

Volumen krvi u hipertireoidizmu

Ivan Karner, Aleksandar Rusić,
Juraj Smoje, Nedeljko Topuzović,
Radoslav Brlošić i Cvijeta Margetić

Odjel za nuklearnu medicinu opće bolnice Osijek

Izvorni znanstveni rad

UDK 616.441-008-64

Primljeno: 23. prosinca 1987.



Pomoću tehnike dilucije indikatora (131J HSA) ispitan je volumen krvi, a pomoću hematokrita volumen plazme i volumen mase eritrocita u skupini od 35 oboljelih od M. Basedow-i (Gravesova bolest), u dobi od 20. do 40. godine. Ispitivanje je vršeno u fazi floridnog hipertireoidizma, te nakon postizanja stabilne eutireoidne faze tijekom medikamentoznog

tretmana s karbimazolom (Favistan), te je otkrivena značajna razlika u vrijednostima volumena krvi između skupine floridnih hipertireoza i kontrolne skupine ispitanica. Nije nađena značajna razlika između floridnih hipertireoza i istih bolesnika nakon postizanja stabilne eutireoidne faze.

Ključne riječi: hipertireoidizam, volumen krvi

Cilj istraživanja bilo je određivanje volumena krvi (VK), volumena plazme (VP) i volumena mase eritrocita (VmE) u selekcioniranoj skupini bolesnika, u kojih je dijagnosticirana hipertireoza tipa Gravesove bolesti. Sve bolesnice bile su u životnoj dobi od 20. do 40. godine. Nakon postignute stabilne eutireoidne faze ponovno su određeni VK, VP i VmE kod istih bolesnika. Većina dosadašnjih studija o izvršenom ispitivanju VK u hipertireoidizmu govore u prilog njegova povećanja.^{4, 7, 8} Povećani su i VP i VmE.^{7, 17} Povećan volumen cirkulacije krvi u hipertireoidizmu nastaje kao posljedica kompenzacijskih mehanizama organizma za značajno većom potrebom kisika u tkivima.^{6, 16} Ranija ispitivanja VK u hipertireoidizmu vršena su na malom broju oboljelih, različite dobi i različitim metodama.^{7, 8, 17}

Ispitivanja u eutireozu vršena su često nakon definitivnog izlječenja hipertireoze operativnim zahvatom ili nakon aplikacije terapijske doze radiojoda. Ovim radom željeli smo potvrditi i upotpuniti naša ranija zapažanja⁷ u ispitivanju volumena cirkulirajuće krvi na selekcioniranoj skupini, koja po broju dozvoljava stvaranje zaključaka.

ISPITANICI I METODE

Ispitan je volumen krvi u selekcioniranoj skupini od 35 bolesnika u dobi od 20. do 40. godine života ($\bar{x} \pm 1 \text{ SD} = 29,17 \pm 5,73$), u kojih je postavljena dijagnoza M. Basedow-i. Ispitanicima su određeni slijedeći parametri: težina i visina, serumski T4 i T3, vrijednost 24-satne akumulacije J 131 sa scintigrafijom štitnjače. Volumen krvi je određivan pomoću aplikacije 131 J HSA, a preko hematokrita određen je volumen plazme i volumen mase eritrocita. Testovi su učinjeni u fazi floridne hipertireoze, te nakon uspostavljanja stabilne eutireoidne faze tijekom medikamentoznog tretmana s karbimazolom (Favistan), uz prethodno izostavljanje diferentne terapije najmanje 4 dana prije testiranja. Eutireoidnom fazom bolesti smatrali smo stanje dobro kontroliranog bolesnika pod tireostatskom terapijom a na osnovi urednih vrijednosti hormona i kliničkog statusa.²¹ Kontrolna skupina sastojala se od 25 ispitanica bi-

ranih po istom zdravstvenom kriteriju, ali bez poremećaja u funkciji štitnjače. Sva testiranja vršena su u uvjetima ambulantnog rada.

Određivanje volumena krvi izvršeno je modificiranim metodom po Veallu i suradnicima²³ te McFarlaneu.⁵

Metoda se zasniva na principu dilucije indikatora u krvnom bazenu. Kao indikator upotrebljen je humani serumski albumin (HSA) obilježen sa 131J. Kontrolu kvalitete preparata vršio je proizvođač, a sadržaj slobodnog joda, određen kromatografski, iznosio je 1–3%. Specifična aktivnost pripravka iznosila je 9,25 do 37 MBq/g.

Neposredno prije injiciranja preparat je razrijeđen s fiziološkom otopinom, tako da je dobivena aktivnost od 370 KBq u 0,5 ml otopine služila kao doza koja se aplicirala svakom ispitaniku u obliku intravenske injekcije. Mjerenje doze vršeno je u štrcaljki za injiciranje od 2 ml na gama brojaču tipa »well«, na improviziranoj polici od pleksistakla i na udaljenosti koja je omogućavala mjerenje većih aktivnosti. Broj impulsa u dozi iznosio je oko 20000 u minuti.

Nakon 10 minuta poslije aplikacije doze, ispitaniku se vadi uzorak venozne krvi u hepariniranu štrcaljku od 20 ccm. Krv se dodaje saponin koji vrši hemolizu eritrocita, nakon čega se dobiva homogeni uzorak pune krvi. Pipetiraju se po dva uzorka krvi od 5 ml u epruvete, a potom se vrši mjerenje aktivnosti uzoraka u šupljini »wella«. Vrijednost 10-minutnog uzorka krvi množi se s faktorom 1,015. To je eksperimentalno dobiveni faktor koji služi za korekciju zbog gubitka indikatora iz cirkulacije kroz to vrijeme.²³

Množenjem krvnog uzorka s faktorom 1,1 vrši se korekcija za hematokrit cijelog tijela.

Volumen krvi izračunava se prema formuli:¹

$$V = \frac{\text{aktivnost injicirane doze u imp/min} \times \text{faktor police}^1}{\text{aktivnost krvnog uzorka u imp/min} \times 1,015 \times 1,1}$$

Pomoću hematokrita izračunat je iz volumena krvi volumen plazme i volumen mase eritrocita. Radi objektivnije komparacije, volumene smo sveli na površinu tijela (ml/m^2).

Ocjena faktora police (F)

Postupak za ocjenu faktora police sastojao se od sljedećeg:

- u štrcaljke za injiciranje navučeno je deset doza od 185 kBq J 131 HSA, te je na polici od pleksistakla, na određenoj udaljenosti iznad otvora »wella«, mjerena njihova aktivnost tri puta po jednu minutu. Svaka doza injicirana je u staklenu bocu, u kojoj je prethodno otpipetirano točno 1000 ml humane plazme u tekućem stanju (ukupno u 10 boca);
- poslije toga mjerena je aktivnost ostatka doze u štrcaljki za injiciranje pod istim uvjetima;
- nakon 10-minutnog miješanja sadržaja boca, pomoću štrcaljke za injiciranje uzeta su iz svake boce po dva uzorka plazme od 5 ml;
- izmjereni aliquoti u »wellu« prema dozi pomnoženi s 200 daju ukupno aktivnosti doze, a odnos u »wellu« prema dozi na polici daje faktor koji je potreban u daljnjem postupku za izračunavanje volumena krvi.

$$F = \frac{\text{uzorak plazme} - Bg \times 200}{\text{doza} - \text{ostatak}}$$

Tako dobiveni eksperimentalni faktor police u pokusu iznosio je $258,65 \pm 2,66$ ($\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$). Koeficijent varijacije 1,03%, a SE 0,84.

Volumen se izračunava prema formuli:²

$$V = \frac{\text{doza} - \text{ostatak} \times F}{\text{uzorak plazme} - Bg}$$

5

Volumen boca iznosio je $1004,28 \pm 10,31$ ($\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$), koeficijent varijacije 1,03%.

REZULTATI

Kontrolna skupina ispitanica prilagođena je skupini hipertireoza po dobi, visini i težini (**tablica 1**). Postoji značajna razlika u vrijednostima T4 i T3 između oboljelih od floridne hipertireoze i istih bolesnica nakon uspostavljanja eutireoidne faze bolesti (**tablica 2**). U vrijednostima perifernih tiroidnih hormona ne postoji značajna razlika između kontrolne skupine ispitanica i bolesnica u eutireoidnoj fazi (**tablica 3**).

Nije nađena značajna razlika u ispitanica u fazi netretirane, floridne hipertireoze u odnosu na stanje postignute stabilne eutireoidne faze u vrijednostima volumena krvi ($t = 1,78$ kod $p > 0,05$) volumena plazme ($t = 0,89$ kod $p = 0,05$) volumena mase eritrocita ($t = 0,88$ kod $p > 0,05$) i venoznog hematokrita ($t = 1,55$ kod $p > 0,05$).

Postoji značajna razlika između skupine floridnih hipertireoza i kontrolne skupine ispitanica u vrijednostima volumena krvi ($t = 2,80$ kod $p < 0,01$), volumena plazme ($t = 3,27$ kod $p < 0,01$) i volumena mase eritrocita ($t = 2,21$ kod $p < 0,05$). Ne postoji značajna razlika između vrijednosti venoznog hematokrita ($t = 1,68$ kod $p > 0,05$). Prikazani parametri iskazani su na **tablici br. 4**.

RASPRAVA

Određivanje VK u hipertireoidizmu vršeno je na relativno homogenoj skupini oboljelih, ženskog spola i životne dobi od 20. do 40. godine.

Selekcijom ispitanica željeli smo izbjeći utjecaj puberteta i postmenopauze na cirkulacijski sistem. Poznato je da su poslije četvrtog desetljeća učestalije patološke promjene na kardiovaskularnom aparatu.

Metoda koju smo koristili za određivanje VK općenito je prihvaćena metoda u svijetu, a njena reproducibilnost i komparabilnost dokazana.⁷

Kontrolna skupina ispitanica birana je u eutireoidnoj populaciji po istim zdravstvenim kriterijima, a kompatibilna je po spolu i dobi skupini floridnih hipertireoza. Obje skupine su dovoljno velike da dozvoljavaju stvarati određene zaključke.

Nađena je značajna razlika u vrijednosti VK, VP i VmE između floridnih hipertireoza i kontrolne skupine ispitanica, što je u skladu sa rezultatima ostalih autora.^{1, 7, 8, 9, 17} Vrijednost venskog hematokrita je u skupini floridnih hipertireoza neznatno snižena u odnosu na vrijednosti u kontrolnoj skupini ispitanica, no ne statistički značajno. Sniženi Htc u floridnom hipertireoidizmu govorio bi u prilog povećanja VP.

Nije nađena značajna razlika u vrijednostima VK, VP, VmE i Htc-a u floridnih hipertireoza i istih bolesnica nakon postizanja stabilne eutireoidne faze tijekom medikamentoznog tretmana s karbimazolom (Favistan). Smatramo da je razlog tome možda nedovoljno strog kriterij za procjenu stabilne eutireoidne faze, ili, pak, da je promatranim parametrima potrebno duže vrijeme za normalizaciju. Većina prethodnih istraživanja definira eutireoidnu fazu kao stanje nakon definitivnog izliječenja hipertireoze poslije operativnog zahvata, ili nakon liječenja terapijskom aplikacijom radio-joda.

Predmišljamo da je potrebno najmanje šest tjedana kontroliranih laboratorijskih eutireoidnih hormonskih vrijednosti da bi se eutireoidna faza zaista mogla proglasiti »stabilnom«.

S obzirom da smo sva ispitivanja vršili u ambulantnim uvjetima rada, nismo bili u mogućnosti striktno se pridržavati navedenih kriterija.

U nastavku istraživanja postaviti ćemo stroži kriterij za procjenu stabilne eutireoidne faze.

ZAKLJUČCI

1. Postoji značajna razlika u vrijednostima VK, VP i VmE između skupine floridnih hipertireoza i kontrolne skupine ispitanica.
2. Metoda za ispitivanje VK dovoljno je osjetljiva da detektira te razlike.
3. Nije nađena značajna razlika u VK, VP i VmE između floridnih hipertireoza i istih bolesnica nakon ostvarenja eutireoidne faze bolesti, te se može postaviti da su ti parametri osjetljiviji pokazatelj za procjenu stabilne eutireoidne faze od ostalih. Možda je volumenima potrebno duže vrijeme za vraćanje na normalu ili, pak, nije postavljen dovoljno strog kriterij za procjenu stabilne eutireoidne faze bolesti.

TABLICA 1.

Prikaz parametara VK, VP, VmE i Htc-a u skupinama ispitanica ($\bar{x} \pm 1$ SD)

ml/m ²	Floridna hipertireoza	Eutiroidna faza	Kontrolna skupina
VK	2450,28 ± 287,07	2391,25 ± 204,76	2260,88 ± 216,67
VP	1484,23 ± 170,60	1455,22 ± 148,84	1337,0 ± 177,5
VmE	966,83 ± 151,13	949,68 ± 98,60	896,13 ± 96,09
Htc	39,85 ± 2,36	39,72 ± 2,44	40,38 ± 4,10

TABLICA 2.

Prikaz parametara — vrijednosti T4 i T3 ($\bar{x} \pm 1$ SD) i testiranje razlike parova u skupini floridnih hipertireoza i istih bolesnica nakon uspostavljanja eutiroidne faze

nmol/L	Floridne hipertireoze	Eutiroidna faza	
T4	304,37 ± 95,84	115,15 ± 45,37	t = 11,6 p < 0,01
T3	7,05 ± 1,94	1,81 ± 0,39	t = 15,39 p < 0,01

TABLICA 3.

Prikaz parametara — T4 i T3 ($\bar{x} \pm 1$ SD) u skupini nakon uspostavljanja eutiroidne faze i kontrolnoj skupini ispitanica

nmol/L	Eutiroidna faza	Kontrolna skupina	
T4	115,15 ± 45,37	110,0 ± 20,70	t = 0,48 p > 0,05
T3	1,81 ± 0,39	1,96 ± 0,45	t = 0,11 p > 0,05

TABLICA 4.

Prikaz parametara VK, VP, VmE i Htc-a u skupinama ispitanica ($\bar{x} \pm 1$ SD)

ml/m ²	Floridna hipertireoza	Eutiroidna faza	Kontrolna skupina
VK	2450,28 ± 287,07	2391,25 ± 204,76	2260,88 ± 216,67
VP	1484,23 ± 170,60	1455,22 ± 148,84	1337,0 ± 177,5
VmE	966,83 ± 151,13	949,68 ± 98,60	896,13 ± 96,09
Htc	39,85 ± 2,36	39,72 ± 2,44	40,38 ± 4,10

LITERATURA

1. Aas K, Blegen E. The renal blood flow and the glomerular filtration rate in congestive heart failure and some other clinical conditions. Scand J Clin Lab Invest 1949;1:22-32.
2. Abrahamesen AM, Haarstad J, Oulie C. Hemodynamic studies in thyrotoxicosis before and after treatment. Acta Med Scand 1963;174:463-70.
3. Arnsdorf MF, Chilvers RW. Atrial electrophysiology in experimental hyperthyroidism in rabbits. Clin Res 1970;26:575-81.
4. Ford RV, Owens JC, Curd GW jr, Moyer JH, Sprurr CL. Kidney function in various thyroid states. J Clin Endocrinol Metab 1961;21:548-53.
5. Forfar JC. Cardiovascular response in hyperthyroidism before and during beta-adrenoreceptor blockade: evidence against adrenergic hypersensitivity. Clin Endocrinol 1982;16:441-52.
6. Freedberg AS, Hamolsky MW. Effects of thyroid hormones on certain nonendocrine organ systems. In: Greer MA, Solomon DA, Solomon DA eds Handbook of physiology-endocrinology. Williams Wilkins comp, 1974.
7. Gall D, Karner I, Ugrai V, Rusić A, Smoje J, Margetić C. Određivanje volumena krvi u sklopu radiokardiogramskog ispitivanja centralne hemodinamike u hipertireoidizmu. Med Vjesn 1985;1:11-3.
8. Gibson JG, Harris AW. Clinical studies of the blood volume in hyperthyroidism and myxedema. J. Clin Invest 1939;18:59-65.
9. De Groot WJ, Leonard JJ. Hyperthyroidism as a high cardiac output state. Amer Heart J 1970;79:265-75.
10. Humerfelt S, Müller O. The circulation in hyperthyroidism A cardiac catheterisation study before and after treatment. Amer Heart J 1958;56:87-94.
11. Johnson PN, Freedberg AS, Marshall JM. Action potentials from sinoatrial cells and atrial muscle cells in isolated atria of rabbits. Cardiology 1973;58:273-89.
12. Karner I. Utjecaj hipertireoidizma na efektivni bubrežni protok plazme (magistarski rad), Osijek 1986.
13. Kontos HA, Shapiro W, Manek HF. Mechanism of certain abnormalities of the circulation to the limbs in thyrotoxicosis. J. Clin Invest 1965;44:947-56.
14. Larsson H, Valdermasson S, Hedner P, Odeberg H. Reveal of increased whole blood and plasma viscosity after treatment of hypothyroidism in man. Acta Med Scandinav 1985;217:67-72.
15. Mc Farlane AS. Efficient trace-labelling of proteins with iodine. Nature 1958;182:53-5.
16. Morkin E, Flink L, Goldam S. Biochemical and physiologic effects of thyroid hormone on cardiac performance. Prog Cardiovasc 1983;25:435-64.
17. Muldownwy FP, Crooks J, Wajne EJ. The total red cell mass in thyrotoxicosis and myxedema. Clin Sci 1957;16:309-14.
18. Rusić A, Smoje J, Kurhonja K, Gall D, Karner I, Ugrai V, Margetić C. Pulmonalno tranzitno vrijeme u hipertireoidizmu Med Vjesn 1985;3:101-4.
19. Tadžer I. Specijalna patološka fiziologija. Beograd-Zagreb: Skolska knjiga, 1983:53-7.
20. Theillen EO, Wilson WR. Hemodynamic effects of peripheral vasoconstriction in normal and thyrotoxic subjects. J Appl Physiol 1967;22:207-10.
21. Ugrai V, Gall D, Rusić A, Smoje J, Karner I, Margetić C. Izbor radionuklidnih metoda za određivanje hormonskog statusa štitičače pri ispitivanju centralne hemodinamike u hipertireoidizmu. Med Vjesn 1984;1:27-32.
22. Wayne EJ. Clinical and metabolic studies in thyroid disease. Br Med J 1960;1:78-90.
23. Veal N, Pearson VD, Hanley T. The preparation of ¹³²I and ¹³¹I labeled human serum albumin for clinical tracer studies. Br J Radiol 1955;28:633-8.
24. Zaimis E, Papadaki L, Ash ASF, Larbl E, Kakari S, Mathow M, Paradells A. Cardiovascular effects of thyroxine. Cardiovasc Res 1969;3:118-33.

Abstract

BLOOD VOLUME IN HYPERTHYROIDISM

Ivan Karner, Aleksandar Rusić, Juraj Smoje, Nedeljko Topuzović, Radoslav Brlošić and Cvijeta Margetić

Department of Nuclear Medicine, General Hospital Osijek

Using the indicator (^{131}I HSA) dilution technique blood volume was determined by means of hematocrit, plasma volume and red cell volume in group of 35 patients with M. Basedow-i (Grave's disease) aged 20—40 years.

The examination was performed in the stage of florid hyperthyroidism, as well as after achieving stable euthyroid phase during drug treatment with carbimazole (Favistan).

A significant difference in the blood volume values was found between the hyperthyroidism group and control examinees.

There was no significant difference between the florid hyperthyroidism group and the same patients after achieving the stable euthyroid phase.

Key words: blood volume, hyperthyroidism

Received: December 23, 1987