

## Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 49, No 2 (1998)



### Treatment of retention of fetal membranes in cattle

E. GRUNERT, Ph. SARATSIS (Φ. ΣΑΡΑΤΣΗΣ)

doi: [10.12681/jhvms.15755](https://doi.org/10.12681/jhvms.15755)

Copyright © 2018, E GRUNERT, PH SARATSIS



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

### To cite this article:

GRUNERT, E., & SARATSIS (Φ. ΣΑΡΑΤΣΗΣ) P. (2018). Treatment of retention of fetal membranes in cattle. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 49(2), 104–109. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15755>

## Αντιμετώπιση της κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων των αγελάδων

E. Grunert,<sup>1</sup> Φ. Σαράτσης<sup>2</sup>

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Ο τρόπος αντιμετώπισης της κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων στα βοοειδή εξαρτάται κυρίως από την αιτιολογία. Η αποκόλληση των εμβρυϊκών υμένων με έγχυση σκευασμάτων Ca ή μητροσυσπαστικών φαρμάκων ενδείκνυται μόνο στην περίπτωση που η κατακράτηση οφείλεται σε ατονία της μήτρας. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις συνιστάται η έμμεση αντιμετώπιση με επαναλαμβανόμενες ενδομήτριες χορηγήσεις αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, σε επαρκείς δόσεις, έτσι ώστε να επιτευχθεί έγκαιρα νέα κνοφορία. Για τις σπάνιες περιπτώσεις των κατακρατήσεων, που οφείλονται σε πρόωμη συγκλίση των ομφαλικών αγγείων ή στην περίπτωση των υπερώριμων πλακουντιών, θα πρέπει να λαμβάνονται ανάλογα μέτρα θεραπείας και προφύλαξης.

**ABSTRACT.** Grunert E,<sup>1</sup> Saratsis Ph.<sup>2</sup> Treatment of retention of fetal membranes in cattle. *Bulletin of the Hellenic Veterinary Medical Society* 1998, 49(2):104-109. The method of treating retention of fetal membranes in cattle depends mainly on etiology. Detachment of the fetal membranes by infusing calcium preparations or administering drugs promoting uterine contractions is effective only in cases due to uterine inertia. Alternatively, it is possible to control retention administrations of broad spectrum antibiotics in adequate dosages, so as to ensure the establishment of a new pregnancy with minimum loss of time. In the rare event of retention due to premature closure of omphalic vessels or to overripe placentomes, it is necessary to take the required therapeutic and precautionary measures.

**Λέξεις ευρητηρίας:** Κατακράτηση εμβρυϊκών υμένων, βοοειδή, θεραπεία.

<sup>1</sup> Κλινική Μαιευτικής και Γυναικολογίας των Βοοειδών της Ανώτατης Κτηνιατρικής Σχολής του Ανοβέρου  
Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie des Rindes,  
Tierärztliche Hochschule Hannover

<sup>2</sup> Κλινική Μαιευτικής και Τεχνητής Σπερματέγχυσης  
Τμήμα Κτηνιατρικής Α.Π.Θ.  
Clinic of Obstetrics and Artificial Insemination, Faculty  
of Veterinary Medicine, Aristotelian University of Thessaloniki

Ημερομηνία υποβολής: 13.06.1997  
Ημερομηνία εγκρίσεως: 22.10.1997

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπάρχουν πολύ λίγες παθήσεις των βοοειδών, με μεγάλη οικονομική σημασία, που είναι γνωστές για περισσότερα από 200 χρόνια, για την παθογένεια και τη θεραπεία των οποίων ακόμη και σήμερα διατυπώνονται διαφορετικές απόψεις.

Ο Roberts (1986)<sup>1</sup> γράφει χαρακτηριστικά ότι: «Μετά από μελέτη της σχετικής με την κατακράτηση των εμβρυϊκών υμένων βιβλιογραφίας και μετά από συζητήσεις με πολλούς κτηνιάτρους, είμαι έκπληκτος για το μεγάλο αριθμό και την ποικιλία των προτεινόμενων μεθόδων, φαρμάκων, ορμονών, καθώς και για το χρονικό διάστημα που πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ τοκετού και προσπάθειας απομάκρυνσης των εμβρυϊκών υμένων».

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η ποικιλία των θεραπειών, που προτείνονται από τον Roberts, κατά την άποψή μας, μπορεί να αποδοθεί σε διάφορα αίτια τα οποία είναι δυνατό να ταξινομηθούν ως εξής:

1. Κατά κανόνα η κατακράτηση των εμβρυϊκών υμένων δεν είναι αυτόνομη πάθηση (*per se*), αλλά κλινικό σύμπτωμα μίας γενικής διαταραχής (μόλυνσης, μεταβολικής διαταραχής, ελλείψεων στη διατροφή, στρες κ.ά.). Έτσι, από έρευνα που έγινε στην κλινική μας, διαπιστώθηκε κατακράτηση εμβρυϊκών υμένων σε ποσοστό 27,5% μετά από δυστοκία, σε ποσοστό 40% μετά από συστροφή της μήτρας, 63,6% μετά από μαστίτιδα που οφειλόταν σε *Actinomyces pyogenes* και σε ποσοστό 81,4% όταν ανιχνεύονταν στα ούρα κετονικά σώματα.<sup>2</sup>

Το ποσοστό των κατακρατήσεων των εμβρυϊκών υμένων σε περιπτώσεις που αμέσως μετά τον τοκετό εμφανίζονταν μαστίτιδα, η οποία οφειλόταν σε κόκκους, ήταν 38,8%, σε ζώα με κολιβακιλλική μαστίτιδα 53,8% και με μαστίτιδα που οφειλόταν σε *Actinomyces pyogenes* 65,4%. Η διαφορά εμφάνισης κατακράτησης εμβρυϊκών υμένων μεταξύ των περιπτώσεων μαστίτιδας που οφειλόταν σε *Actinomyces pyogenes* ήταν σημαντική ( $P < 0,02$ ).<sup>2</sup>



Είναι παραδεκτό, ότι οι μαστίτιδες, όπως και η κατακράτηση των εμβρυϊκών υμένων, οφείλονται σε μείωση της δυνατότητας αντίδρασης του οργανισμού. Αυτό επιβεβαιώνεται από το γεγονός, ότι τα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία ωρίμανσης του πλακούντα.<sup>3,4</sup>

2. Οι κυριότερες αιτίες κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων είναι:

α. μειωμένη ή παρατεταμένη διάρκεια της κυοφορίας,  
β. μεταβολικές διαταραχές (π.χ. υπασβεστιαμία, κέτωση),

γ. μολύνσεις του γεννητικού συστήματος (ιδίως με μικροοργανισμούς που προκαλούν αποβολή),

δ. διατροφικοί παράγοντες (π.χ. έλλειψη  $\beta$ ε και  $\beta$ -καροτινίων),

ε. δυστοκία ή έλλειψη μέτρων υγιεινής κατά τον τοκετό,

στ. λοιποί στρεσικοί παράγοντες (π.χ. αλλαγή προσωπικού, εμβολιασμοί προ του τοκετού, υψηλές θερμοκρασίες κ.ά.).

Από τους Du Bois και Williams (1980)<sup>5</sup> διαπιστώθηκε, ότι η συχνότητα εμφάνισης της κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων κατά τους μήνες Μάιο - Σεπτέμβριο κυμαινόταν σε ποσοστό 24,05%, ενώ από τον Οκτώβριο μέχρι τον Απρίλιο σε 12,24%. Η διαφορά είναι σημαντική ( $P < 0,05$ ). Διαπιστώθηκε επίσης ότι η διάρκεια της κυοφορίας κατά το θέρος ήταν  $276,59 \pm 6,33$  ημέρες, ενώ κατά το χειμώνα  $279,41 \pm 5,70$  ημέρες. Η διαφορά αυτή είναι επίσης σημαντική ( $P < 0,005$ ). Από τα παραπάνω συμπεραίνεται, ότι ο πλακούντας ωριμάζει κατά τις 3-4 τελευταίες ημέρες της κυοφορίας. Όταν ο πλακούντας δεν είναι ώριμος, η διαδικασία αποκόλλησης διαταράσσεται.

Ενώ ως κύρια αιτία κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων θεωρείται η βράχυνση της διάρκειας της κυοφορίας,<sup>5</sup> έχουν διαπιστωθεί παράλληλα και άλλα αίτια.

Έτσι οι Juliet et al (1976)<sup>6</sup> παρατήρησαν ότι σε αγελάδες με φυσιολογικές τιμές σεληνίου στο αίμα, το ποσοστό κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων ήταν 8,8%, ενώ σε αγελάδες με σεληνιοπενία το ποσοστό ανερχόταν στο 51,3%.

Οι Joosten et al. (1987)<sup>7</sup> παρατήρησαν ότι σε αγελάδες με φυσιολογικό τοκετό η συχνότητα κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων ήταν 6,3%, ενώ μετά από δυστοκία 13,3% και μετά από εμβρυοτομή 26,6%.

Τέλος, μετά λήψη μόνο μέτρων υγιεινής κατά τη διάρκεια του τοκετού σε 430 ζώα παρατηρήθηκε μείωση του ποσοστού κατακράτησης εμβρυϊκών υμένων από 26% σε 9%.<sup>8</sup>

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια της κατακράτησης των εμβρυϊκών

**Πίνακας 1.** Παθογένεια κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων στην αγελάδα

Ανώριμα πλακούντια
Υπερώριμα πλακούντια
Ατονία της μήτρας
Πλακουντίτιδα
Οίδημα χορίου πλακουντίων (π.χ. βροικέλλωση)
Νέκρωση χορίου πλακουντίων
Υπεραιμία χορίου πλακουντίων

υμένων ποικίλλει, με αίτια κατά σειρά σημαντικότητας, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων με μητροσυσπαστικά φάρμακα είναι δυνατή μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ατονίας της μήτρας μετά τον τοκετό, σε κυοφορία φυσιολογικής διάρκειας. Η ατονία της μήτρας μπορεί να είναι πρωτογενής, όπως σε περίπτωση υπασβεστιαμίας, ή δευτερογενής μετά από καισαρική τομή, δυστοκία ή κέτωση.

Όταν η ατονία της μήτρας οφείλεται σε υπασβεστιαμία, ενδείκνυται παράλληλα με την έγχυση Ca και η χορήγηση ωκυτοκίνης ή καραζολόλης. Η χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την κινητικότητα της μήτρας δεν έχει αποτέλεσμα, όταν η ατονία της μήτρας οφείλεται σε υπερέκταση του μυομητρίου, όπως σε περιπτώσεις ύδρωπα των εμβρυϊκών υμένων ή πολύδυμης κυοφορίας.<sup>9</sup>

Μετά από χορήγηση καραζολόλης επιτεύχθηκε μείωση του ποσοστού κατακράτησης, μετά από μαιευτική επέμβαση, καθώς και επιτάχυνση της απομάκρυνσης των εμβρυϊκών υμένων. Η χορήγηση καραζολόλης όμως δεν έχει το ίδιο αποτέλεσμα μετά από φυσιολογικό τοκετό (πίνακες 2 και 3).<sup>9</sup>

Η υπεραιμία του χορίου των πλακουντίων, που αποτελεί αιτία κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων, οφείλεται, ως γνωστό, σε πρώιμη σύγκλιση των ομφαλικών αγγείων. Στην περίπτωση αυτή ενδείκνυται η διάνοιξη των ομφαλικών αγγείων, που βρίσκονται έξω από τον κόλπο, ώστε να εκρυσθεί το αίμα που περιέχουν.

Όταν ο τοκετός παρατείνεται, ενδείκνυται η πρόκλησή του στον κατάλληλο χρόνο, ώστε να αποτραπεί το ενδεχόμενο υπερώριμου πλακούντα.

Σε περιπτώσεις μολύνσεων (πλακουντίτιδα) ή ανώριμου πλακούντα (λόγω βράχυνσης της διάρκειας της κυοφορίας) είναι δυνατή μόνο η εφαρμογή συμπτωματικής θεραπείας.

Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται επανειλημμένη

**Πίνακας 2.** Απομάκρυνση εμβρυϊκών υμένων μετά από μαιευτική επέμβαση

Ομάδα	0 - 6 ώρες p.p. %	6 - 24 ώρες p.p. %	Κατακράτηση εμβρυϊκών υμένων %
Carazolol (n=17)	27,1 (n=10)	37,8 (n=14)	35,1 (n=14)
Μάρτυρες (n=34)	2,9 (n=1)	41,2 (n=14)	55,9 (n=14)

**Πίνακας 3.** Απομάκρυνση εμβρυϊκών υμένων μετά από φυσιολογικό τοκετό ή εφαρμογή ελαφράς ελξης

Ομάδα	0 - 6 ώρες p.p. %	6 - 24 ώρες p.p. %	Κατακράτηση εμβρυϊκών υμένων %
Carazolol (n=35)	57,1 (n=20)	34,3 (n=12)	8,6 (n=3)
Μάρτυρες (n=39)	53,8 (n=21)	33,3 (n=13)	12,9 (n=5)

**Πίνακας 4.** Θεραπεία αγελάδων με κατακράτηση εμβρυϊκών υμένων, με ενδομήτρια χορήγηση Gentamicin (1,5 g) ή συνδυασμό Gentamicin / Dicloxacilin (1,8 / 2,4 g)

Παθολογική κατάσταση	Gentamicin n=28	Gentamicin/Dicloxacilin n=20
Παθολογικά αλλοιωμένα λόγια	67,8% (n=115)	37,6% (n=85)
Στα δείγματα λοχιών επικρατεί ο <i>A. pyogenes</i>	65,0% (n=103)	18,5% (n=81)

**Πίνακας 5.** Θεραπεία αγελάδων με κατακράτηση εμβρυϊκών υμένων, με ενδομήτρια χορήγηση πεσσών, συνδυασμού χλωραμφενικόλης (0,5 g) και τετρακυκλίνης (0,5 g) σε διαφορετικές δόσεις

Κριτήρια εκτίμησης	3 Πεσσοί n=50	6 Πεσσοί n=53
Χρόνος θεραπείας σε ημέρες (από - έως)	9,9 (3 - 20)	7,2 (3 - 16)
Γεννητικός κατάρρους 6 εβδομάδες p.p.	64,7% (n=17)	15,0% (n=20)

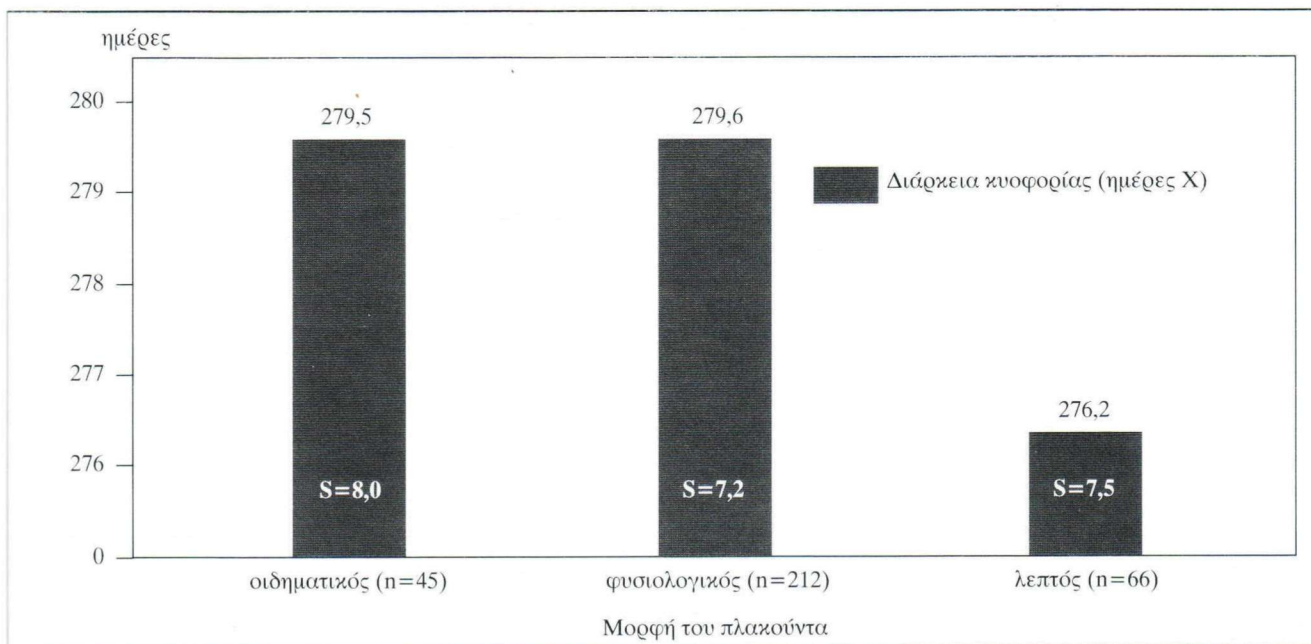
ενδομήτρια χορήγηση πεσσών αντιβιοτικών ευρέος φάσματος ή συνδυασμός αντιβιοτικών, ανά 2-3 ημέρες, εναντίον αρνητικών και θετικών κατά Gram μικροβίων, όπως κολοβακτηριδίων, ειδών *Fusobacterium*, *Actinomyces pyogenes*, στρεπτοκόκκων, σταφυλοκόκκων κ.ά. (πίνακας 4).<sup>10,11</sup>

Η απομάκρυνση των λοχιών επιβάλλεται μόνο σε

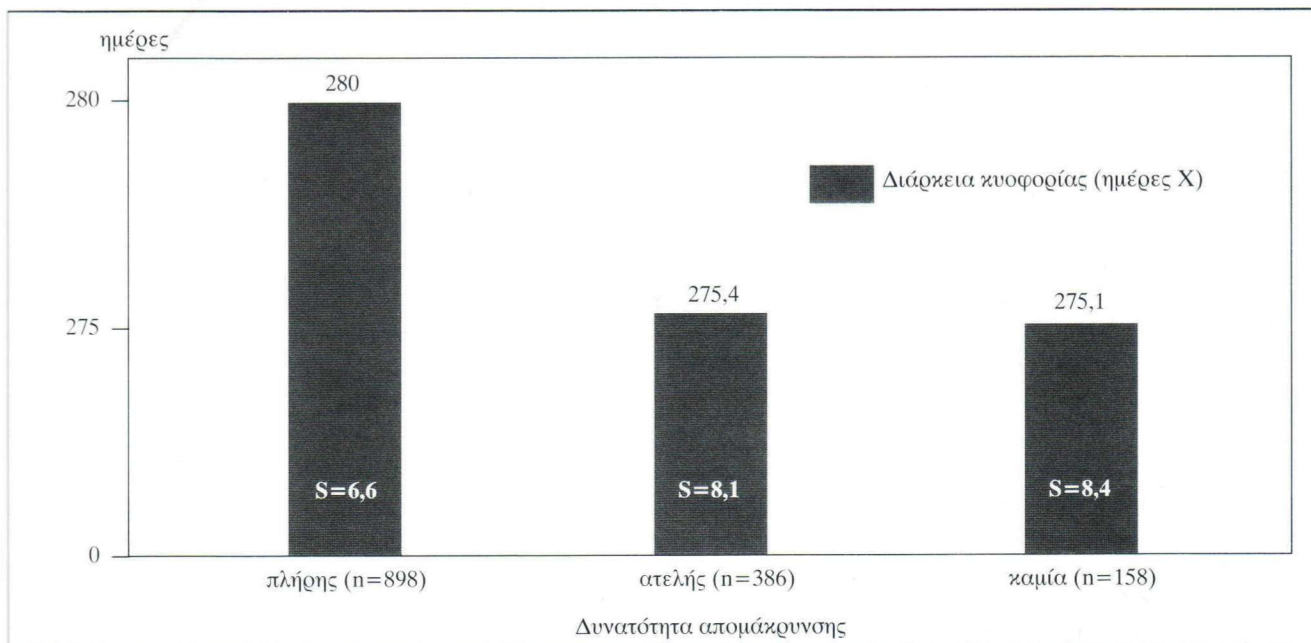
περιπτώσεις που η λοχιομήτρα απειλεί τη ζωή του ζώου, δεδομένου ότι ο κίνδυνος ρήξης της μήτρας από το καθετήρα είναι αρκετά μεγάλος.

Στις περιπτώσεις αυτές δεν έχει σημασία μόνο το είδος του αντιβιοτικού και η επανάληψη της θεραπείας, αλλά και η δόση καθώς και ο αριθμός και η χρονική απόσταση των επαναλήψεων της θεραπείας (πίνακας 5).<sup>12</sup>





**Εικόνα 1.** Συσχέτιση μεταξύ διαφόρων μορφών του πλακούντα και διάρκειας της κυφορίας σε αγελάδες με κατακράτηση των εμβρυϊκών υμένων



**Εικόνα 2.** Συσχέτιση μεταξύ δυνατότητας αποκόλλησης του πλακούντα με το χέρι και διάρκειας της κυφορίας σε αγελάδες με κατακράτηση των εμβρυϊκών υμένων

Όταν η απομάκρυνση των εμβρυϊκών υμένων γίνεται με το χέρι, αυτή δεν πρέπει να διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, διότι προκαλούνται τραυματισμοί του ενδομητρίου και παρεμποδίζεται η φαγοκυττάρωση.<sup>13</sup>

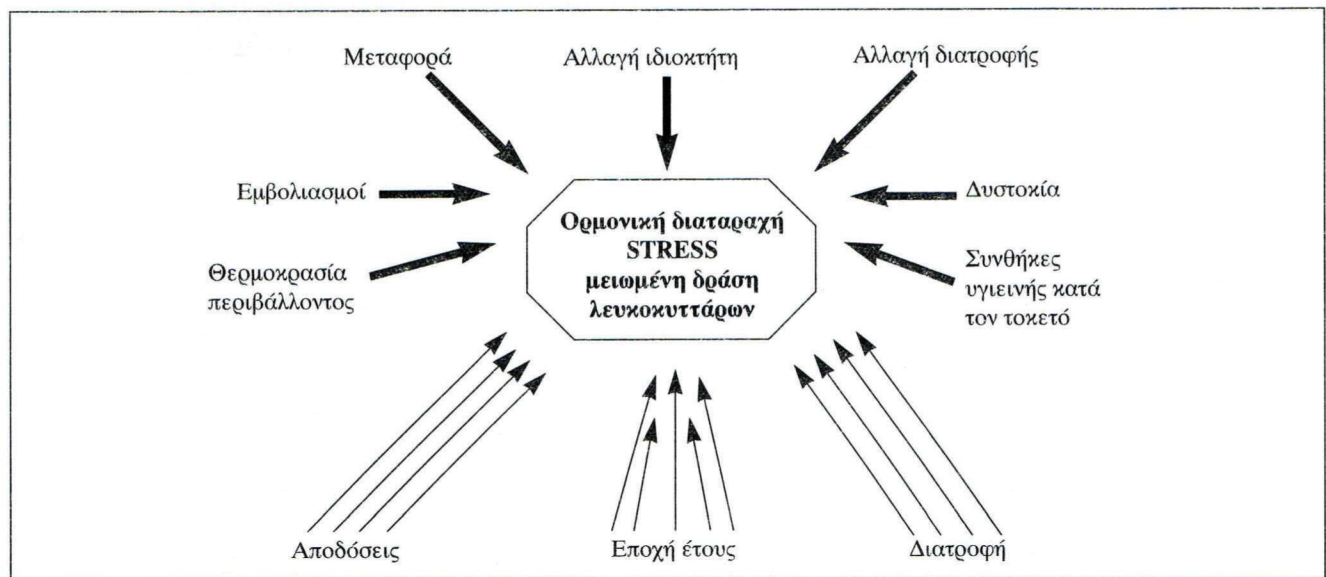
Η προσπάθεια αποκόλλησης των εμβρυϊκών υμένων ενδείκνυται όταν αυτοί είναι οιδηματικοί και αποκολλώ-

νται εύκολα. Οι ανώριμοι εμβρυϊκοί υμένες είναι λεπτοί και από την προσπάθεια αποκόλλησής τους είναι δυνατό να προκληθεί σοβαρή βλάβη.

Το γεγονός ότι οι λεπτοί εμβρυϊκοί υμένες είναι ανώριμοι και αποτελούν ένδειξη βράχυνσης της διάρκειας της κυφορίας φαίνεται από τις εξετάσεις του

**Πίνακας 6.** Ποσοστό αγελάδων με μόλυνση της μήτρας με *A. pyogenes* και *F. necrophorum*, 3 εβδομάδες p.p.

	<i>A. pyogenes</i>	<i>F. necrophorum</i>
Απομάκρυνση εμβρυϊκών υμένων (n=8)	62% α	75% γ
Χωρίς απομάκρυνση εμβρυϊκών υμένων (n=8)	25% αβ	37% γδ
Χωρίς κατακράτηση εμβρυϊκών υμένων (n=17)	12% β	7% δ
	α:β p<0,025	γ:δ p<0,001

**Εικόνα 3.** Παράγοντες που προκαλούν κατακράτηση εμβρυϊκών υμένων

Dyrendal et al.<sup>14</sup> Οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν ότι, όταν οι εμβρυϊκοί υμένες ήταν λεπτοί, η διάρκεια της κυοφορίας ήταν 276,2 ημέρες, ενώ όταν ήταν φυσιολογικοί η διάρκεια ήταν 279,6 ημέρες (εικόνα 1). Διαπιστώθηκε επίσης, ότι η διάρκεια της κυοφορίας ήταν  $280 \pm 6,6$  ημέρες οι εμβρυϊκοί υμένες ήταν δυνατό να αφαιρεθούν πλήρως, ενώ όταν η διάρκεια της κυοφορίας ήταν  $275,4 \pm 8,1$  και  $275,1 \pm 8,4$  ήταν δυνατή η αφαίρεση ενός τμήματος μόνο ή οι εμβρυϊκοί υμένες δεν ήταν δυνατό να αφαιρεθούν (εικόνα 2).

Έχει διαπιστωθεί ότι σε περιπτώσεις αφαίρεσης των εμβρυϊκών υμένων με το χέρι, παρατηρείται στην κοιλότητα της μήτρας, 3 εβδομάδες μετά τον τοκετό, σημαντική αύξηση του αριθμού των μικροβίων και κυρίως των *Actinomyces pyogenes* και *Fusobacterium necrophorum* (πίνακας 6).<sup>15</sup>

Οι αγελάδες με κατακράτηση των εμβρυϊκών υμένων, 4 - 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό πρέπει να υποβάλλονται σε κλινική εξέταση του γεννητικού τους συστήματος. Με την εξέταση αυτή διαπιστώνεται αν παραμένει ο γεννητικός κατάρρους, με ή χωρίς παραμένον ωχρό σωματίο, καθώς επίσης εάν υπάρχουν κύστεις ωοθυλακίου ή δυστροφία των ωοθηκών. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει εγκαίρως να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία με σκοπό τη γονιμοποίηση του ζώου σε χρονικό διάστημα 2 - 3 μηνών μετά τον τοκετό.

Δεδομένου ότι η κύρια αιτία κατακράτησης των εμβρυϊκών υμένων είναι οι διάφοροι στρεσικοί παράγοντες, οι οποίοι προκαλούν ορμονικές διαταραχές και μείωση της δραστηριότητας των λευκοκυττάρων, θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται τα ενδεικνυόμενα μέτρα για την αποφυγή τους (εικόνα 3).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Roberts SJ. Veterinary Obstetrics and Genital Diseases, Theriogenology, Edwardes Brothers, Inc., Am. Arbor, Michigam 44108, 1986
2. Zdunczyk S, Ahlers D, Grunert E. Zur Frage der Beziehungen zwischen bovinen klinischen Mastitiden zum Zeitpunkt der Abkalbung und Retentio secundinarum. Dtsch. tierärztl. Wochenschr., 1992, 99 : 353-392
3. Gunnink JW. Pre - partum leucocytic activity and retained placenta. The Veterinary Quarterly 1984, 6 : 52-54
4. Heuwieser W, Woicke J, Grunert E, Ehlert R. Untersuchungen zur Bedeutung der chemotaktischen Aktivität und der leukozytären Infiltration im plazentaren Gewebe für den Abgang der Eihäute beim Rind. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 1986, 99 : 127-130
5. Du Bois PR, Williams DJ. Increased incidence of retained placenta associated with heat stress in dairy cows. Theriogenology 1980, 13 : 115-121
6. Julien WE, Conrad HR, Moxon AL. Selenium and Vitamin E and incidence of retained placenta in parturient dairy cows. II. Prevention in commercial herds with prepartum treatment J. Dairy Sci. 1976, 59 : 1960-1962
7. Joosten J, Van Eldik P, Elving L, Van Der Mey GJW. Factors related to the etiology of retained placenta in dairy cattle. Anim. Reprod. Sci. 1987, 14 : 251-262
8. Zikken A. The effect of hygiene at the time of parturition on the post partum period of dutch - fusion cows, in: Proc. 8. Int. Cong. On Anim. Reprod. and Insem., Krakau 1976, 4 : 670-672
9. Rand A, Ahlers D, Grunert E. Der Einfluß eines  $\beta$ -Adrenozeptoren - Antagonisten auf der Nachgeburt beim Rind. Tierärztl. Umsch. (1995), 50, 75-80
10. Olson JD, Bretzlaff KN, Mortimer RG, Ball L. The Metritis - Pyometra Complex in: Morrow DA: Current therapy in theriogenology, 2<sup>nd</sup> edit. WB Saunders Company, Philadelphia, London 1986 : 227-236
11. Ahlers D, Grunert E. Zur Problematik der Behandlung des infizierten Uterus beim Rind im Puerperium. Prakt. Tierarzt, Colleg. Vet. XXIV 1994, 75 : 57-62
12. Schneider U. Intrauterine Applikation eines Chloramphenicol - Tetrazyklin - Präparates mit Diäthylstibioestrol bei Schweregeburten des Rindes unter Berücksichtigung der späteren Fruchtbarkeit. Hannover, Hochschule, Diss. 1972
13. Grunert E. Retentio secundinarum beim Rind in : E. Grunert u. K Arbeiter: Tiergeburts-hilfe. Verlag P. Parey, Berlin u. Hamburg 1993 : 391-401
14. Dyrendahl I, Mattson J, Pehrson B. Retained placenta in cattle - incidence, clinical data and effects on fertility. Zentralbl. Veterinärmed. 1976, A24 : 529-541
15. Bolinder A, Seguin B, Kindahl H, Bouley D, Otterby D. Retained fetal membranes in cows: Manual removal versus nonremoval and its effect on reproductive performance. Theriogenology 1976, 30 : 45-56