مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (39) العدد (3) 2017
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (39) No. (3) 2017

Postoperative analgesia and adverse effects of low doses of intrathecal neostigmine in orthopedic surgery

Dr.Taysir Ibrahim*
Dr. Maysaa Barakat **
Reham Mahfood ***

(Received 20 / 4 / 2017. Accepted 15 / 6 / 2017)

□ ABSTRACT □

Study Objective: Studying the effects of intrathecal neostigmine for postoperative analgesia.

Setting: This study was carried out in the department of anesthesia and reanimation at Tishreen University Hospital, Lattakia, Syria during 2015-2016.

Patients: The study included 75 patients classified ASA I and II, and were scheduled for orthopedic surgery under spinal anesthesia.

Interventions: Patients were randomly divided into 3 groups (25 in each group):

Patients of group (A) received 15 mg bupivacaine 0.5% (3ml) + 25 μg fentanyl (½ml)

Patients of group (B) received 15 mg bupivacaine 0.5% (3ml) + 25 μg neostigmine (½ml)

Patients of group (C) received 15 mg bupivacaine 0.5% (3ml) + 50 μg neostigmine (½ml)

Duration of motor block, pain relief duration of each group, side effects, Blood pressure, heart rate and O2 saturation, were recorded.

Results: Motor block and analgesia duration were greatly prolonged in group C. There was a dose dependent increase in the severity of nausea and vomiting.

Conclusion: 50 μg of intrathecal neostigmine with bupivacaine cause a prolonged analgesia duration with increase in the severity of nausea and vomiting.

Keywords: Neostigmine, Bupivacaine, Spinal Anesthesia.

* **Assistant Professor, Department of Anesthesia and Reanimation, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

** **Assistant Professor, Department of Anesthesia and Reanimation, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

*** **Postgraduate student, Department of Anesthesia and Reanimation, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (39) العدد (3) 2017
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (39) No. (3) 2017

التسكين بعد العمل الجراحي والآثار الجانبية لجرعات منخفضة من النيوستغمين داخل القراب في عمليات الجراحة العظمية

الدكتور تيسير ابراهيم*
الدكتورة ميساء بركات**
رهام محفوض***

(تاريخ الإيداع 20 / 4 / 2017. قُبِل للنشر في 15 / 6 /2017)

□ ملخّص □

هدف الدراسة: دراسة تأثير النيوستغمين داخل القراب على التسكين بعد العمل الجراحي.

مكان الدراسة: أجريت هذه الدراسة في قسم التخدير والإنعاش في مشفى تشرين الجامعي – اللاذقية – سوريا خلال عامي 2015 – 2016.

عينة البحث: شملت الدراسة 75 مريضا من المرضى المرشحين لإجراء جراحة عظمية تحت التخدير الشوكي، وكان جميع المرضى ينتمون إلى الصنف I و II حسب تصنيف ASA .

طريقة ومواد البحث: تم توزيع المرضى عشوائياً إلى 3 مجموعات (25 في كل مجموعة):

عند مرضى المجموعة (A) تم حقن 3 مل بوبيفاكائين 0.5% (15ملغ) + 25 مكغ فنتانيل (½مل)

عند مرضى المجموعة (B) تم حقن 3 مل بوبيفاكائين 0.5% (15ملغ) + 25 مكغ نيوستغمين (½مل)

عند مرضى المجموعة (C) تم حقن 3 مل بوبيفاكائين 0.5% (15ملغ) + 50 مكغ نيوستغمين (½مل)

تم تسجيل مدة الحصار الحركي وفترة التسكين الخاصة بكل مجموعة، الآثار الجانبية، ضغط الدم، معدل النبض والإشباع الأوكسجيني.

نتائج الدراسة: مدة الحصار الحركي وفترة التسكين كانت أطول بشكل كبير لدى مرضى المجموعة الثالثة، وسجلت زيادة مرتبطة بالجرعة في شدة الغثيان والإقياء.

الخلاصة: النيوستغمين داخل القراب بجرعة 50 مكغ مع البوبيفاكائين يسبب إطالة مدة التسكين مع زيادة في شدة الغثيان والإقياء بشكل متناسب طردا مع الجرعة.

الكلمات المفتاحية: نيوستغمين– بوبيفاكائين– تخدير شوكي.

* **مدرس – قسم التخدير والإنعاش – كلية الطب البشري – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.**

** **مدرس – قسم التخدير والإنعاش – كلية الطب البشري – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.**

*** **طالبة دراسات عليا (ماجستير) – قسم التخدير والإنعاش – كلية الطب البشري – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.**

مقدمة:

انشغل الأطباء في قسم التخدير والعناية المركزة منذ عقود طويلة بالألم والبحث في آليات حدوثه وانتقاله وبالتالي البحث عن طرق لتسكينه على كافة المستويات سواء بالتأثير على المراكز العصبية أو بإجراء الحصارات المختلفة على السبل الناقلة له.

إن أهم ما كان يواجه الأطباء من مشاكل هو الآثار الجانبية لهذه المسكنات عند استخدامها سواء بالحقن الوريدي أو العضلي أو عند مشاركتها مع المخدرات الموضعية للتخدير الشوكي أو حول الجافية والتي قد تكون مهددة للحياة أحياناً.

إن إطالة زمن التخدير والتسكين الشوكي وحول الجافية كان هدفاً لأطباء التخدير في كافة أنحاء العالم ومن أجل ذلك استخدمت إضافات أو مشاركات عديدة مع المخدرات الموضعية ابتداءً بإضافة محاليل كبيرة الوزن الجزيئي (الدكستران) أو الأدرينالين بغية تأخير امتصاص المخدر الموضعي إلى الدوران العام، وصولاً إلى مشاركة المورفينات والتي كانت لها نتائج كارثية في البداية (عندما استخدمت جرعات كبيرة منها) والتي أصبحت تستخدم حالياً بجرعات آمنة بشكل عام .

وعلى الرغم من ذلك بقيت مشكلة الآثار الجانبية للمورفينات الشوكية قائمة حتى يومنا هذا، وما زال البحث مستمراً عن مشاركات أخرى تحقق أطول أمد للتسكين بأقل قدر ممكن من الآثار الجانبية.

وفي هذا السياق هناك العديد من الدراسات التي استخدمت الكيتامين – المغنزيوم – الترامادول – الكلونيدين – النيوستغمين. [1]

من هذا المنطلق تم اختيار النيوستغمين كمشاركة دوائية مع المخدرات الموضعية للتخدير الشوكي لدراسة إمكانية تأمين التسكين لفترة أطول بعد العمل الجراحي بأقل قدر ممكن من الآثار الجانبية.

استخدام النيوستغمين في التخدير الشوكي

خلال العقدين الماضيين أجريت العديد من الدراسات والأبحاث التي استخدمت النيوستغمين بالمشاركة مع المخدرات الموضعية في التخدير الشوكي ، حيث وصلت الجرعات المستخدمة ل 750 مكغ ولكن ترافق ذلك مع حدوث آثار جانبية خطيرة مثل بطء القلب ، الهياج ، التعرق ، الغثيان و الإقياء .

ونتيجة لذلك تم استخدام جرعات منخفضة في الدراسات الحديثة أقل بكثير من الجرعات التي استخدمت في الدراسات الأولى . تتراوح الجرعات المستخدمة في الوقت الحالي بين (5–150مكغ) حيث تبين أن هذه الجرعات آمنة، وتطيل أمد الحصار الحركي ، وتعطي تسكين طويل الأمد نسبيا بعد العمل الجراحي قد يصل إلى 24 ساعة ، مع بعض الآثار الجانبية المرتبطة بالجرعة. [2]

التأثير المسكن للنيوستغمين الشوكي يتم من خلال تثبيط تدرك الناقل العصبي الأستيل كولين في النخاع الشوكي، عن طريق الارتباط بخميرة أستيل كولين استيراز برباط عكوس (هذه الخميرة هي المسؤولة عن حلمهة الأستيل كولين) .

الأستيل كولين من أهم النواقل العصبية التي تبين أن لها دور مثبط لحس الألم من خلال التأثير المباشر على مستقبلاته الموسكارينية (M1,M3) الشوكية والمستقبلات النيكوتينية. [3]

من الآثار الجانبية للنيوستغمين في التخدير الشوكي : الغثيان، الإقياء، السلس البرازي ، الإلعاب ، بطء القلب عند حقنه بجرعات عالية تزيد عن 200 مكغ و التعرق .[4][5]

أهمية البحث وأهدافه :

تأتي هذه الدراسة في إطار البحث المستمر عن أفضل المشاركات الدوائية مع المخدرات الموضعية في التخدير الشوكي التي تحقق لنا التسكين المنشود مع أقل قدر ممكن من الآثار الجانبية.

طرائق البحث ومواده:

بعد الحصول على الموافقة الخطية من المرضى، تضمنت الدراسة 75 مريض تم اختيارهم بشكل عشوائي، ينتمون إلى ASA I–II من كلا الجنسين ويحضرون لإجراء عمليات عظمية على الأطراف السفلية تحت التخدير القطني وتم استثناء الحالات التالية:

- المرضى الذين لديهم مضاد استطباب للتخدير القطني
- المرضى الذين لديهم مضاد استطباب لاستخدام النيوستغمين
- المرضى البدينين > 100 كغ

تم تقسيم المرضى بشكل عشوائي إلى ثلاث مجموعات وكل مجموعة تتضمن 25 مريض:

المجموعة A:ستعطى 15 ملغ بوبيفاكائين 0.5% (3مل) + 25مكغ فنتانيل (½مل)

المجموعة B:ستعطى 15 ملغ بوبيفاكائين 0.5% (3مل) + 25مكغ نيوستغمين (½مل)

المجموعة C:ستعطى 15 ملغ بوبيفاكائين0.5% (3مل) + 50مكغ نيوستغمين (½مل)

تمت زيارة جميع المرضى قبل العمل الجراحي وشرح لهم عن التخدير القطني وفوائده وتم فحصهم جميعاً.

–طلب من المرضى جميعاً فترة صيام 8 ساعات قبل العمل الجراحي.

–عند وصولهم إلى غرفة العمليات تم تسريب ½ ل من المحلول الملحي.

–تم تسجيل كل من الضغط – النبض – معدل التنفس – الإشباع الأكسجينيSaO2.

–تم إجراء البزل بوضعية الجلوس لكل المرضى باستخدام إبرة بزل 25G في المسافة L3–L4 أو المسافة L4–L5.

–تم حقن المواد المخدرة بعد التأكد من التدفق الحر للسائل الدماغي الشوكي (وفقاً للمجموعة).

–تلقى المرضى 2 ل أوكسجين بواسطة نظارة أنفية.

–تم تركيب قثطرة بولية لجميع المرضى.

–تم تقييم مستوى الحصار الحسي بواسطة الوخز بالدبوس.

–تم تقييم الحصار الحركي بواسطة مقياس Bromage:

III– عدم القدرة على تحريك الساق أو القدمين

II– قادر على تحريك القدم فقط

I– قادر على ثني الركبتين والانحناء الكامل من القدم

O– قادر على ثني كامل الركبة والقدمين وقادر على رفع الساق

–تم تأمين الاستقرار الهيموديناميكي أثناء العملية بالمراقبة المستمرة والتدخل (بإعطاء السوائل أو الافدرين) عند الحاجة.

المتغيرات التي تمت مراقبتها عند المرضى:

- ✓ معدل ضربات القلب بشكل مستمر طيلة العمل الجراحي وبشكل متقطع بعده.
- ✓ تخطيط القلب بشكل مستمر طيلة العمل الجراحي.
- ✓ الإشباع الأوكسجيني طيلة فترة العمل الجراحي وبشكل متقطع بعده.
- ✓ الضغط الشرياني كل دقيقة بعد الحقن حتى استقراره ثم كل 5 دقائق أثناء العمل الجراحي، ثم بشكل متقطع بعده.

المواد المستخدمة في البحث:

- ✓ أمبولات بوبيفاكائين 0.5%: Bupiva 0.5% ampoules 10ml M&G PHARMA
- ✓ أمبولات نيوستغمين 2.5 مغ : INTESTIGMIN–2.5mg 5ml ELSaad Pharma
- ✓ أمبولات فنتانيل 0.1 مغ : TALGESIL INJECTION 0.1mg 2ml DUOPHARMA (M) SDN BHD, MALAYSIA
- ✓ مونيتور لمراقبة ECG
- ✓ مقياس الإشباع الأوكسجيني SaO2
- ✓ محاليل ملحية ورنجر لاكتات
- ✓ إبر بزل قطني قياس 25G
- ✓ نظارة أنفية
- ✓ بوفيدون
- ✓ كحول
- ✓ شاشات وشانات عقيمة
- ✓ قثاطر وريدية
- ✓ كفوف معقمة

وركزت دراستنا هذه على:

- ✓ مدة الحصار الحركي.
- ✓ فترة التسكين الخاصة بكل مشاركة دوائية (انطلاقاً من زمن حقن المواد المخدرة) (تم اعتماد الحاجة الأولى لزرق المسكنات كنهاية للتسكين).

والمريض الذي شعر بأنه غير قادر على تحمل الألم أعطي ديكلوفيناك الصوديوم عضلي 75 ملغ والذين لديهم مضاد استطباب للديكلوفيناك تم تسريب سيتامول وريدي لهم.

- ✓ الآثار الجانبية الملاحظة عند كل مريض أثناء العمل الجراحي ولمدة 24 ساعة بعده.

جدول 1 يبين خصائص المرضى في كل مجموعة من حيث متوسط العمر، الطول، الوزن:

المجموعة	متوسط العمر (سنة)	متوسط الوزن (كغ)	متوسط الطول (سم)
A	42.37	72.6	178.14
B	47.2	68.23	165.9
C	45.9	68.77	169.11

جدول 2 يبين توزع المرضى في كل مجموعة حسب الجنس:

المجموعة	ذكور	إناث
A	15	10
%	60	40
B	17	8
%	68	32
C	16	9
%	64	36

جدول 3 يبين توزع المرضى حسب نوع العملية العظمية المجراة:

نوع العملية	عدد المرضى	%
كسر ساق	14	18.66
كسر فخذ	9	12
تنظير ركبة	22	29.33
كسر بين مدورين	20	26.66
كسر عنق فخذ	7	9.33
عمليات أخرى	3	4

النتائج والمناقشة:

أولاً: دراسة مدة الحصار الحركي في المجموعات الثلاث

جدول 4 مقارنة مدة الحصار الحركي في المجموعتين B وC مع المجموعة A:

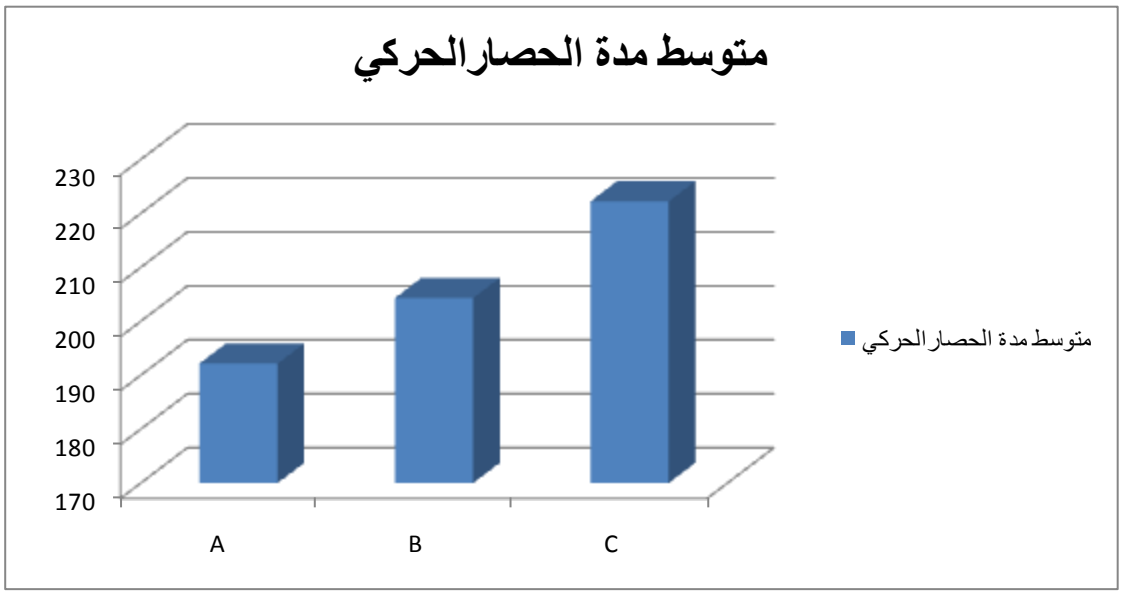
المجموعة	X (m)	Q	P
A	192.16	25.4	
B	204.32	30.2	0.05 <
C	222.24	37.8	0.05 >

نلاحظ أن مدة الحصار الحركي:

كانت أطول في المجموعة B من المجموعة A لكن لم يحمل الفرق قيمة إحصائية جوهرية حيث (0.05 <P).

كانت أطول في المجموعة C من المجموعة A وكان الفرق ذو أهمية من الناحية الإحصائية حيث (0.05 >P).

إن مدة الحصار الحركي كانت أطول في المجموعة C حيث كانت جرعة النيوستغمين أعلى مقارنة مع المجموعة B وكان الفرق ذو أهمية من الناحية الإحصائية (P< 0.05).



شكل 1 يبين متوسط مدة الحصار الحركي عند المجموعات الثلاث

ثانياً: دراسة طول مدة التسكين بعد العمل الجراحي بين المجموعات الثلاث من الحقن وحتى الحاجة القصوى لأول جرعة مسكنة

جدول 6 مقارنة مدة التسكين في كل من المجموعتين B وC مع المجموعة A:

المجموعة	X (m)	Q	P
A	267.28	29.3	
B	526.8	57.6	0.05 >
C	956	101.5	0.05 >

نلاحظ أن مدة التسكين:

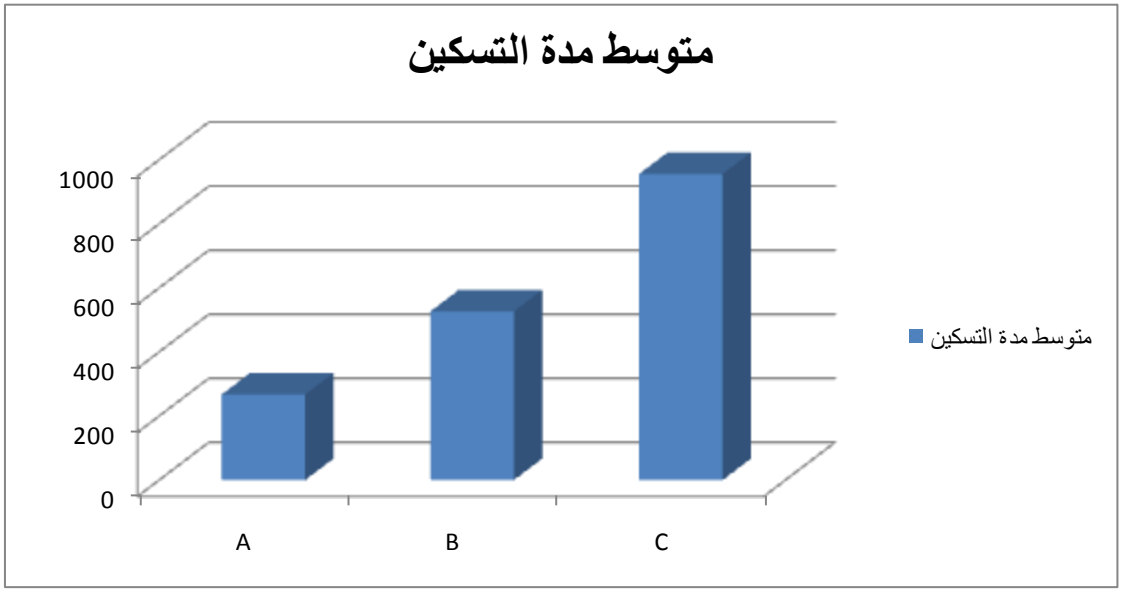
كانت أطول في المجموعة B (526.8) مقارنة مع المجموعة A (267.28) وكان لهذا الفرق أهمية جوهرية من الناحية الإحصائية حيث (P< 0.05).

كانت أطول في المجموعة C (956) مقارنة مع المجموعة A (267.28) وكان لهذا الفرق أهمية جوهرية من الناحية الإحصائية حيث (P< 0.05).

جدول 7 مقارنة مدة التسكين بين المجموعتين B وC:

المجموعة	X (m)	Q	P
B	526.8	57.6	
C	956	101.5	0.05 >

نلاحظ من الجدول السابق أن مدة التسكين كانت أطول بشكل واضح في المجموعة C (956) مقارنة مع المجموعة B (526.8) وكان لذلك أهمية جوهرية من الناحية الإحصائية حيث (P< 0.05).



الشكل 2 يبين متوسط مدة التسكين عند المجموعات الثلاث

ثالثاً: دراسة الآثار الجانبية الملاحظة عند المجموعات الثلاث:

جدول 8 يبين الآثار الجانبية الملاحظة عند المجموعات الثلاث

المجموعة	حكة	هبوط ضغط	بطء قلب	غثيان	إقياء	فرط إلعاب	تعرق	سلس برازي
A	1	0	0	3	1	0	0	0
%	%4			%12	%4			
B	0	0	0	3	2	0	0	1
%				%12	%8			%4
C	0	0	0	8	5	1	0	2
%				%32	%20	%4		%8

نلاحظ من الجدول السابق:

- ✓ ظهور الحكة عند مريض واحد من مجموعة الفنتانيلA.
- ✓ كانت نسبة حدوث الغثيان والإقياء متماثلة تقريباً في المجموعتين B وA.
- ✓ ارتفعت نسبة حدوث الغثيان والإقياء في المجموعة C (مع زيادة جرعة النيوستغمين المستخدمة).
- ✓ حدث السلس البرازي عند مريض واحد في المجموعة B ومريضين في المجموعة C.

الدراسات المقارنة

❖ الدراسات المحلية: لا يوجد

❖ الدراسات العالمية:

1) Comparative Evaluation of Intrathecal Neostigmine with Intrathecal Fentanyl for Postoperative Pain Relief

M L Shakya, A S Yadav, S Dwived

International Journal of Scientific Study | August 2016 | Vol 4 | Issue 5: 168-171

أجريت هذه الدراسة في الهند عام 2016 حيث تضمنت 60 مريضة خضعن لاستئصال رحم عن طريق البطن تحت التخدير القطني و قسمت المريضات إلى مجموعتين حيث :

مجموعة A: تم حقن 15 ملغ بوبيفاكائين 0.5% (3مل) + 25 مكغ فنتانيل (1مل)

مجموعة B: تم حقن 15 ملغ بوبيفاكائين 0.5% (3مل) + 5 مكغ نيوستغمين (1مل)

وكان متوسط مدة التسكين في المجموعتين:

A: 309.67 ± 44 وهذا متقارب مع دراستنا في مجموعة الفنتانيل.

B: 594.67 ± 95 في دراستنا حصلنا على هذه النتيجة تقريباً حيث كان متوسط فترة التسكين لدينا 526.8 لكن مع جرعة نيوستغمين أعلى بكثير 25 مكغ.

لم يتم تسجيل أي آثار جانبية مهمة عند استخدام جرعة صغيرة من النيوستغمين (5 مكغ).

2) Analgesic effect of intrathecal neostigmine combined with bupivacaine and fentanyl

Akinwale MO, Sotunmbi PT, Akinyemi OA

African Journal of Medicine and Medical Sciences [2012, 41(2):231-237]

أجريت هذه الدراسة في نيجيريا عام 2012 حيث شملت 60 مريضاً خضعوا لعمليات البطن السفلي (تحت السرة) تحت التخدير القطني ، حيث تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين :

مجموعة A: تم حقن 15 ملغ بوبيفاكائين 0.5% (3مل)+ 25 مكغ فنتانيل(½مل) + 25 مكغ نيوستغمين (½مل)

مجموعة B: تم حقن 15 ملغ بوبيفاكائين 0.5% (3مل) + 25 مكغ فنتانيل(½مل) + نورمال سالين (½مل)

فكان متوسط فترة التسكين في مجموعة النيوستغمين 485.6 ±37.6 ولم تحدث آثار جانبية مهمة مقارنة بمجموعة الفنتانيل وحده.

وهذا متقارب مع نتائج دراستنا عند استخدام جرعة 25 مكغ نيوستغمين حيث كان متوسط فترة التسكين لدينا 526.8.

جدول 9 يبين مقارنة الدراسة الحالية مع الدراسات السابقة

دراستنا		دراسة (2)	دراسة (1)	
عمليات عظمية		أسفل البطن	استئصال رحم	نوع العمل الجراحي
50 مكغ	25 مكغ	25 مكغ	5 مكغ	الجرعة المستخدمة من النيوستغمين
956	526.8	485.6	594.67	متوسط فترة التسكين
زيادة نسبة حدوث الغثيان والإقياء والسلس البرازي بزيادة الجرعة المستخدمة		لم تلاحظ آثار جانبية مهمة	لم تلاحظ آثار جانبية مهمة بهذه الجرعة	الآثار الجانبية الملاحظة

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات

- إن إضافة النيوستغمين بجرعة 25مكغ للبوبيفاكائين في التخدير الشوكي يؤمن حصاراً حركياً أطول بقليل من الحصار المحدث بإضافة الفنتانيل من دون وجود أهمية للفرق من الناحية الإحصائية.
- إن زيادة جرعة النيوستغمين المستخدمة الى 50مكغ تؤمن حصاراً حركياً أطول وذو أهمية جوهرية من الناحية الإحصائية مقارنة بالفنتانيل وجرعة ال 25مكغمن النيوستغمين.
- إن إضافة النيوستغمين بجرعة 25مكغللبوبيفاكائين في التخدير الشوكي يؤمن تسكين بعد العمل الجراحي يصل إلى8 ساعات،وهذه المدة أطول بشكل واضح من إضافة الفنتانيل (4 ساعات).
- إن زيادة جرعة النيوستغمين المستخدمة الى 50مكغيؤمن تسكين بعد العمل الجراحي يصل إلى 15 ساعة، وهذه المدة أطول بشكل واضح مقارنة بجرعة 25 مكغنيوستغمين (8 ساعات) والفنتانيل (4 ساعات).
- ليس هناك فرق بين إضافة 25 مكغ نيوستغمين أو إضافة الفنتانيل من حيث حدوث الآثار الجانبية كالغثيان والإقياء.
- تزداد نسبة حدوث الغثيان والإقياء والسلس البرازي طرداً مع ارتفاع جرعة النيوستغمين المستخدمة.

التوصيات:

- مشاركة النيوستغمين بجرعة 50 مكغ مع البوبيفاكائين عند إجراء التخدير الشوكي.
- استخدام إحدى بروتوكولات الوقاية من الغثيان والإقياء عند استخدام هذه الجرعة.
- إجراء دراسات لاحقة باستخدام جرعات مختلفة من النيوستغمين ودراسة مدى علاقة الجرعة المستخدمة مع حدوث السلس البرازي.
- إجراء دراسات لاحقة لاختيار البروتوكول الأفضل للوقاية من الغثيان والإقياء عند استخدام النيوستغمين داخل القراب.

النيوستغمين داخل القراب بجرعة 50 مكغ مع البوبيفاكائين يسبب إطالة المدة حتى الحاجة لأول تسكين مع زيادة في نسبة حدوث الغثيان و الإقياء مرتبطة بالجرعة .

المراجع

1) SHAKYA, M L. YADAV, A S. DWIVED, S. *(Comparative Evaluation of Intrathecal Neostigmine with Intrathecal Fentanyl for Postoperative Pain Relief).* International Journal of Scientific Study | August 2016 | Vol 4 | Issue 5: 168-171.

2) GABRIELA ROCHA LAURETTI. *(The evolution of spinal/epidural neostigmine in clinical application: Thoughts after two decades*). Saudi J Anaesth. Jan-Mar; 9(1): 2015 ,71–81.

3) VANDANA PANDEY, B. K. MOHINDRA. (*Comparative evaluation of different doses of intrathecal neostigmine as an adjuvant to bupivacaine for postoperative analgesia).* Anesth Essays Res. 2016 Sep-Dec; 10(3): 538–545.

4) HO KM, ISMAIL H, LEE KC, BRANCH R. (*Use of intrathecal neostigmine as an adjunct to other spinal medications in perioperative and peripartum analgesia: a meta-analysis).* Anaesth Intensive Care. 2005 Feb;33(1):41-53.

5) الشامل في علم التخدير، الجزء الأول، ترجمة محمد عبد الرحمن العينية، 2010.