



التیام

eltiam.ivsa@gmail.com

تشخیص آزمایشگاهی اختلالات مرتبط با متابولیسم آهن در سگ و گربه

معصومه معصومی ورکی^۱، مهدیه زعیمی^{۲*}

۱. رزیدنت کلینیکال پاتولوژی، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد

۲. استادیار کلینیکال پاتولوژی، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد

*zaeemi@um.ac.ir

چکیده

آهن یکی از عناصر ضروری برای حیات اغلب موجودات زنده می‌باشد. اختلال در تنظیم میزان آهن بدن می‌تواند منجر به بروز تظاهرات بالینی مختلف گردد. اختلالات مرتبط با متابولیسم آهن در پستانداران شامل آنمی فقر آهن، آنمی بر اثر بیماری‌های مزمن و سرباری آهن یا هموکروماتوز می‌باشد. مطالعه حاضر به طور خلاصه به متابولیسم آهن در دام‌های کوچک، اختلالات مرتبط با آن و همچنین روش‌های ارزیابی وضعیت آهن بدن پرداخته است. **واژه‌های کلیدی:** آنمی فقر آهن، هموکروماتوز، ترانسفرین، هپسیدین، دام‌های کوچک

مقدمه

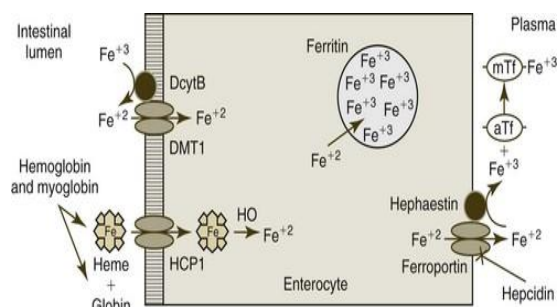
ذخایر آهن در ارگان‌ها (کبد، طحال و مغز استخوان) و آهن موجود در گلبول‌های قرمز می‌باشد.

جذب آهن

در شرایط سلامت، تقریباً تمام آهن موجود در پلاسما از ذخایر آهن بدن آزاد می‌شود و تنها حدود ۳ درصد آن از مواد غذایی و از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شود. اطلاعات محدودی در ارتباط با مقادیر مورد نیاز آهن در سگ بالغ وجود دارد و مقدار مجاز آن به میزان ۰/۰۳۶ تا ۰/۰۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در یک روز پیشنهاد شده است که بستگی به منبع آهن مورد استفاده و فراهمی زیستی آن دارد. اطلاعات قابل تاییدی برای مقدار مجاز و پیشنهاد شده برای گربه بالغ موجود نیست. در شکل ۱ چرخه آهن در بدن نشان

آهن یکی از عناصر ضروری برای تمام موجودات زنده است و تنها گروهی از لاکتوباسیل‌ها هستند که برای حیات به آهن نیاز ندارند. آهن از نظر فراوانی، دومین فلز و چهارمین عنصر طبیعت است. اما علی‌رغم این فراوانی، کمبود آهن بسیار شایع است. مقدار زیادی از آهن برای سنتز هموگلوبین استفاده می‌شود و همچنین آهن برای تولید میوگلوبین عضلات و سنتز DNA مورد نیاز است و کمبود آن موجب کم خونی می‌شود و افزایش آن باعث تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن و در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدها و آسیب DNA می‌شود. هرگونه اختلال در تنظیم جذب و دفع آهن می‌تواند مشکلاتی ایجاد کند که برخی از آن‌ها شدید و حتی خطرناک می‌باشند. قسمت عمده آهن در بدن شامل

اکسیداسیون Fe^{2+} به Fe^{3+} جهت خروج آهن از انتروسیت‌ها می‌باشد. آهنی که از انتروسیت‌ها خارج می‌شود به سرعت به ترانسفرین که یک گلیکو پروتئین با قابلیت اتصال بالا به یک تا دو یون Fe^{3+} می‌باشد، متصل می‌شود (شکل ۲).

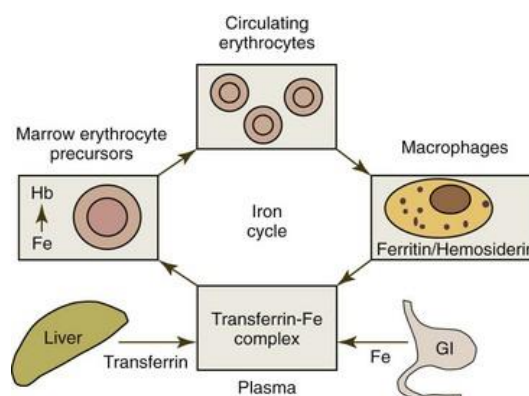


شکل ۲- مکانیسم‌های جذب آهن از روده

تنظیم میزان آهن بدن

تنظیم میزان جذب آهن از غذا نقش بسیار کلیدی در حفظ میزان آهن بدن ایفا می‌کند و بدن هیچ‌گونه کنترلی روی دفع آهن ندارد. مقدار آهنی که از غذا جذب می‌شود توسط پروتئینی به نام هپسیدین (Hepcidin) کنترل می‌شود. این پروتئین که توسط کبد تولید می‌شود به عنوان یک تنظیم کننده منفی عمل می‌کند و در متابولیسم آهن نقش بسیار کلیدی دارد. اخیراً نشان داده شده است که افزایش غلظت هپسیدین باعث تخریب $DMT1$ شده و در نتیجه آهن کمتری به انتروسیت‌ها وارد می‌شود و بالعکس با کاهش غلظت هپسیدین مقدار بیشتری $DMT1$ برای انتقال آهن فعال می‌شود. از طرفی فعالیت فروپورتین که مسوول خروج آهن از انتروسیت‌ها است نیز وابسته به غلظت هپسیدین است به طوری که هرچه غلظت هپسیدین بیشتر باشد، فعالیت فروپورتین کمتر خواهد بود و بالعکس. همچنین مطالعات نشان داده است که علاوه بر اثر ممانعت کنندگی هپسیدین در جذب آهن از انتروسیت‌ها، این پروتئین با تاثیر بر پروتئین فروپورتین موجود در غشای سلول‌های ماکروفاژ و هپاتوسیت‌ها مانع از خروج آهن از ذخایر بدن می‌گردد. لازم به ذکر است که در سلول‌های هپاتوسیت و ماکروفاژها برخلاف انتروسیت‌ها پروتئینی به نام سرولوپلاسمین فعالیت

داده شده است.



شکل ۱. چرخه آهن در بدن

آهن به دو فرم هم و غیر هم از دستگاه گوارش جذب می‌شود. آهن غیر هم موجود در غذا ابتدا توسط ترکیبی به نام سیتوکروم b دئودنوم (Duodenal cytochrome/Dcyt) و همچنین اسید آسکوربیک از فرم فریک به فرم فرو تبدیل می‌شود و سپس توسط پروتئینی به نام پروتئین ناقل فلزات دو ظرفیتی یا همان $DMT1$ (Divalent metal transporter 1) وارد انتروسیت‌ها می‌شود. این پروتئین توانایی انتقال فلزاتی چون منگنز، مولیبدن و دیگر کاتیون‌های دو ظرفیتی را دارد اما بیشترین تمایل را برای جذب آهن دارد. حضور ترکیباتی نظیر فیتات، فسفات و تانن می‌تواند میزان جذب آهن غیر هم را کاهش دهد.

جذب آهن به فرم هم از دستگاه گوارش مکانیسم متفاوتی دارد به این ترتیب که ابتدا ساختار هم توسط آنزیم‌های گوارشی از ترکیبات غذایی آزاد می‌شود و سپس توسط پروتئینی به نام پروتئین ناقل هم (Heme carrier protein) وارد انتروسیت‌ها می‌شود و در آنجا آهن دو ظرفیتی از ساختار هم توسط آنزیمی به نام هم اکسیژناز (Heme oxygenase) جدا می‌شود. در سطح بازولترال سلول‌های انتروسیت پروتئینی به نام فروپورتین (Ferroportin) جهت خروج آهن از سلول‌های روده و ورود آن به خون وجود دارد. هفاستین یک فرواکسیداز است که بر روی غشای بازولترال سلول‌های مخاط دوازدهه بیان می‌شود و با فروپورتین مرتبط است و در واقع عمل اصلی آن

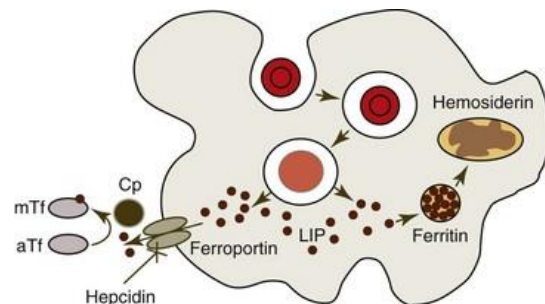
آهن تحت تاثیر فاکتورهای متعددی می‌باشد. همولیز، آنمی‌های همولیتیک، مصرف مکمل آهن، انتقال خون‌های مکرر، آنمی‌های هایپوپلاستیک و آپلاستیک، تزریق کورتیکواستروئیدها و بیماری‌های کبدی می‌توانند منجر به افزایش غلظت آهن سرم شود. در حالی‌که فقر آهن، کاهش پروتئین خون، کم کاری تیروئید، التهاب و بیماری‌های کلیوی باعث کاهش غلظت آهن سرم می‌شود.

۲. **فریتین (Ferritin) سرم:** فریتین یک کمپلکس آهن-پروتئین محلول در آب است و غلظت آن در سرم مرتبط با ذخیره آهن بدن می‌باشد. فریتین شاخص بهتر و دقیق تری از وضعیت مقدار آهن کل بدن است اما باید در نظر داشت که فریتین یک پروتئین مثبت فاز حاد است و در شرایط التهاب تولید آن افزایش می‌یابد. دامنه مقادیر مرجع فریتین سرم در سگ و گربه برابر با ۸۰ تا ۸۰۰ و ۳۲ تا ۱۲۳ میکروگرم در لیتر گزارش شده است. غلظت‌های پایین‌تر از حد مرجع فریتین سرم نشان دهنده فقر آهن می‌باشد و افزایش آن می‌تواند نشان دهنده سرباری آهن، التهاب، آنمی همولیتیک، بیماری‌های کبدی، برخی بیماری‌های نئوپلاستیک مانند هیستوسیتوز بدخیم و تغذیه نامناسب باشد. لازم به ذکر است که برای تفسیر بهتر نتایج این آزمایش اندازه‌گیری دیگر پروتئین‌های فاز حاد کمک کننده می‌باشد. به عنوان مثال در سگ اندازه‌گیری پروتئین واکنشی C و در گربه اندازه‌گیری سرم آمیلوئید A در تشخیص پاسخ فاز حاد حائز اهمیت می‌باشد. یکی از محدودیت‌های این تست این است که اندازه‌گیری فریتین نیاز به کیت الایزای اختصاصی گونه دارد که توسط آزمایشگاه تشخیصی دامپزشکی ایالت کانساس آمریکا به صورت تجاری رایج شده است و علاوه بر هزینه بالا در دسترس همه نمی‌باشد.

اندازه‌گیری ترانسفرین:

الف- ظرفیت تام اتصال به ترانسفرین (Total iron-binding capacity/TIBC): اگر چه می‌توان مستقیم غلظت ترانسفرین سرم را اندازه‌گیری کرد اما این تست روتین نمی‌باشد و معمولاً غلظت کل ترانسفرین (منوفریک ترانسفرین، دی‌فریک

فرواکسیدازی داشته و آهن دو ظرفیتی را به سه ظرفیتی جهت اتصال به ترانسفرین تبدیل می‌کند. در شکل ۳ متابولیسم آهن در ماکروفاژها نشان داده شده است. فاکتورهایی که بر غلظت هپسیدین موثرند شامل مقدار ذخیره آهن بدن، هایپوکسی، التهاب و شدت اریتروپوئز می‌باشد و مقدار زیاد آهن و التهاب موجب بیان زیاد هپسیدین می‌شود در حالی‌که آنمی و هایپوکسی موجب کاهش بیان آن می‌شود.



شکل ۳. نقش هپسیدین در خروج آهن از سلول‌های ماکروفاژ

توزیع آهن در بدن

در بدن سه مخزن آهن وجود دارد که مخزن انتقالی، مخزن عملکردی و مخزن ذخیره‌ای نامیده می‌شوند. مخزن انتقالی که همان آهن متصل به پروتئین ترانسفرین (Transferrin) است کمتر از یک درصد آهن بدن را تشکیل می‌دهد. مخزن عملکردی شامل هموگلوبین، میوگلوبین و آنزیم‌هاست. بیش از دو سوم آهن بدن در ساختار هموگلوبین و حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد آن در ساختار میوگلوبین، آنزیم‌ها و سایتوکروم‌ها قرار می‌گیرد. باقی‌مانده آهن بدن در هپاتوسیت‌ها و ماکروفاژها به صورت ذخیره‌ای موجود است.

ارزیابی آزمایشگاهی وضعیت آهن بدن

۱. **آهن سرم:** آهن سرم را می‌توان با روش‌های فتومتریک اندازه‌گیری نمود. دامنه طبیعی غلظت آهن سرم در سگ و گربه به ترتیب ۵/۹ تا ۲۶/۳ و ۵/۹ تا ۲۴/۲ میکرومول در لیتر می‌باشد. اما غلظت سرمی آهن شاخص دقیقی برای وضعیت آهن کل بدن نمی‌باشد زیرا با این روش تنها قسمتی کوچک (آهن متصل به ترانسفرین، کمتر از ۰/۱ درصد) از آهن کل بدن را مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و همچنین غلظت سرمی

معمول کمتر انجام می‌شوند. نمونه‌های بافتی را می‌توان با رنگ‌آمیزی اختصاصی پروشین بلو (Prussian Blue) رنگ‌آمیزی کرد که در این صورت هموسیدرین به صورت گرانول‌های آبی رنگ دیده خواهد شد و سلول‌ها در این رنگ‌آمیزی رنگ صورتی تیره به خود می‌گیرند. در شرایط آنمی فقر آهن میزان رنگدانه‌های هموسیدرین در بافت مغز استخوان کاهش می‌یابد. البته باید این نکته مد نظر قرار گیرد که به صورت طبیعی مغز استخوان در گربه‌ها فاقد هموسیدرین است و عدم مشاهده این رنگدانه در مغز استخوان شاخص مناسبی جهت تشخیص فقر آهن در گربه نمی‌باشد. آهن قابل رنگ‌آمیزی مغز استخوان در شرایطی چون آنمی‌های همولیتیک، دیس اریتروپوئز، سرباری آهن و در شرایطی که کاهش تولید گلبول قرمز رخ می‌دهد مانند بیماری‌های التهابی افزایش می‌یابد. اندازه‌گیری آهن غیر هم در بافت‌ها، پس از هضم اسیدی، با روش‌های کالریتری (Colorimetric) و کولومتری (Coulometric) امکان‌پذیر می‌باشد.

۴. پروتوپورفیرین روی در اریتروسیت‌ها: در روند ساخت هموگلوبین در سلول‌های رده اریتروئیدی، آنزیم فروشلاتاز آهن دو ظرفیتی را در داخل ساختار پروتوپورفیرین قرار می‌دهد و مولکول هم تولید می‌شود اما در تعداد کمی از موارد، عنصر روی می‌تواند به جای آهن در داخل این ساختار قرار گیرد که در این صورت به این مولکول جدید پروتوپورفیرین روی (Zinc protoporphyrin/Znpp) گفته می‌شود. در شرایط کاهش میزان آهن بدن، احتمال قرارگیری روی در این ساختار و در نتیجه غلظت Znpp در اریتروسیت‌ها افزایش می‌یابد. از آنجا که این مولکول پایدار است، تا زمان تخریب اریتروسیت‌ها در داخل آن‌ها باقی می‌ماند. شرایطی چون فقر آهن، التهاب (به دلیل عدم آزادسازی آهن از ذخایر)، اریتروپوئز شدید و مسمومیت با سرب منجر به افزایش میزان Znpp می‌گردد. با روش‌های فلومتری و اسپکتوفتومتری می‌توان غلظت Znpp را در

ترانسفرین و آپوترانسفرین) به صورت غیر مستقیم و با تعیین ظرفیت تام اتصال به ترانسفرین اندازه‌گیری می‌شود. در این روش ابتدا نمونه سرم با آهن اشباع می‌شود و سپس مقدار کل آهن نمونه به عنوان ظرفیت تام اتصال به ترانسفرین اندازه‌گیری می‌شود. از آنجا که ترانسفرین می‌تواند به آهن بیشتری از آنچه که در گردش خون وجود دارد متصل شود، طبیعتاً ظرفیت تام اتصال ترانسفرین بیشتر از غلظت آهن سرم خواهد بود. دامنه مقادیر مرجع TIBC در سگ و گربه به ترتیب برابر با ۵۰/۵ تا ۶۹/۱ و ۳۰/۳ تا ۵۸/۲ میکرومول در لیتر گزارش شده است. در شرایط کمبود آهن، مقدار TIBC در اکثر گونه‌ها به جز سگ به علت افزایش تولید ترانسفرین به منظور انتقال بیشتر آهن افزایش می‌یابد. همچنین در شرایط سرباری آهن و بیماری‌های مزمن کبدی در سگ‌ها مقدار آن کاهش می‌یابد. در بیماری‌های کبدی به دلیل کاهش تولید ترانسفرین و در ضایعات گلومرولی شدید، انتروپاتی و خونریزی‌ها به دلیل از دست دادن ترانسفرین، مقادیر TIBC کاهش می‌یابد. همچنین لازم به ذکر است که ترانسفرین یک پروتئین فاز حاد منفی می‌باشد و در شرایط التهاب مقدار ترانسفرین کاهش می‌یابد و یا در پایین‌ترین سطح نرمال قرار می‌گیرد.

ب- درصد اشباع ترانسفرین: نسبت غلظت آهن سرم به TIBC به عنوان درصد اشباع ترانسفرین گزارش می‌شود و درصد اشباع آهن به صورت نرمال بین ۲۰ تا ۵۰ درصد می‌باشد و فاکتورهایی که بر میزان غلظت آهن سرم و TIBC موثرند همچنین بر درصد اشباع نیز موثر هستند. درصد اشباع کمتر از ۲۰ درصد نشانگر کمبود آهن می‌باشد و بیماران مبتلا به هموکروماتوز دارای درصد اشباع بالاتر از ۵۰ درصد هستند.

۳. آهن بافتی: آهن موجود در بافت‌ها به دو صورت هم (هموگلوبین، میوگلوبین و برخی از آنزیم‌ها) و غیر هم (هموسیدرین و فریتین) می‌باشد. مقدار هموسیدرین را می‌توان با انجام آزمایشات سیتولوژیک و هیستولوژیک در نمونه‌های تهیه شده از مغز استخوان، کبد و طحال تعیین نمود. از آنجا که این روش بسیار تهاجمی است به صورت

اریتروست‌ها بررسی کرد.

۵. سایر تست‌ها که هنوز در دامپزشکی استفاده نمی‌شود:

- رسپتورهای محلول ترانسفرین: وظیفه این رسپتورها انتقال آهن متصل به ترانسفرین به داخل سلول‌ها است. مقدار این رسپتورها در سرم و یا پلاسما با تعداد آن‌ها در سطح سلول‌ها رابطه مستقیم دارد. با کاهش میزان آهن در سلول‌ها، بیان ژن این رسپتورها به صورت جبرانی افزایش می‌یابد و لذا مقدار آن در خون نیز زیاد خواهد شد. در واقع با اندازه‌گیری رسپتور-۱ ترانسفرین (Soluble Transferrin Receptor1/Tfr-1) کمبود آهن در سطح سلولی بررسی می‌شود. این آزمایش تحت تاثیر التهاب قرار نمی‌گیرد و شاخص بهتری برای بررسی وضعیت آهن بدن خواهد بود. اندازه‌گیری Tfr-1 در پزشکی در تمایز آنمی فقر آهن از آنمی ناشی از بیماری‌های مزمن بسیار کمک کننده است ولی متأسفانه تا کنون چنین آزمایشی برای گونه‌های دامی طراحی نشده است.

- هپسیدین: هنوز اندازه‌گیری هپسیدین جایگزین روش‌های دیگر اندازه‌گیری مقدار آهن در انسان نشده است ولی اندازه‌گیری آن در خون و ادرار می‌تواند در تشخیص آسیب شناسی بیماری بسیار کمک کننده باشد. اگر چه تغییرات فریتین و هپسیدین در شرایط فقر آهن و التهاب مشابه است اما مطالعات نشان داده است که تغییرات هپسیدین سریعتر و قبل از فریتین رخ می‌دهد.

بیماری‌های مرتبط با متابولیسم آهن

۱. فقر آهن: کمبود آهن در بالغین به خصوص در گربه‌ها غیر معمول است. اما در حیوانات جوان شایع است چرا که در حین رشد به مقادیر زیادی آهن نیاز دارند و از طرفی شیر که غذای اصلی آن‌ها محسوب می‌شود فاقد مقادیر کافی آهن است. معمولاً حیوانات بالغی که با غذاهای تجاری تغذیه

می‌شوند، مشکل کمبود آهن ندارند مگر در خونریزی‌های مزمن که این حالت معمولاً مرتبط با تومورهای خونریزی دهنده (میولوما (Myeloma)، میلوسارکوما (Myelosarcoma) و کارسینوما (Carcinoma)) و زخم‌های گوارشی است که اغلب ناشی از مصرف داروهایی نظیر کورتیکواستروئیدها و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، انگل‌های خارجی مثل کک‌ها و انگل‌های داخلی مثل کرم‌های قلابدار و شلاقی می‌باشند که می‌توانند موجب کمبود آهن به خصوص در توله سگ‌ها و بچه گربه‌ها شوند. خونریزی‌های مجرای ادراری محل دیگری برای از دست دادن آهن می‌باشد و به ندرت اختلالات انعقادی می‌تواند موجب از دست دادن مزمن خون شود. خروج آهن از بدن باعث می‌شود که آهن کمتری در اختیار بافت خون‌ساز قرار گیرد و در نتیجه موجب بروز کم‌خونی می‌شود. کم‌خونی ناشی از فقر آهن معمولاً جبران پذیر است ولی در موارد فقر آهن شدید و مزمن کم‌خونی جبران ناپذیر می‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی

- فاکتورهای بیوشیمیایی: از یافته‌های آزمایشگاهی مورد انتظار مرتبط با کمبود آهن می‌توان به کاهش غلظت سرم آهن و کاهش غلظت فریتین و TIBC نرمال و یا افزایش یافته و کاهش درصد اشباع ترانسفرین اشاره نمود. نتایج این آزمایش‌ها باید با توجه به تاریخچه بیمار و یافته‌های بالینی و نتایج دیگر آزمایشات به خصوص وقتی که التهاب نیز وجود دارد مورد تفسیر قرار بگیرد. باید توجه نمود که در بروز هم‌زمان کمبود آهن و التهاب غلظت فریتین ممکن است در دامنه طبیعی باشد. در جدول ۱ یافته‌های آزمایشگاهی در اختلالات مرتبط با متابولیسم آهن به صورت خلاصه مورد مقایسه قرار گرفته است.

نام عارضه	آهن سرم	TIBC	ترانسفرین اشباع	فریتین	آهن مغز استخوان	MCV	MCHC	هیسیدین
انمی فقر آهن	کم	نرمال/زیاد	کم	کم	کم	کم	نرمال/کم	کم
بیماری مزمن	کم	نرمال/کم	نرمال/کم	نرمال/زیاد	زیاد	نرمال	نرمال	زیاد
التهاب حاد	کم	نرمال/کم	نرمال/کم	نرمال/زیاد	نرمال	نرمال	نرمال	زیاد
انمی همولیتیک	زیاد	نرمال/کم	زیاد	زیاد	نرمال	نرمال/زیاد	نرمال/کم	کم
شکست یورترتوسیتیک	کم	نرمال/کم	نرمال/کم	نرمال/زیاد	نرمال	کم	کم	؟؟
مسمومیت حاد یا آهن	زیاد	نرمال	زیاد	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	زیاد
هموکروماتوز	زیاد	کم	زیاد	زیاد	زیاد	نرمال	نرمال	زیاد

جدول ۱. یافته‌های آزمایشگاهی مورد انتظار در اختلالات متابولیسم آهن

شیبای ژاپنی نظیر آکیتا به صورت طبیعی و بدون داشتن فقر آهن و یا کم خونی کمتر از حد نرمال می‌اشد. در کم‌خونی فقر آهن به علت حضور هم‌زمان اریتروسیت‌های میکروسیت و نرموسیت در گردش خون، توزیع اندازه گلبول‌های قرمز (RDW/Red cells Distribution Width) اغلب افزایش پیدا می‌کند و این افزایش قبل از کاهش MCV خود را نشان می‌دهد. در این زمان غلظت میانگین هموگلوبین سلول‌ها (MCHC) می‌تواند نرمال و یا کاهش یافته باشد. در سگ‌های مبتلا به فقر آهن پیشرفته کاهش MCHC گزارش شده است ولی این تغییر در گربه‌های بالغ به ندرت رخ می‌دهد.

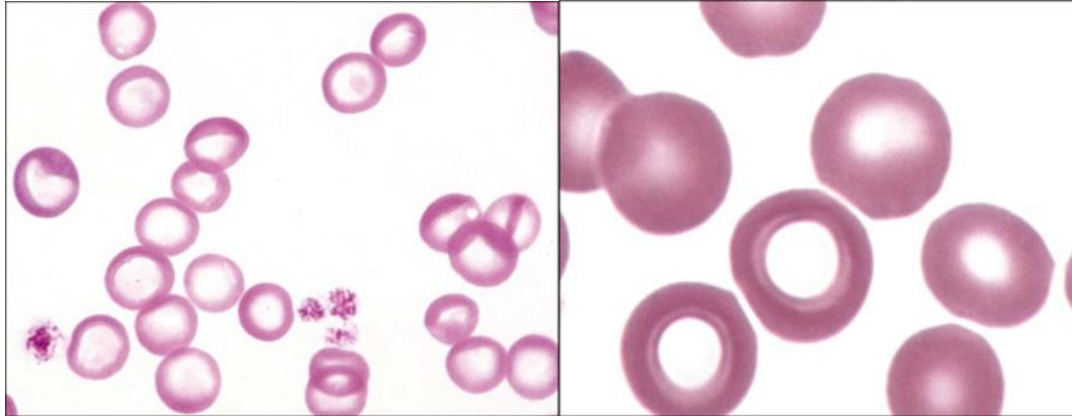
یافته‌های میکروسکوپی

تهیه گسترش خون و بررسی مورفولوژی اریتروسیت‌ها نیز می‌تواند کمک کننده باشد. هایپوکرومازی به علت کاهش غلظت هموگلوبین رخ می‌دهد و هنگامی که اریتروسیت دارای سنترال پالور بزرگ با لبه قرمز کم رنگ و باریک شود به عنوان هایپوکرومازی شناسایی می‌شود. باید دقت شود که این حالت با سلول‌های پانچ (Punched out erythrocytes) یا توروسیت (Totocyte) اشتباه گرفته نشود که در آن سنترال

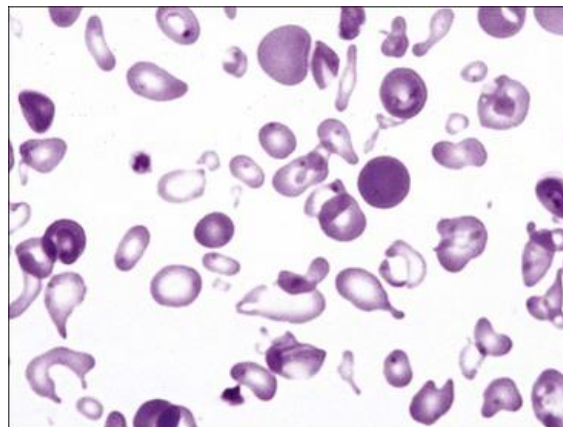
- شاخص های گلبول قرمز: در فقر آهن پیشرفته کم‌خونی میکروسیتیک هایپوکرومیک مشاهده می‌شود و معمولا در مراحل اولیه فقر آهن کم‌خونی رخ نمی‌دهد زیرا اولین اولویت مصرف آهن در بدن ساخت گلبول‌های قرمز است لذا در این مرحله یافته‌های خون‌شناسی در دامنه طبیعی می‌باشد. با پیشروی کمبود آهن، کم‌خونی بصورت نورموسیتیک نورموکرومیک بروز می‌یابد که در این حالت ابتدا میانگین سائز سلول‌ها (Mean Cell Volume/MCV) کاهش می‌یابد و پس از مدتی شاخص MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) نیز کاهش می‌یابد. با توجه به این واقعیت که نیمه عمر اریتروسیت‌ها طولانی می‌باشد پس هفته‌ها تا ماه‌ها زمان می‌برد تا تعداد میکروسیت‌ها به اندازه‌ای برسد که منجر به کاهش میانگین سائز اریتروسیت‌ها شود. همچنین باید در نظر گرفته شود که گلبول‌های قرمز خون بچه گربه‌ها و توله سگ‌ها پس از تولد به صورت طبیعی سائز بزرگ‌تری نسبت به بالغین دارند یعنی ماکروسیت هستند و این مساله ممکن است مانع از تشخیص کاهش MCV در نوزادان مبتلا به انمی فقر آهن شود. لازم به ذکر است که اندازه اریتروسیت‌ها در برخی از سگ‌های نژاد

و شیستوسیت‌ها به علت افزایش آسیب‌های اکسیداتیو در سگ‌ها می‌تواند با کم‌خونی فقر آهن مرتبط باشد (شکل ۵).

پلور بزرگ‌تر اما با لبه قرمز تیره و ضخیم هموگلوبین همراه است (شکل ۴). پویکیلوسیتوز به خصوص وجود کراتوسیت‌ها



شکل ۴. مقایسه سلول هایپوکروم (سمت چپ) و سلول توروسیت (سمت راست)



شکل ۵. تغییرات ریخت شناسی اریتروسیت‌ها در کم‌خونی فقر آهن

- شاخص های رتیکولوسیتی: مطالعات نشان داده است که افزایش شاخص رتیکولوسیتی برای تشخیص کمبود آهن در انسان بسیار کمک کننده است و همچنین ممکن است در تشخیص مراحل اولیه کم‌خونی فقر آهن در سگ‌ها و گربه‌ها کمک کننده باشد. در مقایسه با اریتروسیت‌ها، تعیین مقدار هموگلوبین موجود در رتیکولوسیت‌ها شاخص بسیار مناسب‌تری از میزان دسترسی بافت‌های خون‌ساز به آهن می‌باشد زیرا مدت زمان حضور رتیکولوسیت‌ها در خون حدود دو روز است در حالی که عمر گلبول‌های قرمز بالغ در گربه و سگ به ترتیب ۷۰ و ۱۲۰ روز است. مطالعات نشان داده‌اند که شاخص‌های رتیکولوسیتی نظیر غلظت هموگلوبین رتیکولوسیت‌ها (Hemoglobin content of)

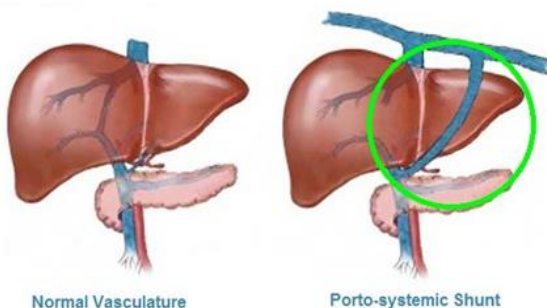
reticulocytes/CH_{retic} و میانگین سایز رتیکولوسیت‌ها (Mean cell volume of reticulocytes/MCV_{retic}) با دیگر شاخص‌های فقر آهن مرتبط می‌باشند. این شاخص‌ها توسط آنالیزورهای مجهز هماتولوژی در آزمایشگاه‌های مرجع قابل اندازه‌گیری است و احتمالاً از ارزش بالایی در دامپزشکی برخوردارند. به نظر می‌رسد که CH_{retic} حساس‌ترین شاخص در تشخیص فقر آهن در انسان است. همچنین مطالعات نشان داده است که این تست از حساسیت ۹۵/۲٪ و ۹۳/۱۸٪ و ویژگی ۹۰/۵٪ و ۷۶/۹٪ در تشخیص آنمی فقر آهن به ترتیب در سگ‌ها و گربه‌ها برخوردار است. حد برش (Cut off) این تست در سگ‌ها و گربه‌ها به ترتیب معادل ۱/۲۲ و ۰/۸۸ فتمومول برآورد شده است. لازم به ذکر است که التهاب نیز

۱۰۰

متوسط است.

شانت پورتو سیستمیک

شانت پورتوسیستمیک یک اختلال عروقی است. در این عارضه که به صورت مادرزادی و اکتسابی بروز می‌یابد، خون ورید باب به جای این‌که وارد کبد شود مستقیماً وارد گردش خون عمومی می‌شود در نتیجه بسیاری از ترکیباتی که باید توسط کبد برداشته شود از جمله آنتی‌ژن‌ها، توکسین‌ها و مواد غذایی از جمله آهن مستقیماً وارد گردش خون عمومی می‌شود (شکل ۷).



شکل ۷. نمای شماتیک از شانت پورتوسیستمیک (سمت راست) در مقایسه با حالت طبیعی (سمت چپ)

این بیماری با یافته‌های آزمایشگاهی نظیر افزایش آمونیاک، افزایش اسیدهای صفراوی و کاهش اوره در خون همراه است و از نظر هماتولوژی، هماتوکریت در دامنه طبیعی است اما کاهش جزئی در شاخص‌های MCV و MCHC و افزایش خفیف RDW در دام‌های مبتلا به این بیماری گزارش شده است. مطالعات نشان داده است که دو سوم سگ‌ها و یک سوم گربه‌های مبتلا به شانت پورتوسیستمیک درگیر میکروسیتوز خفیف می‌باشند. اگر چه مکانیسم دقیق آن ناشناخته است اما این میکروسیتوز تاحدودی به تغییرات متابولیسم آهن نسبت داده شده است. در حالت کلی در شانت پورتوسیستمیک غلظت آهن سرم کاهش، فریتین طبیعی تا افزایش یافته و TIBC طبیعی تا کاهش یافته و شبیه کم‌خونی ناشی از التهاب است.

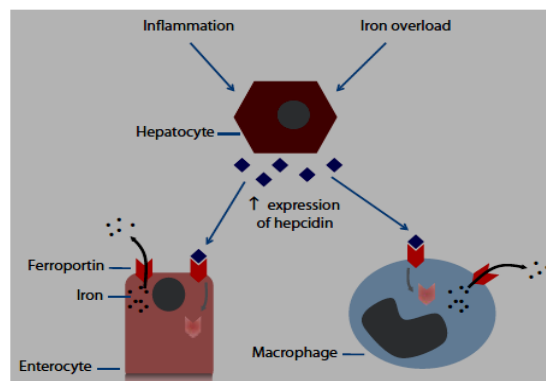
کمبود مس

کمبود مس با کم‌خونی در پستانداران مرتبط می‌باشد و عموماً کم‌خونی آن میکروسیتیک یا نرموسیتیک است. کمبود

می‌تواند باعث کاهش شاخص‌های رتیکولوسیتی شود گرچه هنوز مطالعات زیادی برای ارزیابی استفاده از این شاخص‌ها در سگ و گربه مورد نیاز است.

کم‌خونی حاصل از التهاب (کم‌خونی ناشی از بیماری‌های مزمن)

کاهش آهن سرم علی‌رغم وجود ذخایر کافی آن در بدن به طور رایج در التهاب رخ می‌دهد و این حالت با افزایش هپسیدین به دنبال تولید سایتوکین‌های التهابی مرتبط می‌باشد و این یک مکانیسم محافظتی بدن به منظور ممانعت از در دسترس قرار گرفتن مواد غذایی مورد نیاز برای ارگان‌های عفونی است. افزایش هپسیدین موجب تخریب فروپورتین و در نتیجه موجب کاهش جذب آهن از روده و مانع از خروج آهن از ماکروفاژها می‌شود که در نهایت باعث غلظت پایین آهن سرم، فقر آهن عملکردی و توسعه کم‌خونی می‌شود (شکل ۶).



شکل ۶. افزایش تولید هپسیدین در شرایط التهاب و سربری آهن. هپسیدین به فروپورتین باند شده و با تخریب آن موجب مهار ورود آهن به پلاسما می‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی

از آنجا که در شرایط التهاب حاد و یا مزمن غلظت آهن سرم کاهش می‌یابد بنابراین تمایز کم‌خونی التهاب از کم‌خونی فقر آهن معمولاً چالش برانگیز است. در کم‌خونی ناشی از التهاب انتظار می‌رود که غلظت فریتین افزایش یابد و TIBC و درصد اشباع آن به طور معمول در محدوده نرمال و یا ممکن است کاهش یابد. در این شرایط کم‌خونی غیر جبرانی، نورموسیتیک و نورموکرومیک بوده و از نظر شدت کم‌خونی

فروپورتین و به دنبال آن افزایش جذب آهن از روده و ایجاد هموکروماتوز می‌شود. مشکلات کبدی نیز گاهی با کاهش تولید هپسیدین چنین پیامدی را دارند. اگر چه در سگ و گربه مقاومت نسبی به سرباری آهن وجود دارد اما این که سرباری آهن در آن‌ها مشکل ایجاد می‌کند یا خیر نامشخص است.

یافته‌های آزمایشگاهی

برای تخمین مقدار آهن کبد معمولاً از روش‌های تصویر برداری و همچنین تهیه بیوپسی استفاده می‌شود. اگر چه فریتین به عنوان یک تست غربالگر برای سرباری آهن در انسان استفاده می‌شود اما غلظت فریتین ارتباط خوبی با غلظت آهن کبد ندارد. متأسفانه تا کنون تغییرات غلظت فریتین در دام‌های کوچک مبتلا به هموکروماتوز بررسی نشده است. توصیه شده است که هنگام اندازه‌گیری غلظت فریتین درصد اشباع ترانسفرین نیز محاسبه شود در این حالت درصد اشباع ترانسفرین نیز افزایش می‌یابد.

مس می‌تواند موجب کاهش عملکرد آهن شود که به علت اهمیت نقش پروتئین‌های غنی از مس نظیر هفاستین و سرولوپلاسمین (Ceruloplasmin) در انتقال آهن است. کمبود مس منجر به کاهش هفاستین و سرولوپلاسمین می‌شود که به ترتیب در آزادسازی آهن از انتروسیت و ذخایر بافتی نقش دارند، در نتیجه غلظت آهن سرم نیز کاهش می‌یابد.

هموکروماتوز

به تجمع آهن در سلول‌های پارانشیمی هموکروماتوز می‌گویند که باعث آسیب بافتی و از دست دادن عملکرد ارگان‌ها می‌شود. تجمع آهن درون سلول‌ها به ویژه ماکروفاژها بدون اختلال در عملکرد و آسیب بافتی را هموسیدروز گویند. سرباری آهن یک مشکل معمول در حیوانات کوچک نیست اما ممکن است توسط انتقال خون‌های مکرر و آهن زیاد تغذیه رخ بدهد. هموکروماتوز همچنین به دنبال کاهش فعالیت آنزیم پیرووات کیناز نیز رخ می‌دهد که با کم‌خونی همولیتیک فعال و در نتیجه افزایش جذب روده‌ای آهن مرتبط می‌باشد. کمبود ارثی هپسیدین باعث افزایش فعالیت

منابع

1. Latimer KS. *Duncan and Prasse's veterinary laboratory medicine: clinical pathology*, 5th ed. John Wiley & Sons; 2011.
2. Stockham SL, Scotch MA. *Fundamentals of veterinary clinical pathology*, 2nd ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing; 2008.
3. Thrall MA, Allison R, Weiser G, Campbell T. *Veterinary hematology and clinical chemistry*, 2nd ed. 2012.
4. Kaneko J, Harvey J, Bruss ML. *Clinical biochemistry of domestic animals*, 6th ed. San Diego, USA: Academic Press; 2008.
5. Bohn A. Diagnosis of Disorders of Iron Metabolism in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013;43(6):1319-1330.
6. McCown JL, Specht AJ. Iron Homeostasis and Disorders in Dogs and Cats: A Review. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47(3):151-160.

Abstract in English

Laboratory diagnosis of iron metabolism disorders in Dogs and Cat

Masoume Masoumi Verki¹, Mahdiah Zaeemi^{2*}

1. Resident of Clinical Pathology, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad
2. Assist. Prof. Clinical Pathology, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad

*zaeemi @um.ac.ir

Iron is essential to virtually all living organisms and is integral to multiple metabolic functions. Disorders of iron in the body include iron deficiency anemia, anemia of inflammatory disease, and iron overload. This article summarizes iron metabolism and disorders associated with iron metabolism in small animals and the diagnostic tests currently in use for assessing iron status are discussed.

Key words: Iron deficiency anemia, Hemocromatose, Transferrin, Hepcidin, Small animal