

# اثرات القا مسمومیت آبستنی تحت بالینی در میش بر سطح

## سرولوپلاسمین سرم

مهدی سخا<sup>۱</sup>، امین انوشه‌پور<sup>۱\*</sup>، محمدقلی نادعلیان<sup>۱</sup>، زهره خاکی<sup>۲</sup>

### چکیده

بیماری مسمومیت آبستنی میش یک بیماری متابولیک است که سرچشمه آن تعادل منفی انرژی می‌باشد و منجر به متابولیسم شدید لیپیدی، کتوز و لیپیدوز کبدی می‌گردد. از سوی دیگر سرولوپلاسمین یکی از مهمترین پروتئین های گردش خون می‌باشد که ۹۵٪ مس سرم را حمل می‌کند. سرولوپلاسمین یک پروتئین فاز حاد با فعالیت آنتی اکسیدانی است که در مواقع آسیب بافتی، التهاب و تنش در کبد ساخته می‌شود. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثر القا مسمومیت آبستنی تحت بالینی بر غلظت سرمی سرولوپلاسمین در میش‌ها صورت گرفت. این مطالعه روی پنج راس میش نژاد دورگ فشنیدی آبستن ۳ الی ۴ ساله با نمره وضعیت بدنی ۳/۵ تا ۴ بر مبنای ۵ انجام شد. نمونه های خونی از طریق سیاهرگ وداجی قبل از القا بیماری مسمومیت آبستنی از طریق محرومیت غذایی و پس از القا بیماری اخذ گردید. برای القا بیماری در میش‌ها محرومیت کامل غذایی با دسترسی آزاد به آب آغاز شد و تا رسیدن میزان غلظت سرمی بتا هیدروکسی بوتیرات به بالای ۰/۸ میلی مول بر لیتر ادامه یافت. نتایج بیانگر این نکته بود که غلظت سرمی سرولوپلاسمین بعد از القا مسمومیت آبستنی تحت بالینی نسبت به زمان قبل از القایه طور معنی داری بالاتر بود ( $P < 0/01$ )، نتایج نشان داد که اگرچه ارزیابی میزان سرولوپلاسمین سرم رهیافت رایجی برای تخمین وضعیت مس بدن میش‌ها می‌باشد ولی به دلیل تاثیر مواردی نظیر آبستنی، تعادل منفی انرژی، تنش اکسیداتیو و تغییرات هورمونی بر غلظت سرولوپلاسمین سرم، اندازه گیری میزان سرولوپلاسمین سرم توسط دامپزشکان تخمین دقیقی از وضعیت مس بدن به آنها نمی‌دهد.

واژگان کلیدی: مسمومیت آبستنی تحت بالینی، سرولوپلاسمین، میش.

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۰/۱۵ تاریخ پذیرش: ۹۲/۲/۱۵

### مقدمه

طبق آخرین آمارهای سازمان خواروبار جهانی، ایران از نظر جمعیت گوسفند که بیش از پنجاه و سه میلیون راس را شامل می‌شود جزء کشورهای برتر در سطح جهان می‌باشد اما متاسفانه از لحاظ بهره‌وری و صرفه اقتصادی در این بخش چندان مطرح نمی‌باشد که این موضوع اهمیت پرورش این دام

و بالطبع اهمیت بالا بردن بهره وری در این بخش را می‌رساند. طبق آمارهای موجود در مراتع بیلاقی حدود ۱۱ میلیون و در مراتع قشلاقی بیش از ۴۱ میلیون واحد دامی به چرای مازاد بر ظرفیت مراتع می‌پردازند که این چرای مازاد بر ظرفیت مراتع سبب کاهش میانگین وزن لاشه دام طی سال‌های اخیر گردیده است<sup>(۱)</sup>.

با در نظر گرفتن موارد فوق در چنین شرایطی مشکلات تغذیه‌ای و بیماری‌های تغذیه‌ای و متابولیک اهمیت دو چندانی می‌یابند.

بیماری مسمومیت آبستنی یک نمونه بارز از بیماری‌هایی است که علت اصلی آن کاهش دریافت انرژی متعاقب محرومیت از غذا می‌باشد که منجر به تعادل منفی انرژی، متابولیسم شدید لیپیدی، کتوز و لیپیدوز کبدی می‌گردد<sup>(۲۳)</sup>.

به طور کلی هر عامل تنش‌زا که روی انتهای دام و سهم دریافتی انرژی دام اثر بگذارد باعث بروز این بیماری می‌گردد.

اثرات اقتصادی این بیماری قابل توجه است. بدون درمان میزان تلفات می‌تواند به ۱۰۰٪ دام‌های بیمار برسد.

ضررهای اقتصادی این بیماری شامل مرگ میش‌های آبستن، مرده‌زایی و خسارت‌های حاصل از بیماری‌های متعاقب زایش نظیر جفت ماندگی و تورم رحم می‌باشد. کاهش کیفیت پشم نیز از دیگر عوامل مطرح ضرررسان متعاقب این بیماری می‌باشد<sup>(۲۱ و ۱۸، ۱۵)</sup>. طی مطالعات صورت گرفته در موارد بیماری طبیعی و تجربی که عموماً بر اثر کاهش دریافت غذا و محرومیت غذایی رخ می‌دهد، مشخص شده است که همبستگی منفی معنی داری بین افزایش سطح کتونیک خون با

\* گروه درمانگاهی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران.

ایران.amin307aa@yahoo.com

۲- گروه کلییکال پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

از القاء مسمومیت آبستنی تحت بالینی بر سطح سرولوپلاسمین به عنوان شاخص وضعیت مس میش‌های آبستن می‌باشد.

### مواد و روش کار

این مطالعه بر روی ۵ راس میش نژاد فشندی که همگی بین ۳ تا ۴ سال سن داشتند و در هنگام انتخاب دارای وضعیت بدنی بین ۳/۵ تا ۴ بر مبنای ۵ بودند، انجام شد. تمامی گوسفندان از یک دامدار محلی که تحت مراقبت‌های دامپزشکی از نظر واکسیناسیون و درمان‌های ضد انگلی بودند انتخاب شدند و پس از مشاهده برنامه قوج اندازی و نیز معاینه اولتراسونوگرافی با استفاده از پروب شکمی ۵ مگاهرتز و تشخیص سن آبستنی،

میش‌های ۳ ماه آبستن خریداری شدند.

پس از انتقال دام‌ها به دامداری در نظر گرفته شده برای تحقیق، تمامی میش‌ها شماره‌گذاری شدند و برای عادت کردن به محیط جدید قبل از شروع محرومیت غذایی به مدت ۳۰ روز جیره غذایی حاوی یونجه، کنسانتره و کاه در اختیار آنها قرار گرفت. در طول مدت تحقیق و در هنگام القا آب کافی در اختیار میش‌ها قرار داده شد و میش‌ها از لحاظ بالینی مورد پایش قرار گرفتند.

در ماه ۴ آبستنی و قبل از آغاز روند محرومیت غذایی برای میش‌ها، خون‌گیری از طریق ورید گردنی با استفاده از سوزن‌های ونوجکت در لوله‌های بدون ماده ضد انعقاد انجام گرفت تا برای اندازه‌گیری مقادیر بتا هیدروکسی بوتیریک، گلوکز، کلسیم و همچنین اندازه‌گیری میزان سرولوپلاسمین سرم به آزمایشگاه ارسال شود.

غلظت سرولوپلاسمین سرم طبق روش نفلومتریکی (Nephelometric) با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی مینیف (Minineph, UK) انجام گردید. اساس آزمایش بر اساس واکنش آنتی سرم ویژه با آنتی ژن محلول و تشکیل کمپلکس نامحلول و ارزیابی آن با دستگاه اتوانالایزر (BT, 1500-Italy) می‌باشد.

فعالیت آنتی اکسیدانی بدن وجود دارد که این شرایط باعث افزایش اکسیداسیون بافتی و کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی بدن می‌شود می‌تواند زمینه‌ساز آسیب سلولی توسط رادیکال‌های آزاد گردد (۱۸ و ۹، ۱۱، ۳). یکی از مهمترین آنتی اکسیدان‌های درون عروقی سرولوپلاسمین می‌باشد. سرولوپلاسمین یکی از اصلی‌ترین پروتئین‌های در گردش پلاسما می‌باشد که به عنوان حمل‌کننده مس عمل می‌کند و از آنجا که یک پروتئین فاز حاد است در پاسخ به التهاب و آسیب بافتی در کبد سنتز می‌شود. گوسفند در بین دام‌های نشخوارکننده به کمبود و نیز به مقادیر بیش از حد و مسمومیت با مس حساستر است، که این نکته همواره باعث ضررهای اقتصادی وسیعی می‌شود. کمبود مس در گوسفندان باعث اختلالاتی نظیر کاهش کیفیت پشم، کم خونی، اختلالات استخوانی و کاهش باروری می‌گردد و نیز متعاقب کمبود مس در میش‌ها، عوارضی نظیر بیماری آتاکسی انزوتیک در بره‌های شیرخوار مشاهده می‌گردد (۲۱ و ۱۵).

از آنجا که میزان سرولوپلاسمین به عنوان شاخص وضعیت مس بدن معرفی شده است (۱۵ و ۱۴)، معمولاً در میش‌های آبستن برای ارزیابی سطح مس و تصمیم‌گیری در مورد دادن مکمل‌های حاوی مس به میش‌ها برای پیشگیری از عوارض کمبود مس در میش‌ها و به خصوص پیشگیری از تولد بره‌های دچار اختلالات ناشی از کمبود مس استفاده می‌شود. این نکته می‌تواند برای دامپزشکان در مورد ارزیابی سطح مس بدن گمراه‌کننده باشد، چرا که این امکان وجود دارد که به دلیل مواردی نظیر آبستنی و افزایش کتون‌ها میزان سرولوپلاسمین بالا رفته باشد، در صورتی که به واقع ذخایر مس بدن در حال تحلیل باشد.

با توجه به اینکه تحقیق‌های قبلی نشان داده‌اند به علت کمبود انرژی دریافتی در میش‌های کشورمان شیوع موارد تحت بالینی بیماری مسمومیت آبستنی بالا بوده و در ضمن از دیگر سو فراگیری کمبود مس در گوسفندان مشاهده شده است (۱۶ و ۲). از این رو هدف مطالعه حاضر بررسی اثر افزایش کتون‌ها ناشی

آمارای کولموگوروف - اسمیرنف به منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها و آزمون تی زوج (Paired Sample T Test) نیز به منظور مقایسه میانگین تغییرات قبل و پس از القاء توکسمی آبستنی تحت بالینی بکار گرفته شدند. مقادیر  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

میانگین، انحراف معیار و خطای معیار مقادیر سرمی بتا هیدروکسی بوتیرات، گلوکز، کلسیم و سرولوپلاسمین میش‌های مورد مطالعه قبل و بعد از محرومیت غذایی و القا مسمومیت آبستنی تحت بالینی در جدول ۱ نمایش داده شده است. طبق جدول ۱ مقادیر بتاهیدروکسی بوتیرات سرم هنگام القا مسمومیت آبستنی نسبت به زمان قبل از القا به طور معنی‌داری افزایش یافته است ( $P < 0.01$ ). مقادیر گلوکز و کلسیم سرم هنگام القا مسمومیت آبستنی تحت بالینی نسبت به زمان قبل از القا به طور معنی‌داری کمتر می‌باشد ( $P < 0.01$ ). در حالیکه مقادیر سرولوپلاسمین سرم هنگام القا مسمومیت آبستنی تحت بالینی نسبت به مقادیر قبل از القا افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $P < 0.01$ ).

اندازه‌گیری کلسیم و گلوکز سرم با استفاده از کیت‌های بیوشیمیایی اختصاصی (فرآسآمد - ایران) و روش اسپکتروفتومتری به ترتیب در طول موج ۶۵۰ و ۵۰۵ نانومتر انجام شد. میزان بتاهیدروکسی بوتیرات سرم با روش آنزیمی و با استفاده از کیت اختصاصی (Ranbut (Randox, UK) مورد سنجش قرار گرفت.

به منظور القاء مسمومیت آبستنی تحت بالینی در میش‌ها، ابتدا جیره غذایی دام‌ها محدود به کاه و آب شد و پس از ۳ روز محرومیت کامل غذایی آغاز گردید و تنها آب در دسترس میش‌ها قرار گرفت.

همزمان با شروع محرومیت کامل غذایی مجدداً خونگیری از طریق ورید و داجی انجام گرفت و نمونه‌های سرم به آزمایشگاه ارسال و نگهداری شد. مقادیر بتا هیدروکسی بوتیریک به طور روزانه اندازه‌گیری گردید در روز سوم محرومیت غذایی و هنگامیکه مقادیر بتا هیدروکسی بوتیریک به بالای ۰/۸ میلی مول بر لیتر رسید که شاخص مسمومیت آبستنی تحت بالینی است (۱۱) همزمان مقادیر گلوکز، کلسیم و سرولوپلاسمین سرم اندازه‌گیری گردید.

نتایج حاصله در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار آماری IBM SPSS ویرایش ۲۰ مورد ارزیابی آماری قرار گرفت. آزمون

جدول ۱- مقادیر بتاهیدروکسی بوتیرات، گلوکز، کلسیم و سرولوپلاسمین سرم، قبل و بعد از القا مسمومیت آبستنی تحت بالینی

ارزش P	خطای معیار		انحراف معیار		میانگین		مقادیر
	بعد از القا	قبل از القا	بعد از القا	قبل از القا	بعد از القا	قبل از القا	
$P < 0.01$	۰/۰۳	۰/۰۳	۰/۰۷	۰/۰۷۳	۱/۰۰	۰/۴۷	بتاهیدروکسی بوتیرات (میلی مول در لیتر)
$P < 0.01$	۰/۵۸	۰/۳۷	۱/۳۰	۰/۸۳	۱۵/۸۰	۱۱/۸۰	سرولوپلاسمین (میلی گرم در دسی لیتر)
$P < 0.01$	۲/۱۳	۱/۸۸	۴/۷۶	۴/۲۱	۲۹/۸۰	۴۹/۴۰	گلوکز (میلی گرم در دسی لیتر)
$P < 0.01$	۰/۰۶	۰/۰۹	۰/۱۳	۰/۲۱	۹/۱۸	۹/۷۳	کلسیم (میلی گرم در دسی لیتر)

آزمون ارتباط متقابل (correlation test) اسپیرمن روی داده‌های مورد مطالعه هیچ گونه رابطه معنی‌داری را از لحاظ همبستگی بین مقادیر مورد مطالعه نشان نداد ( $p > 0.05$ ).

## بحث

سرولوپلاسمین جزء پروتیین‌های فاز حاد متوسط قرار می‌گیرد که تحت شرایط استرس زا غلظت آن افزایش می‌یابد. آن دسته از پروتیین‌های فاز حاد که در موارد التهاب یا استرس، غلظت-شان افزایش می‌یابد جزء پروتیین‌های فاز حاد مثبت تقسیم بندی می‌شوند که سرولوپلاسمین جزء این گروه می‌باشد (۴).

سرولوپلاسمین فعالیت اکسیدازی دارد، حاوی مس است و قابلیت اتصال به یون‌های آهن را دارد و در واقع فرواکسیداز است. مواردی نظیر از شیر گیری، حمل و نقل، آبستنی و برخی

از آلودگی‌های انگلی باعث افزایش غلظت سرولوپلاسمین سرم می‌گردند (۱۳ و ۱۲). محدوده عادی سرولو پلاسمین در سرم گوسفند ۴/۵ الی ۱۰ میلی گرم در صد میلی لیتر است (۲).

نتایج مطالعه ما حاکی از آن است که میانگین غلظت سرولوپلاسمین در سرم گوسفندان مورد مطالعه قبل از القا مسمومیت آبستنی تحت بالینی و هم بعد از القا از محدوده

طبیعی بالاتر بود. قرار داشتن تمامی میش‌های مورد مطالعه در ماه چهارم آبستنی در هنگام آغاز مطالعه می‌تواند دلیلی بر بالا بودن مقادیر سرمی سرولوپلاسمین باشد. محققان مختلفی نظیر

McArdle (۱۹۹۵)، Gurdogan و همکاران (۲۰۰۶) نشان داده‌اند که استروژن و پروژسترون باعث افزایش تولید و ترشح

سرولوپلاسمین می‌گردند و این نکته را بیان داشته‌اند که تحریک ناشی از افزایش این دو هورمون طی دوران آبستنی دلیل افزایش یافتن غلظت سرولوپلاسمین سرم می‌باشد (۱۳ و ۶).

این نکته در تایید تحقیق دیگری است که توسط کارپ و همکاران (۱۹۸۶) انجام شده است، در این مطالعه آنها نشان دادند که متعاقب ادامه درمان با تزریق استروژن مقادیر سرولوپلاسمین افزایش یافته است (۱۰).

در مورد سایر نشخوارکنندگان همچون گاو نیز Daszynaska و همکاران (۱۹۶۸) گزارش کردند که میزان مس و سرولوپلاسمین سرم در گاوهای آبستن افزایش می‌یابد (۵).

در این مطالعه متعاقب محرومیت غذایی و هایپرکتونمی ایجاد شده، مقادیر گلوکز سرم به طور معنی‌دار کاهش یافت، این نتایج با یافته‌های Trevisi و همکاران در سال ۲۰۰۹ هماهنگ است که کاهش گلوکز سرم و توده بدنی را متعاقب افزایش سطح اجسام کتوننی و سرولوپلاسمین سرم در گاو بیان می‌داشت (۲۲).

کاهش معنی‌دار کلسیم سرم میش‌های مورد مطالعه می‌تواند ناشی از نیاز شدید به یون کلسیم در ماه‌های آخر آبستنی و کمبود میزان دریافت این عنصر به علت محدودیت و محرومیت غذایی میش‌ها باشد. Hefnawy نیز در تحقیق خود

کاهش مقادیر کلسیم سرم را در موارد مسمومیت آبستنی تجربی نشان داده است (۸).

در همین راستا مطالعه دیگری بیان می‌دارد که هایپرکتونمی همزمان با هیپوگلیسمی و هیپوکلسمی رخ می‌دهد (۹).

در این مطالعه در گوسفندان دچار مسمومیت آبستنی تحت بالینی ناشی از محرومیت غذایی، غلظت سرمی سرولوپلاسمین به طور معنی‌داری نسبت به زمان قبل از القا بالاتر بود.

این افزایش می‌تواند بعثت استرس ناشی از محرومیت غذایی باشد، چرا که اثر کاهش دریافت انرژی و استرس بر فعالیت آنتی اکسیدانی قبلا توسط محققین دیگری نظیر سالار آملی و باغبان‌زاده به اثبات رسیده است (۱۸).

سرولوپلاسمین یکی از آنتی اکسیدان‌های مهم خارج عروقی می‌باشد و از سلول‌ها در برابر رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند (۲۰)، از پراکسیداسیون چربی‌ها ممانعت کرده و از آسیب دیدن غشاء گویچه‌های قرمز از آسیب‌های ناشی از یون آهن و مس جلوگیری می‌نماید (۷). از آنجا که آبستنی به نوبه خود همراه با افزایش تنش اکسیداتیو و پراکسیداسیون چربی‌ها می‌باشد (۷)، این موارد می‌توانند توجیه‌کننده افزایش غلظت سرولوپلاسمین سرم متعاقب القا مسمومیت آبستنی تحت بالینی باشند.

نتایج این تحقیق همسو با نتایج Al-Qudah در سال ۲۰۱۱ می‌باشد که نمایه (پروفایل) اکسیدانی و آنتی اکسیدانی

پیشنهاد می‌شود که برای ارزیابی دقیق‌تر وضعیت مس بدن در میش‌های آبستن مطالعه‌های بعدی به ارزیابی توامان مس سرم، سرولوپلاسمین و غلظت مس کبد بپردازند.

### فهرست منابع

۱. خالداری، م. (۱۳۸۷): اصول پرورش گوسفند و بز، چاپ سوم، انتشارات جهاد دانشگاهی، تهران، ایران، ۹.
۲. علیدادی، ن، فرج زاده، م، خادم انصاری، م، دلیر نقده، ب، مرتاض، الف، پیدانی، ر، برزگر، الف. (۱۳۷۹): بررسی بالینی، کشتارگاهی و آزمایشگاهی کمبود مس در گوسفندان ارومیه، مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، ۷۰-۷۱: ۶۷-۷۰.
3. Al-Qudah, K.M. (2011): Oxidant and antioxidant profile of hyperketonemic ewes affected by pregnancy toxemia. *Vet. Clin. Path.* 40(1): 60-65.
4. Ceciliani, F., Ceron, J.J., Eckersall, P.D., Sauerwein, H. (2012): Acute phase proteins in ruminants. *J. Proteomix.* (75): 4270- 4231.
5. Daszynaska, F., Drynski, A., Nyrek, S. (1968): Metabolism miedzi w ciasie u krow. *Pol. Arch. Wet.* (1): 483-485.
6. Gurdogan, F., Yildiz, A., Balikci, E. (2006): Investigation of serum Cu, Zn, Fe, and Se concentrations during pregnancy (60, 100 and 150 days) and after parturition (45 days) in single and twin pregnant sheep. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* (30): 61-64.
7. Gursel, E.L., Durak, M.H., Altiner, A. (2010): Serum ceruloplasmin levels in ewes fed deficient-energy during late pregnancy. *J. Anim. Vet. Adv.* 9(4): 820-825.
8. Hefnawy, A., Shousha, S., Youssef, S. (2011): Hematobiochemical profile of pregnant and experimentally pregnancy toxemic goats. *J. Basic. Appl. Chem.* 1(8): 65-69.
9. Hefnawy, A., Youssef, S., Shousha, S. (2010): Some immunohormonal changes in experimentally pregnant tpxemic goats. *Vet. Med. Int.* P:1-5.
10. Karp, B.I., Roboz, M., Linder, M.C. (1986): Regulation of ceruloplasmin and copper turnover by estrogens and tumors in the rat *J. Nutr.* (3): 47-55.

میش‌های هایپرکتونمیک را در گوسفندان مبتلا به مسمومیت آبستنی بررسی کرده است. نتایج این تحقیق بیان می‌دارد که هایپرکتونمی با تولید محصولات پراکسیداسیون چربی‌ها ارتباط دارد که بیانگر وقوع اکسیداسیون چربی و تنش اکسیداتیو در میش‌های مبتلا به مسمومیت آبستنی می‌باشد (۳)، که البته این نتایج با یافته‌های تحقیق مشابهی که توسط رضاپور و تقی‌نژاد در سال ۲۰۱۱ بر روی میش‌های نژاد قزل انجام شده در تعارض است که نقش محدودیت غذایی را برای ایجاد تنش اکسیداتیو رد می‌کند (۱۷).

در نتایج تحقیقی که در سال ۲۰۰۱ توسط Lacetera و همکاران به چاپ رسید، بیان شده است که پاسخ‌ها و واکنش‌های ایمنی سلولی و هومورال متعاقب القا مسمومیت آبستنی تحت بالینی دچار اختلال می‌شود (۱۱)، Hefnawy و همکاران در سال ۲۰۱۰ همین اثرات را روی بزهای مبتلا به فرم بالینی بیماری مسمومیت آبستنی تایید کردند (۹). از آنجا که ۷۹٪ مس در گردش خون توسط سرولوپلاسمین حمل می‌شود و همچنین به خاطر متغیر بودن مقادیر سرمی مس که کار متخصصین را در تفسیر وضعیت مس بدن دچار مشکل می‌کند، سرولوپلاسمین برای ارزیابی وضعیت مس بدن به کار می‌رود (۲۱ و ۱۵، ۱۴).

به طور کل، **جمعیتی از موارد مطرح** شده شامل افزایش پراکسیداسیون چربی‌ها، افزایش تنش اواخر آبستنی و نقش هورمون‌هایی نظیر استرادیول در مراحل پایانی آبستنی می‌تواند روی غلظت سرولوپلاسمین سرم موثر باشند و موجب افزایش آن گردند. به علاوه، افزایش سرولوپلاسمین در گردش خون می‌تواند ناشی از نقش آن به عنوان یک پروتئین فاز حاد باشد. بنابراین به علت اینکه عوامل و متغیرهای گوناگونی روی غلظت سرولوپلاسمین مؤثر است. اندازه‌گیری سرولوپلاسمین نمی‌تواند به تنهایی ترسیم کامل و جامعی از وضعیت مس بدن در اختیار دامپزشکان قرار دهد و این امر ممکن است دامپزشکان را برای ارزیابی وضعیت مس بدن میش‌ها دچار گمراهی کند.

11. Lacetera, N., Bernabucci, U., Ronchi, B., Nardone, A. (2001): Effects of subclinical pregnancy toxemia on immune responses of sheep. *Am. J. Vet. Res.* 62(7): 1020-1024.
12. Lahey, M.E., Gubler, C.J., Cartwright, G.E., Wintrobe, M.M. (1953): Studies on copper metabolism VII. Blood copper in pregnancy and various other pathologic states. *J. Clin. Inves.* (32): 329-339.
13. McArdle, H.J. (1995): The metabolism of copper during pregnancy: A review. *Food Chem.* (54): 79-84.
14. Pourjafar, M., Badiei, K., Baghiha, A. (2008): Study on correlation among ceruloplasmin, copper, of serum, liver and kidney of goats in shahrekord slaughterhouse. *J. Vet. Res.* 63(1): 75-78.
15. Radostits, O.M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., Constable, P. D. (2007): *Veterinary Medicine*, 10<sup>th</sup> edition, Saunders Company, London, P: 1668-1671, 1707-1722.
16. Ramin, A.G., Asrirezaie, S., Sultanali, M. (2007): Evaluation on serum glucose, bhb, urea and cortisol concentrations in pregnant ewes. *Medycyna Wet.* 63(6):674-677.
17. Rezapour, A., Taghinejad-toubaneh, M. (2011): Effects of food restriction on oxidative stress indices in ghezal ewes. *J. Anim. Vet. Adv.* 10(8): 980-986.
18. Salar amoli, j., Baghbanzadeh, A. (2010): Oxidative stress in Shaal sheep of different age groups. *Tur. J. Vet. Sci.* 34(4): 379-383.
19. Schlumbohm C., Harmeyer, J. (2003): Hypocalcemia reduces endogenous glucose production in hyperketonemic sheep. *J. Dairy Sci.* 86(6): 1953-1962.
20. Sirajwala, H.B., Dabhi, N.R., Malukar, R.B., Bhargami, Pandya, T.P. (2007): Serum ceruloplasmin as an extracellular antioxidant in acute myocardial infarction. *J. Ind. Acad. Clin. Med.* (8): 135-138.
21. Smith, B.P. (2009): *Large Animal Internal Medicine*, 4<sup>th</sup> edition, Mosby, USA, P: 887-889, 913-914.
22. Trevisi E., Amadori M., Bakudila A., Bertoni G. (2009): Metabolic changes in dairy cows induced by oral, low-dose interferon-alpha treatment. *J. Anim. Sci.* 87(9):3020-3029.
23. Vansaun, R.J. (2000): Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *JAVMA* 217(10): 1536-1539.