

## ЕФЕКАТ ПРОПИЛТИОУРАЦИЛА НА ФУНКЦИЈУ ФАГОЦИТА ПЕРИФЕРНЕ КРВИ КОД ОСОБА С ХИПЕРФУНКЦИЈОМ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

Александар ЂУКИЋ<sup>1</sup>, Снежана ЖИВАНЧЕВИЋ-СИМОНОВИЋ<sup>1</sup>,  
Предраг ЂУРЂЕВИЋ<sup>1</sup>, Небојша АРСЕНИЈЕВИЋ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт за патолошку физиологију, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац;

<sup>2</sup>Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Познато је да хипертиреоза, као и тиреосупресивна терапија може утицати на ћелије имунског система.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се испита функција фагоцитних ћелија код особа с хипертиреозом и да се утврди да ли пропиљтиоурацил (ПТУ) утиче на њихову функцију.

**Метод рада** Испитивање је обухватило 15 болесника с хиперфункцијом штитасте жлезде и десет здравих особа. Параметри фагоцитне активности мононуклеусних и полиморфонуклеусних леукоцита процењивани су тестом фагоцитозе честица квасца обележених неутралном црвеном бојом.

**Резултати** Показано је да је код особа с хипертиреозом, како пре почетка лечења, тако и 14 дана после увођења ПТУ, смањен број укупних леукоцита (пре ПТУ:  $6,7 \pm 3,2 \times 10^9/l$ ; после ПТУ:  $6,1 \pm 2,0 \times 10^9/l$ ; контролна група:  $8,0 \pm 1,7 \times 10^9/l$ ;  $p=0,039$ ), полиморфонуклеусних леукоцита (пре ПТУ:  $3,9 \pm 2,4 \times 10^9/l$ ; после ПТУ:  $3,5 \pm 1,6 \times 10^9/l$ ; контролна група:  $4,8 \pm 0,9 \times 10^9/l$ ;  $p=0,037$ ) и полиморфонуклеусних фагоцита (пре ПТУ:  $0,9 \pm 0,8 \times 10^9/l$ ; после ПТУ:  $0,9 \pm 0,7 \times 10^9/l$ ; контролна група:  $1,3 \pm 0,6 \times 10^9/l$ ;  $p<0,05$ ), да је повећан индекс фагоцитозе полиморфонуклеусних леукоцита (пре ПТУ:  $2,0 \pm 0,2$ ; после ПТУ:  $1,9 \pm 0,2$ ; контролна група:  $1,7 \pm 0,2$ ;  $p=0,029$ ) уз неизмењен капацитет фагоцитозе (пре ПТУ:  $1,9 \pm 1,7 \times 10^9/l$ ; после ПТУ:  $1,6 \pm 1,9 \times 10^9/l$ ; контролна група:  $2,4 \pm 1,4 \times 10^9/l$ ;  $p>0,05$ ). Број мононуклеусних леукоцита и параметри фагоцитне активности мононуклеусних леукоцита нису значајније измењени код особа с хипертиреозом у односу на контролну групу.

**Закључак** Код особа с хипертиреозом смањен је број укупних леукоцита, полиморфонуклеусних леукоцита и полиморфонуклеусних фагоцита, повећан је индекс фагоцитозе полиморфонуклеусних фагоцита, док су број и фагоцитна функција мононуклеусних леукоцита неизмењени. Лечење применом ПТУ не утиче на број и фагоцитну функцију мононуклеусних и полиморфонуклеусних леукоцита.

**Кључне речи:** хипертиреоза; пропиљтиоурацил; леукоцити; фагоцитоза

### УВОД

Пропилтиоурацил (ПТУ) је један од најчешће примењиваних тиреосупресивних лекова. Снажан тиреосупресивни ефекат остварује инхибицијом синтезе тиреоидних хормона (блокадом процеса јодинације молекула тирозина, без утицаја на ослобађање већ синтетисаних тиреоидних хормона) и делимичним прекидом периферне конверзије тироксина ( $T_4$ ) у тријодтиронин ( $T_3$ ). Нежељена дејства ПТУ нису честа и јављају се код 1-5% болесника [1-4]. Најчешће реакције на овај лек су оспа по кожи, свраб, артралгија, грозница и мучнина [5]. Такође се може јавити пролазна неутропенија [5, 6], а веома ретко могу настати тешке реакције на ПТУ, као што су агранулоцитоза [7], хепатитис [8], васкулитис и синдром сличан лупусу (тзв. *lupus-like syndrome*) [9-11], акутни [12] и хронични интерстицијски нефритис [13].

Познато је да хипертиреоза [14-16], као и тиреосупресивна терапија [17] могу утицати на ћелије имунског система. Раније је описано да ПТУ модификује функцију ћелија природних убица (*natural killer cells* –  $NK$  ћелије) и  $B$  и  $T$  лимфоцита [18]. Имајући у виду да је фагоцитоза један од основних механизма неспецифичне заштите и да су фагоцитне ћелије укључене и у специфичну заштиту организма, као и да се неутропенија може јавити код особа лечених применом ПТУ, занимљиво је сагледати ефекат хипертире-

озе, те евентуалне ефекте лечења са ПТУ на функцију фагоцита периферне крви.

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита фагоцитна функција ћелија код особа с хипертиреозом и да се утврди да ли пропиљтиоурацил утиче на њу.

### МЕТОД РАДА

Испитивање је обухватило 15 болесника код којих је први пут дијагностикована хиперфункција штитасте жлезде и десет здравих особа, које су чиниле контролну групу. Испитаници нису узимали додатну медикаментну терапију, нити су боловали од других акутних или хроничних болести које су могле утицати на испитиване параметре. Одлике испитаника приказане су у табели 1.

Дијагноза хипертиреозе постављена је на основу анамнестичких података, клиничког прегледа и одређивањем концентрација слободног тироксина ( $fT_4$ ; нормалне вредности  $7,0-18,0 \text{ pg/ml}$ ) и тиреостимулишућег хормона ( $TSH$ ; нормалне вредности  $0,25-4,00 \text{ mU/l}$ ). Еутиреоидно стање испитаника контролне групе потврђено је одређивањем концентрације  $fT_4$

ТАБЕЛА 1. Одлике испитаника.  
TABLE 1. The characteristics of subjects.

Параметар Parameter	Болесници с хипертиреозом Patients with hyperthyroidism	Контролна група Control group
Старост (године) Age (years)	48.8±6.5	43.5±8.2
Пол (мушки/женски) Sex (male/female)	2/13	1/9
<i>fT4</i> (pg/l)	49.9±18.4	12.1±3.3
<i>TSH</i> (mU/l)	0.12±0.07	2.21±0.59
Иницијална доза ПТУ (mg/дан) The initial dose of PTU (mg/day)	300.0±42.6	-
Број Number	15	10

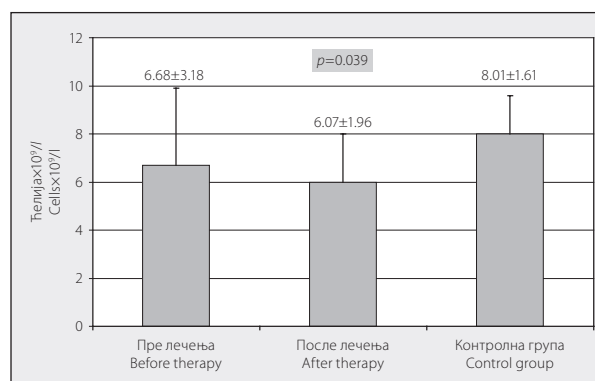
и *TSH*. Концентрације *fT4* и *TSH* одређиване су у серуму испитаника применом дијагностичких комплекса *CIS Biointernational*. Параметри фагоцитне функције одређивани су у контролној групи једнократно, а код болесника оболелих од хипертиреозе пре и 14 дана после увођења ПТУ (евентуални ефекти забележени у овом периоду би могли бити приписани искључиво ПТУ с обзиром на то да у овом периоду није остварен пун фармаколошки ефекат ПТУ на производњу тиреоидних хормона). Просечна доза ПТУ била је 300,0±42,6 mg на дан.

Параметри фагоцитне активности одређивани су према методи Вујановића и сарадника [19]. Укратко, испитаницима је наште узиман узорак од 20 ml хепаринизираних венске крви. После одређивања броја леукоцита, процента мононуклеусних (%МН) и полиморфонуклеусних (%ПМН) ћелија, као и израчунавања броја МН и ПМН леукоцита по литру (бр.МН и бр.ПМН), узорак крви је центрифугиран 10 минута при брзини од 1500 rpm на 20°C, а плазма и слој леукоцита пренети су на раствор за издвајање ћелија (*Lymphoprep, Nyegard & Co*) и центрифугирани 40 минута при брзини од 1400 rpm на 20°C. Мононуклеусни леукоцити (издвојени на граници плазме и раствора за издвајање ћелија) суспендовани су у медијуму *Naemascel*, а полиморфонуклеусни леукоцити (издвојени на граници раствора за издвајање ћелија и исталожених еритроцита) су после лизирања еритроцита опрани и ресуспендовани у истом медијуму. Тест фагоцитозе је изведен инкубацијом  $2 \times 10^5$  МН или ПМН ћелија са  $24 \times 10^6$  честица квасца деактивираних и обојеног неутралном црвеном бојом. После инкубације од 60 минута у воденом купатилу на 37°C, фагоцитоза је прекинута тако што су ћелије два пута опране хладним раствором 0,02-процентног *EDTA* (*Merck*) на 4°C у Хенксовом (*Henks*) раствору (*BS*). Непосредно пре анализе у суспензију ћелија додато је 50  $\mu$ l 1,6--процентне боје *Trypan blue*. Процент фагоцитирајућих мононуклеусних (ПФ-МН) и полиморфонуклеусних (ПФ-ПМН) леукоцита одређиван је диференцијалним бројањем до 100 ћелија и изражен у процентима. Фагоцитна способност процењена је на основу: индекса фагоцитозе (ИФ) (који представља просечан број фагоцитованих честица квасца по фагоциту), броја фагоцитирајућих ћелија МН и ПМН

(бр.МН.фаг. и бр.ПМН.фаг.), добијеног из односа броја леукоцита, процента мононуклеусних и полиморфонуклеусних ћелија у периферној крви и процента фагоцитирајућих ћелија, а израженог као број ћелија фагоцитирајућих ћелија по литру и капацитета фагоцитозе (КФ) МН и ПМН ћелија (израчунатог из броја фагоцита по јединици запремине крви и њиховог индекса фагоцитозе, а израженог као број фагоцитованих честица квасца по литру). Статистичка обрада вршена је применом једнофакторске анализе варијансе за нумеричка обележја са нормалном дистрибуцијом (једнофакторска *ANOVA*) и *Kruskall-Wallis* теста. Обрада је вршена на компјутеру применом комерцијалног, стандардног програмског пакета *Statistica 4.5*.

## РЕЗУЛТАТИ

Забележена је статистички значајна разлика у броју леукоцита периферне крви ( $p=0,039$ ) између особа с хипертиреозом и здравих испитаника (Графикон 1). Код испитаника контролне групе утврђен је већи број леукоцита него код особа с хипертиреозом, како пре почетка лечења ( $p=0,01$ ), тако и 14 дана после увођења ПТУ ( $p=0,01$ ). Међутим, није утврђена статистички значајна разлика у броју леукоцита код болесника с хиперфункцијом штитасте жлезде пре и после увођења тиреосупресивне терапије ( $p>0,05$ ) (Графикон 1). Анализом релативног учешћа мононуклеусних леукоцита (Табела 2) и полиморфонуклеусних леукоцита (пре лечења:  $56,4 \pm 9,6$ ; после лечења:  $56,9 \pm 8,9$ ; контролна група:  $61,4 \pm 9,0$ ;  $p>0,05$ ) није забележена статистички значајна разлика ( $p>0,05$ ) између особа с хипертиреозом и здравих испитаника. Такође, није утврђена статистички значајна разлика у броју мононуклеусних леукоцита периферне крви између особа с хипертиреозом и контролне групе. Међутим, забележен је статистички значајно мањи број полиморфонуклеусних леукоцита периферне крви код особа с хипертиреозом него код здравих испитаника ( $p=0,037$ ) (Графикон 2). Та разлика је постојала и пре ( $p=0,01$ ) и 14 дана после почетка тиреосупресивне терапије ( $p=0,01$ ), при чему није забележена статистички значајна промена у броју полиморфонуклеусних леукоцита код особа пре и после увођења ПТУ ( $p>0,05$ ) (Графикон 2).



ГРАФИКОН 1. Број леукоцита у периферној крви испитаника.  
GRAPH 1. Total leukocyte count in peripheral blood.

**ТАБЕЛА 2.** Вредности параметара фагоцитне функције мононуклеусних ћелија.\***TABLE 2.** The parameters of phagocyte function of mononuclear cells.\*

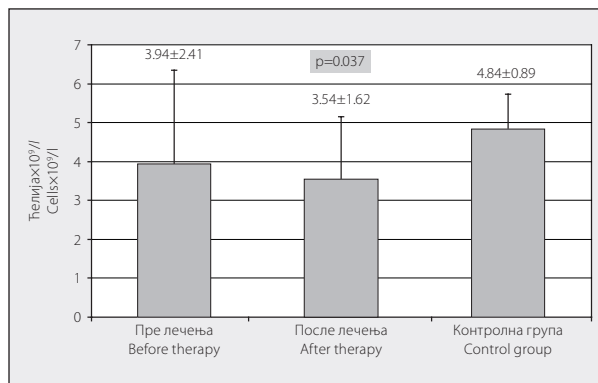
Параметар Parameter	Пре лечења Before therapy	После лечења After therapy	Контролна група Control group
%MN	43.6±9.6	43.1±8.9	38.6±9.0
br.MN ( $\times 10^9/l$ )	2.8±1.0	2.5±0.7	3.2±1.2
PF-MN (%)	16.1±6.5	16.0±6.4	13.2±2.8
IF-MN	1.9±0.3	2.1±0.6	1.9±0.2
br.MN.fag. ( $\times 10^9/l$ )	0.4±0.2	0.4±0.19	0.4±0.2
KF-MN ( $\times 10^9/l$ )	0.9±0.5	0.9±0.4	0.8±0.3

\*За све испитиване параметре  $p > 0,05$ 

%MN – проценат мононуклеусних ћелија; br.MN – број мононуклеусних ћелија у јединици запремине крви; PF-MN – проценат мононуклеусних фагоцита; IF-MN – индекс фагоцитозе мононуклеусних фагоцита; br.MN.fag. – број мононуклеусних фагоцита у јединици запремине крви; KF-MN – капацитет фагоцитозе мононуклеусних фагоцита

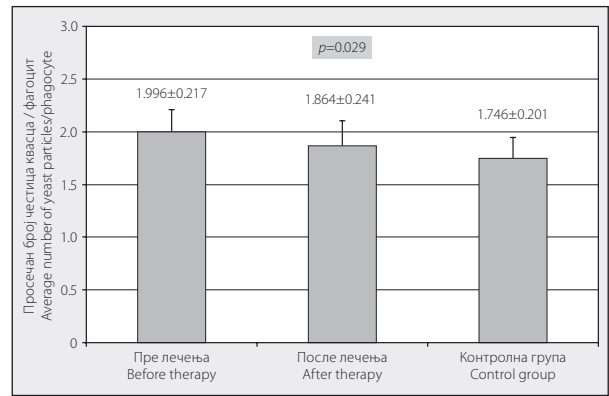
\*For all parameters probability is  $p > 0,05$ 

%MN – percentage of mononuclear cells; br.MN – number of mononuclear cells in fixed volume of peripheral blood; PF-MN – percentage of mononuclear phagocyte; IF-MN – index of phagocytosis of mononuclear phagocytes; br.MN.fag. – number of mononuclear phagocyte in fixed volume of peripheral blood; KF-MN – capacity of phagocytosis of mononuclear phagocytes

**ГРАФИКОН 2.** Број полиморфонуклеусних леукоцита у периферној крви испитаника.**GRAPH 2.** Number of polymorphonuclear leukocytes in peripheral blood.

Процент мононуклеусних фагоцита се није разликовао значајно ( $p > 0,05$ ) између испитиваних група. Имајући у виду да се битно није разликовао ни број мононуклеусних леукоцита периферне крви, очекивано је било и да не постоји статистички значајна разлика у броју мононуклеусних фагоцита периферне крви ( $p > 0,05$ ). Такође, није забележена статистички значајна разлика у индексу фагоцитозе мононуклеусних фагоцита ( $p > 0,05$ ), тако да је укупни капацитет фагоцитозе мононуклеусних фагоцита остао непромењен ( $p > 0,05$ ) (Табела 2).

Није забележена статистички значајна разлика у проценту полиморфонуклеусних фагоцита периферне крви између испитиваних група (пре лечења: 21,7±8,4%; после лечења: 23,9±12,1%; контролна група: 26,7±10,5%;  $p > 0,05$ ). Међутим, код особа с хипертиреозом утврђен је статистички значајно мањи број полиморфонуклеусних фагоцита у периферној крви у односу на контролну групу ( $p < 0,05$ ), како пре

**ГРАФИКОН 3.** Индекс фагоцитозе полиморфонуклеусних фагоцита.**GRAPH 3.** Index of phagocytosis of polymorphonuclear phagocytes.

почетка тиреосупресивне терапије са ПТУ, тако и после 14 дана ( $p = 0,01$ ) (пре лечења:  $0,9 \pm 0,8 \times 10^9/l$ ; после лечења:  $0,9 \pm 0,7 \times 10^9/l$ ; контролна група:  $1,3 \pm 0,6 \times 10^9/l$ ;  $p < 0,05$ ). Није забележена статистички значајна промена у броју полиморфонуклеусних фагоцита код испитаника оболелих од хипертиреозе пре и после примене ПТУ ( $p > 0,05$ ). Занимљиво је да је код болесника с хипертиреозом био статистички значајно већи индекс фагоцитозе полиморфонуклеусних фагоцита ( $p = 0,029$ ), при чему је статистичка значајност забележена код болесника пре почетка тиреосупресивне терапије у односу на контролну групу ( $p = 0,009$ ) (Графикон 3). Статистички значајне међугрупне разлике у ИФ-ПМН нису забележене између испитаника оболелих од хипертиреозе пре и после почетка лечења са ПТУ ( $p > 0,05$ ), као и између болесника с хипертиреозом после увођења тиреосупресивне терапије и контролне групе ( $p > 0,05$ ) (Графикон 3). Најзад, није забележена ни статистички значајна промена капацитета фагоцитозе полиморфонуклеусних леукоцита (пре лечења:  $1,9 \pm 1,7 \times 10^9/l$ ; после лечења:  $1,6 \pm 1,9 \times 10^9/l$ ; контролна група:  $2,4 \pm 1,4 \times 10^9/l$ ;  $p > 0,05$ ).

## ДИСКУСИЈА

Код испитаника с хипертиреозом забележен је мањи број леукоцита него код испитаника контролне групе, како пре, тако и после почетка лечења са ПТУ. Анализирајући субпопулације леукоцита периферне крви, утврђено је да је ово смањење броја леукоцита преваходно последица промене у броју полиморфонуклеусних леукоцита, док се не запажа значајнија промена у броју мононуклеусних леукоцита. Идентичне резултате су раније приказали и други аутори [15]. С обзиром на то да се код предиспонираних особа промене у броју неутрофилних леукоцита обично дешавају на почетку лечења са ПТУ, у току првих неколико недеља, за испитивање је одабран 14. дан од почетка терапије. У овом раду је показано да у време испитивања нема статистички значајних промена у броју леукоцита, нити у односу између леукоцитних субпопулација у периферној крви, што не искључује могућност другачијих резултата током дуготрајне примене ПТУ.

Анализирајући фагоцитну функцију мононуклеусних леукоцита периферне крви, показано је да не

ма статистички значајне промене у проценту фагоцитозе, броју фагоцита, индексу фагоцитозе и укупном капацитету фагоцитозе ових ћелија. Током вештачки изазване хипертиреозе код пацова (при примени дозе *L*-тироксина од 125  $\mu\text{g}/\text{kg}$  на дан) Фаулерс (*Fowlers*) и сарадници [16] нису уочили промену фагоцитне функције макрофага периферне крви. У овом раду није забележен статистички значајан утицај ПТУ на број и фагоцитну функцију мононуклеусних леукоцита периферне крви. Међутим, у експерименталном моделу на пацовима код којих је у условима *in vivo* применом ПТУ изазвана хипотиреоза, Руни (*Rooney*) и сарадници [20] су показали да се при примени ПТУ повећава способност фагоцитозе перитонеумских макрофага. При анализи функцијске способности мононуклеусних ћелија код пацова с хипертиреозом други аутори су показали да у току хипертиреозе настају супресија миграционе способности макрофага периферне крви и смањење производње водоник-пероксида [21], али да постоји дозно зависно повећање потрошње кисеоника [22].

Анализом фагоцитне способности полиморфонуклеусних леукоцита периферне крви показано је да је проценат полиморфонуклеусних фагоцита непромењен, али је уочен смањен број полиморфонуклеусних фагоцита периферне крви (што представља одраз смањеног броја полиморфонуклеусних леукоцита) код особа оболелих од хипертиреозе у односу на испитанике контролне групе. Сличан резултат објавио је и Храјчек (*Hrycek*) [15]. Он је код болесница с хипертиреозом открио смањење броја полиморфонуклеусних фагоцита, као и смањење процента ових фагоцита. У овом раду забележен је повећан индекс фагоцитозе полиморфонуклеусних фагоцита код особа с хипертиреозом у односу на контролну групу. Други аутори су код испитаника с хипертиреозом показали промену биолошких функција полиморфонуклеусних ћелија периферне крви: повећање потрошње кисеоника у митохондријама, повећање производње супероксид-анјона и смањење активности лизозома [23]. Занимљиво је да ове промене не зависе од узрока хипертиреозе, као што су Грејвсова (*Graves*) болест или токсични аденом [23]. Смањени проценат и број, као и микробицидну и ингестиону активност гранулоцита периферне крви код особа са *Morbus Graves* показали су и други аутори [24], међутим, они су забележили и смањену фагоцитну активност моноцита. Укупан капацитет фагоцитозе полиморфонуклеусних фагоцита није статистички значајно промењен, што је највероватније последица супротних ефеката на број полиморфонуклеусних фагоцита (смањење) и њиховог индекса фагоцитозе (повећање). У овом раду није забележена статистички значајна разлика у броју и фагоцитној активности полиморфонуклеусних леукоцита периферне крви у току лечења са ПТУ. Други аутори су показали да се током двонедељног лечења бета-блокаторима (пропранолол) и тиреосупресивним лековима (метимазол) нормализују поремећаји фагоцитне функције полиморфонуклеусних леукоцита откривених пре почетка лечења [25]. Смагра се да су за агранулоцитозу која се јавља при примени ПТУ одговорни његови метаболити, пре свега ПТУ- $\text{SO}_3$ , ко-

ји бар делимично настаје и услед повећане активности мијелопероксидазе у фагоцитима периферне крви код особа с хипертиреозом [25-27]. С друге стране, показано је да у терапијским концентрацијама и ПТУ инхибира ензим мијелопероксидазу, а тиме и сопствени метаболизам, те се смањује и његова токсичност [26, 28-30].

## ЗАКЉУЧАК

У хипертиреози настају смањење броја леукоцита (посебно полиморфонуклеусних леукоцита) периферне крви и фагоцита, а повећање индекса фагоцитозе, тако да укупна фагоцитна способност полиморфонуклеусних леукоцита остаје непромењена. Пропилтиоурацил не утиче значајно на број леукоцита периферне крви, нити на фагоцитну функцију мононуклеусних и полиморфонуклеусних ћелија.

## ЗАХВАЛНИЦА

Истраживања приказана у овом раду финансирана су средствима Министарства науке и заштите животне средине Републике Србије (Пројекат 1637).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cooper DS. The side-effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist* 1999; 9:457-67.
2. Cooper SD. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: An evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8):3474-81.
3. Abraham P, Avenell A, Park MC, et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2005; 153(4):489-98.
4. Nedrebo BG, Holm P, Uhlving S, et al. Graves' disease: drug regimens and predictors of outcome. *European Journal of Endocrinology* 2002; 147:583-9.
5. Jackson IMD. Management of thyrotoxicosis. *J Maine Med Assoc* 1975; 66:224-32.
6. Wing Jr ES, Asper Jr SP. Observations on the use of propylthiouracil in hyperthyroidism with especial reference to long-term treatment. *Bull John Hopkins Hosp* 1952; 90:201-27.
7. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983; 98:26-9.
8. Safani MM, Tatro DS, Rudd P. Fatal propylthiouracil-induced hepatitis. *Arch Intern Med* 1982; 142:838-9.
9. Vasily DB, Tyler WB. Propylthiouracil-induced cutaneous vasculitis: case presentation and review of the literature. *JAMA* 1980; 23:458-61.
10. Amrhein DS, Kenny FM, Ross D. Granulocytopenia, lupus-like syndrome, and other complications of propylthiouracil therapy. *J Pediatr* 1970; 76:54-63.
11. McCormick RV. Periarteritis occurring during propylthiouracil therapy. *JAMA* 1950; 144:1453-8.
12. Reinhart SC, Moses AM, Leary L, et al. Acute interstitial nephritis with renal failure associated with propylthiouracil therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:575-7.
13. Fang J-T, Huang C-C. Propylthiouracil-induced acute interstitial nephritis with acute renal failure requiring haemodialysis: successful therapy with steroids. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:757-8.
14. Davies TF, Larsen PT. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg L, Polonsky M, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia-Pennsylvania: Elsevier Science; 2003; p.374-421.
15. Hrycek A. Functional characterization of peripheral blood neutrophils in patients with hyperthyroidism. *Folia Biol (Praha)* 1995; 41(2):79-87.

16. Fowles JR, Fairbrother A, Kerkvliet NI. Effects of induced hypo- and hyperthyroidism on immune function and plasma biochemistry in mallards (*Anas platyrhynchos*). *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1997; 118(2):213-20.
17. Heufelder AE, Wenzel BE, Bahn RS. Methimazole and propylthiouracil inhibit the oxygen free radical-induced expression of a 72 kilodalton heat shock protein in Graves' retroocular fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 74:737-42.
18. Karlsson FA, Totterman TH. Immunomodulation by methimazole therapy in Graves' disease: rapid changes in activation stage of circulating regulatory T cell subsets, B cells and NK cells. *Clin Exp Immunol* 1988; 74:258-63.
19. Vujanović NL, Arsenijević NN, Vlajić M. Modulation of polymorphonuclear neutrophil motility and monocyte phagocytosis by factor released from human primary breast cancer tissue. *Period Biol* 1986; 88(Suppl):53-5.
20. Rooney AA, Matulka RA, Luebke RW. Developmental atrazine exposure suppresses immune function in male, but not female sprague-dawley rats. *Toxicological Sciences* 2003; 76:366-75.
21. Rosa LF, Safi DA, Curi R. Effect of hypo- and hyperthyroidism on the function and metabolism of macrophages in rats. *Cell Biochem Funct* 1995; 13(2):141-7.
22. Kvetny J. 3,5-T2 stimulates oxygen consumption, but not glucose uptake in human mononuclear blood cells. *Horm Metab Res* 1992; 24(7):322-5.
23. Szabo J, Foris G, Mezosi E, et al. Parameters of respiratory burst and arachidonic acid metabolism in polymorphonuclear granulocytes from patients with various thyroid diseases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104(2):172-6.
24. Lechpammer M, Lukac J, Lechpammer S, et al. Antithyroid drug-induced immunomodulation in Graves' disease patients. *Acta Med Croatica* 2002; 56(1):21-6.
25. Hrycek A, Kalina Z. Evaluation of the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in patients with hyperthyroidism. *Endokrynol Pol* 1989; 40(1):15-24.
26. Waldhauser L, Uetrecht J. Oxidation of propylthiouracil to reactive metabolites by activated neutrophils. Implications for agranulocytosis. *Metab Dispos* 1991; 19(2):354-9.
27. von Schmiedeberg S, Hanten U, Goebel C, et al. T cells ignore the parent drug propylthiouracil but are sensitized to a reactive metabolite generated in vivo. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80(2):162-70.
28. Lee E, Hirouchi M, Hosokawa M, et al. Inactivation of peroxidases of rat bone marrow by repeated administration of propylthiouracil is accompanied by a change in the heme structure. *Biochem Pharmacol* 1988; 37(11):2151-3.
29. Imamura M, Aoki N, Saito T, et al. Inhibitory effects of antithyroid drugs on oxygen radical formation in human neutrophils. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 112(2):210-6.
30. Waldhauser L, Uetrecht J. Oxidation of propylthiouracil to reactive metabolites by activated neutrophils. Implications for agranulocytosis. *Metab Dispos* 1991; 19(2):354-9.

## THE EFFECT OF PROPYLTHIOURACIL ON FUNCTION OF PHAGOCYtic PERIPHERAL BLOOD CELLS IN PERSONS WITH THYROID HYPERFUNCTION

Aleksandar ĐUKIĆ<sup>1</sup>, Snežana ŽIVANČEVIĆ-SIMONOVIĆ<sup>1</sup>, Predrag ĐURĐEVIĆ<sup>1</sup>, Nebojša ARSENIJEVIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathophysiology, School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac;

<sup>2</sup>Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac

**INTRODUCTION** It is known that hyperthyroidism as well as thyrosuppressive therapy can influence the cells of immunological system.

**OBJECTIVE** To examine the function of phagocyte cells in persons with hyperthyroidism and to examine if propylthiouracil (PTU) influences this function.

**METHOD** The study included 15 patients with hyperthyroidism and 10 healthy persons. The parameters of phagocytic activity of mononuclear and polymorphonuclear leucocytes were tested by method of ingestion of particles of inactivated yeast labeled with neutral-red.

**RESULTS** It was demonstrated that patients with hyperthyroidism, before the onset of therapy as well as 14 days after introduction of PTU, had decreased number of leucocytes (before PTU:  $6.7 \pm 3.2 \times 10^9/l$ , after PTU:  $6.1 \pm 2.0 \times 10^9/l$  and control:  $8.0 \pm 1.6 \times 10^9/l$ ;  $p=0.039$ ), PMN leucocytes (before PTU:  $3.9 \pm 2.4 \times 10^9/l$ , after PTU:  $3.5 \pm 1.6 \times 10^9/l$  and control:  $4.8 \pm 0.9 \times 10^9/l$ ;  $p=0.037$ ) and number of phagocyte PMN cells (before PTU:  $0.9 \pm 0.9 \times 10^9/l$ , after PTU:  $0.9 \pm 0.7 \times 10^9/l$  and control:  $1.3 \pm 0.6 \times 10^9/l$ ;  $p<0.05$ ), but they had increased index of phagocytosis (before PTU:  $2.0 \pm 0.2$ , after PTU:  $1.9 \pm 0.2$  and control:  $1.7 \pm 0.2$ ;  $p=0.029$ ), while capacity of phagocytosis remained unchanged

(before PTU:  $1.9 \pm 1.7 \times 10^9/l$ , after PTU:  $1.6 \pm 1.9 \times 10^9/l$  and control:  $2.4 \pm 1.4 \times 10^9/l$ ;  $p>0.05$ ). The number of mononuclear leucocytes and parameters of phagocytic activity of mononuclear phagocytes in persons with hyperthyroidism did not change significantly in comparison with the control group.

**CONCLUSION** Patients with hyperthyroidism had decreased number of leucocytes, PMN leucocytes and number of phagocyte PMN cells, and increased index of phagocytosis, while capacity of phagocytosis remained unchanged. The number and parameters of phagocytic activity of mononuclear leucocytes did not change. PTU therapy had no effect on the examined parameters.

**Key words:** hyperthyroidism; propylthiouracil; leucocytes; phagocytosis

Aleksandar ĐUKIĆ  
Institut za patološku fiziologiju  
Medicinski fakultet  
Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac  
Tel.: 034 370 023 / lokal 433  
E-mail: adjukic@ptt.yu

\* Рукопис је достављен Уредништву 28. 2. 2005. године.