

Kritik Hastalarda Dopaminin Lenfosit Cevabı ve Serum Prolaktin Düzeyleri Üzerine Etkileri

EFFECTS OF DOPAMINE ON LYMPHOCYTE RESPONSES AND SERUM PROLACTIN LEVELS IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Cevdet TOKAT*, Yücel ARITAŞ**, Türkân PATIROĞLU***, Ahmet TUTUŞ****, Ömer ŞAKRAK*****, Özhan İNCE*****

- * Uzm.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,
** Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,
*** Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoji BD,
**** Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD,
***** Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,
***** Arş.Gör., Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, KAYSERİ

Özet

Dopamin; vazopressor, renal vazodilatasyon yapıcı ve kardiyak inotropik özellikleri nedeniyle halen kullanılmaktadır. Kritik hastalarda, dışardan verilen dopaminle hastada oluşan hormonal ve lenfosit cevapları arasındaki ilişki derinlemesine olarak incelenmemiştir. Yoğun bakım ünitemize kabul edilen hastalar, protokole uygunluk açısından incelendiler. Bunlardan, kullandıkları ilaçlar veya hastalıkları itibarıyla, çalışmayı etkileyebilecek değişkenlere sahip olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bu prospektif ve randomize çalışmada, erişkin kritik hastalar iki gruba ayrıldı. Çalışma grubu hastalardan, dopamin tedavisinden hemen önce, total lenfosit, T ve B lenfosit sayımları ile prolaktin ölçümleri için kan örnekleri alındı. Eğer dopamin infüzyonu 24 saatlik periyotta en az 4 saat süre ile 5 mcg/kg/dakika'dan fazla ise ikinci kan örnekleri alındı. Dopamin infüzyon tedavisi almayan ikinci grup yoğun bakım hastalarından da total lenfosit, T ve B hücreleri ile prolaktin cevaplarını tayin için kontrol kan örnekleri alındı. Dopamin grubunda T hücresi, B hücresi ve total lenfosit sayılarında ani bir düşme görüldü ($p<0.01$). Çalışma dozu sınırlarında dopamin infüzyonu alan bütün hastalarda serum prolaktin konsantrasyonları azaldı ($p<0.01$). Bu veriler kritik hastalarda dopaminin tedavi edici konsantrasyonlarının doğal etkisi olarak endokrin ve immün fonksiyonda değişiklikler olabileceğini telkin etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kritik hastalık, Dopamin, Hücrel immun cevap, Prolaktin

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:275-280

Summary

Dopamine is currently used in the Intensive Care Units (ICU) for its vasopressor, renal vasodilating and cardiac inotropic properties. The relationships between exogenous dopamine and patient hormonal and lymphocyte responses have not been deeply evaluated in the critically ill patient. All patients admitted to our ICU were evaluated for admission into the protocol, excluding patients whose medications or diseases produced effects the study - dependent variables. In this prospective and randomized study critically ill adult patients were divided into two groups. In the study group patients, before institution of dopamine therapy, blood samples were taken for total lymphocyte, T and B cell counts and prolactin measurements. Second blood samples were taken if the dopamine infusion was $>5\text{mcg/kg/min}$ for at least 4 hours during that 24-hour period. In the second group, control blood samples for determination of total lymphocyte, T and B cells and prolactin responses were also drawn from ICU patients who did not receive dopamine infusion. An immediate decrease was found in T-cell, B-cell and total lymphocyte counts in dopamine group ($p<0.01$). Serum prolactin concentrations decreased all patients receiving dopamine infusions at study dose limit ($p<0.01$). The data suggest the possibility of altered endocrine and immune function as a corollary of therapeutic concentrations of dopamine in critically ill patients.

Key Words: Critical illness, Dopamine, Cellular immune response, Prolactin

T Klin J Med Sci 1999, 19:275-280

Geliş Tarihi: 23.04.1999

Yazışma Adresi: Dr.Yücel ARITAŞ
Melikgazi Mahallesi, Bademli Sok.
No:5/26 Buket Apt.
38030 KAYSERİ

T Klin J Med Sci 1999, 19

Dopamin, kritik cerrahi hastalarda, postoperatif hipotansiyonda veya renal kan akımının azaldığı her türlü şok olgusunda sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Daha önce yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda dopaminin immün sistemi

275

baskıladığına dair bilgiler elde edilmiştir (1,2,3). Nöroendokrin sistem ile immun sistem arasında immunolojik cevabın oluşmasında sıkı bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin prolaktin tarafından düzenlendiğini gösteren deliller ortaya konulmuştur (3-6). Bu verilerden yola çıkıldığında prolaktinin immun cevabı stimüle ettiği, dolayısıyla prolaktin salınımının önlenmesinin özellikle kritik hastalarda immun depresyona yol açacağı belirtilmektedir. Prolaktin ile immun sistem elemanları olan T ve B lenfositler arasında birden çok mekanizma ile etkileşim olmaktadır. T ve B lenfositler üzerinde prolaktin reseptörleri bulunmakta ve bu lenfositlerin prolaktin salgıladığı belirtilmektedir (1,7). Yoğun bakım tedavisi gerektiren kritik hastalarda sıklıkla kullanılan dopaminin, güçlü bir prolaktin inhibitörü olması dolayısıyla, bu hastalarda dopamin kullanımının immun sistemi daha fazla baskılaması sözkonusudur. Bu konuda yapılan çalışmalar daha çok deneysel nitelikte olup, klinik kullanımın sonuçlarına ait tatmin edici bilgiler mevcut değildir. Bu çalışmada dopaminin prolaktin ve immun sistem üzerine olan etkileri daha detaylı bir şekilde değerlendirilmektedir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde Nisan 1997-Temmuz 1998 tarihleri arasında çeşitli cerrahi hastalıklar nedeniyle takip edilen ve dopamin kullanma endikasyonu gösteren %56.6'sı erkek olan 30 hasta üzerinde yapılmıştır. Dopamin kullanma endikasyonları arasında kardiyak yetmezlik, idrar atımının az olması, çeşitli nedenlerle gelişen şoka bağlı hipotansiyon, postoperatif hipotansiyon gibi sebepler vardı. Hastalar yoğun bakım tedavisi gerektirdiği ve Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) skoru değerlendirmesine göre şiddetli hastalık grubuna girdikleri için kritik hasta olarak değerlendirildiler.

Dopamin infüzyon dozunun 5 mcg/kg/dk. altında olması, 24 saatlik sürede 4 saatten az kullanılması ve dopaminin etkisini değiştiren ilaçların (Metoklopramid, fenotiazin, reserpin, metildopa vs.) alınması halinde bu hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Kemoterapi ve/veya radyoterapi alan ve dolayısıyla lenfosit supresyonu riski taşımakta olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan biri dopamine başlamadan hemen önce, diğeri ise 24 saatlik periyotta en az dört saat süreyle >5mcg/kg/dak. dozunda dopamin verilmesini takibeden 24. saatte olmak üzere iki kez T lenfosit, B lenfosit ve prolaktin ölçümü için örnek kanlar alındı. 48 saat sonra ise total lenfosit sayımı yapıldı.

Yukarıdaki işlemler %59.2'si erkek olan ancak dopamin tedavisi almayan 27 kontrol grubu hastasında da uygulandı. Bu kritik hastalar da, dopamin grubundaki hastalardakine benzer patolojiler ve Apache II skorunun yüksek olması nedenleri ile yoğun bakım ünitesinde tedavi gördüler. Bunlarda dopaminin kaçınılmaz olarak kullanımı şart olmadığından bu hastalar kontrol grubu olarak değerlendirildiler.

Kontrol grubu hastalarda dopamin hariç diğer standart tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Rastlantısal olarak kontrol grubu seçilirken, bilinmeyen değişkenlerin, sonucu en az etkilediği bildirilen Apache II skorunun çalışma grubu hastalarına benzer olmasına dikkat edildi (8,9). Hastalar yatış sırasına göre ve tarafsız olarak dopamin grubunda ve kontrol grubunda olarak değerlendirildiler. Dopamin grubunun Apache II skoru 17-25 arasında (ortalama:19.50±2.39), kontrol grubunun ise 16-25 arasında (ortalama:19.26±2.50) idi. Bu klinik prospektif araştırma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınmıştır.

Çalışma grubundaki hastaların yaşları 28-81 arasında (ortalama:57.86±13.42) değişmekte iken, kontrol grubunda 28-71 arasında (ortalama: 50.06±12.59) idi. Genel yaş ortalaması ise 53.93±13.58 idi.

Prolaktin ölçümü: Prolaktin DSL-4500 kiti ile Berthold Gamma-Counter LB 2111 isimli cihazla Irma yöntemiyle yapıldı. Prolaktinin normal serum seviyeleri erkekte 3.3-13.7 ng/ml, kadında 4.81-26ng/ml'dir.

B-T lenfosit sayımı: DAKO firmasının CD3 ve CD19 antijenleri ile Flow Cytometry cihazında immunfenotipleme yöntemiyle yapıldı. Periferik kan da T lenfositler %65-80, B lenfositler %15-30 oranında bulunur.

Total lenfosit sayımı: 1-2 cc'lik kan K3 EDTA içeren küçük standart tüplere konularak ABBOTT, CELL-DYN 1700 marka cihazda Lytic Agent,

Detergent, Diluent solüsyonları kullanılarak Cell Counter Analyzer cihazıyla ölçüm yapıldı. Periferik kandaki total lenfosit sayısı periferdeki beyaz kürelerin lenfosit yüzdesi olarak verildi. Normal değer %20'dir.

İstatistik: İstatistiki değerlendirmede paired-T testi kullanıldı. Ortalama sonrası değerler standart deviasyonu (SD) göstermektedir.

Sonuçlar

Apache-II'e göre, kronik sağlık değerlendirme skoru, dopamin grubunda 19.50 ± 2.39 iken, kontrol grubunda 19.26 ± 2.50 olarak bulunmuştur. Hastalık şiddeti açısından iki grup arasında fark yoktu ($P > 0.05$).

Serum T lenfositleri, dopamin grubunda dopamin öncesi değere göre belirgin şekilde düşme gösterdi ($P < 0.01$). Dopamin öncesi değer ortalaması ($\% 64.66 \pm 6.11$) iken dopamin sonrası değer ($\% 40.60 \pm 9.16$) olarak bulundu (Tablo 1).

Serum B lenfositleri, dopamin grubunda başlangıç olarak ($\% 22.97 \pm 4.10$) iken dopamin sonrası ($\% 19.63 \pm 3.82$)'ye düştü. Bu düşme de anlamlı bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 1).

Dopamin alan grupta, dopamin öncesi total lenfosit değeri ($\% 14.79 \pm 4.43$) iken dopamin sonrası değer ($\% 8.32 \pm 2.74$) idi. Aradaki fark anlamlı idi ($p < 0.01$) (Tablo 1).

Dopamin grubunda prolaktinin başlangıç değeri (27.77 ± 16.35 ng/ml) iken dopamin sonrası değer (6.46 ± 5.24 ng/ml)'ye düştü ($p < 0.01$) (Tablo 1).

Kontrol grubunda ise yukardaki parametreler itibarıyla başlangıç değerleri ile ikinci değerler arasında fark yoktu ($P > 0.05$) (Tablo 2).

İki grubun başlangıç değerleri yönünden karşılaştırılmasında bir farklılık saptanmadı (Tablo 3). Ancak Dopamin tedavisi gören grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 24. saatte prolaktin, T lenfosit, B lenfosit değerlerinin, 48. saatte ise total

Tablo 1. Çalışma grubunda Prolaktin, T, B ve total lenfosit değerleri

Değişken	Dopamin öncesi başlangıç değeri	Dopamin sonrası 24. saat	t	P
Prolaktin (ng/ml)	27.77 ± 16.35	6.46 ± 5.24	6.45	$P < 0.01$
T Lenfosit (%)	64.66 ± 6.11	40.60 ± 9.16	12.9	$P < 0.01$
B Lenfosit (%)	22.97 ± 4.10	19.63 ± 3.82	7.4	$P < 0.01$
*Total Lenf. (%)	14.79 ± 4.43	8.32 ± 2.74	8.33	$P < 0.01$

*Total lenfosit 48. saatte çalışılmıştır.

Tablo 2. Kontrol grubunda Prolaktin, T, B ve total lenfosit değerleri

Değişken	Başlangıç Değeri	24. Saat	t	P
Prolaktin (ng/ml)	20.01 ± 13.10	21.91 ± 16.36	1.81	$P > 0.05$
T Lenfosit (%)	65.48 ± 7.31	64.78 ± 7.09	1.75	$P > 0.05$
B Lenfosit (%)	21.48 ± 4.51	21.14 ± 4.78	1.12	$P > 0.05$
*Total Lenf. (%)	16.2 ± 2.29	15.79 ± 2.09	1.41	$P > 0.05$

* Total lenfosit 48. saatte çalışılmıştır.

Tablo 3. İki grubun başlangıç değerleri yönünden karşılaştırılması

Değişken	Çalışma grubu	Kontrol grubu	t	P
Prolaktin	27.77 ± 16.35	20.01 ± 13.1	1.14	$P > 0.05$
T Lenfosit (%)	64.66 ± 6.11	65.48 ± 7.31	0.45	$P > 0.05$
B Lenfosit (%)	22.97 ± 4.10	21.48 ± 4.51	1.12	$P > 0.05$
Total Lenf. (%)	14.79 ± 4.43	16.25 ± 2.29	1.48	$P > 0.05$
Apache II	19.50 ± 2.39	19.25 ± 2.50	0.37	$p > 0.05$

lenfosit değerlerinin dopamin grubunda anlamlı bir şekilde düşük olduğu gösterildi ($p < 0.01$).

Araştırmamızda çalışma grubunda enfeksiyon oranı %36.6, kontrol grubunda %33.3 iken çalışma grubundaki mortalite oranı %26.6, kontrol grubunda %22.2 olarak bulunmuştur. Aradaki farklar anlamlı değildir ($p > 0.05$). Hem çalışma grubunda, hem de kontrol grubunda mortaliteler, genellikle Apache II skoru 20'nin üzerinde olan hastalarda saptanmıştır.

Tartışma

Dopamin, yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan inotropik, renal diürezisi sağlayıcı vazopressör bir ilaçtır. Ancak son yayınlarda renal doz dopaminin perioperatif diürezde rutin kullanımının yararının olmadığı gösterilmiştir (10-12). Yaptığımız klinik prospektif araştırmada yüksek konsantrasyonda intravenöz dopamin alan çalışma grubunda serum prolaktin konsantrasyonlarında belirgin düşme saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışma grubunda T lenfosit, B lenfosit ve total lenfosit yüzde değerlerinde yine belirgin düşmeler kaydedilmiştir. Ancak daha sonraki günlerde çalışma yapılmadığından, bu düşmenin geçici olup olmadığı bilinmemektedir. Kontrol grubunda ise bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Hipofizden prolaktin sekresyonu, üreme organlarından salınan hormonlar ve dopamin gibi merkezi sinir sistemi aminojik agonistleriyle düzenlenir (1,4,5). Çalışmamızda daha dikkat çeken husus, dopamine karşı T, B lenfositleri ile total lenfosit yüzdelerinde görülen belirgin azalmadır. Değişik çalışmalarda gösterildiği üzere, lenfositlerin mitojenlerle in vitro transformasyonu dopamin ile inhibe olmaktadır (1,3). Diğer deneysel çalışmalarda ise dopamin agonisti olan bromokriptinin serum prolaktin konsantrasyonlarını düşürdüğü, T lenfositlerin mitojenlere olan cevabını baskıladığı gösterilmiştir (3,13,14). Bu cevap eksojen prolaktin verilmekle tersine çevrilebilmiştir. Son çalışmalarda insan T lenfositlerinin prolaktine benzer bir protein ürettikleri gösterilmiştir (7,15-17).

Dopaminin immün sisteme etkisini araştıran klinik çalışma yok denecek kadar azdır (1,2). Deneysel çalışmaların çoğunda lenfositler mitojen-

lerle stimule edilerek lenfosit proliferasyonu üzerine dopamin ya da bromokriptinin etkileri araştırılmıştır. Bu inhibisyonun daha az oranda B lenfositler de etkilenmektedir (3,18). Daha önceki çalışmalarda prolaktinin tekrar verilmesi sonrası T ve B lenfosit sayısının normale dönmesi, dopaminin immunosupresif etkisinin prolaktin üzerinden olduğunu düşündürmektedir (1,14,18).

Bir dopamin agonisti olan bromokriptinin de hipoprolaktinemi etkisine bağlı olarak T ve B lenfositlerde supresyon gelişmektedir (14,19,20). Yapılan bir çalışmada dopaminin T lenfositler üzerine selektif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Dopaminin ayrıca mikst lenfosit cevaplarını, sitotoksik T hücre reaksiyonlarını ve dalakta bir kısım T hücresi popülasyonunun cevabını baskıladığı gösterilmiştir (3).

T ve B lenfositlerdeki prolaktin reseptörleri Siklosporin A (CsA) tarafından bloke edilerek immunosupresif etki meydana gelmektedir (7). Kültür çalışmalarında sıçan lenfositlerinin prolaktin benzeri immunreaktif protein salgıladığı bulunmuştur (17). B ve T lenfositleriyle, monositlerde yaygın prolaktin reseptörünün tespit edilmesi, T lenfositlerde prolaktin üretiminin olması, prolaktinin hücre fonksiyonunda otokrin veya parakrin etkisinin olduğunu düşündürmektedir (16,17).

Prolaktin ve Growth Hormon (büyüme hormonu) insanlarda immunomodülatör olarak bilinmektedir. Hiperprolaktinemi hastalarda total lenfosit ve natural killer (NK) hücrelerinde belirgin artış vardır. Bu hastalar bromokriptin ile tedavi edildiğinde bulgular normale dönmektedir (19,21,22).

Dopamin infüzyonu, tiroid aksı üzerinde de inhibitör etkiye sahiptir. Yapılan bir çalışmada uzun süreli dopamin infüzyonunun kesilmesiyle birlikte TSH, T3, T4 ve GH düzeyleriyle lenfositlerde artma olmuştur (23).

Kandaki T ve B lenfosit sayısındaki akut düşme ile enfeksiyon oranları ve mortalite arasında her zaman korelasyon kurulamamaktadır. Bu konuda farklı görüşler vardır. Christou ve ark. hücresel immün cevabı yetersiz olan ve gecikmiş tipte hipersensitivite yanıtı baskılanmış olan hastalarda mortalite oranının 4-8 kat yüksek seyrettiğini, ayrıca anejik hastalarda, enfeksiyon oranının reaktif olanlara göre 2-5 kat daha fazla olduğunu göster-

mişlerdir (24). Çalışmamızda dopamin uygulama süresi kısa olduğundan ve geç dönemlerde lenfosit sayımları yapılmadığından, hücrel immun cevaptaki baskılanmanın şiddetini söylemek güçtür. Ancak araştırmamızda dopamin grubu ile kontrol grubu arasında enfeksiyon oranı ve mortalite açısından bir farklılık bulunamamıştır.

Apache II, fizyolojik ölçümle kritik hastaların değerlendirilmesinde kullanılan sağlık değerlendirme skorudur, Apache II skoru arttıkça mortalite de artmaktadır (9,25). Çalışmamızda da ölen hastaların Apache skorları diğer hastalardan daha yüksekti.

Deneysel böbrek transplantasyonlarında, kronik immunosupresyon için immün ve nöroendokrin sistem arasındaki ilişkilerden yararlanılarak dopamin agonisti olan bromokriptin ile siklosporin A'nın kombine edilmesi halinde, immunosupresyon için daha düşük dozda siklosporin A'ya ihtiyaç duyulacağından bu ilaca bağlı yan etkilerin azaltılması mümkün olacaktır (26).

Bu çalışmamız literatür ışığında değerlendirildiğinde dopamin tedavisi gören kritik hastaların lokal enfeksiyon ve sepsis açısından risk altında olduğunu söylememiz mümkündür (1,4,5,24,27). Dopaminin özellikle kardiyovasküler sistem üzerine olan yararlı etkilerinden faydalanırken, nöroendokrin etkiyle meydana gelebilecek immunosupresyon için dikkatli olmamız gerekmektedir. Ancak ön çalışma niteliğinde olan bu araştırmamızın bulgularına rağmen konunun daha iyi aydınlatılması için daha kapsamlı ve daha fazla klinik çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Devins SS, Miller A, Herndon B, O'Toole L, Reisz G. Effect of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 1644-9.
- Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354-7.
- Boukhris E K W, Descotes J, Zukervar P, Li YS, Revillard JS. Selective T cell defect induced by dopamine administration in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1987; 9: 477-88.
- Jurankova E, Jezova D, Vigas M. Central stimulation of hormone release and the proliferative response of lymphocytes in humans. *Mol Chem Neuropathol* 1995; 25: 213-23.
- Duran CC, Diaz CA. Endocrine regulation of the immune response. *Prolactin and its function. Rev Alerg* 1993; 40: 27-32.
- Gellersen B, Dimattia G, Friesen HG, Bohnet HG. Regulation of prolactin secretion in the human B-lymphoblastoid cell line IM-9-P3 by dexamethasone but not other regulators of pituitary prolactin secretion. *Endocrinology* 1989; 125: 2853-61.
- Russel DE, Kibler R, Matrisian L, Larson FD, Poulos B, Magun BE. Prolactin receptors on human T and B lymphocytes: Antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J Immunol* 1985;134:3027-31.
- Şahinoğlu H. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1992: 524.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE, et al.. Apache II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
- Richter M, Sylvie R, Lebel M. Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med* 1996;24:1150-6.
- Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, et al. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? *Am J Med* 1996;101:49-53.
- Perdue PW, Balser JR, Lipsett PA, Breslow MJ. Renal dose dopamine in surgical patients. *Ann Surg* 1998; 227: 470-3.
- Bernton EW, Meltzer MS, Holaday JW. Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science* 1987; 239: 401-4.
- Morikawa K, Oseko F, Morikawa S. Immunosuppressive activity of bromocriptine on human T lymphocyte function in vitro. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 514-8.
- Kazemzadeh M, Velkenner B, Herrogots P et al. Differential dopamine-induced prolactin mRNA levels in various prolactin-secreting cell subpopulations. *J Endocrinol* 1992; 132: 401-9.
- Dimattia GE, Gellersen B, Bohnet HG, Friesen HG. A human B-lymphoblastoid cell line produces prolactin. *Endocrinology* 1988; 122: 2508-17.
- Montgomery DW, Lefevre J, Ulrich ED, Adamson CR, Zukoski CF. Identification of prolactin-like proteins synthesized by normal murine lymphocytes. *Endocrinology* 1990; 127: 2601-4.
- Morikawa K, Oseko F, Morikawa S. Immunosuppressive property of bromocriptine on human B lymphocyte function in vitro. *Clin Exp Immunol* 1993;93:200-5.
- Vidaller A, Lorente L, Larrea F, Mendez JP, Varela JA, Segovia DA. T Cell dysregulation in patients with hyperprolactinemia: Effect of bromocriptine treatment. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 38: 337-43.
- Gerli R, Riccardi C, Nicoletti I, Cernetti C, Spinuzzi F, Rambotti P. Phenotypic and functional abnormalities of T lymphocytes in pathological hyperprolactinemia. *J Clin Immunol* 1987; 7: 463-70.
- Karpovitch L, Larea F, Cardenas R et al. Cellular and humoral immune parameters in women with pathological hyperprolactinemia before and during treatment with bromocriptine. *Am J Reprod Immunol* 1994;31:32-9.

22. Be Krey GK, Hollingshead NC, Kerkvliet NI, Smith BB. Suppression of prolactin and cytotoxic T- lymphocyte activity in PCB- treated mice. *Int J Immunopharmacol* 1994; 16: 251-7.
23. Berghe GV, Zegher F, Luwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 731-4.
24. Christou NV, Meakins JL, Gordon J, et al. The delayed hypersensitivity response and host resistance in surgical patients. *Ann Surg* 1995; 4: 534-48.
25. Meyer AA, Messick WJ, Young P et al. Prospective comparison of clinical judgement and APACHE II score in predicting the outcome in critically ill surgical patients. *J Trauma* 1992; 32: 747-53.
26. Yılmaz Z, Sözüer EM, Banlı O. Effect of combination of cyclosporine A and bromocriptine on survival of renal allografts in dogs. *Transplant Proc* 1998;30:839-41.
27. Zellweger R, Wichmann MW, Ayala A, Chaudry IH. Effects of prolactin and metoclopramide on macrophage cytokine gene expression in late sepsis. *Cytokine* 1997; 9: 437-46.