

Review

Comparison of the effects of methadone with buprenorphine on reproductive (sexual) hormone profile and seminal fluid analysis (fertility) in men on maintenance treatment

Mohammad Reza Haddadi^{1*}, Afarin Rahimi-Movaghar², Faramarz Farrahi³, Maryam Farahmandfar⁴

1.Department of Neuroscience and Addiction Studies, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2.Iranian National Center for Addiction Studies, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3.Department of Andrology, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail:

(Received 8 May 2019; Accepted 21 August 2019)

Abstract

Methadone and Buprenorphine are synthetic opioids that have been used for many decades as a substitution treatment in people with opioid dependence. Sexual dysfunction is one of the most common problems in patients receiving maintenance therapy with opioid agonists. Methadone & Buprenorphine appear to have same efficacy and side effects in opioid maintenance treatment, though this is not the case for effects on sex hormones. The aim of the present narrative study is, review on articles related to effects of methadone or buprenorphine substitution on reproductive hormone profile and seminal fluid analysis in human & animal models receiving opioid maintenance treatment, and also possibility of alternating these medicines with each other. The writing of this abstract was performed using the keywords opioid, fertility, buprenorphine, seminal fluid, methadone, infertility, reproductive (sexual) hormones by searching in specific databases such as Medline, SID, Magiran, PubMed, Scopus, Science Direct. After reading the abstracts of the articles, those were not directly related to the topic in question, as well as articles with duplicate findings were excluded. Finally, data from 22 articles were used to write the findings of this summary. A review of studies showed that long-term methadone causes sexual dysfunction and infertility. Few studies on seminal fluid parameters, have shown reduced sperm motility in methadone-consuming men, may be a potential cause of infertility. Replacement of methadone with Buprenorphine in the treatment of opioid dependency, provides more options for clients and clinicians. Also, considering lower side effects, it is recommended that substitution begins with buprenorphine as the first line of treatment, and directed to methadone as the second medication if there is not satisfied respond to buprenorphine.

Keywords: Buprenorphine, Infertility, Methadone, Reproductive Hormone, Quran, Hadith, Stress, Psychology.

Clin Exc 2019; 9(48-60) (Persian).

مقایسه اثرات متادون با بوپرنورفین بر پروفایل هورمون های تولید مثل (جنسی) و تجزیه مایع سمینال (باروری) در مردان تحت درمان نگهدارنده

محمدرضا حدادی^{۱*}، آفرین رحیمی موقر^۲، فرامرز فرهی^۳، مریم فرهمندفر^۱

چکیده

متادون و بوپرنورفین اپیوئیدهای صنعتی و نیمه صنعتی هستند که بیش از چند دهه به عنوان درمان جایگزین در افراد دچار وابستگی به مواد افیونی مورد استفاده قرار می گیرند. اختلال عملکرد جنسی یکی از شایع ترین مشکلات بیماران تحت درمان نگهدارنده با داروهای آگونیست اپیوئیدی است. هرچند به نظر می رسد بوپرنورفین و متادون اثربخشی و عوارض جانبی کمابیش یکسانی داشته باشند، این در مورد اثرگذاری بر هورمون های تولیدمثل (جنسی) و تجزیه مایع سمینال (باروری) صدق نمی کند. هدف مطالعه حاضر، مروری بر مقالات به دست آمده از مطالعات انسانی و حیوانی در مورد اثرات داروهای متادون و بوپرنورفین در نمونه های تحت درمان نگهدارنده آگونیست و تأثیر آن بر پروفایل هورمون های تولیدمثل و تجزیه مایع سمینال است. مقاله حاضر یک مطالعه مروری نقلی با بررسی خلاصه مقالات حاوی کلیدواژه های اپیوئید، باروری، بوپرنورفین، مایع سمینال، متادون، ناباروری، هورمون های تولیدمثل (جنسی) است که با جستجو در پایگاه های اختصاصی نظیر؛ Medline، SID، Magiran، Scopus، PubMed، Science Direct انجام شد. پس از بررسی خلاصه مقالات، مقالاتی که ارتباط مستقیمی با موضوع مورد بحث نداشتند و همچنین مقالات با یافته های تکراری حذف شدند. در نهایت از داده های ۲۲ مقاله جهت نگارش قسمت یافته های این خلاصه مقاله استفاده شد. مروری بر مطالعات نشان داد متادون در درازمدت باعث اختلال های جنسی و ناباروری می شود. معدود مطالعات انجام شده بر پارامترهای مایع سمینال، کاهش حرکات اسپرماتوزوئیدها را در مردان مصرف کننده متادون را نشان داده که می تواند یک علت بالقوه ناباروری باشد. با توجه به شرایط بیمار و عوارض جانبی کمتر داروی بوپرنورفین نسبت به داروی متادون، بوپرنورفین می تواند جایگزین مناسبی برای متادون در درمان اپیوئیدها باشد. همچنین با توجه به عوارض کمتر بوپرنورفین، پیشنهاد می شود بیماران در اولین مرحله درمان، روی مصرف بوپرنورفین قرار داده شوند و در صورت عدم پاسخ به درمان به سمت مصرف متادون هدایت شوند.

واژه های کلیدی: بوپرنورفین، متادون، هورمون های تولیدمثل (جنسی)، تجزیه مایع سمینال، ناباروری.

مقدمه

کنترل درد در بدن) و دارای طول عمر طولانی تر از دیگر افیون ها است به طوری که یک دوز آن روزانه از شروع نشانه های ترک مواد افیونی به مدت ۳۶-۲۴ ساعت جلوگیری می کند (۲).

متادون و بوپرنورفین به ترتیب از دسته داروهای اپیوئید صنعتی و نیمه صنعتی هستند که خواص فیزیولوژیک و ضد درد نسبتاً مشابه تریاک داشته، اما نشئه آور محسوب نمی شوند (۱). متادون آگونیست کامل گیرنده مو(یکی از چهار گیرنده افیونی طبیعی

۱. گروه علوم اعصاب و مطالعات اعتیاد، دانشکده فن آوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲. مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳. گروه آندروولوژی، پژوهشکده علوم تولیدمثل، پژوهشگاه رویان، جهاد دانشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده روان شناسی و علوم تربیتی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۸/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۴/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۵/۳۰

بوپرنورفین آگونیست نسبی گیرنده‌های مو و آنتاگونیست قوی گیرنده کاپا (یکی دیگر از چهار گیرنده افیونی طبیعی کنترل درد در بدن) است. آگونیست‌های نسبی گیرنده مو، به گیرنده مو متصل شده و آن را فعال می‌کنند، اما این فعال کردن کم‌تر از آگونیست‌های کامل صورت می‌پذیرد، به این معنا که با وجود اپیوئید بودن و داشتن عوارض خاص اپیوئیدها همچون آرام بخشی و تضعیف سیستم تنفسی، حداکثر اثر آن کم‌تر از آگونیست‌های کامل اپیوئیدی مانند هروئین و متادون است (۳-۵). بوپرنورفین به دلیل میل ترکیبی زیاد به گیرنده مو، با رقابت با اپیوئیدهای دیگر، اثر آن‌ها را متوقف کرده، موجب جدا شدن مورفین، متادون و اپیوئیدهای دیگر از گیرنده می‌شود. آهسته جدا شدن بوپرنورفین از گیرنده مو، مسئول اثر طولانی مدت آن، ایمن بودن در مصرف مقادیر زیاد و وابستگی فیزیکی کم است (۶).

متادون یکی از داروهای مورد استفاده در درمان اختلال مصرف مواد افیونی است که هم در مرحله سم‌زدایی (تجویز متادون و کاهش تدریجی دوز دارو طی چند روز تا چند هفته) و هم در مرحله نگهدارنده (درمان طولانی مدت با متادون برای چندین ماه یا سال) استفاده می‌شود (۷). به نظر می‌رسد بوپرنورفین و متادون اثربخشی و عوارض جانبی کمابیش یکسانی داشته باشند، که البته این در مورد اثرگذاری بر هورمون‌های جنسی صدق نمی‌کند. پژوهش‌های محدودی در این زمینه انجام شده‌اند و برخی از مطالعات از اثربخشی بیشتر درمان نگهدارنده متادون خبر می‌دهند (۸-۹). برخی نیز پیشنهاد کرده‌اند که بوپرنورفین می‌تواند به اندازه متادون در کنترل علائم محرومیت مؤثر واقع شود (۱۰). این احتمال وجود دارد که الگوی نشانه‌های ترک که افراد دچار آن می‌شوند، ممکن است متفاوت باشد و نشانه‌های ترک با بوپرنورفین با سرعت بیشتری برطرف شوند (۸).

علاوه بر این، اختلال عملکرد جنسی یکی از شایع‌ترین مشکلات بیماران تحت درمان نگهدارنده با داروهای آگونیست اپیوئیدی است. شیوع فراطحلی اختلال جنسی حاصل از مجموع مطالعات قابل استناد، برای متادون ۵۲

درصد و برای بوپرنورفین ۲۴ درصد است. فراطحلیل کمی نتایج این مطالعات، در مجموع دوز متادون و وضعیت هورمونی را مؤثرترین عوامل همبسته و معنادار اختلال جنسی نشان می‌دهد (۱۱). مطالعات جدید مبین کاهش سطح هورمون‌های جنسی در اثر استفاده از متادون و اثرات متعدد متادون بر سیستم اندوکرین از جمله احتمال ایجاد هیپوگنادیسم است (۱۲). به نظر می‌رسد نه تنها اپیوئیدها سبب بهبود عملکرد جنسی افراد نمی‌شود، بلکه اثرات منفی بر روی سیستم تناسلی افراد مصرف کننده دارند. اختلال عملکرد جنسی با مکانیزمی ناشناخته، بزرگ‌ترین مانع پایبندی به درمان نگهدارنده با متادون است (۱۳) که لزوم بررسی بیشتر در این زمینه و همچنین بررسی داروهایی با سازوکارهای مشابه اما با پیش‌آگهی منفی کمتر را مطرح می‌کند.

بیمارانی که داروهای متادون و بوپرنورفین استفاده می‌کنند، علائم روان‌پزشکی و پزشکی متعددی را تجربه می‌کنند که ممکن است در فرآیند درمان تداخل کرده و یا احتمال عود را افزایش دهند. درک عمق این مشکلات و شدت آن‌ها به فراهم آوردن منابع حمایتی برای این بیماران کمک خواهد کرد (۱۴). سؤالات زیادی در مورد اثرات ناخواسته این داروها در درمان نگهدارنده بر ساختار و کارکرد اندام‌های مختلف بیماران وجود دارد که باعث دغدغه بیماران و نگرانی درمان‌گران شده است. یکی از ارگان‌های بدن که حساسیت بالایی نسبت به عملکرد آن وجود دارد، دستگاه تناسلی است و سؤالات رایج بیماران اغلب جوان در درمان نگهدارنده، به‌ویژه آنان که تمایل به فرزندآوری در آینده دارند، اثر احتمالی این داروها یعنی متادون و بوپرنورفین بر نطفه و باروری است. پاسخ دقیق و علمی به این پرسش و انتخاب داروی مناسب برای هر بیمار علاوه بر جلب اعتماد مراجعان، از نگرانی‌های آنان خواهد کاست. با توجه به شیوع و بروز فراوان اعتیاد به مواد افیونی به‌ویژه در جوانان و میان‌سالان و گسترش روزافزون درمان‌های نگهدارنده با متادون و بوپرنورفین، در این مطالعه سعی بر آن شد تا با بررسی مقالات انسانی و حیوانی مرتبط با جایگزینی داروی متادون و بوپرنورفین

در درمان نگهدارنده آگونیسست، تأثیر آن بر پروفایل هورمون‌های تولیدمثل و تجزیه مایع سمینال مرور شود.

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری نقلی بود بدین صورت که مقالات فارسی از سال ۱۳۹۸-۱۳۸۰ شمسی و مقالات انگلیسی از سال ۲۰۱۹-۱۹۷۵ میلادی بررسی شدند. نگارش این مقاله با جستجو کلیدواژه‌های متادون، بوپرنورفین، مایع سمینال، اپیوئید، باروری، ناباروری، هورمون‌های جنسی (تولیدمثل) در خلاصه مقالات پایگاه‌های اختصاصی نظیر؛ SID، Magiran، PubMed، Scopus، Medline، Science Direct انجام شد. معیار ورود به مطالعه، مقالات پژوهشی، توصیفی-تحلیلی، مداخله‌ای، مروری و فراتحلیل منتشرشده طی سال‌های مذکور بود. معیارهای خروج، وجود فقط خلاصه مقاله و مقالات به سایر زبان‌ها در پایگاه‌های اطلاعاتی بود. پس از جستجو ۴۵ مقاله یافت شد که پس از خواندن خلاصه مقالات، مقالاتی که ارتباط مستقیمی با موضوع موردبحث نداشتند، شامل ۲۰ مقاله و همچنین مقالات با یافته‌های تکراری، شامل ۳ مقاله حذف شدند. در نهایت از داده‌های ۲۲ مقاله جهت نگارش این مقاله استفاده شد.

یافته‌ها

در مجموع تعداد ۱۹ مقاله کمی و ۳ مقاله کیفی و یا کمی و کیفی موردبررسی قرار گرفتند. نتایج اصلی و مشخصات مربوط به مطالعات بررسی‌شده، در جدول شماره ۱ گزارش شده است.

بحث

اعتیاد و رابطه جنسی بر یکدیگر، اثری متقابل و دوطرفه دارند، به این صورت که گاه مصرف اپیوئیدها بر روی رابطه جنسی تأثیر می‌گذارد و گاه به‌منظور افزایش میل جنسی، فرد به سمت می‌رود (۱۵). هیپوگنادیسم در مردان به معنای تولید کمتر از میزان موردنیاز اسپرم یا تستوسترون توسط بیضه‌ها است (۱۶). مکانیسمی که هیپوگنادیسم را

منعکس می‌کند، شامل سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادال^۱ و هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال^۲ است. نتیجه نهایی این سرکوب، کاهش سطح تستوسترون، هورمون تحریک‌کننده فولیکول، هورمون لوتئینیزه و دهیدرواپی آندروسترون است (۱۷).

امروزه اپیوئیدها به‌عنوان عامل پدیده‌آورنده مشکلات جنسی شناخته‌شده‌اند (۱۸). اثر هیپوگنادوتروفیک اپیوئیدها، در مطالعات حیوانی و انسانی حتی پس از تجویز تک‌دوز اپیوئید مشاهده شده است (۱۹). مصرف متادون ممکن است از طریق سازوکارهای مختلف عملکرد جنسی را تحت تأثیر قرار دهد (۲۰) و به عملکرد سیستم تولیدمثلی در معتادین آسیب برساند (۲۱). پژوهش نشان داده مصرف متادون بر غده هیپوفیز و ترشح هورمون‌ها از جمله تستوسترون و پرولاکتین اثرگذار است (۲۲-۲۳). مصرف مزمن به‌ویژه متادون نسبت به بوپرنورفین روی هورمون تستوسترون و اسپرم‌ها اثر کرده و موجب هیپوگنادیسم (۲۴-۲۵)؛ اختلال در حرکات اسپرم و اسپرما‌توزوئیدها (۲۶-۲۷) و همچنین اختلال‌های روانی نظیر افسردگی می‌شود (۲۸-۲۹) که این عوارض با مدت‌زمان مصرف اپیوئیدها رابطه مستقیم دارد (۳۰). در این مطالعات درحالی‌که مردان تحت درمان نگهدارنده متادون شیوع بالائی از اختلال‌های نعوظ ناشی از هیپوگنادیسم و افسردگی را از خود نشان دادند، در درمان نگهدارنده بوپرنورفین چنین نبود (۳۱-۳۲). از سویی، برخی از پژوهشگران پیشنهاد کرده‌اند درمان تحت نگهدارنده بوپرنورفین بر ساختار و کارکرد طبیعی بیضه‌ها اثری ندارد (۳۳) یا حتی برخی از مطالعات حیوانی نشان داده که باعث افزایش وزن بیضه‌ها می‌شود (۳۴). چنانچه بررسی میزان تستوسترون در قبل و در طول درمان نگهدارنده متادون البته تنها برای مردان پیشنهاد شده است زیرا که مکانیزم‌های تخریب آندوکراین‌ها به‌واسطه متادون در زنان و مردان متفاوت است (۳۵-۳۶).

¹. HPG

². HPA

متادون باعث کاهش و از بین رفتن میل جنسی، اختلال نعوظ و اختلال در انزال می‌شوند. اهمیت این موضوع و شیوع چنین مشکلاتی در افراد تحت درمان با متادون تا آنجا اهمیت دارد که موجب می‌شود این افراد برای خوددرمانی، دوز متادون خود را کاهش دهند و یا درمان با متادون را قطع کنند و مصرف کوکائین را به‌عنوان یکی از روش‌های بهبودی مدنظر قرار دهند (۱۸).

چنین پیشنهاد شده که شاید سیستم ایپوئید اندوژن در کنترل حرکت اسپرم مؤثر باشد (۳۷)، مطالعات صورت گرفته بر وضعیت باروری مصرف‌کنندگان ایپوئیدها، احتمال نقش داشتن پرولاکتین (۳۸-۳۹) و یا محور تیروئید (۴۰) گزارش شده است. علاوه بر این، تغییر در میزان گلوبولین‌های متصل به هورمون‌های تولیدمثل^۳ و میزان آزاد تستوسترون نیز در این محور، دخیل دانسته شده‌اند (۴۱). هیپوتالاموس هورمونی ترشح می‌کند که از راه خون وارد هیپوفیز شده و سبب می‌شود تا هیپوفیز دو هورمون جنسی FSH و LH را ترشح نماید. این دو هورمون بر روی بیضه‌ها اثر گذاشته و سبب تولید اسپرم و هورمون مردانه (تستوسترون) توسط بیضه‌ها می‌شوند. مستندات حاکی از آن است که ایپوئیدها، چه اندوژن و چه اگزوژن، چه در موارد تجویز شده (مانند درد مزمن) و چه در موارد مصرف غیرقانونی و تجویز نشده، عمدتاً از طریق اتصال برگیرنده‌های ایپوئیدی در هیپوتالاموس و در وهله بعد هیپوفیز و بیضه‌ها، بر فعالیت گونادال تأثیر می‌گذارند. ایپوئیدها با کاهش ترشح GnRH در سطح هیپوتالاموس و در نتیجه تداخل با عملکرد ضربانی آن، موجب کاهش FSH و LH شده و به‌این ترتیب یک هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم ایجاد می‌نمایند (۴۲). همچنین بر گیرنده‌های ایپوئیدی در هیپوفیز متصل شده و ترشح LH را کاهش می‌دهد و با اثر مستقیم بر بیضه‌ها؛ موجب کاهش تولید اسپرم، مایع بینابینی بیضه‌ها و تستوسترون داخل بیضه‌ها می‌شود (۲۷).

بنابراین، متادون از چند طریق سبب آسیب به قدرت باروری مرد و اختلال‌های جنسی در مرد می‌شود. اولین سازوکار مهار ترشح هورمون جنسی از هیپوتالاموس است، به‌این ترتیب دیگر هیپوفیز دو هورمون جنسی خود را تولید نکرده و سبب آسیب هم به قدرت باروری و هم به عملکرد جنسی فرد می‌شود. سازوکار دوم این است که متادون سبب افزایش هورمون پرولاکتین خون می‌شود و هورمون پرولاکتین هم عملکرد هیپوتالاموس را مهار می‌کند. سازوکار سوم عبارت از این است که خود متادون به‌صورت مستقیم اثر سمی بر روی بیضه‌ها دارد و سبب کاهش فعالیت بیضه‌ها می‌شود (۴۳-۴۴). منشأ اصلی مشکلات جنسی در این مردان، کاهش هورمون تستوسترون است. فقط تستوسترون آزاد (حدود ۲ درصد تستوسترون) در عملکرد جنسی اهمیت دارد، بنابراین در این افراد باید میزان تستوسترون آزاد خون اندازه‌گیری شود. با بالا رفتن سن از میزان هورمون تستوسترون کاسته شده، حالتی در مردان ایجاد می‌شود که به آن یائسگی مردانه می‌گویند. در بیماران مرد که متادون مصرف می‌کنند همین حالت یائسگی مردانه ایجاد می‌شود (۴۶-۴۵). برای درمان اندوکرینوپاتی ایپوئیدی، کاهش دوز، جایگزینی هورمون تولیدمثل و انتخاب داروی ایپوئید مناسب و جایگزین پیشنهاد شده است (۲۵).

در درمان نگهدارنده یک دارو با عوارض کمتر مانند بوپرنورفین می‌تواند جایگزین یک دارو با عوارض بیشتر مانند متادون شود. بوپرنورفین نسبت به متادون هورمون‌های آزادکننده گنادوتروپین و میل جنسی را کمتر تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۷). برخی از مطالعات نشان دادند بوپرنورفین باعث اختلال عملکرد جنسی کمتر از متادون می‌شود (۴۸). شیرانی و همکاران (۴۹) پیشنهاد کردند داروی بوپروپیون، باعث بهبود اختلال عملکرد جنسی و رضایت زناشویی مردان تحت درمان نگهدارنده با متادون می‌شود. یی و همکاران پیشنهاد کردند (۵۰) بوپرنورفین می‌تواند عملکرد جنسی را در مردان مصرف‌کننده متادون بهبود بخشد. علاوه بر این، گلاسر و همکاران (۵۱) نتیجه

3. SHBG

گرفتند انتقال از متادون به بوپرنورفین در درمان بستری بدون عارضه خاصی امکان پذیر است.

نتیجه گیری

در یک نتیجه گیری کلی می توان گفت متادون و بوپرنورفین اپیوئیدهای صناعی هستند که بیش از چند دهه به عنوان درمان جایگزین در افراد دچار وابستگی به مواد افیونی مورد استفاده قرار می گیرند. یکی از عوارض اعتیاد به اپیوئیدها و متادون کاهش هورمون جنسی مردانه تستوسترون است. نتایج مطالعات انسانی و حیوانی حاکی از تأثیر متادون بر محور گونادال و مهار ترشح هورمون های جنسی از غده هیپوفیز است. محققان بر این باورند که اثرات متادون بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال باعث تغییرات در هورمون های گونادال و وضعیت باروری می شود. معدود مطالعات انجام شده بر پارامترهای مایع سمینال، کاهش حرکات اسپرماتوزوئیدها را در مردان مصرف کننده متادون نشان داده است. مطالعات نشان داده در مردان و موش های نر، تولید هورمون های جنسی مردانه و تولید اسپرم توسط بیضه ها دچار آسیب می شود. به دنبال کاهش هورمون تستوسترون خون، در مردان حالتی به نام یائسگی مردانه ایجاد می شود که به دنبال آن توان عضلانی فرد کم و تمرکز فکری مختل می شود و فرد دچار غمگینی، از بین رفتن نعوظ شبانه و اختلال های خواب نیز خواهد شد. بنابراین، مردان تحت درمان جایگزین درازمدت افیونی، بخصوص درمان با متادون باید از نظر هیپوگنادیسم غربالگری شوند.

رخوت، یبوست، گرفتگی، تعریق و عدم تحمل گرما، سرگیجه و غش، انقباض مردمک ها، کاهش فشارخون، تهوع و استفراغ، افزایش وزن، اختلال حافظه، بی قراری، درد شکمی، توهم و سرگشتگی، آپنه خواب، خارش پوست یا عوارض جلدی و قطع عادت ماهانه در زنان و کاهش میل جنسی در هردو جنس از دیگر عوارض مصرف متادون است (۵۶-۵۲). با مصرف داروی بوپرنورفین احتمال بروز سردرد، سرگیجه، تهوع، سرخوشی، یبوست، احتباس ادراری و دپرسیون تنفسی وجود دارد. در

دوزهای بالا و به صورت نادر احتمال تشنج نیز وجود دارد. ضمناً خشکی گلو نیز در مصرف این دارو شایع است (۵۷). متادون و بوپرنورفین هر دو تحمل دارویی نسبت به داروهای دیگر ایجاد می کنند با این حال بوپرنورفین ممکن است مزایایی نسبت به متادون داشته باشد، از جمله طول اثر طولانی تر، سندرم ترک محدودتر و افزایش ایمنی بدن (۵۸).

علاوه بر این، درمان با بوپرنورفین باعث می شود در صورت نیاز تجویز نالوکسان تأثیر لازم را نداشته باشد. به همین دلیل بیماران تحت درمان با بوپرنورفین که مکرراً دچار بیش مصرف می شوند باید از این روش درمانی خارج یا درمان آن ها به متادون تغییر داده شود (۵۹). با این حال چنین به نظر می رسد، عوارض مصرف بوپرنورفین به مراتب کمتر از مصرف متادون و همچنین دیگر داروها نظیر کلونیدین و لوفکسیدین است. برخی از محققان پیشنهاد کرده اند متادون باید به صورت کوتاه مدت مصرف و به مرور زمان کم و در نهایت قطع شود. علاوه بر این، با توجه به شرایط بیمار و عوارض جانبی کم تر داروی بوپرنورفین نسبت به متادون، داروی بوپرنورفین می تواند جایگزین داروی متادون در درمان اپیوئیدها شود (۶۰).

از جمله دیگر درمان های دارویی که برای ترک مورد استفاده قرار گرفته اند می توان به کلونیدین و لوفکسیدین اشاره کرد. این نوع داروها گیرنده های آدرنرژیک را تحریک کرده و در نتیجه فعالیت نرونی را کاهش

می دهد و علائم قطع مصرف را کم می کند (۶۱). مطالعات نشان داده اند بوپرنورفین و کلونیدین در درمان سم زدایی مواد افیونی یکسان عمل می کنند. ولی علائم محرومیت مواد افیونی بعد از ترک با بوپرنورفین سریع تر بهبود می یابد و قابل تحمل تر است. همچنین عوارض دارویی آن کم تر از کلونیدین است (۶۲). لوفکسیدین یک داروی ترک متادون با مصرف مشابه است که از کلونیدین مؤثرتر و علائم محرومیت مواد ناشی از آن با سرعت بیشتری ناپدید می شوند اما با این حال مطالعات نشان داده

متادون، انتقال به بوپرونورفین باعث القای علائم بازگویی گذرا می‌شود (۶۵). با توجه به عوارض کم‌مصرف بوپرونورفین، پیشنهاد می‌شود بیمار در اولین مرحله درمان، روی مصرف بوپرونورفین قرار داده شوند و در صورت عدم پاسخ به درمان به سمت مصرف متادون هدایت شوند. همچنین برای مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود اثرات متادون و بوپرونورفین در دوزهای مختلف بر ارگان‌های جنسی بررسی شود. همچنین به نظر می‌رسد مقایسه متادون و بوپرونورفین با داروهای مشابهی نظیری کلونیدین و لوفکسیدین در اثرات جانبی و میزان اثرگذاری بر هورمون‌های جنسی چشم‌اندازی جدیدی را برای درمانگران و محققان فراهم آورد.

که داروی بوپرونورفین به‌اندازه این دارو نیز مؤثر است (۶۳). به‌طور کلی، بوپرونورفین در مقایسه با کلونیدین یا لوفکسیدین، برای مدیریت ترک اپیوئید، از نظر شدت علائم ترک، طول دوره درمان ترک و احتمال تکمیل دوره درمان، اثربخش‌تر یا به همان اندازه اثربخش است. مشکلات حاد مصرف بوپرونورفین، باعث خروج تعداد بسیاری از بیماران از مسیر درمان در همان روزهای اول مصرف این دارو می‌شود، در صورتی که مطالعات نشان داده که اگر بیمار، عوارض روزهای اول مصرف بوپرونورفین را به‌سلامت طی کند، بعد از ۵۰ روز، دیگر فرق زیادی بین عوارض دو داروی بوپرونورفین و متادون وجود ندارد و از مزایای این دارو استفاده خواهد کرد (۶۴). بیماران تحت درمان با دوزهای پایین متادون عموماً انتقال به درمان با بوپرونورفین را بدون ناراحتی قابل توجهی تحمل می‌کنند، اما در بیماران تحت درمان با دوزهای بالاتر

جدول شماره ۱: خلاصه‌ای از مشخصات و نتایج مقالات مورد استفاده در مطالعه

نویسندگان	سال	نوع مطالعه	عنوان مطالعه	مشخصات نمونه	هدف	نتایج
آقامحمدحسینی و همکاران	۲۰۱۸	کمی	مقایسه عملکرد جنسی و سطوح سرمی تستوسترون در معتادان به اپیوئیدها، افراد تحت درمان نگهدارنده متادون (MMT) و مردان سالم	۷۰ مرد معتاد به اپیوئیدها، تحت درمان نگهدارنده متادون و سالم	بررسی عملکرد جنسی و سطح سرمی تستوسترون	سطح سرمی تستوسترون در افراد سالم بالاتر از دو گروه دیگر بود. شاخص‌های عملکرد جنسی مردان تحت درمان نگهدارنده متادون و معتاد کمتر از افراد سالم بود.
شیرانی و همکاران	۲۰۱۸	کمی	اثربخشی افزودن مداخلات درمان جنسی PLISSIT به داروی بوپروپیون بر اختلال عملکرد جنسی و رضایت زناشویی مردان تحت درمان نگهدارنده با متادون	۵۰ بیمار مرد تحت درمان نگهدارنده با متادون مبتلا به اختلال عملکرد جنسی	بررسی اثربخشی افزودن PLISSIT به داروی بوپروپیون بر اختلال عملکرد جنسی و رضایت زناشویی مردان تحت درمان نگهدارنده با متادون	میانگین تغییرات ایجاد شده در نمره-های کلی اختلال عملکرد جنسی و رضایت زناشویی طی مداخله، بین دو گروه مورد و گواه دارای تفاوت معناداری بود.
یی و همکاران	۲۰۱۸	کمی	تستوسترون پلاسما و عملکرد جنسی در مردان آسیایی جنوب شرقی تحت درمان‌های نگهدارنده متادون و بوپرونورفین	۷۶ بیمار تحت درمان نگهدارنده متادون و ۳۱ بیمار تحت درمان نگهدارنده بوپرونورفین	-	سطح پلاسمای تستوسترون در مردان تحت درمان نگهدارنده متادون پایین‌تر از مردان تحت درمان نگهدارنده بوپرونورفین بود.
یی و همکاران	۲۰۱۸	کمی	درمان بوپرونورفین به صورت تصادفی، دو سوکور، گروه هم‌ارز، کنترل با دارونما برای اختلال‌های جنسی ناشی از متادون	۸۰ مرد دریافت‌کننده درمان نگهدارنده متادون	-	بوپرونورفین می‌تواند عملکرد جنسی را در مردان مصرف‌کننده متادون بهبود ببخشد.

جدول شماره ۱: خلاصه‌ای از مشخصات و نتایج مقالات مورد استفاده در مطالعه						
نویسندگان	سال	نوع مطالعه	عنوان مطالعه	مشخصات نمونه	هدف	نتایج
خدابخش نژاد و همکاران	۲۰۱۶	کمی	اثرات هیستوپاتولوژیک مصرف بوپرنورفین بر روی بیضه موش‌های نر	حیوانی	-	نتایج نشان داد پس از تزریق داروی بوپرنورفین به مدت ۲۱ روز وزن بیضه در گروه‌های آزمایش، کاهش و نکروز لوله‌های اسپرم‌ساز و افزایش بافت بینابینی این لوله‌ها در این گروه‌ها افزایش معناداری را نشان داد.
یی و همکاران	۲۰۱۶	کمی	اختلال جنسی در افراد وابسته به هروئین: مقایسه با درمان‌های نگهدارنده متادون و بوپرنورفین	۲۳۸ مرد (۱۷۱ نفر تحت درمان نگهدارنده متادون و ۶۷ نفر تحت درمان نگهدارنده بوپرنورفین)	-	بیماران گروه MMT به‌طور معناداری در دامنه عملکرد ارگاسمی در مقایسه با گروه BMT کاهش معناداری را نشان دادند.
باور و همکاران	۲۰۱۵	کیفی	فروشنای تستوسترون در مصرف‌کنندگان اپیوئیدها: مروری سیستماتیک و فراتحلیل	۸۰۰ مصرف‌کننده اپیوئید و ۱۹۶۹ فرد گواه و ۱۷ مطالعه شامل ۱۰ مطالعه مقطعی و ۷ مطالعه طولی	تعیین میزان اثرگذاری اپیوئیدها بر میزان تستوسترون در مردان و زنان	تفاوت معناداری در میانگین سطوح تستوسترون در مردان مصرف‌کننده و نه در زنان یافت شد.
باور و همکاران	۲۰۱۴	کمی	فروشنای تستوسترون در اثر متادون در بیماران معتاد به اپیوئیدها	۲۳۱ بیمار وابسته به اپیوئیدها	میزان اثر متادون بر فروشنای تستوسترون و چگونگی ارتباط آن	سطح تستوسترون در مردان و نه در زنان رابطه معناداری با متادون مصرفی داشت.
عصایی و همکاران	۲۰۱۳	کمی	تجزیه و تحلیل هورمون محور هیپوفیز-گنادال و اسپرم در وابستگان به اپیوئیدها	۴۸ مرد وابسته به اپیوئیدها و ۱۲ مرد غیروابسته	مقایسه مقادیر غلظت هورمون محور هیپوفیز-گنادی و آنالیز اسپرم در مردان وابسته به اپیوئیدها و غیر وابسته به اپیوئیدها	مصرف مزمن اپیوئیدها روی هورمون تستوسترون و اسپرم‌ها اثر کرده و موجب هیپوگنادیسم و اختلال در حرکات اسپرم بود.
امیری لاری و همکاران	۲۰۱۲	کمی	افسردگی، غلظت تستوسترون، اختلال عملکرد جنسی و مصرف متادون در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم و عفونت HIV	۲۳۷ نفر بیمار مبتلا به هیپوگنادیسم و عفونت HIV	تعیین اثر هموگنادیسم بر عملکرد جنسی و افسردگی در مردان مبتلا به عفونت HIV	سطوح تستوسترون به‌طور معناداری در بیماران افسرده پایین‌تر بود و افسردگی به‌طور معناداری در مردان مبتلا به هموگنادیسم بالاتر بود.
خیرآبادی و همکاران	۲۰۱۲	کمی	اختلال عملکرد جنسی در مردان تحت درمان نگهدارنده با متادون و رابطه آن با دوز مصرف متادون، سطح خونی تستوسترون و پرولاکتین	۱۳۵ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه	تعیین ارتباط بین عملکرد جنسی با دوز مصرفی متادون، سطح خونی پرولاکتین و تستوسترون در این بیماران	سطح خونی پرولاکتین به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده نمره عملکرد جنسی بیماران تحت درمان نگهدارنده با متادون مورد استفاده قرار گیرد.
حیدری و همکاران	۲۰۱۲	کمی و کیفی	بررسی کمی و کیفی بیضه موش صحرایی پس از تجویز متادون و بوپرنورفین	حیوانی؛ ۱۵ موش صحرایی	تعیین تغییرات کمی و کیفی موش صحرایی پس از تجویز متادون و بوپرنورفین	درمان بوپرنورفین در موش‌های نر معتاد به بر ساختار و کارکرد طبیعی بیضه‌ها اثری نداشته است.
فرید	۲۰۱۲	کیفی	هموگنادیسم و سطوح پایین تستوسترون به‌عنوان اثرات جانبی مصرف متادون و بوپرنورفین	حیوانی	بررسی هموگنادیسم و سطوح پایین تستوسترون در مصرف‌کنندگان متادون و بوپرنورفین	شیوع بالاتر هموگنادیسم و افسردگی در موش‌های تحت درمان نگهدارنده متادون و سطوح بالاتر تستوسترون در موش‌های تحت درمان نگهدارنده بوپرنورفین می‌تواند به دلیل کاهش سرکوب هورمون لوتئینیزه مرکزی (LH) در مقایسه با متادون و در نتیجه اثرگذاری کمتر در سطح تستوسترون باشد.

جدول شماره ۱: خلاصه‌ای از مشخصات و نتایج مقالات مورد استفاده در مطالعه						
نویسندگان	سال	نوع مطالعه	عنوان مطالعه	مشخصات نمونه	هدف	نتایج
هالینان و همکاران	۲۰۰۹	کمی	هیپوگنادیسم در مردان تحت درمان نگهدارنده متادون یا بوپروورفین	۱۰۳ مرد تحت درمان‌های نگهدارنده متادون یا بوپروورفین	تعیین شیوع و بررسی سبب‌شناسی هموگنادیسم در مردان تحت درمان نگهدارنده متادون یا بوپروورفین	هر دو گروه از مردان سطوح پایین‌تری از تستوسترون، لوتئینیزه و استرادیول را نسبت به گروه گواه از خود نشان دادند. مردان تحت درمان نگهدارنده متادون سطوح پایین‌تری از تستوسترون و هموگنادیسم را نسبت به مردان تحت درمان بوپروورفین نشان دادند.
هالینان و همکاران	۲۰۰۸	کمی	بدکارکردی نعوظ در مردان تحت درمان نگهدارنده متادون و بوپروورفین	۱۰۳ مرد تحت درمان‌های نگهدارنده متادون یا بوپروورفین	تعیین شیوع و بررسی سبب‌شناسی اختلال جنسی در مردان تحت درمان نگهدارنده متادون یا بوپروورفین	مردان تحت درمان بوپروورفین در مقایسه با مردان تحت درمان متادون، به‌وضوح سطح تستوسترون و بدکارکردی نعوظ بالاتر و افسردگی بیشتر داشتند.
حجازیان و همکاران	۲۰۰۷	کمی	اثر مخدر بر FSH، LH و غلظت تستوسترون در مردان معناد	۴۶ مرد معناد به مخدرها در مقایسه با ۴۶ نفر در گروه گواه	بررسی تغییرات پارامترهای LH، FSH و غلظت تستوسترون در مردان معناد	نتایج نشان داد تستوسترون سرم در معتادان به‌طور معناداری نسبت به گروه گواه کاهش پیدا کرده است. این کاهش به‌طور مستقیم با مدت مصرف تریاک متناسب بود. سطح LH و FSH نیز در معتادان به اپیوئیدها نیز کاهش قابل توجهی در مقایسه با گروه گواه داشت.
بلیسنر و همکاران	۲۰۰۵	کمی	تستوسترون پلازما و عملکرد جنسی در مردان دریافت‌کننده درمان نگهدارنده بوپروورفین برای وابستگی به اپیوئیدها	۳۷ مرد تحت درمان با متادون در مقایسه با ۱۷ مرد تحت درمان با بوپروورفین و ۵۱ نفر سالم	-	سطح تستوسترون بیماران تحت درمان با بوپروورفین با کنترل‌های سالم تفاوت نداشت. بوپروورفین، در مقایسه با متادون با دوز بالا، سرکوب تستوسترون پلازما در مردان معناد به‌هرویین را نشان منجر نمی‌شود. به همین علت، بوپروورفین با عوارض جانبی جنسی کمتر ارتباط دارد.
گلاسپر و همکاران	۲۰۰۵	کمی	القای بوپروورفین به بیماران مبتلا به متادون نسبتاً متوسط تا شدید	۲۳ بیمار بستری تحت درمان سم‌زدایی با متادون	انتقال بیماران تحت درمان متادون با دوز متوسط (۳۰ تا ۷۰ میلی‌گرم) را به درمان با بوپروورفین مورد مطالعه قرار دادند.	جایگزینی بوپروورفین پس از آخرین دوز متادون با ۴ میلی‌گرم شروع و تا حداکثر ۱۶ میلی‌گرم افزایش یافت، و لوفکسیدین به‌عنوان مکمل تجویز شد. به‌جز دو نفر بقیه روند جایگزینی را با موفقیت طی کردند. دوز متوسط بوپروورفین در مرحله تثبیت ۱۴ میلی‌گرم بود.
راگنی و همکاران	۱۹۸۸	کمی	عملکرد گونادال در مردان معنادین به‌هرویین و متادون	۸۰ فرد مصرف‌کننده هرویین یا دریافت‌کننده متادون	سنجش سطح پایه پلاسمائی هورمون‌های LH، FSH، پرولاکتین و تستوسترون	در ۴۱ نفر تجزیه مایع سمینال نیز انجام شد. بیماران در سه گروه جای گرفتند، ۱۵ مصرف‌کننده هرویین، ۴۲ مصرف‌کننده متادون و گاهی هرویین، و ۲۳ مصرف‌کننده فقط متادون. در همه بیماران سطح تستوسترون، FSH و LH طبیعی گزارش شد. سطح پرولاکتین همه به‌جز ۱۵ مصرف‌کننده هرویین که به‌طور مشخص بالاتر بود، طبیعی بود. تجزیه مایع سمینال در همه مصرف‌کنندگان هرویین و برخی مصرف‌کنندگان هم‌زمان متادون و هرویین (۱۰ نفر از ۲۲ نفر) غیرطبیعی بود. درحالی‌که فقط ۱۰ نفر از ۲۲ مصرف‌کننده متادون (۴۵ درصد) اختلال مایع سمینال داشتند.

جدول شماره ۱: خلاصه‌ای از مشخصات و نتایج مقالات مورد استفاده در مطالعه						
نویسندگان	سال	نوع مطالعه	عنوان مطالعه	مشخصات نمونه	هدف	نتایج
راگنی و همکاران	۱۹۸۵	کمی	سنجش مایع سمینال در معتادین به هروئین و متادون	بر روی ۳۲ فرد مصرف کننده هروئین و متادون (شامل ۵ مصرف کننده هروئین، ۱۰ مصرف کننده متادون و کم‌بیش هروئین، ۱۰ مصرف کننده متادون و بندرت هروئین، ۷ مصرف کننده فقط متادون) صورت گرفت،	-	۹۳ درصد معتادان به هروئین و ۶۵ درصد مصرف کنندگان متادون اختلال مایع سمینال داشتند.
لافیسکا و همکاران	۱۹۸۱	کمی	سطوح هورمونی در متادون درمانی برای وابستگان به مواد	۲۵ مرد ۱۷ تا ۳۶ سال تحت درمان متادون یا دوز ۳۰ میلی گرم در روز به مدت حداقل ۲ ماه با سابقه حداقل یک سال مصرف هروئین که همگی سابقه مشکلات تولیدمثل	سطح پلاسمائی LH، FSH، ۱۷ پتا، استرادیول (E2)، استرون (E1)، پروژسترون (P)، تستوسترون (T)، دی هیدرو تستوسترون (DHT)، آندروستندیون (A)، دی هیدرو اپی آندوسترون سولفات (DS) و پرولاکتین (PRL)	سطح LH، E1، E2، P در محدوده طبیعی بود، مقادیر FSH کمتر از طبیعی بود و مقادیر PRL، A، DS افزایش قابل توجهی را در بسیاری از موارد نشان دادند.
مندلسون و همکاران	۱۹۷۵	کمی	سطح تستوسترون پلازما در اعتیاد به هروئین و در طول درمان نگهدارنده متادون	-	-	کاهش سطح تستوسترون در بیماران درمان نگهدارنده متادون با دوز ۸۰ تا ۱۶۰ میلی گرم در روز مشاهده کردند، در صورتی که در بیماران با دوز متادون ۱۰ تا ۶۰ میلی گرم در روز چنین نبود، نیز رابطه معکوس بین دوز متادون و سطح پلاسمائی تستوسترون در طی کاهش دوز متادون مشاهده شد و سطح تستوسترون پس از سمزدائی با متادون به حد طبیعی بازگشت.

References

- Jordan CJ, Cao J, Newman AH, Xi Z-X. Progress in agonist therapy for substance use disorders: Lessons learned from methadone and buprenorphine. *Neuropharmacology*. 2019.
- Methadone. In: Aronson JK, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition)*. Oxford: Elsevier; 2016:865-880.
- Modak T, Modak T, Sarkar S. Transdermal buprenorphine patch: Potential for role in management of opioid dependence. *Asian Journal of Psychiatry*. 2019;40:88-91.
- Burke NN, Ferdousi M, Deaver DR, Finn DP, Roche M, Kelly JP. Locomotor and anti-immobility effects of buprenorphine in combination with the opioid receptor modulator samidorphan in rats. *Neuropharmacology*. 2019;146:327-336.
- Rockwell K. Buprenorphine. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2019;30:12-16.
- Khodabakhsh Nejad F, Moayer F, Khosravi Dehaghi N. Histopathological effect of buprenorphine administration on testis of rat. *Pajoohande*. 2016;21(3):130-137.

7. Ehsaei A, Hosseini Abardeh M, Ostadimoghaddam H, Yazdani N. An Investigation of the Visual Function in Maintenance Stage of Treatment with Methadone in Drug Addicted Individuals. *Journal of Paramedical Sciences & Rehabilitation*. 2017;6(3):44-50.
8. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;2:Cd002025.
9. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2007;11(9):1-171.
10. Mokri A. Methadone, Buprenorphine or Opium Tincture; Choosing the Right Agonist for Maintenance Treatment. *Persian Journal of Addiction Medicine*. 2014;1(4):8-9.
11. Massah O. Male Sexual Disorders During Maintenance Therapy; a Comparison Between Methadone and Buprenorphine. *Persian Journal of Addiction Medicine*. 2015;2(8):46-48.
12. Bonakdaran S, Akbari Rad M, Hasanzadeh Deloie M, Akhoondpoor manteghi M, Firoozi A. QTc prolongation in methadone users and its relation with hormonal changes. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2017;60(2):441-449.
13. Gerra G, Manfredini M, Somaini L, Maremmanni I, Leonardi C, Donnini C. Sexual Dysfunction in Men Receiving Methadone Maintenance Treatment: Clinical History and Psychobiological Correlates. *European addiction research*. 2016;22(3):163-175.
14. Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2017;181:132-139.
15. Mohamadi Kangarani H. Sexual dysfunction during as a justification for continued drug use. *Persian Journal of Addiction Medicine*. 2013;1(2):43.
16. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9924):1250-1263.
17. Murphy EN, Miranda R. Doubts about treating hypogonadism due to long-term opioid use with testosterone therapy: a teachable moment. *JAMA internal medicine*. 2014 ; 174(12) : 1892-1893.
18. Nikbakht M. Sexual Dysfunction Due to Methadone; The Importance of Proper Management. *Persian Journal of Addiction Medicine*. 2014;1(4):27-29.
19. Zylicz Z. Opioid induced hypogonadism: The role of androgens in the wellbeing and pain thresholds in men and women with advanced disease. *J Adv in Palliative Med*. 2009;8(2):57-62.
20. Agha-Mohammadhasani P, Mokhtaree M, Nazari A, Rahnema A. Comparison of Sexual Function and Serum Testosterone Levels in Men Opiate Addicts, under Methadone Maintenance Therapy, and Healthy Men. *Addiction & health*. 2018;10(2):76-85.
21. Mendelson JH, Mendelson JE, Patch VD. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1975;192(1):211-217.
22. Lafisca S, Bolelli G, Franceschetti F, Filicori M, Flamigni C, Marigo M. Hormone levels in methadone-treated drug addicts. *Drug and alcohol dependence*. 1981;8(3):229-234.
23. Kheir Abadi G, Salehi M, Gol Afshan N, Marasi M. Sexual dysfunction in men treated with methadone maintenance and its relationship with methadone dose, testosterone and prolactin levels. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services*. 2012;34(4):68-73.
24. Assaei R, Nazari H, Pajouhi N, Zahedi-Asl S. Pituitary-Gonadal Axis Hormone and Semen Analysis in Narcotic Dependency. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2013;15(4):53-55.
25. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *International journal of andrology*. 2009;32(2):131-139.
26. Ragni G, De Lauretis L, Gambaro V, Di Pietro R, Bestetti O, Recalcati F, et al. Semen evaluation in heroin and methadone addicts. *Acta Europaea fertilitatis*. 1985;16(4):245-249.

27. Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, Sghedoni D, Gambaro V. Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *International journal of andrology*. 1988;11(2):93-100.
28. Amini Lari M, Faramarz H, Shams M, Marzban A M, Parsa N. Depression, testosterone concentration, sexual dysfunction and methadone use among men with hypogonadism and HIV infection. *Retrovirology*. 2012;9(1):141.
29. Fareed A. Hypogonadism and low testosterone levels as a side effect of methadone and buprenorphine. *International journal of high risk behaviors & addiction*. 2012;1(2):84-85.
30. Hejazian SH, Dashti MH, Rafati A. The effect of opium on serum LH, FSH and testosterone concentration in addicted men. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2007;5(1):35-88.
31. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmuller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(1):203-206.
32. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon C, Tynan P, Attia J. Erectile dysfunction in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(3):684-692.
33. Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Kohan F. A Quantitative and Qualitative Study of Rat Testis Following Administration of Methadone and Buprenorphine. *Int J High Risk Behav Addict*. 2012;1(1):14-17.
34. Khodabakhsh Nejad F, Moayer F, Khosravi Dehaghi N. Histopathological effect of buprenorphine administration on testis of rat. *Pajouhandeh* 2016;21(3):130-137.
35. Bawor M, Dennis BB, Samaan MC, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. Methadone induces testosterone suppression in patients with opioid addiction. *Scientific reports*. 2014;4:6189.
36. Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. Testosterone suppression in opioid users: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*. 2015;149:1-9.
37. Agirregoitia E, Subiran N, Valdivia A, Gil J, Zubero J, Irazusta J. Regulation of human sperm motility by opioid receptors. *Andrologia*. 2012;44(1):578-585.
38. Brown R, Balousek S, Mundt M, Fleming M. Methadone maintenance and male sexual dysfunction. *Journal of addictive diseases*. 2005;24(2):91-106.
39. Singh P, Singh M, Cugati G, Singh AK. Hyperprolactinemia: An often missed cause of male infertility. *Journal of human reproductive sciences*. 2011;4(2):102-103.
40. Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clinical neuropharmacology*. 2011;34(6):248-255.
41. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocrine reviews*. 2010;31(1):98-132.
42. Brennan MJ. The effect of opioid therapy on endocrine function. *The American journal of medicine*. 2013;126(3 Suppl 1):S12-8.
43. Cushman P, Jr., Kreek MJ. Methadone-maintained patients. Effect of methadone on plasma testosterone, FSH, LH, and prolactin. *New York state journal of medicine*. 1974;74(11):1970-1973.
44. Ghowsi M, Yousofvand N. Impact of morphine dependency and detoxification by methadone on male's rat reproductive system. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2015;13(5):275-282.
45. Vermeulen A. Environment, human reproduction, menopause, and andropause. *Environmental health perspectives*. 1993;101(2):91-100.
46. Takayanagi A, Kobayashi K, Fukuta F, Tabata H, Matsuki M, Matsuda Y, et al. Longitudinal changes of free testosterone levels and sexual function in Japanese men evaluating two cross-sectional community-based studies. *Nihon Hinyokika Gakkai zasshi The Japanese journal of urology*. 2018;109(1):20-24.
47. Salsitz E, Wiegand T. Pharmacotherapy of Opioid Addiction: "Putting a Real Face on a False Demon". *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*. 2016;12(1):58-63.
48. Yee A, Danaee M, Loh HS, Sulaiman AH, Ng CG. Sexual Dysfunction in

- Heroin Dependents: A Comparison between Methadone and Buprenorphine Maintenance Treatment. *PloS one*. 2016;11(1):e0147852.
49. Shirani K, Salehi M, Molaeinezhad M, Safaee M, Mahaki B. The Efficacy of PLISSIT as Adjuvant Therapy with Bupropion on Sexual Dysfunction and Marital Satisfaction among Men Patients on Methadone Maintenance Therapy. *Journal of Isfahan Medical School*. 2018;36(488):814-822.
 50. Yee A, Loh HS, Ong TA, Ng CG, Sulaiman AH. Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial of Bupropion as Treatment for Methadone-Emergent Sexual Dysfunction in Men. *American journal of men's health*. 2018;12(5):1705-1718.
 51. Glasper A, Reed LJ, de Wet CJ, Gossop M, Bearn J. Induction of patients with moderately severe methadone dependence onto buprenorphine. *Addiction biology*. 2005;10(2):149-55.
 52. Johnson J, Sheth S. Methadone for Pain Relief. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2016;30(2):146-7.
 53. Jacobson L, Chabal C, Brody MC, Ward RJ, Ireton RC. Intrathecal methadone and morphine for postoperative analgesia: a comparison of the efficacy, duration, and side effects. *Anesthesiology*. 1989;70(5):742-746.
 54. Rass O, Kleykamp BA, Vandrey RG, Bigelow GE, Leoutsakos JM, Stitzer ML, et al. Cognitive performance in methadone maintenance patients: effects of time relative to dosing and maintenance dose level. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2014;22(3):248-256.
 55. Schmittner J, Schroeder JR, Epstein DH, Preston KL. Menstrual cycle length during methadone maintenance. *Addiction (Abingdon, England)*. 2005;100(6):829-836.
 56. Khazaie H, Najafi F, Ghadami MR, Azami A, Nasouri M, Tahmasian M, et al. Sleep Disorders in Methadone Maintenance Treatment Volunteers and Opium-dependent Patients. *Addiction & health*. 2016;8(2):84-89.
 57. White LD, Hodge A, Vlok R, Hurtado G, Eastern K, Melhuish TM. Efficacy and adverse effects of buprenorphine in acute pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British journal of anaesthesia*. 2018;120(4):668-678.
 58. West SL, O'Neal KK, Graham CW. A meta-analysis comparing the effectiveness of buprenorphine and methadone. *Journal of substance abuse*. 2000;12(4):405-414.
 59. Srivastava A, Kahan M, Nader M. Primary care management of opioid use disorders: Abstinence, methadone, or buprenorphine-naloxone? *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2017;63(3):200-205.
 60. Ling W, Wesson DR. Clinical efficacy of buprenorphine: comparisons to methadone and placebo. *Drug and Alcohol Dependence*. 2003;70(2):49-57.
 61. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Di Gennaro C, Zambelli U, Gardini S, et al. Lofexidine versus clonidine in rapid opiate detoxification. *Journal of substance abuse treatment*. 2001;21(1):11-17.
 62. Salehi B, Jafarinia N, Ghebleh F, Mansori A. A comparative study on opium withdrawal of Buprenorphine and Clonidine. *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences*. 2007;11(3):57-64.
 63. Raistrick D, West D, Finnegan O, Thistlethwaite G, Brearley R, Banbery J. A comparison of buprenorphine and lofexidine for community opiate detoxification: results from a randomized controlled trial. *Addiction (Abingdon, England)*. 2005;100(12):1860-1867.
 64. Gryczynski J, Mitchell SG, Jaffe JH, Kelly SM, Myers CP, O'Grady KE, et al. Retention in methadone and buprenorphine treatment among African Americans. *Journal of substance abuse treatment*. 2013;45(3):287-292.
 65. Lintzeris N, Monds LA, Rivas C, Leung S, Dunlop A, Newcombe D, et al. Transferring Patients From Methadone to Buprenorphine: The Feasibility and Evaluation of Practice Guidelines. *Journal of addiction medicine*. 2018;12(3):234-240.