

11. Rosenberg, S.A. (1966): *Ibid.*, 26, 1310.
12. DeVita, V. T., Serpick, A. A. and Carbone, P. (1970): *Ann. intern. Med.*, 73, 881.
13. Young, R. C., DeVita, V. T. and Johnson, K. (1973): *Blood*, 42, 163.
14. Jenkin, R. D. T., Brown, T. C., Peters, M. U. *et al.* (1975): *Cancer*, 35, 979.
15. Rosner, F. (1976): *Ibid.*, 37, 1033.
16. Cadman, E. C., Capizzi, R. L. and Bertino, J. F. (1977): *Ibid.*, 40, 1280.
17. Canellos, G. P., DeVita, V. T., Arseneau, J. C. *et al.* (1974): *Rec. Results Cancer Res.*, 49, 108.
18. Sacks, P., Jacobs, P., Gale, D. *et al.* (1973): *S. Afr. med. J.*, 47, 903.
19. Baddeley, H. and Bhana, D. (1971): *Clin. Radiol.*, 12, 391.

## Oorsigartikel

# Pituitêre adenome (prolaktinome) en amenoree-galaktoree

J. V. VAN DER MERWE

### Summary

The syndrome of amenorrhoea-galactorrhoea has been known for years, but new diagnostic methods opened up a new approach to the treatment of patients with this syndrome. Whether the increasing awareness of hyperprolactinaemia is due only to the impact of these newer diagnostic methods, or whether there is an increasing incidence due to modern civilization, is unsettled. The clinical picture is variable and therefore a high-risk group should be delineated, namely those patients with amenorrhoea-galactorrhoea and hyperprolactinaemia. Since this condition responds very well to treatment with bromergocriptine, and since there is a 5% (micro-adenomas) - 35% incidence of tumour extension during pregnancy, this high-risk group should be scrutinized for a possible pituitary adenoma.

The treatment of pituitary adenoma is at the present stage best labelled as an emotional matter, more particularly for micro-adenomas. This is certainly so for the patient not interested in pregnancy. The long-term outcome in patients with hyperprolactinaemia effectively treated with bromergocriptine is not known. The group with macro-adenomas interested in pregnancy should be treated by some form of destructive procedure. For the rest, the future will tell.

*S. Afr. med. J.* 59, 137 (1981).

Die amenoree-galaktoree-sindroom is reeds jare lank bekend. Drie klassieke kliniese entiteite word erken: (i) die Chiari-Frommel-sindroom<sup>1</sup> — persisterende postpartum amenoree en galaktoree vir meer as 1 jaar na 'n bevalling, sonder enige bewys van 'n pituitêre tumor; (ii) die Argonz-Ahumada-Del Castillo-sindroom<sup>2</sup> — spontane aanvang van amenoree en galaktoree sonder 'n pituitêre adenoom; en (iii) die Forbes-Albright-sindroom<sup>3</sup> — amenoree en

galaktoree in die aanwesigheid van radiologiese bewys van 'n pituitêre adenoom. Gevalle soos 'spontaneous galactorrhoea in a virgin'<sup>4</sup> en 'familial galactorrhoea in 3 sisters with oligo-ovulation'<sup>5</sup> is al dikwels gemeld. Amenoree en galaktoree geassosieer met hipotiroïdisme wat beëindig is met tiroïedsubstitusie-terapie is welbekend.<sup>6</sup> Sedert die ontwikkeling van tegnieke om die aanwesigheid van prolaktien as 'n afsonderlike hormoon in menslike bloed te bepaal,<sup>7</sup> tesame met die nuwe diagnostiese metodes in die differensiële diagnose van sekondêre amenoree,<sup>8,9</sup> het 'n nuwe dimensie in die hantering van pasiënte met die amenoree-galaktoree-sindroom ontstaan.

Die oorsake van verhoogde prolaktiensekresie is legio. Die belangrikste kliniese toestande ter sprake in die differensiële diagnose van hiperprolaktinemiese amenoree is hipotiroïdisme, die gebruik van psigotropiese middels, en pituitêre adenome.<sup>10-13</sup> In hipotiroïdisme is die verhoogde tirotropien-vrystellingshormoon, wat ook 'n prolaktien-vrystellingseffek het, waarskynlik die meganisme van hiperprolaktinemie.<sup>14</sup> Deur die proses van biotransformasie word die bipeptied histidiel-prolien-diketopiperasien gevorm vanaf die tripeptied tirotropien-vrystellingshormoon, en hierdie substans inhibeer prolaktienvrystelling.<sup>15</sup> Hierdie aminopeptidase-degraderingsensiem word deur tiroksien beheer.<sup>16</sup> 'n Mens sou dus kon veronderstel dat, in die aanwesigheid van verlaagde tiroksienkonsentrasies (hipotiroïdisme), die degraderingsensieme geïnhibeer word, met verhoogde tirotropien-vrystellingshormoonvorming tot gevolg, maar ook 'n verminderde degradering van die bipeptied wat prolaktiensekresie inhibeer. Tiroksien substitusie-terapie keer hierdie hiperprolaktinemiese amenoree om,<sup>17,18</sup> en kan selfs regressie van die pituitêre tumor, wat dikwels hiermee gepaard gaan, veroorsaak.<sup>19,20</sup> Andersyds kan lae dosis-substitusie-terapie 'n paradoksale effek gee, met vergroting van die tiroïed vanweë 'n akute toename in hipofisêre tiroïedstimulerende hormoon-inhoud, en dit kan ook gesigveld-defekte tot gevolg hê.<sup>21</sup>

Pituitêre tumore is 'n belangrike oorsaak van die amenoree-galaktoree-sindroom in terme van insidensie en lokalisasie in 'n vitale area.<sup>9,10,12,22,23</sup> Met die nuwe effektiewe middel, bromergokriptien, word ovulasie by hierdie pasiënte meestal herstel.<sup>24-29</sup> Gedurende swangerskap kan hierdie tumor dramaties vergroot en katastrofiese gevolge hê.<sup>13,30,31</sup>

Departement Ginekologiese Endokrinologie en Infertiliteits, Tygerberg-hospitaal, Parowvallei, KP

J. V. VAN DER MERWE, M.B. CH.B., M.MED. (O. & G.), L.K.O.G. (S.A.), Hoof

Uittreksel uit 'Die etiologie en diagnose van hipergonadotropiese amenoree', M.D.-proefskrif, Universiteit van Stellenbosch (promotor: professor W. A. van Niekerk).

## Etiologie

Vanweë die stimulerende effek van estrogene op prolaktiensekresie<sup>34</sup> en die buitengewone toename in prolaktiensekreterende selle in die hipofise gedurende swangerskap, waartydens die plasma-estrogeenvlakke hoog is,<sup>11,32</sup> word 'n verband tussen die gebruik van die orale kontraseptiewe pil en prolaktinome gesoek.<sup>29,33,34</sup> So 'n verband kon egter nog nie epidemiologies bewys word nie.<sup>35</sup>

Na analogie van hipofisêre tumore in gevalle van hipotiroïdisme wat opklar met tiroïedsubstitusie-terapie,<sup>19,20,36</sup> en die radiologiese bewys van regressie van pituitêre adenome na behandeling met bromergokriptien,<sup>37-39</sup> het die vraag ontstaan of dit 'n ware tumor of slegs 'n hiperplastiese proses verteenwoordig. Ander risikofaktore sluit in: vorige skedelbeserings, bestraling, konvulsies en rook.<sup>34</sup>

Die nuwere diagnostiese metodes (veral prolaktienbepalings en moderne radiologiese fasiliteite)<sup>9,34</sup> verklaar waarskynlik die oënskynlik hoër insidensie van adenome in die moderne tyd. In 'n outopsiestudie in 1966 was die insidensie van 'subkliniese' pituitêre adenome reeds 22,5% van 1 000 ongeselekteerde outopsies.<sup>40</sup>

'n Primêre defek in die pituitêre laktotroop-hipotalamiese dopamiensisteam mag lei tot hiperprolaktinemie, asikliese gonadotropiensekresie en pituitêre mikro-adenome.<sup>41</sup> Teoreties mag 'n omskewe area van die pars distalis bloedvoorsiening via 'n aberrante bloedvat direk vanaf die onderste infundibulêre stingel verkry, en nie via die hipofisêre portale vate nie. So 'n anatomiese anomalie sal dan veroorsaak dat 'n omskewe area in die pars distalis nie blootgestel word aan die hipotalamiese prolaktien-inhiberingsfaktor nie en dus adenomateuse veranderinge mag ondergaan.<sup>42</sup>

## Kliniese beeld

Hiperprolaktinemie word gevind by 15 - 39% van pasiënte met amenoree,<sup>9,34,43-45</sup> en ongeveer 11 - 45% van pasiënte met amenoree het 'n prolaktinoom.<sup>9,46,47</sup> Pituitêre tumore kom voor by ongeveer een derde van pasiënte met galaktoree en amenoree,<sup>12,48,49</sup> en normale prolaktienwaardes word by ongeveer 50 - 80% van pasiënte met idiopatiese galaktoree gevind.<sup>11,48</sup> Pasiënte met amenoree, galaktoree en hiperprolaktinemie verteenwoordig dus 'n hoër risikogroep vir pituitêre tumore.

Ander kliniese beelde sluit in: normale maandstondes,<sup>34</sup> 'n luteale fase-defek,<sup>50-52</sup> dispareunie as gevolg van atrofiese vaginitis,<sup>53</sup> hoofpyn en verlies van gesigskerpte of oogvelddefekte, sowel as inkorting van die derde, vierde en sesde kraniële senuwees se funksies, met verlamming en diplopie.<sup>23,49</sup> Verlies aan libido sowel as prominente Montgomery-follikels is ook beskryf.<sup>52</sup> Vertraagde puberteit kan

voorkom, met 'n normale verloop na behandeling met bromokriptien.<sup>53</sup> Verlies aan libido en impotensie, met 'n verdere vermindering van die seminale ejakulasie, sowel as ginekomasie en galaktoree kom dikwels by mans voor.<sup>54</sup> By pasiënte met hiperprolaktinemie is daar ook 'n hoër insidensie van hirsutisme as gevolg van die verhoogde dehidro-epiandrosteronekresie deur die bynier, gestimuleer deur prolaktien.<sup>55</sup>

## Diagnose

Enige pasiënt in die hoër risikogroep (amenoree-galaktoree) behoort volledig ondersoek te word vir die moontlikheid van 'n pituitêre tumor.


Basale serum-prolaktienbepalings, tesame met 'n radiologiese ondersoek van die sella turcica, is die belangrikste siftings-toets.<sup>9,34,56</sup> Daar is aanvanklik gehoop dat dinamiese hipotalamiese/hipofisêre/ovariale as-toetse mag help in die vroeë diagnose van mikro-adenome. Hierdie toetse, waaronder die gekombineerde hipotalamiese/hipofisêre uitdagingstoets,<sup>34,57,58</sup> gonadotropiese vrystellingshormoonstimulasietoets,<sup>59-61</sup> chloorpromasietoets, en L-dopa-toets,<sup>43,62,63</sup> gee goeie informasie met betrekking tot pituitêre reserwe,<sup>64</sup> maar toon so 'n groot mate van oorvleueling dat geen diagnostiese informasie daaruit verkry word nie.<sup>34,62,65-67</sup>

Tiroïedfunksietoetse is noodsaaklik ten einde hipotiroïdisme uit te skakel.<sup>23,67</sup> Prolaktiensekresie is polsagtig en baie fisiologiese omstandighede, soos borsonderzoek en spanning, affekteer die prolaktienwaardes. Verhoogde basale serum-prolaktienvlakke is egter 'n goeie siftings-toets.<sup>62,68</sup> Prolaktienwaardes bo 100 - 150 ng/ml suggereer die aanwesigheid van prolaktinome.<sup>13,21,56,68</sup> Radiologiese ondersoek, wat lokale opnames van die sella turcica insluit, hiposikloïdale tomografie, en as dit abnormaal is, lug-ensefalografie (basale sisternografie) en gerekenariseerde politomografie, is essensieel.<sup>49,69,66,69-71</sup> Lug-ensefalografie is noodsaaklik ten einde die 'leë sella'-sindroom uit te skakel, wat ook kan voorkom met galaktoree en amenoree.<sup>47</sup> 'n Leë sella-sindroom kan boonop verband hou met 'n mikro-adenoom.<sup>72</sup> Lug-ensefalografiese studies is ook belangrik ten einde die mate van verspreiding te identifiseer.<sup>12</sup> Die radiologiese diagnose van makrotumore lewer geen probleme nie. Tipiese sella turcica-veranderinge in hierdie gevalle sluit in: 'n uitgesette fossa, dubbele vloer ('n verskil > 2 mm inferolateraal),<sup>47</sup> beenverdunding met blaasvorming, erosie van die anterior en posterior klinoïedprosesse en eversie van die klinoïedprosesse.<sup>70,73</sup> Die diagnose van mikrotumore is egter tegnies moeilik. Daar is verskeie kwantitatiewe graderingsisteme van die radiologiese bevindings.<sup>70,73</sup> 'n Goeie modifikasie word gevind in Tabel I.<sup>13</sup>

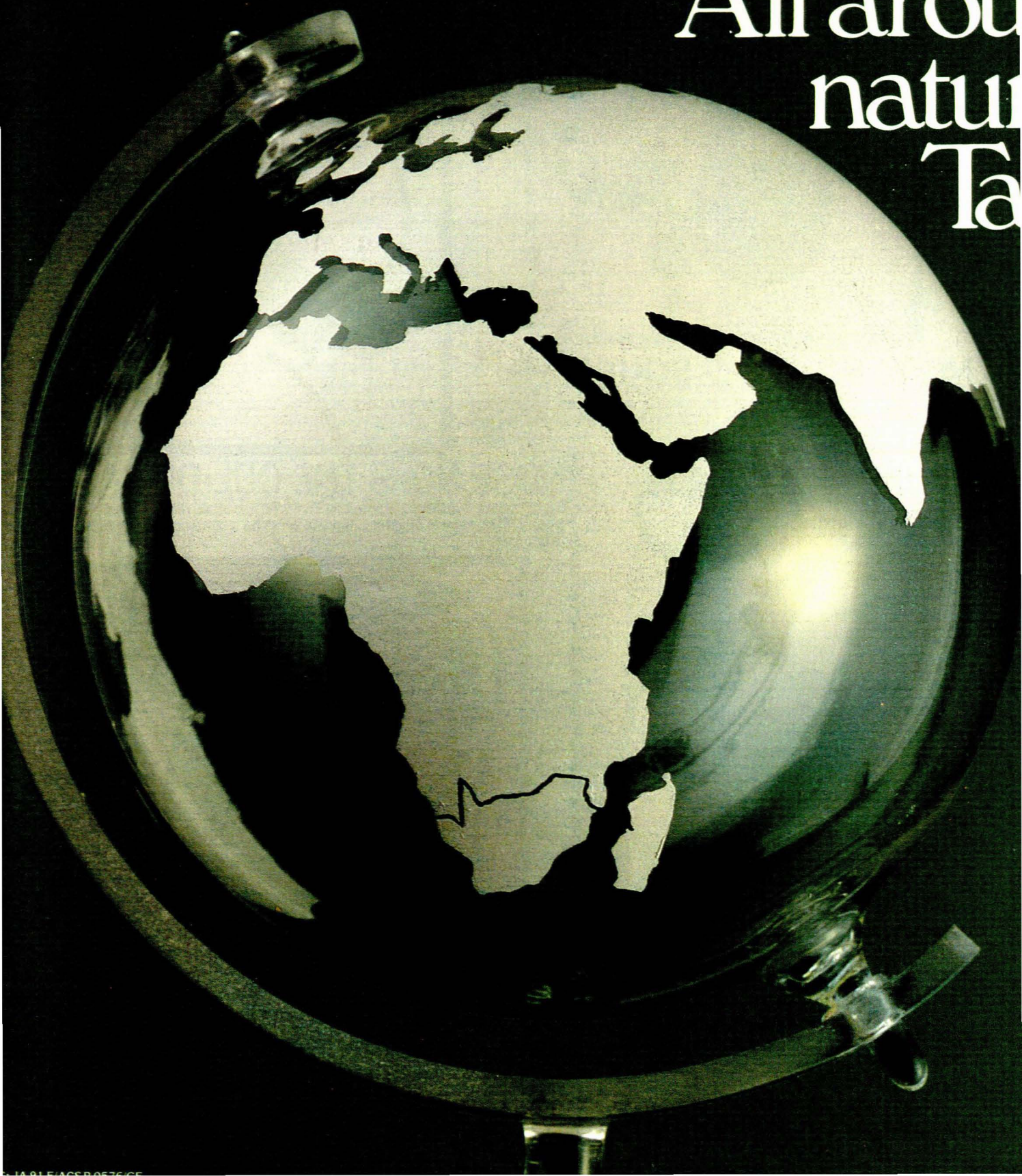
TABEL I. KLASSIFIKASIE VAN RADIOLOGIESE AFWYKINGS VAN DIE SELLA TURCICA



Graad	Laterale aansig	Postero-anterior	Interpretasie
B <sub>0</sub>	Enkelkontoer	Plat vloer — geen uitstulping nie	Normaal
B <sub>1</sub>	≤ 1 mm verskil in kontoer	Minimale helling: < 1 mm val	Waarskynlik normaal
B <sub>2</sub>	1 - 3 mm verskil in kontoer; blasie < 3 mm	1 - 3 mm val	Moontlik abnormaal
B <sub>3</sub>	Blaasvormige uitstulping > 3 mm	Asimmetrie > 3 mm	Abnormaal
B <sub>4</sub>	Regdeur dubbele vloer	Asimmetrie > 3 mm	Abnormaal
B <sub>5</sub>	Beide kante van fossa uitgeset in alle rigtings		Abnormaal

Indien kortikale erosie voorkom, word E na die syfer bygevoeg, bv. B<sub>4E</sub>.

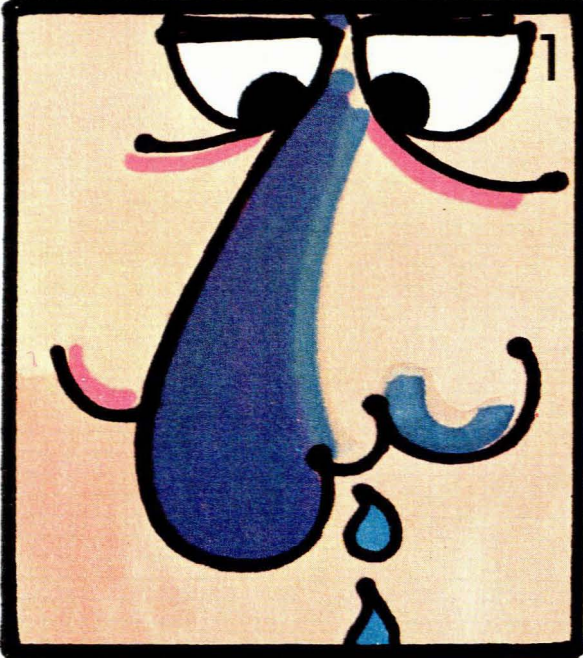
Cimetidine  
Tablets: 200 mg Reg. No. J/11.4.3/307  
Syrup: 200 mg as the hydrochloride Reg. No. J/11.4.3/308  
Ampoules: 200 mg/2 ml Reg. No. J/11.4.3/309  
TAGAMET 

All around  
nature  
Ta



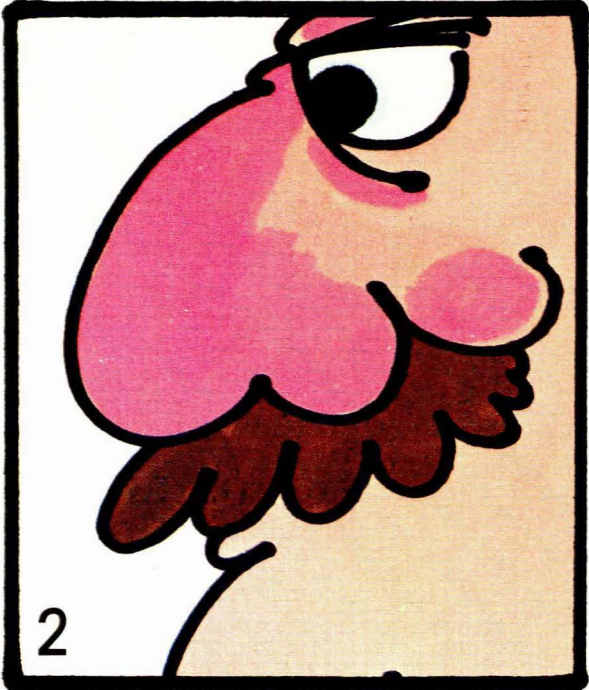
SA MEDICAL JOURNAL OF JANUARY 1981  
 Isopropamide 2.5 mg as the iodide, phenylpropanolamine hydrochloride 50 mg and diphenylpyraline hydrochloride 5 mg. ESKORNADE Spansule\* capsules   
 Each 5 ml syrup contains isopropamide 0.75 mg as the iodide, phenylpropanolamine hydrochloride 15 mg and diphenylpyraline hydrochloride 1.5 mg ESKORNADE\* Syrup 

# ESKORNADE KNOWS HOW TO TREAT TROUBLESOME NOSES



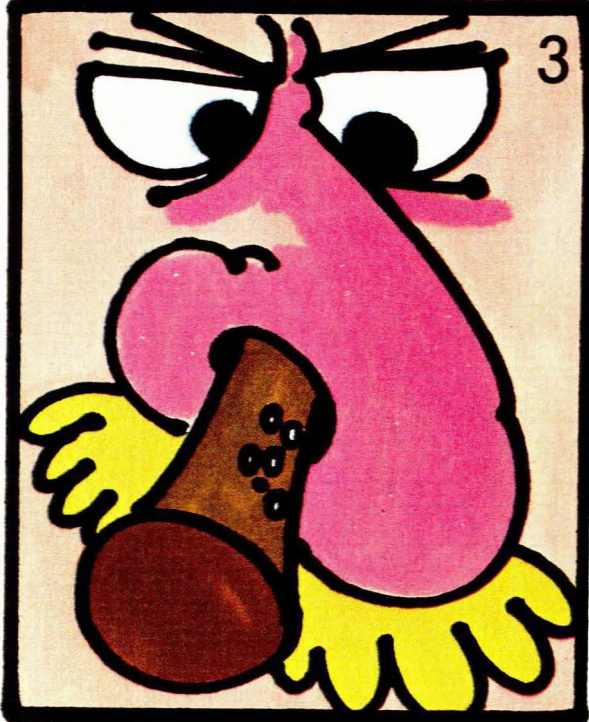
## NOSE NO. 1 THE BIG DRIPPER

Another nose that needs Eskornade. This one is a real drip, always sniffing at everything. But it can't turn up at Eskornade.



## NOSE NO. 2 THE SQUEALER

Another nose that needs Eskornade. This one is a pain, always complaining about being rubbed up the wrong way. But it won't be irritated if you suggest Eskornade.



## NOSE NO. 3 THE CUL-DE-SAC

Another nose that needs Eskornade. This one is a little difficult to understand, and so is fairly easy to diagnose. But you won't be a blockhead if you prescribe Eskornade.



## NOSE NO. 4 THE COTTON CONNECTION

Another nose that needs Eskornade. This one isn't ever seen as it's always hiding behind a handkerchief. But there's no place to hide from Eskornade.

Eskornade has an anti-secretory ingredient to dry up drippy noses. The timed-release Spansule capsule gives a full twelve hours protection. The syrup is ideal for children.



MORE NOSES SHOULD KNOW ABOUT ESKORNADE

Mikrotumore word meestal gedefinieer as tumore kleiner as 10 mm in deursnee.<sup>34,46,68</sup> In radiologiese terme is die deursnee van 'n mikro-adenoom op 2 mm gestel.<sup>74</sup> Die chirurgiese verwydering van tumore het egter geleer dat lokale veranderinge soos lokale blaasuitstulping en 'n dubbele vloer eers voorkom by tumore groter as 5 mm.<sup>70,71</sup>

Gerekenariseerde aksiale tomografie is 'n verdere hulpmiddel vir die diagnose van suprasellêre verspreiding en die leë sella-sindroom.<sup>75</sup> Oogveldbepalings, veral rooi-groen-perimetrie, kan oogsenuwee-kompressietekens aandui.<sup>49</sup> Dit is egter 'n laat bevinding en kom nie met mikro-adenome voor nie.<sup>34,47,63</sup> By sekere pasiënte mag 'n verhoogde serum- $\alpha$ -fraksie van die glikopeptiedhormone, veral indien geassosieer met min of geen toename in sekresie na tiotropien- of gonadotropiese vrystellingshormoon-toediening, op 'n pituitêre tremor dui.<sup>76</sup>

## Behandeling

Die behandeling van hipofisêre tumore is 'n emosionele saak, veral in die geval van mikro-adenome vergeleke met makro-adenome. Hierdie verskil van mening is onder meer te wyte daaraan dat dit moeilik is om altyd met die beskikbare hulpmiddels te onderskei tussen mikro- en makrotumore, die natuurlike verloop van hierdie tumor nog nie bekend is nie, en dat die prolaktiensekretende adenoom, anders as bv. 'n groei-hormoonsekretende adenoom of kortikotropiensekretende adenoom, nie buitengewone kliniese simptome, behalwe infertiliteit, veroorsaak nie. Daar is sterk aanhangers van chirurgiese behandeling,<sup>77</sup> radioterapie<sup>13</sup> en mediese behandeling met bromergokriptien.<sup>30,78</sup> Veral swangerskappe by pasiënte met 'n pituitêre tumor is 'n berekende risiko. Die insidensie van tumoruitbreiding gedurende swangerskap sonder destruktiwe behandeling vooraf mag so hoog wees as 35%, met 'n insidensie van 5% in die mikro-adenoomgroep.<sup>13</sup> Veral wat laasgenoemde groep betref, is dit onseker of die tumor verwyder moet word alvorens swangerskap toegelaat kan word, al dan nie.

## Chirurgie

Transsfenoïdale eksplorasië van die sella met behulp van die radiofluoroskoop en operasie-mikroskoop is die mees populêre tegniek vir die mees selektiewe verwydering van prolaktiensekretende pituitêre adenome.<sup>23,46,79</sup> In 'n reeks van 80 pasiënte met pituitêre adenome wat geopereer is, is 'n totale genesingsyfer van 74% verkry, met 'n genesing van 90% in die mikro-adenoomgroep.<sup>77</sup> Morbiditeit bestaan uit tydelike diabetes insipidus, bloeding, meningitis, rinoree, panhipopituitarisme en die voortbestaan van die hiperprolaktinemie.<sup>23,46,82</sup>

## Radioterapie

Bestraling van pituitêre tumore bestaan meestal uit kobaltstrale met 'n tumordosis van ongeveer 4 500 rad oor 'n tydperk van 4-5 weke.<sup>13,23</sup> Bestraling met die 15 MeV lineêre versneller gee goeie resultate.<sup>29</sup> Hoewel ernstige komplikasies selde voorkom, kan bestraling gevolg word deur wisselende grade van hipopituitarisme<sup>23</sup> en verhoogde prolaktienvlakke.<sup>48</sup> Die langtermyn- karsinogene en ander komplikasies is nog nie bekend nie.<sup>13</sup> Protonstraal-radioterapie bestaan uit die toediening van 3 500 - 10 000 rad oor etlike ure. Hoewel hierdie korter behandeling 'n voordeel is, kan dit nie gebruik word vir tumore met ekstrasellulêre verspreiding nie en kom oogveld-defekte of okulomotoriese verlamings meer algemeen voor.<sup>23</sup>

Radioaktiewe yttrium- of goudinplantasies in die sella

gee komplikasies soos rinoree, meningitis en hipopituitarisme.<sup>23</sup>

## Medies

Tot onlangs het die mediese behandeling van prolaktiensekretende tumore bestaan uit die behandeling van die simptome, naamlik galaktoree en amenoree, deur middel van estrogeenterapie, klomifeen-sitraat en L-dopa, meestal met onbevredigende resultate.<sup>88,90</sup> Sedertdien is die dopamien-agonis, bromergokriptien, ontwikkel, wat die serumprolaktien-vlakke by pasiënte met hiperprolaktinemie effektief normaliseer, ongeag die oorsaak.<sup>24-29,33,51-53</sup>

Ergot is 'n produk van die fungus *Claviceps purpurea*, wat op graan groei.<sup>26</sup> Verskeie natuurlike en sintetiese produkte, wat in vier groepe van derivate van die 6-metiel-ergoleen-nukleus verdeel kan word, inhibeer prolaktiensekresie. Binne hierdie groepe het ergokornien, ergokriptien, bromergokriptien en lergotriël 'n stimulerende effek op dopamienreseptore. Die inhibisie van prolaktiensekresie deur hierdie middels geskied deur dopaminomimetiese aktiwiteit uitgeoefen op hipofisêre vlak.<sup>26,27</sup> Dit is moontlik dat die verbetering in galaktoree en hervatting van menstruasie by pasiënte met normoprolaktinemiese amenoree die gevolg is van verhoogde estradiolvlakke vanweë 'n direkte effek van bromokriptien op die ovaria.<sup>84</sup>

Bromergokriptien herstel ovulasie by sowat 70-98% van pasiënte, met swangerskappe in sowat 55-80% van gevalle.<sup>12,28,29,33,79,81</sup> Sels by pasiënte met normoprolaktinemiese infertiliteit is swangerskappe gemeld.<sup>81,85</sup> Radiologiese bewys van tumorkrimping is ook gemeld.<sup>27-29,62,86</sup>

## Swangerskap en hipofisêre tumore

In 'n omvattende oorsig met betrekking tot die swangerskapskomplikasies by pasiënte met mikro- en makro-adenome (217 swangerskappe), met radiologiese bewyse van pituitêre adenome, is die volgende resultate verkry.<sup>30</sup>

**Swanger vrou met onbehandelde mikro-adenome** (91 swangerskappe by 85 pasiënte): Spontane ovulasie—2,2%; klomifeen-induksie — 3,3%; menslike menopousegonadotrofin (HMG); menslike chorioniese gonadotrofin (HCG) — 19,8%; en bromergokriptien — 70,3%. By 94,5% van swangerskappe was daar geen voorvalle nie. Hoofpyn het voorgekom by 3 pasiënte, hoofpyn en visuele stoornisse by 1 pasiënt en diabetes insipidus by 1. Vier van vyf swangerskappe het egter sonder behandeling tot voltyd gevorder, en die simptome het na die bevalling verdwyn. Die fetale verlies was 15,4%.

**Swanger vrou met onbehandelde makro-adenome** (56 swangerskappe by 46 pasiënte): Spontane ovulasie—8,9%; klomifeen-induksie — 10,9%; HMG-HCG — 42,8%; en bromergokriptien — 37,5%. Hoofpyn en visuele stoornisse het by 25% van die pasiënte voorgekom, hoofpyn by 8,9% en diabetes insipidus by 1,8%. Hierdie simptome was onderskeidelik as volg deur die drie trimesters versprei: 45%, 30% en 20%. Altesaam 64,3% van die swangerskappe het sonder komplikasies verloop. By 60% van die pasiënte is definitiewe behandeling gedurende die swangerskap of kort daarna gegee. Die voorkoms van abortsie was 16,1%.

**Swanger vrou met vorige behandelde tumore** (70 swangerskappe by 67 vroue): Hoofpyn en visuele stoornisse het by 2,8% van pasiënte voorgekom en hoofpyn by 4,3%. By 92,9% van swangerskappe het geen komplikasies voorgekom nie, en die voorkoms van abortsie was 7,1%.

Hierdie data dui dus aan dat die risiko om komplikasies gedurende swangerskap te ontwikkel 5,5% vir onbehandelde mikro-adenome is, teenoor 35,7% vir onbehan-

delde makro-adenome, en 7,1% vir behandelde adenome. Op grond van hierdie ondervinding word 'n beleid voorgestel dat pasiënte met mikro-adenome toegelaat kan word om swanger te raak en behandel word met bromergokriptien, en dat oogveld-defekte gedurende swangerskap met steroïede of bromergokriptien behandel kan word.<sup>30,31,34</sup> Pasiënte met makro- of mikro-adenome met 'n serum-prolaktienvlak bo 100 ng/ml behoort eers 'n destruktiewe vorm van terapie vir die tumor te ontvang alvorens swangerskap toegelaat kan word.<sup>13,30</sup>

Daar behoort sorgvuldige opvolgondersoeke gedurende swangerskap gedoen te word, waaronder oogveldstudies, prolaktienbepalings en goeie kliniese ondersoeke.<sup>13,30,31,35</sup>

Bromergokriptien is waarskynlik nie teratogenies nie, maar veiligheidshalwe word aangeraai dat toediening van die middel beëindig word sodra die pasiënt swanger raak.<sup>13,26,29,30,32</sup>

Wat die langtermynresultate van die behandeling van tumore met bromergokriptien betref, kan daar nog geen definitiewe afleiding gemaak word nie. Voorlopige resultate dui op 'n hervatting van die hiperprolaktinemie na beëindiging van toediening van die middel.<sup>28,37</sup>

#### VERWYSINGS

- Sharp, E. A. (1935): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **30**, 411.
- Argonz, J. en Del Castillo, E. B. (1953): *J. clin. Endocr.*, **13**, 79.
- Forbes, A. P., Henneman, P. H., Griswold, G. C. *et al.* (1954): *Ibid.*, **14**, 265.
- Maizels, G. (1967): *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwllth*, **74**, 933.
- Wider, J. A., Marshall, J. R. en Ross, G. T. (1969): *J. Amer. med. Ass.*, **209**, 669.
- Bayliss, P. F. C. en Van't Hoff, W. (1969): *Lancet*, **2**, 1399.
- Frantz, A. G. en Kleinberg, D. L. (1970): *Science*, **170**, 745.
- Gold, E. M. (1977): *Postgrad. Med.*, **62**, 105.
- Shearman, R. P. en Fraser, I. S. (1977): *Lancet*, **1**, 1195.
- Archer, D. F. (1977): *Fertil. and Steril.*, **28**, 125.
- Healy, D. L. en Burger, H. G. (1977): *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaec.*, **17**, 61.
- Jacobs, H. S., Hull, M. G. R., Murray, M. A. F. *et al.* (1975): *Horm. Res.*, **6**, 268.
- Thorne, M. O., Edwards, C. R. W., Charlesworth, M. *et al.* (1979): *Brit. med. J.*, **2**, 771.
- Malarkey, W. B. (1976): *Clin. Chem.*, **22**, 5.
- Archer, D. F. (1977): *Fertil. and Steril.*, **28**, 125.
- Bauer, K., Knisatschek, H., Horsthemke, B. *et al.* (1980): *Abstrakte, Internasionale Simposium oor Neuropeptiedhormone*, Kaapstad 6 Februarie.
- Aono, T., Shioji, T., Onishi, T. *et al.* (1977): *Fertil. and Steril.*, **28**, 262.
- Aono, T., Shioji, T., Miyai, K. *et al.* (1977): *J. clin. Endocr.*, **44**, 8.
- Keye, W. R., Ho Yuen, B., Knopf, R. F. *et al.* (1976): *Obstet. and Gynec.*, **48**, 697.
- Tolis, G., Hoyte, K., McKenzie, J. M. *et al.* (1978): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **131**, 850.
- Stockigt, J. R., Essex, W. B., Murray, R. M. L. *et al.* (1976): *J. clin. Endocr.*, **43**, 1094.
- Frantz, A. G. (1978): *New Engl. J. Med.*, **298**, 201.
- Keye, W. R., Chang, R. J. en Jaffe, R. B. (1977): *Obstet. gynec. Surv.*, **32**, 727.
- Corenblum, B. en Taylor, P. J. (1978): *Fertil. and Steril.*, **30**, 388.
- Del Pozo, E., Varga, L., Wyss, H. *et al.* (1974): *J. clin. Endocr.*, **39**, 18.
- Hoofartikel (1975): *Brit. med. J.*, **1**, 667.
- Flückiger, E., Vigouret, J. M. en Wagner, H. R. in Robyn, C. en Harter, M., reds. (1978): *Progress in Prolactin Physiology and Pathology*, bl. 383-396. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press.
- Spark, R. F., Pallotta, J., Naftolin, F. *et al.* (1976): *Ann. intern. Med.*, **84**, 532.
- Thorne, M. O. en Besser, G. M. (1978): *Acta endocr. (Kbh.)*, **88**, 131.
- Gemzell, C. en Wang, C. F. (1979): *Fertil. and Steril.*, **31**, 363.
- Jewelewicz, R., Zimmerman, E. A. en Carmel, P. W. (1977): *Ibid.*, **28**, 35.
- Goluboff, L. G. en Ezrin, C. (1969): *J. clin. Endocr.*, **29**, 1533.
- Mroueh, A. M. en Siler-Khodr, T. M. (1977): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **127**, 291.
- Speroff, L., Levin, R. M., Haning, R. V. *et al.* (1979): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **135**, 896.
- Coulam, C. B., Annegers, J. F., Abboud, C. F. *et al.* (1979): *Fertil. and Steril.*, **31**, 25.
- Samaan, N. A., Osborne, B. M., Mackay, B. *et al.* (1977): *J. clin. Endocr.*, **45**, 903.
- Burzaco, I., González-Merlo, J. en de la Cámara, J. (1978): *Clin. invest. Gynec. Obstet.*, **5**, 90.
- Sobrinho, L. G., Nunes, M. C. P., Santos, M. A. *et al.* (1978): *Lancet*, **2**, 257.
- Vaidya, R., Aloorkar, S. en Shoth, A. (1977): *Fertil. and Steril.*, **28**, 363.
- Costello, R. T. (1936): *Amer. J. Path.*, **12**, 205.
- Lachelin, G. C. L., Abu-Fadil, S. en Yen, S. G. (1977): *J. clin. Endocr.*, **44**, 1163.
- Porter, J. C., Barnea, A., Cramer, O. M. *et al.* (1978): *Clinics Obstet. Gynaec.*, **5**, 271.
- Franks, C., Murray, M. A. F., Jacquier, A. M. *et al.* (1975): *Clin. Endocr. (Ox.)*, **4**, 597.
- Potashnik, G., Bar-Ziv, J., Glick, S. *et al.* (1978): *Israel J. med. Sci.*, **14**, 753.
- Rjosk, H. K., Von Werder, K. en Fahlbusch, R. (1976): *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, **36**, 575.
- Chang, R. J., Keye, W. R., Young, J. R. *et al.* (1977): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **128**, 356.
- Davajan, V., Kletzky, O., March, C. M. *et al.* (1978): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **130**, 894.
- Kleinberg, D. L., Noel, G. L. en Frantz, A. (1977): *New Engl. J. Med.*, **296**, 589.
- Weisberg, L. A., Zimmerman, E. A. en Frantz, A. G. (1976): *Amer. J. Med.*, **61**, 590.
- Ross, G. T. en Hillier, S. G. (1978): *Clinics Obstet. Gynaec.*, **5**, 391.
- Seppälä, M., Ranta, T. en Hirvonen, E. (1976): *Lancet*, **1**, 229.
- Tyson, J. E. en Pinto, H. (1978): *Clinics Obstet. Gynaec.*, **5**, 411.
- Donald, R. A., Espiner, E. A. en Livesey, J. H. (1978): *Aust. N.Z.J. Med.*, **89**, 512.
- Thorne, M. O. (1977): *Clin. Endocr. (Ox.)*, **6**, 201.
- Bassi, F., Giusti, G., Borsi, L. *et al.* (1977): *Ibid.*, **6**, 5.
- Bergh, T., Nillius, S. J. en Wide, L. (1977): *Acta endocr. (Kbh.)*, **86**, 683.
- Harsoulis, P., Marshall, J. C., Kuku, S. F. *et al.* (1973): *Brit. med. J.*, **4**, 326.
- Zarate, H., Jacobs, L. S., Canales, E. S. *et al.* (1973): *J. clin. Endocr.*, **37**, 855.
- Aono, T., Miyake, A., Shioji, T. *et al.* (1976): *Ibid.*, **42**, 496.
- Van Campenhout, J., Papas, S., Blanchet, P. *et al.* (1977): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **127**, 723.
- Zarate, H., Canales, E. S., Villalobos, H. *et al.* (1975): *J. clin. Endocr.*, **40**, 1034.
- Boyd, A. E., Reichlin, S. en Turksoy, R. N. (1977): *Ann. intern. Med.*, **87**, 165.
- Wiebe, R. H., Hammond, C. B. en Handwerker, S. (1978): *Fertil. and Steril.*, **29**, 282.
- Judd, S. J. en Lazarus, L. (1976): *Aust. N.Z.J. Med.*, **6**, 30.
- Adler, R. A. (1977): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **127**, 569.
- Cohen, G. H., Dorfman, S. en Norwood, C. (1978): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **130**, 822.
- Healy, D. L., Pepperell, R. J., Stockdale, J. *et al.* (1977): *J. clin. Endocr.*, **44**, 809.
- Yen, S. S. C. in Yen, S. S. C. en Jaffe, R. B., reds. (1978): *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, bl. 341-372. Philadelphia: W. B. Saunders.
- Geehr, R. B., Allen, W. E., Rothman, S. L. G. *et al.* (1978): *Amer. J. Roentgenol.*, **130**, 105.
- Vezina, J. L. in Robyn, C. en Harter, M., reds. (1978): *Op. cit.*<sup>27</sup>, bl. 351-396.
- Vezina, J. L. en Sutton, T. J. (1974): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **120**, 46.
- Archer, D. F., Maroon, J. C. en Du Bois, P. J. (1978): *Obstet. and Gynec.*, **52**, 235.
- Doyle, F. en McLachlan, M. (1977): *Clin. Endocr. (Ox.)*, **6**, 53.
- Boyar, R. M., Kapen, S., Witzman, E. D. *et al.* (1976): *New Engl. J. Med.*, **294**, 263.
- Rozario, R., Hammerschlag, S. B., Post, K. D. *et al.* (1977): *Neuro-radiology*, **13**, 85.
- Kourides, I. A., Weintraub, B. D., Rosen, S. W. *et al.* (1976): *J. clin. Endocr.*, **43**, 97.
- Hardy, J., Beauregard, H. en Robert, F. in Robyn, C. en Harter, M., reds. (1978): *Op. cit.*<sup>27</sup>, bl. 361-370.
- Bergh, T., Nillius, S. J. en Wide, L. (1978): *Brit. med. J.*, **1**, 875.
- Franks, S., Jacobs, H. S., Hull, M. G. *et al.* (1977): *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, **84**, 241.
- Malarkey, W. B., Jacobs, L. S. en Daughaday, W. H. (1971): *New Engl. J. Med.*, **285**, 1160.
- Seppälä, M., Hirvonen, E. en Ranta, T. (1976): *Lancet*, **1**, 1154.
- Thorne, M. O., McNeilly, A. S., Hagan, C. *et al.* (1974): *Brit. med. J.*, **2**, 419.
- Von Werder, K., Fahlbusch, R., Landgraf, R. *et al.* in Thieme, G., red. (1978): *Treatment of Pituitary Adenomas*, bl. 377-390. Stuttgart: Fahlbusch & Von Werder Publishers.
- Dickey, R. P. en Stone, S. C. (1976): *Obstet. and Gynec.*, **48**, 84.
- Van der Steeg, H. J. en Bennink, H. J. (1977): *Lancet*, **1**, 502.
- Nillius, S. J., Bergh, T., Lundberg, D. O. *et al.* (1978): *Fertil. and Steril.*, **30**, 710.
- March, C. M., Kletzky, O. A. en Davajan, V. (1977): *Ibid.*, **28**, 521.