

## تأثیر هیپرگلیسمی مزمن القا شده با استرپتوزوتوسین بر اثرات تنفسی مرفین در موش های صحرائی

سعید پژوهان (PhD)\*، عباس علمیرادیان (PhD)<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران  
۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

دریافت: ۹۸/۵/۵، اصلاح: ۹۸/۲/۲۰، پذیرش: ۹۸/۹/۱۱

### خلاصه

**سابقه و هدف:** درد نوروپاتی یک عارضه شایع دیابت است. امروزه از داروهای ضد درد اپیوئیدی مانند مرفین جهت تسکین درد نورپاتی استفاده می‌شود. از آنجایی که تاکنون اثرات تنفسی مرفین در دیابت بررسی نشده است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر هیپرگلیسمی مزمن بر اثرات تنفسی مرفین می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار به طور تصادفی در چهار گروه ۸ تایی: گروه کنترل (تزریق بافر سیترات به عنوان حلال استرپتوزوتوسین)، گروه مرفین (تزریق بافر سیترات به عنوان حلال استرپتوزوتوسین، تزریق مرفین قبل از ثبت تنفسی)، گروه هیپرگلیسمی (تزریق استرپتوزوتوسین) و گروه هیپرگلیسمی- مرفین (تزریق استرپتوزوتوسین، تزریق مرفین قبل از ثبت تنفسی) تقسیم شدند. هیپرگلیسمی با تزریق داخل صفاقی ۳۵ mg/kg استرپتوزوتوسین القا گردید. ثبت تنفس بوسیله دستگاه پلی تیسموگرافی انجام گردید. سپس حجم و فواصل تنفسی و تعداد تنفس جهت آنالیز در محیط نرم افزار متلب مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین تعداد تنفس (در گروه هیپرگلیسمی ۸۳±۳/۹ و گروه کنترل ۱۰۱±۴ (p<۰/۰۵))، ضریب تغییرات تعداد تنفس (در گروه هیپرگلیسمی ۰/۱±۱۵/۶ و گروه کنترل ۰/۰۷±۱۰/۵ (p<۰/۰۵))، میانگین حجم تنفس (در گروه هیپرگلیسمی ۱/۴۴±۰/۱۹ و گروه کنترل ۱/۱±۰/۱۱ (p<۰/۰۵)) و میانگین فواصل تنفس (در گروه هیپرگلیسمی ۱/۲۸±۰/۰۱ و گروه کنترل ۰/۹۳±۰/۰۳ (p<۰/۰۵)) بود. ضریب تغییرات حجم تنفسی (در گروه هیپرگلیسمی- مرفین ۱/۰±۱۴/۱۶ و گروه مرفین ۱/۶۸±۰/۱ (p<۰/۰۵))، میانگین حجم تنفسی (در گروه هیپرگلیسمی- مرفین ۱/۲۴±۰/۳۴ و گروه مرفین ۰/۳۷±۰/۰۴ (p<۰/۰۵)) و میانگین فواصل تنفسی (در گروه هیپرگلیسمی- مرفین ۱/۰۹±۰/۰۷ و گروه مرفین ۰/۷۴±۰/۰۵ (p<۰/۰۱)) بود.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه نشان داد که هیپرگلیسمی باعث تغییر الگوی تنفس و پاسخ‌دهی سیستم تنفسی به مرفین می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** دیابت، الگوی تنفس، مرفین، سیستم تنفس.

### مقدمه

آپنه حین خواب را در بیماران دیابتی گزارش کرده‌اند (۶ و ۷). که این اختلالات همراه با بیماری سبب کاهش عملکردهای روزانه و کیفیت زندگی فرد می‌شود (۸). امروزه داروهای ضد درد اپیوئیدی مانند آگونیست های گیرنده مو جهت تسکین درد نوروپاتی در بیماران تجویز می‌گردد (۹). گیرنده مو از نوع گیرنده‌های جفت شونده با پروتئین جی است که در غشا نورونی بسیاری از قسمت های دستگاه عصبی بیان می‌شود (۱۰). آگونیست‌های گیرنده مو مانند مرفین با اتصال به گیرنده مو سبب باز شدن کانال‌های پتاسیمی و هیپریپلاریزاسیون و کاهش تحریک پذیری نورونی می‌شود (۱۱ و ۱۲). با توجه به بیان گسترده گیرنده های مرفینی در قسمت های مختلف مغز مانند ساقه مغز که مرکز تولید ریتم تنفس است، همچنین نواحی بالاتر مغز مانند تالاموس، قشر سینگولیت قدامی، اینسولا که در تنظیم تنفس نقش دارند (۱۳ و ۱۴)، سبب شده است تا مهمترین نگرانی مرتبط با تجویز مرفین یعنی اثر

تنفس یک فرآیند دینامیک در حجم و تعداد است، که توسط مرکز تولید ریتم تنفس در ساقه مغز ایجاد می‌شود. در حالت سلامت دینامیک تنفس تحت تأثیر محرک‌ها از ورودی‌های مختلف جهت حفظ هموستاز و سازگاری به انواع مختلف محرک‌ها در یک محدوده فیزیولوژیک نوسان می‌کند (۱ و ۲). این رفتار نوسانی در الگوی تنفس در بیماری‌ها از محدوده طبیعی خارج شده و در پاسخ به محرک‌ها سیستم کنترل تنفس می‌تواند بسیار سخت و بدون پاسخ و یا خارج از کنترل گردد (۳). دیابت قندی یک بیماری شایع می‌باشد، که در سال ۲۰۱۵ بیش از ۴۱۵ میلیون نفر در جهان به آن مبتلا بوده‌اند و پیش بینی شده است در سال ۲۰۴۰ تعداد مبتلایان به بیش از ۶۴۲ میلیون نفر برسد (۴). عوارض عروقی و عصبی دیابت، باعث شده تا دیابت به عنوان یکی از علل اصلی مرگ و میر در دنیا مطرح گردد. همچنین نتایج مطالعات شیوع بالایی از درد نوروپاتی (۵) و اختلالات تنفسی مانند

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۳۴۵۷ دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد.

\*مسئول مقاله: دکتر سعید پژوهان

آدرس: اراک، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی. تلفن: ۰۸۶-۳۴۱۷۳۵۲۰

صورت داخل صفاقی تزریق و ۱۵ دقیقه بعد ثبت تنفسی انجام شد. ثبت تنفس به وسیله دستگاه پلی تسموگرافی (BIODAC-R172, Trita Wavegram (Co., Iran) انجام گردید. دستگاه ثبت شامل یک سیلندر از جنس پلکسی گلاس (طول ۳۰ cm، قطر ۷/۵ cm و حجم ۱/۳۲ L) بود. هوا از یک طرف از طریق یک ورودی با جریان ۴ L/min به داخل سیلندر پمپ می شد و از طرف دیگر سیلندر از طریق یک خروجی با استفاده از لوله پلی اتیلن به یک میدل فشار در دستگاه ثبت متصل بود. داده ها در نرم افزار اختصاصی نمایش و در کامپیوتر ذخیره شد (۲۷).

به منظور امکان خو گرفتن حیوانات با سیلندر ثبت و کاهش استرس، حیوانات در تمامی گروه های آزمایشی سه روز متوالی، روزانه به مدت ۳۰ دقیقه در سیلندر ثبت تنفس قرار گرفتند. مدت زمان ثبت برای هر حیوان ۳۰ دقیقه بود که ۱۰ دقیقه زمان جهت خو گرفتن حیوان با شرایط داخل سیلندر و ۲۰ دقیقه ثبت تنفس جهت آنالیز را شامل می شد.

**آنالیز الگوی تنفس:** بیست دقیقه سیگنال تنفسی ثبت شده جهت انجام آنالیز الگوی تنفس استفاده گردید. نحوه محاسبه فواصل بین تنفس، حجم تنفسی و تعداد تنفس جهت آنالیز در محیط نرم افزار متلب به گونه ای بود که ابتدا قله امواج تنفسی شناسایی و علامت گذاری می شود. سپس به منظور بررسی تغییرات الگوی تنفس پارامترهایی مانند همبستگی فرکتالی، بی نظمی، ضریب تغییرات و میانگین حجم و فواصل بین تنفس مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای بررسی همبستگی فرکتالی از روش Detrended fluctuation analysis (DFA) استفاده شد، که همبستگی فرکتالی یک سری زمانی، در مقیاس های زمانی مختلف را نشان می دهد. در این روش میزان تغییرات در مقیاس های زمانی مختلف محاسبه شده و به صورت خطی بر روی نمودار لگاریتمی که محور افقی آن لگاریتم مقیاس و محور عمودی آن لگاریتم واریانس تغییرات است نشان داده می شود. شیب این خط تخمینی از میزان همبستگی فرکتالی است (۲۸)، به طوری که اگر شیب خط برابر با یک باشد حداکثر همبستگی فرکتالی را نشان می دهد. برای محاسبه میزان بی نظمی در سری های زمانی از روش (sampEn) sample entropy و SampEn Cross استفاده شد که مقادیر محاسبه شده کمتر، نشان دهنده کاهش بی نظمی در الگوی تنفس است (۲۹).

**آزمون های آماری:** تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری Graph pad prism 6 تحلیل و به صورت میانگین  $\pm$  خطا از میانگین نمایش داده شدند. برای بررسی داده های تغییرات حجم تنفسی، فواصل بین تنفس و تعداد تنفس بین گروه ها از روش تحلیل واریانس یک طرفه (One-Way ANOVA) و از پس آزمون توکی برای تعیین گروه های دارای اختلاف استفاده شد. برای بررسی داده های غلظت گلوکز خون از آزمون Unpaired t-tests استفاده شد و  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

بررسی تغییرات حجم تنفسی بین گروه ها نشان داد که بین مقادیر میانگین حجم تنفس گروه هیپرگلیسمی (۱/۴۴  $\pm$  ۰/۱۹) و گروه کنترل (۱/۱۱  $\pm$  ۰/۱۱) ( $p < 0.05$ ) و DFA حجم تنفسی گروه هیپرگلیسمی (۱/۱۶  $\pm$  ۰/۰۳) و گروه کنترل

تضعیف تنفسی آن، ایجاد گردد (۱۵)، که این اثر نامطلوب ناشی از مرفین می تواند مشکلات تنفسی در بیماران را تشدید سازد و استفاده از آن را در بالین محدود نماید. از آنجائیکه نورویپاتی دیابتی یکی از عوارض شایع ناشی از دیابت است و در قسمت های مختلفی از دستگاه عصبی رخ می دهد (۱۶)، که منجر به اختلال در سیستم های مختلف پیام رسان دستگاه عصبی شده و سبب بروز بیماری های سایکولوژیکی (۱۷ و ۱۸)، همچنین اختلال در پاسخ دهی گیرنده های اپیویدی می شود (۲۴-۱۹).

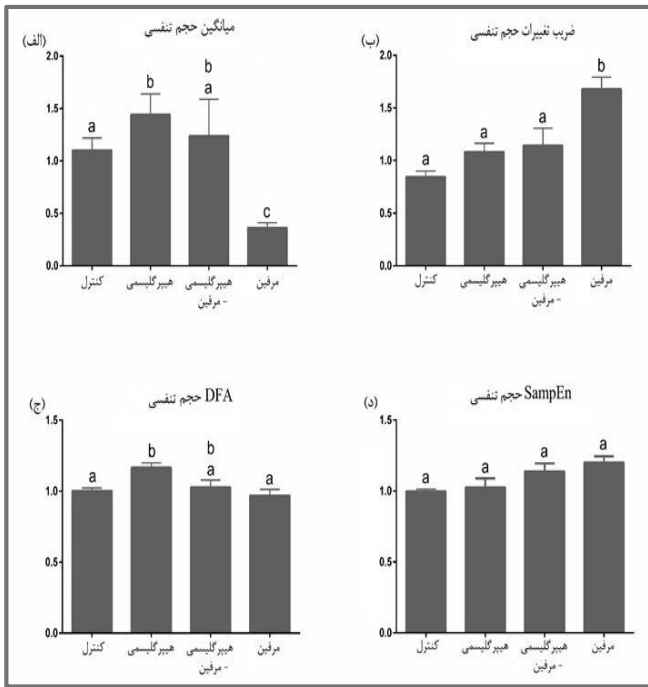
با توجه به بیان گیرنده مو در مرکز کنترل تنفس، بنابراین احتمال اختلال در عملکرد گیرنده مو در این نواحی از مغز نیز وجود دارد. به لحاظ اینکه استفاده از مرفین جهت تسکین درد نورویپاتیک بیماران دیابتی لازم و ضروری است، و تاکنون تاثیرات افزایش قند خون ناشی از دیابت بر پاسخ دهی تنفسی به دنبال تجویز مرفین مورد بررسی قرار نگرفته است، بنابراین هدف از انجام این مطالعه بررسی تاثیر هیپرگلیسمی مزمن القا شده با استرپتوزوتوسین بر پاسخ دهی تنفسی به دنبال تزریق مرفین در موش های صحرایی است.

### مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی پس از تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1398.164 از ۳۲ سر موش های صحرایی نر، نژاد ویستار در محدوده وزنی (۲۰۰-۱۸۰ گرم) استفاده شد. حیوانات طبق پروتکل اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اراک، در شرایط دمایی ثابت، ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و بدون محدودیت در دسترسی به آب و غذا نگهداری شدند. حیوانات به طور تصادفی در ۴ گروه آزمایشی هشت تایی تقسیم شدند. گروه کنترل (تزریق بافر سیترات به عنوان حلال استرپتوزوسین (STZ)، گروه مرفین (تزریق بافر سیترات به عنوان STZ، تزریق مرفین قبل از ثبت تنفسی)، گروه هیپرگلیسمی (تزریق STZ) و گروه هیپرگلیسمی- مرفین (تزریق STZ، تزریق مرفین قبل از ثبت تنفسی).

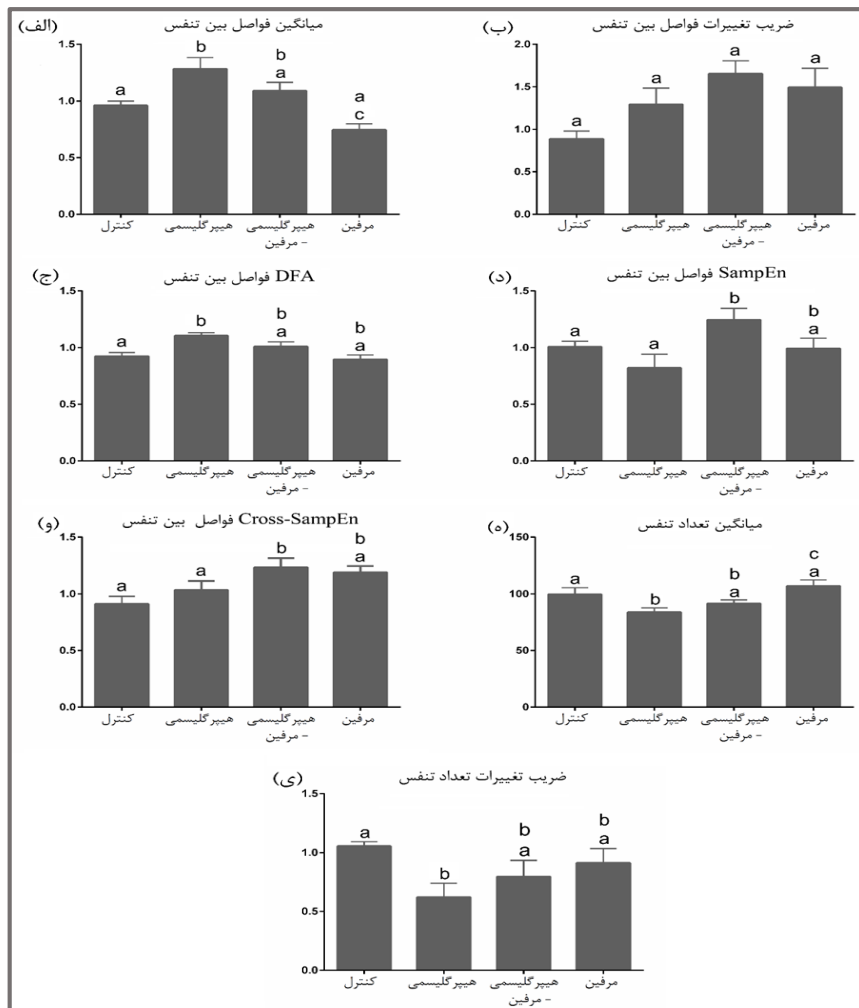
**القای هیپرگلیسمی:** جهت ایجاد هیپرگلیسمی از استرپتوزوسین (STZ) خریداری شده از شرکت سیگما آمریکا استفاده شد. دوز مورد نیاز STZ برای ایجاد هیپرگلیسمی بر اساس مطالعه قبلی انتخاب شد (۲۵) و در طی یک بررسی پایلوت اثر بخشی آن تایید گردید. به منظور القای هیپرگلیسمی ۰/۲۵ mg/kg STZ حل شده در بافر سیترات ۰/۱ mol/l به صورت داخل صفاقی تزریق شد. چهار روز بعد از تزریق STZ، القای هیپرگلیسمی در حیوانات با اندازه گیری گلوکز خون بوسیله گلوکومتر تایید شد. موش هایی که غلظت گلوکز خون آنها بالاتر از ۲۰۰ mg/dl بود به عنوان هیپرگلیسمی در نظر گرفته شدند. همچنین حیوانات با غلظت گلوکز بالاتر از ۳۵۰ mg/dl از مطالعه خارج شدند.

**ثبت تنفس:** در این مطالعه ثبت تنفسی در دو مرحله انجام شد. مرحله اول ثبت پایه که در شروع آزمایش و قبل از تزریق STZ یا بافر سیترات انجام شد. مرحله دوم در انتهای دوره آزمایش، که این زمان در گروه های هیپرگلیسمی و هیپرگلیسمی- مرفین سه هفته بعد از قطعی شدن ایجاد هیپرگلیسمی و در گروه های کنترل و مرفین سه هفته بعد از ثبت پایه بود. در گروه های مرفین و هیپرگلیسمی- مرفین قبل از انجام ثبت تنفس مرحله دوم ۱۰ mg/kg مرفین (دوز ضد دردی) (۲۶) به



نمودار ۱. مقایسه تغییرات حجم تنفسی در گروه‌های آزمایشی

( $0.98 \pm 0.05$ ) ( $p < 0.05$ ) اختلاف معنی دار وجود داشت. همچنین نتایج نشان دادند که بین میانگین حجم تنفسی گروه هیپرگلیسمی-مرفین ( $1.24 \pm 0.34$ ) و گروه مرفین ( $0.37 \pm 0.04$ ) ( $p < 0.05$ ) و ضریب تغییرات حجم تنفسی گروه هیپرگلیسمی-مرفین ( $1.14 \pm 0.16$ ) و گروه مرفین ( $1.68 \pm 0.11$ ) ( $p < 0.05$ ) اختلاف معنی دار وجود داشت (نمودار ۱). بررسی تغییرات فواصل بین تنفس نشان داد بین میانگین فواصل تنفسی گروه هیپرگلیسمی ( $1.28 \pm 0.01$ ) و گروه کنترل ( $0.93 \pm 0.03$ ) ( $p < 0.05$ ) و DFA فواصل تنفسی در گروه هیپرگلیسمی ( $1.14 \pm 0.02$ ) و گروه کنترل ( $0.91 \pm 0.02$ ) ( $p < 0.01$ ) اختلاف معنی دار وجود دارد. همچنین تجزیه و تحلیل نتایج اختلاف معنی داری بین میانگین فواصل تنفسی گروه هیپرگلیسمی-مرفین ( $1.09 \pm 0.34$ ) و گروه مرفین ( $0.74 \pm 0.04$ ) ( $p < 0.05$ ) را نشان داد. در بررسی تغییرات تعداد تنفس‌ها اختلاف معنی داری بین میانگین تعداد تنفس گروه هیپرگلیسمی ( $83 \pm 3/9$ ) و گروه کنترل ( $101 \pm 4$ ) ( $p < 0.05$ ) و ضریب تغییرات تعداد تنفس گروه هیپرگلیسمی ( $0.615 \pm 0.1$ ) و گروه کنترل ( $1.05 \pm 0.07$ ) ( $p < 0.05$ ) مشاهده شد (نمودار ۲). نتایج مقایسه غلظت پلاسمایی گلوکز تفاوت معنی داری بین گروه هیپرگلیسمی و کنترل را نشان داد (به ترتیب  $132 \pm 6$  mg/dl،  $183 \pm 293$  mg/dl) ( $p < 0.01$ ).



نمودار ۲. مقایسه تغییرات فواصل بین تنفس و تعداد تنفس در گروه‌های آزمایشی

## بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان داد که هیپرگلیسمی مزمن القا شده با STZ باعث تغییر الگوی تنفس می شود، این تغییر در الگوی تنفسی با کاهش میانگین و ضریب تغییرات تعداد تنفس و همچنین با افزایش میانگین و کاهش همبستگی فرکتالی حجم و فواصل بین تنفس همراه بود. به علاوه نتایج نشان داد که در حیوانات هیپرگلیسمی، اثرات تنفسی مرفین کاهش یافته است که این با کاهش کمتر میانگین حجم تنفس و فواصل بین تنفس ها و افزایش کمتر ضریب تغییرات حجم تنفس مشخص گردید.

نتایج مطالعه نشان داد که افزایش قند خون به طور مزمن سبب تغییر الگوی تنفسی حیوانات در حالت بیداری می شود. در مطالعات قبلی گزارش شده است که پاسخ های تهویه ای به محرک ها مختلف در افراد دیابتی متفاوت هستند (۳۰ و ۶). همچنین الگوی تنفسی در حین خواب افراد دیابتی با افراد طبیعی متفاوت است (۷). نتیجه ارزیابی های تنفسی در بیماران دیابتی در شرایط طبیعی نشان داده است بین حجم تهویه دقیقه ای بین افراد دیابتی و غیر دیابتی تفاوتی معنی داری وجود ندارد (۶)، اما در پاسخ به محرک هایی مانند هیپوکسی، هیپرکاپنی و ورزش، افراد دیابتی پاسخ های تنفسی متفاوتی نسبت به افراد طبیعی نشان می دهند (۳۰ و ۶). تغییر در الگوی تنفس در حین خواب افراد دیابتی می تواند ناشی از مقاومت به انسولین یا هیپرگلیسمی مزمن باشد (۳۱).

نتایج مطالعه Malone و همکارانش نشان داد که هیپرگلیسمی مزمن سبب افزایش غلظت ترکیباتی در درون نورون ها می شود که با تغییر در فشار اسمزی باعث تغییر ساختار نورونی و دندریتی نورون ها می گردد (۳۲). همچنین هیپرگلیسمی می تواند سبب تغییر در بیان گیرنده های (۳۳) و القای استرس اکسیداتیو در سلول ها شود (۳۴)، که می تواند منجر به تغییر در فعالیت سلول ها و نورون ها شوند. ممکن است رخدادهای مشابهی در نورون های و سلول های مرتبط با مرکز کنترل تنفس در نتیجه هیپرگلیسمی رخ دهد که سبب پاسخ دهی غیر طبیعی نورون ها مرکز کنترل تنفس به محرک های مختلف و بروز الگوی تنفس غیر طبیعی در این بیماران شود (۳۰ و ۶).

نتایج ما نشان داد که تزریق مرفین در حیوانات سالم سبب تغییر الگوی تنفس در حیوانات می شود. این با نتایج مطالعات قبل، که نشان داده اند مرفین سبب آهسته و بی نظم شدن تنفس می شود، همخوانی دارد (۳۶ و ۳۵). همچنین نتایج ما نشان داد که تغییرات دینامیک تنفس در پاسخ به تزریق مرفین در حیوانات هیپرگلیسمی کمتر از حیوانات سالم است. نتایج مطالعات قبل نشان داده اند که دیابت باعث کاهش اثرات ضد دردی مرفین در انسان و مدل های حیوانی دیابت می شود (۲۴ و ۲۳ و ۲۰ و ۱۹).

در مطالعه ای که Simon و همکارانش انجام دادند مشخص شد که اثرات ضد دردی مرفین در موش های دیابتی نسبت به حیوانات کنترل کاهش یافته است. آنها گزارش کردند که علت این تغییر در پاسخ دهی به مرفین ناشی از تفاوت در جذب، توزیع، غلظت مرفین در مغز و یا حذف مرفین در حیوانات دیابتی نیست (۱۹). همچنین Hajjalizadeh و همکارانش نشان دادند که، پاسخ دهی به مرفین در حیوانات دیابتی زمانیکه مرفین به داخل بطن مغزی این حیوانات تزریق گردید، کاهش یافته است. کاهش میزان حساسیت گیرنده مو مرفینی و تغییر در الگو بیان اجزای سلولی مانند گیرنده های، علل احتمالی تغییر در پاسخ دهی به مرفین در حیوانات دیابتی مطرح شده است (۳۳).

با توجه به نتایج مطالعات ذکر شده در بالا، احتمالاً هیپرگلیسمی با اثر بر اجزای سلولی های عصبی منجر به تغییر در پاسخ دهی آنها به مرفین می شود (۳۳). از آنجایی که سیستم کنترل تنفس نیز بخشی از سیستم عصبی است احتمال اینکه هیپرگلیسمی در این بخش از سیستم عصبی نیز تأثیرات مشابهی بر سیستم ایونیدی گذاشته باشد وجود دارد، که سبب تغییر در دینامیک تنفس و پاسخ دهی تنفسی به مرفین می شود.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت مالی و همکاری دانشگاه علوم پزشکی اراک تشکر و قدردانی می شود.

## The Effect of Streptozotocin-Induced Chronic Hyperglycemia on Respiratory Effects of Morphine in Rats

S. Pazhoohan (PhD)<sup>\*1</sup>, A. Alimoradian (PhD)<sup>2</sup>

1. Department of Physiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, I.R.Iran

2. Department of Pharmacology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 22; 2020; PP: 188-194

Received: Jul 27<sup>th</sup> 2019, Revised: Nov 11<sup>st</sup> 2019, Accepted: Dec 2<sup>nd</sup> 2019.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Neuropathic pain is a common complication of diabetes. Today opioid analgesics such as morphine, use for the management of neuropathic pain. Since the respiratory effects of morphine have not been studied in diabetes, the aim of this study was to investigate the effect of chronic hyperglycemia on the effects of morphine on respiration.

**METHODS:** 32 Male Wister rats were randomly allocated into control group (injection of citrate buffer as streptozotocin solvent), morphine group (injection of citrate buffer as STZ solvent and injection of morphine before respiratory recording) group, hyperglycemia group (STZ injection), and hyperglycemia-morphine group (STZ injection and morphine injection before respiratory recording). Hyperglycemia was induced by injecting streptozotocin (35 mg/kg, i.p.). Respiration was recorded by plethysmography after which respiratory volume, inter-breath interval, and respiratory rate were quantified using MATLAB.

**FINDINGS:** Mean of respiratory rate (in the hyperglycemia was  $83 \pm 3.9$  and control was  $101 \pm 4$  ( $p < 0.05$ )), coefficient of variation of respiratory rates (in the hyperglycemia was  $0.615 \pm 0.1$  and control was  $1.05 \pm 0.07$  ( $p < 0.05$ )), mean of respiratory volume (in the hyperglycemia was  $1.44 \pm 0.19$  and was control  $1.1 \pm 0.11$  ( $p < 0.05$ )), and mean of inter-breath interval (in the hyperglycemia was  $1.28 \pm 0.01$  and control was  $0.93 \pm 0.03$  ( $p < 0.05$ )). coefficient of variation of respiratory volumes (in the hyperglycemia-morphine was  $1.14 \pm 0.16$  and was morphine was  $1.68 \pm 0.1$  ( $p < 0.05$ )), mean of respiratory rate (in the hyperglycemia-morphine was  $1.24 \pm 0.34$  and morphine was  $0.37 \pm 0.04$  ( $p < 0.05$ )), and mean of inter-breath interval (in the hyperglycemia-morphine was  $1.09 \pm 0.07$  and morphine was  $0.74 \pm 0.05$  ( $p < 0.01$ )).

**CONCLUSION:** Our results show that chronic hyperglycemic changed breathing pattern and respiratory response to morphine.

**KEY WORDS:** *Diabetes, Breathing Pattern, Morphine, Respiratory System.*

### Please cite this article as follows:

Pazhoohan S, Alimoradian A. The Effect of Streptozotocin-Induced Chronic Hyperglycemia on Respiratory Effects of Morphine in Rats. J Babol Univ Med Sci. 2020; 22: 188-94.

\*Corresponding Author: S. Pazhoohan (PhD)

Address: Department of Physiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, I.R.Iran

Tel: +98 86 34173520

E-mail: saeedpazhoohan@yahoo.com

## References

1. Smith JC, Butera RJ, Koshiya N, Del Negro C, Wilson CG, Johnson SM. R Respiratory Rhythm Generation in Neonatal and Adult Mammals: The Hybrid Pacemaker-Network Model. *Respir Physiol.* 2000;122(2-3):131-47.
2. Goldberger AL, Peng C-K, Lipsitz LA .What Is Physiologic Complexity and How Does It Change With Aging and Disease?. *Neurobiol Aging.* 2002;23(1):23-6.
3. Frey U, Maksym G, Suki B. Temporal Complexity in Clinical Manifestations of Lung Disease. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(6):1723-31.
4. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global Estimates for the Prevalence of Diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
5. Win MMTM, Fukai K, Nyunt HH, Hyodo Y, Linn KZ. Prevalence of Peripheral Neuropathy and Its Impact on Activities of Daily Living in People With Type 2 Diabetes Mellitus. *Nurs Health Sci.* 2019;21(4):445-53.
6. Weisbrod CJ, Eastwood PR, O'Driscoll G, Green DJ. Abnormal Ventilatory Responses to Hypoxia in Type 2 Diabetes. *Diabet Med.* 2005;22(5):563-8.
7. Lecube A, Sampol G, Hernández C, Romero O, Ciudin A, Simó R. Characterization of Sleep Breathing Pattern in Patients With Type 2 Diabetes: Sweet Sleep Study. *PloS one.* 2015;10(3):e0119073.
8. Schmid AA, Van Puymbroeck M, Fruhauf CA, Bair MJ, Portz JD. Yoga Improves Occupational Performance, Depression, and Daily Activities for People With Chronic Pain. *Work.* 2019;63(2):181-9.
9. Attal N. Pharmacological Treatments of Neuropathic Pain: The Latest Recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(1-2):46-50.
10. Kieffer BL. Opioids: First Lessons From Knockout Mice. *Trends Pharmacol Sci.* 1999;20(1):19-26.
11. Torrecilla M, Quillinan N, Williams JT, Wickman K. Pre- And Postsynaptic Regulation of Locus Coeruleus Neurons After Chronic Morphine Treatment: A Study of GIRK-knockout Mice. *Eur J Neurosci.* 2008;28(3):618-24.
12. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology.* 2011;115(6):1363-81.
13. Law PY, Loh HH. Opioid Receptors. In: Lennarz WJ, Lane MD, editors. *Encyclopedia of Biological Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier; 2013. p. 354-358. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123786302003479?via%3Dihub%22>
14. Pattinson KT. Opioids and the Control of Respiration. *Br J Anaesth.* 2008;100(6):747-58.
15. Levitt ES, Abdala AP, Paton JF, Bissonnette JM, Williams JT.  $\mu$  Opioid Receptor Activation Hyperpolarizes Respiratory-Controlling Kölliker-Fuse Neurons and Suppresses Post-Inspiratory Drive. *J Physiol.* 2015;593(19):4453-69.
16. Sima AA. Encephalopathies: The Emerging Diabetic Complications. *Acta Diabetol.* 2010;47(4):279-93.
17. Ajilore O, Haroon E, Kumaran S, Darwin C, Binesh N, Mintz J, et al. Measurement of Brain Metabolites in Patients With Type 2 Diabetes and Major Depression Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(6):1224-31.
18. Petrou M, Pop-Busui R, Foerster BR, Edden RA, Callaghan BC, Harte SE, et al. Altered Excitation-Inhibition Balance in the Brain of Patients With Diabetic Neuropathy. *Acad Radiol.* 2012;19(5):607-12.
19. Simon GS, Dewey WL. Narcotics and Diabetes. I. The Effects of Streptozotocin-Induced Diabetes on the Antinociceptive Potency of Morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981;218(2):318-23.
20. Kamei J, Ohhashi Y, Aoki T, Kawasima N, Kasuya Y. Streptozotocin-induced Diabetes Selectively Alters the Potency of Analgesia Produced by Mu-Opioid Agonists, but Not by Delta- And Kappa-Opioid Agonists. *Brain Res.* 1992;571(2):199-203.

21. Joharchi KH, Jorjani M. Diabetes Increases the Analgesia and Tolerance to Morphine in Acute Pain, but Not in Chronic Pain, While it Attenuates the Dependency in Rats. *Int J Endocrinol Metab.* 2006;4:136-46.
22. Samandari R, Chizari A, Hassanpour R, Mousavi Z, Haghparast A. Streptozotocin-induced Diabetes Affects the Development and Maintenance of Morphine Reward in Rats. *Neurosci Lett.* 2013;543:90-4.
23. Zhao J, Wang H, Song T, Yang Y, Gu K, Ma P, et al. Thalidomide Promotes Morphine Efficacy and Prevents Morphine-Induced Tolerance in Rats With Diabetic Neuropathy. *Neurochem Res.* 2016;41(12):3171-80.
24. Lotfipour S, Smith MT. Morphine Hyposensitivity in Streptozotocin-Diabetic Rats: Reversal by Dietary L-Arginine Treatment. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(1):42-9.
25. Yoshida T, Nishioka H, Nakamura Y, Kondo M. Reduced Noradrenaline Turnover in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Diabetologia.* 1985;28(9):692-6.
26. Gades NM, Danneman PJ, Wixson SK, Tolley EA. The Magnitude and Duration of the Analgesic Effect of Morphine, Butorphanol, and Buprenorphine in Rats and Mice. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2000;39(2):8-13.
27. Pazhoohan S, Raoufy MR, Javan M, Hajizadeh S. Effect of Rho-kinase Inhibition on Complexity of Breathing Pattern in a Guinea Pig Model of Asthma. *PloS One.* 2017;12(10):e0187249.
28. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of Scaling Exponents and Crossover Phenomena in Nonstationary Heartbeat Time Series. *Chaos.* 1995;5(1):82-7.
29. 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.
30. Williams JG, Morris AI, Hayter RC, Ogilvie CM. Respiratory Responses of Diabetics to Hypoxia, Hypercapnia, and Exercise. *Thorax.* 1984;39(7):529-34.
31. Sampol G, Lecube A. Type 2 Diabetes and the Lung: A Bidirectional Relationship. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(2):95-7.
32. Malone JI, Hanna S, Saporta S, Mervis RF, Park CR, Chong L, et al. Hyperglycemia Not Hypoglycemia Alters Neuronal Dendrites and Impairs Spatial Memory. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(6):531-9.
33. Hajjalizadeh Z, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Kaeidi A, Atapour M, Abbasnejad M. Changes in the Gene Expression of Specific G-protein Subunits Correlate With Morphine Insensitivity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Neuropeptides.* 2010;44(4):299-304.
34. King GL, Loeken MR. Hyperglycemia-Induced Oxidative Stress in Diabetic Complications. *Histochem Cell Biol.* 2004;122(4):333-8.
35. Leino K, Mildh L, Lertola K, Seppälä T, Kirvelä O. Time Course of Changes in Breathing Pattern in Morphine- And Oxycodone-Induced Respiratory Depression. *Anaesthesia.* 1999;54(9):835-40.
36. Bouillon T, Bruhn J, Roepcke H, Hoeft A. Opioid-induced Respiratory Depression Is Associated With Increased Tidal Volume Variability. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20(2):127-33.