التیام، دوره ۵، شماره ۱: ۸۵-۶۶، ۱۳۹۷ Eltiam, 5 (1): 66-85, 2018

التیام

eltiam.ivsa@gmail.com

# غدد آدرنال، بیماری‌های و روش‌های تشخیص آزمایشگاهی در دام کوچک

**ثمین مدرسه قهفرخی[۱]، محمد حیدرپور[۲*]**

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

*heidarpour@um.ac.ir

## چکیده

غدد فوق کلیه از اندام‌های درون ریز مهم در بدن دام‌های کوچک هستند که اختلالات مرتبط با عملکرد آن‌ها به دلیل عدم تشخیص به موقع در بیشتر موارد خسارات جبران ناپذیر و یا مرگ حیوان را به دنبال دارد. ساختار بافتی این غدد منحصر به فرد است و بخش‌های قشری و داخلی این غدد هر کدام مسئول ترشح هورمون‌های مهمی در بدن دام‌ها می‌باشد. بیماری‌های عملکردی مهم در میان بیماری‌های غدد فوق کلیه در دام‌های کوچک را می‌توان در دو دسته تقسیم بندی کرد. دسته اول بیماری‌های ناشی از پرکاری و افزایش بیش از حد معمول هورمون‌های غدد فوق کلیه هستند که به نام‌های هایپرآدرنوکورتیسیسم یا سندرم/بیماری کوشینگ شناخته می‌شوند و دسته دیگر بیماری‌های ناشی از کم‌کاری غدد فوق کلیه هستند که به نام‌های هایپوآدرنوکورتیسیسم یا سندرم/بیماری آدیسون شناخته می‌شوند. بیماری کوشینگ در سگ‌های مسن و موش خرما شایع است اما به ندرت در گربه‌ها رخ می‌دهد. پر اداری، پرنوشی، بی‌حالی، شکم متسع و آویزان و مو ریختگی از جمله شایع‌ترین علائم بالینی کوشینگ هستند. لوکوگرام استرس (شامل نوتروفیلی، لنفوپنی، ائوزنوپنی و مونوسیتوز) همراه با افزایش آلکالین فسفاتاز و کاهش وزن مخصوص ادرار (کمتر از ۱/۰۲۰) مهم‌ترین یافته‌های آزمایشگاهی کوشینگ هستند که در تشخیص آن کمک کننده خواهند بود. افزایش نسبت کورتیزول به کراتینین ادرار در سگی که علائم بالینی و آزمایشگاهی مرتبط با کوشینگ را نشان می‌دهد، احتمال وجود بیماری را تقویت می‌نماید. در چنین مواردی جهت تشخیص قطعی بیماری می‌توان از آزمایش سرکوب دگزامتازون با دوز پایین و یا آزمایش تحریک ACTH استفاده کرد. در صورت تشخیص قطعی کوشینگ، در مرحله بعد با اندازه‌گیری ACTH خون یا آزمایش سرکوب دگزامتازون با دوز بالا می‌توان نوع کوشینگ (وابسته به هیپوفیز یا وابسته به آدرنال) را نیز تعیین نمود. آدیسون معمولا در سگ‌های جوان تا میانسال (۶-۳ ساله) و با علائم بالینی از قبیل بی‌حالی، ضعف، استفراغ، اسهال، درد شکمی و بی‌اشتهایی به دلیل کمبود گلوکوکورتیکوئیدها و برادی‌کاردی، میکروکاردی، کاهش فشار خون، پرادراری و پرنوشی به دلیل کمبود مینرالوکورتیکوئیدها رخ می‌دهد. مشاهده یافته‌های آزمایشگاهی از قبیل ازتمی، کاهش وزن مخصوص ادرار، عدم وجود لوکوگرام استرس و به ویژه تغییرات الکترولیت‌های خون (کاهش سدیم، افزایش پتاسم و نسبت سدیم به پتاسم خون کمتر از ۲۳ احتمال وجود آدیسون را تقویت می‌کند. در چنین مواردی با اندازه‌گیری غلظت کورتیزول خون و یا آزمایش تحریک ACTH می‌توان وجود بیماری را تائید نمود و در مرحله بعد با اندازه‌گیری غلظت ACTH خون نوع آن (وابسته به هیپوفیز یا وابسته به آدرنال) را تعیین نمود.

**واژه‌های کلیدی:** غدد فوق کلیه، بیماری آدیسون، بیماری کوشینگ، تشخیص آزمایشگاهی

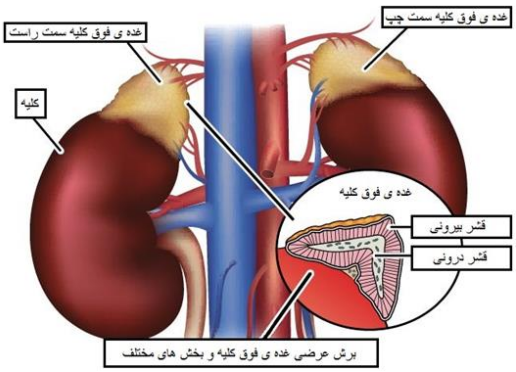
## مقدمه

غدد فوق کلیه یا غدد آدرنال (Adrenal Glands) که در کنار کلیه‌ها حضور دارند غدد بسیار کوچکی هستند که آناتومیست‌ها تا قرن‌ها آن‌ها را نادیده می‌گرفتند. با ادامه مطالعات نقش مهم آن‌ها در تعادل هورمونی و حفظ حالت پایداری (همئوستاز) بدن پستانداران مشخص شد. همکاری بین غدد هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال منجر به تشکیل محوری هورمونی در بدن شده که به نام محور HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis) هم شناخته می‌شود. فعالیت مشترک این غدد به کنترل واکنش‌های بدن در برابر تنش‌های جسمی و عصبی و تنظیم فرآیندهای بدن مانند هضم و جذب غذا، عملکرد سیستم ایمنی بدن و سوخت و ساز انرژی کمک می‌کند.

مهم‌ترین هورمونی که از هیپوفیز ترشح شده و بر فعالیت غدد فوق کلیه تاثیر می‌گذارد هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH:Adrenocorticotropic hormone) است که به صورت کلی با افزایش ترشح این هورمون، ترشح هورمون‌های استروئیدی از غدد فوق کلیه افزایش می‌یابد و بر عکس. غدد فوق کلیه در دام‌های کوچک اهمیت زیادی داشته و اختلالات مربوط به عملکرد این غدد بیماری‌های مهمی را در دام‌های کوچک ایجاد می‌کنند که در ادامه ذکر می‌شود.

## ساختار بافتی

از نظر بافت شناسی غدد آدرنال شامل دو بخش بافتی جداگانه شامل قشر بیرونی و بخش درونی هستند که هر کدام از ویژگی‌های منحصر به فرد بافتی برخوردارند. نکته قابل توجه این است که علاوه بر تفاوت‌های بافتی، این دو ناحیه از لحاظ عملکرد و منشا جنین شناسی نیز به طور کامل متفاوت و متمایز هستند و بسیاری از جزئیات مربوط به همکاری این دو بخش در کنار یکدیگر در قالب غده‌ای مشترک هنوز ناشناخته است. شکل شماره ۱ موقعیت قرارگیری و برش عرضی غده آدرنال را در دام‌های کوچک نشان می‌دهد.




شکل ۱. غدد فوق کلیه، موقعیت قرارگیری و برش عرضی آن در دام‌های کوچک

بخش درونی آدرنال که به نام مدولا (Medulla) هم شناخته می‌شود دو هورمون مهم را ترشح می‌کند که با عنوان کاتیکول‌آمین‌ها یا هورمون‌های ستیز و گریز هم شناخته می‌شوند. هورمون اول اپی‌نفرین (Epinephrine) است که تحت عنوان آدرنالین (Adrenaline) هم شناخته می‌شود و نقش مهمی در واکنش های استرس کوتاه مدت ایفا می‌کند. این هورمون سبب افزایش ضربان قلب و نیروی انقباضات قلب شده و جریان خون ورودی به عضلات و مغز را تسهیل می‌کند و حرکات معده و روده‌ها را کاهش می‌دهد. به علاوه، فرین سبب افزایش تبدیل گلیکوژن به گلوکز در کبد شده و بدن را برای ستیز و گریز آماده می‌کند. هورمون دوم تولید شده توسط قشر درونی آدرنال، نوراپی‌نفرین (Norepinephrine) است که به عنوان نورآدرنالین (Noradrenaline) نیز شناخته می‌شود. عملکرد نوراپی‌نفرین افزایش فشار خون در بدن است. قشر بیرونی غده فوق کلیه که به نام کورتکس (Cortex) نیز شناخته می‌شود در ادامه حیات پستانداران نقش ضروری دارد. قشر بیرونی خود به سه لایه مختلف تقسیم می‌شود. ناحیه بیرونی که به آن زونا گلومروزا (Zona glomerulosa) هم می‌گویند و نقش آن ترشح هورمون‌های مینرالوکورتیکوئیدی (Mineralocorticoid hormones) از جمله آلدسترون است. ناحیه میانی که از نظر حجم بزرگ‌ترین لایه است و در حدود ۷۰ درصد از قشر بیرونی غده فوق کلیه را تشکیل

می‌دهد به نام زونا فسیکولاتا (Zona fasciculata) شناخته می‌شود و از سلول‌هایی تشکیل شده است که هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی (Glucocorticoid hormones) از قبیل کورتیزول را ترشح می‌کنند. در نهایت لایه داخلی که مسئول ترشح هورمون‌های جنسی (Sexual hormones) و مقدار کمتری گلوکوکورتیکوئیدها است زونا رتیکولاریس ( Zona reticularis) نام می‌گیرد.

## نمونه مناسب، شرایط نمونه گیری و انجام آزمایش‌های مربوط به غدد آدرنال

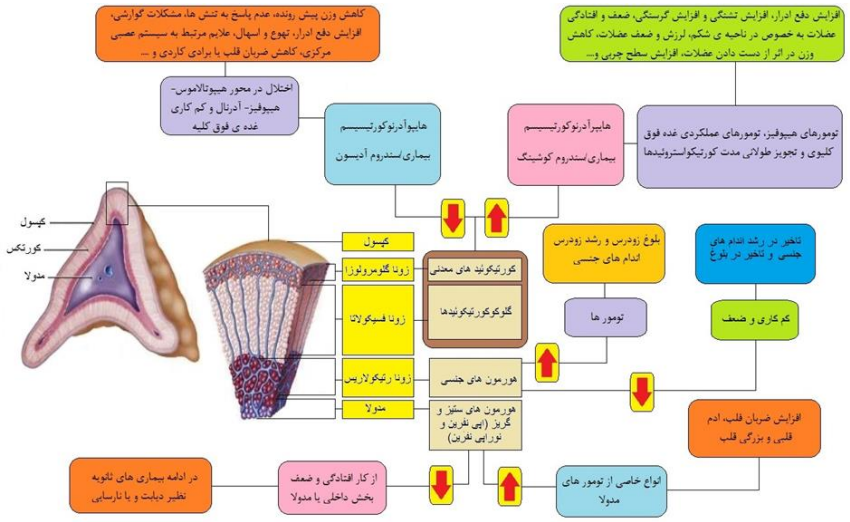
اندازه‌گیری کورتیزول، ACTH و آلدسترون در نمونه خون یا ادرار شایع‌ترین آزمایش‌هایی هستند که برای بررسی فعالیت غده فوق کلیه اندازه‌گیری می‌شوند. کورتیزول در سرم یا پلاسمای EDTA قابل اندازه‌گیری است. پایداری کورتیزول در پلاسمای EDTA بیشتر از سرم و در دمای ۲۰- و ۴ درجه سانتی گراد بهتر از دمای اتاق است. بنابراین بهتر است که نمونه به ویژه سرم در مجاور یخ به آزمایشگاه انتقال داده شود. بسیاری از کیت‌های ایمنولوژیک موجود برای اندازه‌گیری کورتیزول انسان در دام‌ها نیز قابل اعتماد هستند. نکته بسیار مهمی که باید دقت نمود این است که آنتی‌بادی‌های موجود در کیت‌های اندازه‌گیری کورتیزول با سایر گلوکوکورتیکوئیدها نیز واکنش متقاطع نشان می‌دهند. بنابراین در صورتی‌که در تاریخچه دام سابقه مصرف کورتون وجود دارد، تفسیر نتایج کورتیزول باید با احتیاط صورت گیرد. میزان واکنش متقاطع کورتیکواستروئیدهای مختلف با کورتیزول در روش رادیوایمنواسی به شرح زیر است: پردنیزولون ۶۹ درصد، پردنیزون ۶/۴ درصد، کورتیزون ۴/۲ درصد، کورتیکواسترون ۳/۵ درصد، اسپیرونولاکتون ۰/۲ درصد و دگزامتازون کمتر از ۰/۱ درصد. در صورت دریافت کورتیکواستروئید توسط دام، بایستی حداقل ۴۸-۲۴ ساعت بعد اقدام به اندازه‌گیری کورتیزول نمود. کورتیزول علاوه بر خون در ادرار نیز همراه با کراتینین اندازه‌گیری و نسبت کورتیزول به کراتینین ادرار محاسبه می‌شود. از همان کیت‌های مورد استفاده برای اندازه‌گیری کورتیزول خون می‌توان برای اندازه‌گیری کورتیزول ادرار نیز استفاده نمود. جهت اندازه‌گیری کورتیزول ادرار بهتر است که نمونه ادرار صبح هنگام توسط صاحب دام گرفته شود تا کمترین استرس به دام وارد شود. نمونه ادرار را بایستی در مجاورت یخ هر چه سریع‌تر به آزمایشگاه جهت اندازه‌گیری کورتیزول و کراتینین ارسال شود. آلدسترون در سرم یا پلاسمای هپارینه اندازه‌گیری می‌شود. آلدسترون در دمای ۸-۲ درجه سانتی‌گراد به مدت یک هفته و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد حداقل دو ماه پایدار خواهد بود.

اگر چه اندازه‌گیری ACTH خون دام‌ها با کیت‌های رادیوایمنواسی انسانی قابل انجام است، اما ACTH هورمون بسیار ناپایداری است و برای اندازه‌گیری آن بایستی پروتکل زیر را به دقت رعایت نمود. بهتر است که نمونه خون بین ساعات ۸ تا ۹ صبح گرفته شود. بهترین نمونه پلاسمای هپارینه یا EDTA است و حتما باید از سرنگ و لوله‌های پلاستیکی جهت جمع‌آوری خون و جداسازی پلاسما استفاده نمود. به شدت بایستی از لوله‌های شیشه‌ای رایج اجتناب نمود زیرا ACTH به شیشه می‌چسبد و مقدار آن در پلاسما کاهش خواهد یافت. توصیه می‌شود که لوله‌های پلاستیکی حاوی EDTA یا هپارین از قبل در یخچال قرار داده شده باشند و بعد خون را به آن‌ها اضافه نمود. بلافاصله بعد از جمع‌آوری خون به داخل لوله بایستی پلاسما را با استفاده از سانتریفیوژ یخچال‌دار (دمای ۴-۲ درجه سانتی‌گراد) جدا نمود و پلاسمای جمع‌آوری شده را در لوله پلاستیکی و در مجاور یخ خشک به آزمایشگاه منتقل نمود. در صورت عدم انجام آزمایش در همان روز باید پلاسما را در فریزر ۲۰- تا ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری نمود. ACTH در دمای اتاق بسیار ناپایدار است و از انجماد و فریز مجدد نمونه بایستی پرهیز نمود. جهت افزایش پایداری ACTH می‌توان بلافاصله بعد از جمع‌آوری خون به لوله حاوی خون آپروتینین (Aprotinin) (به میزان ۵۰۰ واحد در هر میلی‌لیتر خون) اضافه نمود که یک مهارکننده پروتئیناز است و با مهار تریپسین، پلاسمین و کالیکرین موجب افزایش طول عمر ACTH خواهد شد. با اضافه نمودن این ماده ACTH به مدت ۴ روز در دمای ۴ یا ۲۰- درجه سانتی گراد قابل نگهداری است.

## بیماری های غدد فوق کلیه در دام کوچک

در میان بیماری‌های غدد فوق کلیه دو بیماری مهم در دام‌های کوچک وجود دارد که مربوط به بخش کورتکس هستند. بیماری اول پرکاری و افزایش بیش از حد هورمون‌های غدد فوق کلیه است که به نام‌های هایپرآدرنوکورتیزیسم (Hyperadrenocorticism) یا بیماری کوشینگ (Cushing's disease) شناخته می‌شود و بیماری دیگر کم‌کاری و کاهش تولید هورمون‌های غدد فوق کلیه است که به نام‌های هایپوآدرنوکورتیزیسم (Hypoadrenocorticism) یا بیماری آدیسون (Addison's disease) شناخته می‌شود. به ندرت کاهش یا افزایش تولید هورمون‌های جنسی در لایه داخلی کورتکس (زونا رتیکولاریس) رخ می‌دهد. افزایش تولید هورمون‌های جنسی با تومورهای این بخش همراه است و بسته به این که کدام نوع استروئید بیشتر از حد تولید می‌شود، صفات جنسی مختلف بروز می‌کند. سن و جنس دام نیز در روند بیماری و علائم دخیل است. برای مثال گاهی توسعه صفات مردانه در جنس ماده و گاهی بلوغ زودرس و رشد زودرس اندام های جنسی دیده می‌شود. کم‌کاری زونا رتیکولاریس همراه با کاهش تولید هورمون‌های جنسی و تاخیر در رشد اندام‌های جنسی و تاخیر در بلوغ خواهد بود.

بیماری‌های مرتبط با مدولای غده فوق کلیه بسیار نادر هستند. مهم‌ترین بیماری بخش مدولا تومور فئوکروموسایتوم (Pheochromocytoma) است که همراه با افزایش ترشح کاتیکول‌آمین‌ها و متعاقب آن افزایش ضربان قلب، ادم قلبی و بزرگی قلب می‌باشد. بیماری دیگر، از کار افتادگی و ضعف بخش مدولای غده فوق کلیه و کاهش ترشح کاتیکول‌آمین‌ها است که در ادامه به بیماری‌های ثانویه نظیر نارسایی قلبی منجر می‌شود. شکل ۲ روند بروز بیماری کوشینگ، آدیسون و بیماری‌های مرتبط با بخش‌های دیگر غده فوق کلیه را به طور مقایسه‌ای نشان می‌دهد.




شکل ۲. بیماری‌های مرتبط با اختلالات غدد فوق کلیه در دام‌های کوچک

## سندرم/بیماری کوشینگ

**انواع بیماری کوشینگ:** احتمالا بیماری کوشینگ شایع‌ترین بیماری غدد درون‌ریز در سگ‌های با سنین بالا می‌باشد. شیوع این بیماری در سگ‌ها و موش خرما (Ferret) بسیار بیشتر از گربه‌ها است. این بیماری به صورت نادر و موردی در گربه‌های مسن دیده می‌شود.

کوشینگ به سه شکل وابسته به هیپوفیز (Pituitary dependent hyperadrenocorticism, PDH)، وابسته به آدرنال (Adrenal dependent hyperadrenocorticism, ADH) و ایاتروژنیک (Iatrogenic) رخ می‌دهد. کوشینگ وابسته به هیپوفیز شایع‌ترین فرم بیماری است که در بیش از ۸۰ درصد سگ‌ها و ۱۰۰ درصد گربه‌های مبتلا به کوشینگ

وجود دارد. در این نوع کوشینگ به دلیل وجود تومور در غده هیپوفیز مقادیر زیادی هورمون ACTH تولید می‌شود که موجب هیپرتروفی دو طرفه غدد فوق کلیه و ترشح بیش از حد کورتیزول خواهد شد. حدود ۸۰ درصد سگ‌های مبتلا به فرم وابسته به هیپوفیز دارای میکروآدنوم در غده هیپوفیز خود هستند و بقیه موارد از یک تومور ماکروآدنوم در هیپوفیز رنج می‌برند. با توجه به اندازه بزرگ و تهاجمی بودن ماکروآدنوم، در مبتلایان به این نوع تومور ممکن است اختلال بینایی (به دلیل فشار یا تهاجم به عصب بینایی)، سایر اختلال‌های درون ریز از قبیل کم‌کاری تیروئید (به دلیل فشار تومور بر روی سلول‌های تیروتروف هیپوفیز) و علائم عصبی (به دلیل متاستاز به مغز) مشاهده گردد. در کوشینگ وابسته به آدرنال به دلیل وجود تومور در کورتکس غده فوق کلیه مقدار زیادی هورمون کورتیزول ترشح می‌شود. این نوع کوشینگ تنها در ۱۵-۱۰ درصد سگ‌های مبتلا به کوشینگ رخ می‌دهد. البته در موش خرما تومورهای کورتکس فوق کلیه شایع‌ترین عامل کوشینگ هستند که این تومورها مقادیر زیادی هورمون‌های جنسی و کورتیزول را ترشح می‌کنند. فرم وابسته به آدرنال در بسیاری از گونه‌های دامی دیگر نادر است. حدود نیمی از تومورهای آدرنال خوش خیم و مابقی بدخیم هستند که به بافت‌ها و ارگان‌ها دیگر از قبیل کبد، غدد لنفی مجاور و ریه متاستاز می‌دهند. کوشینگ ایاتروژنیک به دلیل تجویز طولانی مدت کورتون‌ها رخ می‌دهد که علائم بالینی و آزمایشگاهی شبیه به فرم طبیعی ایجاد می‌کند. گزارشات اندکی از تولید ACTH توسط تومورهای خارج از غده فوق کلیه و یک گزارش افزایش کورتیزول ناشی از غذا در سگ وجود دارد. تولید ACTH خارج از غده فوق کلیه در انسان بیشتر از دام‌ها گزارش شده است که اغلب موارد در تومور سلول جویی (Oat cell tumor)، یک تومور نوروآندوکرین در بافت ریه است.

**علایم بیماری کوشینگ در دام‌های کوچک:** بیماری کوشینگ روند بسیار آرام و طولانی مدت دارد. علائم بالینی این بیماری و میزان وقوع آن‌ها در سگ و گربه در جدول ۱ بیان شده است. از جمله شایع‌ترین علائم بالینی کوشینگ می‌توان به پرادراری، پرنوشی، پرخوری، بی‌حالی، شکم متسع و آویزان (Pot-belly)، مو ریختگی، بزرگ شدن کبد و عدم فحلی اشاره نمود. در صورت کاهش سطح کورتیزول خون بسیاری از علائم فوق برطرف خواهند شد.

| یافته آزمایشگاهی | درصد مشاهده در سگ | درصد مشاهده در گربه |
|---|---|---|
| پرنوشی و پرادراری | ۹۰-۸۰ | ۹۰ |
| تاسی و موریختگی موضعی یا گسترده در بدن | ۷۵-۶۰ | ۶۰ |
| خشک و شکننده شدن پوست و بافت‌های پوششی | - | ۵۰ |
| پرخوری و افزایش اشتها | ۶۰-۵۰ | ۷۰ |
| اتساع و افتادگی شکم | ۷۰ | ۸۵ |
| بزرگی کبد | ۷۰-۵۰ | ۳۵ |
| رخوت و بی‌حالی | ۸۰ | ۵۰ |
| عدم فحلی | ۵۵ | - |
| رسوب کلسیم در پوست و بافت‌های پوششی | ۱۰ | - |
| پایودرم و تجمع چرک و عفونت در رحم | - | ۴۰ |
| افزایش رنگدانه‌های پوست | ۳۳ | - |
| جوش‌های سر سیاه و کومدون‌های پوستی (Comedones) | ۳۳ | - |
| دیابت ملیتوس راجعه | ۳۳-۱۰ | ۹۰ |

جدول ۱. یافته‌های بالینی و درصد مشاهده آن‌ها در سگ‌ها و گربه‌های مبتلا به بیماری کوشینگ

در صورت وجود تومور ماکروآدنوم هیپوفیز ممکن است علائم عصبی و بینایی دیده شود. در برخی موارد به صورت موردی

تحلیل عضلات، اتساع عروق خونی در پوست، تحلیل بافت بیضه‌ها، کاهش تمایل جنسی، برونکوپنومونی، کریستالی شدن و رسوب مواد معدنی در ریه‌ها، التهاب مثانه، فلج اعصاب صورت و ترومبوامبولی‌های ریوی در سگ‌ها و گربه‌های مبتلا دیده می‌شود.

## یافته‌های آزمایشگاهی مرتبط با سندرم/بیماری کوشینگ

**یافته‌های خون شناسی:** به دلیل افزایش مداوم کورتیزول در سگ‌های مبتلا به کوشینگ لوکوگرام استرس مورد انتظار است. تغییرات مشاهده شده در لوکوگرام استرس عبارتند از لوکوسیتوز همراه با نوتروفیلی، لنفوپنی، ائوزینوپنی و مونوسیتوز که در این بین لنفوپنی و ائوزینوپنی یافته‌های پایدارتری هستند. افزایش هماتوکریت (اریتروسیتوز) و حضور گلبول‌های قرمز هسته‌دار در خون برخی از سگ‌های مبتلا دیده می‌شود. افزایش تعداد پلاکت‌های خون (ترومبوسیتوز) در بسیاری از سگ‌های کوشینگی دیده می‌شود. لوکوگرام استرس در گربه‌های مبتلا به کوشینگ ایاتروژنیک مشاهده می‌شود اما گربه‌هایی که به فرم طبیعی کوشینگ دچار هستند این تغییر را همیشه نشان نمی‌دهند. تعداد گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها در گربه‌های مبتلا طبیعی است و حضور گلبول‌های قرمز هسته‌دار، آسیب‌های عروقی یا میکروآنژیوپاتی‌ها (Microangiopathies) و ترومبوسیتوز (Thrombocytosis) هم در مواردی دیده می‌شوند.

**یافته‌های بیوشیمیایی**: طیف بسیار وسیعی از یافته‌های بیوشیمیایی در بیماری کوشینگ در دام‌های کوچک گزارش شده است. افزایش سطح آلکالین فسفاتاز ( Alkaline phosphates, ALP) خون در بیش از ۹۰ درصد سگ‌های مبتلا به کوشینگ دیده می‌شود که نشان دهنده حساسیت بالای آن برای تشخیص کوشینگ در این گونه دامی است. هر چه میزان افزایش آنزیم آلکالین فسفاتاز بیشتر باشد احتمال بیماری کوشینگ بیشتر است. افزایش شدید سطح آلکالین فسفاتاز به ۱۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ واحد بین المللی در لیتر خون نشانه خوبی از حضور بیماری کوشینگ در سگ می باشد. اما افزایش سطح آلکالین فسفاتاز خون اختصاصی بیماری کوشینگ نیست و در طیف وسیعی از بیماری‌ها دیده می‌شود. در مورد اهمیت آنزیم آلکالین فسفاتاز برای تشخیص کوشینگ در سگ می‌توان این‌گونه جمع بندی نمود که در یک سگ مشکوک به کوشینگ افزایش آلکالین فسفاتاز احتمال وجود بیماری را قوت می‌بخشد و برای تشخیص قطعی باید سراغ آزمایش‌های تائیدی که در ادامه ذکر می‌شوند رفت. از طرف دیگر، عدم افزایش سطح آلکالین فسفاتاز خون معرف خوبی برای عدم حضور بیماری کوشینگ در سگ است. در گربه‌ها وضعیت متفاوت است. با توجه به این‌که در گربه ایزوآنزیم استروئیدی آلکالین فسفاتاز وجود ندارد و نیمه عمر آلکالین فسفاتاز در گربه‌ها بسیار کوتاه است، در نتیجه افزایش آن تنها در ۱۵ درصد گربه‌های مبتلا به کوشینگ دیده می‌شود.

افزایش ملایم تا متوسط سایر آنزیم‌های کبدی از قبیل آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمنیوترانسفراز (AST) در بیماری کوشینگ در پی هپاتومگالی ناشی از انباشتگی گلیکوژن نیز محتمل می‌باشد. تجمع گلیکوژن در هپاتوسیت‌ها صفت مشخصه دیگری برای بیماری کوشینگ در دام‌های کوچک است. به ویژه در گربه بروز سندرم کبد چرب به همراه تجمع گلیکوژن در بافت کبد در بسیاری از موارد رخ می‌دهد. افزایش میزان اسیدهای صفراوی در حدود یک سوم سگ‌های مبتلا رخ می‌دهد و احتمالا ناشی از هپاتوپاتی و هپاتومگالی ناشی از تجمع گلیکوژن در بافت کبد است.

افزایش گلوکز خون (هیپرگلیسمی) یافته بالینی دیگری است که در پی افزایش ترشح کورتیزول رخ می‌دهد. در صورتی‌که میزان گلوکز خون در یک سگ یا گربه مبتلا به کوشینگ بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد، بایستی وجود هم‌زمان دیابت ملیتوس را نیز مد نظر قرار داد. از طرف دیگر، در یک سگ یا گربه مبتلا به دیابت ملیتوس که در آن تنظیم گلوکز خون با تزریق انسولین دشوار یا غیر ممکن است (به اصطلاح مقاومت انسولینی وجود دارد)، بایستی وجود هم‌زمان کوشینگ را مد نظر قرار داد زیرا کورتیزول به عنوان آنتاگونیست انسولین عمل نموده و مانع فعالیت آن خواهد شد. افزایش سطح فروکتوزآمین سرم در پی هیپرگلیسمی

مزمن در طیف وسیعی از سگ‌ها و گربه‌های مبتلا دیده می‌شود. افزایش سطح کلسترول سرم در نیمی از سگ‌ها و گربه‌های مبتلا دیده می‌شود. به علاوه، افزایش سطح تری‌گلیسیریدهای خون در حدود ۹۰ درصد سگ‌های مبتلا مشاهده می‌شود. اما افزایش سطح تری‌گلیسیرید خون در گربه‌ها دیده نمی‌شود.

کاهش فسفر، اوره و کراتینین خون ممکن است در ۲۰ تا ۵۰ درصد سگ‌های مبتلا به کوشینگ مشاهده شود که به دلیل اثرات کورتیزول در دفع ادراری فسفر و دیورز اسمزی رخ می‌دهند. بر عکس، به ندرت در برخی دام‌های مبتلا ممکن است به دلیل پرادرای و دهیدراسیون ناشی از آن افزایش فسفر، اوره و کراتینین خون رخ دهد. جدول ۲ یافته‌های بیوشیمیایی و تابلوی خونی مرتبط با سندرم/بیماری کوشینگ در دام‌های کوچک را به تفکیک نمایش می‌دهد.

| یافته آزمایشگاهی | درصد مشاهده در سگ | درصد مشاهده در گربه |
|---|---|---|
| افزایش آلکالین فسفاتاز | ۹۵-۸۵ | ۱۵ |
| افزایش آلانین آمینوترنسفراز | ۸۰-۵۰ | ۴۰ |
| افزایش گلوکز خون | ۴۰-۳۰ | ۹۵ |
| کاهش اوره (نیتروژن) خون | ۵۰-۳۰ | - |
| کاهش فسفات خون | ۴۰-۲۰ | - |
| افزایش لیپید خون | ۸۰-۵۰ | - |
| افزایش کلسترول | ۵۰ | ۴۰ |
| وزن مخصوص ادرار کمتر از ۱/۰۲۰ | ۸۰ | کمیاب |
| عفونت ادراری | ۵۰ | کمیاب |
| پروتوئین اوری | ۷۵ | شایع |
| گلوکوز اوری | ۱۰ | ۹۰ |
| کاهش تیروکسین | ۵۰ | - |
| کاهش هورمون $T_4$ آزاد در خون | ۲۵ | - |
| حضور ایزوآنزیم استروئیدی آلکالین فسفاتاز | ۹۰-۸۵ | حضور ندارد |
| تغییرات تعداد گلبول‌های سفید (لوکوگرام استرس) | شایع | کمیاب |
| حضور گلبول‌های قرمز هسته دار | شایع | کمیاب |
| ترومبوسیتوز | ۸۵ | - |

جدول ۲. یافته‌های بیوشیمیایی و خون شناسی مرتبط با بیماری کوشینگ در دام‌های کوچک

**یافته‌های مرتبط با آنالیز ادرار:** وزن مخصوص ادرار در بسیاری از سگ‌ها و تعداد اندکی از گربه‌های مبتلا به کوشینگ کاهش می‌یابد. دلیل این امر تداخل کورتیوزل با فعالیت هورمون ADH در کلیه‌ها است که موجب اختلال در بازجذب آب و به دنبال آن پرادراری خواهد شد. وزن مخصوص ادرار در صورت محرومیت از آب به حدود ۱/۰۲۵ خواهد رسید. گلوکزاوری در ۱۰ درصد سگ‌ها و بیش از ۹۰ درصد گربه‌های مبتلا به کوشینگ وجود دارد. درصورت گلوکزاوری و کتون‌اوری مداوم در یک دام مبتلا به کوشینگ، احتمال ابتلای همزمان دیابت ملیتوس و کوشینگ وجود دارد. پروتئین‌اوری در بیش از ۷۵ درصد سگ‌های مبتلا به کوشینگ وجود دارد که به دلیل التهاب مثانه و تاحدی آسیب گلومرولی ناشی از کورتیزول می‌باشد. نسبت پروتئین به کورتیزول ادرار در محدوده ۱ تا ۶ قرار دارد (نرمال کمتر از ۱). عفونت ادراری به دلیل ضعف سیستم ایمنی ناشی از افزایش کورتیزول در نیمی از سگ‌های مبتلا به کوشینگ دیده می‌شود که موجب مشاهده باکتری‌ها و یا گلبول‌های سفید در ادرار خواهد شد. کاهش وزن مخصوص ادرار همراه با باکتری‌اوری اما بدون حضور گلبول‌های سفید در ادرار ترکیب غیر معمولی است که در صورت مشاهده می‌تواند نشانه‌ای از بیماری کوشینگ باشد.

## آزمایش‌های مورد استفاده برای تائید بیماری کوشینگ

در مواردی که تاریخچه، علائم بالینی (از قبیل پرادراری، پرنوشی و مو ریختگی) و یافته‌های آزمایشگاهی (از قبیل لوکوگرام استرس بویژه لنفوپنی، افزایش ALP و کاهش وزن مخصوص ادرار) احتمال وجود بیماری کوشینگ را در دام

نشان می‌دهند. در گام بعدی بایستی با انجام آزمایش‌های مناسب برای تائید دقیق بیماری اقدام نمود. سه آزمون نسبت کورتیزول به کراتینین ادرار ( Urine Cortisol: Creatinine Ratio, UCCR)، سرکوب دگزامتازون با دوز پایین ( Low Dose Dexamethasome Suppression Test, LDDST)، و تحریک ACTH (ACTH Stimulation Test) آزمایش‌های مورد قبول برای این بیماری هستند که به طور معمول می‌توان از آن‌ها استفاده کرد. هر کدام از این آزمایش ها محاسن و معایب و کاربرد منحصر به فردی دارند. برای مثال آزمون سرکوب دگزامتازون با دوز پایین دارای بیشترین تعداد موارد مثبت کاذب است و تنها در مواردی که دام دارای علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی مشخصه بیماری است به کار برده می‌شود. به علاوه این آزمایش در مواردی که انجام عمل جراحی و خارج کردن غدد فوق کلیه به عنوان رهیافت درمانی میسر نباشد نیز توصیه می‌شود. تحریک ACTH کمترین میزان نتایج مثبت کاذب را دارد و زمانی که علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی نتایج واضح و مشخصی را ارائه نمی‌دهند به عنوان بهترین روش غربالگری مطرح است. آزمایش UCCR ارزان‌ترین و ساده‌ترین روش غربالگری است اما با توجه به نتایج مثبت کاذب بالایی که دارد، انجام این روش به تنهایی با اشتباهات فراوان در تشخیص بیماری همراه خواهد بود. نکته مهم این که این تست‌ها باید در ترکیب با تاریخچه، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی استفاده شوند.

**نسبت کورتیزول به کراتینین ادرار:** مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ۱۰۰-۹۰ درصد دام‌های مبتلا به بیماری کوشینگ، مقادیر قابل توجهی کورتیزول در ادرار خود دارند، در نتیجه نسبت کورتیزول به کراتینین ادرار حساسیت بالایی دارد اما مشخص شده که حدود ۸۰ درصد دام‌های مبتلا به بیماری‌های غیر از کوشینگ نیز ممکن است افزایش نسبت را نشان دهند و این آزمون اختصاصیت بسیار پایینی برای بیماری کوشینگ دارد (در حدود ۲۰ درصد). در نتیجه انجام این تست برای تشخیص قطعی مناسب نیست ولی به دلیل قیمت پایین (ارزان‌ترین روش) و روش ساده و سریع برای غربال‌گری توصیه می‌شود.

جهت انجام این آزمایش بهتر است که نمونه ادرار صبح هنگام توسط صاحب دام گرفته شود تا کمترین استرس به دام وارد شود. نمونه ادرار در مجاورت یخ هر چه سریع‌تر به آزمایشگاه جهت اندازه گیری کورتیزول و کراتینین ارسال شود.

نسبت کورتیزول به کراتینین ادرار با استفاده از فرمول مقابل محاسبه می شود:

$$\frac{\text{کورتیزول ادرار}}{\text{کراتینین ادرار}}$$

که در آن کورتیزول و کراتینین بر حسب نانومول در لیتر (nmol/L) بیان می‌شوند. در صورتی‌که کورتیزول برحسب میکروگرم در دسی‌لیتر (µg/dL) و کراتینین بر حسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر (mg/dL) باشد بایستی تبدیل واحد به صورت زیر انجام شود: کورتیزول برحسب میکروگرم در دسی‌لیتر را در عدد ۲۷/۵۹ و کراتینین بر حسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر را در ۰/۰۸۸۴ ضرب نمود تا به ترتیب به نانومول در لیتر و میلی‌مول در لیتر تبدیل شوند. به عنوان مثال در صورتی‌که در یک نمونه ادرار میزان کورتیزول ۷/۲۵ میکروگرم در دسی‌لیتر و میزان کراتینین ادرار ۱۱۴ میلی‌گرم در دسی لیتر باشد، نسبت کورتیزول به کراتینین ادارار برابر خواهد بود:

$$\frac{7.25 \times 27.59}{114 \times 0.0884} \sim \frac{200}{10 \times 10^{6}} \sim 20 \times 10^{-6}$$

جهت سهولت تنها عدد اول ذکر شده و از بیان $10^{-6}$ خودداری می‌گردد. در حالت طبیعی و سلامت دام نسبت کورتیزول به کراتینین مرجع بسته به عوامل مختلف بین ۰/۱۷-۵/۷ تعریف شده است. نسبت کمتر از ۱۵ بیماری کوشینگ را رد می‌کند. نسبت‌های بین ۱۹-۱۵ مرزی تلقی شده و نسبت های بیشتر مساوی ۲۰ مشکوک به حضور بیماری کوشینگ هستند. در مواردی که این نسبت بیشتر از ۱۰۰ باشد، احتمال حضور بیماری در دام بسیار بالاست. از آنجایی‌که بیش از ۸۰ درصد سگ‌های مبتلا به بیماری‌های غیر کوشینگ افزایش نسبت کورتیزول به کراتینین ادرار را

نشان می‌دهند، بالا بودن این نسبت تائید کننده کوشینگ نیست و برای تشخیص قطعی بیماری کوشینگ باید از آزمون‌های سرکوب دگزامتازون با دوز پایین و یا تحریک ACTH استفاده نمود.

**آزمون سرکوب دگزامتازون با دوز پایین:** سرکوب دگزامتازون با دوز پایین بر این اساس طراحی شده است که تجویز دگزامتازون به دام‌های سالم موجب کاهش سطح کورتیزول خون خواهد شد. دگزامتازون توسط گیرنده‌های هیپوفیزی-هیپوتالاموسی شناسایی شده و سبب کاهش ترشح هورمون ACTH از غده هیپوفیز می‌شود که این امر به نوبه خود سبب کاهش ترشح کورتیزول از غدد فوق کلیه خواهد شد. اما در دام‌های مبتلا به بیماری کوشینگ پس از تجویز دگزامتازون با دوز پایین ترشح کورتیزول سرکوب نخواهد شد. این آزمون در فرم‌های مختلف بیماری کوشینگ پاسخی مشابه دارد و نمی‌تواند انواع مختلف بیماری را تفریق دهد.

روش انجام آزمون بدین ترتیب است:

۱. ابتدا یک نمونه خون از دام اخذ می‌شود.

۲. دگزامتازون داخل وریدی با دوز ۰/۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تجویز می‌گردد. هر دو فرم دگزامتازون سدیم فسفات یا دگزامتازون به

همراه پلی اتیلن گلایکول در این روش قابل استفاده هستند.

۳. دو نمونه خون دیگر در ساعت‌های چهار و هشت پس از تجویز دگزامتازون گرفته خواهد شد.

۴. غلظت کورتیزول سرم در سه نمونه خون اخذ شده اندازه‌گیری خواهد شد. البته جهت تشخیص بیماری کوشینگ تنها دو نمونه قبل از تزریق و هشت ساعت پس از تزریق کافی است. نمونه ساعت چهار در برخی موارد جهت تعیین نوع کوشینگ کمک کننده خواهد بود که در ادامه ذکر خواهد شد.

در صورتی‌که در انجام آزمایش مشکلی پیش آمد (به عنوان مثال تزریق به صورت کامل داخل ورید انجام نشود) می‌توان بعد از گذشت ۷۲ ساعت آن را تکرار نمود.

در سگ‌های سالم، هشت ساعت پس از تجویز دگزامتازون غلظت کورتیزول خون به کمتر از ۱/۴ میکروگرم در دسی‌لیتر یا کمتر از ۴۰ نانومول در لیتر کاهش می‌یابد اما در سگ‌های مبتلا به کوشینگ غلظت کورتیزول در ساعت هشت بیشتر مساوی ۱/۴ میکروگرم در دسی‌لیتر خواهد بود. علاوه بر این در برخی منابع معیار دومی جهت تشخیص کوشینگ ذکر شده است بدین صورت که اگر غلظت کورتیزول در ساعت هشت پس از تزریق کمتر از ۵۰ درصد زمان پیش از تزریق باشد دام سالم است، اما اگر غلظت کورتیزول ساعت هشت بیشتر از ۵۰ درصد نمونه پیش از تزریق باشد وجود کوشینگ تائید خواهد شد.

تمامی سگ‌های مبتلا به فرم وابسته به آدرنال و ۹۵-۹۰ درصد سگ‌های مبتلا به فرم وابسته به هیپوفیز با این آزمون قابل شناسایی هستند. در مجموع حساسیت این آزمون برای تشخیص بیماری کوشینگ ۹۵ درصد است. به عبارت دیگر حدود ۹۵ درصد سگ‌های مبتلا به کوشینگ به دنبال تزریق دوز پایین دگزامتازون عدم کاهش کورتیزول را نشان می‌دهند اما حدود ۵۶-۲۵ درصد سگ‌هایی که از بیماری‌های غیر کوشینگ رنج می‌برند نیز در این آزمون عدم کاهش کورتیزول را نشان می‌دهند که ممکن است به اشتباه کوشینگ تشخیص داده شوند (مثبت کاذب). هر چه بیماری غیر کوشینگ شدیدتر باشد احتمال نتیجه مثبت کاذب نیز بیشتر خواهد بود.

با توجه به نتایج مثبت کاذب زیادی که این آزمون دارد، انجام آن تنها در دام‌هایی که علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی مرتبط با کوشینگ (از قبیل لنفوپنی، افزایش آنزیم ALP و کاهش وزن مخصوص ادرار) را نشان می‌دهند توصیه می‌شود. در دام‌های با علائم و یافته‌های مبهم و سوال برانگیز نباید از این آزمون استفاده کرد و بایستی سراغ آزمون دیگر یعنی تحریک ACTH رفت.

در گربه‌های سالم میزان کورتیزول خون چهار و هشت ساعت بعد از تزریق دوز پایین دگزامتازون معمولا کمتر از ۱ میکروگرم در دسی‌لیتر است، در حالی‌که در گربه‌های مبتلا به کوشینگ غلظت کورتیزول در این ساعات بیش از ۱/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر خواهد بود و مقادیر ۱/۴-۱ ناحیه

خاکستری در نظر گرفته می‌شود. عدم کاهش کورتیوزل خون به دنبال تزریق دوز پایین دگزامتازون در ۲۰-۱۵ درصد گربه‌های سالم و در بسیاری از گربه‌های مبتلا به بیماری‌های دیگر نیز دیده می‌شود که به اشتباه کوشینگ در آن‌ها تشخیص داده خواهد شد. با توجه به نکات ذکر شده این آزمایش برای تشخیص کوشینگ در گربه‌ها توصیه نمی‌شود. در گربه‌ها، آزمایش دگزامتازون با دوز بالا برای تائید وجود یا عدم وجود کوشینگ به کار می‌رود. که در آن ۰/۱ میلی‌گرم دگزامتازون به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز می‌شود. در تمامی گربه‌های سالم، غلظت کورتیزول خون در ساعات چهار و هشت پس از تزریق دوز بالای دگزامتازون کمتر از یک میکروگرم در دسی‌لیتر (۳۰ نانومول در لیتر) خواهد بود. اما در حدود ۹۰ درصد از گربه‌های مبتلا به کوشینگ، غلظت کورتیزول در این ساعات بیشتر از ۱/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر است و مقادیر بین ۱/۴-۱ میکروگرم در دسی‌لیتر ناحیه خاکستری در نظر گرفته می‌شود.

**آزمون تحریک ACTH:** این آزمون بر مبنای افزایش ترشح کورتیزول در بدن دام متعاقب تجویز هورمون ACTH طراحی شده است. مراحل انجام آزمون بدین ترتیب است:

۱. ابتدا یک نمونه خون اولیه از دام اخذ می‌گردد.

۲. هورمون ACTH سنتتیک (کوسینتروپین/Cosyntropin) به صورت وریدی با دوز ۲۵۰ میکروگرم در سگ‌ها و گربه‌های با وزن بیشتر از ۵ کیلوگرم و با دوز ۱۲۵ میکروگرم در سگ‌ها و گربه‌های با وزن کمتر از ۵ کیلوگرم تجویز می‌گردد.

۳. در سگ یک نمونه خون دیگر در دقیقه ۶۰ پس از تزریق و در گربه دو نمونه خون دیگر در دقایق ۳۰ و ۶۰ پس از تزریق اخذ خواهد شد.

۴. در تمامی نمونه‌های اخذ شده غلظت کورتیزول اندازه‌گیری خواهد شد.

جهت صرفه‌جویی در هزینه می‌توان از دوزهای کمتر ACTH (پنج میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل وریدی) استفاده نمود که نتایج آن مشابه دوزهای بالاتر خواهد بود. در صورت عدم دسترسی به ACTH سنتتیک یا هزینه بالای آن می‌توان از ACTH خوکی یا گاوی با دوز ۲/۲ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت عضلانی استفاده نمود و نمونه خون را دو ساعت بعد از تزریق اخذ نمود.

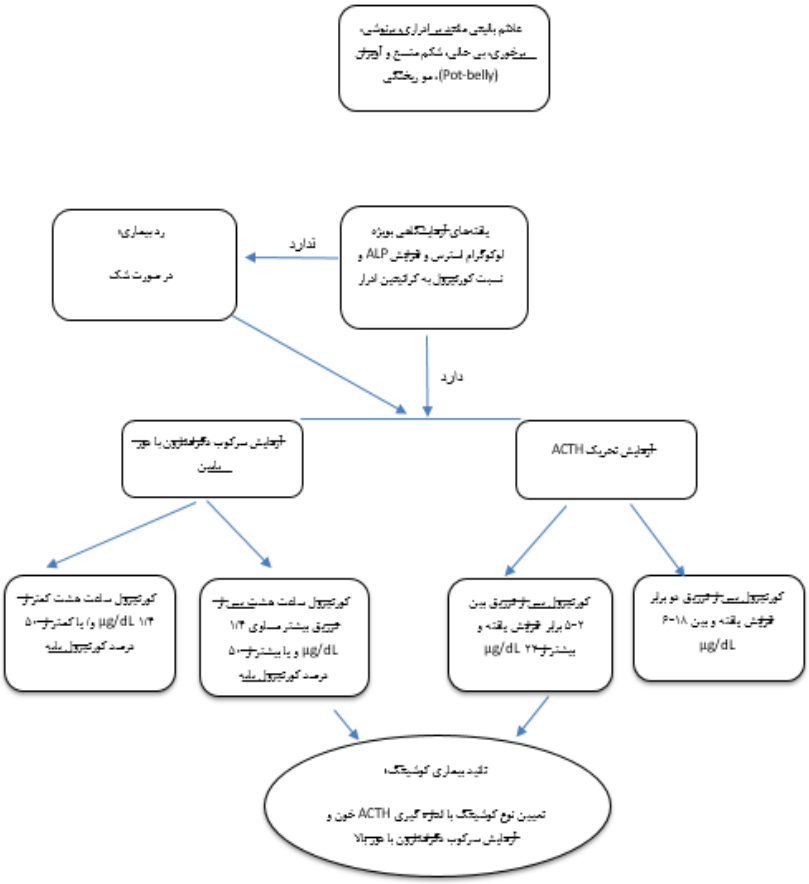
محدوده طبیعی کورتیزول پایه در سگ‌های سالم ۶-۰/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر است. در سگ‌های سالم پس از تجویز هورمون ACTH غلظت کورتیزول در خون آن‌ها افزایش دو برابری می‌یابد ولی در محدوده ۱۸-۶ میکروگرم در دسی‌لیتر باقی می‌ماند اما در دام‌های مبتلا به بیماری کوشینگ، غلظت کورتیزول در خون آن‌ها بین ۵-۲ برابر افزایش یافته و به مقادیر بالای ۲۲ میکروگرم در دسی‌لیتر می‌رسد. مقادیر کورتیزول بین ۱۸ تا ۲۲ میکروگرم در دسی‌لیتر ناحیه خاکستری و مشکوک در نظر گرفته می‌شود که نیاز به بررسی بیشتر (تکرار آزمون یا انجام آزمون سرکوب دگزامتازون با دوز پایین) دارد.

آزمون تحریک ACTH قادر به شناسایی ۸۵-۸۰ درصد سگ‌های مبتلا به کوشینگ وابسته به هیپوفیز خواهد بود اما تنها ۶۰ درصد سگ‌های مبتلا به کوشینگ وابسته با آدرنال را شناسایی خواهد نمود. از آنجایی‌که کوشینگ وابسته با آدرنال فقط ۱۰ درصد موارد کوشینگ در سگ را تشکیل می‌دهد، بنابراین اغلب دام‌های مبتلا به کوشینگ با این آزمون قابل تشخیص هستند. یکی از بهترین مزیت‌های آزمون تحریک ACTH تعداد اندک موارد مثبت کاذب است (۱۵ درصد). بنابراین این آزمون در سگ‌های بیماری کاربرد دارد که تعداد محدودی علائم بالینی و آزمایشگاهی مرتبط با کوشینگ را نشان می‌دهند و کلینیسین سعی می‌کند که شک خود در مورد وجود کوشینگ در این بیماران را برطرف نماید. یک رهیافت منطقی در این بیماران بدین صورت است که ابتدا آزمایش‌های خون شناسی و بیوشیمیایی به ویژه اندازه‌گیری آنزیم ALP سرم خون و نسبت کورتیزول به کراتینین ادرار انجام شود. در صورتی‌که نسبت کورتیزول به کراتینین ادرار در محدوده طبیعی بود و افزایش آنزیم ALP نیز وجود ندارد، بیماری کوشینگ رد خواهد شد. در صورت افزایش نسبت کورتیزول به کراتینین ادرار و ALP بایستی با انجام آزمون تحریک ACTH وجود یا عدم وجود کوشینگ را تائید نمود.

از مزایای دیگر آزمون تحریک ACTH می‌توان به تشخیص کوشینگ ایاتروژنیک است اشاره نمود. در سگ‌های مبتلا به کوشینگ ایاتروژنیک، میزان کورتیزول خون بعد از تزریق ACTH افزایش نخواهد یافت و در هر دو نمونه قبل و بعد از تزریق کمتر از ۸ میکروگرم در دسی‌لیتر خواهد بود.

آزمون تحریک ACTH آزمون مناسبی برای مانیتورینگ پاسخ به درمان کوشینگ است. به عنوان مثال در صورت درمان کوشینگ با داروی میتوتان هدف درمان این است که بعد از تحریک ACTH غلظت کورتیزول خون تا کمتر از ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر کاهش یابد اما بایستی دقت نمود که میزان کاهش ACTH به حدی نباشد که وارد محدوده کم‌کاری آدرنال شود. آزمون تحریک ACTH قادر به شناسایی موارد نادر و غیر معمول کوشینگ نیز است که در آن‌ها افزایش پیش‌سازهای کورتیزول (۱۷-هیدروکسی پروژسترون) وجود دارد اما غلظت محصول نهایی (کورتیزول) طبیعی است.

این امکان وجود دارد که در برخی بیماران نتایج بدست آمده از آزمون تحریک ACTH یا سرکوب دگزامتازون با دوز پایین تعیین کننده نباشد و گاهی اوقات نیاز به تکرار آزمون در زمان‌های دیگر یا استفاده از هر دو آزمون با هم وجود دارد. به دنبال انجام هر دو آزمون در گروهی از سگ‌های مبتلا به کوشینگ، هیچ‌کدام از سگ‌ها در هر دو آزمون نتایج طبیعی را نشان نداده و حداقل در یک آزمون کوشینگ قابل تشخیص است. شکل ۳ روند تشخیص بیماری کوشینگ در دام‌های کوچک را نمایش می‌دهد. در گربه‌های سالم غلظت کورتیوزل خون قبل از تزریق ACTH ۶-۱ میکروگرم در دسی‌لیتر است و یک ساعت بعد از تزریق کمتر از ۱۳ میکروگرم در دسی‌لیتر خواهد بود. در گربه‌های مبتلا به کوشینگ غلظت کورتیزول یک ساعت بعد از تزریق ACTH به بیش از ۱۶ میکروگرم در دسی‌لیتر می‌رسد. اما تنها ۵۰-۴۰ درصد گربه‌های مبتلا به کوشینگ با این آزمون قابل تشخیص هستند.




شکل ۳. روند تشخیصی بیماری کوشینگ در دام‌های کوچک

غدد آدرنال علاوه بر کورتیزول هورمون‌های دیگری نیز تولید می‌کنند که ممکن است غلظت آن‌ها در بیماری کوشینگ افزایش یابد. در اندکی از مبتلایان ممکن است هورمون‌های استروئیدی دیگر غیر از کورتیزول افزایش یابند. به همین دلیل برخی آزمایشگاه‌ها در کنار کورتیزول هورمون‌های دیگر از قبیل دی‌هیدرواپی‌آندرواستندیون، استرادیول، آندرواستندیون، ۱۷ هیدروکسی پروژسترون، پروژسترون و تستسترون را قبل و بعد از تزریق ACTH اندازه‌گیری می‌کنند.

## آزمایش‌های مورد استفاده برای تعیین نوع کوشینگ

پس از این‌که وجود کوشینگ در یک دام با استفاده از آزمون سرکوب دگزامتازون با دوز پایین یا آزمون تحریک ACTH تائید شد، بایستی با انجام آزمایش‌های تفریقی نوع کوشینگ را تعیین نمود. تعیین نوع کوشینگ از لحاظ رهیافت درمان بسیار با اهمیت است. دو آزمون اندازه‌گیری ACTH اندوژن خون (Endogenous ACTH, eACTH) و سرکوب دگزامتازون با دوز بالا (High-dose dexamethasone suppression test, HDDST) مهم‌ترین آزمایش‌های تفریقی کوشینگ هستند. آزمون سرکوب دگزامتازون با دوز پایین نیز در برخی مبتلایان می‌تواند علاوه بر تشخیص کوشینگ، نوع آن را نیز تعیین نماید که در ادامه ذکر خواهد شد. در کنار این آزمایش‌ها، اولترا سونوگرافی نیز می تواند در تعیین نوع کوشینگ کمک کننده باشد.

**اندازه‌گیری ACTH خون:** اندازه‌گیری ACTH خون یکی از آزمون‌های تفریقی کوشینگ در دام‌های کوچک است. در این روش، بیماری کوشینگ وابسته به هیپوفیز سبب افزایش تولید ACTH در سگ‌های مبتلا شده و در نتیجه سطح سرمی ACTH در این دام‌ها بیشتر از حالت طبیعی است. در بیماری کوشینگ وابسته به غده آدرنال، افزایش سطح کورتیزول در بدن دام‌های مبتلا سبب سرکوب تولید و ترشح ACTH شده و در پی آن در سگ‌های مبتلا کاهش سطح سرمی ACTH به خوبی مشاهده می‌گردد. مشابه با سایر روش‌ها، این روش نیز در موارد کلاسیک بیماری کاربردی است و در مواردی که وضعیت بیمار در مرز بین سلامتی و بیماری قرار دارد، این تست ممکن است نتیجه مطلوبی به همراه نداشته باشد. دامنه مرجع در دام‌های کوچک ۱۰۰-۲۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر است. مقادیر کمتر از ۲۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر نشان دهنده حضور بیماری کوشینگ وابسته به غده آدرنال است، مقادیر ۲۰-۴۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر در مرز قرار داشته و قضاوت در مورد آن‌ها مشکوک و دو پهلوست و مقادیر بالای ۴۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر معرف حضور بیماری کوشینگ وابسته به هیپوفیز در دام‌های مبتلا است. در برخی موارد بیماری کوشینگ وابسته به هیپوفیز، مقادیر بالاتر از ۲۰۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر هم مشاهده می‌گردد. تقریبا در ۹۰ درصد سگ‌های مبتلا به بیماری کوشینگ وابسته به هیپوفیز، سطح ACTH در سرم بالاتر از ۴۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر است و در ۷۰ درصد سگ‌های مبتلا به بیماری کوشینگ وابسته به آدرنال سطح سرمی ACTH به مقادیر کمتر از ۲۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر می‌رسد. نکته بسیار مهم این است که اندازه‌گیری ACTH تنها برای تعیین نوع کوشینگ در دام‌هایی به کار می‌رود که قبلا تشخیص بیماری در آن‌ها با استفاده از آزمون‌های سرکوب دگزامتازون با دوز پایین یا آزمون تحریک ACTH داده شده است و به هیچ وجه نباید از ACTH برای تشخیص وجود یا عدم وجود کوشینگ استفاده نمود. اگر چه آزمون ACTH بسیار ساده و مفید است و اندازه‌گیری آن با کیت‌های رادیوایمنواسی انسانی قابل انجام است اما ACTH هورمون بسیار ناپایداری است و برای اندازه‌گیری آن بایستی پروتکل گفته شده در بالا را به دقت رعایت نمود.

**آزمون سرکوب دگزامتازون با دوز بالا:** مشابه آزمون ACTH، این آزمون در سگ‌ها تنها برای تعیین نوع کوشینگ به کار می‌رود که قبلا تشخیص بیماری در آن‌ها با استفاده از آزمون‌های سرکوب دگزامتازون با دوز پایین یا آزمون تحریک ACTH داده شده است و به هیچ وجه نباید از سرکوب دگزامتازون با دوز بالا برای تشخیص وجود یا عدم وجود کوشینگ در سگ استفاده نمود. بر عکس سگ، در گربه‌ها همان‌گونه که قبلا ذکر شد این آزمون برای تائید وجود یا عدم وجود کوشینگ به کار می‌رود و نقشی در تعیین نوع آن ندارد.

در این آزمون به دنبال تجویز دوز بالایی از دگزامتازون به دام‌های سالم ترشح ACTH از غده هیپوفیز مهار می‌گردد که کاهش سطح ACTH در مرحله بعد سبب سرکوب غده آدرنال و مهار ترشح کورتیزول از این غده می‌گردد. در ۷۵ درصد سگ‌های مبتلا به کوشینگ وابسته به هیپوفیز نیز مشابه دام‌های سالم سطح کورتیزول خون به دنبال تزریق دوز بالای دگزامتازون کاهش می‌یابد. اغلب این سگ‌ها دارای میکروآدنوم در غده هیپوفیز خود هستند اما در سگ‌های مبتلا به کوشینگ وابسته به آدرنال و همچنین ۲۵ درصد سگ‌های مبتلا به کوشینگ وابسته به هیپوفیز کاهش کورتیزول خون رخ نمی‌دهد. اغلب سگ‌های مبتلا به کوشینگ وابسته به هیپوفیز که در این آزمون کاهش کورتیزول را نشان نمی‌دهند از ماکروآدنوم یا کارسینوم هیپوفیز رنج می‌برند.

پروتکل انجام آزمایش مشابه آزمون سرکوب دگزامتازون با دوز پایین است و فقط میزان تزریق دگزامتازون ۱-۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (حداقل ۱۰ برابر) است. سه نمونه خون در زمان‌های صفر (پیش از تزریق)، ۴ و هشت ساعت بعد از تزریق گرفته شده و میزان کورتیزول خون در این نمونه‌ها اندازه‌گیری خواهد شد. اخذ نمونه ساعت ۴ الزامی نیست و می‌توان آن را حذف نمود.

در صورتی‌که در یک سگ مبتلا به کوشینگ میزان کورتیزول خون در ساعات ۴ یا هشت بعد از تزریق دوز بالای دگزامتازون کمتر از ۱/۴ میکروگرم در دسی‌لیتر (۴۰ نانومول در لیتر) باشد یا کورتیزول خون در ساعات ۴ یا ۸ کمتر از ۵۰ درصد میزان کورتیزول پایه (قبل از تزریق) باشد، نشان دهنده کوشینگ وابسته به هیپوفیز است. در غیر این صورت (یعنی کورتیزول خون بیشتر مساوی ۱/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر یا بیشتر از ۵۰ درصد زمان پایه) احتمال هر دو کوشینگ وابسته به آدرنال و وابسته به هیپوفیز وجود دارد و نمی‌توان این دو را از یکدیگر تفکیک نمود. در این شرایط باید از سایر آزمون‌های تفریقی مانند eACTH استفاده نمود.

**سرکوب دگزامتازون با دوز پایین به عنوان یک آزمون تفریقی:** همان‌گونه که ذکر گردید در برخی موارد نتایج حاصل از آزمون سرکوب دگزامتازون با دوز پایین به گونه‌ای است که نه تنها در تشخیص قطعی بیماری کوشینگ کمک کننده است بلکه می‌تواند نوع کوشینگ را هم تعیین نماید. در صورتی‌که به دنبال انجام آزمایش میزان کورتیزول خون در ساعت هشت بعد از تزریق بیشتر از ۱/۴ میکروگرم در دسی‌لیتر باشد، مشاهده هر یک از موارد زیر نشان دهنده وجود کوشینگ از نوع وابسته به هیپوفیز است:

- کورتیزول خون ساعت چهار کمتر از ۱/۴ میکروگرم در دسی‌لیتر
- کورتیزول ساعت چهار کمتر از ۵۰ درصد کورتیزول پایه
- کورتیزول ساعت هشت کمتر از ۵۰ درصد زمان پایه اما بیشتر از ۱/۴ میکروگرم در دسی‌لیتر

در مجموع حدود ۸۰-۶۰ درصد سگ‌های مبتلا به کوشینگ وابسته به هیپوفیز حداقل یکی از سه معیار فوق را نشان می‌دهند و نه تنها تشخیص کوشینگ بلکه تعیین نوع آن نیز با این آزمون قابل انجام است.

**بیماری کوشینگ در موش خرما:** سندرم/بیماری کوشینگ یکی از بیماری‌های شایع در موش خرما می‌باشد که طیف وسیعی از علائم بالینی و تظاهرات آزمایشگاهی که برای سگ و گربه ذکر شد را در بر دارد ولی ضایعات غدد آدرنال و همچنین اختلالات هورمونی در موش خرما تقریبا متفاوت هستند. ضایعات این بیماری در موش خرما به طور عمده در غدد آدرنال بروز می‌کند و تقریبا نیمی از این ضایعات هایپرپلازی و نیم دیگر نئوپلازی می‌باشد. کارسینوما شایع‌ترین نئوپلازی در غدد آدرنال موش خرماهای مبتلا به کوشینگ است. در برخی موارد، خون‌ریزی‌های شدید و تهدید کننده متعاقب بروز نکروز در این تومورها مشاهده می‌گردد. به طور تقریبی ۸۰ درصد ضایعات در غده آدرنال سمت چپ و ۱۵ درصد به صورت دو طرفه رخ می‌دهد. برداشت و خروج غده آدرنال درگیر به صورت یک طرفه رهیافت درمانی موفقی است که در موش خرماهای مبتلا به ضایعات یک طرفه غده آدرنال سمت چپ سبب بهبود دام‌های مبتلا می‌گردد. در موش خرما استروژن هورمون اصلی است که اختلالات آن سبب بروز علایم بالینی در

دام‌های مبتلا می‌گردد. افزایش سطح کورتیزول سرم در دام‌های مبتلا به ندرت مشاهده می‌شود.

در صورت طولانی شدن روند بیماری، افزایش استروژن سبب سرکوب مغز استخوان شده و متعاقب آن کم‌خونی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی به وضوح مشاهده می‌گردد. تشخیص بیماری کوشینگ در موش خرما با اندازه‌گیری سطح استرادیول (Estradiol) و یا پیش‌سازهای استرادیول یعنی ۱۷-هیدروکسی‌پروژسترون (17-hydroxyprogesterone) و آندروستندیون (Androstenedione) صورت می‌گیرد. اندازه‌گیری پیش‌سازهای استرادیول رهیافت تشخیصی بسیار مهمی است که در مواردی که افزایش استرادیول در دام‌های مبتلا مشاهده نمی‌گردد، باید سطح این پیش‌سازها در بدن دام‌های مشکوک به بیماری کوشینگ اندازه‌گیری شود و در صورتی‌که سطح این پیش‌سازها بالا باشد، می‌تواند نشانه‌ای از حضور کوشینگ در دام‌های مشکوک به بیماری باشد. کیت‌های تجاری تشخیصی برای اندازه‌گیری این هورمون در دسترس می‌باشد.

## سندرم/بیماری آدیسون

**انواع بیماری آدیسون:** نوع اولیه شایع‌ترین فرم بیماری است که در ۹۵-۹۰ درصد سگ‌های مبتلا به آدیسون رخ می‌دهد. ضایعه اصلی در اغلب این بیماران التهاب لنفوسیتی کورتکس آدرنال است که با پیشرفت بیماری به آتروفی ختم خواهد شد. ضایعات در کورتکس آدرنال غیر قابل برگشت هستند و این دام‌ها در تمام طول عمر خود نیاز به درمان جایگزین دارند. در این بیماری هر سه لایه کورتکس تخریب می‌شود که موجب کاهش تولید هر دو مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها خواهد شد. کاهش سدیم و کلر و افزایش پتاسیم خون به دلیل کمبود آلدسترون در این بیماران وجود دارد. علائم بالینی آدیسون زمانی مشاهده خواهند شد که حدود ۹۰-۷۵ درصد کورتکس هر دو آدرنال تخریب شده باشد. در مراحل ابتدایی بیماری که تخریب کورتکس کمتر از میزان فوق است و کمبود نسبی هورمون‌ها وجود دارد ممکن است در حالت عادی علائم بالینی مشاهده نشود، اما به دنبال مواجهه با استرس‌هایی از قبیل حمل و نقل، نبرد و گریز کمبود هورمون‌ها خود را نمایان نموده و دام علائم بالینی را نشان دهد.

برخی سگ‌های مبتلا به کوشینگ که تحت درمان دارویی قرار می‌گیرند ممکن است در اثر تخریب بیش از حد کورتکس مبتلا به آدیسون اولیه شوند. داروهایی از قبیل میتوتان و تریلوزتان که برای درمان کوشینگ به کار می‌روند موجب نکروز زونا فاسیکولاتا و زونا رتیکولاریس می‌شوند. در حدود پنج درصد سگ‌های درمان شده یا در سگ‌هایی که دوز بیش از حد از این داروها دریافت نموده‌اند تخریب زونا گلومرولوزا نیز رخ می‌دهد که در بسیاری از این سگ‌ها تخریب کورتکس دائمی است و به درمان جایگزین مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها در تمام طول عمر نیاز است. در آدیسون ثانویه به دلیل وجود ضایعه‌ای مانند تومور یا کیست در هیپوفیز تولید ACTH کاهش می‌یابد. کاهش ACTH موجب آتروفی زونا فاسیکولاتا و زونا رتیکولاریس کاهش تولید گلوکوکورتیکوئیدها خواهد شد. از آنجایی‌که در آدیسون ثانویه زونا گلومرولا سالم باقی می‌ماند، تولید مینروالوکورتیکوئیدها تغییر نخواهد کرد. بنابراین بر خلاف آدیسون اولیه، در نوع ثانویه تغییر الکترولیت‌های خون (سدیم، پتاسیم و کلر) و علائم بالینی مرتبط با هورمون آلدسترون از قبیل برادی‌کاردی وجود ندارد. نوع دیگری از آدیسون به دنبال قطع ناگهانی کورتون درمانی رخ می‌دهد که تحت عنوان آدیسون ایاتروژنیک نامیده می‌شود. تحویز طولانی مدت کورتیکواستروئیدها موجب فیدبک منفی بر روی تولید ACTH در هیپوفیز و متعاقب آن آتروفی زونا فاسیکولاتا و زونا رتیکولاریس خواهد شد. بعد از قطع کورتون درمانی حدود ۴-۲ هفته زمان نیاز است تا فعالیت کورتکس به حالت طبیعی برگردد. در صورت تجویز استروئیدهای طولانی اثر این زمان طولانی تر حدود ۶ هفته یا بیشتر خواهد بود. در طی این دوره احتمال این‌که دام علائم آدیسون را نشان دهد وجود دارد به ویژه اگر با استرس‌های محیطی از قبیل نبرد و گریز مواجه شود. همانند آدیسون ثانویه، در آدیسون ایاتروژنیک تنها کمبود گلوکوکورتیکوئیدها وجود دارد و بنابراین تغییر الکترولیت‌های خون (سدیم، پتاسیم و کلر) و

علائم بالینی مرتبط با هورمون آلدسترون از قبیل برادی‌کاردی وجود ندارد. در گربه‌ها بیماری نادر است و تنها فرم اولیه و ایاتروژنیک بیماری در این دام دیده می‌شود.

**علائم بالینی:** بر خلاف بیماری کوشینگ که به طور نسبتا رایج در دام‌های پیر دیده می‌شود، سندرم/بیماری آدیسون معمولا در سگ‌های جوان تا میانسال (۶-۳ ساله) رخ می‌دهد. ۷۰ درصد موارد در دام‌های ماده به ویژه دام‌های ماده عقیم نشده رخ می‌دهد. خطر بیماری در بعضی نژادها از قبیل استاندارد پودل، گریت دین، روتوایلر، ترییر سفید وست هایلند (West Highland white terriers) و سنت برنارد بیشتر از سایر نژادها است. این بیماری در گربه‌ها نادر است. برخی علائم بالینی از قبیل بی‌حالی، ضعف، استفراغ، اسهال، درد شکمی و بی‌اشتهایی به دلیل کمبود گلوکوکورتیکوئیدها و برخی دیگر همانند برادی‌کاردی، میکروکاردی، کاهش فشار خون، پرادراری و پرنوشی به دلیل کمبود مینرالوکورتیکوئیدها رخ می‌دهند. در تاریخچه بیمار اغلب دوره‌هایی از ضعف و بی‌حالی، استفراغ و بی‌اشتهایی وجود دارد که به صورت خود به خودی یا بعد از درمان حمایتی با مایعات و کورتون‌ها برطرف می‌شوند. این شکل از بیماری چهره کلاسیک یا مزمن کم‌کاری آدرنال است. لرزش‌های عضلانی، خونریزی روده و معده و هیپوگلیسمی شدید از جمله سایر علائم بالینی کم‌کاری آدرنال هستند. بعضی بیماران وضعیت اورژانسی داشته و کلاپس کامل، نبض ضعیف، دهیدراسیون، شوک، هیپوترمی و برادی‌کاردی شدید را نشان می‌دهند. این شکل بیماری تحت عنوان بحران آدیسونی (Addisonian crisis) نامیده می‌شود. ترکیب متناقض برادی‌کاردی و شوک بایستی شک به کم‌کاری آدرنال را برانگیزد. در صورت عدم درمان، بیمار در اثر اختلالات قلبی یا کلیوی از بین می‌رود. در سگ‌های مبتلا به فرم اولیه آدیسون هر دو گروه علائم بالینی ناشی از کمبود گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها دیده می‌شود اما در آدیسون ثانویه، ایاتروژنیک و درصد کمی از سگ‌های مبتلا به آدیسون اولیه تنها کمبود گلوکوکورتیکوئیدها وجود دارد و در این‌ها علائم بالینی مبهمی از قبیل بی‌حالی، ضعف، استفراغ و علائم گوارشی دیده می‌شود.

## یافته‌های آزمایشگاهی مرتبط با آدیسون

**یافته‌های خون شناسی:** در بیماری آدیسون، تعداد گلبول‌های سفید به طور معمول بدون تغییر و طبیعی می‌باشد ولی در برخی موارد ائوزینوفیلی و لنفوسیتوز خفیف در پی کاهش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها دیده می‌شود. عدم مشاهده تغییرات در تعداد گلبول‌های سفید خود می‌تواند نشانه‌ای از بیماری آدیسون باشد. زیرا در یک سگ بیمار انتظار می‌رود که به دلیل افزایش کورتیزول لوکوگرام استرس به صورت نوتروفیلی، لنفوپنی، ائوزینوپنی و مونوسیتوز رخ دهد و عدم مشاهده آن‌ها می‌تواند حاکی از ناتوانی کورتکس آدرنال در تولید کورتیزول باشد. در ۱۰ تا ۳۰ درصد مبتلایان به آدیسون کم‌خونی خفیف و غیر جبرانی دیده می‌شود و در برخی دیگر هماتوکریت در حداقل میزان طبیعی است که به دنبال مایع درمانی وارد محدوده کم۴خونی خواهد شد. کم‌خونی به دلیل فقدان تحریک استروئیدی بر روی مغز استخوان و خون‌ریزی‌های گوارشی ایجاد می‌شود. برعکس در تعدادی از دام‌های مبتلا به آدیسون به دلیل افزایش دفع ادرار و کاهش آب بدن، افزایش هماتوکریت تا ۷۰ درصد (پلی‌سیتمی کاذب) مشاهده می‌شود. تغییرات تابلوی خونی به طور عمده در پی کاهش گلوکوکورتیکوئید ها رخ می‌دهند و به نظر می‌رسد که مینرالوکورتیکوئیدها اثری روی تابلوی خونی در دام کوچک ندارند.

**یافته‌های بیوشیمیایی:** نتایج بیوشیمیایی بسته به اولیه یا ثانویه بودن آدیسون متفاوت خواهد بود. هیپرکالمی (افزایش پتاسیم خون) و هیپوناترمی (کاهش سدیم خون) تغییرات کلاسیک نوع اولیه آدیسون هستند که به دلیل کمبود آلدسترون رخ می‌دهند. نسبت سدیم به پتاسیم کمتر از ۲۳ یافته مهمی است که در بیش از ۹۵ درصد سگ‌های مبتلا به آدیسون اولیه مشاهده می‌شود. در صورتی‌که این نسبت کمتر از ۱۵ باشد احتمال وجود بیماری آدیسون بسیار زیاد است. در دام‌های مبتلا به آدیسون ثانویه و ایاتروژنیک و درصد کمی از مبتلایان به آدیسون اولیه کمبود آلدسترون و بنابراین تغییرات الکترولیت‌های خون وجود ندارد. در مجموع حدود

۳۰ درصد سگ‌های مبتلا به آدیسون تغییرات الکترولیت‌های خون را نشان نمی‌دهند. هیپوکلرمی (کاهش کلر خون) نیز در بسیاری از دام‌ها وجود دارد. ازوتمی (افزایش اوره و کراتینین خون) و افزایش فسفر خون در ۹۵-۹۰ درصد مبتلایان وجود دارد که به دلیل پرادرای و کم آبی بدن رخ می دهد که خود ناشی از کمبود آلدسترون است. ازوتمی همراه با افزایش فسفر خون در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی نیز مشاهده می‌شود. به علاوه همانند بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، کاهش وزن مخصوص ادرار (کمتر از ۱/۰۳۰) در حدود ۶۰ درصد از دام‌های مبتلا به آدیسون نیز وجود دارد. بنابراین تمایز بیماری آدیسون از نارسایی کلیوی بسیار ضروری است. با توجه به چند نکته می‌توان تشخیص داد که ازوتمی ناشی از نارسایی کلیوی است یا ازوتمی پیش کلیوی ناشی از بیماری آدیسون است. در صورتی‌که نسبت ازت اوره خون ( Blood Urea Nitrogen, BUN) به کراتینین بیشتر از ۲۵ باشد احتمال ازتمی پیش کلیوی ناشی از آدیسون بیشتر است. همچنین در صورتی‌که ظرف چند ساعت تا یک روز بعد از مایع درمانی سطح اوره و کراتینین خون طبیعی شود احتمالا ازوتمی پیش کلیوی است. افزایش ملایم تا متوسط کلسیم خون (هیپرکلسمی) در حدود یک سوم سگ‌های مبتلا به آدیسون وجود دارد که به دلایلی از قبیل افزایش جذب گوارشی، بازجذب کلیوی و آزادسازی کلسیم از استخوان ها رخ می‌دهد. در صورتی‌که در یک دام بیمار همراه با ازوتمی و کاهش نسبت سدیم به پتاسیم خون، هیپرکلسمی نیز وجود داشته باشد شانس وجود بیماری آدیسون بیشتر از نارسایی کلیوی خواهد بود. کاهش گلوکز خون به دلیل کمبود گلوکوکورتیکوئیدها در ۳۰-۱۰ درصد سگ‌های مبتلا دیده می‌شود. در برخی مبتلایان افزایش آلبومین خون (ناشی از کم آبی بدن) و در برخی دیگر کاهش آلبومین خون (به دلیل عواملی از قبیل خونریزی گوارشی و اختلالات روده‌ای) وجود دارد. به دلایل ناشناخته‌ای افزایش ملایم تا متوسط آنزیم‌های کبدی در ۵۰-۳۰ درصد سگ‌های آدیسونی دیده می‌شود که به دنبال درمان بیماری برطرف خواهند شد. افزایش دفع ادراری هیدروژن به دلیل کمبود آلدسترون موجب اسیدوز متابولیک در دام خواهد شد. علاوه براین کاهش پرفیوژن بافتی ناشی از کم آبی بدن نیز در ایجاد اسیدوز متابولیک دخالت دارد. جدول ۳ یافته‌های بیوشیمیایی و خونی مرتبط با بیماری آدیسون را در دام‌های کوچک نشان می‌دهد.

| یافته آزمایشگاهی | درصد مشاهده در دام‌های مبتلا | علت بروز |
|---|---|---|
| کاهش سدیم خون | ۸۰-۶۰ | کاهش آلدسترون |
| افزایش پتاسیم خون | ۹۵ | کاهش آلدسترون |
| نسبت سدیم به پتاسیم (کمتر از ۲۳ به ۱) | ۹۵ | کاهش آلدسترون |
| کاهش کلر خون | ۷۵-۵۰ | کاهش آلدسترون |
| افزایش فسفر خون | ۹۰ | کم آبی |
| افزایش کلسیم خون | ۳۳ | ناشناخته |
| کاهش کلسیم خون | ۱۰ | کاهش غلظت آلبومین در خون |
| ازوتمی | ۹۵-۹۰ | کم آبی در بدن |
| کاهش گلوکز خون | ۳۰-۲۰ | کاهش گلوکوکورتیکوئیدها |
| افزایش آلبومین خون | ۵۰ | کم آبی در بدن |
| کاهش آلبومین خون | ۱۰ | ناشناخته |
| وزن مخصوص ادرار کمتر از ۱/۰۳۰ | ۶۰ | هیپوناترمی مزمن |
| عدم مشاهده لوکوگرام استرس | ۹۰ | کاهش گلوکوکورتیکوئیدها |
| کم‌خونی | ۳۰-۱۰ | کاهش گلوکوکورتیکوئیدها، خون‌ریزی |
| پلی‌سیتمی | - | کم آبی در بدن |

جدول ۳. یافته‌های بیوشیمیایی و تابلوی خونی مرتبط با بیماری آدیسون در دام‌های کوچک

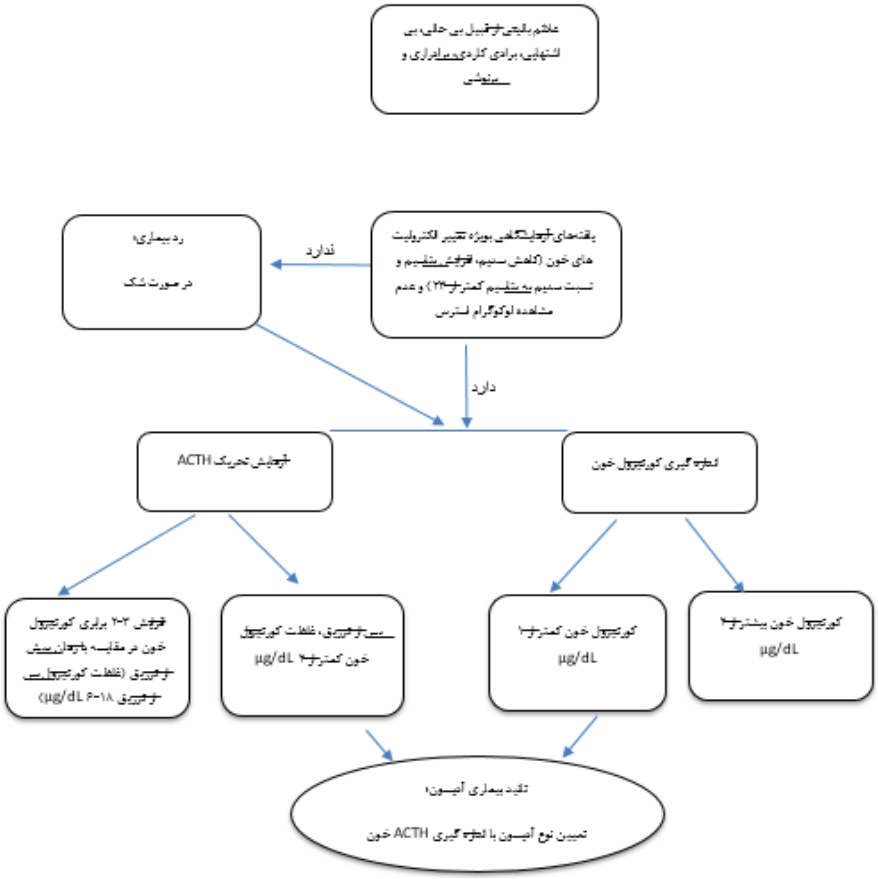
**آزمایش‌های مورد استفاده برای تائید بیماری آدیسون:** در صورتی‌که با توجه به تاریخچه، علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی از قبیل کاهش نسبت سدیم به پتاسیم خون بیماری آدیسون مورد ظن قرار گیرد بایستی در مرحله بعد با انجام آزمایش‌های اندازه‌گیری کورتیزول خون و تحریک ACTH اقدام به تشخیص یا رد بیماری نمود. علاوه بر این دو، روش‌های آزمایشگاهی دیگری نیز برای تشخیص این بیماری طراحی شده‌اند که در ادامه به صورت مجزا مورد بررسی قرار می‌گیرند.

**اندازه‌گیری کورتیزول خون:** اندازه‌گیری کورتیوزل خون ابتدایی‌ترین آزمایش است که برای تشخیص آدیسون به کار می‌رود. سطح کورتیزول خون در هر دو شکل اولیه و ثانویه آدیسون کاهش می‌یابد. اگر در یک سگ غلظت کورتیزول خون بیشتر از ۲ میکروگرم در دسی‌لیتر باشد بیماری آدیسون کنار گذاشته می‌شود. درصورتی‌که غلظت کورتیزول خون کمتر از ۱ میکروگرم در دسی‌لیتر باشد به احتمال بالای ۹۸ درصد بیماری آدیسون وجود دارد. مقادیر بین ۱ تا ۲ میکروگرم در دسی‌لیتر ناحیه خاکستری است که نه می‌توان بیماری آدیسون را رد و نه می‌توان تائید نمود. در این مواقع باید با آزمایش تحریک ACTH وجود یا عدم وجود بیماری را مشخص نمود. میزان کورتیزول خون در حدود ۲۲ درصد سگ‌های مبتلا به آدیسون در ناحیه خاکستری قرار دارد که بایستی با انجام آزمایش تحریک ACTH وجود بیماری را تائید نمود. همان‌گونه که ذکر شد کاهش کورتیزول خون در هر دو شکل اولیه و ثانویه آدیسون رخ می‌دهد. در آدیسون ایاتروژنیک (ناشی از قطع ناگهانی کورتون درمانی) بسته به نوع کورتون تجویز شده سطح کورتیزول خون متفاوت خواهد بود. اگر استروئید تجویز شده با کورتیزول خون واکنش متقاطع نشان دهد (مانند هیدروکورتیزون، پردنیزون و پردنیزولون) ممکن است افزایش غلظت کورتیزول خون مشاهده شود. اما اگر کورتون درمانی با دگزامتازون صورت گرفته باشد که با کورتیزول واکنش متقاطع ندارد، غلظت کورتیزول خون کاهش یافته خواهد. برای این‌که بتوان تفسیر بهتری از نتایج کورتیزول خون داشت و از اثرات تداخلی سایر کورتیکواستروئیدها اجتناب نمود، ضروری است که مصرف کورتیکواستروئیدها حداقل ۲۴ تا ۴۸ ساعت قبل از اندازه‌گیری غلظت کورتیزول خون متوقف شود. در صورتی‌که نیاز حیاتی به مصرف استروئید ها وجود دارد، دگزامتازون به خاطر عدم واکنش متقاطع با کورتیزول گزینه مناسب‌تری است.

**آزمایش تحریک ACTH:** بهترین و قابل اعتمادترین روش آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری آدیسون روش غربال‌گری تحریک ACTH است. پروتکل انجام آزمایش در بخش کوشینگ شرح داده شده است. در پی تزریق ACTH به سگ‌های سالم میزان کورتیزول خون افزایش ۳-۲ برابری را در مقایسه با زمان پیش از تزریق نشان خواهد داد و غلظت آن به رقمی بین ۱۸-۶ میکروگرم بر دسی‌لیتر می‌رسد ولی در سگ‌های مبتلا به فرم‌های اولیه، ثانویه و ایاتروژنیک آدیسون افزایش غلظت کورتیزول پس از تزریق ACTH بسیار کمتر بوده و غلظت کورتیزول خون کمتر از ۲ میکروگرم در دسی‌لیتر باقی می‌ماند. در گربه نیز اگر غلظت کورتیزول خون قبل و بعد از تزریق ACTH کمتر از ۲ میکروگرم بر دسی‌لیتر باشد بیماری آدیسون تایید می‌شود. اگر نسبت سدیم به پتاسیم کاهش یافته و سایر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی هم تایید کننده حضور بیماری آدیسون در دام باشند، در آن صورت غلظت کورتیزول پایه کمتر از ۱ میکروگرم در دسی‌لیتر نشان دهنده فرم اولیه بیماری است و نیازی به انجام آزمایش تحریک ACTH نیست اما در مواردی که نسبت سدیم به پتاسیم طبیعی است، برای تائید وجود یا عدم وجود بیماری باید از روش تحریک ACTH استفاده کرد. در فرم ثانویه بیماری (ناشی از ضایعات و تومورهای غده هیپوفیز) علی‌رغم این که غلظت کورتیزول پایه در بدن دام کاهش می‌یابد، علائم بالینی و یافته‌های بیوشیمیایی اختصاصی نبوده و نمی‌توان تنها بر پایه کاهش کورتیزول خون بیماری آدیسون را تشخیص داد و انجام آزمایش تحریک ACTH جهت قضاوت در مورد بیماری ضروری است.

دستورالعمل‌های متعددی برای روش تحریک ACTH ذکر شده است که همه آن‌ها به درستی قابل اجرا هستند ولی

نکته قابل توجه این است که استفاده از دوزهای پایین از نظر اقتصادی مناسب‌تر است و هزینه‌ها را تا حدود بسیار زیادی کاهش می‌دهد. به علاوه مطالعات جدید نشان می‌دهند که هر گونه دوزی بالاتر از ۵ میکروگرم ACTH سنتتیک به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دام توانایی تحریک غدد فوق کلیه برای ترشح کورتیزول در حدود زمان ۶۰ دقیقه پس از تجویز را دارد، لذا دوزهای بالاتر به طور عملی تفاوتی در عملکرد نخواهند داشت. اگر به هر دلیلی نیاز به تکرار آزمایش وجود دارد می‌توان آزمون تحریک ACTH را بعد از ۲۴ ساعت دوباره تکرار کرد. شکل ۴ روند تشخیص بیماری را به صورت خلاصه نشان می‌دهد.




شکل ۴. روند تشخیصی بیماری آدیسون در دام‌های کوچک

**سایر روش‌های تشخیص بیماری آدیسون:** در آزمایش تورن (Thorn test) و آزمایش تورن اصلاح شده ( Modified thorn test) به جای اندازه‌گیری مستقیم کورتیزول خون بعد از تزریق ACTH، تغییر غلظت کورتیزول به صورت غیر مستقیم از طریق تغییر تعداد ائوزینوفیل‌ها (آزمایش تورن) یا تغییر نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (آزمایش تورن اصلاح شده) بررسی می‌گردد. در یک سگ سالم به دنبال تزریق ACTH غلظت کورتیزول خون افزایش یافته و افزایش کورتیزول موجب کاهش تعداد ائوزینوفیل‌ها و افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت خواهد شد. عدم مشاهده تغییرات فوق در یک سگ نشان دهنده کم‌کاری آدرنال می‌باشد. امروزه با توجه با آسانی و در دسترس بودن اندازه‌گیری کورتیزول خون این دو آزمایش منسوخ شده و کاربردی ندارند. نسبت آلدسترون به رنین و نسبت کورتیزول به ACTH روش‌های دیگری هستند که به صورت موردی و تحقیقاتی برای تشخیص بیماری آدیسون در سگ‌ها به کار رفته‌اند و محققان

اعلام کرده‌اند که این روش‌ها می‌توانند در تفریق بین فرم‌های مختلف بیماری کمک کننده باشند ولی اطلاعات زیادی در خصوص صحت این ادعاها وجود ندارد.

**آزمایش‌های مورد استفاده برای تعیین نوع بیماری آدیسون:** اندازه‌گیری کورتیزول خون و آزمایش تحریک ACTH برای تشخیص بیماری آدیسون به کار می‌روند اما قادر به تعیین اولیه یا ثانویه بودن آدیسون نیستند. اندازه‌گیری ACTH خون یک آزمایش ساده برای تمایز این دو است. سگ‌های مبتلا به نوع اولیه آدیسون افزایش ACTH (معمولا بین ۴۰ تا ۱۲۵۰ پیکومول در لیتر) و سگ‌های مبتلا به فرم ثانویه کاهش ACTH خون (معمولا ۲-۱ پیکومول در لیتر) را نشان می‌دهند. در فرم اولیه بیماری که ضایعه در غدد فوق کلیه وجود دارد، به دلیل برداشته شدن فیدبک منفی کورتیزول بر روی هیپوفیز میزان تولید ACTH توسط این غده افزایش می‌یابد. اما در فرم ثانویه به دلیل وجود ضایعه در هیپوفیز تولید ACTH مختل شده که متعاقبا موجب آتروفی کورتکس فوق کلیه و کاهش تولید کورتیزول گردیده است. در آدیسون ایاتروژنیک غلظت ACTH خون کمتر از ۲ پیکومول در لیتر خواهد بود. از آنجایی‌که تغییرات الکترولیت‌های خون تنها در فرم اولیه آدیسون رخ می‌دهند، در صورتی‌که نسبت سدیم به پتاسیم کمتر از ۲۳ باشد و نتایج آزمایش‌های کورتیزول خون و یا تحریک ACTH نشان دهنده بیماری آدیسون هستند، می‌توان فرم اولیه بیماری را تشخیص داد و نیازی به اندازه‌گیری ACTH خون نیست.

## روندهای درمانی برای بیماری‌های غدد فوق کلیه در دام‌های کوچک

نکته مهم در درمان بیماری‌های غدد فوق کلیه تشخیص دقیق و زود هنگام بیماری در مراحل اولیه است که همین امر اهمیت روش‌های آزمایشگاهی تشخیص بیماری‌های غدد فوق کلیه را پررنگ‌تر می‌کند. به طور کلی پس از تشخیص بیماری و تعیین فرم‌های مختلف آن در دام‌های کوچک، روندهای درمانی به سادگی قابل اجرا می‌باشد. روند درمانی در بیماری‌هایی که با کاهش فعالیت غدد فوق کلیه همراه هستند نظیر بیماری آدیسون، تحریک غدد فوق کلیه برای فعالیت بیشتر و ترشح استروئیدها از طریق تجویز هورمون ACTH و یا تجویز مستقیم استروئیدها به بدن دام می‌باشد و در موارد پرکاری غدد فوق کلیه، در صورت حضور تومور در این غدد درمان جراحی توصیه می‌شود ولی روند های درمانی در موارد وجود تومور در غده هیپوفیز بسیار دشوار است و در بسیاری از موارد پیشرفته حضور این تومورها منجر به مرگ دام می‌شود. در موارد کم کاری و یا پر کاری لایه زونا رتیکولاریس، تجویز هورمون‌های جنسی مختلف مفید است و در بیماری‌های مرتبط با بخش داخلی این غدد، تجویز اپی‌نفرین و سایر داروهای مشابه مفید می‌باشد.

## منابع


1. Latimer KS. *Duncan and Prasse's veterinary laboratory medicine: clinical pathology*, 5th ed. John Wiley & Sons; 2011.
2. Meij BP, Mol JA, 2008, Adrenocortical Function. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, editors. *Clinical biochemistry of domestic animals*, 6th ed. San Diego, USA:Academic Press; 2008. p. 605-622.
3. O'neill DG, Scudder C, Faire JM, et al. *Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014*. J Small Anim Pract 2016; 57(7):365-373.
4. Peterson ME, Ward CR. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *J Small Anim Pract* 2007; 37(4):633-645.
5. Stockham SL, Scoth MA. *Fundamentals of veterinary clinical pathology*, 2nd ed. Iowa, USA: Blackwell Publlshing; 2008.
6. Thrall MA, Allison R, Weiser G, Campbell T. *Veterinary hematology and clinical chemistry*, 2nd ed. 2012. p. 497-453
7. Villiers E, Ristic J. *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*. 3rd ed. British Small Animal Veterinary Association; 2016.

**Abstracts in English**

# Adrenal glands: diseases and laboratory diagnostic methods in small animals

**Samin Madreseh Ghahfarokhi[1], Mohammad Heidarpour[2*]**

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

2. Assoc. Prof. Clinical Pathology, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad

*heidarpour@um.ac.ir

The adrenal glands are important organs in the body of small animals, which disruptions associated with their performance due to lack of timely detection in most cases, result in irreparable damage or death of the animal. The tissue structure of these glands is unique and the cortical and internal parts of these glands are responsible for secreting important hormones in the animal's body. In general, important functional diseases among adrenal gland diseases in small animals can be classified into two categories. The first category is the diseases caused by excessive proliferation and excessive growth of the adrenal gland, called hyperadrenocorticism, or cushing's syndrome/disease, and other diseases caused by low activity of adrenal glands that are known as Hypoadrenocorticism or Addison's syndrome/disease. Hyperadrenocorticism is primarily a disease of old dogs and ferrets, but it also occurs rarely in cats. Polyuria and polydipsia, lethargy, pot-belly and alopecia, are among the most frequent clinical signs. A stress leukogram (leukocytosis, mature neutrophilia, lymphopenia, eosinopenia, and monocytosis), increased alkaline phosphatase (ALP) and urine specific gravity <1.020 are good indicators of suspicion to Cushing's disease. Increased urine cortisol: creatinine ratio (UCCR) in a dog that has classical signs and lab data of Cushing's is very suggestive of hyperadrenocorticism. If the history, clinical signs, and routine laboratory data are suggestive for hyperadrenocorticism then the diagnosis at this stage is a two-step process: first rule in or rule out hyperadrenocorticism with screening tests [Low Dose Dexamethasome Suppression Test (LDDST) and ACTH stimulation test] and then try to differentiate pituitary and adrenal dependent hyperadrenocorticism with confirmatory tests [blood ACTH concentration and High Dose Dexamethasome Suppression Test (HDDST)]. Addison's disease usually occurs in young to middle aged (3–6 years) dogs. Lethargy, weakness, vomiting, diarrhea, abdominal pain, anorexia, bradycardia, microcardia, decreased blood pressure, polyuria and polydipsia are the most constant clinical signs of the disease. Laboratory findings including azotemia, decreased urine specific gravity, absence of a stress leukogram and especially a Na: K ratio <23:1 are the key abnormalities to indicate primary hypoadrenocortisim. In such cases, blood cortisol concentration and ACTH stimulation test could be used for diagnosis of Addison's disease. To differentiate pituitary and adrenal dependent hypoadrenocorticism, the concentration of blood ACTH should be measured.

**Key words:** Addison's disease, Cushing's disease, Laboratory findings, Diagnosis