

Comparison of executive function indices, inflammatory factors, and oxidative stress in individuals undergoing maintenance treatment with methadone and buprenorphine

Mohammad Arezoomandan¹ , Rahele Zhiani^{2,3*} , Jamshid Mehrzad²,
Alireza Motavalizadehkakhky², Reza Arezoomandan⁴

1. Department of Biochemistry, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

2. Department of Chemistry, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

3. New Materials Technology and Processing Research Center, Department of Chemistry, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

4. Department of Addiction, School of Behavioral Sciences and Mental Health (Tehran Institute of Psychiatry), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Methadone and buprenorphine are extensively used as two preferred medications in addiction treatment centers and clinics. Accordingly, the present study aimed to investigate executive functions in individuals undergoing treatment with methadone and buprenorphine and compare them with healthy individuals.

Methods: To conduct this study, participants were recruited from addiction treatment centers in South Khorasan. The participants were divided into three groups of 30 individuals each (buprenorphine treatment group, methadone treatment group, and control group). Executive functions were evaluated in each group, and the serum levels of malondialdehyde, total antioxidant capacity, and ferritin were measured.

Results: The results indicated a significant reduction in executive functions in individuals undergoing treatment with buprenorphine and methadone compared to the control group. The serum level of ferritin was higher in the control and methadone groups compared to the buprenorphine treatment group. Additionally, the serum level of malondialdehyde was significantly higher in the methadone treatment group than in the healthy group, and the total antioxidant capacity was significantly higher in the methadone treatment group compared to the buprenorphine treatment group.

Conclusion: Buprenorphine and methadone seem to induce oxidative stress, reduce serum ferritin levels, and impair executive functions. It should be noted that these drugs are used for an extended period, and over time, they may improve oxidative stress, inflammatory conditions, and even executive functions in addicted individuals.

Received: 21 Aug. 2023

Revised: 3 Dec. 2023

Accepted: 22 Jan. 2024

Keywords

Buprenorphine

Methadone

Executive functions

Oxidative stress


Inflammation

Corresponding author

Rahele Zhiani, Department of Chemistry, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

Email: R_zhiani@iau-neyshabur.ac.ir



 doi.org/10.30514/icss.25.4.81

Citation: Arezoomandan M, Zhiani R, Mehrzad J, Motavalizadehkakhky A, Arezoomandan R. Comparison of executive function indices, inflammatory factors, and oxidative stress in individuals undergoing maintenance treatment with methadone and buprenorphine. *Advances in Cognitive Sciences*. 2024;25(4):81-97.

Extended Abstract

Introduction

Addiction is recognized as a serious societal problem with potentially severe and undesirable consequences, including social and health problems. Individuals addicted to drugs such as opioids experience impaired natural brain

function, leading to compromised executive functions, ultimately affecting their quality of life and interpersonal and occupational capabilities. In addition, ample evidence indicates that opioid consumption induces changes

in oxidative stress levels, typically resulting in negative alterations and an exacerbation of oxidative stress in the body. Methadone and buprenorphine are widely used as maintenance treatments for opioids in treatment centers. Methadone, a full μ -opioid receptor agonist, is the most widely used substitution treatment in Europe and the United States, as well as in Iran, and its effectiveness in the reduction of drug-associated harm and improvement of abstinence rate is clearly proven. Buprenorphine, a partial μ -receptor agonist and k -receptor antagonist, compared to methadone, causes less analgesia due to being a partial agonist of μ receptor.

Several lines of evidence have shown the impact of methadone and buprenorphine on oxidative stress levels. In addition, long-term use of opioids can affect neuronal functions and neural connectivity and subsequently affect normal brain functioning and cognitive functions, including executive functions, learning, memory, and attention. Impairment in cognitive function can significantly affect the routine daily life of individuals. Accordingly, this study aimed to investigate executive functions and inflammatory factors, including malondialdehyde (MDA) levels, total antioxidant capacity (TAC), and ferritin patients undergoing maintenance treatment with methadone and buprenorphine, and compare them with healthy individuals.

Methods

This cross-sectional study investigated oxidative/antioxidant activity, inflammatory factors, and cognitive functions in patients under maintenance treatment and healthy control participants. The participants were selected from individuals actively pursuing addiction treatment in South Khorasan, Iran. Participants were categorized into three distinct groups, each comprising 30 members. The groups included the buprenorphine treatment group, the methadone treatment group, and a control group consisting of healthy, demographically matched individuals. All

groups were matched based on age, sex, and education level. The methadone and buprenorphine groups had been under treatment for at least 12 months, and healthy subjects had no history of drug use.

Executive function was measured using the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). The WCST is a gold standard instrument used to assess executive functions. The test requires respondents to match a total of 128 response cards to one of four key cards representing different perceptual sorting dimensions. Once respondents find the correct sorting rule, they need to ignore other sorting dimensions and follow this rule across other changing stimuli. After correctly matching ten cards in a row, the sorting criterion shifts to a new dimension without warning, prompting participants to adapt by devising a fresh sorting strategy. Furthermore, to delve into the biochemical aspects associated with addiction treatment, blood samples were systematically collected for the comprehensive evaluation of serum levels. In brief, for each participant, a 10 ml blood sample was collected from a forearm vein. Each blood sample was drawn after neuropsychological assessments. The serum samples were immediately separated by centrifugation at 3000 g for 10 min and were stored at -80°C for further analysis. The concentrations of MDA, an indicator of oxidative stress, and TAC were measured. Additionally, the study examined the serum levels of ferritin, a marker of inflammatory processes. The thorough analysis of these biochemical markers aimed to provide insights into the potential impact of buprenorphine and methadone treatments on oxidative stress and inflammatory pathways.

Results

The WCST results reveal that healthy participants significantly outperformed the other groups in numerous executive function subscales. Additionally, individuals under buprenorphine treatment demonstrated better per-

formance compared to those under methadone treatment, although these improvements were not statistically significant in some cases. The methadone treatment group exhibited the weakest performance on all subscales compared to healthy and buprenorphine groups.

The analysis of inflammatory factors showed variations in serum ferritin levels among the three groups, with higher levels in the healthy and methadone groups compared to the buprenorphine treatment group. The assessment of oxidative stress factors (MDA and TAC) also revealed differences among the study groups. Serum MDA levels were significantly higher in the buprenorphine treatment group compared to both the healthy and methadone treatment groups. Furthermore, serum MDA levels in the methadone treatment group were significantly higher than in the healthy group. Serum TAC levels were significantly higher in methadone treatment groups compared to the buprenorphine treatment group. Additionally, the healthy group exhibited significantly higher serum TAC levels than the buprenorphine treatment group.

Conclusion

The current research suggests that although both methadone and buprenorphine are associated with heightened oxidative stress, inflammation, compromised antioxidant defenses, and cognitive impairments, these adverse effects are significantly less severe than those linked to morphine and heroin use. Considering the obtained results and comparing them, it can be generally stated that long-term methadone use elevates inflammation in the body. Moreover, the measurement of lipid oxidation indicates that individuals receiving buprenorphine alternative treatment exhibit higher oxidation levels, and the measurement of TAC, representing antioxidant capacity, is significantly lower in the buprenorphine group compared to methadone. However, oxidative stress levels in all patients were worse than those in healthy individuals.

Additionally, the WCST and executive functions results revealed that both patient groups performed poorly compared to healthy individuals. Among the methadone and buprenorphine groups, individuals under buprenorphine treatment exhibited better performance in comparison to those under methadone treatment. However, notably, due to the higher cost of buprenorphine, individuals under buprenorphine treatment likely had a higher quality of life, which could impact their executive functions. It is suggested that oxidative stress can affect normal brain activity and, consequently, cognitive functions. However, concomitant antioxidant administration with buprenorphine or methadone can potentially enhance their beneficial action by regulating blood redox status.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

Participants entered the study with informed consent and were assured that all information would remain confidential and only be used for research purposes. Ethical principles were rigorously adhered to throughout all stages of the research, and the study received ethical approval from the Ethics Committee of the Islamic Azad University under the code IR.IAU.PS.REC.1397.387.

Authors' contributions

Rahele Zhiani: selecting the topic, defining concepts, and designing the study. Alireza Motavalizadehkakhy: conducted source search and database review. Reza Arezoomandan: gathering information. Jamshid Mehrzad: carried out data analysis. Mohammad Arezoomandan: writing and preparation of the initial draft. All authors reviewed the obtained results and contributed to editing the article's final version.

Funding

This manuscript did not receive any funding.

Acknowledgments

The article's authors consider it necessary to express their sincere appreciation to all the staff and personnel of addiction treatment centers in Qaen City and precious pa-

tients for helping to carry out this project.

Conflict of interest

This article has no conflict of interest.



مقایسه شاخص‌های عملکردهای اجرایی، فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو در افراد تحت درمان نگاه‌دارنده با متادون و بوپرنورفین

محمد آرزومندان^۱، راحله ژبانی^{۲،۳*}، جمشید مهرزاد^۲، علیرضا متولی‌زاده کاخکی^۲، رضا آرزومندان^۴

۱. دانشجوی دکتری بیوشیمی، گروه بیوشیمی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران
۲. دانشیار، گروه شیمی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران
۳. دانشیار، گروه شیمی، مرکز تحقیقات فناوری و فراورش مواد نو، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران
۴. استادیار، گروه اعتیاد، دانشکده علوم رفتاری و سلامت روان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: متادون و بوپرنورفین به عنوان دو داروی انتخابی در مراکز و کلینیک‌های ترک اعتیاد هستند که به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. بدین منظور مطالعه‌ای حاضر با هدف بررسی عملکردهای اجرایی در افراد معتاد تحت درمان با متادون و بوپرنورفین و مقایسه آن با افراد سالم انجام شد.

روش کار: به منظور اجرای این مطالعه از مراجعه‌کنندگان به مراکز ترک اعتیاد خراسان جنوبی استفاده شد، شرکت‌کنندگان به سه گروه ۳۰ نفری (گروه تحت درمان با بوپرنورفین، گروه تحت درمان با متادون و گروه شاهد) تقسیم شدند. عملکردهای اجرایی در هر گروه ارزیابی شد. همچنین سطح سرمی مالون‌دی‌آلدهید، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و فریتین نیز اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد عملکردهای اجرایی افراد تحت درمان با بوپرنورفین و متادون نسبت به گروه شاهد به طور معناداری کاهش یافته بود، سطح سرمی فریتین در گروه شاهد و متادون بیشتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین بود، سطح سرمی مالون‌دی‌آلدهید در گروه تحت درمان با متادون نیز به طور معناداری بیشتر از گروه سالم بود و سطح سرمی ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در گروه تحت درمان با متادون به طور معناداری بیشتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین بود.

نتیجه‌گیری: بوپرنورفین و متادون سبب القا استرس اکسیداتیو، کاهش سطح سرمی فریتین و کاهش عملکردهای اجرایی می‌گردند. باید توجه داشت که این داروها به طور طولانی مدت مورد استفاده قرار می‌گیرند و ممکن است در طولانی مدت نسبت به مواد افیونی شرایط استرس اکسیداتیو، التهابی و حتی عملکردهای اجرایی افراد معتاد را بهبود بخشد.

دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۳۰

اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۰۹/۱۲

پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۲

واژه‌های کلیدی

بوپرنورفین

متادون

عملکردهای اجرایی

استرس اکسیداتیو

التهاب

نویسنده مسئول

راحله ژبانی، دانشیار، گروه شیمی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

ایمیل: R_zhiani@iau-neyshabur.ac.ir



doi.org/10.30514/ics.25.4.81

مقدمه

جستجوگراییانه مواد مخدر و پیامدهای مخرب و زیان‌بار روحی، روانی، اجتماعی، اقتصادی و خانوادگی همراه می‌باشد (۲). در این راستا سازمان جهانی بهداشت (WHO) اعتیاد را به شکل زیر تعریف می‌کند: "اعتیاد به ماده مخدر یا رفتار، بیش از حد استفاده از آن و عدم قدرت کنترل کردن آن، باعث مشکلات فردی، اجتماعی و شغلی می‌شود" (۳). تعریف اعتیاد شامل دو ویژگی اساسی استفاده بیش از حد و عدم توانایی در

با صنعتی شدن و گذر از روند زندگی سنتی، جامعه با مشکلاتی متعددی همچون آسیب‌های اجتماعی روبه‌رو می‌شود. یکی از مهمترین مشکلات موجود که سلامت جامعه حال حاضر را تحت تاثیر قرار داده است اعتیاد می‌باشد (۱). اعتیاد به مواد مخدر پدیده‌ای پیچیده و چندوجهی است که افراد را از همه ا فشار درگیر می‌کند. این بیماری مزمن و پیش‌رونده با ویژگی‌های همچون رفتارهای اجبارگونه، ولع غیر قابل کنترل، رفتارهای

فوری خود اقدام می‌کنند و تصمیماتی را اتخاذ می‌کنند که به طور طبیعی احتمال بروز عواقب منفی بالاتر را دارند (۱۱، ۱۲). این عملکرد اجرایی ناکارآمد باعث فراگیر شدن مشکلات اجتماعی و دردهای مانند بیکاری، قرار گرفتن در وضعیت نامطلوب اجتماعی و حتی دست‌کاری قانونی می‌شود.

علاوه بر این، معتادان به مواد مخدر به طور معمول دچار مشکلات حافظه هستند (۱۳). ذهن آنها قادر به یاد آوردن اطلاعات به خوبی نیست و به دلیل کاهش عملکرد حافظه کوتاه مدت، آنها ممکن است مشکلاتی در برنامه‌ریزی روزانه داشته باشند (۱۳، ۱۴). این کاهش عملکرد اجرایی می‌تواند در محیط کار و زندگی اجتماعی به چالش کشیده شود و باعث ایجاد مشکلاتی در زندگی روزمره شود.

پژوهش‌ها نشان می‌دهند که عملکردهای اجرایی معتادان به مواد مخدر بهبودپذیر است. در حال حاضر دو نوع اصلی از داروهای در دسترس و پرکاربرد در درمان جایگزینی اعتیاد، متادون (آگونست گیرنده مو (μ)) و بوپرنورفین (آگونست نسبی گیرنده مو و آنتاگونست قوی گیرنده گابا) می‌باشند (۱۵). با توجه به شیوع روز افزون اعتیاد و استفاده از گسترده از داروهای متادون و بوپرنورفین در کلینیک‌ها و مراکز ترک اعتیاد، مطالعه حاضر با هدف بررسی عملکردهای اجرایی در افراد معتاد تحت درمان با متادون و بوپرنورفین و مقایسه آن با افراد سالم انجام شد. همچنین تاثیر آن بر سطح سرمی مالون‌دی‌آلدهید ((Malondialdehyde (MDA)) به عنوان فاکتور التهابی و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی ((Total Antioxidant Capacity (TAC)) و فریتین به منظور سنجش مارکرهای استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفت

روش کار

مطالعه حاضر از نوع مورد-شاهدی می‌باشد. در این مطالعه افراد مراجعه‌کننده به مراکز ترک اعتیاد خراسان جنوبی، پس از کسب رضایت‌نامه اخلاقی وارد مطالعه شدند. بیماران بر اساس پروتکل درمانی و این که حداقل ۶ ماه تحت درمان یکی از درمان‌های جایگزین شامل متادون یا بوپرنورفین باشد در ۳ گروه ۳۰ نفری قرار گرفتند. یک گروه شاهد ۳۰ نفری که از نظر سن، جنسیت و سایر ویژگی‌های جمعیت‌شناختی همسان‌سازی با ۲ گروه دیگر بودند در نظر گرفته شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سابقه تحت درمان بودن با یکی از درمان‌های جایگزین به مدت حداقل ۶ ماه، سن بین ۲۰ الی ۶۵ سال، نداشتن سابقه اختلالات روان‌پزشکی افسردگی، دوقطبی، سایکوز و سایر غیر از اختلال مصرف مواد و نداشتن بیماری‌های جسمی بود. همچنین معیارهای خروج از مطالعه شامل: داشتن بیماری کبدی و

کنترل کردن آن است که تأثیرات منفی روی زندگی فردی، اجتماعی و شغلی فرد را دارد. استفاده از مواد مخدر در زمان گذشته صرفاً به افراد بزرگسال محدود می‌شد اما در اوایل دهه ۱۹۷۰ شاهد شیوع سوءمصرف مواد مخدر در بین نوجوانان و جوانان بودیم (۴). به گونه‌ای که دفتر پیشگیری از جرم و کنترل مواد سازمان ملل، تعداد افراد دچار سوءمصرف مواد را در بین جمعیت ۱۵ و ۱۶ ساله سراسر جهان، ۲۰۰ میلیون نفر (۵ درصد کل جمعیت) برآورد کرده است (۵). که البته کشور ایران از این آمار مستثنی نیست تعداد مصرف‌کنندگان مواد در ایران نزدیک به ۱/۸ تا ۳/۳ میلیون نفر برآورد شده است. بررسی‌های اخیر در زمینه شیوع مصرف مواد بیانگر آن است که سوءمصرف مواد در ایران مسئله‌ای جدی و رو به رشد است. به گونه‌ای که شمار مصرف‌کنندگان مواد در ایران به ۱ نفر در هر ۱۰۰۰ نفر می‌رسد (۶).

عوامل و دلایل مختلفی جهت گرفتاری افراد به دام اعتیاد وجود دارد که از جمله آنها می‌توان به گرایش به مصرف مواد، باور ها و نگرش‌های افراد، استعداد ابتلا به اعتیاد، دسترسی نسبتاً آسان به مواد، بحران‌ها و نابسامانی‌های اجتماعی، مشکلات خانوادگی و اقتصادی اشاره کرد (۷). در این رابطه پنجمین مجموعه راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی، وجود یکی از علائم رفتاری، شناختی و فیزیولوژیکی را اختلال سوءمصرف مواد می‌داند. که افراد با وجود داشتن مشکلات قابل توجه ناشی از سوءمصرف مواد، به مصرف آن هنوز ادامه می‌دهند (۸). عملکردهای اجرایی یکی از موثرترین فرآیندهای عملکردی می‌باشد که بر نقش آن در اعتیاد به مصرف مواد مخدر تأکید شده است.

عملکردهای اجرایی معتادان به مواد مخدر به طور قابل توجهی مختل می‌شود و این اختلال بر توانایی آنها در تصمیم‌گیری منطقی و آگاهانه تأثیر می‌گذارد (۹). اعتقاد بر این است که سوءمصرف مواد مخدر با تغییر در سیستم پاداش مغز، عملکردهای شناختی و اجرایی را نیز تغییر می‌دهد. این تغییر بر چندین فرآیند عملکرد اجرایی مانند تصمیم‌گیری، توجه و حافظه تأثیر می‌گذارد. فرآیندهای عملکرد اجرایی شامل فرآیندهایی هستند که فرد را قادر می‌سازد تا اطلاعات را دریافت، پردازش و به خاطر بسپارد (۱۰). در معتادان به مواد مخدر، عملکردهای اجرایی متأثر می‌شوند و این امر باعث کاهش کیفیت زندگی و توانایی آنها در برقراری روابط اجتماعی و شغلی می‌شود.

یکی از عمده‌ترین عملکردهای اجرایی که در معتادان به مواد مخدر کاهش می‌یابد، قابلیت تصمیم‌گیری است (۱۱). افراد معتاد به مواد مخدر در مواجهه با تصمیم‌گیری‌های مهم، مانند انتخاب روش‌های بهبودی یا تحریم خود، قادر به ارزیابی کامل و دقیقی از مزایا و معایب هر گزینه نیستند (۱۲). به جای آن، آنها به طور معمول برای نیازهای

است که برای اندازه‌گیری مهارت‌های حل مسأله، طبقه‌بندی، تفکر انتزاعی، توانایی نگهداری مفاهیم و انعطاف‌پذیری شناختی که به عملکرد قسمت پیشانی مغز یا لوب فرونتال نسبت داده می‌شود به کار می‌رود (۱۶).

در این پژوهش از فرم ۱۱ تایی آزمون WCST استفاده شد. ۶۴ کارت این آزمون از ۴ نوع کارت دارای اشکال مختلف (صلیب، دایره، مثلث یا ستاره) تشکیل شده‌اند که از نظر رنگ و تعداد باهم متفاوت هستند. هر کارت دارای یکی از رنگ‌های قرمز، آبی، زرد، یا سبز است و تعداد اشکال روی یک کارت نیز از یک تا چهار فرق می‌کند. هیچ‌کدام از کارت‌ها مشابه هم نیستند. برای اجرای آزمون چهار کارت محرک (یک مثلث قرمز، دو ستاره سبز، سه صلیب زرد و چهار دایره آبی) به ترتیب از چپ به راست جلو آزمودنی قرار می‌گیرند. بقیه کارت‌ها به عنوان کارت‌های پاسخ در اختیار آزمودنی قرار می‌گیرند و از او خواسته می‌شود هر کدام از کارت‌ها را که فکر می‌کند درست است در زیر کارت‌های محرک قرار دهد. این عمل از کارت محرک سمت چپ (یک مثلث قرمز) شروع می‌شود. بعد از گذاشته شدن هر کارت، درست یا غلط بودن انتخاب آزمودنی، فقط با بیان جملات «درست است» یا «غلط است» از سوی آزمایش‌گر اعلام می‌شود. آزمایش‌گر در ذهن خود به ترتیب یکی از سه قاعده (رنگ، شکل و تعداد) را در نظر می‌گیرد. Lezak و همکاران، (۲۰۰۱) و پاسخ‌های آزمودنی را بر اساس قاعده در نظر گرفته شده، ارزیابی می‌کند (۱۷).

همچنین نسخه رایانه‌ای این آزمون در ایران توسط شاه‌قلیان و همکاران (۱۳۹۰) بر اساس یک نسخه استاندارد طراحی شده است. که در این پژوهش از نسخه رایانه‌ای این آزمون نیز استفاده شد. روایی افتراقی نیز به خوبی در پژوهشی که بین افراد مضطرب و غیر مضطرب صورت گرفته است تایید شده است. پایایی نسخه رایانه‌ای نیز در تعداد طبقات تکمیل شده (ضریب آلفای کرونباخ ۰/۷۳ و در ضریب تنصیف ۰/۸۳) و در تعداد خطاهای درج‌ماندگی (ضریب آلفای کرونباخ ۰/۷۴ و در ضریب تنصیف ۰/۸۷) گزارش شده است (۱۸).

تجزیه و تحلیل داده‌ها

به منظور تحلیل داده‌های گردآوری شده، از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۷) استفاده شد. در این مطالعه از آمار توصیفی شامل تعداد و درصد برای توصیف نمونه بر حسب ویژگی‌های کیفی و از میانگین، میانه، انحراف معیار، کمینه و بیشینه برای توصیف نمونه بر حسب ویژگی‌های کمی استفاده شد. برای یافته‌های اصلی ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف نرمال بودن توزیع این متغیرها بررسی شد. سپس با استفاده از

یا کلیوی، حاملگی، آسم، سرطان، بیماری قلبی و عروقی، روماتوئید عروقی، مصرف ویتامین یا مکمل در طول سه ماه گذشته، افزایش یا کاهش وزن شدید در طول ۶ ماه گذشته بود. همچنین این پژوهش از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور، کد اخلاق IR.IAU.PS.REC.1397.387 را دریافت نمود.

ابزار

چک لیست اطلاعات جمعیت‌شناختی: به منظور گردآوری داده‌ها از یک چک لیست محقق ساخته استفاده شد. این چک لیست اطلاعاتی از جمله مشخصات فردی، وضعیت تحصیلی، شغلی، اجتماعی، سوابق قضایی، تعداد دفعات ورود به زندان، نوع جرم، سابقه مصرف مواد و غیره مورد بررسی قرار گرفت و ثبت شد.

فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو

به منظور بررسی سطح سرمی فریتین به عنوان فاکتور التهابی و سطح سرمی مالون‌دی‌آلدنید (MDA) و ظرفیت تام اکسیدانی (TAC) به عنوان مارکرهای استرس اکسیداتیو، و با استفاده از سرنگ ۵ میلی‌لیتر خون‌گیری صورت گرفت. جهت جداسازی سرم، نمونه‌های خون در لوله‌های عاری از ماده ضد انعقاد ریخته شد و به مدت ۱۰-۵ دقیقه با دور ۳۰۰۰ سانتریفیوژ انجام و نهایتاً نمونه‌های سرم پس از الیکوت در میکروتیوب‌های ۱/۵ میلی‌لیتر تا مدت زمان انجام آزمایشات در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد.

اندازه‌گیری سطح سرمی فریتین با استفاده از کیت شرکت بیومریکس فرانسه توسط دستگاه ویداس PC انجام شد. اندازه‌گیری TAC با روش دستی FRAP انجام شد. در این روش ترکیبات آنتی‌اکسیدان با احیای یون آهن باعث ایجاد رنگ می‌شوند که میزان غلظت با کمک اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۳۲ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. اندازه‌گیری سطح سرمی MDA به روش فلوریمتری بر اساس واکنش تیو باربیوتوریک اسید (TBARS) با لیپیدهای پراکسیده می‌باشد. این اسید، ملکول‌های لیپیدی پر اکسیده را در MDA می‌شکند و سپس MDA با TBA واکنش می‌دهد که محصول واکنش با روش اسپکتروفتومتری فلورسنت قابل اندازه‌گیری است. با فلوریمتر در طول موج تحریکی ۵۱۵ نانومتر و طول موج نشری ۵۵۳ نانومتر شدت فلورسانس اندازه‌گیری می‌شود.

عملکردهای اجرایی

عملکرد اجرایی با استفاده از آزمون ویسکانسین (WCST) مورد ارزیابی قرار گرفت. آزمون ویسکانسین یک آزمون استاندارد عصب‌روان‌شناختی

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک گروه‌های مورد مطالعه

جدول ۱ نشان‌دهنده اطلاعات جمعیت‌شناختی گروه‌های مورد مطالعه است. افراد مورد مطالعه بین ۲۲ الی ۵۴ سال سن داشتند. میانگین سنی گروه سالم ۳۵ سال، میانگین سن گروه بوپرنورفین ۳۷/۳۰ سال و گروه متادون ۳۶/۱۲ سال بود. نتایج ما نشان داد که اختلاف معناداری بین سه گروه از لحاظ محدوده سنی، وضعیت تاهل و میانگین زمان مصرف وجود نداشت.

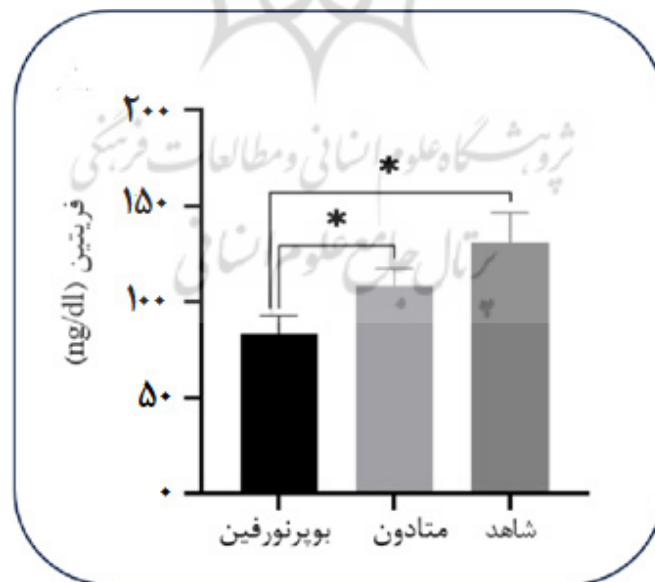
ضریب همبستگی رتبه‌ای اسپیرمن یا پیرسون ارتباط خطی بین متادون و بوپرنورفین با فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو بررسی شد. سپس برای بررسی ارتباط فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو با متغیرهای جمعیت‌شناختی و زمینه‌ای از آزمون‌های پارامتری تی مستقل (برای متغیرهای اسمی دو سطحی) و آنالیز واریانس (برای متغیرهای اسمی بیش از دو سطح) یا آزمون‌های ناپارامتری من ویتنی (برای متغیرهای اسمی دو سطحی)، آزمون کروسکال_والیس (برای متغیرهای کیفی) استفاده شد. در ضمن سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. اطلاعات جمعیت‌شناختی گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	سالم	بوپرنورفین	متادون	مقدار P
سن به سال (انحراف معیار ± میانگین)	۳۵/۰۰ ± ۵/۷۰	۳۷/۳۰ ± ۶/۲۰	۳۶/۱۲ ± ۵/۲۱	۰/۳۹
متاهل (مجرد)	۱۶ (۱۴)	۱۷ (۱۳)	۱۴ (۱۶)	۰/۸
میانگین زمان مصرف (ماه)	۰	۳۵	۳۸	-

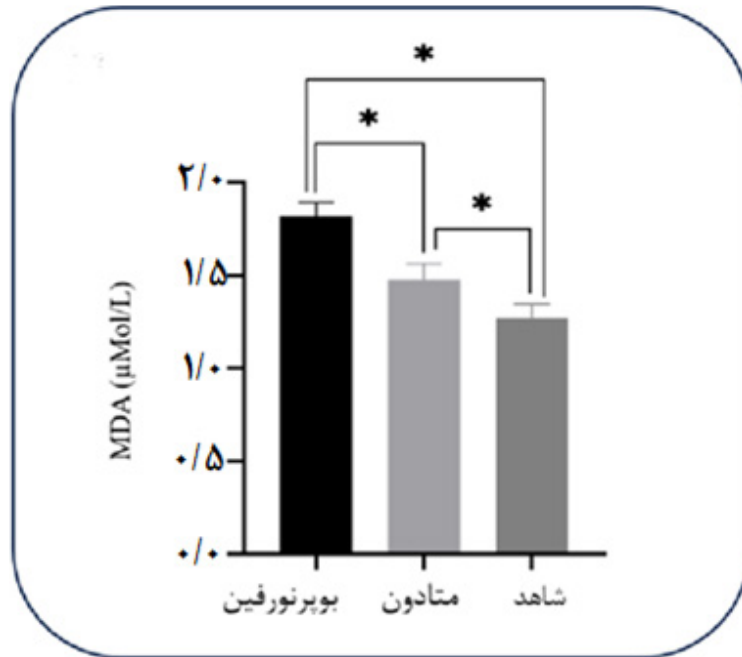
نشان می‌دهد. نتایج ما نشان داد که سطح سرمی فریتین در گروه سالم و گروه تحت درمان با متادون به طور معناداری بیشتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین است (به ترتیب $P=0/005$ و $P=0/016$).

اثر بوپرنورفین و متادون بر فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو
شکل ۱ تغییرات سطح سرمی فریتین را در گروه‌های مورد مطالعه

شکل ۱. تغییرات سطح سرمی فریتین در گروه‌های مورد مطالعه ($P<0/05^*$)

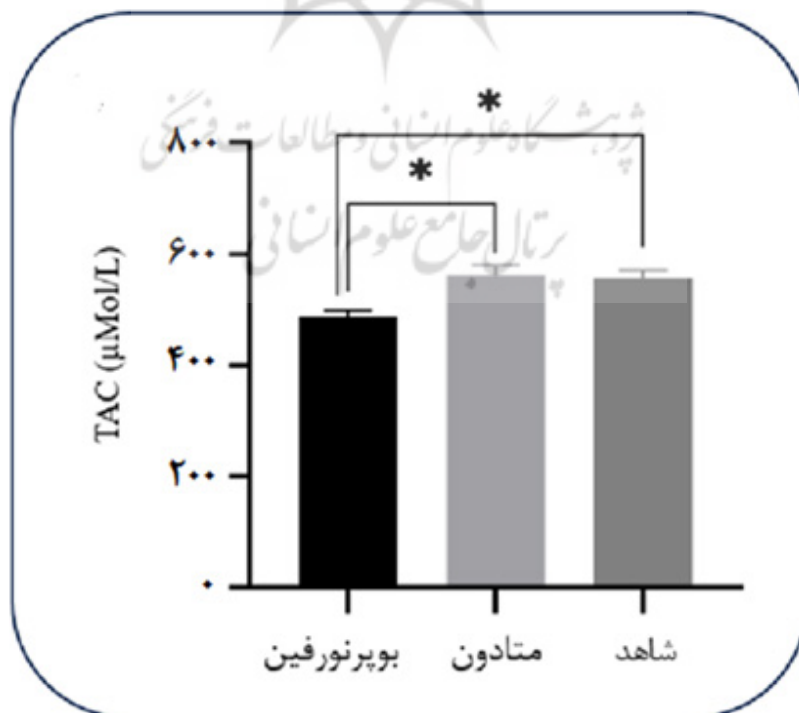
همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که (شکل ۲) سطح سرمی MDA در گروه سالم به طور معناداری کمتر از دو گروه تحت درمان با بوپرنورفین و متادون بود (به ترتیب $P<0/0001$ و $P=0/015$) همچنین سطح سرمی MDA در گروه تحت درمان با متادون به طور معناداری کمتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین بود ($P=0/001$).

همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که (شکل ۲) سطح سرمی MDA در گروه سالم به طور معناداری کمتر از دو گروه تحت درمان با بوپرنورفین و متادون بود (به ترتیب $P<0/0001$ و $P=0/015$) همچنین سطح سرمی MDA در گروه تحت درمان با متادون به طور معناداری کمتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین بود ($P=0/001$).



شکل ۲. تغییرات سطح سرمی MDA در گروه‌های مورد مطالعه ($P < 0.05^*$)

علاوه بر این نتایج مطالعه حاضر نشان که (شکل ۳) سطح سرمی TAC در گروه سالم به طور معناداری کمتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین بود ($P = 0.0001$) همچنین سطح سرمی TAC در گروه تحت درمان با متادون به طور معناداری بیشتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین بود ($P = 0.002$)



شکل ۳. تغییرات سطح سرمی TAC در گروه‌های مورد مطالعه ($P < 0.05^*$)

Total Antioxidant Capacity: TAC (ظرفیت اکسیدانی تام)

اثر درمان نگه دارنده بوپرنورفین و متادون بر عملکردهای اجرایی بر اساس جدول ۲ نتایج مطالعه کارکردهای اجرایی نشان داد ارتباط معناداری بین بعد تعداد طبقات تکمیل شده در گروه‌های مورد مطالعه وجود دارد ($P=0/001$). در مطالعه مربوط به بعد تعداد خطاهای درجاماندگی ($P=0/072$) و تعداد کل پاسخ‌های صحیح ($P=0/116$) تفاوت معناداری به دست نیامد. ابعاد تعداد کل تلاش‌ها و مدت زمان

اجرای آزمون نیز اختلاف معناداری بین گروه‌های مورد مطالعه نشان داد (به ترتیب $P=0/993$ و $P=0/001$). همچنین ارتباطی بین بعد تعداد تلاش‌ها برای تکمیل کردن الگوی اول ($P=0/391$) و بعد تعداد و درصد پاسخ‌های سطح مفهومی ($P=0/101$) در گروه‌های پژوهش حاضر وجود نداشت، در حالی که بعد شکست در حفظ یک توالی، مابین آنها تفاوت معناداری را نشان داد ($P=0/046$).

جدول ۲. بررسی مقایسه‌ای کارکردهای اجرایی در گروه‌های مورد مطالعه

خرده مقیاس	گروه مورد مطالعه	میانگین	دامنه میان چارکی [۲۵٪-۷۵٪]	نتیجه آزمون کروسکال والیس
تعداد طبقات تکمیل شده	بوپرنورفین	۲/۹	۲/۰ - ۴/۰	$P=0/001^*$
	متادون	۲/۴	۱/۰ - ۳/۲۵	
	متادون	۳/۷	۲/۰ - ۵/۰	
تعداد خطاهای درجاماندگی	بوپرنورفین	۸/۷	۲/۷ - ۱۳/۲	$P=0/049$
	متادون	۹/۱	۵/۰ - ۱۴/۲	
	متادون	۶/۱	۳/۰ - ۷/۹	
تعداد کل پاسخ‌های صحیح	بوپرنورفین	۳۳/۰	۲۷/۷ - ۳۹/۲	$P=0/116$
	متادون	۳۲/۶	۲۵/۵ - ۳۹/۰	
	متادون	۳۶/۰	۳۲/۰ - ۴۱/۰	
تعداد کل تلاش‌ها	بوپرنورفین	۵۸/۸	۶۰/۰ - ۶۰/۰	$P=0/993$
	متادون	۵۹/۳	۶۰/۰ - ۶۰/۲	
	متادون	۵۹/۲	۶۰/۰ - ۶۰/۰	
مدت زمان اجرای آزمون	بوپرنورفین	۲۹/۱	۲۳/۱۵ - ۳۵/۸۲	$P=0/001^*$
	متادون	۳۴/۷/۹	۲۳/۵/۲ - ۳۸/۰/۲	
	متادون	۲۴/۸/۰	۱۶/۵/۰ - ۲۸/۰/۲	
تعداد تلاش‌ها برای تکمیل کردن الگوی اول	بوپرنورفین	۱۶/۱	۸/۷۵ - ۲۱/۰	$P=0/391$
	متادون	۱۷/۶	۹/۰ - ۲۴/۵	
	متادون	۱۴/۱	۸/۰ - ۲۰/۰	
تعداد پاسخ‌های سطح مفهومی	بوپرنورفین	۳/۹	۱/۰ - ۶/۰	$P=0/101$
	متادون	۳/۰	۰/۰ - ۶/۰	
	شاهد	۴/۵	۲/۵ - ۶/۰	
شکست در حفظ یک توالی	بوپرنورفین	۰/۵	۰/۰ - ۱/۰	$P=0/046^*$
	متادون	۰/۴	۰/۰ - ۱/۱	
	شاهد	۰/۲	۰/۰ - ۰/۰	

مطابق با جدول ۳ در عملکرد شناختی تعداد کل پاسخ‌های اشتباه، بین گروه‌های مورد مطالعه ارتباط معناداری به ثبت رسید ($P=0/028$)

در حالی که در بعد تعداد خطاها غیر از خطای درجاماندگی تفاوت معناداری به دست نیامد ($P=0/231$).

جدول ۳. بررسی مقایسه‌ای کارکردهای اجرایی در گروه‌های مورد مطالعه

ابعاد مورد بررسی	تعداد کل پاسخ‌های اشتباه	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	نتیجه آزمون آنالیز واریانس یک طرفه
تعداد کل پاسخ‌های اشتباه	بین گروه‌ها	۳۵۱/۳	۲	۱۷۵/۶	۳/۷۳	$P=0/028^*$
	درون گروه‌ها	۴۰۹۱/۶	۸۷	۴۷/۰		
	کل	۴۴۴۲/۹	۸۹			
تعداد خطاها غیر از خطاهای درجاماندگی	بین گروه‌ها	۵۴/۳	۲	۲۷/۱	۱/۴۹	$P=0/231$
	درون گروه‌ها	۱۵۸۴/۰	۸۷	۱۸/۲		
	کل	۱۶۳۸/۳	۸۹			

و مدت زمان اجرای آزمون در گروه سالم به طور معناداری کمتر از دو گروه تحت درمان با متادون و بوپرنورفین بود (به ترتیب $P<0/0001$ و $P=0/002$). همچنین تعیین گروه‌های اثرگذار بر معناداری ارتباط بین بعد شکست در حفظ یک توالی از طریق آزمون من ویتنی انجام شد و مطابق با نتایج، بین شکست در حفظ یک توالی در گروه بوپرنورفین با گروه سالم اختلاف معناداری وجود دارد و شکست در حفظ یک توالی در گروه سالم به طور معناداری کمتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین است ($P=0/013$).

به طور کلی نتایج آزمون ویسکانسین نشان می‌دهد که از لحاظ کارکردهای اجرایی، در خیلی از موارد عملکرد افراد سالم نسبت به دو گروه دیگر به صورت معناداری بهتر بوده است. همچنین افراد تحت درمان با بوپرنورفین نسبت به افراد تحت درمان با متادون عملکرد بهتری را نشان دادند. هر چند این بهبود عملکرد از لحاظ آماری در چند مورد معنادار نبود و گروه تحت درمان با متادون ضعیف‌ترین عملکرد را در تمامی خرده مقیاس‌ها کسب کرده‌اند.

بر اساس جدول ۴، نتایج آزمون من ویتنی در تعیین گروه‌های اثرگذار بر معناداری ارتباط بین بعد تعداد طبقات تکمیل شده و گروه‌های مورد مطالعه تایید کرد مابین عملکرد گروه متادون و بوپرنورفین با گروه سالم اختلاف وجود داشته و عملکرد گروه سالم به طور معناداری بهتر از گروه تحت درمان با متادون و بوپرنورفین می‌باشد. آزمون تعقیب بنفرونی به منظور تعیین گروه‌های اثرگذار بر معناداری ارتباط بین بعد تعداد کل پاسخ‌های اشتباه و گروه‌های مورد مطالعه انجام شد، نتایج اختلاف معناداری مابین عملکرد گروه متادون و گروه سالم نشان داد و عملکرد گروه سالم به طور مشخصی بهتر از گروه تحت درمان با متادون بود. از طرف دیگر، با وجود این که بین گروه بوپرنورفین و سالم ارتباط معناداری وجود نداشت، میانگین گروه سالم بیشتر از گروه بوپرنورفین به ثبت رسید. به منظور تعیین گروه‌های اثرگذار بر معناداری ارتباط بین بعد مدت زمان اجرای آزمون و گروه‌های مورد مطالعه آزمون من ویتنی انجام شد که بین مدت زمان اجرای آزمون در گروه متادون و بوپرنورفین با گروه سالم اختلاف معناداری به دست آمد

جدول ۴. بررسی مقایسه‌ای عملکرد گروه‌های مطالعه در خرده مقیاس‌ها

متغیر	گروه‌ها	اختلاف میانگین	انحراف معیار	مقدار P
تعداد طبقات تکمیل شده	بوپرنورفین	۰/۸۰	۱/۴۲	۰/۰۴
	متادون	-۱/۳۵	۱/۳۲	۰/۰۰۲
	بوپرنورفین	-۰/۵۱	۱/۷۲	۰/۱۰

متغیر	گروه ها	اختلاف میانگین	انحراف معیار	مقدار P
تعداد کل پاسخ‌های اشتباه	بوپرنورفین	۳/۷۳	۷/۳۲	۰/۰۹
	متادون	۴/۵۳	۷/۹۵	۰/۰۳
	متادون	۰/۸۰	۴/۹۱	۰/۸۹
مدت زمان اجرای آزمون	بوپرنورفین	۴۳/۱۷	۸۳/۷۲	۰/۰۰۲
	متادون	۹۹/۹۴	۱۵۶/۶۲	<۰/۰۰۰۱
	متادون	۵۶/۷۷	۱۳۸/۸۳	۰/۱۵
شکست در حفظ یک توالی	بوپرنورفین	۰/۳	۰/۶۲	۰/۰۱۳
	متادون	۰/۱۶	۰/۶۷	۰/۱۳
	متادون	-۰/۱۴	۰/۶۱	۰/۲۸

بحث

سطح فریتین می‌شوند (۲۲). به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف بوپرنورفین می‌تواند نسبت به متادون در کاهش سطح سرمی فریتین به عنوان فاکتور التهابی کارآمدتر باشد. نتایج مطالعه‌ای ما نشان داد که سطح سرمی MDA در دو گروه تحت درمان بوپرنورفین و متادون نسبت به گروه شاهد به طور معناداری بالاتر بود. از طرفی سطح سرمی TAC در گروه تحت درمان با متادون به طور معناداری بیشتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین بود. یافته‌های مطالعه Samini و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که بوپرنورفین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به طور معناداری سطوح سرم و هیپوکمپ یکی از فاکتورهای استرس اکسیداتیو (MDA) و فاکتور التهابی (TNF- α) را افزایش داد و اما سطح فاکتور دیگر استرس اکسیداتیو (GSH) را نسبت به گروه کنترل کاهش داد (۲۳). در مطالعه دیگری که توسط Haddadi و همکاران (۲۰۲۰) انجام شد نتایج حاکی از این بود که هر دو درمان (متادون و بوپرنورفین) در موش‌ها استرس اکسیداتیو ایجاد کردند (۲۴). Leventelis و همکاران ۲۰۱۹ نشان دادند که متادون اثرات اکسیدانی شدیدتری نسبت به بوپرنورفین داشته است (۲۵). در مطالعه Salarian و همکاران (۲۰۱۸) درمان با متادون با کاهش سطوح MMP-9 و TNF- α و افزایش فعالیت‌های SOD و کاتالاز دو هفته پس از درمان همراه بود؛ که نمایان‌گر بهبود در پروفایل اکسیداتیو بود (۲۶). در مطالعه Samarghandian و همکاران ۲۰۱۵ مشخص گردید که تجویز ۳۰ روزه بوپرنورفین برای رت‌ها موجب وخیم‌تر شدن آسیب اکسیدانی در کبد رت‌های پیر می‌شود (۲۷). اما بر خلاف مطالعه حاضر و مطالعات فوق، Tsai و Huang

اعتیاد به عنوان یکی از مشکلات جدی جامعه شناخته شده است که می‌تواند به عواقب بسیار جدی و ناگواری منجر شود. در اینجا، یک مطالعه بر روی تأثیر بوپرنورفین و متادون بر عملکردهای اجرایی افراد معتاد انجام شده است. که نتایج مطالعه‌ای حاضر نشان داد که عملکردهای اجرایی افراد معتاد تحت درمان با بوپرنورفین و متادون نسبت به گروه شاهد به طور معناداری کاهش یافته است علاوه بر این سطح سرمی فریتین در گروه شاهد و متادون بیشتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین بود. همچنین سطح سرمی MDA در گروه تحت درمان با متادون نیز به طور معناداری بیشتر از گروه سالم بود. سطح سرمی TAC نیز در گروه تحت درمان با متادون به طور معناداری بیشتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین بود. در این مطالعه، نتایج حاصل از سطح سرمی فریتین در سه گروه متفاوت از افراد مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج، سطح سرمی فریتین در گروه شاهد و گروه متادون بیشتر از گروه تحت درمان با بوپرنورفین بود. این نتایج می‌توانند نشان‌دهنده این باشند که مصرف بوپرنورفین می‌تواند باعث کاهش سطح سرمی فریتین در بیماران شود. افزایش سطح سرمی فریتین در افراد معتاد به مواد مخدر، ممکن است به دلیل اثرات مستقیم و غیرمستقیم مواد مخدر بر فرایندهای متابولیسمی و بافت‌های بدن باشد (۱۹). مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با افزایش سطح سرمی فریتین در افراد معتاد شامل مسیرهای سیگنالینگ JAK-STAT و NF- κ B است (۲۰، ۲۱). نشان داده شده است مواد افیونی با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ JAK-STAT منجر به افزایش

و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که هر دو داروی نگهدارنده به تضعیف عملکرد وظایف شناختی و افزایش خواب‌آوری به ویژه در دوز بالاتر منجر شد (۳۷). مطالعه دیگری در شهر کرمان در سال ۲۰۱۵ نشان داد که افراد تحت درمان با متادون نسبت به افراد سالم عملکرد ضعیف‌تری را از لحاظ کارکردهای اجرایی داشتند (۳۸).

بوپرنورفین با تأثیر بر روی رسپتورهای μ ، δ و κ اوپیوئیدی، تأثیرات مختلفی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کند (۳۹، ۴۰). این دارو با به وجود آوردن تأثیرات مختلفی از جمله کاهش درد، افزایش احساس رضایت و کاهش اضطراب عمل می‌کند (۴۱). یکی از مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با بوپرنورفین، مسیر cAMP-PKA است (۴۲). در این مسیر، بوپرنورفین با اتصال به رسپتورهای اوپیوئیدی، باعث کاهش سطح cAMP و فعالیت PKA می‌شود. این تأثیر باعث کاهش عملکرد اجرایی و شناختی می‌شود (۴۲، ۴۳). همچنین، مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt-GSK3 می‌تواند تحت تأثیر بوپرنورفین قرار گیرد (۴۴). در این مسیر، بوپرنورفین با اتصال به رسپتورهای اوپیوئیدی، باعث فعال شدن PI3K و افزایش فعالیت GSK3 می‌شود. تأثیرات این مسیر شامل کاهش توانایی تصمیم‌گیری، توجه و کارایی حافظه است (۴۵). متادون با تأثیر بر روی رسپتورهای اوپیوئیدی، مسیرهای سیگنالینگ مختلفی از جمله GABA-B و Mtor را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۶). متادون باعث کاهش فعالیت GABA-B می‌شود. این تأثیر باعث افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود که باعث افزایش احساس رضایت و خوشایندی می‌شود (۴۷، ۴۸). با این حال، افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک باعث کاهش توجه و تمرکز، تأخیر در پردازش اطلاعات و کاهش کارایی حافظه می‌شود (۴۹). این داروها به طور کلی می‌توانند بهبود علائم جسمی و روانی افراد معتاد را فراهم کنند، اما ممکن است باعث کاهش برخی عملکردهای شناختی و اجرایی شوند. اما باید توجه داشت که این داروها به صورت معمول در مدت طولانی مورد استفاده قرار می‌گیرند و ممکن است در طولانی مدت بهبود عملکردهای شناختی و اجرایی را به دنبال داشته باشند.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان: (۱) عدم وجود گروه کنترل منفی (منظور افراد معتادی که تحت هیچ درمانی نباشند)، (۲) به دلیل عدم دسترسی به زنان داوطلب شرکت‌کننده در مطالعه، افراد شرکت‌کننده در این مذکر بودن، (۳) عدم اطلاع از وضعیت شناختی و وضعیت اسرستس اکسبندتیو بیماران قبل از شروع درمان اشاره نمود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه‌ای حاضر نشان می‌دهد که بوپرنورفین و متادون، که

(۲۰۱۷) تفاوت معناداری بین بیماران معتاد به هروئین و افراد سالم در سطوح سرمی یا فعالیت نشانگرهای استرس اکسیداتیو مشاهده نکردند (۲۸). مطالعات نشان داده است اگرچه درمان‌های جایگزین متادون و بوپرنورفین موجب افزایش استرس اکسیداتیو می‌شوند اما شدت آن در مقایسه با مواد مخدر و اپیوئیدها بسیار ناچیز است (۲۵، ۲۹). در همین راستا پیشنهاد شده است که آگونیست‌های درون‌ریز مانند متادون و فنتانیل باعث فعال شدن فرآیند فسفولیپاز D2 می‌شود و موجب افزایش تولید ROS می‌شود در حالی که آگونیست‌های غیر درون‌ریز مانند بوپرنورفین این کار را انجام نمی‌دهند (۳۰). اما در مطالعه حاضر نتایج ما مغایر با پیشنهاد فوق می‌باشد زیرا در گروه تحت درمان با بوپرنورفین سطح سرمی MDA به طور معناداری بیشتر از گروه تحت درمان با متادون بود.

استرس اکسیداتیو به عدم تعادل بین اکسیدان و آنتی‌اکسیدان تعریف می‌شود که با تولید رادیکال‌های آزاد باعث ایجاد آسیب در سلول‌ها و بافت‌های بدن شود (۳۱). در افراد معتاد، به دلیل مصرف مواد مخدر، سطح استرس اکسیداتیو در بدن افزایش می‌یابد (۳۱، ۳۲). متادون برخلاف مواد مخدر، می‌تواند به کاهش سطح استرس اکسیداتیو در بدن کمک کند (۳۳). احتمالاً متادون و بوپرنورفین با فعال‌سازی مسیرهای مولکولی مختلف، مانند NF- κ B، PI3K/Akt، Nrf2، به کاهش استرس اکسیداتیو در بدن معتادان کمک می‌کنند (۳۳، ۳۴).

نتایج این مطالعه نشان داد که عملکردهای اجرایی افراد معتاد تحت درمان با بوپرنورفین و متادون نسبت به گروه شاهد به طور معناداری کاهش یافته است. به عبارت دیگر، افراد تحت درمان با بوپرنورفین و متادون در مقایسه با گروه شاهد، تعداد طبقات تکمیل شده، خطاهای درجاماندگی، تعداد کل پاسخ‌های صحیح و اشتباه، مدت زمان اجرای آزمون و شکست در حفظ یک توالی را داشتند که نشان‌دهنده کاهش در عملکرد افراد تحت درمان می‌باشد.

در مطالعه مشابهی که توسط Nikraftar و همکاران (۲۰۲۱) انجام شد نتایج نشان داد که گروه بوپرنورفین عملکرد بهتری در اجرای عملکردهای اجرایی و توجه انتخابی داشت و گروه متادون عملکرد بهتری در حافظه دیداری داشت، بیماران دریافت‌کننده درمان نگهدارنده عملکرد شناختی بهتری نسبت به کاربران اپیوئید داشتند، گروه بوپرنورفین در همه علائم روانی و همچنین در اجرای عملکردهای اجرایی و توجه انتخابی نتایج بهتری داشتند (۳۵). در مطالعه Saroj و همکاران (۲۰۲۰) نتایج نشان داد که گروه تحت درمان با بوپرنورفین به طور معناداری در آزمون‌های TMT-B، DVT، NBT، WCST (خطاهای غیر مداوم) نسبت به گروه سالم عملکرد ضعیف‌تری داشتند (۳۶). نتایج مطالعه Strand

مشارکت نویسندگان

را حله ژبانی: در انتخاب موضوع، تعریف مفاهیم و طراحی مطالعه نقش داشتند. علیرضا متولی زاده کاخکی: جستجوی منابع و بررسی پایگاههای اطلاعاتی را انجام دادند. رضا آرزومندان: در جمع آوری اطلاعات نقش داشتند. جمشید مهرزاد: تجزیه و تحلیل دادهها را انجام دادند. محمد آرزومندان نگارش و تهیه پیش نویس اولیه را انجام داد. همه نویسندگان نتایج به دست آمده را مورد بررسی قرار دادند و در ویرایش نسخه نهایی مقاله مشارکت داشتند.

منابع مالی

مقاله حاضر حامی مالی یا تامین کننده اعتبار پژوهشی ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می دانند از کلیه کارکنان و پرسنل مراکز ترک اعتیاد شهرستان قاین و بیماران عزیز جهت یاری رساندن در انجام این طرح، صمیمانه قدردانی نمایند.

تعارض منافع

این مطالعه برای نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی نداشته است.

به عنوان درمان های انتخابی در افراد معتاد در نظر گرفته می شوند، سبب القا استرس اکسیداتیو، کاهش سطح سرمی فریتین و کاهش عملکردهای اجرایی مختلف در مقایسه با افراد سالم می گردد. همچنین، به دلیل محدود بودن مطالعات انجام شده در این زمینه، نمی توان به طور قطعی برای تأثیر بوپرنورفین و متادون بر عملکردهای اجرایی افراد معتاد نتیجه گیری کرد. به طور کلی، برای تأیید نتایج این مطالعه و بررسی تأثیرات بوپرنورفین و متادون بر عملکردهای اجرایی افراد معتاد، نیاز به انجام مطالعات بیشتر و دقیق تر طولی آینده نگر و مقایسه وضعیت بیماران با حالت قبل از پروسه شروع درمان وجود دارد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق در پژوهش

شرکت کنندگان با کسب رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. به آنها این اطمینان داده شد که تمام اطلاعات محرمانه خواهد بود و فقط به منظور امور پژوهشی مورد استفاده قرار می گیرد. در کلیه ای مراحل این پژوهش اصول اخلاقی با دقت و حساسیت بالا رعایت شد. همچنین این پژوهش از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور، کد اخلاق IR.IAU.PS.REC.1397.387 را دریافت نمود.

References

- Aldabbas M, Xie X, Teufel B, Teufel S, editors. Future security challenges for smart societies: Overview from technical and societal perspectives. 2020 International Conference on Smart Grid and Clean Energy Technologies (ICSGCE); 2020 4-7 Oct; Sarawak, Malaysia; IEEE;2020. pp. 103-111.
- Fattore L, Deiana S, Spano SM, Cossu G, Fadda P, Scherma M, et al. Endocannabinoid system and opioid addiction: Behavioral aspects. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 2005;81(2):343-359.
- Mokri A. Brief overview of the status of drug abuse in Iran. *Archives of Iranian Medicine*. 2002;5(3):184-190.
- Ignaszewski MJ. The epidemiology of drug abuse. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;61(S2):S10-S17.
- Chapiai MN, Kimani M, Rop N. Parental influence on drug and substance abuse among secondary school students in Kinango sub-county, Kenya. *European Journal of Education Studies*. 2021;8(10):189-201.
- Raeisei A, Sarani H, Arbabisarjou A, Mojahed A. The most common reasons and incentives of tendency to addiction in prisons and rehabilitation centres of Zahedan (Iran). *Global Journal of Health Science*. 2015;7(4):329-334.
- Currie J, Schwandt H. The opioid epidemic was not caused by economic distress but by factors that could be more rapidly addressed. *The Annals of the American Academy of Political and Social Science*. 2021;695(1):276-291.
- Quinn BP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, primary care version. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;1(2):54-55.

9. Toplak ME, Sorge GB, Benoit A, West RF, Stanovich KE. Decision-making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions, and intelligence. *Clinical Psychology Review*. 2010;30(5):562-581.
10. Salmanzadeh H, Ahmadi-Soleimani SM, Pachenari N, Azadi M, Halliwell RF, Rubino T, et al. Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function. *Brain Research Bulletin*. 2020;156:105-117.
11. Spiga S, Lintas A, Diana M. Addiction and cognitive functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1139(1):299-306.
12. Verdejo-Garcia A, Pérez-García M, Bechara A. Emotion, decision-making and substance dependence: A somatic-marker model of addiction. *Current Neuropharmacology*. 2006;4(1):17-31.
13. Nestler EJ. Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2013;15(4):431-443.
14. Ferreira AC, Capistrano FC, Souza EB, Borba LD, Kalinke LP, Maftum MA. Drug addicts treatment motivations: Perception of family members. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2015;68:474-481.
15. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S133-S153.
16. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia:Lippincott Williams & wilkins;2000. pp. 101-131.
17. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Fischer JS. Neuropsychological assessment. Oxford:Oxford University Press;2004.
18. Shahgholian M, Azadfallah P, Fathi-Ashtiani A, Khodadadi M. Design of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) computerized version: Theoretical fundamental, developing and psychometrics characteristics. *Clinical Psychology Studies*. 2012;1(4):110-134. (Persian)
19. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin saturation: A body iron biomarker. *Advances in Clinical Chemistry*. 2016;75:71-97.
20. Mai HN, Nguyen LTT, Shin E-J, Kim D-J, Jeong JH, Chung YH, et al. Astrocytic mobilization of glutathione peroxidase-1 contributes to the protective potential against cocaine kindling behaviors in mice via activation of JAK2/STAT3 signaling. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;131:408-431.
21. Newman M, Connery H, Boyd J. Opioids and vitamin C: Known interactions and potential for redox-signaling crosstalk. *Antioxidants*. 2022;11(7):1267.
22. Rogers TJ. Bidirectional regulation of opioid and chemokine function. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:94.
23. Samini M, Farkhondeh T, Azimi-Nezhad M, Samarghandian S. Impact of buprenorphine on learning and memory ability, oxidative status and inflammation in the hippocampus of rats. *Current Molecular Pharmacology*. 2021;14(4):597-603.
24. Haddadi M, Ai J, Shirian S, Kadivar A, Farahmandfar M. The effect of methadone, buprenorphine, and shift of methadone to buprenorphine on sperm parameters and antioxidant activity in a male rat model. *Comparative Clinical Pathology*. 2020;29:469-476.
25. Leventelis C, Goutzourelas N, Kortsinidou A, Spanidis Y, Toulia G, Kampitsi A, et al. Buprenorphine and methadone as opioid maintenance treatments for heroin-addicted patients induce oxidative stress in blood. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019.
26. Salarian A, Kadkhodae M, Zahmatkesh M, Seifi B, Bakhshi E, Akhondzadeh S, et al. Opioid use disorder induces oxidative stress and inflammation: The attenuating effect of methadone maintenance treatment. *Iranian Journal of Psychiatry*. 2018;13(1):46-54.
27. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Afshari R, Farkhondeh T, Karimnezhad F. Effects of buprenorphine on balance of oxidant/antioxidant system in the different ages of male rat liver. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2015;29(6):249-253.
28. Tsai M-C, Huang T-L. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxidative stress in heroin-dependent male patients

- undergoing methadone maintenance treatment. *Psychiatry Research*. 2017;249:46-50.
29. Xu L, Huang W-W. Effect of buprenorphine transdermal patch combined with patient-controlled intravenous analgesia on the serum pain-related biochemical indexes in elderly patients with intertrochanteric fracture. *Journal of Hainan Medical University*. 2017;23(17):67-70.
30. Koch T, Seifert A, Wu DF, Rankovic M, Kraus J, Börner C, et al. μ -Opioid receptor-stimulated synthesis of reactive oxygen species is mediated via phospholipase D2. *Journal of Neurochemistry*. 2009;110(4):1288-1296.
31. Zeng X-S, Geng W-S, Wang Z-Q, Jia J-J. Morphine addiction and oxidative stress: The potential effects of thioredoxin-1. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:82.
32. Kovacic P. Role of oxidative metabolites of cocaine in toxicity and addiction: Oxidative stress and electron transfer. *Medical Hypotheses*. 2005;64(2):350-356.
33. Arezoomandan M, Zhiani R, Mehrzad J, Motavalizadehkhakhy A, Eshrati S, Arezoomandan R. Inflammatory, oxidative stress and cognitive functions in patients under maintenance treatment with methadone or buprenorphine and healthy subjects. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2022;101:57-62.
34. Pavlek LR, Dillard J, Rogers LK. The role of oxidative stress in toxicities due to drugs of abuse. *Current Opinion in Toxicology*. 2020;20-21:29-35.
35. Nikraftar NS, Feyzi YF, Ramzani F, Nikbakht-Zadeh M, Amini M, Arezoomandan M, et al. Comparison of psychological symptoms and cognitive functions in patients under maintenance treatment with methadone or buprenorphine, current opioid users and healthy subjects. *Asian Journal of Psychiatry*. 2021;58:102603.
36. Saroj R, Ghosh A, Subodh BN, Nehra R, Mahintamani T, Rana DK, et al. Neurocognitive functions in patients on buprenorphine maintenance for opioid dependence: A comparative study with three matched control groups. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;53:102181.
37. Strand MC, Vindenes V, Gjerde H, Morland JG, Raemaekers JG. A clinical trial on the acute effects of methadone and buprenorphine on actual driving and cognitive function of healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85(2):442-453.
38. Mazhari S, Keshvari Z, Sabahi A, Mottaghian S. Assessment of cognitive functions in methadone maintenance patients. *Addiction & Health*. 2015;7(3-4):109-116.
39. Robinson SE. Buprenorphine: An analgesic with an expanding role in the treatment of opioid addiction. *CNS Drug Reviews*. 2002;8(4):377-390.
40. Yu G, Yue YJ, Cui MX, Gong ZH. Thienorphine is a potent long-acting partial opioid agonist: A comparative study with buprenorphine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;318(1):282-287.
41. Neale J, Parkin S, Strang J. How do patients feel during the first 72 h after initiating long-acting injectable buprenorphine? An embodied qualitative analysis. *Addiction*. 2023;118(17):1329-1339.
42. Chan P, Lutfy K. Molecular changes in opioid addiction: The role of adenylyl cyclase and cAMP/PKA system. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2016;137:203-227.
43. Zhou P, Li Y, Yong Z, Chen M, Zhang Y, Su R, et al. Thienorphine induces antinociception without dependence through activation of κ - and δ - , and partial activation of μ -opioid receptor. *Brain Research*. 2020;1748:147083.
44. Herrera JL, Ordonez-Gutierrez L, Fabrias G, Casas J, Morales A, Hernandez G, et al. Ovarian hormone-dependent effects of dietary lipids on APP/PS1 mouse brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;11:346.
45. Gasparyan A, Maldonado Sanchez D, Navarrete F, Sion A, Navarro D, Garcia-Gutierrez MS, et al. Cognitive alterations in addictive disorders: A translational approach. *Biomedicines*. 2023;11(7):1796.
46. Lin Y-F, Chou W-H, Liu T-H, Fang C-P, Kuo H-W, Kuo P-H, et al. Splice-site variants in the gene encoding GABA-A receptor delta subunit are associated with amphetamine use in

patients under methadone maintenance treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):721.

47. Rady JJ, Portoghese PS, Fujimoto JM. Methadone and heroin antinociception: Predominant μ -opioid-receptor responses in methadone-tolerant mice. *Japanese Journal of Pharmacology*. 2002;88(3):319-331.

48. Tyacke RJ, Lingford-Hughes A, Reed LJ, Nutt DJ. GABA_A receptors in addiction and its treatment. *Advances in Pharmacology*. 2010;58:373-396.

49. Prevot T, Sibille E. Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders. *Molecular Psychiatry*. 2021;26(1):151-167.

