

مقایسه تزریق داخل عضلانی و داخل بینی آسپرومازین در خرگوش

مهدی مرجانی¹، حامد علیزاده²، سینا آقشاهی³

1-دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، دانشکده دامپزشکی، دانشیار گروه علوم درمانگاهی، کرج، ایران. mzmarjani@gmail.com

2-دانشگاه آزاد اسلامی، واحد زنجان، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، زنجان، ایران.

3-دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، دانشکده دامپزشکی، کرج، ایران

تاریخ دریافت: 92/11/29 تاریخ پذیرش: 93/2/27

چکیده

زمینه و هدف: نحوه تزریق داروی پیش بیهوشی در کاهش یا افزایش استرس حیوان، بر هم خوردن ضربان قلب، دمای بدن و تنفس بسیار مهم است. لذا این مطالعه به منظور مقایسه تزریق داخل عضلانی و داخل بینی آسپرومازین در خرگوش انجام شد. روش کار: در این مطالعه تجربی از 12 سر خرگوش تقسیم شده در 2 گروه 6 تایی استفاده گردید. گروه اول آسپرومازین با دوز 1/2 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل بینی و گروه دوم آسپرومازین با همان دوز به صورت عضلانی دریافت نمودند. برای افزایش حجم دارو و رقیق تر شدن آن، آسپرومازین به نسبت حجم وزنی با نرمال سالین بر اساس 0/5 میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد. میزان spO_2 ، درجه حرارت، تعداد نبض و تعداد تنفس در زمان های مختلف بررسی شد. یافته ها: میانگین درجه حرارت، تعداد نبض و میزان spO_2 در گروه آزمایش در زمان های 0، 10، 20، 30، 60 دقیقه اختلاف معنی داری را با گروه کنترل نشان نداد. میانگین تعداد تنفس در گروه آزمایش در زمان صفر و 10 دقیقه تفاوت معنی داری با گروه کنترل نشان داد. نتیجه گیری: مصرف داخل بینی آسپرومازین به نسبت تزریق عضلانی آن در تعداد تنفس، تعداد نبض، درجه حرارت و میزان spO_2 تفاوتی ایجاد نمی کند. واژه های کلیدی: خرگوش، آسپرومازین، داخل بینی، آرام بخشی.

مقدمه

پرومازین دارویی زرد رنگ، بدون بو، به صورت پودر کریستالی و با طعم تلخ، آرام بخش فنوتیازینی است که به طور معمول در اسب مورد استفاده قرار می گیرد. اما در گاو به ندرت مصرف می شود، زیرا زمان عدم مصرف گوشت و شیر آن بالاست. تزریق داخل عضلانی آن بسیار دردناک و میزان جذب متغیری دارد. در داخل ورید هم نباید تزریق گردد، زیرا ممکن است به اشتباه داخل شریان دمی تزریق گردد و به دنبال آن اسپاسم عروق و نکروز دم را به دنبال دارد. این دارو احتمال استفراغ را در طی بیهوشی گاوهای بالغ افزایش می دهد و ریسک فیموزیس را در نرها افزایش می دهد. در خوک ریسک هایپوترمی و سندرم استرس خوک را کم می کند (9، 7). آسپرومازین باعث کاهش سطح تشنج می گردد، این نکته برای بیمارانی که به هر دلیلی دچار تشنج شده اند بسیار مهم می باشد. یکی دیگر از اثرات این ماده

در دهه اخیر از روش تزریق داخل بینی intranasal به عنوان یک روش غیر تهاجمی مخصوصاً در اطفال زیاد استفاده می گردد و از آن جا که این روش دارای مزایایی چون جذب سریع، حداقل عوارض، سهولت اجرا و عدم وجود استرس برای بیمار است از آن استقبال می شود، در حیوانات در برخی از موارد برای مقید کردن، کاهش حرکات، انجام رادیولوژی، سونوگرافی، خون گیری و انجام معاینات اولیه و اقدامات درمانی روی بدن نیاز به مصرف آرام بخش ها می باشد. چون مصرف تزریقی این داروها برای بیمار همراه با درد و استرس است، روش تزریق داخل بینی و جذب مخاطی دارو می تواند به عنوان یک تکنیک راحت و مناسب در نظر گرفته شود (2، 1). آسپرومازین مالئات معروف به استیل پرومازین مشتق فنوتیازین ماده پر مصرف در دامپزشکی است. استیل

(SPO₂) از دستگاه پالس اکسیمتر سرجی وت (Surgivet) استفاده شد که اندازه گیری در تمام خرگوش ها در حالت نشسته انجام شد. اندازه گیری دمای بدن توسط ترمومتر دیجیتال انجام شد. بعد از انجام معاینات خرگوش ها به صورت تصادفی به دو گروه 6 تایی تقسیم و در هر گروه شماره گذاری شدند. گروه اول (کنترل) که آسپرومازین را به صورت داخل عضلانی و با دوز سداتیو 1/2 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند و گروه دوم (آزمایش) که آسپرومازین را به صورت داخل بینی و با همان دوز دریافت کردند. برای افزایش حجم و رقیق کردن دارو، آسپرومازین به نسبت حجم وزنی با نرمال سالین بر اساس 0/5 میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن تزریق عضلانی در عضله رانی و تزریق داخل بینی توسط سرنگ بدون سر سوزن یا قطره چکان در هر دو سوراخ بینی انجام شد. حالت قرار گیری خرگوش ها هنگام تزریق داخل بینی خوابیده به پشت بود. بلافاصله پس از تزریق دارو در زمان صفر درجه حرارت، ضربان قلب، تنفس، رفلکس پدال و پالپرال ثبت شد. سپس در زمان های 10، 20، 30 و 60 دقیقه بعد از تزریق و در حین آرام بخشی پارامترهای ذکر شده اندازه گیری شده و در جدول ثبت شدند.

تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل داده های آماری از نرم افزار SPSS16 استفاده شد. سطح معناداری آنالیز داده های به دست آمده بر مبنای $p < 0/05$ در نظر گرفته شد. از آزمون one-sample kolmogorov- Smirnov Test برای تعیین پراکندگی نرمال، جهت تعیین میانگین و انحراف از معیار کلیه داده های کمی از آزمون descriptive statistics و جهت مطالعه برای مقایسه تغییرات داده های کمی در طول زمان مطالعه paired samples T Test و جهت مقایسه داده ها در گروه کنترل و آزمایش از آزمون independent samples T Test و

اثر هیپوترمی است که بر روی سیستم کنترل دمای بدن واقع در هیپوتالاموس می باشد. این اثر از طریق اتساع عروق محیطی ایجاد می شود و به خصوص در حیوانات کوچک این امر حجم خون آن ها را تحت تاثیر قرار می دهد. مهم ترین اثر فنوتیازین ها از جمله آسپرومازین این است که باعث اتساع عروق محیطی و از همین طریق باعث کاهش فشار خون می شوند. آسپرومازین اثرات کمی بر روی تنفس دارد. هرچند تعداد تنفس کمی کاهش می یابد، ولی حجم منفی تنفس عموماً ثابت است. FDA اعلام کرده است که می توان از این دارو برای سگ، گربه و اسب استفاده نمود (3، 14). اثرات و موارد استفاده از این دارو همانند خویشاوندان آن بوده، با این تفاوت که زمان بروز علائم پس از استفاده از آن کوتاه تر است، به طوری که 10 دقیقه پس از مصرف خوراکی و 5 دقیقه پس از تزریق عضلانی آن، این علائم بروز خواهد کرد (8، 4). هدف از این بررسی مقایسه روش تزریق داخل بینی و تزریق داخل عضلانی آسپرومازین و اثرات فیزیولوژیکی آن در خرگوش است.

مواد و روش ها

تهیه مواد مورد نیاز

در این مطالعه از داروی آسپرومازین ساخت شرکت آلفاسان هلند با نام تجاری Neurotranq استفاده شد، هر میلی لیتر حاوی 10 میلی گرم آسپرومازین مالئات است. حجم نمونه مورد بررسی در این مطالعه شامل 12 سر خرگوش نژاد نیوزلندی از هر دو جنس با وزن متوسط 2/5-3 کیلوگرم بود.

روش کار

در ابتدای مطالعه معاینات کاملی جهت تایید سلامت عمومی حیوانات تحت مطالعه انجام شد. معاینات شامل ارزیابی دستگاه قلبی و عروقی، دستگاه تنفس و اخذ الکترو کاردیوگرام و اخذ درجه حرارت رکتال بود. در این مطالعه برای بررسی نبض و رفلکس پدال و پالپرال

0 و 10، 20، 30، 60 دقیقه به ترتیب با میانگین و انحراف از معیارهای $243 \pm 28/3$ ، $241 \pm 33/4$ ، $258 \pm 37/5$ ، $227 \pm 35/9$ ، $228 \pm 32/6$ بعد از تجویز دارو را نشان داد (جدول 5-1). نتایج مقایسه تعداد تنفس گروه آزمایش در زمان 0، 10، 20، 30، 60 دقیقه به ترتیب با میانگین و انحراف از معیارهای $117 \pm 35/0$ ، $138 \pm 25/5$ ، $243 \pm 28/3$ ، $227 \pm 35/9$ ، $139 \pm 32/1$ بعد از تجویز دارو مشاهده شد. (جدول 5-1). نتایج مقایسه میزان SPO_2 گروه آزمایش در زمان 0، 10، 20، 30، 60 دقیقه به ترتیب با میانگین و انحراف از معیارهای $85 \pm 7/2$ ، $93 \pm 4/1$ ، $94 \pm 2/4$ ، $93 \pm 2/1$ ، $90 \pm 3/4$ بعد از تجویز دارو، مشخص نمود که میزان SPO_2 در زمان 0 با 10، 30، اختلاف معناداری وجود دارد. (جدول 5-1).

برای داده‌های کیفی مثل رفلکس پدال و پالپبرال از آزمون کیفی McNemar Test استفاده شد.

نتایج

تزریق دارو به صورت داخل بینی به طور معنی‌داری موجب کاهش تعداد تنفس در زمان صفر و 10 دقیقه شد. در گروه آزمایش نتایج مقایسه درجه حرارت در زمان 0، 10، 20، 30، 60 دقیقه میانگین و انحراف معیارها به ترتیب: $38/8 \pm 0/33$ و $38/5 \pm 0/48$ و $37/9 \pm 0/79$ و $37/9 \pm 0/83$ و $38/5 \pm 0/6$ می‌باشد. در مقایسه بین زمان صفر با زمان‌های 10، 20 و 30 اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در گروه کنترل نیز نتایج مقایسه درجه حرارت در زمان‌های 0، 10، 20، 30، 60 دقیقه به ترتیب $38/37$ ، $38/37$ ، $38/37$ ، $38/37$ ، $38/37$ ، $38/37$ می‌باشد. در مقایسه بین زمان 0 با 10 و 20 و 30 و 60 اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. نتایج مقایسه تعداد نبض گروه آزمایش در زمان

جدول 1- مقایسه بین میانگین و انحراف معیارهای گروه آزمایش و کنترل در زمان صفر

متغیر	میانگین درجه حرارت	میانگین تعداد نبض	میانگین تعداد تنفس	میانگین میزان SPO_2
گروه آزمایش	$38/85 \pm 0/33$	$258 \pm 37/5$	$138 \pm 25/5^*$	$85 \pm 7/2$
گروه کنترل	$38/85 \pm 0/42$	$255 \pm 32/4$	$157 \pm 22/8$	$85 \pm 2/5$

* نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل

جدول 2- مقایسه بین میانگین و انحراف معیارهای گروه آزمایش و کنترل در زمان 10

متغیر	میانگین درجه حرارت	میانگین تعداد نبض	میانگین تعداد تنفس	میانگین میزان SPO_2
گروه آزمایش	$38/50 \pm 0/48$	$241/83 \pm 33/46$	$117/67 \pm 35/06^*$	$93/16 \pm 4/11$
گروه کنترل	$38/61 \pm 0/55$	$255 \pm 36/99$	$158/17 \pm 31/23$	$92/66 \pm 2/42$

* نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل

جدول 3- مقایسه بین میانگین و انحراف معیارهای گروه آزمایش و کنترل در زمان 20

متغیر	میانگین درجه حرارت	میانگین تعداد نبض	میانگین تعداد تنفس	میانگین میزان SPO_2
گروه آزمایش	$37/93 \pm /79$	$243/6 \pm 28/38$	$131/83 \pm 50/08$	$94/16 \pm 2/48$
گروه کنترل	$37/7 \pm 0/29$	$243/17 \pm 39/17$	$130/33 \pm 13/93$	$93/00 \pm 2/89$

جدول 4- مقایسه بین میانگین و انحراف معیارهای گروه آزمایش و کنترل در زمان 30

متغیر	میانگین درجه حرارت	میانگین تعداد نبض	میانگین تعداد تنفس	میانگین میزان SPO ₂
گروه آزمایش	37/98±0/83	227/50±35/90	134/00±53/00	93/66±2/16
گروه کنترل	37/80±0/55	236/33±38/30	131/83±17/65	94/50±1/76

جدول 5- مقایسه بین میانگین و انحراف معیارهای گروه آزمایش و کنترل در زمان 60

متغیر	میانگین درجه حرارت	میانگین تعداد نبض	میانگین تعداد تنفس	میانگین میزان SPO ₂
گروه آزمایش	38/50±0/60	228/83±32/63	139/17±32/11	90/00±3/40
گروه کنترل	38/15±0/30	232/67±27/11	133/50±33/20	93/16±3/54

بحث و نتیجه گیری

در طب بالینی اعمال بسیاری اعم از تشخیص، درمان و جراحی‌های کوچک نیاز به بیهوشی عمومی ندارند، بنابراین به وسایلی که عملکرد داروهای بیهوشی را تسریع می‌کنند نیز نیازی نمی‌باشد (15). با استفاده از داروهای بی‌حسی موضعی که گاهی اوقات با تجویز آرام‌بخش‌ها یا داروهای ضد درد مخدری خوراکی همراه است و می‌تواند در بعضی موارد رویکرد مناسب‌تری در مقایسه با روش بیهوشی عمومی داشته باشد. در این روش حالت آرام‌بخشی توأم با هوشیاری در فرد ایجاد می‌گردد. در این فرآیند، درد و اضطراب بیمار به کمک دارو از بین می‌رود و تغییری در سطح هوشیاری وی ایجاد می‌شود. آرام‌بخش‌ها سبب مقید و مهار شدن حیوان می‌گردند و باعث کاهش هیجان، اضطراب و درد، بزاق و متوقف کردن اثرهای عصب واگ بر روی قلب می‌شوند (16). در مطالعه حاضر یکی از دلایل انتخاب روش داخل بینی نفوذپذیری بالای اپی‌تلیوم بینی و اجازه جذب سریع دارو، با جرم مولکولی بالا را است. این خاصیت مربوط به جریان بالای خون، غشای اندوتلیال متخلخل، سطح زیاد و فرار از متابولیسم اولیه می‌باشد. این روش دریافت دارو، نیاز به کاتتر داخل رگی را بر طرف می‌کند و هم‌چنین میزان اثر دارو را با کم‌ترین دوز به نسبت روش دهانی سریع‌تر می‌باشد (5). تحقیقات گسترده‌ای که در زمینه روش جدید ورود دارو به بدن از طریق روش داخل بینی انجام شده، روش مفیدی برای وارد کردن دارو به

بدن به صورت مستقیم به جریان خون می‌باشد. روش داخل بینی، روشی کارآمد برای استفاده خیلی از ترکیبات دارویی به صورت سیستمیک است. در حال حاضر بسیاری از داروهای داخل بینی موجود در بازار برای درمان بیماری‌های موضعی مانند رینیت آلرژیک، درد و داروهای موثر بر سیستم اعصاب مرکزی (زمانی که به نظر می‌رسد از طریق مسیر مستقیم بینی به مغز اثر گذاری دارو سریع‌تر و اختصاصی‌تر می‌شود) مورد استفاده قرار می‌گیرد. بالا رفتن جذب دارو با بالا رفتن جذب در سرتاسر غشا بینی که با حل کردن و تثبیت دارو و یا با تغییر دادن خواص لایه موکوسی توسط باز کردن تایت جانکشن (tight junction) بین سلول‌ها یا افزایش خاصیت سیالی غشا شروع می‌شود. یکی از روش‌ها، روش رسوب‌گیری انتشاری است و توسط حرکت براونی ذرات ایجاد می‌شود و محدود به ذرات خیلی کوچک است (کمتر از 0/5 میلی‌متر). داروهای داخل بینی معمولاً به صورت مایع و یا پودر هستند که با فشار و یا با سیستم پمپ وارد بدن می‌شوند. فن‌آوری‌های جدید در زمینه ورود دارو به بدن از طریق بینی راه‌حلی را برای بالا بردن جذب دارو ارائه می‌دهند. تکنولوژی سورفاکتانت با افزایش خاصیت تراوایی اپی‌تلیوم بینی، تغییر در لایه موکوسی، تایت جانکشن‌ها، معکوس کردن میسل، سائیدگی لایه موکوسی، افزایش زمان اتصال به سطح جذب، تغییر مکان ته نشینی، استفاده از چسب زیستی، کاهش پاکسازی موکوسی - مژکی و جلوگیری

علت عدم عبور دارو از کبد و نیز جذب سریع تر در مخاط باشد (10). در مطالعه‌ای دیگر که توسط حسینی و همکاران (1383) در بیمارستان شهید رجائی قزوین انجام شد. مشخص گردید که تجویز مورفین از طریق داخل بینی در مقایسه با مورفین تزریقی به میزان بیشتری درد بعد از عمل را کاهش می‌دهد. در این مطالعه نیز به علت جذب سریع از بافت مخاط آرام‌بخشی در گروه داخل بینی سریع‌تر صورت گرفته است (11). در مطالعه‌ای که در سال 2006 توسط گیزورارسون و همکاران بر روی 2 تکنیک (نشستن و خوابیده) متفاوت داخل بینی انجام شد که تفاوت معنی‌داری بر نتیجه مطالعه نشان داد. هر دو تکنیک سرعت برابر دارند، استفاده از رنگ‌دانه نشان داد که توزیع در داخل بینی در هر دو تکنیک یکسان نیست، نکروسکوپی نشان داد که دریافت رنگدانه به صورت ریزش تدریجی در حالت نشسته، فقط روی تیغه بینی و کف بینی پیدا می‌شود. اگرچه در خرگوش، در حالت خوابیده به پشت توزیع رنگ‌دانه علاوه بر تیغه بینی و کف بینی در کل کنکای میانی نیز پخش شده بود. کنکاها از محل‌های پر عروق داخل حفره بینی هستند. در مطالعه حاضر خرگوش‌های گروه آزمایش هنگام تزریق داخل بینی به پشت خوابانده شده بودند که طبق مقاله مذکور، در این حالت دارو اثر بخشی بهتری دارد (12). در مجموع بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، چنین استنباط می‌شود که استفاده اسپرومازین به صورت داخل بینی به نسبت تزریق داخل عضلانی باعث تغییر معناداری در میزان درجه حرارت و تعداد تنفس و میزان SPO_2 نمی‌شود، البته استفاده از این دارو به صورت داخل بینی آرام‌بخشی سریع‌تر و برگشت راحت‌تر و سریع‌تری دارد، لذا مصرف این دارو به صورت داخل بینی توصیه می‌گردد

از تاثیر آنزیم باعث بالا رفتن جذب دارو در بینی می‌شود (13). نتایج نشان داد که فاکتورهای درجه حرارت، تعداد تنفس و میزان SPO_2 در 2 گروه تفاوت آماری معناداری داشتند. ولی در مورد رفلکس پدال و پالپیرال، تعداد نبض و مدت زمان آرام‌بخشی اختلاف آماری معناداری بین 2 گروه مشاهده نشد. البته در مورد رفلکس پدال و پالپیرال هر چند اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد ولی در طی مدت آرام‌بخشی ضعیف شدن این واکنش‌ها کاملاً مشهود بود. این نتایج نشان می‌داد که در گروه آزمایش (داخل بینی) این کاهش‌ها به نسبت گروه کنترل بیشتر است. این مساله تنها یک فاکتور از بین دیگر فاکتورهای مورد بررسی است که معنادار شده بود، می‌تواند به دلایل مختلفی باشد که از آن جمله می‌توان به این موارد اشاره نمود: نخست آن‌که حجم نمونه مورد بررسی در این مطالعه کم بوده و تنها 6 خرگوش در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت، که البته افزایش حجم نمونه می‌تواند باعث معنادار شدن نتایج به‌دست آمده بشود. یکی دیگر از دلایل می‌تواند اختلاف در طراحی مطالعه و استفاده از داروی اسپرومازین که در هیچ‌کدام از مطالعات مشابه استفاده نشده بود باشد. نتایج گزارش استفاده داخل بینی و عضلانی از کتامین، زایلازین، دتومیدین و دیاپام در طول بیهوشی بر روی خرگوش‌ها مشخص نمود که خرگوش‌هایی که دارو را به صورت عضلانی دریافت کرده بودند شروع آرام‌تر و طول بیهوشی و ریکاوری طولانی‌تری در مقایسه با گروه دیگر داشتند (10). در مطالعه حاضر نیز در خرگوش‌هایی که دارو را به صورت عضلانی دریافت کرده بودند علائم آرام شدن در حیوانات ملایم‌تر و با سرعت کمتری در مقایسه با گروهی که به صورت داخل بینی اسپرومازین را دریافت کرده بودند، مشاهده شد. که این می‌تواند به

منابع

1. Adams, R. (2001). Veterinary pharmacology and therapeutics. Edi 8, Iowa state university .
2. Aoki, F. Y., Crawley, JCW. (1976). Distribution and removal of human serum albumin-technetium 99m instilled intranasally. Br. J. Clin. Pharmac, 3; 869-878.
3. Ballard, PL., Port, JD., McJames, S., Reinersman, L., Stanley, TH. (1987). Is fentanyl an anesthetic in the dog anesth-analg. 66; 542-548.
4. Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywate, R.J. (1992). Veterinary applied pharmacology and therapeutics billier Tindall.75-96.
5. Brji Bhoosan, Rai. (2008). Drug delivery via nasal route J Vet Pharmacol. 24; 108-113.
6. Chase, P.E. (1997). Problem- oriented approach to anesthesia. Feline Pract, 7;24-26.
7. Collby, E.D., Sanford, T.D. (1981). Feline blood gas values during anesthesia induced by ketamin/ acepromazine and ketamin/xylazine. Feline Pract, 11-23.
8. Cronin,M.F., Booth, N.H., Match, R.C., Brown ,J. (1983). Acepromazine- xylazine combination in dogs, Antagonism with 4-aminopyridine and yohimbine, Amj Vet Res, 44; 2037-2042.
9. Fubini,S.L., Duchorme, N.G. (2004). Farm animal surgery, W.B. Saunders, 97-98.
10. Ghadiri, S., Habibian, S., Mohamadnia, A., Bigham Sadegh, A. (2008). A comparison study between intranasal and intramuscular application of ketamine, detomidine and diazepam ., Thesis for Veterinary Medicine. Shahrekord University, Shahrekord, Iran. 12-94.
11. Gizurarson1,O., Bechgaard, E., Hjortkjær, R.K. (2006). Two intranasal administration techniques give two different pharmacokinetic results ., university of iceland, faculty of pharmacy, reykjavik, iceland. 32-46.
12. Hosseini, S.M., Valami, S.A., Hosseini Jahromi, Bakhtiari, M. (2004). Comparison of the effect of intranasal morphine and intravenous morphine on post operative pain. The Journal of Qazvin Univ. of Med. Sci., 31; 69-72.
13. Maylin, G.A. (1978). Equine pharmacology, golden, colo, American Association of Equine practitioners, in J.D. power and T. E. power eds,14; 193.
14. Parry, B.W., Anderson, GA. (1983). Influence of acepromazine maleateon the equine heamatocrit, J Vet Pharmacol. Ther, 6; 121-126.
15. Seddiqi, M. (1999). Basics of anesthesia in small animals. Mashhad, Ferdowsi University Press, 23-59.
16. William, W., Muir, J. A. E. (2012). Handbook of Veterinary Anesthesia. 5th Edition. Elsevier publications.126-189.



Archive