
بی حسی موضعی

(مآلامد) ۲۰۱۹

گردآورنده:

دکتر امیدرضا فضلی صالحی

سرشاسه	:	فضلی صالحی، امیدرضا، ۱۳۶۳-، گردآورنده
عنوان و نام پدیدآور	:	درسنامه بی‌حسی موضعی مالمده ۲۰۲۰ / گردآورنده امیدرضا فضلی صالحی.
مشخصات نشر	:	تهران: شایان‌نمودار، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	:	۳۱۹ص: مصور، جدول: ۲۲ × ۲۹ س.م.
شابک	:	۹۶۴-۲۳۷-۵۹۸-۱۹۷۸-
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	کتاب حاضر خلاصه‌ای از کتاب "Handbook of local anesthesia, 7th ed, 2020" اثر استنلی مالمده است.
موضوع	:	بی‌هوشی در دندان‌پزشکی
موضوع	:	Anesthesia in dentistry
موضوع	:	بی‌حسی موضعی
موضوع	:	Local anesthesia
موضوع	:	بی‌هوشی در دندان‌پزشکی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها
موضوع	:	Anesthesia in dentistry -- Examinations, questions, etc.
موضوع	:	بی‌حسی موضعی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها
موضوع	:	Local anesthesia -- Examinations, questions, etc.
شناسه افزوده	:	مالمده، استنلی، ۱۹۴۴ - م.
شناسه افزوده	:	Malamed, Stanley F.
رده بندی کنگره	:	۵۱۰RK
رده بندی دیویی	:	۹۶۷۶/۶۱۷
شماره کتابشناسی ملی	:	۸۴۰۴۷۵۲
اطلاعات رکورد کتابشناسی	:	فیپا

نام کتاب: درسنامه بی‌حسی موضعی مالمده ۲۰۱۹

گردآوری و تألیف: دکتر امیدرضا فضلی صالحی

ناشر: انتشارات شایان نمودار

مدیر تولید: مهندس علی خزعلی

حروف چینی و صفحه‌آرایی: انتشارات شایان نمودار

طرح جلد: آتلیه طراحی شایان نمودار

نوبت چاپ: اول

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

تاریخ چاپ: بهار ۱۴۰۰

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۵۹۸-۱



شایان نمودار

دفتر مرکزی: تهران/ میدان فاطمی/ خیابان چهلستون/ خیابان دوم/ پلاک ۵۰/ بلوک B/ طبقه همکف/ تلفن: ۸۸۹۸۸۸۶۸



وبسایت: shayannemoodar.com



اینستاگرام: Shayannemoodar

(تمام حقوق برای ناشر محفوظ است. هیچ بخشی از این کتاب، بدون اجازه مکتوب ناشر، قابل تکثیر یا تولید مجدد به هیچ شکلی، از جمله چاپ، فتوکپی، انتشار الکترونیکی، فیلم و صدا نیست.)

این اثر تحت پوشش قانون حمایت از مولفان و مصنفان ایران قرار دارد.)

دوستان عزیز آویدی ،

کتاب پیش رو خلاصه ای از ویرایش هفتم کتاب Hand book of Local anesthesia اثر آقای Stanley malamed است که بارها به عنوان یکی از منابع آزمون دستیاری دندانپزشکی معرفی شده است. در این نگارش تلاش شده است در عین خلاصه سازی پیوستگی مطالب حفظ شده و تاکید بیشتر روی مطالبی که به احتمال بیشتر در آزمون مورد سوال قرار می گیرد انجام شود . بر خود لازم میدانم از جناب آقای مهندس خزعلی، مدیر موسسه آوید و همکاران عزیزم سرکار خانم ها ترانه جو و کریمی و جناب آقای مهندس حاجی قاسمی که بنده را در تهیه این کتاب یاری کردند تشکر کنم.

امیدوارم هر گونه قصوری در این نگارش را با بزرگواری از طریق ایمیل omidr.fazli@gmail.com به بنده تذکر دهید تا در ویرایش های بعدی اصلاح شود .

برای شما عزیزان آرزوی سلامتی و شادی دارم
ارادتمند شما

امیدرضا فضلی صالحی - بهار ۱۴۰۰

به نام خدا

دوست عزیز

افتخار بزرگی نصیب ما شده تا در مسیر موفقیت در آزمون دستیاری دندانپزشکی در کنار شما باشیم. مهمترین ملاک موفقیت در آزمون برنامه‌ریزی دقیق و استفاده از منابع جامع و در عین حال خلاصه است تا امکان دوره چندباره آن را داشته باشید. در این درسنامه تلاش شده است ضمن انتقال دقیق متون رفرنس اصلی و حفظ یکپارچگی مطالب، تاکید بیشتری روی نکاتی که احتمال طرح سوال از آن در آزمون وجود دارد انجام گیرد. لطفاً در مطالعه این درسنامه علاوه بر گرفتن راهنمایی از مشاوران موسسه آوید، به نکات و پیشنهادهای ذیل دقت کنید:

۱- در ابتدای هر فصل سطح اهمیت مطالب با توجه به در نظر گرفتن ضریب هر درس برای داوطلبان و سوالات مطرح شده از فصل در ۱۰ سال گذشته به سه سطح A، B و C تقسیم شده است:

A: فصولی که تقریباً هر سال از آن سوال طرح شده است و نسبت حجم و دشواری مطالب فصل به تعداد سوالی که از آن در آزمون مطرح می‌شود به شکلیست که خواندن فصل برای همه داوطلبان و با هر انتخاب رشته‌ای مقرون به صرفه است. اگر وقت کمتری برای دوره این درس دارید پیشنهاد نمی‌شود این فصول جزء فصول حذفی قرار گیرد.

B: فصولی که تقریباً یک سال در میان از آن‌ها سوال مطرح می‌شود. نسبت حجم و دشواری مطالب به تعداد سوالی که از آن در آزمون مطرح می‌شود به شکلیست که خواندن آن به همه داوطلبان توصیه می‌شود ولی در اولویت بعدی نسبت به فصول سطح A قرار دارند. در صورت کمبود وقت، حذف این فصول فقط در صورت اجبار و کمبود شدید وقت و فقط پس از هماهنگی با مشاور انجام می‌شود.

C: فصولی که کمتر در سال‌های گذشته از آن‌ها سوال طرح شده است یا نسبت حجم و دشواری مطالب به تعداد سوالی که از آن در آزمون مطرح می‌شود به شکلیست که خواندن آن برای داوطلبانی که وقت دوره کمتری دارند مقرون به صرفه نیست. این بدین معنی نیست که حذف این فصول برای همه داوطلبان پیشنهاد می‌شود، ولی اگر درسی برای شما ضریب ۱ یا ۵/۰ داشته و به دلایلی فرصت کمتری برای دوره دارید با راهنمایی مشاور می‌توانید فصول حذفی را از این فصول انتخاب کنید.

دقت داشته باشید که همه فصول درسنامه مهم بوده و امکان طرح سوال از همه فصول وجود دارد و سطح‌بندی

فوق برای کمک در مواردی انجام شده که برنامه مطالعه داوطلبان عزیز از برنامه موسسه عقب افتاده است.

۲- در هر فصل قسمت‌هایی وجود دارد که احتمال مطرح شدن سوال از آن‌ها کم بوده یا میزان دشواری مطلب در سطحی است که صرف وقت برای مطالعه آن‌ها به دوستانی پیشنهاد می‌شود که درس برای آن‌ها ضریب ۲ یا ۳ دارد. این قسمت از متن با علامت (II/III+) مشخص شده‌اند.

۳- در هر فصل سوالات تالیفی و سوالات مطرح شده در آزمون‌های سال‌های گذشته آورده شده است. دقت کنید که این تست‌ها صرفاً برای کمک به یادگیری بهتر درسنامه طراحی شده‌اند و داوطلبان باید حتماً پس از هماهنگی با مشاور از سایر منابع تست برای آمادگی آزمون نیز استفاده کنند.

۴- پیشنهاد می‌کنیم از چند منبع یا درسنامه مختلف استفاده نکنید. متعهد هستیم که میزان انطباق سوالات آزمون با مطالب درسنامه اگر نه کامل، نزدیک به کامل است.

۵- فیلم آموزشی که همراه با درسنامه خدمت شما ارسال شده است برای کمک به درک مطالب کتاب و آشنایی با روش مطالعه صحیح درس است و استفاده از آن در دور اول مطالعه پیشنهاد می‌شود. هر چند مطالب درسنامه کامل بوده و محتوایی از درس برای ایجاد اجبار برای شما عزیزان در تهیه فیلم حذف نشده است.

بدون شک هیچ نگارشی فاقد اشتباه نیست. خواهشمندیم اگر هر مشکلی در متن پیش رو وجود دارد با بزرگواری به ما تذکر دهید تا بتوانیم نقص‌های احتمالی موجود را برطرف نماییم.

با آرزوی کامیابی

واحد آموزش و مشاوره آوید

فهرست مطالب

فصل ۱: نورو فیزیولوژی.....	۹
فصل ۲: فارماکولوژی داروهای بی حسی.....	۳۹
فصل ۳: فارماکولوژی تنگ کننده های عروق.....	۵۷
فصل ۴: عملکرد کلینیکی عوامل دارویی خاص.....	۷۳
فصل ۵: سرنگ.....	۹۷
فصل ۶: سوزن.....	۱۰۹
فصل ۷: کارتریج.....	۱۱۷
فصل ۸: تجهیزات تکمیلی.....	۱۲۵
فصل ۹: آماده سازی تجهیزات.....	۱۲۹
فصل ۱۰: ارزیابی بالینی و فیزیولوژیک.....	۱۳۱
فصل ۱۱: مبانی تکنیک تزریق.....	۱۵۹
فصل ۱۲: آناتومی.....	۱۶۷
فصل ۱۳: تکنیک های ایجاد بی حسی در فک بالا.....	۱۸۱
فصل ۱۴: تکنیک های ایجاد بی حسی در فک پایین.....	۲۱۱
فصل ۱۵: تکنیک های تزریق مکمل.....	۲۲۹
فصل ۱۶: ملاحظات بی حسی در تخصص های دندانپزشکی.....	۲۴۷
فصل ۱۷: عوارض و مشکلات موضعی.....	۲۶۱
فصل ۱۸: عوارض سیستمیک.....	۲۸۱
فصل ۱۹: پیشرفت های اخیر در بی حسی موضعی.....	۳۱۱

نورو فیزیولوژی

(سطح اهمیت: A)

از روش های زیادی برای القای بی حسی موضعی در بافت ها می توان استفاده کرد مانند:

- ترومای مکانیکی (Compress کردن بافت ها)
- دمای پایین
- آنوکسی (Anoxia)
- مواد محرک شیمیایی
- عوامل نورولیتیک مانند الکل یا فنل
- عوامل شیمیایی مانند داروهای بی حسی موضعی

از بین روش های مذکور فقط آن هایی در شرایط بالینی قابل قبول هستند که بدون آسیب به بافت، بی حسی گذرا و کاملا قابل برگشت ایجاد می کنند.

به طور ایده آل داروی بی حسی موضعی باید چه به صورت تزریقی و چه استفاده سطحی روی مخاط موثر باشد، که در اکثر موارد چنین چیزی ممکن نیست چرا که:

نکته: اکثر داروهای بی حسی تزریقی اگر قرار باشد وقتی به صورت سطحی (Topical) روی مخاط استفاده می شوند نیز موثر باشند، باید با غلظت بسیار بالاتر به کار برده شوند که در این صورت باعث مسمومیت سیستمیک و آزرده شدن بافتی می شوند (مثل پروکائین و مپیواکائین که در غلظت های قابل قبول فقط به صورت تزریقی تجویز می شوند).

نکته: دو داروی بی حسی که فقط کاربرد سطحی روی مخاط دارند و به صورت تزریقی تجویز نمی شوند:

- ۱- Dyclonin: داروی قوی از جنس Ketone (نه آمیدی نه استری) با خصوصیات آزاردهنده بافتی در صورت تزریق.
- ۲- Benzocaine: با غلظت ۵ درصد استفاده می شود و جذب سیستمیک ندارد.

چند نکته دیگر در مورد بنزوکائین:

- فقط فرم بازی دارد و فرم کتیونیک یا اسیدی (RNH^+) ندارد.
- در ساختار مولکولی خود قسمت هیدروفیل ندارد، برای همین محلول در آب نیست.

لیدوکائین و تتراکائین را می توان با تنظیم غلظت هم به صورت موضعی و هم تزریقی تجویز کرد.

مبانی ایجاد ایمپالس و انتقال پیام عصبی

داروهای بی حسی موضعی، پر استفاده ترین داورها در دندانپزشکی هستند و با جلوگیری از شکل گیری و هدایت پیام عصبی باعث ایجاد اثر بی دردی می شوند.

نورون ها

نورون ها واحدهای ساختاری سیستم عصبی هستند. دئوع اصلی نورون در بدن وجود دارد:

- ۱- (نورون های حسی / آوران) Sensory / afferent
- ۲- (نورون های حرکتی / وبران) Motor / efferent ساختار این دو نوع نورون تفاوت های زیادی باهم دارند.

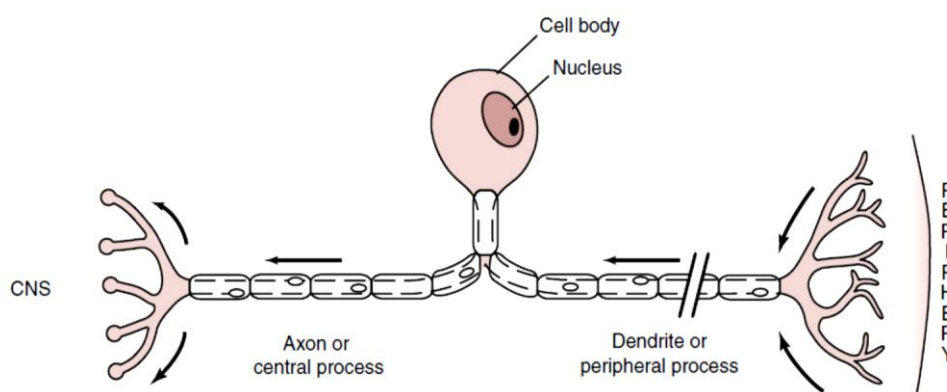
نورون های حسی

از سه قسمت تشکیل شده اند:

- ۱- زائده محیطی (Peripheral process) که به آن ناحیه **dendritic** هم گفته می شود. این قسمت از چند شاخه شدن پایانه های عصبی آزاد شکل می گیرد و **دییستال ترین** قسمت نرون حسی است. این قسمت مسئول ایجاد **اولین پاسخ** به محرک های وارده به بافت است و باعث به وجود آمدن ایمپالس حسی می شود که در امتداد axon منتقل خواهد شد.

- ۲- آکسون (Axon)، ساختاری کابل مانند و بلند است. در قسمت mesial یا central آن چند شاخه شدن رشته های عصبی مشابه با آنچه در مورد زائده محیطی گفته شد دیده می شود. این شاخه ها با هسته های عصبی مختلفی در CNS سیناپس برقرار کرده تا ایمپالس ایجاد شده را به مراکز بالاتر هدایت کنند.

- ۳- Cell Body: در نورون حسی نسبت به آکسون (مسیر اصلی انتقال پیام عصبی) با فاصله قرار گرفته و در انتقال پیام عصبی نقشی ندارد. نقش اصلی آن فراهم آوردن متابولیک های حیاتی برای بقای نورون است.



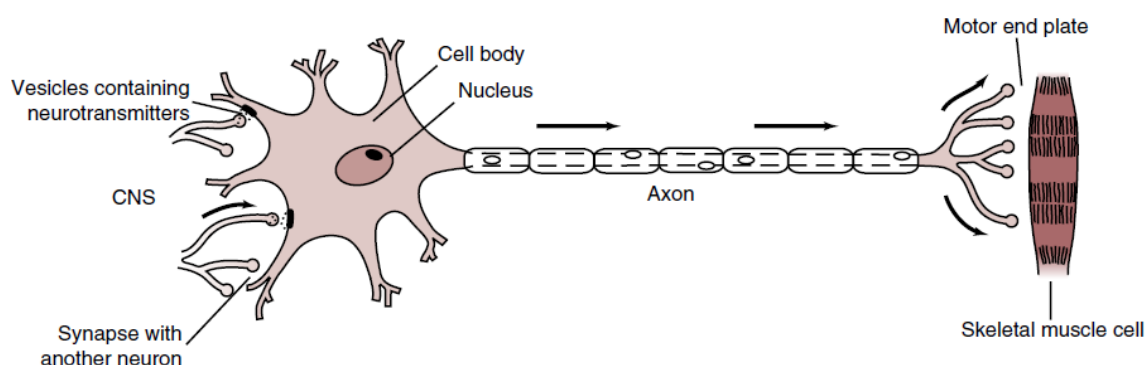
ساختار یک نورون حسی

نورون های حرکتی

اجزای نورون های حرکتی مانند نورون های حسی هستند با تفاوت های زیر:

۱- **Cell Body بین آکسون و دندریت** قرار گرفته و نه تنها تامین نیازهای متابولیک نورون را برعهده دارد، **در انتقال پیام عصبی نیز نقش مهمی** ایفا می کند.

۲- **در انتهای دیستالی نورن حرکتی**، آکسون به چند شاخه تقسیم می شود. انتهای هرکدام از این شاخه ها کروی بوده و به آن **Bouton** گفته می شود. این پایانه های آکسونی در نورون حرکتی **با سول های عضلانی سیناپس** می کنند.



ساختار یک نورون حرکتی

ساختار Axon

از داخل به خارج:

۱- سیتوپلاسم عصبی (Axoplasm)

۲- غشای عصبی (Nerve Membrane / Axolemma) که از پلاسم را از مایع خارج سلولی جدا می سازد.

ضخامت غشای عصبی: ۷۰ تا ۸۰ آنگستروم

غشای عصبی از ساختاری **Flexible** و **Non stretchable** است که از دو لایه مولکول های فسفولیپید (Bilipid) و مولکول های لیپید، پروتئین و کربوهیدرات ها بین آن ها تشکیل شده است.

نقش اصلی در ایجاد و انتقال ایمپالس عصبی به غشای عصبی نسبت داده می شود.

مقاومت الکتریکی (Electrical Resistance) غشای عصبی در حال استراحت ۵۰ برابر بیشتر از مایع داخل و

خارج سلولی است. بنابراین می تواند از عبور یونهای سدیم و پتاسیم در مسیر شیب غلظتی جلوگیری کند.

حرکت این یون ها انرژی لازم برای انتقال پیام عصبی را در طول عصب فراهم می آورد.

با عبور ایمپالس عصبی، رسانایی غشا تا حدود ۱۰۰ برابر افزایش یافته
و امکان انتقال یون های داخل و خارج سلول در مسیر شیب غلظتی فراهم می آید.

غشای میلین

همه فیبرهای عصبی، به جز کوچکترین فیبرها (فیبرهای C و زیرمجموعه های آن C SC و C dgammaC) میلیندار هستند.

اعصاب میلین دار به صورت مارپیچ (Spiral) با غلاف میلین از جنس **لیپوپروتئین** احاطه شده اند که در واقع نوعی سلول شوان اختصاصی شده است. بیرونی ترین لایه میلین از سیتوپلاسم سلول شوان و هسته اش تشکیل شده است.

نکته: هم اعصاب میلین دار و هم بدون میلین با غلاف سلول های شوان احاطه شده اند.

عایق بودن میلین، انتقال پیام در اعصاب میلین دار را بسیار سریع تر از انواع بدون میلین می سازد.

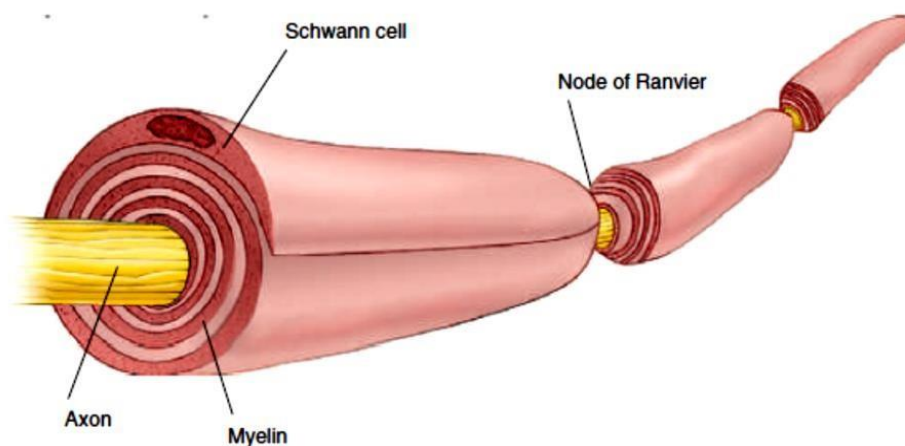
ترکیب میلین شامل:

- ۷۵ درصد لیپید
- ۲۰ درصد پروتئین
- ۵ درصد کربوهیدرات است.

گره های رانویر (Nodes of Ranvier)

در **فواصل ۳-۵+ میلیمتری** غلاف میلینی اطراف عصب کاهش قطر پیدا کرده و گره های رانویر (Node of Ranvier) را تشکیل می دهند.

این گره ها در واقع فاصله بین دو سلول شوان مجاور و میلین همراه آنهاست که به صورت مارپیچی عصب را احاطه کرده است. در این گره ها، غشای عصب در تماس مستقیم با مایع خارج سلولی قرار می گیرد.



ساختار یک رشته عصبی

TABLE 1.1 Classification of Peripheral Nerves According to Fiber Size and Physiologic Properties

Fiber Class	Subclass	Myelin	Diameter (μm)	Conduction Velocity (m/s)	Location	Function
A	Alpha	+	6–22	30–120	Afferent to and efferent from muscles and joints	Motor, proprioception
	Beta	+	6–22	30–120	Afferent to and efferent from muscles and joints	Motor, proprioception
	Gamma	+	3–6	15–35	Efferent to muscle spindles	Muscle tone
	Delta	+	1–4	5–25	Afferent sensory nerves	Pain, temperature, touch
B		+	<3	3–15	Preganglionic sympathetic	Various autonomic functions
C	sympatheticC	–	0.3–1.3	0.7–1.3	Postganglionic sympathetic	Various autonomic functions
	dorsal root gammaC	–	0.4–1.2	0.1–2.0	Afferent sensory nerves	Various autonomic functions; pain, temperature, touch

نکات مربوط به Table ۱-۱:

۱- سریعترین و قطورترین رشته عصبی: A alpha- A beta (۳۰ تا ۱۲۰ متر در ثانیه)

۲- کندترین: C

۳- نورون های حرکتی: A alpha- A beta

۴- نورون های مسئول حس عمقی (Proprioception): A alpha- A beta

۵- هدایت پیام درد: C dgammaC/ A delta

۶- حس گرما یا سرما: C dgammaC/ A delta

۷- حس لمس: C dgammaC/ A delta

۸- اعصاب سمپاتیک B: preganglionic

۹- اعصاب سمپاتیک C sC: Post ganglionic

۱۰- اعصاب مسئول حفظ A gamma: muscle tone

۱۱- بدون میلین: C dgamma C- C sC

مقایسه از نظر سرعت و قطر عصب

A alpha & A beta > A gamma > A delta > B > C sC > C dgamma C

الکتروفیزیولوژی هدایت عصبی

وقتی یک ایمپالس توسط یک محرک ایجاد می شود، قدرت و شکل این ایمپالس مادامی که در طول عصب حرکت می کند بدون تغییر باقی می ماند. انرژی مورد نیاز برای این انتقال از تغییرات پتانسیل الکتریکی در طول عصب حاصل می شود و به تغییرات در منبع تحریک وابسته نیست.

پتانسیل الکتریکی غشا در حالت استراحت -70 mV است که به واسطه تفاوت بین غلظت یون ها در دو طرف غشا است. داخل عصب نسبت به خارج منفی است.

توالی وقایع پس از تحریک عصبی

تحریک عصبی به وسیله یک محرک منجر به وقایع زیر در عصب می شود:

مرحله اول: دپولاریزاسیون

A: دپولاریزاسون کند. پتانسیل الکتریکی غشا نسبت به حالت استراحت، کمتر منفی می شود.

B: دپولاریزاسیون سریع. وقتی افت پتانسیل به یک حد بحرانی _ که به آن **پتانسیل آستانه** (Threshold potential) یا **آستانه آتش** Firing threshold می گویند و -55 mV است _ رسید، یک فاز دپولاریزاسیون بسیار سریع اتفاق می افتد.

C: فاز دپولاریزاسیون سریع باعث برعکس شدن پتانسیل در دو طرف غشای عصبی می شود. در این مرحله داخل عصب نسبت به بیرون مثبت تر شده و در انتهای این فاز پتانسیل الکتریکی در داخل سلول عصبی $+40$ است.

مرحله دوم: رپولاریزاسیون

پتانسیل الکتریکی در داخل به تدریج منفی تر شده تا به سطح -70 mV که در حالت استراحت وجود دارد برسد. نکته: در این مرحله قبل از متعادل شدن پتانسیل الکتریکی، امکان افت پتانسیل الکتریکی داخل عصب تا -90 mV وجود دارد.

مرحله اول و دوم در مجموع در **یک میلی ثانیه** اتفاق میافتد.

دپولاریزاسیون در $0/3$ میلی ثانیه و رپولاریزاسون در $0/7$ میلی ثانیه .

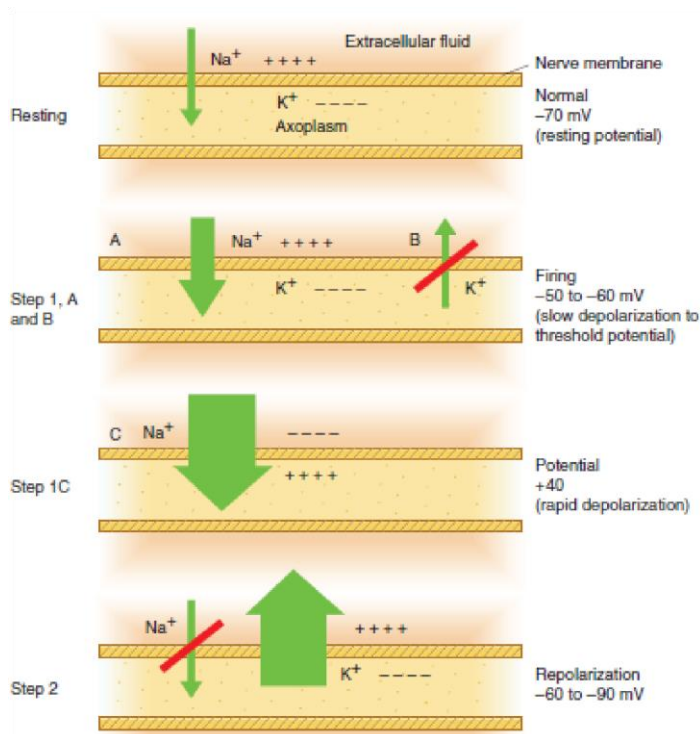


Figure 1-7. Top, Resting potential. Step 1, A and B, Slow depolarization to threshold. Step 1, C, Rapid depolarization. Step 2, Repolarization.

سوال: طبق شکل فوق در کدام مرحله از شکل گیری ایمپالس عصبی خروج یون های پتاسیم از داخل عصب به سمت خارج بیشتر است؟

- الف) دپولاریزاسیون کند
ب) دپولاریزاسیون سریع
ج) رپولاریزاسیون
د) در همه مراحل یکسان است.

پاسخ: ج

سوال: در کدام مرحله از شکل گیری ایمپالس عصبی، پتانسیل الکتریکی داخل سلول عصبی در مثبت ترین حالت است؟

- الف) ابتدای دپولاریزاسیون کند
ب) ابتدای دپولاریزاسیون سریع
ج) انتهای دپولاریزاسیون کند
د) انتهای دپولاریزاسیون سریع

پاسخ: د

(II/III+) الکتروشیمی هدایت عصبی

* تفاوت در غلظت یون ها در داخل و خارج سلول که در جدول ۱-۲ نشان داده شده است به خاطراتخابی بودن نفوذ پذیری در غشای عصبی است.

TABLE 1-2 Intracellular and Extracellular Ionic Concentrations			
Ion	Intracellular, mEq/L	Extracellular, mEq/L	Ratio (approximate)
Potassium (K ⁺)	110-170	3-5	27:1
Sodium (Na ⁺)	5-10	140	1:14
Chloride (Cl ⁻)	5-10	110	1:11

سوال: غلظت کدام یون به ترتیب در مایعات داخل سلولی و خارج سلولی بیشتر است؟

- الف) پتاسیم - سدیم
 ب) سدیم - پتاسیم
 ج) پتاسیم - کلر
 د) سدیم - کلر

پاسخ: الف

(II/III+) نفوذپذیری غشا به یون ها

در وضعیت استراحت:

- ۱- مختصراً نسبت به یون سدیم نفوذ پذیر است.
- ۲- کاملاً نسبت به یون پتاسیم نفوذ پذیر است.
- ۳- کاملاً نسبت به یون کلر نفوذ پذیر است.

در وضعیت تحریک غشا:

تحریک عصب باعث باز شدن کانال های سدیمی در عصب و هجوم سدیم به داخل عصب می شود. با دپلاریزه شدن عصب و مثبت شدن پتانسیل در حد 15mV (از 70mV - تا 55mV) دپلاریزاسیون وارد فاز سریع شده و تازه در این موقع ایمپالس عصبی شکل می گیرد.

داروی بی حسی Firing threshold را بالاتر برده و از آغاز ایمپالس عصبی جلوگیری می کند. بدین شکل که پس از تاثیر دارو، تعداد یون های سدیم بیشتری باید وارد عصب شود تا ایمپالس عصبی شکل گیرد. (تناقض با ادامه فصل که عنوان می شود مکانیسم اصلی داروی بی حسی برای ایجاد بلاک عصبی، کم کردن سرعت فاز دپلاریزاسیون کند و نه تغییر پتانسیل آستانه).

* در انتهای دپلاریزاسیون پتانسیل داخل عصب $40\text{mV} +$ است.

وقتی غشا رپلاریزه شود ($0/7$ میلی ثانیه طول می کشد) ، پتانسیل عمل از بین می رود. این امر به دو دلیل رخ می دهد:

- کم شدن مجدد نفوذ پذیری غشا به یون سدیم است.
- نفوذپذیری نسبت به یون پتاسیم نیز افزایش می یابد که باعث خروج K^+ و منفی تر شدن داخل سلول می شود.

عصب در فاز رپلاریزاسیون دو دوره زیر را قبل از رسیدن به پتانسیل در حد پتانسیل استراحت طی می کند:

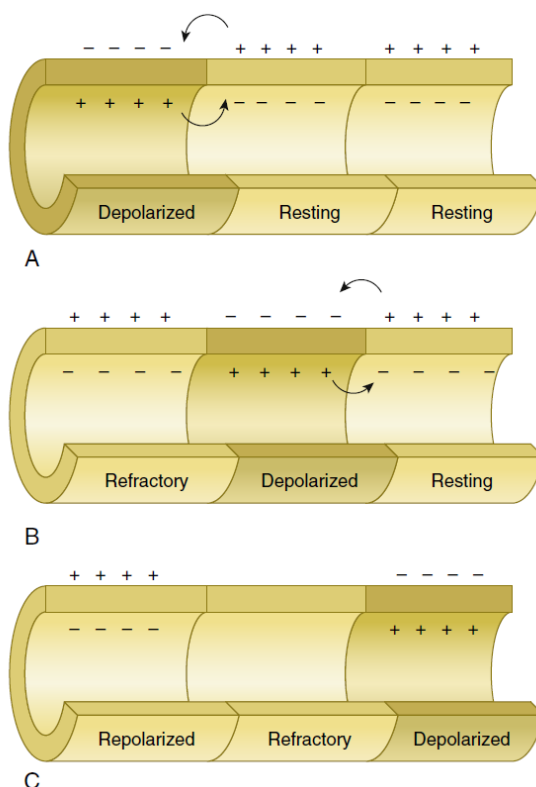
Absolute refractory period

درست پس از اینکه یک تحریک باعث به وجود آمدن پتانسیل عمل در عصب شد، برای مدت کوتاهی محرک جدیدی، فارغ از میزان قدرت آن، قادر به القای پاسخ در عصب **نیست**. به این بازه زمانی «**دوره بی پاسخی مطلق**» می گویند.

Relative refractory Period

پس از این دوره، دوره «بی پاسخی نسبی» وجود دارد که در آن ایمپالس جدید فقط به این شرط به وجود می آید که **محرکی با قدرت بیشتر از مورد نیاز** در حالت عادی اعمال گردد. دوره بی پاسخی نسبی تا زمانی که عصب به طور کامل رپلاریزه شود ادامه پیدا می کند.

سوال : طبق چه مکانیسمی انتقال پیام در طول عصب فقط در یک جهت به وجود می آید و پیام عصبی حرکت رو به عقب (Retrograde) ندارد؟ پاسخ: به شکل زیر دقت کنید:



وقتی قسمتی از عصب دپلاریزه می شود، ناحیه مجاور که هنوز در حالت استراحت قرار دارد تحت تاثیر ناحیه دپلاریزه شده خود شروع به دپلاریزه شدن می کند (شکل A). از طرف دیگر، با غیر فعال شدن کانال های سدیمی در ناحیه دپلاریزه شده، این ناحیه وارد فاز رپلاریزاسیون می شود و در حالت Refractory قرار می گیرد (شکل B و C). به این معنی که عصب قابل تحریک نیست (یا حداقل با محرکی با قدرت محرک قبلی تحریک پذیر نیست) و هنوز کامل رپلاریزه نشده است تا در وضعیت استراحت که وضعیتی تحریک پذیر است قرار بگیرد. به این ترتیب امکان انتقال پیام به سمت عقب از بین می رود.

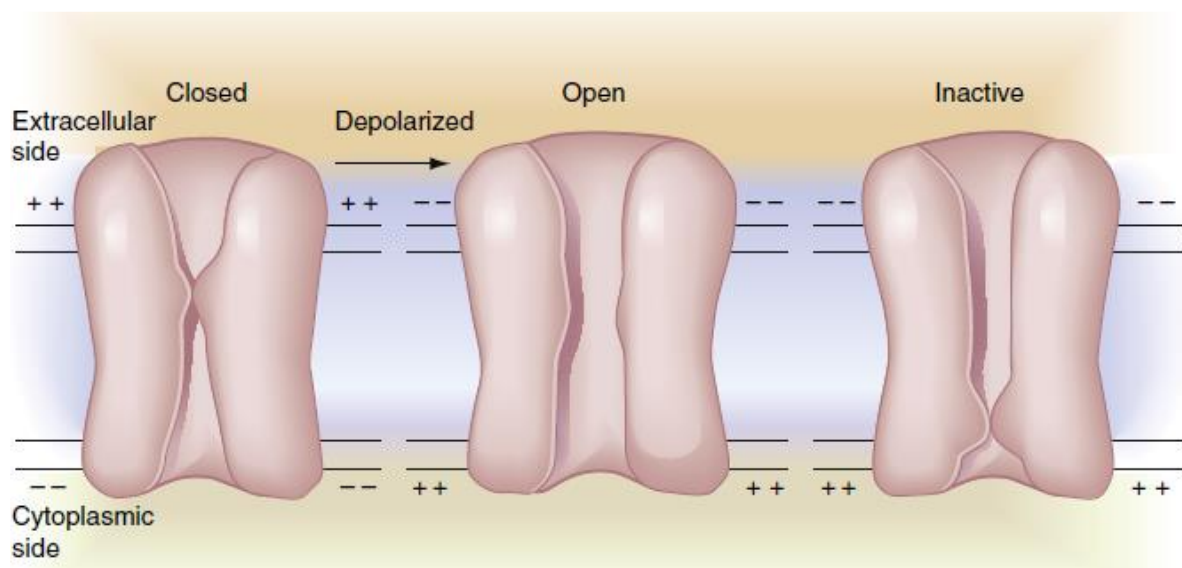
(II/III+) وضعیت کانال های سدیمی در زمان های مختلف

Rest: اکثراً Closed

Depolarization: اکثراً Open

Repolarization: اکثراً Inactive

با اتمام repolarization، وضعیت کانال سدیمی از inactive به closed تغییر می کند و امکان تحریک مجدد عصب به وجود می آید.



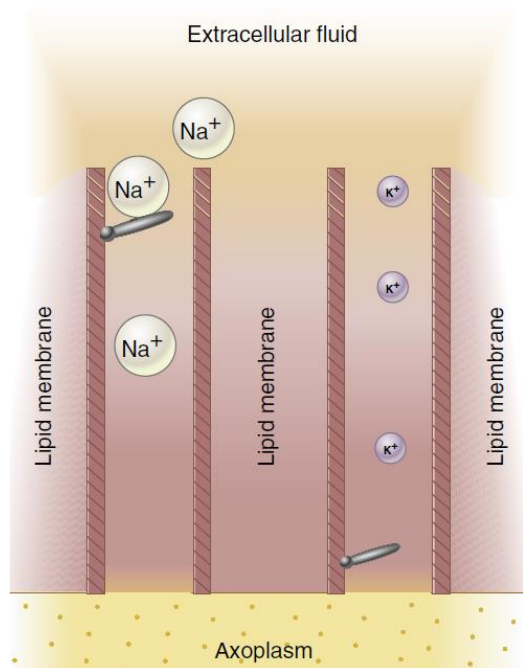
در هر دو حالت closed و inactive، انتقال پیام وجود ندارد ولی در حالت closed امکان ایجاد پتانسیل عمل وجود دارد.

کانال های غشای عصبی

در شرایط استراحت، سدیم هیدراته توان عبور از کانال سدیمی را ندارد ولی K^+ و Cl^- می توانند از این کانال ها عبور کنند. با وقوع **دپلاریزاسیون وضعیت کانال از closed به open تغییر می کند**. ساختار کانال را می توان به مسیری تشبیه کرد که عبور و خروج از آن به وسیله دروازه هایی (gate) کنترل می شود. با آغاز دپلاریزاسیون، دروازه های کانال باز شده و قطر کانال به صورت موقت افزایش پیدا می کند و عبور یون های سدیم در جهت شیب غلظت رخ می دهد.

تفاوت کانال های سدیم و پتاسیم:

در کانال های سدیمی دروازه های کانال نزدیک به قسمت خارجی غشای عصبی قرار گرفته اند.
در حالیکه در کانال های پتاسیم، دروازه ها نزدیک به سیتوپلاسم عصبی قرار دارند.



مقایسه انتقال عصب در اعصاب میلین دار و بدون میلین

سرعت هدایت پیام در الیاف بدون میلین $1/2 \text{ m/s}$ است.
در حالیکه سرعت هدایت پیام در الیاف A alpha و A-Delta $120 - 14/8$ متر بر ثانیه است.

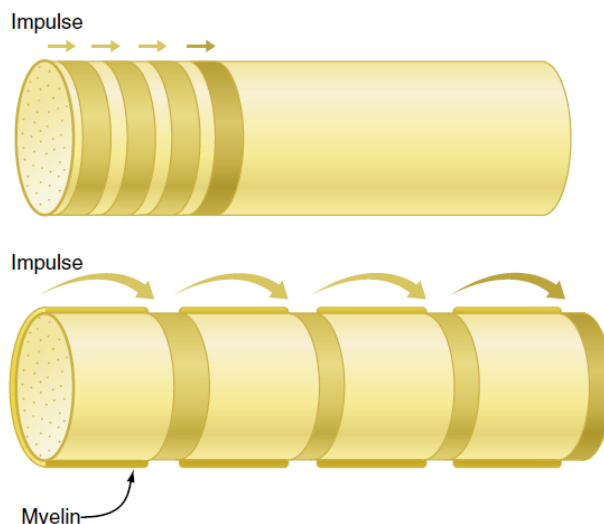
در اعصاب بدون میلین:

مقاومت الکتریکی در غشا زیاده از محیط های در تماس با آن (داخل سلول و خارج سلول) است. لذا با انتقال پیام در طول غشای سلول از شدت جریان کاسته می شود و روند هدایت پیام متداوم و به نسبت کند و خزانده است.

در اعصاب میلین دار :

هدایت پیام به علت غلاف میلینی عایق، با سرعت بیشتر و با مکانیسم متفاوت رخ می دهد.

مکانیسم انتقال در اعصاب میلین دار Saltatory Conduction یا «هدایت جهشی» است، به شکلی که جریان از یک گره رانویلر تا گره بعدی جهش میکند و تداوم ندارد.



نکته: هرچه قطر عصب بزرگتر باشد به دو دلیل سرعت انتقال پیام زیاد می شود:

۱- قطر غلاف میلینی بیشتر می شود.

۲- فاصله گره های رانویر بیشتر می شود.

* اگر جریان در یک گره رانویر بلاک شود، جریان می تواند با پرش به گره رانویر بعدی که امکان رپلاریزه شدن تا حد آستانه آتش را داشته باشد، برسد.

۸ تا ۱۰ میلیمتر از طول عصبی که معادل ۲ یا ۳ گره رانویر مجاور است
با داروی بی حسی بلاک شود تا از توقف انتقال پیام عصبی اطمینان حاصل شود.

مکانیسم و محل اثر داروهای بی حسی موضعی

محل اصلی تاثیر داروهای بیحسی غشای عصب (Nerve membrane) است.

سوال: تاثیر دارو روی غشا با کدام مکانیسم زیر رخ می دهد؟

۱- تغییر پتانسیل غشا در حالت Rest

۲- کاهش پتانسیل آستانه (پتانسیل آتش)

۳- کم کردن سرعت دپلاریزاسیون

۴- طولانی کردن مدت رپلاریزاسیون

پاسخ: گزینه ۳ صحیح است.

تغییری در سرعت رپلاریزاسیون اتفاق نمی افتد.

اثر اصلی داروها با **کم کردن سرعت دپلاریزاسیون** به خصوص در فاز دپلاریزاسیون **کند** اتفاق می افتد.

(این قسمت از کتاب با ۴ صفحه قبل که عنوان شده بود داروهای بی حسی آستانه آتش را در عصب بالا می برند **تناقض** دارد).

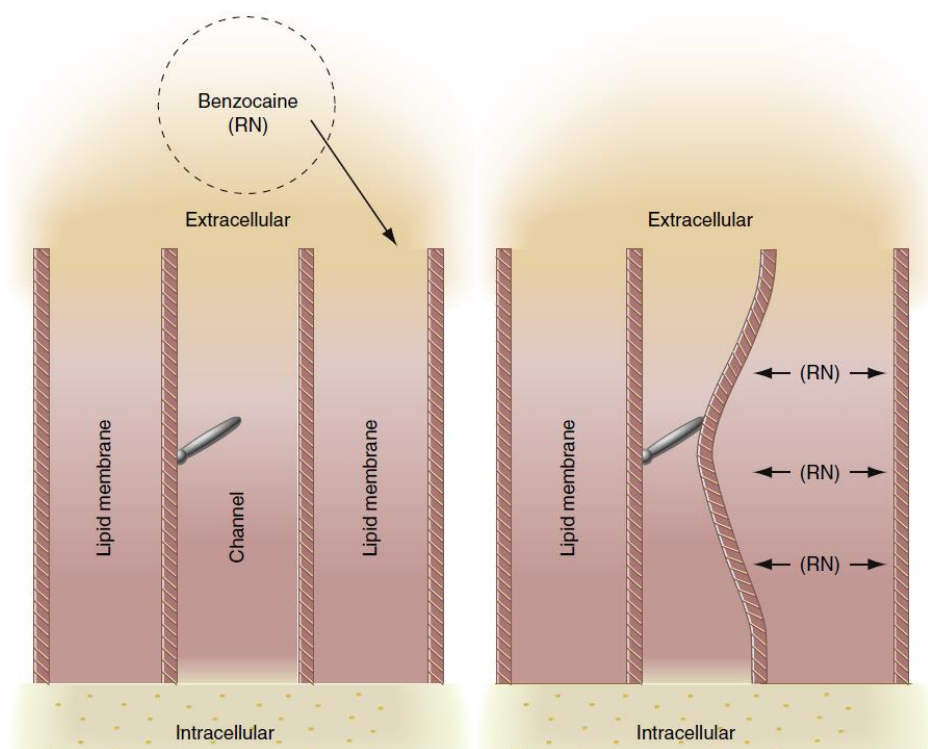
تئوری های مطرح شده در مورد مکانیسم اثر داروهای بی حسی

- ۱- تئوری استیل کولین: رد شده است چون استیل کولین در انتقال پیام در طول الیاف نقشی ندارد.
- ۲- تئوری جابجایی کلسیم: رد شده است. چون افزایش غلظت کلسیم اطراف یک عصب در عملکرد داروی بی حسی تاثیری نداشت.
- ۳- تئوری شارژ سطحی (Repulsion / Surface charge): رد شده است. تصور می شود فرم کاتیونیک دارو بی حسی (RNH^+) که دارای بار مثبت است با نشستن روی غشا باعث مثبت تر شدن خارج عصب شده و تحریک پذیری را کاهش می دهد. اما این تئوری نمی تواند مکانیسم اثر داروهای بی حسی بدون بار مثبت (مثل بنزوکائین) را توضیح دهد.

نکته: پتانسیل غشا در حالت استراحت تحت تاثیر داروی بی حسی **قرار نمی گیرد**.

غشا تحت تاثیر دارو **hyperpolarized** نمی شود.

- ۴- تئوری Membrane expansion: تأییدی قابل قبول است. داروهای بی حسی به خصوص انواعی که قابلیت حل شدن بالایی در چربی دارند، به داخل قسمت لیپیدی غشای سلولی نفوذ می کنند و باعث **expand** شدن غشا و تغییر ساختار ماتریکس لیپوپروتئینی می شود. این تغییرات سبب **کمتز شدن قطر کانال های سدیمی** شده و در نتیجه تحریک عصب سخت تر انجام می شود.



تئوری Membrane expansion می تواند توجیهی در مورد عملکرد **بنزو کائین** باشد که به فرم کاتیونیک وجود ندارد.

۵- تئوری گیرنده اختصاصی (Receptor specific)

مقبول ترین تئوری:

داروهای بی حسی روی گیرنده های اختصاصی داخل کانال سدیمی می نشینند (چه در نزدیکی سطح داخلی و چه سطح خارجی کانال) و از این طریق نفوذپذیری کانال های سدیمی را از بین می برند. طبق این تئوری **اثر دارو مستقیم** (direct) است و نه غیرمستقیم و با تغییر دادن ویژگی های کلی غشای سلول.

فیبرهای عصبی میلین دار

در اعصاب میلین دار، میلین به عنوان عایق الکتریکی و فارماکولوژیک عمل می کند. لذا داروهای بی حسی در محل گره رانویر به کانال های سدیمی دسترسی پیدا می کنند. تعداد کانال های سدیمی در این مناطق بسیار زیاد است.

برای اطمینان از بی حسی موثر، لازم است حداقل **۲ یا ۳ گره مجاور** هم، معادل حدود **۸ تا ۱۰ میلیمتر** از اعصاب میلین دار توسط دارو بلاک شوند.

تراکم کانال های سدیمی در اعصاب بدون میلین: ۳۵ در هر میکرومتر
تراکم کانال های سدیمی در گره های رانویر: ۲۰۰۰۰ در هر میکرومتر
تعداد کانال های سدیمی موجود در واحد طول عصب، در الیاف عصبی بدون میلین بسیار کمتر است.

(II/III+) داروهای بی حسی موضعی چگونه عمل می کنند؟

داروهای بی حسی به طور انتخابی، **حداکثر نفوذپذیری سدیم** (۵ تا ۶ برابر بیشتر از حداقل لازم برای شروع پیام عصبی است) را **کاهش می دهند**. وقتی این حداکثر نفوذپذیری **تا پایین تر از میزان لازم برای ایجاد ایمپالس افت** کند (که به آن **safety factor** نیز گفته می شود) بلاک عصب رخ می دهد.

به نظر می رسد **یون کلسیم در میزان نفوذپذیری غشا به یون سدیم نقش تنظیم کننده (regulatory)** داشته باشد. یون کلسیم در حالت عادی در داخل غشا به صورت باند شده وجود دارد و اجازه عبور سدیم را نمی دهد. با آغاز دپولاریزاسیون، **فاکتور اصلی در افزایش نفوذپذیری غشا به یون سدیم**، خارج شدن یون کلسیم از حالت باند شده و باز شدن کانال سدیمی متعاقب آن است.

مولکول های داروی بی حسی می توانند به صورت آنتاگونیستی با یون های Ca^{2+} در داخل کانال های سدیمی رقابت کنند و با گرفتن جای آن ها سبب مسدود شدن مسیر کانال سدیمی شوند.

به بلاک عصبی که توسط دارو بی حسی موضعی ایجاد می شود **Nondepolarizing nerve block** می گویند.

مولکول های داروهای بی حسی موضعی

اکثر داروهای بی حسی موضعی قابل تزریق از آمین های ثالثیه یا Tertiary amines هستند. تعداد کمی از داروها (Prilocaine و hexylcaine) از آمین های دوتایی یا Secondary amines هستند. ساختار معمول بی حسی های موضعی در شکل ۱-۱۵ نمایش داده شده است.

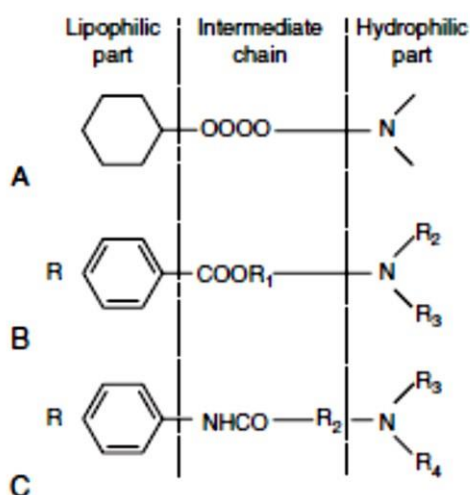


Figure 1-15. A, Typical local anesthetic. B, Ester type. C, Amide type.

ساختار شیمیایی داروهای بی حسی از ۳ بخش تشکیل شده است.

۱- بخش لیپوفیل:

قسمت حلقوی مولکول که ساختاری آروماتیک دارد از **aniline** یا **benzoic acid** و در **آرتیکائین** از **thiophene** به دست می آید.

نقش این قسمت از مولکول، کمک به عبور آن از لایه چربی غشای عصبی است.

۲- بخش هیدروفیل

قسمت انتهایی آمینو: از اتیل الکل یا استیک اسید به دست می آید .

سبب محلول شدن داروی بی حسی می شود.

۳- زنجیره بنیابینی

هیدروکربن که حد واسط دو قسمت قبل است .

بی حس کننده های مختلف براساس نوع شیمیایی این قسمت به دو دسته «**استر**» و «**آمید**» تقسیم میشوند.

داروهای بی حسی قابل تزریق Amphipathic هستند.

به این معنی که دارای هر دو خاصیت لیپوفیل و هیدروفیل در دو انتهای مولکول خود هستند.

نکته: داروهای فاقد قسمت هیدروفیل برای تزریق مناسب نیستند ولی برای استفاده سطحی روی بافت کاربرد دارند (مثل بنزوکائین).

نکته: **هیستامین بلاکرها** و داروهای **آنتی کولینرژیک** به دلیل تشابه ساختمانی با بی حس کننده های موضعی، دارای خواص مشابه اما با قدرت کمتر در القای بی حسی هستند. بنابراین در **مواقعی که بیمار به هر دو دسته استر و آمید آلرژی دارد** می توان از این دارو ها استفاده کرد.

داروهای استری (**Propoxycaine - Tetracaine - Cocaine - Benzocaine - Procaine**) به راحتی در محلول های آبی هیدرولیز می شوند.

Dyclonine یک داروی قوی بی حسی سطحی (Topical) است که یک نوع **ketone** است و در هیچ یک از دو دسته آمیدی و استری جای ندارد. در **مواقعی که بیمار به داروهای هر دو دسته استری و آمیدی آلرژی دارد** قابل استفاده است.

دارو های آمیدی (**Articaine - Prilocaine - Bupivacaine - Mepivacaine - Etidocaine**)

(Lidocaine) تقریباً نسبت به هیدرولیز مقاوم هستند.

نکته: درصد بیشتری از داروهای آمیدی در مقایسه با انواع استری بدون تغییر از طریق ادرار از بدن دفع می شود.

Procaine amide^(II/III+)

داروی Procaine amide، یک پروکائین است که قسمت استری آن با ساختار آمیدی جایگزین شده است. این دارو از لحاظ قدرت مشابه پروکائین است ولی به دلیل ساختار آمیدی بسیار آهسته تر هیدرولیز میشود. Procaine طی چند دقیقه در پلاسما هیدرولیز میشود ولی فقط ۱۰ درصد از Procaine amide در طی یک روز هیدرولیز می شود.

دارو بی حسی وقتی در لابراتوار ساخته می شود ابتدا دارای **فرم بازی (Basic)** است که **سخت در آب حل می شود** و در تماس با هوا **ناپایدار** هستند.

ارزش **pka آنها از ۷/۵-۱۰** است. در این حالت کاربرد کلینیکی **ندارند**.

به علت خاصیت بازی ضعیف به راحتی با اسیدها ترکیب شده و تشکیل فرم نمک را می دهند. در این حالت به راحتی در آب قابل حل بوده و پایدار می باشند. بنابراین داورهای بی حسی **قابل تزریق در فرم اسید نمکی**، به طور شایع **نمک هیدروکلراید** (مانند Articaine Hcl- lidocaine hCL) و حل شده در آب استریل با سالیین در دسترس هستند.

pH دارو و pH بافت هر دو می توانند روی عملکرد داروها تاثیر بگذارند .
اسیدی شدن بافت به دلیل عفونت یا التهاب، سبب کاهش pH محیط از ۷/۴ به ۵-۶ می شود
که روی القای بی حسی اثر منفی دارد.

• pH داروهای بی حسی بدون اپی نفرین: ۶/۵

• pH داروهای بی حسی دارای اپی نفرین: ۳/۵

داورهای بی حسی حاوی Vasoconstrictor توسط سازنده اسیدی می شوند تا از **oxidate** شدن تنگ کننده عروق ممانعت شود.

نکته: داروهای با **pH پایین** در زمان تزریق **احساس سوزش بیشتری** ایجاد کرده، **دیرتر** اثر می کنند. و **آزردگی پس از تزریق** با آن ها بیشتر است.

* داروهای با خاصیت بازی (آلکالینیزه شده) در **تئوری سریع تر** اثر کرده، هنگام تزریق برای بیمار راحتتر بوده و تاثیر کلینیکی بیشتری دارد. ولی ناپایدار بوده، در محیط غیربازی رسوب میکنند و لذا کاربرد کلینیکی **ندارند**.

نکته جدید: در داروهای بی حسی **بافر شده (Buffered- carbonated)** درست قبل از تزریق به داروی بی حسی **سدیم بی کربنات** یا **دی اکسید کربن** اضافه می شود تا با افزایش pH راحتی بیمار بیشتر شده و دارو سریع تر اثر کند.

با وجودیکه pH در مایعات خارج سلولی تنوع زیادی دارد، pH در داخل سلول عصبی ثابت باقی می ماند.

تجزیه داروهای بی حسی در بافت

دارو در فرم پایدار به صورت نمک اسیدی (معمولاً هیدروکلراید) در آب حل شده و پایدار است. در این محلول، مولکول دارو به دو شکل دیده می شود:

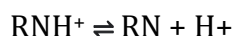
۱- مولکول باز (Base) بدون بار: RN

به آسانی از لایه چربی غشا عبور میکند و وارد آگزوپلاسم نورون می شود.

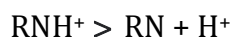
۲- فرم کاتیونیک با بار مثبت: RNH^+

هیدروفیل است و **نمی تواند** از غشا عبور کند. به عنوان فرم فعال دارو در داخل عصب است که با بلاک کردن کانال های سدیمی مانع هدایت پیام عصبی می شود.

این دو فرم در محیط محلول با یکدیگر در یک تعادل شیمیایی هستند:



در محیط اسیدی (PH پایین) که یون های H^+ بیشتری وجود دارد، تعادل به سمت چپ shift می کند.



در محیط با pH بالا عکس حالت فوق رخ می دهد:



(III/III+) [توضیحات زیر برای درک بهتر مطلب توسط مولف به متن اضافه شده و در رفرنس وجود ندارد]:

«ثابت تفکیک اسیدی» – Dissociation Constant (یا pKa)

نسبت فرم های یونی مذکور همچنین به «ثابت تفکیک اسیدی» Dissociation constant (یا pKa) آن داروی خاص بستگی دارد.

pKa شاخصی است برای تعیین میزان تمایل یک مولکول برای جذب یون H^+ .

برعکس PH که در یک محیط قابل تغییر است، PKa یک خاصیت ذاتی مولکول است و قابل تغییر نیست.

هرچه PKa یک اسید پایین تر باشد، تمایل آن به اهدای یون هیدروژن بیشتر است.

PKa نشان میدهد یک اسید در PH های مختلف چه رفتاری خواهد داشت.

اسیدی با PKa حدود ۴، فقط در زمانی میتواند H^+ جدید جذب کند که pH محیط کمتر از ۴ باشد.

وقتی pH یک محلول با PKa داروی بی حسی برابر باشد، دقیقاً ۵۰ درصد از دارو در فرم RN و ۵۰ درصد در فرم RNH^+ موجود خواهد بود.

نسبت دو فرم مذکور بر مبنای رابطه Henderson-Hasselbalch تعیین می شود:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{conjugate base}]}{[\text{acid}]}$$

• **Fig. 1.18** Henderson-Hasselbalch equation.

TABLE 1.4

Dissociation Constants (pK_a) of Local Anesthetics

Agent	pK_a	Percentage of Base (RN) at pH 7.4	Approximate Onset of Action (min)
Benzocaine	3.5	100	—
Mepivacaine	7.7	33	2-4
Lidocaine	7.7	29	2-4
Prilocaine	7.7	25	2-4
Articaine	7.8	29	2-4
Etidocaine	7.9	25	2-4
Ropivacaine	8.1	17	2-4
Bupivacaine	8.1	17	5-8
Tetracaine	8.6	7	10-15
Cocaine	8.6	7	—
Chloroprocaine	8.7	6	6-12
Propoxycaine	8.9	4	9-14
Procaine	9.1	2	14-18
Procainamide	9.3	1	—

نکات مربوط به جدول ۴-۱

۱- هر چه pKa بالاتر باشد یا pH محیط کمتر باشد:

- مولکول داروی بی حسی راحت تر H^+ جذب می کند،
- فرم RN بدون بار در محیط کمتر و RNH^+ بیشتر می شود.
- اثر دارو (Onset) دیرتر اتفاق می افتد چون نفوذ دارو به داخل غشا نیازمند فرم RN است.

Procainamide (۹/۳) و Procaine (۹/۱) بالاترین pKa را دارند

بنابراین دیرترین Onset (۱۴-۱۸ دقیقه) را دارند.

۲- بین داروهای آمیدی دیرترین onset (۵-۸ دقیقه) مربوط به bupivacaine است که pKa بالایی نسبت به سایر داروهای آمیدی پر کاربرد دارد (۸/۱).

۳- پایین ترین pka مربوط به benzocaine است (۳/۵).

در pH معادل ۷/۴، ۱۰۰ درصد بنزوکائین به صورت RN است.

۴- onset داروهای آمیدی لیدوکائین، میپوکائین، پریلوکائین، آرتی کائین، اتیدوکائین و روپیوکائین بین ۲ تا ۴ دقیقه است و از این بین روپیوکائین pka بالاتری دارد (۸/۱) همسان با بوپیوکائین).

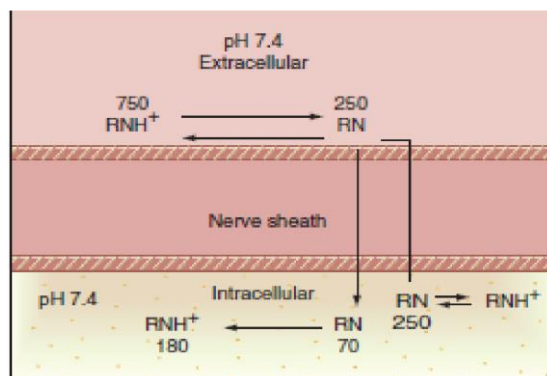
اثر داروهای بی حسی بر غشای عصبی

برای اثر کردن داروی بی حسی دو مرحله ذیل باید طی شود:

۱- انتشار دارو به ورای غشای عصبی (توسط فرم RN)

۲- انتقال دارو به ناحیه گیرنده (در کانال یونی سدیمی)

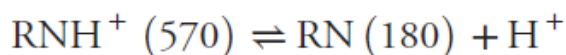
اگر هزار مولکول از داروی بی حسی با pka ۷/۹ در بافتی با pH نرمال ۷/۴ تزریق شود، وقایع ذیل رخ می‌دهد:



۱- طبق رابطه Henderson-hasselbalch و جدول ۴-۱، ۷۵ درصد از مولکول های داروی بی حسی با pka ۷/۹ در pH نرمال در فرم RNH+ و ۲۵ درصد در فرم باز بدون بار (RN) وجود خواهد داشت.

۲- در تئوری، کل ۲۵۰ مولکول RN از غشای عصبی عبور می کند و وارد آگزوپلاسم می شود.

۳- ۷۵۰ مولکول RNH+ باقیمانده در خارج تعادلی جدیدی را شکل می‌دهند:

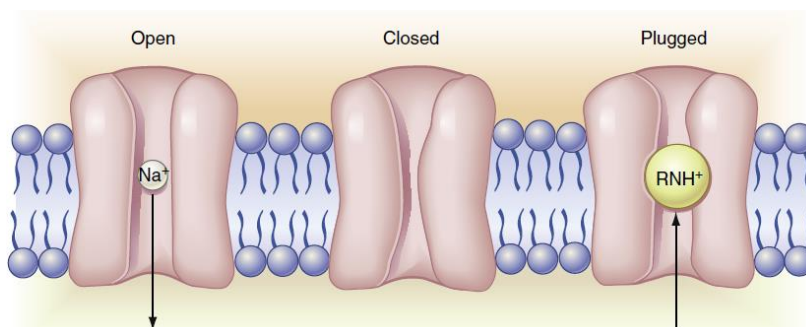


۴- ۱۸۰ مولکول لیپوفیل RN تازه به وجود آمده در خارج سلول از غشا عبور می‌کنند و مولکول های باقیمانده مجدد تعادل جدیدی را تشکیل می دهند. از لحاظ تئوری این روند تا عبور کردن کلیه مولکولها از غشا ادامه پیدا می کند.

در عمل این پروسه شامل همه مولکول ها نخواهد شد. چراکه قسمتی از مولکول ها توسط عروق خونی ومایع خارج سلولی از محل دور می شوند و قسمتی هم در جهات دیگر پراکنده می شوند.

۵- ۲۵۰ مولکول RN که وارد سلول عصبی شده بودند تعادل جدیدی برقرار کرده و ۱۸۰ مولکول آن به فرم RNH+ تغییر می‌کند.

۶- مولکول های RNH^+ از سمت اگزوپلاسمی وارد کانال سدیم می شوند، روی گیرنده متصل می شوند و باعث انسداد کانال سدیمی و بلاک پیام عصبی می شود.



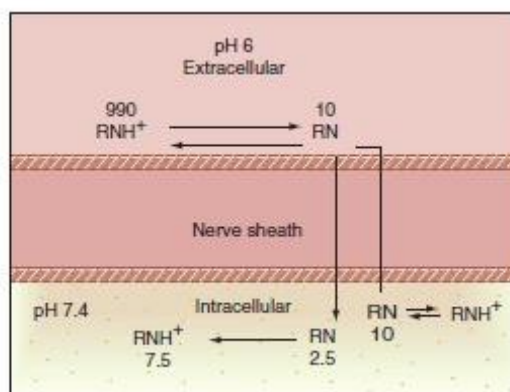
سوال: از بین دو ویژگی توانایی انتشار و عبور از غشا (Diffusibility) و اتصال به گیرنده (Binding) در داروهای بی حسی، کدامیک در شرایط کلینیکی مهمتر است؟
پاسخ: Diffusibility. چراکه در شرایط کلینیکی امکان تزریق دارو مستقیماً به داخل عصب وجود ندارد.

هر چه pK_a بالاتر باشد، فرم RN موجود در pH نرمال کمتر و $onset$ دیرتر خواهد بود.

کمتر بودن pK_a الزاماً همیشه مناسب نیست.
 ولی اگر $Pka < 5.7$ باشد، فقط تعداد کمی از مولکول های RN در داخل بافت به RNH^+ تغییر پیدا می کنند تا به گیرنده متصل شوند و در نتیجه **اثر بخشی دارو ناکافی** خواهد بود.

در شرایط کلینیکی، آنچه سهولت حرکت داروی بی حسی از محل تزریق به اگزوپلاسم را تعیین می کند pH مایع خارج سلولی است.

* pH داخل سلول پایدار است. چراکه یون های H^+ ، مانند فرم RNH^+ به خودی خود توانایی عبور از غشا را ندارد. تاثیر کاهش pH محیط بر عملکرد داروی بی حسی در شکل ۱-۱۸ توضیح داده شده است.



اگر ۱۰۰۰ مولکول دارو با $pK_a : 7/9$ در اطراف عصبی در محیطی ملتهب و عفونی با $pH : 6$ تزریق شود:

- ۱- در این pH ، ۹۹ درصد مولکول ها در فرم RNH^+ بوده و ۱ درصد مولکول لیپوفیل RN در فرم بازی بدون بار وجود دارد.
 - ۲- حدود ۱۰ مولکول RN از غشا عبور می کنند (در مقایسه با ۲۵۰ مولکول در بافت نرمال).
 - ۳- با برقراری تعادل جدید در خارج سلول تعدادی مولکول RN جدید ایجاد خواهد شد.
- نکته:** در واقعیت تعداد مولکول هایی که در شرایط التهابی از غشا عبور می کنند از این هم کمتر خواهد بود. چرا که **vascularity** در محیط های عفونی و ملتهب بیشتر بوده و جذب مولکول ها به داخل عروق بیشتر اتفاق می افتد.
- ۴- در داخل عصب $pH = 7.4$ است. طبق تعادل جدید ۷۵٪ از مولکول های وارد شده به عصب به فرم RNH^+ تبدیل خواهد شد و ۲۵ درصد RN باقی می ماند.
 - ۵- مولکول های RNH^+ با اتصال به گیرنده از سمت اگزوپلاسمی کانالهای سدیمی سبب بلاک عصب می شوند.

به دو دلیل القای بی حسی در شرایط ملتهب و عفونی سخت تر است:

- جذب مولکولها به داخل عروق گشاد شده و
 - تعداد کمتر RNH^+ در دسترس در داخل اگزوپلاسم.
- شیوع چنین مشکلاتی در درمانهای اندودنتیکس بیشتر است.

ارتباط کلینیکی pH و عملکرد داروهای بی حسی موضعی

* pH اکثر داروی بی حسی بدون تنگ کننده عروق در دامنه ۷ - ۵.۵ است. پس از تزریق، ظرفیت Buffering بالای بافت، pH محلول دارو را به ۷/۴ می رساند.

داروهای حاوی اپی نفرین در محیطی اسیدی تر به بازار ارائه می شوند تا از اکسید شدن اپی نفرین جلوگیری شود. این کار با افزودن Antioxidants انجام می شود.

Sodium Bisulfite در غلظت ۰.۵٪ و ۰.۱٪

برای کم کردن pH محلول ۲٪ لیدوکائین HCl از ۶/۸ به ۴/۸ استفاده می شود.

می توان درست قبل از تزریق به محلول بی حسی اپی نفرین اضافه کرد (بدون اضافه کردن antioxidant). ولی اگر بلافاصله از آن استفاده نکنیم، اکسید شده و رنگ آن ابتدا به زرد و سپس قهوه ای تغییر میکند.

* پس از تزریق دارو همراه با اپی نفرین، باز هم قابلیت buffering بافت، pH محلول را به ۷/۴ می رساند ولی مدت زمان بیشتری برای بافر کردن محلول با pH معادل ۷/۴ در مقایسه با محلول با pH ۶/۸ (دارو بدون اپی نفرین) مورد نیاز است. در این بازه زمانی دارو تاثیر گذار نخواهد بود.

بنابراین **onset داروهای حاوی تنگ کننده عروق نسبت به داروهای بدون اپی نفرین دیرتر است.**

داروهای بی حسی موضعی هم روی آکسون‌ها و هم پایانه های عصبی موثرند. پوست سالم نسبت به داروهای بی حسی موضعی نفوذپذیر است.

ترکیب EMLA (Eutectic mixture of local anesthetics)

مخلوط همسان **لیدوکائین** و **پریلوکائین** می تواند از سد پوست سالم عبور کند و پایانه های عصبی را بلاک کند.

غشاهای مخاطی (Mucous Membranes) و پوست آسیب دیده به علت سوختگی یا خراش به داروهای بی حسی موضعی topical اجازه عبور می دهند.

توانایی بافر کردن در غشاهای مخاطی ضعیف است.

بنابراین وقتی داروهای با pH بین ۵-۵/۵ استفاده می شوند، pH محیط پایین آمده و دارو در شکل فرم بازی بدون بار (RN) کمتر در اختیار خواهد بود و دارو بی تاثیر خواهد بود.

بالا بردن pH دارو، تاثیر داروی topical را بیشتر می کند، ولی ماندگاری (Shelf life) آن کم می شود.

برای بهبود تاثیر داروی بی حسی topical به جای تغییر در pH،

غلظت های بالاتر لیدوکائین (۵ تا ۱۰ درصد) نسبت به غلظت های استفاده شده برای تزریق لیدوکائین (۲ درصد) به کار می رود تا کمبود فرم RN جبران شود.

دو نکته در مورد Benzocaine:

- به صورت یونیزه در محلول نیست بنابراین تحت تاثیر pH قرار نمی گیرد.
- حلالیت کمی دارد پس واکنش های سیستمیک مسمومیت با آن بسیار ناشایع است.

زمان شروع اثر و ماندگاری اثر داروهای بی حسی

Endoneurium: آکسون ها توسط غشایی به نام اندونوریوم از هم جدا می شوند.

Fasciculi: آکسون ها کنار هم قرار می گیرند و باندل هایی به نام fasciculi را تشکیل می دهند.

Preneurium: فاسیکول شامل ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ فیبر عصبی است و توسط غشایی به نام پری نوریوم پوشیده می شود.

در هر میلیمتر مربع ۵۰۰ آکسون (فیبر عصبی) جا می گیرد.

هرچقدر قطر فاسیکول بیشتر باشد، پری نوریوم اطراف آن قطورتر و سرعت عبور داروی بی حسی از آن کندتر است.

بنابراین بی حس شدن عصب آلوئولر تحتانی نسبت به عصب لینگوال دیرتر و سخت تر اتفاق می افتد.

داخلی ترین لایه پری نوریوم، پری لما (perilemma) نام دارد که با یک غشای مزوتلیال صاف پوشیده شده است.

Prilemma مانع اصلی انتشار داروی بی حسی از ورای غشا به داخل سلول عصبی است.

Epineurium: اطراف پری نوریوم با شبکه ای شل از بافت پیوندی پرچربی (Areolar) به نام اپی نوریوم پوشانده شده است.

۳۰ تا ۷۵ درصد از مقطع عرضی عصب را اپی نوریوم تشکیل می دهد.

* داروهای بی حسی به راحتی از اپی نوریوم عبور می کنند (به دلیل قوام شل آن)

* **عروق تغذیه کننده و لنفاتیک از داخل اپی نوریوم** عبور می کنند که می توانند باعث جذب و حذف داروهای بی حسی از محیط شود.

Epineural sheath: لایه بیرونی اپی نوریوم که کل عصب را احاطه کرده، ضخامت و قوام بیشتری دارد و به آن غلاف عصبی

(Nerve sheath) یا غلاف اپی نورال (Epineural sheath) می گویند. این لایه **مانعی** برای عبور داروی بی حسی **نیست**.

