



reprodAction™

نواوری در محصولات تولید مثلی افزایش باردهی گله



گردآوری و تدوین:
دپارتمان دام بزرگ شرکت سوا پارس
نماینده انحصاری در ایران
شرکت سوا پارس





reprodAction™

انزاپروست®

یک پروستاگلاندین طبیعی



یوتروتونیک و لوتئولیتیک طبیعی



انزاپروست[®]:

پروستاگلاندین افزایش دهنده تونوسیتة ماهیچه رحم
و تحلیل برنده جسم زرد، اما طبیعی!



ماده فعال انزاپروست، دینوپروست است که ملح تروتمامین (محلول بافر آلی) از $\text{PGF2}\alpha$ می‌باشد.

پروستاگلاندین‌ها ($\text{PGF2}\alpha$) با منشأ رحمی جهت تحلیل جسم زرد در گاو، ضروری بوده و به نوبه خود طول سیکل استروس را تغییر خواهد داد.

دینوپروست به عنوان یک $\text{PGF2}\alpha$ طبیعی، دارای اثرات لوتئولیتیک (تحلیل برنده جسم زرد) و افزایش دهنده تونوسیتة ماهیچه رحم (تحریک انقباض میومترיום) می‌باشد.

موارد مصرف انزاپروست در گاو شامل:

۱. همزمانی استروس.
۲. درمان ساب استروس یا فحلی خاموش، در گاوهایی که دارای یک جسم زرد فعال هستند اما رفتارهای فحلی را نشان نمی‌دهند.
۳. القاء سقط تا روز ۱۲۰ آبستنی.
۴. القاء زایمان.
۵. در درمان متريت مزمن یا پیومتر در مواردی که جسم زرد فعال یا مقاوم وجود دارد، مؤثر است.

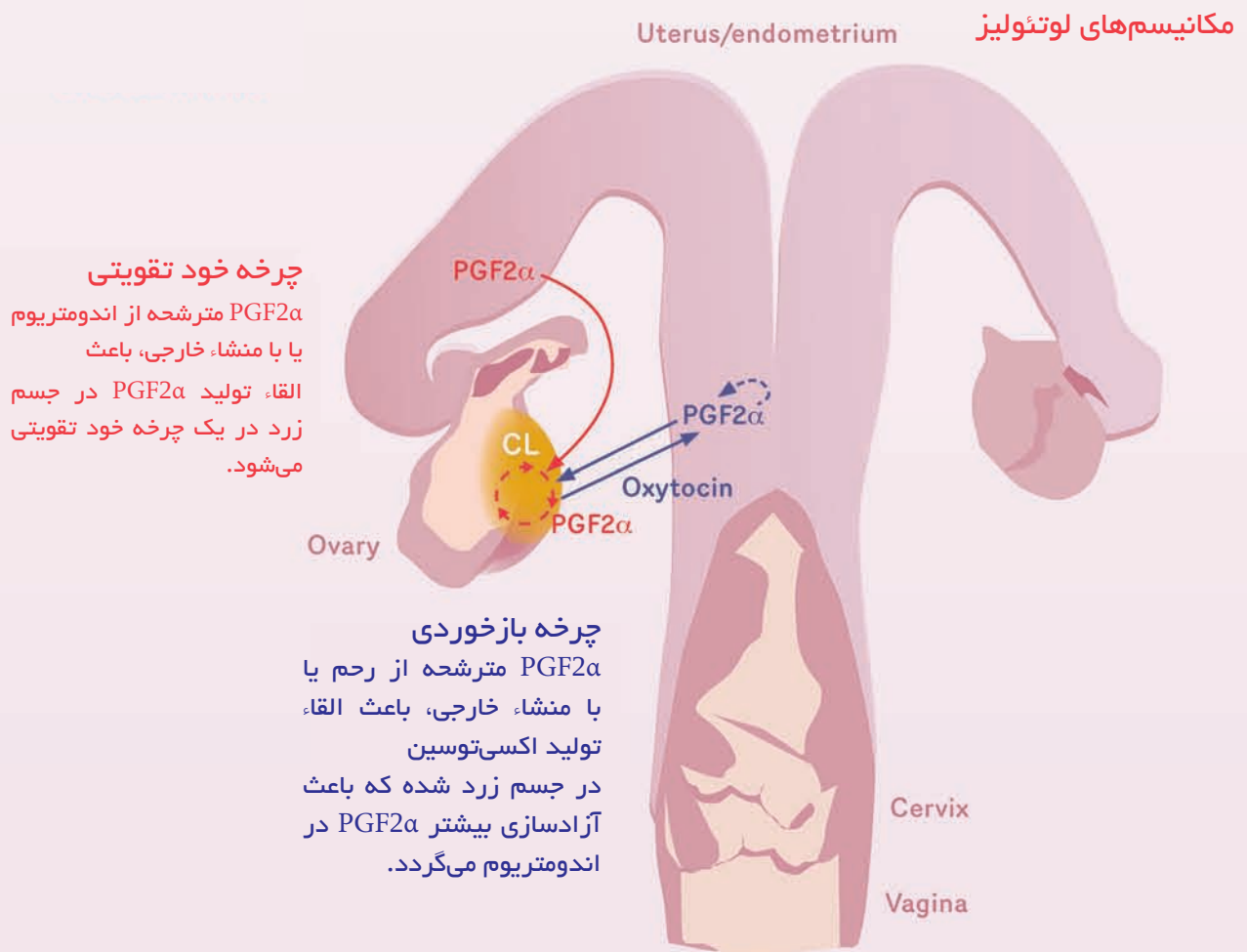


طرز عمل پروستاگلاندین

نیمه عمر $PGF2\alpha$ طبیعی، یک مکانیسم محافظتی طبیعی برای آن محسوب می‌شود!

نیمه عمر $PGF2\alpha$ طبیعی، یک مکانیسم محافظتی طبیعی برای آن محسوب می‌شود! فعالیت اصلی آنها ایجاد لوتئولیز جسم زرد است. اما این نکته مهم باید مدنظر قرار گیرد که جسم زردهای که جدیداً شکل گرفته اند (با طول عمر کمتر از ۵ روز) نسبت به اثرات لوتئولیتیک پروستاگلاندین‌ها مقاوم هستند.

مکانیسم‌هایی در پستانداران وجود دارد که از ایجاد غلظت‌های بالای $PGF2\alpha$ در خون در زمان‌های غیرضروری جلوگیری می‌کند. بنابراین $PGF2\alpha$ ، بسیار سریع پس از یکبار عبور از ریه‌ها متابولیزه می‌شود. نیمه عمر کوتاه $PGF2\alpha$ طبیعی، در حقیقت یک مکانیسم محافظتی فیزیولوژی طبیعی پستانداران بشمار می‌رود. $PGF2\alpha$ طبیعی تولید شده به وسیله اندومتریوم آزادسازی اکسی‌توسین را در جسم زردهای بالغ، القاء کرده و در نتیجه باعث آزادسازی بیشتر $PGF2\alpha$ از اندومتریوم می‌گردد و این چرخه خود تقویتی اندوکراین (این چرخه بازخوردی، در شکل زیر با رنگ آبی نشان داده شده است) با تحلیل جسم زرد به حداکثر فعالیت خود می‌رسد. بعلاوه اخیراً ثابت شده است $PGF2\alpha$ باعث القاء تولید خود $PGF2\alpha$ در جسم زرد بر اساس یک چرخه‌های خود تقویتی نیز می‌شود (این چرخه خود تقویتی در شکل زیر با رنگ قرمز نشان داده شده است).



مقایسه آنالوگ‌های پروستاگلاندین با طبیعی آن

پروستاگلاندین‌ها می‌توانند طبیعی باشند همانند انزاپروست (دینوپروست) یا آگونیست پروستاگلاندین همانند آنالوگ‌های سنتتیک.

فعالیت آنالوگ‌ها صرفاً بر روی عضلات صاف محدود می‌شود و این می‌تواند به عنوان یک اثر جانبی نامطلوب هنگام استفاده از $PGF_{2\alpha}$ سنتتیک مورد توجه قرار گیرد.

ترکیبات پروستاگلاندین‌های آنالوگ شامل: کلپروستنول (cloprostenol) و دی-کلپروستنول (d-cloprostenol)، لوپروستیول (luprostiol)، اتیپروستون (etiproston)، آلفاپروستنول (alfaprostol) و سایر ترکیبات مشابه می‌باشند که بطور معمول به میزان ۲ ml در هر حیوان توصیه می‌شوند.

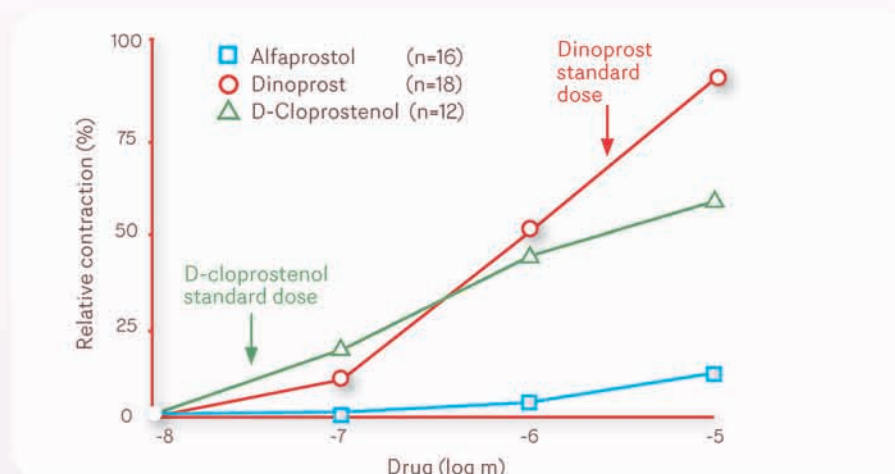
انزاپروست (دینوپروست) یک پروستاگلاندین طبیعی است که دارای اثری تحریکی بر روی انقباض رحم همراه با یک اثر برابر لوتئولیتیک است. دوز توصیه شده دینوپروست، ۵ ml در هر حیوان است.

انزاپروست نسبت به آنالوگ‌های دیگر پروستاگلاندین اثر یوتروتونیک بیشتری دارد در حالی که اثرات لوتئولیتیک آنها یکسان است.



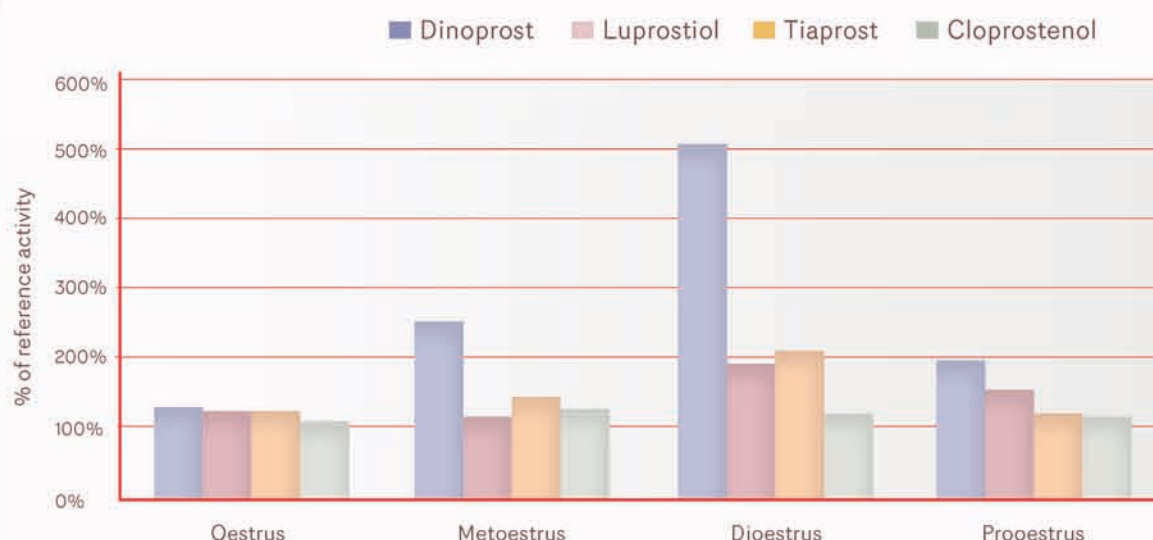
۱. اثر یوتروتونیک بیشتر

انزاپروست نسبت به دی-کلوپروستنول و آلفاپروستول اثر تحریکی بیشتری را بر روی ماهیچه‌های طولی و حلقوی میومترיום گاو در طی فاز لوتئال در یک مدل آزمایشگاهی اعمال نموده است (۵).



در مطالعه‌ای بر روی دام زنده، با اندازه‌گیری فشار داخل رحمی نشان داده شد که دینوپروست اثر یوتروتونیک بیشتری را در تمام مراحل سیکل بخصوص در طی دی‌استروس، هنگامی‌که یک جسم زرد فعال وجود دارد، اعمال می‌کند (۶).

باور بر این است که، بالا بودن فعالیت $PGF2\alpha$ طبیعی مربوط به تمایل بسیار بیشتر آن به باند شدن با میومتر و گیرنده‌های سلولی جسم زرد نسبت به آنالوگ‌های سنتتیک آن است. گزارش شده که این تمایل تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از دی-کلوپروستنول برای سلول‌های میومتر و ۱۵۰ برابر بیشتر از دی-کلوپروستنول برای گیرنده‌های $PGF2\alpha$ در سلول‌های جسم زرد است (۷).

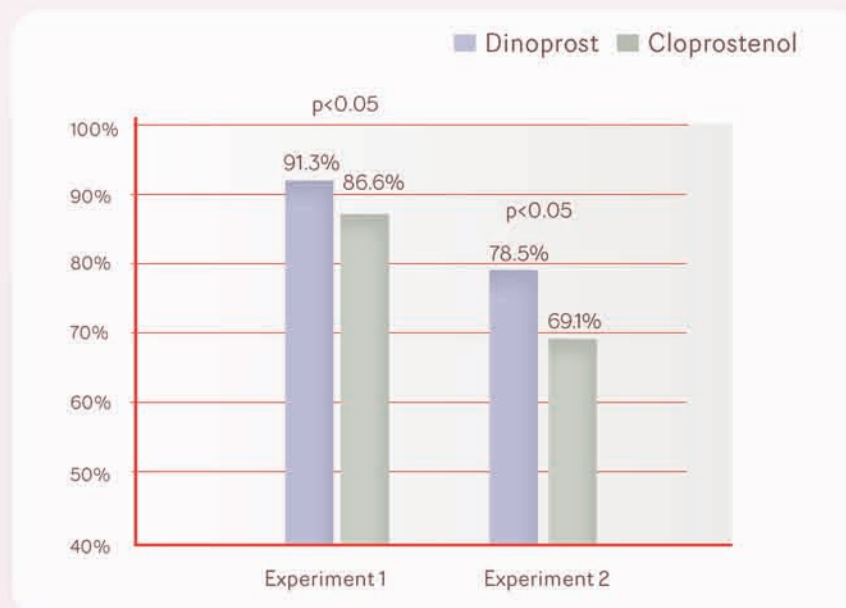


۲. اثر لوتئولیتیک مشابه در القاء فحلی در گاوهای گوشتی!

آزمایش های بسیار دقیقی جهت مقایسه پاسخ های استروس و نتایج آبستنی ناشی از تجویز دینوپروست و کلوپروستنول در تعداد زیادی (بیش از ۱۰۰۰ گاو) تلیسه های گوشتی، به عنوان واحدهای تجربی انجام شده است (۸)، اما اثرات معنی داری در درصد بروز فحلی و همزمانی آن یا در نتایج آبستنی در مقایسه دو نوع محصول PGF2α مشاهده نشد.

۳. اثر لوتئولیتیک بر تر در تلقیح مصنوعی در زمان معین در گاوهای شیری!

گزارشات اخیر (۹) حاصل از دو مطالعه میدانی بزرگ (در گله های متعدد) که در آنها همزمانی گاوهای شیری انجام می شد نشان داد که درمان با دینوپروست در مقایسه با کلوپروستنول بطور معنی داری میزان لوتئولیز بهتری را در گاوهایی که دارای جسم زرد حساس بودند، ایجاد کرد (تجربه ۱: دینوپروست ۹۱/۳٪ در مقابل کلوپروستنول ۸۶/۶٪، $P < ۰/۰۵$). همچنین در مطالعه مشابهی گزارش شده است که گاوهای شیری با وضعیت آبستنی نامعلوم که برنامه همزمانی مجدد (Re-Synchronisation) در مورد آنها اجرا شد، میزان لوتئولیز بالاتری ($P < ۰/۰۵$) متعاقب تزریق دینوپروست (۷۸/۵٪) نسبت به کلوپروستنول (۶۹/۱٪) از خود نشان دادند.



Source: adapted from Stevenson and Phatak, 2010

موارد استفاده انزاپروست[®]

رایج‌ترین
موارد استفاده
انزاپروست در
تولیدمثل گاو

در جمع شدن رحم
متعاقب زایمان و درمان
عفونت‌های رحمی

القاء همزمانی فحلی در
گاوهای غیرآبستن و
سیکلک

در پروتکل همزمانی
همراه با تلقیح در زمان
معین

بهبود روند لوتئولیز و
آبستنی

خاتمه دادن به آبستنی‌های
ناخواسته، القاء زایمان و
سایر موارد مشابه در طی
زمان زایمان

استفاده از PGF2 α در
پیش همزمانی برای اولین
تلقیح مصنوعی پس از
زایمان

استفاده از PGF2 α در
گاوهای غیرآبستن و در
نظر گرفته شده در برنامه
همزمانی مجدد جهت تلقیح
مصنوعی دوم یا بیشتر

استفاده از PGF2 α در
انتتهای برنامه همزمانی ،
تلقیح مصنوعی در زمان
معین جهت القاء تحلیل
جسم زرد

انزاپروست®

یک پروستاگلاندین طبیعی



یوتروتونیک و لوتئولیتیک طبیعی

References

1. Ginther, O.J. and M.A. Beg, Dynamics of Circulating Progesterone Concentrations Before and During Lateolysis: A Comparison Between Cattle and Horses. *Biology of Reproduction*, 2012.86(6): p.170, 1-12.
2. Diaz, F.J., et al., Regulation of progesterone and prostaglandin F2 α production in the CL. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2002.191(1): p. 65-80.
3. Silvia, W.J., et al., Hormonal regulation of uterine secretion of prostaglandin F2 alpha during luteolysis in ruminants. *Biology of Reproduction*, 1991. 45(5): p. 655-663.
4. Pate, J.L., C.J. Johnson-Larson, and J.S. Ottobre, Life or Death Decisions in the Corpus Luteum. *Reproduction in Domestic Animals*, 2012. 47: P. 297-303.
5. Mallem, et al., Comparison of uterotonic activity of prostraglandins in uterine muscle of cows 2003.
6. Stolla, R. and G. schmid, Effects of natural and synthetic PGF2 α on uterine contractility in cattle. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 1990. 103(6): P.5.
7. Re, G., et al., Specific binding of dl-cloprostenol and d-cloprostenol to PG F2 α receptors in bovine corpus luteum and myometrial cell membranes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1994. 17(6): p. 455-458.
8. Salverson, R.R., et al., Synchronization of estrus in virgin beef heifers using melengestrol acetate and PGF2 α : an efficacy comparison of cloprostenol and dinoprost tromethamine. *Theriogenology*, 2002. 57(2): p. 853-858.
9. Stevenson, J.S. and A.P. Phatak, Rates of luteolysis and pregnancy in dairy cows after treatment with cloprostenol or dinoprost. *Theriogenology*, 2010. 73(8): p. 1127-1138



▶ Ask your Ceva representative for ReprodAction advice

انزاپروست® محلول ۵ mg/ml جهت تزریق در گاو. **ترکیبات:** هر سی‌سی شامل: ماده مؤثر: دینوپروست (به شکل ترومتامول) ۵ mg اکسیپیان: بنزیل الکل ۱۶/۵ mg. موارد استفاده: جهت اثرات لوتئولیتیک در گاو. اثرات لوتئولیتیک محصول می‌تواند در موارد درمانی بکار برده شود: ۱- همزمانی فحلی. ۲- درمان ساب استروس یا فحلی خاموش در گاوهایی که دارای جسم زرد فعال هستند، اما قادر به تظاهر رفتار فحلی نمی‌باشند. ۳- القاء سقط تا روز ۱۲۰ آبستنی. ۴- القاء زایمان. ۵- جهت کمک به درمان متريت مزمن یا پیومتر در مواردی که جسم زرد فعال یا مقاوم وجود دارد. **موارد عدم مصرف:** در درمان حیواناتی که از اختلالات حاد یا تحت حاد سیستم عروقی، مجرای گوارشی یا سیستم تنفسی رنج می‌برند، استفاده نشود. در حیوانات آبستن استفاده نشود مگر هدف القاء زایمان یا وقفه در آبستنی باشد. در موارد ازدیاد حساسیت به ماده فعال یا اکسیپیان، استفاده نگردد. **عوارض جانبی:** بیشترین عارضه جانبی مشاهده شده، افزایش دمای رکتوم است. عوارض جانبی در طول یکساعت پس از تزریق PGF2 برطرف می‌شوند. در برخی موارد کمی افزایش ترشح بزاق مشاهده شده است. در صورتیکه جهت القاء زایمان استفاده شود، احتمال باقی ماندن پرده‌های جنینی وجود دارد که وابسته به زمان استفاده از دارو است. در صورت مشاهده هرگونه اثری که در این کاتالوگ ذکر نشده است، دامپزشک خود را مطلع سازید.

دوز و روش تزریق: به صورت داخل عضلانی. ۱- همزمانی فحلی: تزریق ۲۵ mg دینوپروست، ۵ ml برای هر حیوان، تکرار در صورت لزوم ۱۱ روز بعد (۱۰ تا ۱۲ روز). حیوانات درمان شده در مرحله دی‌استروس طی ۴-۲ روز پس از درمان، بطور طبیعی به استروس بر خواهند گشت و تخمک‌گذاری می‌کنند. در حیوانات درمان شده، جفتگیری طبیعی یا تلقیح مصنوعی پس از مشاهده استروس و یا تلقیح در زمان معین (پیشنهاد ۷۲-۹۶ ساعت پس از تزریق دوم است) در آنها اجرا می‌شود. ۲- درمان ساب استروس یا فحلی خاموش در گاوهایی که دارای جسم زرد فعال هستند، اما قادر به تظاهر رفتار فحلی نمی‌باشند. تزریق ۲۵ mg دینوپروست، ۵ ml برای هر حیوان، تکرار در صورت لزوم ۱۱ روز بعد (۱۰ تا ۱۲ روز). ۳- القاء سقط تا روز ۱۲۰ آبستنی. تزریق ۲۵ mg دینوپروست، ۵ ml برای هر حیوان. این اثر به واسطه اثر لوتئولیتیک دارو می‌باشد. ۴- القاء زایمان. تزریق ۲۵ mg دینوپروست، ۵ ml برای هر حیوان. تزریق دارو از روز ۲۷۰ آبستنی به بعد. فواصل تزریق ۸-۱ روز (میانگین ۳ روز). ۵- جهت کمک به درمان متريت مزمن یا پیومتر، در مواردی که جسم زرد فعال یا مقاوم وجود دارد. تزریق ۲۵ mg دینوپروست، ۵ ml برای هر حیوان. **روش استفاده صحیح:** ضدعفونی کامل محل تزریق باید انجام شود. تزریق با سرنگ و سرسوزن استریل در ناحیه‌ای از پوست که تمیز شده است، انجام گیرد. **دوره پرهیز از مصرف:** گوشت و لاشه: ۳ روز. شیر: ندارد. **موارد احتیاط:** دور از دسترس اطفال نگهداری شود. زمان مصرف محتوی ویال پس از اولین استفاده: ۱۴ روز. پس از باز شدن ویال، دارو در دمای بالای ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری نشود. پس از تاریخ انقضاء، استفاده نشود. **هشدار:** اگر تزریق قبل از روز ۵، بعد از اوولاسیون صورت گیرد، بی‌اثر است. در صورت بروز عفونت در محل تزریق، بلافاصله درمان با آنتی‌بیوتیک شروع شود. به روش داخل وریدی استفاده نگردد. القاء زایمان یا سقط به وسیله ترکیبات دارویی، احتمال خطر سخت زایی/ مرگ جنین/ جفت ماندگی و/ یا متريت را افزایش می‌دهد. در صورت تزریق در زمان آبستنی، احتمال پارگی رحم باید مدنظر قرار گیرد، بخصوص اگر اتساع گردن رحم رخ نداده باشد. به تداخل دارویی با سایر داروها توجه شود. داروهای ضدالتهاب استروئیدی ممکن است با مهار سنتز پروستاگلندین، اثرات لوتئولیتیک را کاهش دهد. تزریق اکسی‌توسین همراه این ترکیب، احتمال دارد باعث افزایش اثر لوتئولیتیک دارو شود. بسته بندی: سایز: ۶۰ ویال ۲۵ سی‌سی.





reprodAction™

سیستورلین® :

گنادورلین دی استات (GnRH)

جهت القاء اوولاسیون



بهبود درصد آبستنی با استفاده‌ی یک دوز



سیستورلین[®]

گنادورلین دی استات (GnRH)
جهت القاء اوولاسیون



سیستورلین، یک نمونه سنتتیک از هورمون پپتیدی آزادکننده گنادورلین (به شکل دی استات - تتراهیدرات) است که می تواند سریعاً باعث شروع روند آزادسازی هورمون های گنادوتروپین (LH و FSH) از سلول های گنادوتروپ در هیپوفیز قدامی گردد.

هورمون های گنادوتروپین طی چند دقیقه بعد از تزریق GnRH، آزاد می شوند و سطح LH ظرف ۲ ساعت بعد از تزریق به حداکثر خود می رسد. اوولاسیون فولیکل های غالب حساس طی ۳۰ ساعت پس از استفاده GnRH رخ می دهد (۱).

سیستورلین در موارد زیر در گاو کاربرد دارد:

۱. درمان سندرم تکرار فحلی (RBS).
۲. درمان کیست های فولیکولار.
۳. درمان فولیکل های بزرگ در صورت عدم تخمک گذاری.
۴. در برنامه های همزمانی.



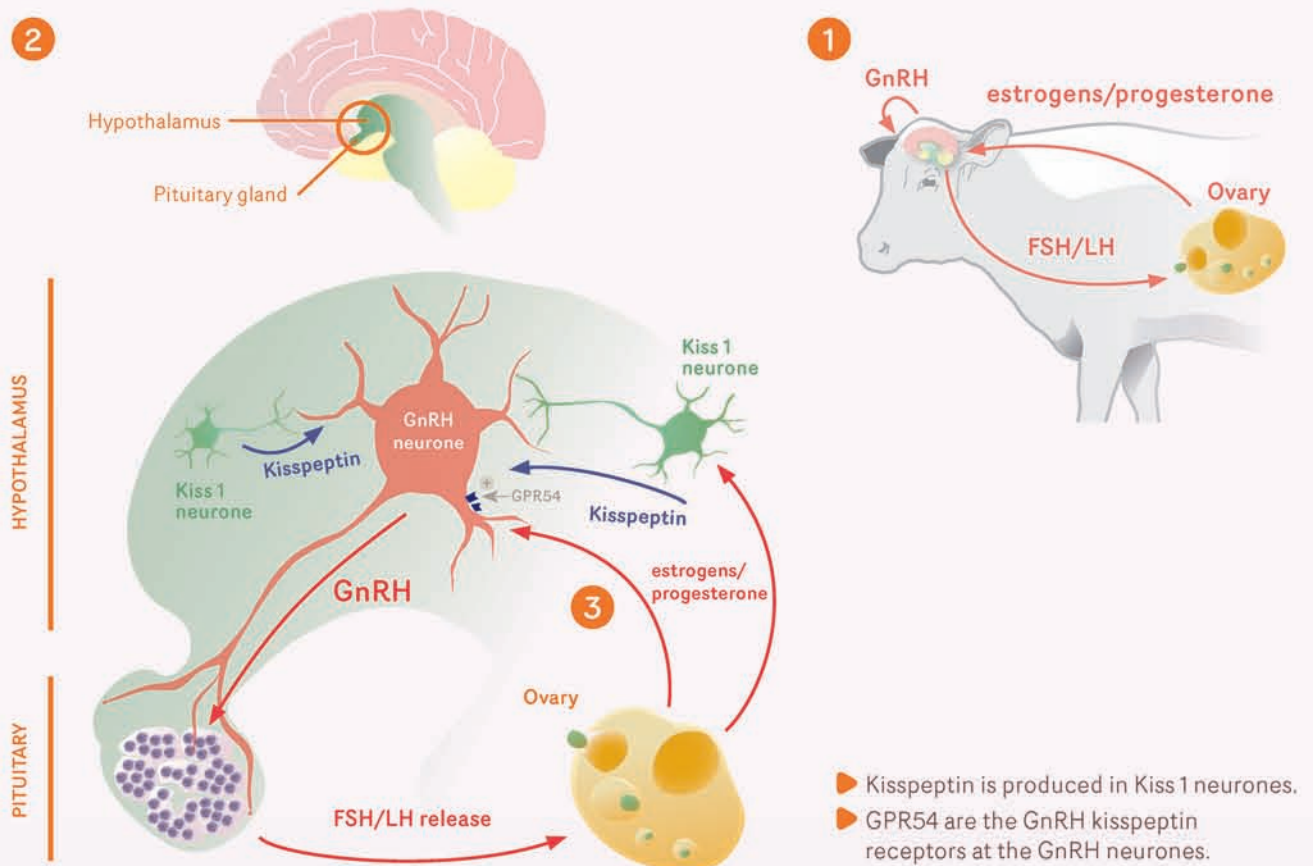
طرز عمل GnRH

GnRH، پپتیدی است کوچک که به وسیله نورون‌های GnRH در هیپوتالاموس تولید و آزاد می‌شود و مشخص شده که نقش اصلی را بر روی عملکرد تولید مثلی گاو و تعداد زیادی از گونه‌های دیگر دارا می‌باشد.

۱) GnRH به سلول‌های گنادوتروپ در هیپوفیز قدامی از طریق سیستم باب مویرگی هیپوتالاموس - هیپوفیز رسیده و به دنبال آن، رهاسازی سریع LH و FSH (۲) که باعث کنترل موج‌های فولیکولی در تخمدان شده را تحریک میکند و پیامد آن تولید استروئیدها به وسیله فولیکل‌ها و جسم زرد می‌باشد.

۲) این استروئیدها (استروژن و پروژسترون) در یک چرخه بازخوردی و به همراه سایر ترکیبات نورواندوکرینی از قبیل kisspeptin (۳ و ۴) وارد عمل شده تا تولید و آزادسازی GnRH را در هیپوتالاموس کنترل کند.

۳) همچنین پروژسترون و استرادیول می‌توانند بر روی میزان kisspeptin آزاد شده در هیپوتالاموس تأثیر گذاشته که خود بر روی شکل آزاد شدن GnRH (در شکل پالس‌ها و یا شکل آزادسازی موج آن) تأثیر می‌گذارد. در ضمن می‌تواند با تغییر تعداد گیرنده‌های GnRH در سطح سلول‌های گنادوتروپ، باعث تغییر حساسیت آن‌ها نسبت به GnRH شود (۵ و ۶).



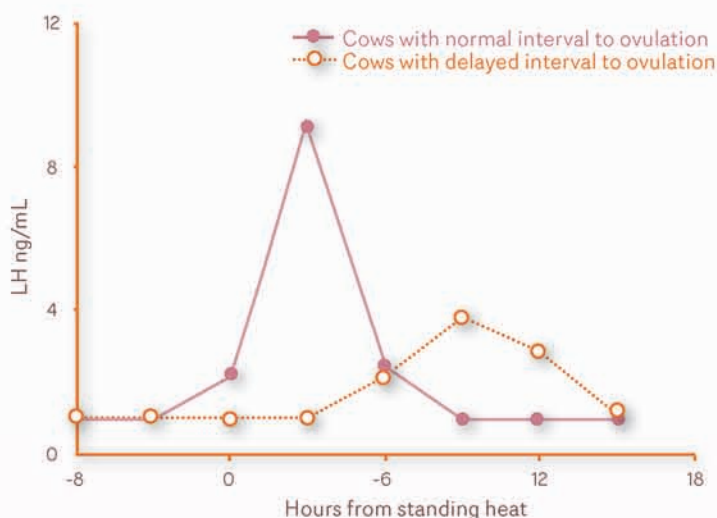
مروری بر فیزیولوژی هورمون‌های تولید مثلی در گاو

میزان پروژسترون و استرادیول در خون می‌تواند بر روی آزادسازی LH حاصل از تحریک GnRH تأثیرگذار باشد. در شرایط حضور میزان پروژسترون بالا، LH آزاد شده دارای پالس‌های کوچکی است تا رشد فولیکلی را حفظ نماید. زمانی‌که به یکباره تحلیل جسم زرد رخ می‌دهد، امواج LH سریعاً افزایش می‌یابد. در نتیجه سلول‌های گرانولوزا فولیکل غالب، استروژن بیشتری را به درون جریان خون تولید و آزاد می‌کند که سبب رفتارهای فحلی و نیز آزادسازی ناگهانی و شدید LH (غلیان LH) شده و حدود ۲۵ ساعت بعد، اوولاسیون فولیکل‌های غالب انجام می‌گردد.

اما این توالی وقایع فیزیولوژیکی حول و حوش زمان اوولاسیون، به طور مشخصی در جمعیت‌های مختلف گاو می‌تواند متفاوت باشد (۷) و گروه‌های تحقیقاتی مختلف تنوع وسیعی را در فاصله زمانی استروس تا اوولاسیون و یا موج LH تا اوولاسیون، گزارش کرده‌اند (۹ و ۷).

در واقع ۲۵٪ گاوها بسیار دیرتر، بعد از مشاهده استروس تخمک‌گذاری می‌کنند (بیش از ۳۵ ساعت). بنابراین اگر تلقیح مصنوعی ۱۲ ساعت بعد از مشاهده استروس انجام شود، شاید درصد باروری این حیوانات به علت محدود بودن مدت بقاء اسپرم، کاهش یابد.

جالب توجه این است که مشخص شده گاوهایی که دارای اوولاسیون با تأخیر می‌باشند، دارای غلیان (سرژ) LH پایین‌تری نزدیک زمان اوولاسیون نیز می‌باشند. بنابراین استراتژی استفاده از GnRH در مراحل شروع رفتارهای استروس می‌تواند بطور موفقیت‌آمیزی از اوولاسیون تأخیری جلوگیری نماید.



► Pattern of the LH surge release in cows having normal or delayed estrus to ovulation intervals.

Adapted from Bloch et al., 2006

انواع مختلف آنالوگ‌های GnRH

انواع مختلف محصولات مشابه GnRH و سایر آنالوگ‌های آن جهت استفاده در گاو در دسترس می‌باشند. قدرت عملکرد GnRH می‌تواند از طریق تغییر شکل آمینواسیدهای آن متفاوت باشد. اگرچه قدرت دارو در محصولات GnRH موجود، شاید متغیر باشد، ولی دوز پیشنهادی بر روی برچسب هر محصول بر اساس تولید و آزادسازی LH کافی جهت القاء اوولاسیون، تنظیم می‌گردد (۱۲ و ۱۱).

بنابراین حتی در گاوهایی با غلظت متفاوت پروژسترون در گردش خون، دوز ۱۰۰ mcg (میکروگرم) گنادورلین، کافی است و معمولاً برای القاء اوولاسیون در گاو حتی در فاز دی‌استروس پیشنهاد می‌شود (۱۳).

قدرت بیشتر دارو، به معنای بهتر بودن نیست؟

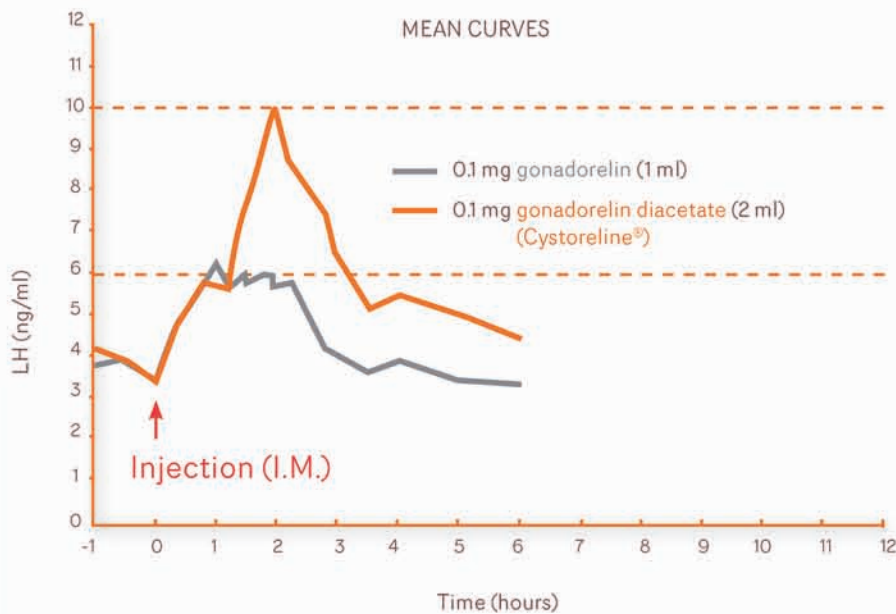
برخلاف تصور مردم، در صورت استفاده از انواع آنالوگ‌های ستنیتیک GnRH با قدرت و میزان بیشتر، باعث کاهش گیرنده‌های GnRH می‌گردند. اتصال پایدار آنالوگ‌های GnRH با قدرت بالا به گیرنده‌هایشان، این گیرنده‌ها را جهت اتصال GnRH بیشتر غیرقابل دسترس کرده و در نتیجه گنادوتروپین آزاد نخواهد شد.

علی‌رغم اثرات متفاوت مولکول‌های GnRH در آزادسازی مقادیر بیشتر LH، اما در عمل نهایتاً باعث ایجاد اوولاسیون می‌شوند و افزایش کیفیت آزادسازی LH در آن اثری ندارد. بنابراین داشتن توان بیشتر دارو، نمی‌تواند تفاوتی را در اوولاسیون ایجاد کند.

Active	Concentration	Dose	Active/Dose	Potency
buserelin	0.004 mg/ml	2.5 ml	0.01 mg	25
gonadorelin diacetate (Cystoreline®)	0.05 mg/ml	2 ml	0.1 mg	2.5
gonadorelin	0.1 mg/ml	2.5 ml	0.25 mg	1

برای بدست آوردن اثر مطلوب، دوز کامل مورد نیاز است!

استفاده از محصولات زیر به میزان کمتر از دوز توصیه شده، ممکن است باعث پیک نامناسب و کم LH جهت ایجاد اوولاسیون شود. نمودار زیر نشاندهنده مقایسه تزریق ۱/۰ mg گنادورلین استات (سیستورلین) و گنادورلین است.



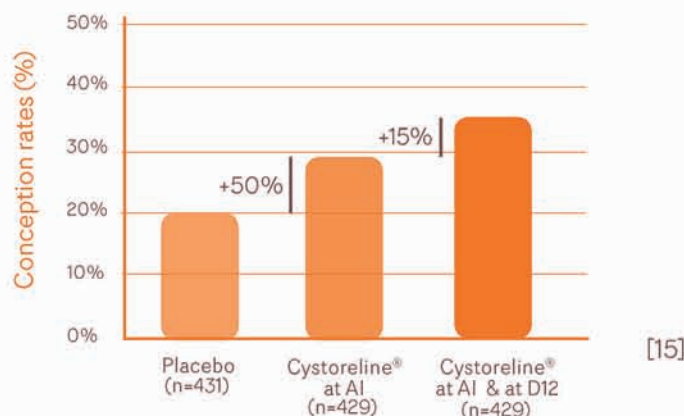
► LH peaks following injection with different gonadorelins [14]

Notice that recommended dose for gonadorelin is 2.5 ml



۱. بهبود اثر دارو تحت شرایط استرس گرمایی!

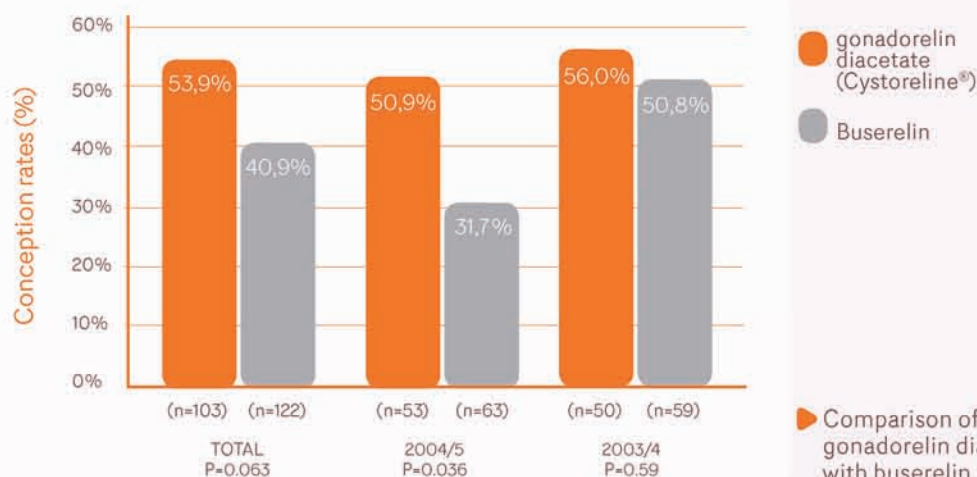
مطالعه‌ای بر روی ۱۲۸۹ رأس گاو شیری تحت شرایط استرس گرمایی، نشان داد که بهبود درصد آبستنی هنگام استفاده از دارو، در حوالی زمان تلقیح مصنوعی و ۱۲ روز بعد از اوولاسیون حاصل شده است.



► Conception rate after Cystoreline® treatment at AI and 12d after AI, at AI only or placebo.

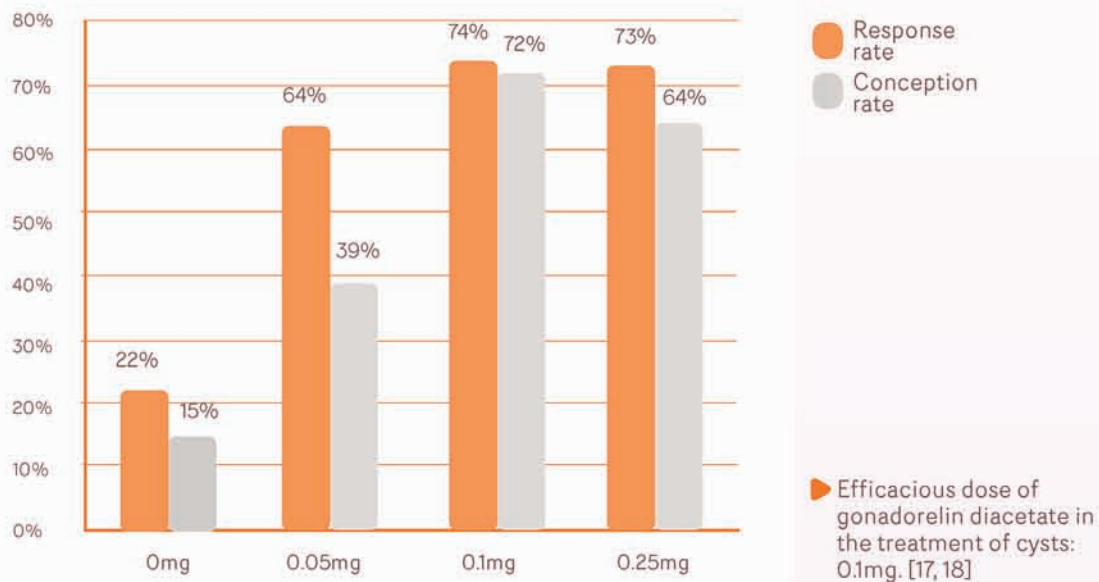
۲. اثر مشابه بر روی میزان آبستنی در تکرار فحلی!

اثر بخشی سیستورلین در باروری بر اساس نتایج مطالعه‌ای که بر روی بیش از ۱۰۰ فارم در شمال فرانسه بین سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۵ انجام شده، به اثبات رسیده است. هیستوگرام زیر مقایسه میزان آبستنی در گاوهای شیری هلهشتاین مبتلا به تکرار فحلی را نشان می‌دهد و بیان کننده نزدیک به معنی‌دار بودن نتایج، به نفع سیستورلین می‌باشد.

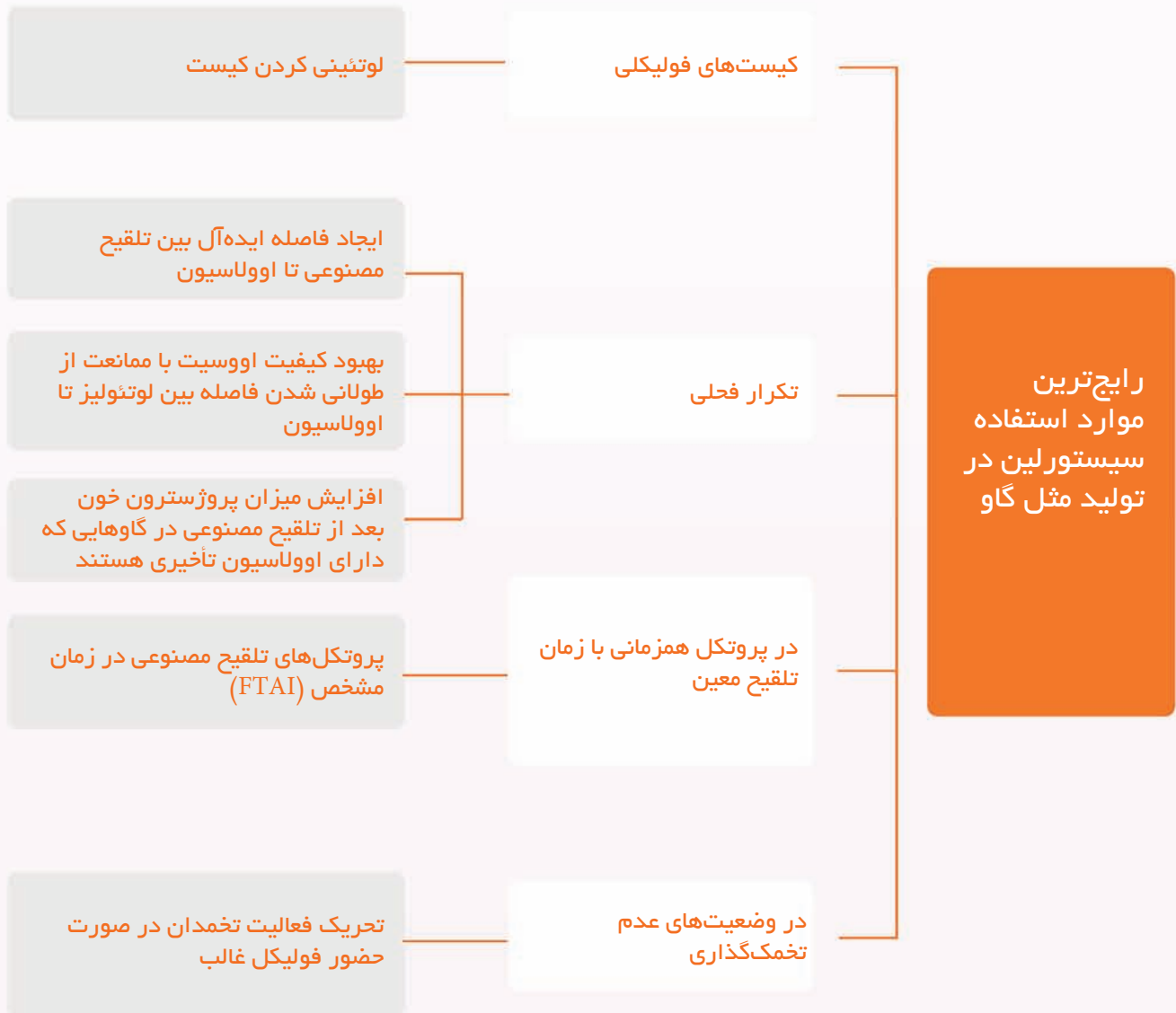


۳. یکبار تجویز در تمام موارد استفاده!

عموماً دو برابر دوز بوسرلین و گنادوتروپین جهت درمان فولیکل‌های کیستیک در مقایسه با مصرف این داروها در القاء اوولاسیون در گاوهای مبتلا به تکرار فحلی توصیه می‌شود. اما نیازی به استفاده از دوز دو برابر گنادورلین استات (سیستورلین) نیست و حتی دوز دو برابر می‌تواند اثر سوء نیز بر میزان آبستنی بگذارد!



موارد استفاده سیستم‌تورلین[®]



سیستورلین®:

گنادورلین دی استات (GnRH)
جهت القاء اوولاسیون



بهبود درصد آبستنی با استفاده‌ی یک دوز

References

1. Kaim, M., et al., Effects of GnRH Administered to Cows at the Onset of Estrus on Timing of Ovulation, Endocrine Responses, and Conception. *Journal of Dairy Science*, 2003. 86(6): p.2012-2021.
2. Clarke, I.J., the GnRH/Gonadotropin axis in the ewe, cow and sow *Domestic Animal Endocrinology*, 1989. 6(1): p. 1-14.
3. Maede, K., -i., et al., Neurobiological mechanisms underlying GnRH pulse generation by the hypothalamus. *Brain Research*, 2010. 1364(0): p. 103-115.
4. Dungan, H.M., D.K. Clifton, and R.A. Steiner, Minireview: kisspeptin neuron as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*, 2006. 147(3): p. 1154-8.
5. Dias, F.C.F., et al., Progesterone concentration, estradiol pretreatment, and dose of gonadotropin-releasing hormone affect gonadotropin-releasing hormone-Mediated luteinizing hormone release in beut haifers. *Domestic Animal Endocrinology*, 2010. 39(3): p. 155-162.
6. Rispoli, L.A. and T.M. Nett, Pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor: Structure, distribution and regulation of expression. *Animal Reproduction Science*, 2005. 88(1-2): p. 57-74.
7. Bloch, A., et al., Endocrine Alterations Associated with Extended Time Interval Between Estrus and Ovulation in High-Yield Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 2006. 89(12): p. 4694-4702.
8. Hernandez-Ceron, J., L. Zarco, and V. Lima-Tamayo, Incidence of delayed ovulation in Holstein heifers and its effects on fertility and early luteal function. *Theriogenology*, 1993. 40(5): p. 1073-1081.
9. Walker, W.L., R.L. Nebel, and M.L. McGilliard, Time of Ovulation Relative to Mounting Activity in Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*, 1996. 79(9): p.1555-1561.
10. Padula, A.M., GnRH analogues – agonists and antagonists. *Animal Reproduction Science*, 2005. 88(1-2): p. 115-126.
11. Palasz, A., et al., Luteinizing hormone release in the cow: The effect of dose of two commercial GnRH Preparations. *Theriogenology*, 1989. 31(1): p. 237.
12. Chenault, J.R., Effect of Fertirelin Acetate or Buserelin on Conception Rate at First or Second Insemination in Lactating Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 1990. 73(3): p. 633-638.
13. Souza, A.H., et al., Comparison of gonadorelin products in lactating dairy cows: Efficacy based on induction of ovulation of an accessory follicle and circulating luteinizing hormone profiles. *Theriogenology* , 2009. 72(2): p. 271-279.

14. Guyonnet, J., The effect of two commercial GnRH products at the same dose on the pituitary LH release in dairy cows. Ceva study, 2000.
15. Lopez-Gatius, F. et al., The effects of GnRH treatment at the time of AI and 12 days later on reproductive performance of high producing dairy cows during the warm season in north-eastern Spain). Theriogenology. 2006. 65:p. 820-830.
16. Deletang, F et al, Strategic use of GnRH to improve the pregnancy rate at 3rd AI in repeat breeding dairy cows, 2006. World Buiatrics Poster.
17. Seguin, B., Et al., Effects of GnRH on cows with ovarian follicular cysts. American Journal of Veterinary Resource, 1976. 37, p: 153-157.
18. Bierschwal, C. et al., Clinical response of dairy cows with ovarian cysts to GnRH. Journal of Dairy Science, 1975. 41(6): p. 1660-1675.

سیستورلین (گنادورلین، محلول تزریقی در گاو). **ترکیبات:** هر سی‌سی شامل ۵۰ µg گنادورلین (دی استات تتراهیدرات)، ۱۵ mg بنزیل الکل. **موارد استفاده:** درمان اوولاسیون تأخیری (تکرار فحلی). گاو یا تلیسه‌ای که دچار تکرار فحلی است، عموماً به دامی اطلاق می‌شود که ۲ تا ۳ مرتبه بدون آبستنی، تلقیح شده باشد، علی‌رغم داشتن سیکل فحلی نرمال و منظم (هر ۱۸ تا ۲۴ روز) و رفتار فحلی نرمال، بدون علائم بالینی غیرطبیعی در دستگاه تولیدمثلی. **موارد عدم مصرف:** ندارد. **عوارض جانبی:** ندارد. در صورت مشاهده هر گونه اثری که در این کاتالوگ ذکر نشده است، دامپزشک خود را مطلع سازید. **گونه هدف:** گاو؛ ماده و تلیسه. **دوز و روش استفاده:** به صورت داخل عضلانی. ۱۰۰ µg گنادورلین (دی استات) در هر حیوان یا معادل ۲ ml برای هر حیوان، یک نوبت تزریق. GnRH در طول استروس تزریق می‌شود. جهت بهبود میزان آبستنی، باید به زمان تزریق و تلقیح دقت کرد: تزریق باید بین ۴ تا ۱۰ ساعت بعد از مشاهده استروس انجام پذیرد. فاصله حداقل ۲ ساعت بین تزریق GnRH و تلقیح مصنوعی پیشنهاد می‌شود. تلقیح مصنوعی باید مطابق با برنامه معمول توصیه شده، انجام پذیرد (۲۴-۱۲ ساعت پس از مشاهده استروس). **دوره پرهیز از مصرف:** گوشت و لاشه: ندارد؛ شیر: ندارد. **موارد احتیاط:** دور از دسترس اطفال نگهداری شود. در دمای بالای ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری نشود. ویال‌ها در صورت خارج نمودن از کارتن، به دور از نور نگهداری شود. پس از تاریخ انقضاء استفاده نگردد. زمان مصرف محتوی ویال پس از اولین استفاده، ۲۸ روز است. **هشدار:** مطالعات آزمایشگاهی در رت و خرگوش، شواهدی از تراژوژنیک و امبریوتوکسیک بودن نشان نداده است. مشاهدات در گاوهای آبستن در اوایل آبستنی نیز شواهدی از اثرات منفی بر روی جنین نشان نداده است. تزریق سهوی به حیوان آبستن، مشکلی ایجاد نمی‌کند. **ناسازگاری با سایر داروها:** نباید با سایر محصولات دارویی دامپزشکی مصرف شود.



PRID DELTA

شکل نوین باروری در گاو



باروری ایده آل جهت نیل به تولید مثلی سودآور

جهشی بزرگ در باروری



PRID DELTA

تولید شده در شرکت CEVA توسط کارشناسان برجسته تولید مثل اروپا
PRID DELTA، آسان‌ترین و راحت‌ترین
راه جهت رسیدن به باروری ایده آل در گاو

طراحی شده توسط متخصصین واحد تحقیق و توسعه CEVA همراه با اثربخشی مطلوب و با در نظر گرفتن آسایش حیوان. PRID DELTA وسیله‌ای بسیار مؤثر در باروری است و از پلی اتیلن فشرده و اتیل وینیل استات (EVA)، جهت تسریع و آزدسازی سریع و پایدار پروژسترون ساخته شده است. زمانیکه PRID DELTA در واژن قرار می‌گیرد، ۱/۵۵ گرم پروژسترون طبیعی را به طور کنترل شده، به راحتی آزاد نموده و دارای نتیجه‌ای ایده آل است.



طراحی شکلی جدید و منحصر به فرد

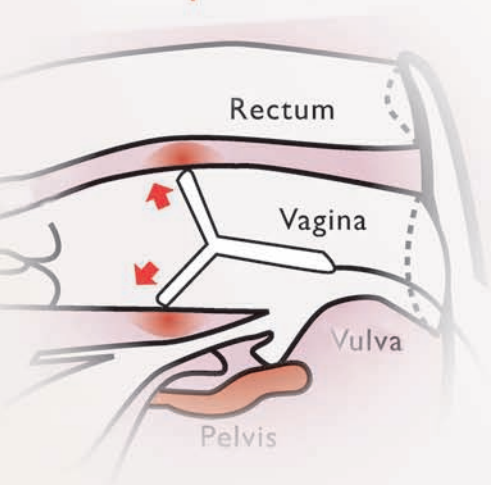
PRID DELTA با این هدف ساخته شده است که در عین دارا بودن کارایی PRID ماریچ، ماندگاری و پذیرش آن توسط حیوان بهتر و استفاده از آن آسان‌تر باشد.

شکل مثلی PRID DELTA به طور یکنواخت بر روی مجرای تولیدمثلی فشار را پخش می‌کند و با قرارگرفتن کامل بر روی دیواره‌های داخلی واژن، حداکثر سطح تماس و راحتی حیوان را فراهم می‌سازد.

کاربرد راحت‌تر آن در گاو

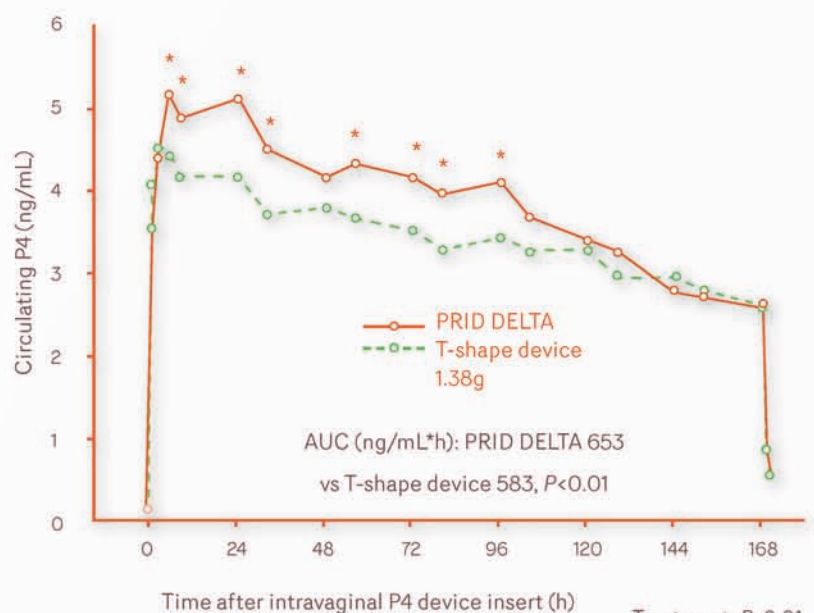
آزادسازی کنترل شده پروژسترون

T-shape devices



افزایش زمان آزادسازی پروژسترون توسط این محصول

ویژگی سطح تماس PRID DELTA، نقش کلیدی مهمی را بر عهده دارد زیرا تماس کامل و تبادل مناسب را با محیط واژن تضمین می‌کند. سطح تماس PRID DELTA، ۱۵۵ سانتی‌متر مربع می‌باشد، در حالیکه وسیله T شکلی مانند CIDR ۱۲۰ سانتی‌متر سطح تماس دارد.



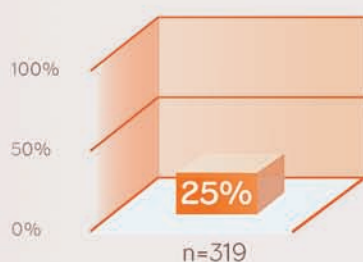
Treatment: $P < 0.01$
Time: $P < 0.01$
Treat*Time: $P < 0.36$



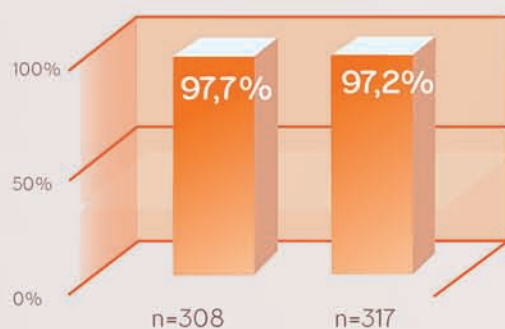
آسایش حیوان همراه با حداکثر میزان ماندگاری در واژن

PRID DELTA حداقل واکنش‌های موضعی و
حداکثر ماندگاری در واژن را دارا است.

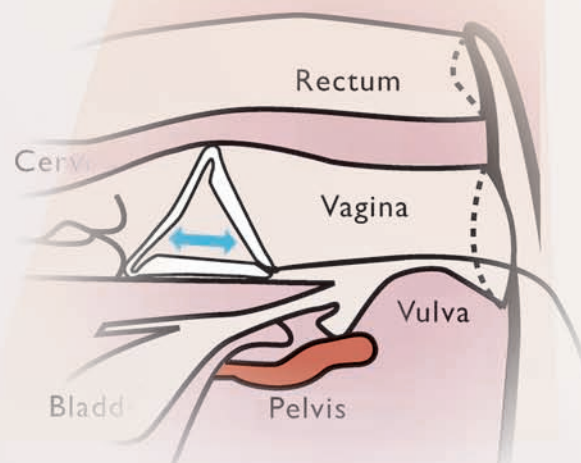
Local reactions at day 7



Retention rate



PRID DELTA

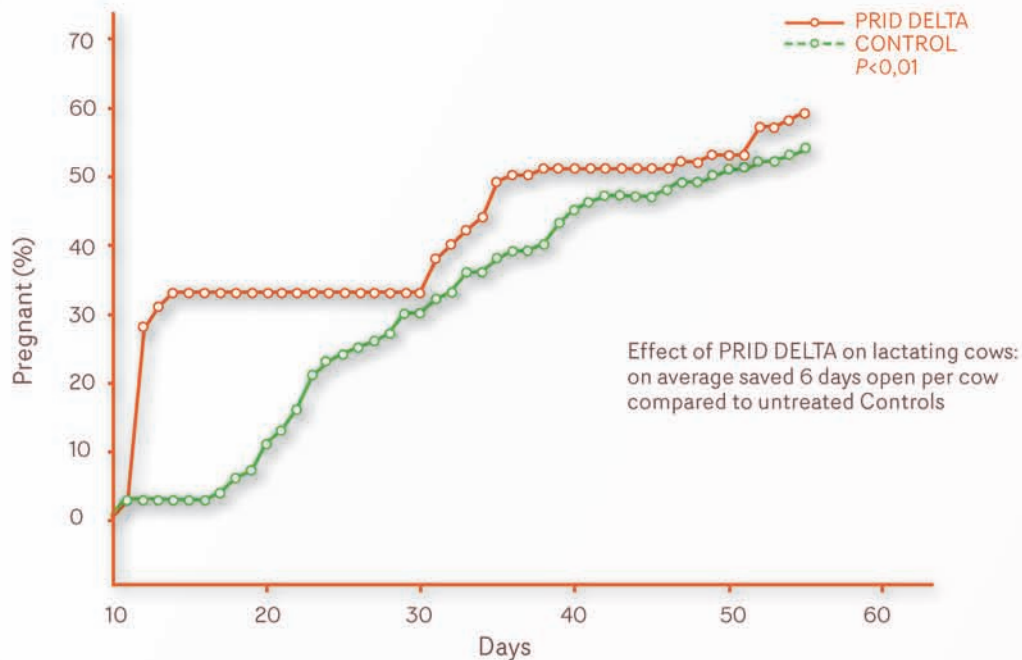


PRID DELTA قرار داده شده در واژن،
فشار را بر یک سطح از دیواره واژن اعمال
می‌کند، در حالی که CIDR، مستقیم در واژن
قرار گرفته و با انتهای شاخه‌های خود به واژن
فشار وارد می‌آورد.

PRID DELTA ، باروری ایده آل جهت نیل به تولید مثلی سودآور

PRID DELTA به گاوهای سیکلیک و غیر سیکلیک و تلیسه‌ها کمک می‌کند تا زودتر آبستن شوند.

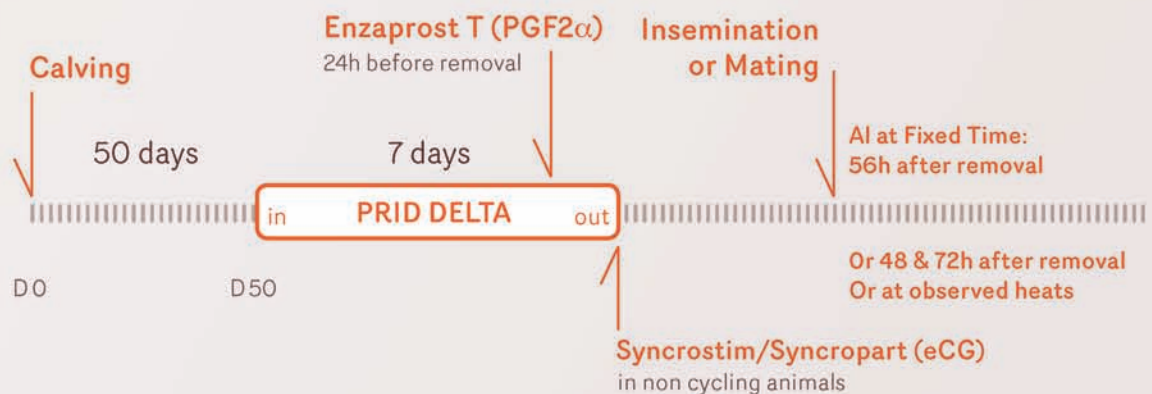
نمودار زیر نشان دهنده زودتر آبستن شدن گاوهای شیری پس از استفاده از مدیریت تولیدمثلی بر پایه همزمانی فحلی با استفاده از PRID DELTA در مقایسه با گاوهای تلقیح شده پس از استروس طبیعی می‌باشد. استفاده از PRID DELTA باعث ۶ روز کاهش در روزهای باز (Days Open) و آبستنی زودتر در مقایسه با گروه کنترل (بدون استفاده از PRID DELTA) می‌گردد.



PRID DELTA می‌تواند جهت کنترل سیکل استروس در تمامی نژادهای گاو و نیز تمامی دسته‌ها شامل گاوهای بالغ و تلیسه‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

گاوه‌های شیری	گاوه‌های گوشتی	تلیسه‌های (گوشتی و شیری)	اثرات مثبت پروژسترون
افزایش پالس‌های LH، تحریک رشد فولیکل و آماده کردن رحم جهت آبستنی در حیوانات غیرسیکلیک افزایش میزان اوولاسیون هنگامیکه همراه با پروستاگلندین باشد، باعث کنترل دقیق فاز لوتئال می‌گردد. استفاده از eCG* باعث بهبود اوولاسیون و در نتیجه آبستنی می‌گردد. در صورتیکه از eCG استفاده شود دیگر نیازی به جدا نمودن گوساله نیست استفاده از eCG بنظر می‌رسد باعث بهبود نتیجه آبستنی در گاوهای فاقد تخمک‌گذاری و گاوهایی با وضعیت بدنی پایین‌تر می‌شود. درمان با پروژسترون بنظر باعث کاهش رخداد سیکل‌های کوتاه غیرطبیعی بعد از اوولاسیون خواهد گشت. *گنادوتروپین کوریونیک تک سمیان، قبلاً به عنوان PMSG شناخته می‌شد.			

پروتوکل استاندارد



PRID DELTA ، باروری ایده‌آل جهت نیل به تولید مثلی سودآور

بهبود تولید مثل گاوها، سودآوری گله را تضمین می‌کند

– با افزایش میزان آبستنی (PREGNANCY RATE)

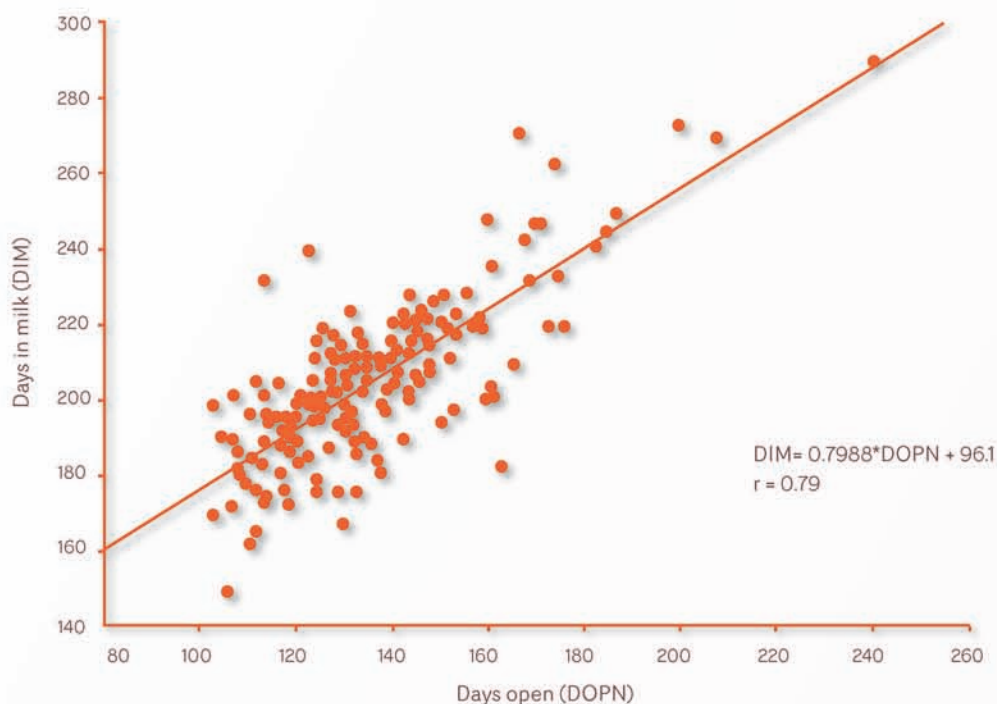
هر ۱٪ افزایش میزان آبستنی، حدود ۲۰€ ارزش افزوده اقتصادی دارد!

منبع: انجمن تولیدمثلی گاوهای شیری (DCRC) و برنامه دانشگاه ویسکانسین – ReproMoney.*

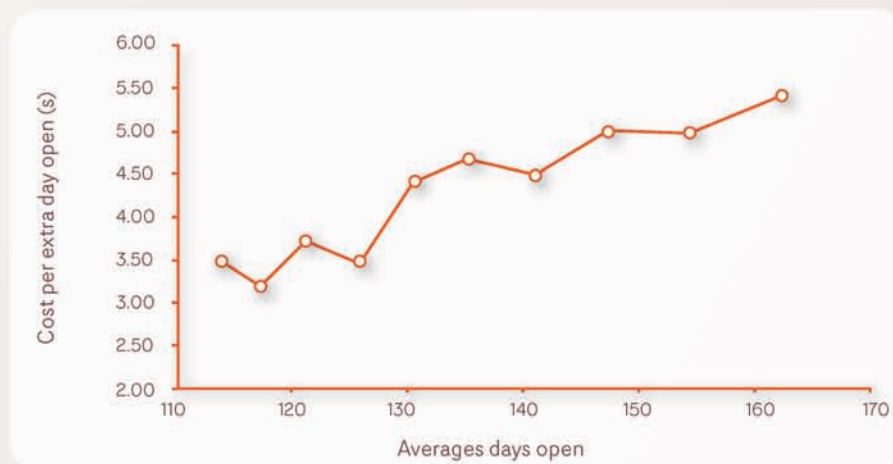
– به وسیله کاهش میزان روزهای باز (فاصله بین زایمان تا آبستنی)

گله‌های شیری با میانگین روزهای باز کوتاه‌تر (فاصله بین زایمان تا آبستنی)، دارای میانگین روزهای شیردهی پایین‌تر می‌باشند (در نمودار زیر نشان داده شده است، Souza و همکاران، اطلاعات آن در سال ۲۰۱۲ به چاپ رسیده است) اما دارای میانگین تولید شیر بیشتر می‌باشند، بعلاوه دارای تلیسه‌های جایگزین بیشتر و پیشرفت ژنتیکی سریع‌تری هستند.

داده‌ها گردآوری شده از ۲۰۰ گله شیری پرتولید (هر نقطه نشاندهنده یک گله با حداقل ۵۰ گاو شیرده می‌باشد).



پیش‌بینی فاصله بین زایمان تا آبستنی برای تولیدکنندگان شیر بسیار حائز اهمیت و سود آور است و ارزش هر روز باز (day open) تقریباً € ۵-۲ می‌باشد. نمودارهای زیر نشان‌دهنده اهمیت مدیریت صحیح روزهای باز در یک گاو شیری است.



-با سریع‌تر آبستن نمودن گاو

در گله‌های گوشتی، گاوهای بیشتری در شروع فصل تولیدمثلی آبستن خواهند شد و در نتیجه گاوهای بیشتری در هر سال زایمان خواهند کرد و میانگین فاصله زایمان تا شروع فصل تولید مثلی بیشتر خواهد شد. بطور کلی ران‌دمان تولیدمثلی گله افزایش می‌یابد و گاوهای کمتری به علت اختلالات تولید مثلی حذف شده و هر سال گوساله بیشتری به گله اضافه خواهد شد.

-با کمک به آبستن شدن تلیسه‌ها

تلیسه‌هایی که در سن بالا زایمان می‌کنند یا دارای امتیاز بدنی بالا (دارای افزایش وزن) هستند، مطمئناً مشکلات متابولیسمی بیشتر هم دارند، این تلیسه‌ها تولید شیر و باروری پس از زایمان پایین‌تر خواهند داشت (Ettema and Santos et al 2004). با استفاده از PRID DELTA این تلیسه‌ها زودتر آبستن خواهند شد.

PRID DELTA ، باروری ایده آل جهت نیل به تولید مثلی سودآور

منافع کلیدی:

همزمانی استروس و اوولاسیون در گاوهای سیکلیک

همزمانی استروس تلیسه‌ها و گاوها، رسیدن به حداکثر اهداف تولید درگله را به دنبال خواهد داشت.

همزمانی استروس گروهی تلیسه‌ها و گاوها همراه با تلقیح مصنوعی، بهبود نتایج فصل تولیدمثلی سال بعد را در پی خواهد داشت.

تلقیح بدون مشاهده استروس می‌تواند مشکلات ناشی از فحلیابی ضعیف و فحلی‌های خاموش را برطرف نماید.

درمان گاوهایی که دارای استروس‌های منظم بوده ولی متعاقب تلقیح‌های مکرر، آبستن نشده‌اند (Repeat Breeding).

همزمانی دقیق گاو دهنده و گیرنده در برنامه‌های انتقال جنین و باروری آزمایشگاهی (IVF).

همزمانی باعث بهبود فاصله بین تلقیح تا اوولاسیون در مقایسه با تلقیح متعاقب استروس طبیعی می‌شود.





القاء و همزمانی استروس در گاوهای غیرسیکلیک

به صورت مؤثر باعث فعالیت مجدد سیکل تخمدانی در گاوهای شیری مبتلا به اشکال مختلف آنستروس می شود (حضور فولیکل‌های کوچک، فولیکل‌های بزرگ، مشکلات عدم تخمک‌گذاری متداول در گاوهایی پرتولید که خاص گله‌های مدرن است و کیست‌های فولیکولار).

شروع فعالیت تخمدانی سیکلیک در موارد آنستروس ناشی از شیر دادن به گوساله (suckling anoestrus)، که شاید تا ۸۰٪ در برخی از گله‌های گاو گوشتی مشاهده می‌گردد.

مشکلات سیکل‌های کوتاه غیرطبیعی را در گله‌های شیری و گوشتی کاهش می‌دهد.

کاهش فاصله زایمان تا آبستنی جهت تولید حداکثر شیر در گله‌های شیری (میانگین روزهای شیردهی پایین‌تر) و تنظیم فصل تولیدمثل در گله‌های گوشتی (گاوهای شیری قبل از اواسط فصل تولیدمثلی، آبستن می‌شوند).

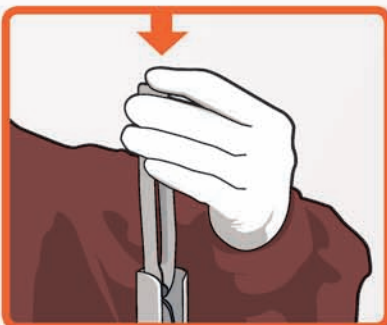
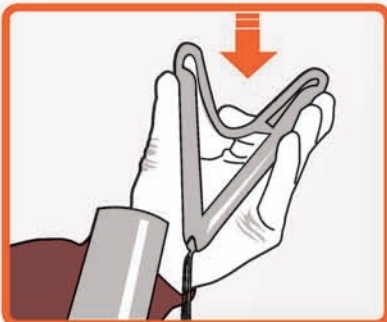


طریقه استفاده از PRID DELTA

توصیه می شود از هر PRID DELTA یکبار استفاده شود و به وسیله یک اپلیکاتور مخصوص جاگذاری گردد که باید اپلیکاتور قبل و بعد از استفاده بطور کامل تمیز و ضدعفونی گردد.

قراردادن اپلیکاتور:

استفاده از دستکش لاتکس در طول زمان قراردادن وسیله پروژسترونی (PRID DELTA) لازم است.



- PRID DELTA را فقط یکبار قبل از وارد کردن در اپلیکاتور خم نموده و از قرارگرفتن نوار PRID DELTA به درستی در شکاف اپلیکاتور مطمئن شوید.
- انتهای (رأس) اپلیکاتور به کمی لوبریکنت مامایی آغشته شود.
- ناحیه پشت (پرینه) حیوان، قبل از واردکردن با احتیاط اپلیکاتور به داخل واژن، تمیز شود.
- به محض رسیدن اپلیکاتور به انتهای واژن، به آرامی دسته اپلیکاتور فشار داده شده تا PRID DELTA به داخل واژن آزاد شود.
- با احتیاط اپلیکاتور خارج شده و از قرارگرفتن نوار بیرون از لبه های فرج مطمئن شوید.
- در صورت لزوم نوار PRID DELTA با توجه به اندازه و سایز حیوان کوتاه شود.

خارج کردن وسیله از واژن:

– PRID DELTA را با احتیاط به وسیله کشیدن نوار آن خارج کنید.

دوره پرهیز از مصرف:

- گوشت و لاشه: ندارد.
- شیر: ندارد.

در طی درمان، گوشت، احشاء و شیر می تواند جهت مصرف انسان استفاده شود.

PRID DELTA

باروری ایده آل جهت نیل به تولید مثلی سودآور

راحت، ایمن و با آزادسازی کنترل شده
پروژسترون

جهت همزمانی استروس و تلقیح
در زمان معین

مؤثر در گاوهای بالغ سیکلیک، غیر سیکلیک
و تلیسه‌ها



References

1. De Vries, A. (2004). Economics of delayed replacement when cow performance is seasonal. *Journal of Dairy Science* 87, 2947-2958.
2. De Vries, A. (2006). Determinants of the cost of days open in dairy cattle. *Proceedings of the 11th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics*, 2006. Available at www.sciquest.org.nz
3. Ettema, J.F., and J.E.P. Santos. 2004. Impact of age at calving on lactation, reproduction, healthy and income in first-parity Holsteins on commercial farms. *J. Dairy Sci.* 87:2730-2742.
4. The dollar value of a pregnancy. He Dollar Signs behind Reproduction. Putting a price on Reproductive losses. All available at:
5. <https://www.dcrcouncil.org/resources/newsletter-articles/economics.aspx>
6. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. M.C. Wiltbank, A. Gümen, R. Sartori. *Theriogenology* 2002; 57:21-52.
7. An Alteration in the Hypothalamic Action of Estradiol Due to Lack of progesterone Exposure Can Cause Follicular Cysts in Cattle. A. Gümen, M.C. Wiltbank. *Biol Reprod* 2002; 66:1689-1695.
8. Length of progesterone exposure needed to resolve large follicle anovular condition in dairy cows. A. Gümen, M.C. Eiltbank. *Theriogenology* 2005; 63:202-218.
9. Improving fertility to timed artificial insemination by manipulation of circulating progesterone concentrations in lactating dairy cattle. M.C. Wiltbank, A.H. Souza, P.D. Carvalho, R.W. Bender, A.B. Nascimento. *Reprod. Fertil. Dev.* 24:238-243.
10. Andersen, K. J. D. G. LeFever, J. S. Brinks, and K. G. Odde. 1991. The use of reproductive tract scoring in beef heifers. *Agri-Practice* 12:4.
11. De Vries, A. *Proceedings of the 11th international Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics*, 2006. Available at www.sciquest.org.nz



reprodAction™

Reproductive management in Action

► Ask your Ceva representative for ReprodAction advice

PRID DELTA، ۱/۵۵ گرمی، جهت مصرف داخل واژنی در گاوها. **ترکیبات:** پروژسترون ۱/۵۵ گرم در هر وسیله پریددلتا. **موارد استفاده:** جهت کنترل سیکل فحلی در گاوها و تلیسه‌ها شامل: همزمانی فحلی در گاوهای سیکلیک که به همراه پروستاگلاندین (PGF α) استفاده می‌شود. القاء و همزمانی فحلی در گاوهای غیرسیکلیک که به همراه پروستاگلاندین و eCG (PMSG) استفاده می‌شود. **موارد عدم مصرف:** در تلیسه نابالغ (از نظر جنسی) استفاده نشود. در حیوانات آبستن استفاده نگردد (به بخش استفاده در دوران آبستنی و شیرواری مراجعه شود). **عوارض جانبی:** در طی دوره ۷ روزه درمان شاید باعث یک واکنش موضعی خفیف شود (همانند التهاب دیواره واژن). در مطالعه بالینی انجام شده بر روی ۳۱۹ گاو و تلیسه، مشاهده شد که ۲۵٪ حیوانات در هنگام خروج وسیله پریددلتا دارای ترشحات طنابی شکل یا ابری (کدر) واژن می‌باشند. این واکنش موضعی که در زمان خارج کردن وسیله پریددلتا و قبل از تلقیح مشاهده می‌شود، سریعاً و بدون هیچ درمانی برطرف شده و اثری در باروری در زمان تلقیح و میزان آبستنی ندارد. در صورت مشاهده هرگونه اثری که در این کاتالوگ ذکر نشده است، دامپزشک خود را مطلع سازید. **دوز و روش استفاده:** به صورت داخل واژنی، ۱/۵۵ گرم پروژسترون برای هر دام به مدت ۷ روز. با استفاده از یک اپلیکاتور، وسیله پریددلتا در داخل واژن قرار داده می‌شود. پریددلتای داخل واژنی باید به مدت ۷ روز در واژن قرار داشته شود. در گاوهای سیکلیک، همراه با پروستاگلاندین استفاده می‌شود، ۲۴ ساعت قبل از برداشت پریددلتا، تزریق پروستاگلاندین انجام شود. در گاوهای غیرسیکلیک، یک تزریق پروستاگلاندین باید ۲۴ ساعت قبل از خارج کردن و یک تزریق eCG در زمان خارج کردن پریددلتا صورت بگیرد. هر پریددلتا فقط برای یکبار استفاده توصیه می‌شود. دوره پرهیز از مصرف: گوشت و لاشه: ندارد. شیر: ندارد. در طی درمان، گوشت، لاشه و شیر می‌تواند جهت مصرف انسانی مورد استفاده قرار گیرد.

