



Research Article

Effects of Maternal Deprivation Stress on Respiratory Center Responses to Fentanyl and Ketamine: A Respiratory Signal Analysis Study

Nazaninfatemeh Zeinalirizi¹ , Saeed Pazhoohan^{1*} , Hossein Azizi² , Behnam Mahmoodiyeh³

¹ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

² Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

³ Department of Anesthesiology and Critical Care, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

* **Corresponding author:** Saeed Pazhoohan, Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, 384881-7-6941, Iran. Email: S.pazhoohan@arakmu.ac.ir

DOI: [10.61882/jams.29.3.253](https://doi.org/10.61882/jams.29.3.253)

How to Cite this Article:

Zeinalirizi N, Pazhoohan S, Azizi H, Mahmoodiyeh B. Effects of Maternal Deprivation Stress on Respiratory Center Responses to Fentanyl and Ketamine: A Respiratory Signal Analysis Study. *J Arak Uni Med Sci*. 2026;29(3): 253-59. DOI: 10.61882/jams.29.3.253

Received: 13.05.2026

Published: 01.08.2026

Keywords:

Maternal deprivation;
Fentanyl;
Ketamine;
Respiration;
Entropy

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Maternal deprivation (MD) stress can adversely affect neurodevelopment and alter the function of enkephalinergic and glutamatergic systems, thereby increasing vulnerability to opioid exposure in adulthood. This study aimed to investigate the effects of maternal deprivation on respiratory responses to fentanyl and ketamine using respiratory signal analysis.

Methods: In this experimental study, male Wistar rats aged 60-70 days were used. To induce maternal deprivation, pups were separated from their dams for 3 hours daily (10:00-13:00) from postnatal day 1 to day 14. Baseline respiratory signals, as well as respiratory responses following intraperitoneal administration of fentanyl (100 µg/kg), ketamine (100 mg/kg), and a fentanyl-ketamine combination, were recorded using whole-body plethysmography. Respiratory rate and respiratory signal entropy were analyzed.

Results: Maternal deprivation significantly increased respiratory rate following fentanyl administration. In addition, the standard deviation of inter-breath intervals increased after administration of the fentanyl-ketamine combination in MD animals. Respiratory signal analysis further demonstrated a significant reduction in signal irregularity in the MD group compared with controls following drug administration.

Conclusions: These findings indicate that maternal deprivation alters respiratory responses to fentanyl and ketamine. This altered response was characterized by reduced respiratory signal entropy, which may reflect diminished flexibility and adaptive capacity of the respiratory control system in maternally deprived animals.

تأثیر استرس محرومیت از مادر بر پاسخ مرکز تنفس به فنتانیل و کتامین: مطالعه‌ای مبتنی بر تحلیل سیگنال تنفسی

نازنین فاطمه زینعلی‌ریزی^۱، سعید پژوهان^{۱*}، حسین عزیزی^۲، بهنام محمودیه^۳

^۱ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

^۲ گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۳ گروه بیهوشی و مراقبت های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

* نویسنده مسئول: سعید پژوهان، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. ایمیل: S.dpazhooohan@arakmu.ac.ir

DOI: 10.61882/jams.29.3.253

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۲۳	چکیده
تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۵/۱۰	مقدمه: استرس محرومیت از مادر (MD (Maternal Deprivation می‌تواند با ایجاد اختلال در تکامل سیستم عصبی، عملکرد سیستم‌های انکفالینرژیک و گلوتاماترژیک را تغییر دهد و در نتیجه، آسیب‌پذیری نسبت به مواد اپیوئیدی را در بزرگسالی افزایش دهد. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر محرومیت از مادر بر پاسخ‌های تنفسی ناشی از مصرف فنتانیل و کتامین با استفاده از تحلیل سیگنال تنفسی بود. روش کار: در این مطالعه تجربی، از رت‌های نر نژاد ویستار با سن ۶۰ تا ۷۰ روز استفاده شد. برای القای مدل محرومیت از مادر، نوزادان از روز اول پس از تولد تا روز چهاردهم، روزانه به مدت ۳ ساعت (از ساعت ۱۰ تا ۱۳) از مادر جدا شدند. سیگنال تنفس پایه و نیز سیگنال‌های تنفسی پس از تزریق داخل صفاقی فنتانیل (۱۰۰ µg/kg)، کتامین (۱۰۰ µg/kg) و ترکیب فنتانیل-کتامین، با استفاده از دستگاه پلی‌تیسموگرافی ثبت شد. پارامترهای تنفسی شامل تعداد تنفس و Entropy سیگنال تنفسی مورد ارزیابی قرار گرفتند. یافته‌ها: نتایج نشان داد که استرس محرومیت از مادر موجب افزایش معنادار تعداد تنفس‌ها پس از تزریق فنتانیل شد. همچنین، انحراف معیار فواصل بین تنفس‌ها پس از تزریق ترکیب فنتانیل-کتامین در گروه MD افزایش یافت. بررسی تحلیل سیگنال تنفسی نشان داد که در حیوانات گروه MD، بی‌نظمی سیگنال تنفس پس از تزریق داروها در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش یافته است. نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که تجربه محرومیت از مادر با تغییر پاسخ‌های تنفسی به فنتانیل و کتامین همراه است. این تغییرات به‌صورت کاهش Entropy سیگنال تنفسی مشاهده شد که احتمالاً بیانگر کاهش انعطاف‌پذیری و ظرفیت سازگاری سیستم تنفسی در این حیوانات است.

ارجاع: زینعلی‌ریزی نازنین فاطمه، پژوهان سعید، عزیزی حسین، محمودیه بهنام. تأثیر استرس محرومیت از مادر بر پاسخ مرکز تنفس به فنتانیل و کتامین: مطالعه‌ای مبتنی بر تحلیل سیگنال تنفسی. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک/۱۴۰۵؛ ۲۹ (۳): ۲۵۳-۲۵۹.

مقدمه

از مادر قرار می‌گیرد سیستم اپیوئیدی می‌باشد، براساس مطالعات انجام شده تکرار دوره‌های محرومیت از مادر در دوران نوزادی بر میزان بیان گیرنده‌ها و پپتیدهای درون‌زاد این سیستم مانند انکفالین‌ها تأثیر می‌گذارد. این می‌تواند نشان دهنده یک ارتباط متقابل بین قرار گرفتن در معرض استرس محرومیت از مادر در اوایل زندگی و اختلال در تنظیم سیستم اپیوئیدرژیک باشد. یافته‌های اخیر نشان داده‌اند که مقدار اپیوئیدهای درون‌زاد و بیان mRNA پیش پروانکفالین در حیوانات با تجربه استرس محرومیت از مادر کاهش پیدا می‌کند و بیان گیرنده مو اوپیوئیدی در تمام مناطق انتخابی مغز و گیرنده کاپا اپیوئیدی در قشر جلوی مغز و هسته آکومبنس (۲، ۴، ۵). نیز دستخوش تغییر می‌شود. همچنین نشان داده شده است که گیرنده دلتا در آمیگدال و سطح دینورفین در قسمت‌های از مغز، مانند بصل النخاع، مغز میانی و ماده

مراقبت کافی مادری در دوره پس از تولد برای تکامل طبیعی مغز بسیار اهمیت است. استرس‌های اوایل زندگی می‌تواند بطور نامطلوبی رشد و نمو طبیعی را متأثر سازد و منجر به پیامدهای نامطلوبی در رفتار و عملکرد مغز از قبیل اختلال یادگیری، اختلالات شناختی، ایجاد بیمارهای روانپزشکی و افزایش تمایل به مصرف مواد در دوره بزرگسالی شود. یک نمونه از استرس‌های اوایل زندگی، استرس محرومیت از مادر (Maternal Deprivation) MD است که بطور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است (۱). مطالعات نشان داده‌اند که استرس ناشی از محرومیت از مادر MD در دوران اولیه پس از تولد ممکن است منجر به تغییرات بلند مدت مولکولی و سلولی (۲) و نقص در فرایند نورونز در مغز شود (۳). یکی از بخش‌های سیستم عصبی که تحت تأثیر استرس محرومیت

خاکستری دور قنات نیز افزایش می‌یابد (۶، ۷).

به علاوه تحمل، وابستگی و حساسیت حرکتی نسبت به آگونیست‌های گیرنده مو از قبیل مرفین به وجود می‌آید. به عنوان مثال، در موش‌های با تجربه استرس محرومیت از مادر مقادیر کمتری از مرفین می‌تواند سبب القای ترجیح مکانی شرطی شده گردد همچنین تمایل به مصرف خوراکی مرفین در این حیوانات افزایش می‌یابد (۸). به علاوه نتایج نشان می‌دهد که استرس جدایی از مادر تغییراتی را در عملکرد محور هیپوفیز-هیپوتالاموس، سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و سیستم گیرنده‌های مواد افیونی ایجاد می‌کند که آسب‌پذیری نسبت به اپیوئیدها را در بزرگسالی افزایش می‌دهد (۸).

مطالعات نشان داده‌اند که MD سیستم گلوتاماترژیک مغز را نیز متأثر می‌سازد، بطوریکه باعث کاهش عملکرد سیناپسی سیستم گلوتاماترژیک در هیپوکمپ (۹) و هیپوتالاموس (۱۰) می‌شود. همچنین باعث افزایش بیان گیرنده‌های N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) گلوتامات در تواحی لیمبیک مغز می‌شود (۱۱).

امروزه از آگونیست‌های گیرنده مو از قبیل فنتانیل در ترکیب با داروهای مانند کتامین در بیهوشی جهت مدیریت دردهای شدید استفاده می‌شود. فنتانیل یک داروی اپیوئیدی است که به عنوان یک آگونیست قوی گیرنده مو عمل می‌کند و به دلیل چربی‌دوستی بالا، توانایی عبور سریع از سد خونی-مغزی را دارد. آگونیست‌های اپیوئیدی گیرنده مو در نقاط خاصی از سیستم عصبی مرکزی از جمله کمپلکس pre-Bötzing که یک ناحیه تولیدکننده ریتم تنفسی در پل مغزی می‌باشد، باعث ایجاد تضعیف تنفسی وابسته به دوز می‌شوند (۱۲). کتامین به عنوان آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده‌های NMDA در مغز، سیگنال‌دهی گلوتامات را مهار می‌کند و بی‌دردی و قطع ارتباط بین مغز و بدن را فراهم می‌آورد. عوارض تنفسی کتامین در مقایسه با سایر داروهای بیهوشی کمتر است، با این حال، فنتانیل در دوزهای بالا یا در ترکیب با کتامین، ممکن است آپنه، انسداد راه هوایی یا افزایش ترشحات بزاقی و مخاطی ایجاد کند که می‌تواند راه هوایی را تحت تأثیر قرار دهد و احتمال سرکوب تنفسی را افزایش دهد (۱۳).

با توجه به نتایج مطالعات ذکر شده در بالا که استرس محرومیت از مادر می‌تواند سیستم‌های اپیوئیدی و گلوتاماترژیک مغز را متأثر سازد، این سوال مطرح است که، آیا مصرف داروهای کتامین و فنتانیل می‌تواند تأثیرات تنفسی شدیدتری در حیوانات با تجربه محرومیت از مادر را داشته باشد؟

روش کار

حیوانات

در ابتدای مطالعه ۸ سر رت ماده باردار از نژاد ویستار مورد استفاده قرار گرفت. که بصورت جداگانه در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با دسترسی آزاد به آب و غذا و ۱۲ ساعت روشنایی و تاریکی نگهداری می‌شدند. تمامی مراحل آزمایش بر اساس اصول اخلاقی کار با حیوانات از مایشگاهی، مصوب دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد (IR.ARAKMU.AEC.1402.003).

پروتکل ایجاد مدل استرس محرومیت از مادر

روز زایمان به عنوان روز صفر در نظر گرفته شد. در روز صفر ۴ سر از

مادران به همراه نوزادان خود بصورت تصادفی در گروه مدل استرس محرومیت از مادر MD قرار داده شدند و در ۴ سر دیگر از مادران و نوزادان آنها در گروه کنترل قرار گرفتند.

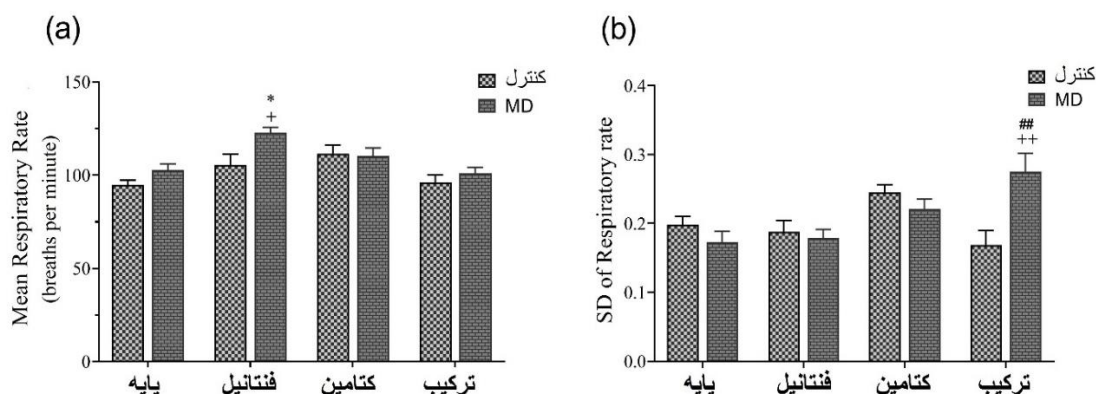
جهت ایجاد مدل MD در نوزدان، یک روز بعد از تولد (روز ۱)، نوزادان به مدت ۳ ساعت، از ساعت ۱۰ تا ۱۳ از قفس خارج شدند و بصورت جدا از مادر نگهداری شدند. این کار تا روز ۱۴ بعد از تولد ادامه داشت. از روز ۱۵ تا ۲۱، زاده‌ها بصورت معمول همراه مادرشان بزرگ شدند. در مادران گروه کنترل، بعد از تولد، نوزادان آنها بصورت طبیعی در کنار آنها رشد یافتند. در هر دو گروه در روز ۲۱ بعد از تولد نوزادان از شیر گرفته شدند (۲). از فرزندان نر مربوط به هر یک از مادرها، ۲ سر رت نر جهت آزمایش در هر یکی از گروه‌ها (جمعا ۸ سر) بصورت تصادفی انتخاب شدند و نوزادان نر بصورت ۴ تایی در هر قفس، تا زمان آزمایش (روز ۶۰ بعد از تولد) نگهداری شدند.

ثبت تنفس

حیوانات در گروه‌های مورد آزمایش، از سه روز قبل از انجام آزمایش ثبت سیگنال تنفس (روزهای ۵۷ تا ۵۹)، روزانه به مدت ۳۰ دقیقه جهت خوگیری با سیلندر ثبت سیگنال تنفس و کاهش استرس در سیلندر ثبت قرار می‌گرفتند. برای انجام ثبت سیگنال تنفسی حیوانات در هر دو گروه بصورت منفرد و به آرامی در دورن سیلندر پلیتیسیموگرافی قرار داده شدند. در تمامی حیوانات هر دو گروه مورد آزمایش، ثبت سیگنال پایه تنفس در روز ۶۰ بدون انجام هیچگونه مداخله دارویی انجام شد. سپس در تمامی حیوانات ثبت سیگنال تنفس بدنال تزریق کتامین (۱۰۰ mg/kg) در روز ۶۱ (۱۴)، فنتانیل (۱۰۰ μg/kg) روز ۶۵ (۱۵)، و ثبت تنفس بدنال تزریق ترکیب آنها (فنتانیل (۱۰۰ μg/kg) به همراه کتامین (۱۰۰ mg/kg) در روز ۷۰ بعد از تولد انجام شد. مدت زمان ثبت برای هر مرحله ۳۰ دقیقه بود. داده‌های مربوط به ۳۰ دقیقه ثبت تنفس حیوان در نرم افزار متلب با استفاده از کدهای مربوط به آنالیز سیگنال تنفس مورد بررسی قرار گرفتند و پارامترها تنفسی (از قبیل تعداد تنفس و Entropy) استخراج و سپس این داده‌ها در نرم افزار آنالیز آماری مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

روش آنالیز Sample entropy

این روش در سال ۲۰۰۰ توسط ریچمن و همکارانش برای تحلیل میزان بی‌نظمی در تغییرات ضربان قلب معرفی شد. این تکنیک معکوس احتمال تکرار یک قطعه با طول مشخص در یک سری زمانی را اندازه‌گیری می‌کند و به‌طور کمی میزان بی‌نظمی و درجه غیرقابل‌پیش‌بینی بودن آن سری زمانی را نشان می‌دهد. به عبارت دیگر، با استفاده از این روش می‌توان محاسبه کرد که یک قطعه مشخص از یک سری زمانی با طول m و درجه تحمل r، چه میزان احتمالاً تکرار خواهد شد (۱۶). بنابراین، هرچه مقدار Sample entropy به صفر نزدیک‌تر باشد، نشان‌دهنده افزایش نظم و کاهش پیچیدگی سیگنال است. برعکس، مقادیر بیشتر Sample entropy نمایانگر کاهش نظم و افزایش پیچیدگی در سیگنال خواهد بود. روش آنالیز برای برآورد Entropy سیگنال‌های فیزیولوژیکی در مقیاس‌های زمانی مختلف می‌تواند استفاده شود (۱۷). در حالی که الگوریتم‌های سنتی مبتنی بر Entropy قادر به اندازه‌گیری فقط یک Entropy واحد از یک سری زمانی فیزیولوژیکی هستند، اما بررسی تغییرات پیوسته Entropy در مقیاس‌های زمانی مختلف، دیدگاهی در



شکل ۱. (a) مقایسه میانگین تعداد تنفس (b) مقایسه انحراف معیار سیگنال تنفس در گروه MD و کنترل. * ($P < 0.05$) در مقایسه با کنترل فنتانیل، + ($P < 0.05$) و ++ ($P < 0.01$) در مقایسه با حالت پایه در گروه MD. ### ($P < 0.01$) در مقایسه با ترکیب داروها در گروه کنترل، آزمون آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون متعاقب Bonferroni. نتایج بصورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ می‌باشد ($n = 8$). MD: Maternal Deprivation

همچنین تعداد تنفس بعد از تزریق فنتانیل در گروه MD در مقایسه با شرایط پایه در همین گروه بطور معناداری افزایش نشان می‌دهد ($P < 0.05$). علاوه بر این، مقایسه تعداد تنفس در ثبت‌های مربوط به شرایط پایه، بعد از تزریق کتامین و ترکیب فنتانیل-کتامین (mix) تفاوت معناداری در بین گروه‌ها نشان نداد ($P > 0.05$).

مقایسه انحراف معیار سیگنال تنفس نشان داد که میزان انحراف معیار بعد از تزریق ترکیب داروها، در گروه MD بطور معناداری بیشتر از گروه کنترل ($P < 0.01$) و بیشتر از ثبت پایه در گروه MD بود ($P < 0.01$) (شکل ۱b).

مقایسه‌ی SampEn (به عنوان شاخصی از بی‌نظمی) سیگنال تنفس در ثبت‌های تنفسی بعد از تزریق دارو فنتانیل و ترکیب فنتانیل-کتامین در گروه کنترل نشان داد که میزان Entropy سیگنال تنفس در مقایسه با ثبت پایه افزایش معناداری داشته است ($P < 0.05$). در حالیکه در گروه MD بعد از تزریق فنتانیل، کتامین و ترکیب داروها در مقایسه با ثبت پایه در همین گروه افزایش معناداری مشاهده نگردید ($P > 0.05$). با وجود

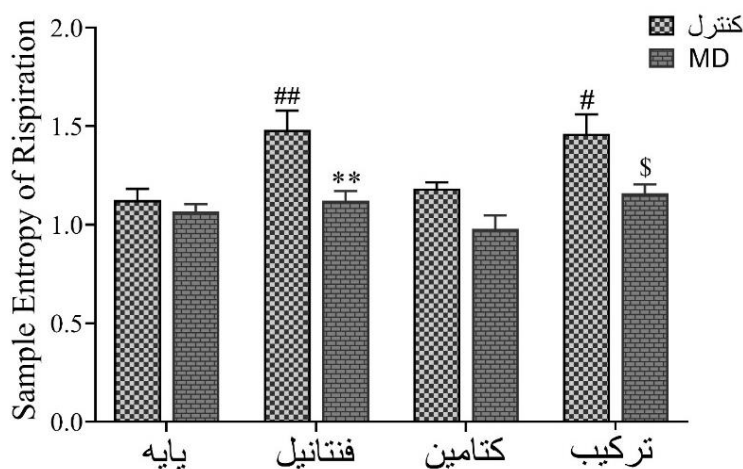
مورد پیچیدگی سیگنال‌های فیزیولوژیکی فراهم می‌آورد (۱۶). در این مطالعه، مقادیر Entropy در مقیاس‌های ۱ تا ۵ به عنوان پارامترهای MSE برای سنجش پیچیدگی دینامیکی سیگنال تنفس محاسبه و مورد استفاده قرار گرفت.

روش‌های تحلیل آماری

داده‌ها توسط نرم‌افزار GraphPad Prism 8 تحلیل و به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نشان داده می‌شوند. برای بررسی داده‌های آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA) و آزمون پس‌آماره Bonferroni استفاده شد. تفاوت‌های آماری با مقدار ($P < 0.05$) معنادار در نظر گرفته شد.

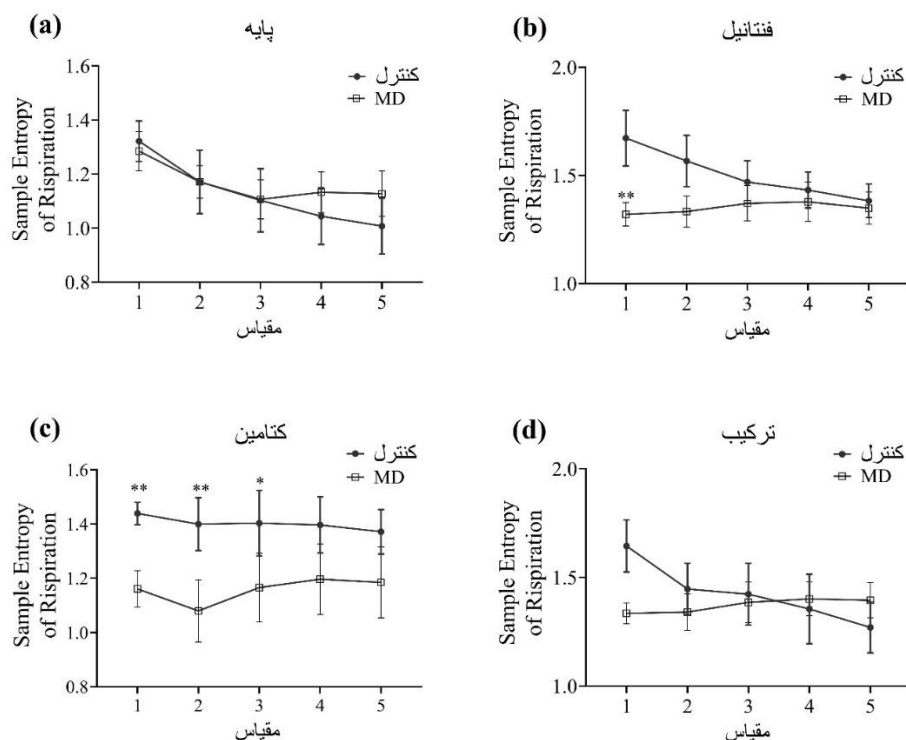
یافته‌ها

میانگین تعداد تنفس در دو گروه MD و کنترل در شرایط مختلف با یکدیگر مقایسه شد (شکل ۱a). تزریق فنتانیل در گروه MD در مقایسه با گروه کنترل با تضعیف کمتر تنفس همراه بود. بطوریکه تعداد تنفس در گروه MD بطور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود. ($P < 0.05$).



شکل ۲. مقایسه Entropy سیگنال تنفس در دو گروه MD و کنترل. # ($P < 0.05$) و ## ($P < 0.01$) در مقایسه با ثبت پایه در گروه کنترل. *** ($P < 0.01$) در مقایسه با گروه کنترل بعد از تزریق فنتانیل، \$ ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل بعد از تزریق ترکیب داروها. آزمون آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون متعاقب Bonferroni. نتایج بصورت میانگین $\pm$ انحراف معیار می‌باشد ($n = 8$). MD: Maternal Deprivation

Multiscale entropy (MSE) analysis



شکل ۳. مقایسه MES سیگنال تنفس در دو گروه MD و کنترل. * $P < 0.05$ و ** $P < 0.01$ در مقایسه با مقیاس مشابه در گروه کنترل. آزمون آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون متعاقب Bonferroni. نتایج بصورت میانگین $\pm$ انحراف معیار می باشد ($n = 8$). MSE: Multiscale entropy. MD: Maternal Deprivation.

معناداری را نشان می دهد. در حالیکه میزان Entropy سیگنال تنفس در گروه MD در مقایسه با گروه کنترل در پاسخ به تزریق فنتانیل و ترکیب فنتانیل-کتامین بطور معناداری کمتری است.

مطالعات نشان داده اند که استرس های اولیه زندگی می تواند تأثیرات نامطلوبی بر تکامل مغز و بازبرنامه ریزی عملکرد مغز و متعاقباً بر رفتار بزرگسالی داشته باشند. مراقبت مادری در دوران طفولیت نقش بسیار مهمی در تکامل نرمال سیستم های مغز کودکان در دوره پس از تولد دارد، و شامل مراقبت و محبت، و همچنین حمایت فیزیکی، عاطفی و اجتماعی می باشد (۱۸). امروز تأثیر افزایش مراقبت مادری برای کاهش اضطراب و بهبود تاب آوری مادام العمر در برابر استرس شناخته شده است (۱۹). تجارب نامطلوب اوایل زندگی از قبیل جدایی از مادر می تواند، نقش مهمی در تکامل فیزیولوژیکی و سایکولوژیکی در دوران رشد فرد داشته باشد و منجر به تغییر در پاسخ های استرس عاطفی، رفتاری و نوراندوکراین و افزایش خطر اختلالات روانی در هر مرحله از زندگی شود (۱، ۲۰-۲۲).

نتایج ما نشان داد که تزریق فنتانیل و کتامین در حیوانات سالم باعث افزایش میزان Entropy سیگنال تنفس می شود. در حالیکه در گروه MD این افزایش در Entropy سیگنال تنفس دیده نشد. پیش از این مطالعه آقای مسروری و همکاران نشان داد که پاسخ دهی سیستم عصبی در حیوانات MD به برخی از داروها می تواند متفاوت از حیوانات سالم باشد (۵). مطالعات

این، میزان Entropy سیگنال تنفس در گروه MD بعد از تزریق فنتانیل و ترکیب داروها در مقایسه با گروه کنترل در همین شرایط بطور معناداری کمتر بود ($P < 0.05$) (شکل ۲).

مقایسه داده های MSE ثبت پایه گروه های MD و کنترل با یکدیگر تفاوت معناداری را نشان نداد ($P > 0.05$) (شکل ۳a). در حالیکه بعد از تزریق فنتانیل میزان افزایش Entropy در گروه MD در مقیاس ۱ بطور معناداری کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0.01$) (شکل ۳b). همچنین تفاوت معنادار مشابهی هم در مقایسه داده های Entropy بعد از تزریق کتامین در تمامی مقیاس ها در دو گروه دیده شد ($P < 0.05$) (شکل ۳c). که بیانگر کاهش بی نظمی و پیچیدگی سیگنال تنفس در گروه MD می باشد. با وجود این، تفاوت معناداری بین داده های MSE در ثبت بعد از تزریق ترکیب ترکیب فنتانیل-کتامین در دو گروه کنترل و MD مشاهده نشد ($P > 0.05$) (شکل ۳d).

بحث

نتایج آنالیز داده های سیگنال تنفس نشان داد که استرس جدایی از مادر منجر به تغییر پاسخ سیستم عصبی به آگونیست گیرنده مو و آنتاگونیست های گیرنده NMDA سیستم گلوتاماترژیک می شود. آنالیز نتایج الگوی نشان داد که تعداد تنفس حیوانات گروه MD در پاسخ به تزریق فنتانیل افزایش

تنفس نشود اما در زمانی که حیوان با یک چالش مواجه می‌شوند، فعالیت پایه الگوی تنفس دستخوش تغییرات غیر طبیعی و متفاوت از حیوانات سالم می‌شود (۵). بنابراین احتمالاً محرومیت از مادر سبب می‌شود تا تاب‌آوری حیوان به چالش‌ها کم شود (۱) و در مواجهه با عوامل مختلف از قبیل برخی داورها و ترکیبات از قبیل اپیوئیدها آسیب‌پذیرتر شوند (۴). که در این مطالعه با افزایش تعداد تنفس و کاهش میزان Entropy سیگنال تنفسی قابل توجه است. نتایج ما نشان داد که میزان Entropy سیگنال تنفس گروه کنترل به دنبال تزریق فنتانیل-کتامین افزایش می‌یابد. احتمالاً پیشنهاد دهنده این است که تغییرات در سیستم‌های انکفالینرژیک (۲، ۵) و گلوتاماترژیک (۹، ۱۰) ناشی از محرومیت از مادر سبب می‌شود تا سیستم تنفسی قادر به ایجاد هومئوستازی در شرایط مواجهه با چالش نباشد. با این حال به دلیل برخی محدودیت‌ها در این پژوهش که امکان اندازه‌گیری پارامترهای از قبیل حجم تنفس، فشار گازها در خون و درصد اشباع هموگلوبین فراهم نبود. بنابراین در صورت در دسترس بودن این داده‌ها، امکان تفسیر بهتری از نتایج فراهم بود.

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان داد که محرومیت مادری در دوران نوزادی می‌تواند پاسخ تنفسی به داروها فنتانیل و کتامین را در بزرگسالی متأثر کند و باعث تغییرات مهمی در الگوی تنفس در زمان مواجهه با این داروها شود. که این تغییر در الگوی تنفس بصورت کاهش در Entropy سیگنال تنفس است. که احتمالاً بیانگر کاهش انعطاف‌پذیری و توانایی سازگاری سیستم تنفسی در این حیوانات است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از حمایت مالی و همکاری دانشگاه علوم پزشکی اراک تشکر و قدردانی می‌شود.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان در تمامی قسمت‌های مقاله نقش داشتند.

تضاد منافع

نویسندگان تصدیق می‌کنند که هیچ تضاد منافی وجود ندارد.

قبل نشان داده‌اند که تزریق حاد وریدی فنتانیل باعث تضعیف تنفس می‌شود (۲۳). این تضعیف تنفسی وابسته به دوز فنتانیل تزریق شده و بازه زمانی ارزیابی تنفس بعد از تزریق می‌باشد. که بیشترین تضعیف تنفس ۵ دقیقه بعد از تزریق ظاهر می‌شود (۲۴). نتایج ما نشان داد که تزریق فنتانیل به حیوانات در گروه کنترل سبب تغییر در تعداد تنفس در مقایسه با ثبت پایه در همین حیوانات نشد. از آنجاکه در این مطالعه کل داده‌های مربوط به ۳۰ دقیقه ثبت به صورت پیوسته موردآنالیز قرار گرفته است. بنابراین عدم مشاهده تضعیف تنفس احتمالاً ناشی از این باشد که دقایق ابتدایی بعد از تزریق، دارو منجر به تضعیف تنفس مرکز تنفس و کاهش تعداد تنفس می‌گردد، اما پس از آن به دلیل تغییر در فشار گازها در خون در نتیجه این کاهش تهویه، بصورت جبرانی تعداد تنفس افزایش می‌یابد (۲۵، ۲۶). با این حال میزان Entropy سیگنال تنفس افزایش یافت که احتمالاً ناشی از توانمندی یک سیستم سالم در مواجهه با یک چالش است که با افزایش Entropy، و تغییر در الگوی تنفس بدون تغییر در تعداد تنفس سعی در برقراری هومئوستازی در سیستم اکسیژن رسانی می‌کند (۲۷). اما در حیوانات MD علارغم افزایش تعداد تنفس در پاسخ به فنتانیل Entropy سیگنال تنفس در مقایسه با گروه کنترل افزایش نداشت. مطالعات قبل نشان داده‌اند که محرومیت از مادر می‌تواند تغییرات بلند مدت ملکولی و سلولی در عملکرد مغز ایجاد نماید. به عنوان مثال که محرومیت از مادر منجر به اختلال در سیستم انکفالینرژیک مغز و کاهش بیان بیان گیرنده‌های مو می‌شود (۲). علارغم این، میزان حساسیت حیوانات با تجربه جدایی از مادر به مرفین بصورت معناداری افزایش یافته است و تمایل بیشتری به مصرف اپیوئیدها نسبت به حیوانات سالم دارند (۲، ۴). همچنین در حیوانات محرم از مادر تزریق داخل صفاقی دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین، ترجیح مکان شرطی شده با مورفین طولانی‌تر نسبت به حیوانات کنترل ایجاد کرد (۲۸). بر اساس این داده‌ها آنها نتیجه گرفتند که حیوانات محرم از مادر آسیب‌پذیری بیشتری نسبت آگونیست‌های گیرنده مو دارند (۲، ۴، ۲۸). احتمالاً افزایش بیشتر تعداد تنفس در حیوانات محرم از مادر در پاسخ به فنتانیل نیز می‌تواند از آسیب‌پذیری بیشتر این حیوانات به آگونیست‌های گیرنده مو ناشی می‌گردد.

همچنین محرومیت از مادر سبب کاهش نوروهای گلوتاماترژیک در قشر اینفرالیمبیک و قشر اوربیتال (۲۹)، و کاهش گیرنده‌های NMDA در هیپوکامپ و نواحی از قشر مغز در حیوانات بالغ می‌شود (۳۰). این نتایج پیشنهاد می‌کند که محرومیت از مادر سبب تغییراتی می‌شود که در شرایط طبیعی ممکن است منجر به تغییر در فعالیت پایه نوروئی و حتی الگوی

References

1. Čater M, Majdič G. How early maternal deprivation changes the brain and behavior? Eur J Neurosci. 2022;55(9-10):2058-75. [pmid: 33870558](#) [doi: 10.1111/ejn.15238](#).
2. Vazquez V, Penit-Soria J, Durand C, Besson MJ, Giros B, Daugé V. Maternal deprivation increases vulnerability to morphine dependence and disturbs the enkephalinergic system in adulthood. J Neurosci. 2005;25(18):4453-62. [pmid: 15872092](#) [doi: 10.1523/JNEUROSCI.4807-04.2005](#).
3. Sayed Javad Javaheri ES, Bigdeli MR, Zibaii MI, Dargahi L, Pouretmad HR. Optogenetic Stimulation of the Anterior Cingulate Cortex Ameliorates Autistic-Like Behaviors in Rats Induced by Neonatal Isolation, Caudate Putamen as a Site for Alteration. Neuromolecular Med. 2019;21(2):132-42. [pmid: 30784006](#) [doi: 10.1007/s12017-019-08526-w](#)
4. Vazquez V, Giros B, Daugé V. Maternal deprivation specifically enhances vulnerability to opiate dependence. Behav Pharmacol. 2006;17(8):715-24. [pmid: 17110797](#) [doi: 10.1097/FBP.0b013e3280116e6f](#)
5. Masrouji H, Azadi M, Semnani H, Azizi H. Early life maternal deprivation attenuates morphine induced inhibition in lateral paraventricular neurons in adult rats. Brain Res Bull. 2021;169:128-35. [pmid: 33482287](#) [doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.01.011](#)
6. Ploj K, Pham TM, Bergström L, Mohammed AH, Henriksson BG, Nylander I. Neonatal handling in rats induces long-term

- effects on dynorphin peptides. *Neuropeptides*. 1999;33(6):468-74. [doi: 10.1054/npep.1999.0764](#)
7. Rüedi-Bettschen D, Zhang W, Russig H, Ferger B, Weston A, Pedersen EM, et al. Early deprivation leads to altered behavioural, autonomic and endocrine responses to environmental challenge in adult Fischer rats. *Eur J Neurosci*. 2006;24(10):2879-93. [pmid: 17156212](#) [doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05158.x](#)
 8. Askari N, Mousavi A, Vaez-Mahdavi MR. Maternal deprivation effect on morphine-induced CPP is related to changes in opioid receptors in selected rat brain regions (hippocampus, prefrontal cortex, and nucleus accumbens). *Behav Processes*. 2022;197:104607. [pmid: 35218881](#) [doi: 10.1016/j.beproc.2022.104607](#)
 9. Đorović Đ, Lazarević V, Arandelović J, Stevanović V, Paslawski W, Zhang X, et al. Maternal deprivation causes CaMKII downregulation and modulates glutamate, norepinephrine and serotonin in limbic brain areas in a rat model of single prolonged stress. *J Affect Disord*. 2024;349:286-96. [pmid: 38199412](#) [doi: 10.1016/j.jad.2024.01.087](#)
 10. Gunn BG, Cunningham L, Cooper MA, Corteen NL, Seifi M, Swinny JD, et al. Dysfunctional astrocytic and synaptic regulation of hypothalamic glutamatergic transmission in a mouse model of early-life adversity: relevance to neurosteroids and programming of the stress response. *J Neurosci*. 2013;33(50):19534-54. [pmid: 24336719](#) [doi: 10.1523/JNEUROSCI.1337-13.2013](#)
 11. Ziabreva I, Schnabel R, Braun K. Parental deprivation induces N-methyl-D-aspartate-receptor upregulation in limbic brain areas of Octodon degus: protective role of the maternal call. *Neural Plast*. 2000;7(4):233-44. [pmid: 11486484](#) [doi: 10.1155/NP.2000.233](#)
 12. Khonsary SA. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGRAW-HILL; 2023.
 13. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Leslie K. Miller's anesthesia, 2-volume set E-book: Elsevier Health Sciences; 2019.
 14. Wellington D, Mikaelian I, Singer L. Comparison of ketamine-xylazine and ketamine-dexmedetomidine anesthesia and intraperitoneal tolerance in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2013;52(4):481-7. [pmid: 23849447](#)
 15. Neder Meyer T, Lázaro Da Silva A. Ketamine reduces mortality of severely burnt rats, when compared to midazolam plus fentanyl. *Burns*. 2004;30(5):425-30. [pmid: 15225906](#) [doi: 10.1016/j.burns.2004.01.006](#)
 16. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(6):H2039-49. [pmid: 10843903](#) [doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039](#)
 17. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Physical review letters*. 2002;89(6):068102. [pmid: 12190613](#) [doi: 10.1103/PhysRevLett.89.068102](#)
 18. Bowlby J. Maternal care and mental health. *Bulletin of the World Health Organization*. 1951;3(3):355-533.
 19. Alyamani RAS, Murgatroyd C. Epigenetic Programming by Early-Life Stress. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;157:133-50. [pmid: 29933948](#) [doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.01.004](#)
 20. Weiss IC, Domeney AM, Moreau JL, Russig H, Feldon J. Dissociation between the effects of pre-weaning and/or post-weaning social isolation on prepulse inhibition and latent inhibition in adult Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res*. 2001;121(1-2):207-18. [pmid: 11275298](#) [doi: 10.1016/S0166-4328\(01\)00166-8](#)
 21. Moloney RD, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Early-life stress-induced visceral hypersensitivity and anxiety behavior is reversed by histone deacetylase inhibition. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(12):1831-6. [pmid: 26403543](#) [doi: 10.1111/nmo.12675](#)
 22. Paternain L, Martisova E, Campiñ J, Martínez JA, Ramírez MJ, Milagro FI. Methyl donor supplementation in rats reverses the deleterious effect of maternal separation on depression-like behaviour. *Behav Brain Res*. 2016;299:51-8. [pmid: 26628207](#) [doi: 10.1016/j.bbr.2015.11.031](#)
 23. Hill R, Santhakumar R, Dewey W, Kelly E, Henderson G. Fentanyl depression of respiration: Comparison with heroin and morphine. *Br J Pharmacol*. 2020;177(2):254-66. [pmid: 31499594](#) [doi: 10.1111/bph.14860](#)
 24. Harper MH, Hickey RF, Cromwell TH, Linwood S. The magnitude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1976;199(2):464-8. [doi: 10.1016/S0022-3565\(25\)30702-0](#)
 25. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. *Anesthesiology*. 2010;112(1):226-38. [pmid: 20010421](#) [doi: 10.1097/ALN.0b013e3181c38c25](#)
 26. Baby SM, Gruber RB, Young AP, MacFarlane PM, Teppema LJ, Lewis SJ. Bilateral carotid sinus nerve transection exacerbates morphine-induced respiratory depression. *Eur J Pharmacol*. 2018;834:17-29. [pmid: 30012498](#) [doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.018](#)
 27. Frey U, Maksym G, Suki B. Temporal complexity in clinical manifestations of lung disease. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(6):1723-31. [pmid: 21292846](#) [doi: 10.1152/jappphysiol.01297.2010](#)
 28. Vazquez V, Weiss S, Giros B, Martres MP, Daugé V. Maternal deprivation and handling modify the effect of the dopamine D3 receptor agonist, BP 897 on morphine-conditioned place preference in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;193(4):475-86. [pmid: 17492273](#) [doi: 10.1007/s00213-007-0789-9](#)
 29. Stamatakis A, Manatos V, Kalpachidou T, Stylianopoulou F. Exposure to a mildly aversive early life experience leads to prefrontal cortex deficits in the rat. *Brain Struct Funct*. 2016;221(8):4141-57. [pmid: 26642796](#) [doi: 10.1007/s00429-015-1154-0](#)
 30. Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenbroek BA, Riva MA. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Mol Psychiatry*. 2002;7(6):609-16. [pmid: 12140784](#) [doi: 10.1038/sj.mp.4001036](#)