi. LH hormonu uygulamadan hemen önce  $20.1 \pm 3.3$   $\mu\text{g/l}$  değerinde bulundu. On beşinci dakikada  $4.7 \pm 1.3$   $\mu\text{g/l}$ 'ye düştüğü ve 60. dakikada bu değerini koruduğu ( $4.2 \pm 1.7$   $\mu\text{g/l}$ ) tespit edildi (Tablo 1, Şekil 3).

Tablo 1. Gruplara göre prolaktin ve LH konsantrasyonundaki değişiklikler.

Table 1. Changes in prolactin and LH concentrations according to groups.

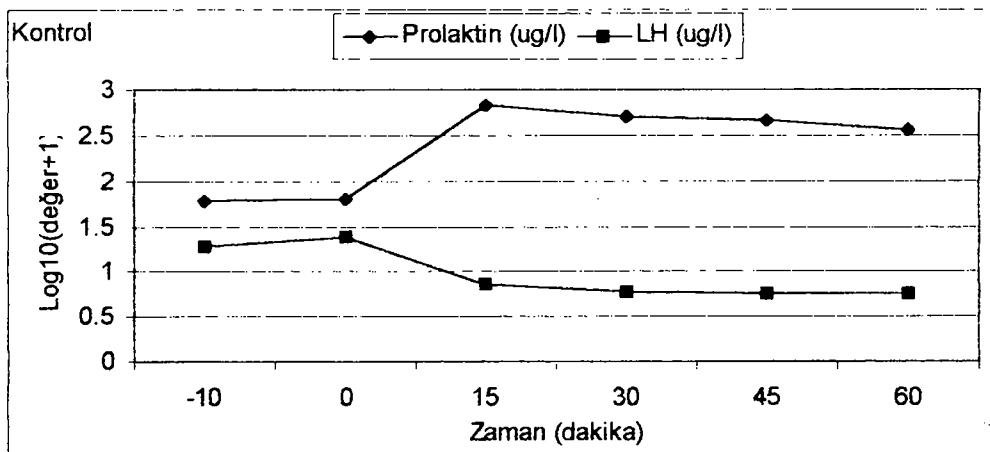
Gruplar	Prolaktin (ng/l)						LH (ng/l)					
	-10	0	15	30	45	60	-15	0	15	30	45	60
Grup I (Kontrol)	58.7±9.7	63.7±13.2	692.3±67.1 <sup>a</sup>	519.4±21.3 <sup>b</sup>	471.5±17.9 <sup>c</sup>	366.2±35.3 <sup>d</sup>	18.4±3.1	23.6±4.2	6.1±0.9 <sup>a</sup>	4.9±0.7 <sup>b</sup>	4.7±1.1 <sup>c</sup>	4.8±0.6 <sup>d</sup>
Grup II (GnRH)	51.4±11.3	58.3±7.6	537.2±15.4	634.7±13.6	518.5±17.7	453.8±11.2	17.4±2.3	22.5±3.9	33.7±2.5 <sup>e</sup>	40.1±4.3 <sup>f</sup>	51.4±4.9 <sup>g</sup>	38.9±7.2 <sup>h</sup>
Grup III (BRC)	50.7±4.2	48.5±3.6	19.2±3.1 <sup>c</sup>	16.9±6.4 <sup>f</sup>	15.3±5.5 <sup>g</sup>	13.4±4.3 <sup>h</sup>	18.6±6.1	20.1±3.3	4.7±1.3 <sup>i</sup>	4.1±2.0 <sup>j</sup>	4.2±1.4 <sup>k</sup>	4.2±1.7 <sup>k</sup>
Grup IV (GnRH + BRC)	53.6±9.4	52.9±7.1	23.1±1.6 <sup>a</sup>	19.4±3.5 <sup>d</sup>	13.5±5.2 <sup>e</sup>	28.4±4.8 <sup>k</sup>	19.4±2.5	21.6±4.9	50.5±7.8 <sup>i</sup>	56.6±4.1 <sup>m</sup>	63.5±3.1 <sup>n</sup>	43.8±5.2 <sup>o</sup>

a:b  $p < 0.001$ , b:f  $p < 0.001$ , c:g  $p < 0.001$ , d:h  $p < 0.001$

a:i  $p < 0.001$ , b:i  $p < 0.001$ , c:j  $p < 0.001$ , d:k  $p < 0.001$

a:l  $p < 0.01$ , b:m  $p < 0.001$ , c:n  $p < 0.001$ , d:o  $p < 0.01$

i:l  $p < 0.01$ , i:m  $p < 0.001$ , j:n  $p < 0.01$ , k:o  $p < 0.01$



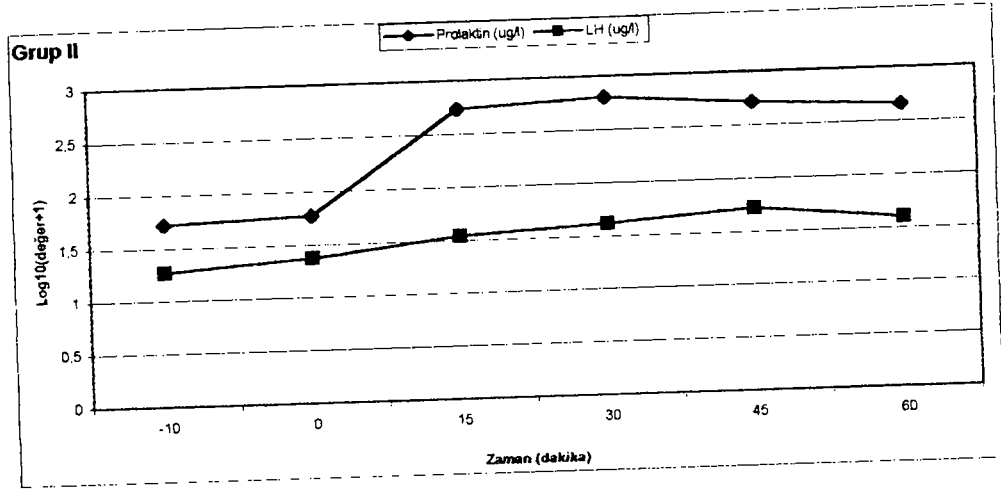
Şekil 1. Kontrol grubunda (Grup I) prolaktin ve LH konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler.

Figure 1. Changes in prolactin and LH concentrations in control group (Group I).

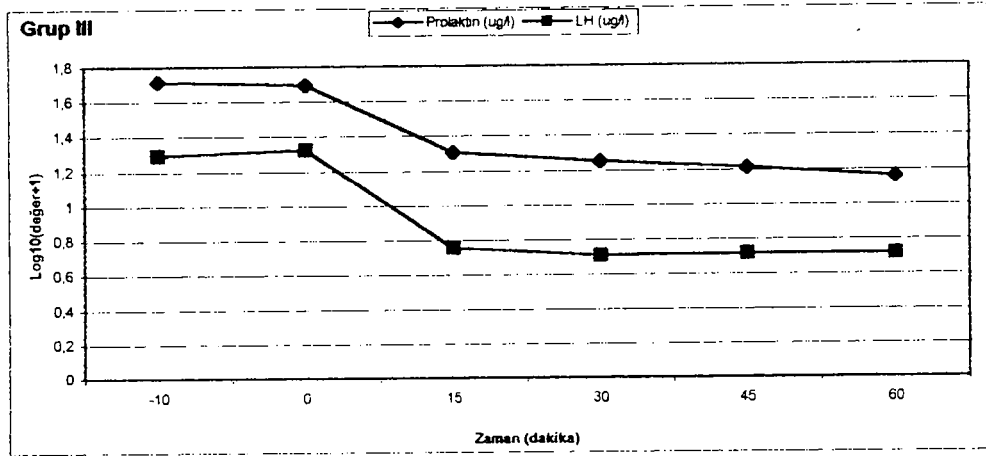
**Grup IV**

GnRH ve bromokriptin uygulanan bu grupta serum LH konsantrasyonu 0. dakikada  $21.6 \pm 4.9$   $\mu\text{g/l}$  bulundu. On beşinci dakikada  $50.5 \pm 7.8$   $\mu\text{g/l}$ 'ye, 45. dakikada ise

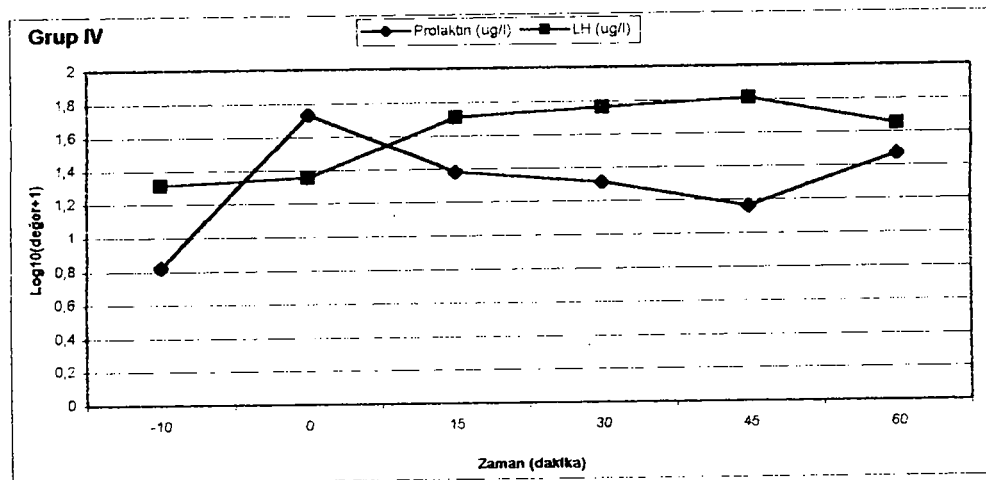
$63.5 \pm 3.1$   $\mu\text{g/l}$ 'ye yükseldi (Tablo 1). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aradaki fark özellikle 45. dakikadaki LH değeri istatistiksel olarak önemli ( $p < 0.001$ ) bulundu. Bu seviyeler arasındaki fark ayrıca 15., 30. ve 60. da-



Şekil 2. Grup II'de prolaktin ve LH konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler.  
Figure 2. Changes in prolactin and LH concentrations in Group II.



Şekil 3. Grup III'de prolaktin ve LH konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler.  
Figure 3. Changes in prolactin and LH concentrations in Group III.



Şekil 4. Grup IV'de prolaktin ve LH konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler.  
Figure 4. Changes in prolactin and LH concentrations in Group IV.

kikalarda da sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.01$  oranında önemli bulundu.

LH konsantrasyonunda meydana gelen bu değişiklikler, bromokriptinin tek başına kullanıldığı Grup III ile karşılaştırıldığında Grup IV'te 15. ( $p<0.01$ ), 30. ( $p<0.001$ ), 45. ( $p<0.01$ ) ve 60. dakikalarda ( $p<0.01$ ) daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

PRL konsantrasyonunda meydana gelen düşüş sayısal olarak Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre PRL konsantrasyonu Grup III ve Grup IV'ün her ikisinde de benzer bir şekilde 45. dakikaya kadar düşüş gösterse de, Grup IV'de PRL konsantrasyonu 60. dakikada yükselmiştir (Tablo 1, Şekil 4).

PRL konsantrasyonunun kontrol grubundaki değerlerle karşılaştırıldığında 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda belirgin bir şekilde ( $p<0.001$ ) baskılanmış olduğu tespit edildi.

### Tartışma ve Sonuç

Emme stimulusu nedeniyle prolaktindeki büyük salınım ve LH seviyesinde meydana gelen azalma yapılan çalışmada da açıkça gözlemlendi ve laktasyon sırasında prolaktin ve gonadotropinler arasında bir ilişkinin varlığı doğrulanmış oldu.

LH'da emme nedeniyle meydana gelen hızlı düşüş araştırmacıların (14,20,21) bulgularını desteklemekte ve hipofizdeki LH salınımının hızlı inhibisyonunu açıklamaktadır. Yapılan çalışmada LH'nın ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 7.5 dakika olarak saptanmıştır. Bu bulgular Sirinathsinghji ve Martini (20)'nin bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Elde edilen verilerin ışığı altında, emme stimulusunun kendi başına yüksek prolaktine oranla laktasyon sırasında LH'nın supresyonundan sorumlu olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu olgu, bromokriptinin prolaktini tam anlamıyla baskılaması ve emzirme periyodu süresince düşük seviyede kalan LH'da herhangi bir yükselmeye neden olmamasıyla desteklenmiştir. Bulgular, ratlarda ve insanlarda bromokriptin ile yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular ile aynıdır (7,16,22). Ayrıca, yüksek prolaktin seviyeleri laktasyon süresince gonadotropin salınımının baskılanmasından sorumludur. Yüksek prolaktinle birlikte artan dopaminerjik aktivitenin gonadotropin sekresyonunun baskılanmasından öncelikli sorumlu olması Demarest ve ark. (9) ile Weber ve ark. (25)'nin bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Emme stimulusu, hipotalamik bölgelerden endojen opiyatların salınımını artırmaktadır. Böylece, prolaktinin seviyesi ne olursa olsun bromokriptin tarafından baskılanmakta ve emzirme nedeniyle salınan opioidler LH'yı baskı altında tutmaktadır. Ratlarda laktasyon sırasında prolaktin ve LH'nın regülasyonunda endojen opiyatlar temel rolü oynamaktadır. Klinik çalışmalar opioid peptidlerin menstrual siklus ve hiperprolaktinematik du-

rumlarda (20,22) gonadotropin sekresyonunun regülasyonunda rol oynadığını göstermiştir. Kadınlarda nalokson uygulaması hiperprolaktinematik durumlarda LH seviyesinde artışı indüklemiş ve LH'nın dalga sıklığında düşüşe neden olmuştur (22). Bu veriler hiperprolaktinemilerde endojen opioid aktivitesinin arttığını açıklamaktadır.

Emme stimulusunun bulunduğu durumlarda LH'nın GnRH'ya verdiği cevaptaki yavaşlık hipofizden GnRH'ya karşı olan duyarlılığındaki azalmadan kaynaklanmaktadır. Bunun ötesinde, aynı duruma (LH'da GnRH'ya cevap azlığı) prolaktin seviyelerinin bromokriptin ile baskılandığı olgularda da rastlanmakta, bu da, emme stimulusunun yalnız başına hipofizden GnRH'ya karşı olan cevabında supresif etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, emme uyarısı nedeniyle opioid tonusunda bir artış meydana gelmekte ve kullanılan 25 ng'lık GnRH, opiyatların GnRH ve LH üzerindeki baskılayıcı etkisi için yeterli olmamaktadır. Bu çalışmada elde edilen sonuçları göstermiştir ki; GnRH üzerindeki opioid inhibisyonu naloksonla sonlandırıldığında hipofiz ön lobu GnRH'nın küçük dozlarına bile duyarlı hale gelmektedir; bu, endojen opioidlerin GnRH salınımını baskılayarak LH'yı inhibe ettiği sonucunu doğurmaktadır.

Çalışmada elde edilen sonuçlar, emme stimulusunun yalnız başına veya bu nedenle salınan opiyatların laktasyon sırasında prolaktin ve gonadotropinler arasındaki ilişkide temel bir rol oynadığını göstermiştir. Bunun yanında, gonadotropin sekresyonunun baskılanma mekanizmasında prolaktinin yalnız başına olan rolü tam olarak tanımlanamamıştır. Prolaktin muhtemelen hipotalamik seviyede GnRH salınımını inhibe etmektedir. Yüksek prolaktin seviyelerinin hipotalamik nöronlarda GnRH depolanmasını artırdığı, hipofizeal-portal dolaşımında GnRH seviyesini azalttığı ve bununla birlikte hipofiz GnRH reseptörlerinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (25).

Prolaktin'e duyarlı nöronların GnRH nöronlarıyla sinaps yaparak muhtemelen GnRH ve gonadotropin salınımını regüle ettiği düşünülmektedir (20).

Sonuç olarak; bu çalışmada; laktasyon sırasında prolaktin ve gonadotropinler arasında bir ilişkinin varlığı doğrulanmış ve bromokriptin'in tek başına veya GnRH ile birlikte kombine uygulamaları sonucunda serum PRL konsantrasyonunun azaldığı, dolayısı ile bu etkinin ratlarda galaktopoezisin sonlandırılmasında kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

### Teşekkür

EIA test kitlerinin temin edilmesinde ve hormon analizlerinin yapılmasındaki yardımlarından dolayı sayın Prof. Dr. Ecz. Kd. Alb. M. Kemal Erbil'e ve mikrocerrahi yöntemiyle intraarterial kanül yerleştirilmesindeki yardımlarından dolayı sayın Dr. Sğl. Yzb. İrgin Yüce'ye teşekkürü bir borç bilirim.

### Kaynaklar

1. Akema T, Mitsugi N, Tadokoro Y, Kimura F (1985): *Differential changes in the mechanisms controlling luteinizing hormone and prolactin secretion in middle-aged female rats.* Endocrinol Jpn, **32**, 153-161.
2. Arita J, Porter JC (1984): *Relationship between dopamine release into hypophysial portal blood and prolactin release after morphine treatments in rats.* Neuroendocrinol, **38**, 62-67.
3. Bhanot R, Wilkinson M (1984): *The inhibitory effect of opiates on gonadotrophin secretion is dependent upon gonadal steroids.* J Endocr, **102**, 133-141.
4. Bicknell RJ (1985): *Endogenous opioid peptides and hypothalamic neuroendocrine neurones.* J Endocr, **107**, 437-446.
5. Chao CC, Moss GE, Malven PV (1986): *Direct opioid regulation of pituitary release of bovine luteinizing hormone.* Life Sci, **39**, 527-534.
6. Clayton RN, Bailey LC (1984): *Dopamine agonist and antagonist-induced modulation of pituitary gonadotrophin releasing hormone receptors are independent of changes in serum prolactin.* J Endocr, **102**, 215-223.
7. Currie DW, Rawlings CN (1987): *Naloxone enhances LH but not FSH release during various phases of the estrus cycle in the ewe.* Life Sci, **41**, 1207-1214.
8. de Greef WJ, Visscr TJ (1981): *Evidence for the involvement of hypothalamic dopamine and tyrotrophin-releasing hormone in suckling-induced release of prolactin.* J Endocr, **91**, 213-223.
9. Demarest KT, McKay DW, Riegle GD, Moore KE (1983): *Biochemical indices of tuberoinfundibular dopaminergic neuronal activity during lactation: a lack of response to prolactin.* Neuroendocrinol, **36**, 130-137.
10. Ehrenreich H, Rüsse M, Schams D, Hammerl J, Herz A (1985): *An opioid antagonist stimulates myometrial activity in early postpartum cows.* Theriogenology, **23**, 309-324.
11. Hizume T, Watanobe H, Yoneda M, Suda T, Schioth HB (2000): *Involvement of prolactin releasing peptide in the preovulatory luteinizing hormone and prolactin surges in the rat.* Biochem Biophys Res Commun, **279**, 35-39.
12. Kalra SP (1981): *Neural loci involved in naloxone-induced LH release: effects of norepinephrine synthesis inhibitor.* Endocrinol, **109**, 1805-1810.
13. Koves K, Marton J, Molnar J, Halasz B (1981): *(D-Met<sup>2</sup>, Pro<sup>5</sup>)-Enkefalinamide-induced blockade of ovulation and its reversal by naloxone in the rat.* Neuroendocrinol, **32**, 82-86.
14. Maeda K, Tsukamura H, Uchida E, Ohkura N, Yokoyama A (1989): *Changes in the pulsatile secretion of LH after the removal of and subsequent resuckling by pups in ovariectomized lactating rats.* J Endocrinol, **121**, 277-283.
15. Maeda K, Uchida E, Tsukamura H, Ohkura N, Ohkura S, Yokoyama A (1990): *Prolactin does not mediate the suppressive effect of the suckling stimulus on luteinizing hormone secretion in ovariectomized lactating rats.* Endocrinol Jpn, **37**, 405-411.
16. Malven PV, Bossut DFB, Diekman MA (1984): *Effects of naloxone and electroacupuncture treatment on plasma concentrations of LH in sheep.* J Endocr, **101**, 75-80.
17. McNeilly AS (1980): *Prolactin and the control of gonadotrophin secretion in the female.* J Reprod Fert, **58**, 537-549.
18. Neil JD (1980): *Neuroendocrin Regulation of Prolactin Secretion.* 129-155. In: WF Ganong and L Martini (Eds). *Frontiers in Neuroendocrinology*. Raven Press, New York.
19. Peck DD, Thompson FN, Jernigan A, Kiser TE (1988): *Effect of morphine on serum gonadotrophin concentrations in postpartum beef cows.* J Anim Sci, **66**, 2930-2936.
20. Sirinathsinghji DJS, Martini L (1984): *Effects of bromocriptine and naloxone on plasma levels of prolactin, LH and FSH during suckling in the female rat: responses to gonadotrophin releasing hormone.* J Endocr, **100**, 175-182.
21. Smith MS, Lee LR (1989): *Modulation of pituitary gonadotropin releasing hormone receptors during lactation in the rat.* Endocrinol, **124**, 1456-1461.
22. Snowden EU, Khan-Dawood SF, Dawood YM (1984): *The effect of naloxone on endogenous opioid regulation of pituitary gonadotrophins and prolactin during the menstrual cycle.* JCE, **59**, 298-302.
23. Walker CD, Dallman MF, Palmer AA, Steele MK (1993): *Involvement of central corticotropin-releasing factor (CRF) in suckling-induced inhibition of luteinizing hormone secretion in lactating rats.* J Neuroendocrinol, **5**, 451-459.
24. Walker CD, Mitchell JB, Woodside BC (1995): *Suppression of LH secretion in food-restricted lactating females: effects of ovariectomy and bromocriptine treatment.* J Endocrinol, **146**, 95-104.
25. Weber RF, deGreef WJ, deKoning J, Vreburg JT (1983): *LH-RH and dopamine levels in hypophysial stalk plasma and their relationship to plasma gonadotrophins and prolactin levels in male rats bearing a prolactin and adrenocorticotrophin secreting pituitary tumor.* Neuroendocrinol, **36**, 205-210.
26. Whisnant CS, Kieser TE, Thompson FN, Barb CR (1986): *Opioid inhibition of luteinizing hormone secretion during the postpartum period in suckled beef cows.* J Anim Sci, **63**, 1445-1448.
27. Woodside B, Cohen LR, Jans JE (1987): *Effects of food restriction during concurrent lactation and pregnancy in the rat.* Physiol Behav, **40**, 613-615.

#### Yazışma adresi:

Doç. Dr. Mustafa Kaymaz

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

06110, Ankara

e-mail: mkaymaz@veterinary.ankara.edu.tr