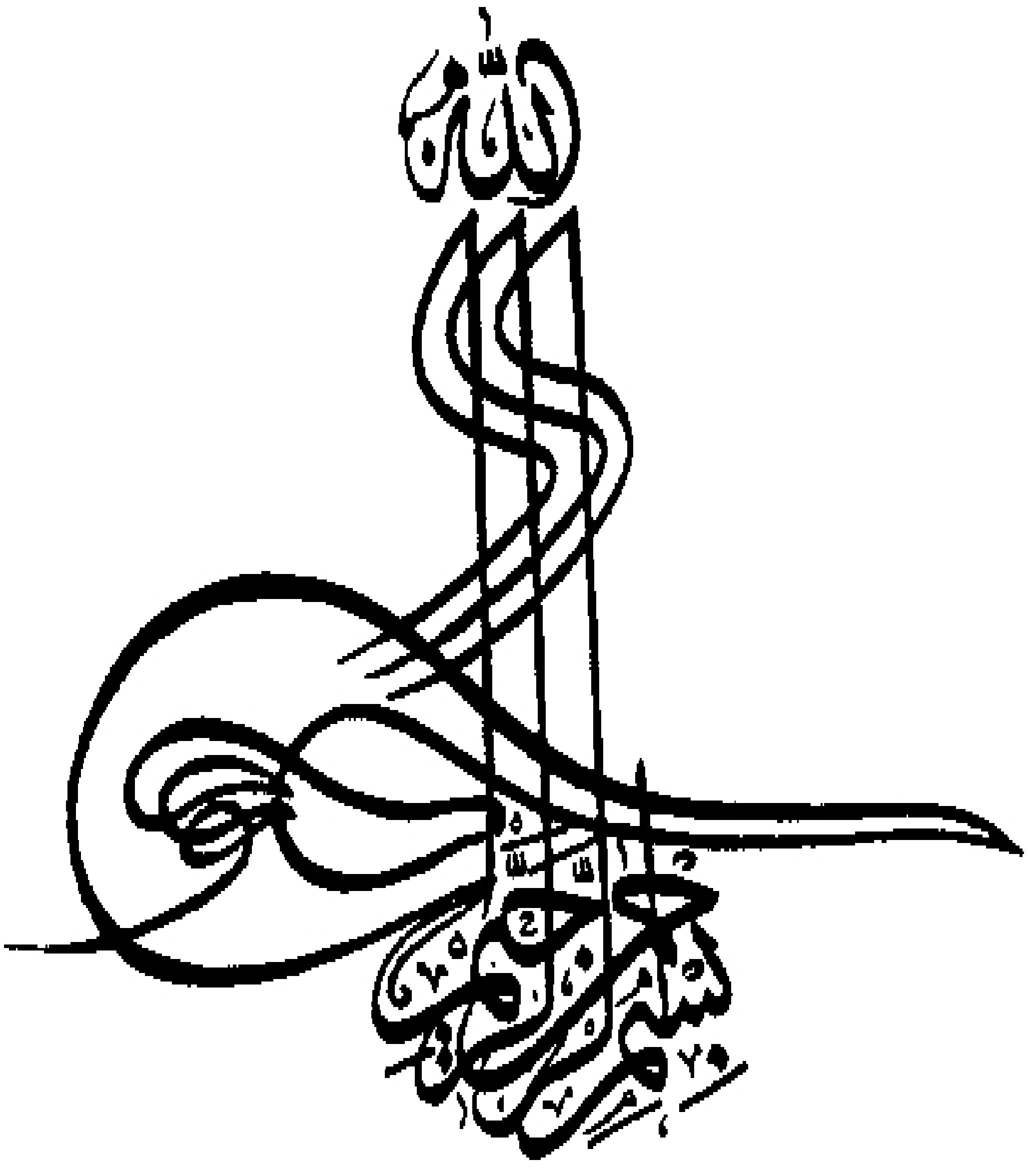

بسم الله الرحمن الرحيم

دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی گرایش فیزیولوژی جانوری

عنوان

بررسی اثر بیهوشی مکرر توسط تیوپنتال در دوره نوزادی بر تشنج پذیری رت ها توسط PTZ و پاسخ به درد در دوران بلوغ

نگارش:

فاطمه فقیه مجیدی

استاد راهنما:

دکتر علی مقیمی

استاد مشاور:

دکتر مسعود فریدونی

دی ماه ۸۹

تقدیم به

ساحت مقدس حضرت علی

بن موسی الرضا (ع)

تقدیم به

خورشید و ماه زندگیم

پدر دلسوز و مادر فداکارم

خواهران بی‌نظیر

و

یگانه برادرم

که وجودشان سراسر عشق است و امید.

تقدیم به

همه پویندگان راه علم و دانش

با سپاس فراوان از

جناب آقای دکتر علی مقیمی

که راهنمایی پایان نامه را به عهده داشتند و بدون زحمات ایشان انجام این پروژه امکان‌پذیر نبود.

و

جناب آقای دکتر مسعود فریدونی

که از راهنمایی‌های بجا، ارزنده و اندیشمندانه‌شان بهره‌مند شدم.

چکیده

داروهای بیهوشی‌دهنده منجر به ناهنجاری‌های مختلفی میشوند. نتایج تحقیقات قبلی بر روی اثرات باربیتورات‌ها متناقض می باشد بطوریکه اثر مخرب و یا حفاظت کننده عصبی را نشان داده‌اند. ترکیباتی که رسپتورهای NMDA را بلوک یا GABA را تقویت می کنند، در دوره بحرانی رشد بر تکوین مغز و سیناپتوژنز اثر می گذارند. این دوره بحرانی در گونه های مختلف متفاوت و در رت ها ۲ روز قبل از تولد تا ۱۴روزگی می باشد. هدف از این تحقیق بررسی رابطه بیهوشی مکرر توسط تیوپنتال (آگونیست$GABA_A$) در دوره نوزادی با میزان تشنج پذیری القاء شده توسط پنتیلن تترازول (PTZ) و میزان پاسخ به درد در دوران بلوغ بوده است. رت‌های نوزاد در دو گروه شم و تجربی تقسیم شدند. گروه تجربی روزانه (از ۱۰ تا ۲۰ روزگی) با تیوپنتال تیمار و پس از بلوغ (در ۲/۵ ماهگی) تحت تزریق درون صفاقی PTZ (۴۵ mg/kg) و تحت آزمون tail-flick و فرمالین قرار گرفتند(n=7). دوران تاخیری بروز حملات جنرالیزه پس از تزریق محاسبه و مقایسه گردید. شدت درد در مدت یک ساعت پس از تزریق فرمالین و زمان تاخیری بروز پاسخ به درد در آزمون tail-flick اندازه گیری و بین گروه ها مقایسه گردید. نتایج نشان داد که میزان تشنج پذیری و میزان پاسخ به درد در آزمون tail-flick و آزمون فرمالین تفاوت معنی‌داری نداشته است. داروهای موثر بر رسپتورهای تحریکی یا مهاری مغز در دوران تکامل سیستم عصبی می توانند باعث اثرات مخرب شوند اما ممکن است این اثرات به تدریج و تا بلوغ مرتفع گردیده و لذا از نظر رفتاری اثری بروز ندهند. از طرفی ممکن است تغییرات ساختاری احتمالی تا بلوغ نیز به جا مانده ولی بر رفتارهایی به جز تشنج پذیری تاثیر گذاشته باشد که نیاز به بررسی های رفتاری دیگر و مطالعات سیتولوژیک دقیق دارد.

کلمات کلیدی: بیهوشی مکرر، باربیتورات‌ها، تشنج، PTZ، رسپتور $GABA_A$، درد، تست فرمالین، tail-flick

فهرست مطالب

چکیده I

فصل اول: کلیات

۱-۱مقدمه ۱

۱-۲تاریخچه بیهوشی: ۳

۱-۳بیهوشی ۴

۱-۳-۱ تئوری و مکانیزم عملکرد داروهای بیهوشی‌دهنده: ۶

۱-۳-۲ سه پیامد اصلی بیهوشی ۱۰

۱-۳-۲-۱ عمل داروهای بیهوشی برای عدم تحرک: ۱۰

۱-۳-۲-۲ عمل بیهوش‌کننده‌ها برای ایجاد ضعف حافظه ۱۱

۱-۳-۲-۳عمل بیهوش‌کننده‌ها برای فقدان آگاهی: ۱۱

۱-۴مراحل بیهوشی: ۱۲

۱-۵ داروهای بیهوشی: ۱۳

۱-۵-۱ طبقه‌بندی داروهای بیهوشی ۱۳

۱-۵-۱-۱بی‌حس کننده‌های موضعی (Local) ۱۳

۱-۵-۱-۲ بیهوش‌کننده‌های عمومی (General) ۱۴

۱-۵-۱-۲-۱ بیهوش‌کننده‌های استنشاقی ۱۴

۱-۵-۱-۲-۲ بیهوش‌کننده‌های داخل وریدی ۱۵

۱-۵-۱-۲-۲-۱ بنزودیازپین‌ها ۱۵

۱-۵-۱-۲-۲-۲باربیتورات‌ها ۱۶

۱-۵-۱-۲-۲-۲-۱ طبقه‌بندی باربیتورات‌ها ۱۷

۱-۵-۱-۲-۲-۲-۲ مکانیسم عمل باربیتورات‌ها ۱۷

۱-۵-۱-۲-۲-۲-۳ تحمل و وابستگی به باربیتورات‌ها ۱۸

۱-۵-۱-۲-۲-۲-۴گیرنده GABA و باربیتورات‌ها ۱۹

۱-۶بیهوشی در نوزادان ۲۰

۱-۶-۱ مرگ عصبی ناشی از باربیتورات‌ها ۲۱
۱-۶-۲مرگ ناشی از تحریک.. ۲۴
۱-۶-۳مرگ عصبی ناشی از اختلال در پروتئین‌های سیناپسی ۲۵
۱-۶-۴ مرگ عصبی ناشی از اختلال عوامل نوروتروفیک.. ۲۵
۱-۷تشنج.. ۲۶
۱-۷-۱ طبقه‌بندی تشنج‌ها ۲۶
۱-۷-۱-۱ تشنج‌های جنرالیزه ۲۶
۱-۷-۱-۱-۱تشنجات آبسانس.. ۲۷
۱-۷-۱-۱-۲ تشنج‌های تونیک-کلونیک جنرالیزه ۲۷
۱-۷-۱-۱-۳ تشنج‌های آتونیک.. ۲۸
۱-۷-۱-۱-۴ تشنج‌های میوکلونیک ۲۸
۱-۷-۲ تشنج‌های جزئی.. ۲۸
۱-۷-۲-۱ تشنج‌های جزئی ساده ۲۸
۱-۷-۲-۲تشنج‌های جزئی کمپلکس ۲۹
۱-۷-۲-۳ تشنج‌های جزئی با جنرالیزه شدن ثانویه.. ۲۹
۱-۸کیندلینگ ۲۹
۱-۸-۱ کیندلینگ الکتریکی ۳۰
۱-۸-۲ کیندلینگ شیمیایی ۳۰
۱-۹مکانیسم‌های دخیل در بروز حملات تشنجی ۳۱
۱-۹-۱ افزایش فعالیت در سیستم‌های تحریکی ۳۱
۱-۹-۲ نقص در سیستم مهاری ۳۲
۱-۱۰ درد ۳۲
۱-۱۰-۱ گیرنده‌های درد.. ۳۳
۱-۱۰-۱-۱ انواع گیرنده‌های درد.. ۳۳
۱-۱۰-۱-۱-۱ گیرنده‌های حرارتی:.. ۳۳

۱-۱۰-۱-۱-۲ گیرنده‌های مکانیکی: ۳۳
۱-۱۰-۱-۱-۳ گیرنده‌های چندوجهی: ۳۳
۱-۱۰-۲ مسیر انتقال درد ۳۴
۱-۱۰-۳ میانجی‌های دخیل در درد ۳۵
۱-۱۰-۳-۱ میانجی‌های تحریکی ۳۵
۱-۱۰-۳-۱-۱ نوروپپتیدها ۳۵
۱-۱۰-۳-۱-۱-۱ تاکی‌کینین‌ها ۳۵
۱-۱۰-۳-۱-۱-۲ نوروتنسین ۳۶
۱-۱۰-۳-۱-۱-۳ CGRP ۳۶
۱-۱۰-۳-۱-۱-۴ کوله سیتوکینین ۳۶
۱-۱۰-۳-۱-۲ آمینو اسیدها ۳۷
۱-۱۰-۳-۱-۲-۱ گلوتامات ۳۷
۱-۱۰-۳-۲تنظیم‌کننده‌های مهاری ۳۷
۱-۱۰-۳-۲-۱پپتیدها ۳۷
۱-۱۰-۳-۲-۱-۱ اوپیوئیدها ۳۷
۱-۱۰-۳-۲-۱-۲ نوروپپتیدY ۳۸
۱-۱۰-۳-۲-۲ آمینواسیدها ۳۸
۱-۱۰-۳-۲-۲-۱ گابا ۳۸
۱-۱۰-۳-۲-۲-۲ گلایسین ۳۸
۱-۱۰-۴ درد و باربیتورات‌ها ۳۸

فصل دوم: مواد و روش‌ها

۲-۱مواد و لوازم آزمایشگاهی ۴۲
۲-۱-۱مواد ۴۲
۲-۱-۲ لوازم آزمایشگاهی ۴۲
۲-۲ دستگاه‌های مورد استفاده ۴۳

۲-۳حیوان آزمایشگاهی ۴۳
۲-۴ روش‌ها... ۴۵
۲-۴-۱ روش تعیین دوز تیوپنتال ۴۵
۲-۴-۲ روش تهیه محلول‌های مورد استفاده ۴۵
۲-۴-۲-۱ روش تهیه محلول تیوپنتال.. ۴۵
۲-۴-۲-۲ تهیه محلول پنتیلن تترازول ۴۵
۲-۴-۳ روش ایجاد تشنج شیمیایی ۴۶
۲-۵ آزمایشات درد.. ۴۷
۲-۵-۱ گروه کنترل شم ۴۷
۲-۵-۲ گروه تجربی ۴۷
۲-۶ آزمون‌ها.. ۴۸
۲-۶-۱تست Tail-Flick ۴۸
۲-۶-۲ تست فرمالین ۴۸
۲-۷ روش محاسبه آماری.. ۵۰

فصل سوم: نتایج

۳-۱ بررسی میزان تشنج پذیری در بروز حملات تشنجی.. ۵۲
۳-۲ نتایج حاصل از آزمون tail flick ۵۶
۳-۳ نتایج تست فرمالین ۵۷

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

بحث و نتیجه‌گیری... ۶۰
پیشنهادات ۶۴

فصل پنجم: منابع

منابع ۶۶

فصل اول:

کلیات

۱-۱مقدمه

پیشرفت در تکنیک‌های جراحی، بیهوشی در کودکان و مراقبت‌های شدید سبب بهبود میزان بقا در نوزادانی شده که تحت بیهوشی عمومی قرار می‌گیرند. شناخت عملکرد مسیرهای Nociceptive باعث پیشرفت در تکنیک‌های بیهوشی عمومی و کاهش در میزان مرگ و میر و ناهنجاری‌های پس از جراحی شده است. با این حال، بروز اختلالات عصبی ناشی از بیهوشی در مدل‌های حیوانی نابالغ سوالات زیادی درباره سلامت کلی بیهوشی عمومی در انسان ایجاد می‌کند. بیشتر مطالعات در ارتباط با داروهای بیهوشی عمومی و اختلالات رفتاری در رت‌های نوزاد می‌باشد. پتانسیل نوروتوکسیک بیهوشی در نوزادان بحث جدید در ارتباط با بیهوشی کودکان می‌باشد و اطلاعات کلینیکی کمی در مورد اثرات مضر بیهوشی وجود دارد. تکوین مغز همراه با تعداد زیادی نورون آغاز می‌شود که باید از لحاظ فیزیولوژیک توسط مرگ برنامه‌ریزی سلولی[1] آراسته شوند. این نورودژنراسیون فیزیولوژیک بخش لازم و ضروری در تکوین مغز می‌باشد. سیستم عصبی مرکزی نابالغ به میزان زیادی نسبت به محیط حساس بوده و توسط عوامل خارجی تحت تاثیر قرار می‌گیرد. تشکیل ارتباطات سیناپسی بین نورون‌ها فرآیندی ضروری در تشکیل مدارات عصبی است. اگرچه طول دوره تکوین عصبی در گونه‌های پستانداران مختلف است اما نحوه تکوین مشابه می‌باشد. در انسان رشد سریع مغز در دوره جنینی آغاز شده و ۲-۳ سال پس از تولد ادامه می‌یابد. بهم ریختگی این فرایند منجر به ناهنجاری در تکوین سیستم عصبی مرکزی و در برخی موارد، سبب مرگ می‌شود. بیهوشی عمومی در حیوانات نابالغ سبب افزایش سطح آپاپتوز و کاهش در انشعابات سیناپسی و کاهش غیرطبیعی در تعداد نورون‌های باقیمانده شود. اعتقاد بر این است که

[1] Apoptosis

انواع بیهوشی‌دهنده‌های عمومی، مسکن‌ها و ضد تشنج‌ها در مدل‌های حیوانی در ارتباط با تغییر در انتقالات سیناپسی گابا یا گیرنده NMDA می‌باشد. با این حال، زمان بیشترین حساسیت به آسیب آپاپتوزی و تعیین زمان آسیب‌پذیری در طول تکوین در انسان بحث‌انگیز است (۳۱). وقوع تشنج[۱] توسط داروهای بیهوشی‌دهنده عمومی ناشناخته است و مغز چطور می‌تواند تحت داروهای بیهوشی، تحریک‌پذیری زیاد نشان دهد. مکانیسم عصبی واحدی در ارتباط با داروی بیهوشی و تشنج‌پذیری وجود ندارد. تشنجات تنها به واسطه افزایش تحریک ایجاد نمی‌شود. اساس فعالیت نرمال قشر مغز انتقال در نورون‌های تحریکی گلوتاماترژیک است. فعالیت در این شبکه توسط مجموعه‌ای از اینترنورون‌های گاباارژیک کنترل می‌شود. عملکرد ناهنجار در هر کدام از این جمعیت‌ها اثرات متفاوتی بر دینامیک مغز دارد. این سوال وجود دارد که چطور داروهای بیهوشی باعث تشنج‌پذیری می‌شوند (۷۹). داروهای بیهوشی‌دهنده مثل باربیتورات‌ها[۲] پتانسیل کاهش اضطراب و القای بیهوشی و مهار تشنجات را دارند. این عوامل با اثر بر گیرنده $GABA_A$ مدت زمان باز بودن کانال را افزایش داده و سبب ورود یون‌ها به درون سلول می‌شوند. همچنین این گیرنده‌ها در تنظیم درد نیز نقش دارند. اینکه باربیتورات‌ها سبب افزایش یا کاهش در آستانه درد می‌شود هنوز جای بحث وجود دارد (۵۷). هدف مطالعه حاضر این است که آیا مصرف باربیتورات‌ها (تیوپنتال)[۳] در دوره‌ی نوزادی آستانه‌ی درد و تشنج‌پذیری در بلوغ را تحت تاثیر قرار می‌دهد یا خیر.

---
[1] Seizure
[2] Barbiturates
[3] Thiopental

۱-۲تاریخچه بیهوشی:

عمل جراحی قبل از کشف بیهوشی وحشتناک و تصورش غیرممکن بود، تکنیک‌های اولیه بیهوشی که استفاده می‌شد مواردی از قبیل انجماد و یا ضربه شدید به سر بود (۵). در سال ۱۷۰۰ یک شیمی‌دان مشهور انگلیسی به نام Joseph Priestley نیترات آمونیوم را با احتیاط گرم کرد. این احتیاط لازم بوده است چون در غیر این صورت نیترات آمونیوم منفجر می‌شده است. از گرم کردن نیترات آمونیوم هوای جدیدی ایجاد می‌شود، این هوا که همان نیتریک اکساید[1] بوده است، مورد توجه Hemphrey Davy قرار می‌گیرد. وی متذکر می‌شود که این گاز سردرد او را به خوبی درمان کرده است. بزرگترین کشف در زمینه بیهوشی در قرن ۱۹ توسط دندانپزشکی به نام Horace Wells می‌باشد وی دندان بیمار را کشید بدون اینکه او دردی حس کرده باشد. Wells متوجه می‌شود که این اثر منحصر به دندان نیست بلکه استفاده بیشتری می‌توان از آن کرد. احساس درد در حضور گاز نیتریک اکساید کاهش می‌یابد (استنشاق این گاز مردم را به خنده می‌انداخته است و به همین دلیل این گاز به نام گاز خنده‌آور مشهور شد) (۱). در ۱۶ اکتبر ۱۸۴۶ William Morton دندانپزشک و همکارانش از دی اتیل اتر در بیهوشی استفاده کردند (۵). اتر در سال ۱۹۴۰ توسط گیاهشناسی به نام Valerius Cordus از راه فعل و انفعال اسید سولفوریک با الکل ساخته شد (۱). Morton بعد از بیهوشی با اتر توانست یک تومور را از آرواره بیمار خارج کند. بعد از آن بیمار گزارش کرد که هیچ دردی نداشته است (Morton به عنوان پدر بیهوشی است). امروزه می‌دانیم که گاز نیتریک اکساید عامل بیهوش‌کننده ضعیفی است و در ترکیب با سایر عوامل استفاده می‌شود. استفاده از اتر نیز به سرعت افزایش یافت. بعد از آن Simpson و همکاران از کلروفرم

[1] N_2O

برای بیهوشی استفاده کردند و این گاز نیز یکی از رایج‌ترین عوامل بیهوش‌کننده شد. پس از آن باربیتورات‌ها اولین بیهوش‌کننده های داخل وریدی و به عنوان اولین خواب‌آور هایی بودند که در پزشکی استفاده شده و سبب تسکین و فقدان آگاهی می‌شدند. در ابتدا پزشکان نمی‌دانستند که باربیتورات‌ها گشاد کننده عروقی[1] قوی هستند، بنابراین وقتی تزریق می‌شدند سبب اتساع رگ‌های خونی سربازان و خونریزی‌های شدید از زخم هایشان و در نهایت مرگ و میر بیشتر می‌شدند (۵).

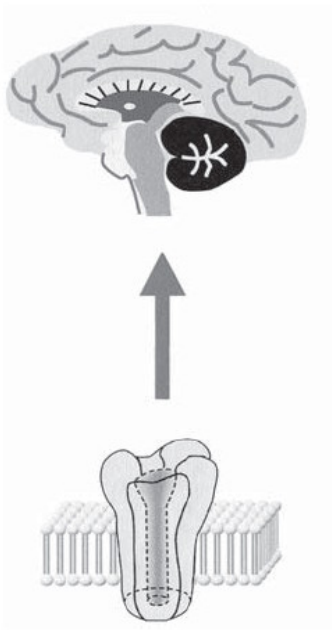
۱-۳بیهوشی[2]

بیش از ۱۶۰ سال پیش بیهوشی عمومی به عنوان یکی از مهمترین پیشرفت‌ها در علم پزشکی بود. ابتدا فرض بر آن بود که داروهای بیهوشی بر دو لایه لیپیدی غشا اثر می‌گذارند، اما بعدها با کشف پروتئین‌های غشا و نقش آنها در تحریک‌پذیری غشا این عقیده تغییر یافت و بسیاری از شواهد حاکی از آن است که داروهای بیهوشی با بخش‌های پروتئینی بر هم کنش داده و اهداف اولیه این داروها هستند. در دهه گذشته، بیشتر تحقیقات در زمینه اهداف سلولی و مولکولی داروهای بیهوشی عمومی صورت گرفته و پیشنهاد می‌شود که داروهای بیهوشی بر روی کانال‌ها و گیرنده‌ها عمل می‌کنند (۸). از آنجایی که غشاهای بیولوژیک کمپلکسی از ترکیبات پروتئین و لیپید هستند، نشان دادن تغییرات ایجاد شده توسط داروهای بیهوشی بر لیپید غشا و یا تعیین اثرش بر عملکرد پروتئین غشا، در یک زمان ممکن نبوده است. اما می‌توان با برداشت یک پروتئین از غشای بیولوژیک و انتقال آن به یک دو لایه لیپیدی اثر آن را تعیین کرد. مثلا کانال‌های سدیمی یکی از پروتئین‌های غشایی هستند که در تولید پتانسیل عمل و بنابراین در ارتباطات سلولی نقش مهمی

[1] Vasodilator
[2] Anesthesia

دارند، می‌تواند به عنوان مدلی برای مطالعه برهمکنش‌های بیهوشی‌دهنده باشد. داروهای بیهوشی می‌توانند به نواحی هیدروفوب نفوذ کرده و عملکرد کانال را مختل کنند (۶،۷) این برهم‌کنش‌ها سبب تغییر در کونفورماسیون، پایداری و رقابت برای اتصال با لیگاندهای اندوژن می‌باشد. در سطوح بالاتر شبکه‌ها، ساختارها و پروسه‌های نورونی برای عمل بیهوشی عمومی وجود دارند که به شکل روندی از سطوح مولکولی تا تغییر رفتار نشان داده می‌شوند (شکل۱)(۸). در واقع بیهوشی می‌تواند به عنوان رفتاری باشد که در نتیجه افزایش مهار یا کاهش تحریک یا ترکیبی از هر دو ایجاد شود. سیستم‌های متعددی نظیر کانال‌های یونی، نوروترانسمیترها و سیستم‌های پیامبر ثانویه می‌توانند به عنوان مکان‌های اثر عوامل بیهوشی باشند (۹). حالت بیهوشی عمومی معمولا در بر گیرنده فقدان درد، کاهش هوشیاری، مهار رفلکس‌های حسی و شلی عضلات اسکلتی است(۲).

رفتارها	فقدان آگاهی- فقدان درد- عدم تحرک
سیستم‌ها ساختارهای نورونی فرآیندهای نورونی	 قشر مغز – تالاموس نخاع – حلقه تالاموکورتیکال
شبکه ها	مدارهای نورونی
سلول‌ها	نورون‌ها – سلول‌های گلیال
سیناپس	انتقال سیناپسی مهاری انتقال سیناپسی تحریکی
مولکول	کانال‌های یونی دریچه‌دار لیگاندی گیرنده‌های نوروترانسمیتر دو لایه لیپیدی

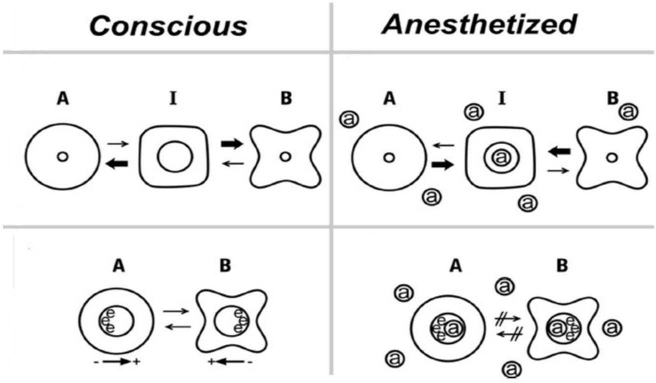


شکل ۱: اثر داروی بیهوشی از سطح مولکول تا رفتار: داروهای بیهوشی‌دهنده با بخش‌های پروتئینی غشا برهم کنش داده و اهداف اولیه این داروها هستند. در سطوح بعدی سیناپس‌ها، شبکه‌ها و ساختارهای نورونی برای عمل داروهای بیهوشی قرار دارند که تحت تاثیر این عوامل قرار می‌گیرند. بیهوشی به شکل روندی از سطح مولکول تا تغییر رفتار نشان داده می‌شود (۸).

۱-۳-۱ تئوری و مکانیزم عملکرد داروهای بیهوشی‌دهنده:

بسیاری از شواهد حاکی از آن است که داروهای بیهوشی با بخش‌های هیدروفوب پروتئین‌ها برهمکنش داده و اهداف اولیه این داروها هستند. داروهای بیهوشی با بخش‌های غیرقطبی و با اسیدآمینه‌های غیرقطبی واکنش می‌دهند و سبب تغییر در عملکرد نورونی می‌شوند. یک حالت این است که فقط حضور مولکول برای تغییر کونفورماسیونی و عملکردی کافی است. داروهای بیهوشی از مکانیسم آلوستریکی برای اثراتشان استفاده می‌کنند. پیشنهاد می‌شود که فقط حضور

دارو در بخش‌های هیدروفوب سبب تثبیت یک کونفورماسیون ویژه و اثراتش می‌شود. با این حال دارو ممکن است سبب شود که پروتئین غشا در وضعیت فعال یا غیرفعال تثبیت شود. حالت دوم این است که داروهای بیهوشی نیروهای لاندونی اندوژن که برای کونفورماسیون و دینامیک پروتئین لازم است را تغییر دهد. (نیروهای لاندونی حرکات سریع الکترون‌ها می‌باشد. حلقه‌های آروماتیک الکترون‌های متحرک زیادی دارند که در اتم‌های حلقه تقسیم شده است. اگر تحرک الکترون در بخش‌های هیدروفوب توسط داروها مهار شود، نیروی لاندون در هر ناحیه مهار می‌شود). پروتئین‌های حساس به داروی بیهوشی توسط نیروی لاندونی در بخش‌های غیرقطبی بین وضعیت‌های کونفورماسیونی A وB نوسان می‌کنند. داروی بیهوشی که از نیروی لاندونی که بطور طبیعی در دوقطبی وجود دارد، جلوگیری کرده و دینامیک پروتئین مهار می‌شود(شکل۲)(۱۰).



شکل۲: نحوه اثر داروهای بیهوشی: حضور داروی بیهوشی سبب تثبیت یک کونفورماسیون پروتئین غشا می‌شود. همچنین با اثر بر بخش‌های غیر قطبی از تحرک الکترون ها جلوگیری کرده و دینامیک پروتئین مهار می‌شود (۱۰).

داروهای بیهوشی فعالیت خودبخودی بسیاری از نورون‌ها را در بسیاری از مناطق مغز تضعیف می‌کنند. مکانیزم‌های یونی دخیل در داروهای مختلف ممکن است متفاوت باشند. مثلا برخی از داروهای استنشاقی با اثر بر کانال‌های پتاسیمی موجب هیپرپلاریزاسیون غشا (اثر مهاری) می‌شوند (۲). دو مکانیسم اصلی که داروهای بیهوشی بواسطه آن سبب بیهوشی می‌شوند: ۱) افزایش عمل در گیرنده $GABA_A$ ۲) کاهش در تحریک گیرنده NMDA . البته برخی یافته‌ها حاکی از آن است که برخی داروها توسط هر دوی این مکانیسم‌ها عمل می‌کنند (۱۰). در دهه گذشته مطالعات بسیاری نشان دادند که یک هدف مولکولی اصلی داروهای بیهوشی، گیرنده کانال کلری $GABA_A$ است که نقش مهمی در انتقال سیناپسی مهاری دارد. داروهای بیهوشی استنشاقی، باربیتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها، پروپوفول مهار با واسطه گابا را در جایگاه گیرنده $GABA_A$ تسهیل می‌کنند. گیرنده $GABA_A$ کانال کلری، یک مجموعه پنتامر متشکل از ۵ پروتئین و ترکیبی از ۳ واحد آلفا، بتا و گاما برای اعمال طبیعی فیزیولوژیک و فارماکولوژیک ضروری است. داروهای استنشاقی و وریدی، گیرنده‌های $GABA_A$ را مستقیما فعال کرده و جریان یون کلر را افزایش می‌دهند. بنزودیازپین‌های آرامبخش فاقد خواص هوشبری، اثرات گابا را تقویت می‌کنند، اما در غیاب گابا اثر مستقیمی بر گیرنده $GABA_A$ ندارند. مطالعات نشان می‌دهد که مولکول‌های دارو تاثیر مستقیمی بر جایگاه‌های اتصالی گابا نداشته، بر جایگاه‌های اختصاصی خود بر گیرنده تاثیر می‌گذارند (شکل۳).