REVIEW ARTICLE

Application of Transdermal Testosterone in Treatment of Male Hypogonadism

Mahgol Tajbakhsh[1],
Majid Saeedi [2,3]

[1] PhD Student in Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Pharmaceutical Sciences Research Center, Haemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 27, 2018; Accepted August 25, 2018)

Abstract

Testosterone is one of the most important male steroid hormones that plays a key role in the development of male reproductive tissues. The secretion of this hormone decreases rapidly after age 50. Hypogonadism in men is a clinical syndrome that is caused by a defect in the production of testosterone, sperm, or both. Several alternative therapies are approved and prescribed according to their efficacy, patient's priorities, and costs. One of these treatments is the transdermal administration of testosterone. In this route, the drug is introduced through attached patch with a drug reservoir, through a permeable membrane, or applied directly on the skin in the form of a gel or lotion. In different countries, testosterone therapy by transdermal administration is rising progressively. Transdermal testosterone delivery by gels or lotions is the preferred method of some men. The pricing level of these transdermal preparations is generally higher than commonly available short-acting injectables, but these user friendly methods are still preferred by many patients. In this study, different types of transdermal preparations, mainly patch, gel, and lotion, as well as a brief overview of buccal and intranasal methods are discussed in details.

Keywords: testosterone, hypogonadism, transdermal, patch, gel

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (165):189- 202 (Persian).

* **Corresponding Author: Majid Saeedi -** Pharmaceutical Sciences Research Center, Haemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: msaeedi@mazums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۵ مهر سال ۱۳۹۷ (۲۰۲-۱۸۹)

کاربرد تجویز پوستی تستوسترون برای درمان مردان مبتلا به هیپوگوناديسم

مهگل تاجبخش[۱]
مجید سعیدی[۲و۳]

چکیده

تستوسترون از هورمون‌های استروئیدی مهم مردانه بوده و در رشد و تکامل اندام‌های جنسی بسیار مؤثر می‌باشد. ترشح این هورمون پس از ۵۰ سالگی به سرعت کاهش می‌یابد. هیپوگوناديسم در مردان یک سندرم بالینی است که ناشی از نقص در تولید تستوسترون، اسپرم و یا هر دو است. چندین درمان جایگزین برای تستوسترون تایید شده است و با توجه به اولویت بیمار، هزینه، دسترسی و موثر بودن تجویز می‌شوند. یکی از این روش‌ها، جایگزینی تستوسترون به صورت تراپوستی است. در این روش، دارو با استفاده یک پچ با ذخیره دارویی از طریق یک غشاء و یا به صورت مستقیم به صورت ژل یا لوسیون تجویز می‌شود. امروزه تجویز تستوسترون به صورت فزاینده‌ای در حال افزایش است و جالب این که مصرف آن به روش تراپوستی با شدت بیش تری در حال گسترش است. داروورسانی پوستی تستوسترون با استفاده از فراورده ژل یا لوسیون بر روی پوست، روش ترجیحی بسیاری از بیماران است. اگرچه هزینه داروهای تراپوستی به طور کلی بالاتر از داروهای تزریقی است، اما به علت مطلوبیت از دیدگاه بیمار و روش استفاده آسان برای بسیاری ازمردان هیپوگوناديسم در اولویت است. در این مطالعه انواع روش‌های جایگزینی تستوسترون به صورت تراپوستی عمدتاً روش‌های پچ پوستی و استفاده از ژل و لوسیون و هم چنین به صورت خلاصه در مورد روش‌های داخل گونه‌ای و داخل بینی نیز بحث می‌شود.

واژه های کلیدی: تستوسترون، هیپوگوناديسم، تراپوستی، پچ، ژل

مقدمه

هورمون‌های استروئیدی بدن است و در تعیین جنسیت نقش دارد. به طور متوسط مردان ۲۰ برابر بیش‌تر از خانم‌ها، هورمون تستوسترون تولید می‌کنند که البته به دلیل متابولیسم بیش‌تر، سطح پلاسمایی این هورمون در مردان تنها هفت برابر زنان است. هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (Gonadotropin-GnRH) به صورت طبیعی در بدن از نورون‌های هیپوتالاموس ترشح می‌شود. این هورمون باعث آزاد شدن هورمون‌های محرکه فولیکولی (Follicle-stimulating hormone -) و لوتئینه‌کننده (Luteinizing hormone -LH) از هیپوفیز می‌شود که این هورمون‌ها با تأثیر بر روی سلول‌های بیضه، سطح خونی تستوسترون را تنظیم می‌کنند(۱-۳). تستوسترون به وسیله سلول‌های میان بافتی لیدیگ (Leydig cells) ترشح می‌شود. حدود ۹۷ درصد از تستوسترون پس از ترشح از بیضه‌ها با اتصال ضعیف به آلبومین پلاسما و یا با اتصال قوی به گلبولین متصل شونده

مولف مسئول: مجید سعیدی– ساری : کیلومتر ۱۷ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: msaeedi@mazums.ac.ir
۱. دانشجوی دکترای علوم دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۷/۱/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۷/۲/۸ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۶/۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

به هورمون جنسی(Sex hormone-binding globulin-SHBG) اتصال می‌یابند. تستوسترون آزاد وارد بافت‌های مختلف شده و یا تجزیه می‌گرد. تستوسترون مهم‌ترین هورمون مردانه می‌باشد و در رشد و تکامل اندام‌های جنسی و بروز صفات ثانویه جنسی بسیار مؤثر می‌باشد(۷-۴). محل اصلی ساخت و ترشح این هورمون در بدن مردها بیضه است، هر چند که مقدار کمی در غده فوق کلیوی هم تولید می‌شود. در زنان این هورمون در تخمدان و غده فوق کلیوی سنتز می‌شود. حتی در طول زندگی جنینی هم گنادوتروپین جفتی، بیضه‌ها را وادار به ترشح تستوسترون می‌کند. در حدود سنین ۱۰ تا ۱۳ سالگی که شروع بلوغ است، ترشح تستوسترون تحت تأثیر هورمون‌های گنادوتروپین هیپوفیز قدامی به سرعت افزایش می‌یابد و این ترشح زیاد در طول عمر ادامه می‌یابد، ولی پس از ۵۰ سالگی به سرعت کم می‌شود و تا ۸۰ سالگی به میزان ۲۰ تا ۵۰ درصد ترشح آن کاهش می‌یابد(۸،۷،۴). عوامل مختلفی باعث کاهش تستوسترون در مردان می‌شود که یکی از شایع‌ترین علل آن، افزایش سن است(۳). از علل دیگر می‌توان به بیخوابی، سیگار، الکل، برخی داروها، رادیوتراپی، گرما و استفاده از حمام و سونای داغ، مخفی بودن بیضه‌ها، دیابت، بیماری مادرزادی کالمن (Kallmann Syndrome)، جراحی و برداشت بافت بیضه، تومورهای بیضه، تومورهای کبد، واریکوسل وتومورهای هیپوفیز اشاره کرد(۹). عملکرد فیزیولوژیکی بیضه در حفظ حالت فیزیکی مردانه، قدرت بدنی، رفتار و تولید مثل نقش دارد. در مردان بیضه‌ها دو عملکرد حیاتی تولید تستوسترون و تولید اسپرم را به عهده دارند. تولید اسپرم در لوله‌های اسپرم‌ساز و برای باروری مردان ضروری است. هیپوگونادیسم (Hypogonadism) در مردان یک سندرم بالینی است که ناشی از نقص در تولید تستوسترون، نقص در تولید طبیعی اسپرم و یا نقص در هر دو مورد است. هیپوگونادیسم ممکن است نقص در بیضه (هیپوگونادیسم اولیه) و یا اختلال در بخش هیپوتالاموس- هیپوفیز (هیپوگنادیسم ثانویه) باشد. در هیپوگنادیسم اولیه، غلظت تستوسترون در سرم به صورت قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد، اسپرماتوژنز دچار نقص می‌شود و غلظت گنادوتروپین‌ها افزایش می‌یابد. در هیپوگنادیسم ثانویه، غلظت سرمی تستوسترون کاهش می‌یابد، کاهش اسپرماتوژنز و غلظت گنادوتروپین‌ها کاهش یافته و در بعضی مواقع طبیعی می‌باشد. به صورت کلی، در هیپوگنادیسم اولیه، اختلال در اسپرماتوژنز خیلی بیش‌تر از نقص در تولید تستوسترون خود را نشان می‌دهد، در حالی که در نوع ثانویه هر دو اختلال به یک اندازه نمایان می‌شوند. هر نوع از هیپوگنادیسم دارای درمان متفاوتی می‌باشد، بنابراین طبقه‌بندی دقیق بیماران بسیار مهم است. در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم اولیه، عدم باروری را نمی‌توان با درمان هورمونی اصلاح کرد، زیرا لوله‌های اسپرم‌ساز آسیب دیده‌اند. چندین درمان جایگزین برای تستوسترون تایید شده است و باید با توجه به اولویت بیمار، هزینه، در دسترس بودن و ویژگی‌های ماده مصرفی تجویز شود. از موارد منع مصرف تستوسترون می‌توان به مواردی از جمله سرطان پروستات و پستان، نارسایی احتقانی قلب کنترل نشده، تخریب ناحیه تحتانی دستگاه ادراری و اریتروسیتوز اشاره کرد. درمان باید از جهت مفید بودن و جلوگیری از عوارض جانبی پایش شود(۱۱،۱۰). در مواردی که سطح تستوسترون کاهش یابد، می‌توان از تستوسترون جایگزین استفاده کرد. جایگزینی تستوسترون معمولاً به صورت خوراکی (قرص)، تزریقی و تراپوستی (پچ یا ژل) می‌باشد. روش خوراکی به صورت قرص تا حد زیادی منسوخ گردیده است، زیرا در کبد متابولیزه شده و غیر فعال می‌گردد، بنابراین کارایی لازم را نداشته و هم چنین می‌تواند باعث آسیب شدید کبد گردد. روش تزریقی به دلیل تهاجمی بودن روز به روز از مصرف آن کاسته می‌شود. یکی دیگر از این روش‌ها، استفاده از تستوسترون به صورت‌های مختلف تراپوستی است. دارورسانی پوستی یکی از روش‌های درمانی غیرتهاجمی بوده که علاوه بر رضایت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

بالای بیمار، می‌تواند در برابر عفونت‌های ثانویه از طریق مانع شدن از متابولیسم اثر عبور اول و نیز حذف کردن عامل سمیت مقاومت کند(۱۱). از مزیت‌های دیگر این روش تجویز، این است که رهایش کنترل شده دارو برای بیمار توسط این پچ‌ها معمولاً از طریق غشاء متخلخل پوشاننده مخزن دارو یا به صورت مستقیم از طریق ژل یا لوسیون بر روی پوست، فراهم می‌شود. هم‌چنین می‌توان به مزیت‌های دیگری مانند افزایش فراهمی زیستی، سطح پلاسمایی یکنواخت‌تر دارو، مدت زمان عمل طولانی‌تر همراه با کاهش دوز دارو و به دنبال آن کاهش عوارض جانبی و نیز بهبود فرایند درمان به دلیل بالا نگه داشتن سطح پلاسمایی عامل درمانی تا پایان دوز مصرفی در مقایسه با سایر اشکال دارویی معمول اشاره نمود(۱۳،۱۲). به تازگی، به دلیل محدودیت‌های تجویز پوستی از جمله پایین بودن فراهمی زیستی تجویز پوستی و روش‌های افزایش فراهمی زیستی، استفاده از موادی که سبب افزایش نفوذ داروی مورد نظر به پوست شوند، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. استفاده از مواد طبیعی غیرسمی و غیر تحریک کننده، به عنوان افزایش دهنده‌های جذب پوستی توصیه می‌گردد(۱۶-۱۴). هم چنین جهت افزایش جذب پوستی داروها می‌توان از نانوذرات لیپیدی نیز استفاده کرد. استفاده از نانوذرات از یک طرف منجر به جذب بهتر پوستی گردیده و از طرفی دیگر، دارو در لایه‌های پوست باقی می‌ماند و عوارض جذب سیستمیک را کاهش می‌دهد(۱۸،۱۷). بافت‌های زیرجلدی به صورت یک منبع دارو عمل می‌کنند و دوزهای پایینی از دارو به صورت مداوم به سیستم گردش خون وارد می‌شود. بنابراین، سطح سرمی پایداری از دارو ایجاد می‌شود. در چند ساعت اول پس از استفاده به صورت تراپوستی ممکن است یک پیک کوچک تستوسترون وجود داشته باشد و سپس سطح تستوسترون سرم به مدت ۲۴ ساعت به‌صورت طبیعی باقی بماند. سیستم‌های استروژن درمانی تراپوستی در زنان عمدتاً به صورت پچ یا اسپری و در مردان به صورت پچ، ژل و یا لوسیون در دسترس است(۲۰،۱۹). مطالعات در کشورهای مختلف نشان داده است که تجویز تستوسترون به شیوه تراپوستی با سرعت فزاینده‌ای در حال افزایش است، به گونه‌ای که در بعضی از کشورها مانند کانادا، مصرف تراپوستی تستوسترون به ۹۷ درصد رسیده است. رایج‌ترین شکل درمانی هیپوگنادیسم در ایالات متحده و چندین کشور دیگر، استفاده تراپوستی تستوسترون به صورت ژل است. در حالی که در کشورهای اروپایی، تزریق دارو رایج‌تر است که در این روش دارو دارای اثر طولانی‌تری می‌باشد و هر چندماه یکبار نیاز به تزریق دارو وجود دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مردان در سنین مختلف، به علت سهولت استفاده و اجتناب از سوزش شدید پوستی که در سیستم‌های دارو رسانی به صورت پچ دیده می‌شود، محصولات موضعی ژل را ترجیح می‌دهند. در کشور انگلستان در سال ۲۰۰۲ استفاده از ژل موضعی به شدت افزایش یافت و در سال ۲۰۱۲ به ۷۰ درصد موارد مصرفی رسید. این در حالی بود که استفاده از پچ در سال ۲۰۱۲ به کم تر از ۱۰ درصد رسید و استفاده به صورت تزریقی قبل از سال ۲۰۰۲ نزدیک به ۷۰ درصد موارد مصرفی بود، در سال ۲۰۱۲ نزدیک به ۳۰ درصد رسید و سیر نزولی داشت. این نسبت در کشور آمریکا در مورد روش ژل موضعی و پچ به صورت مشابهی تغییر کرد، با این تفاوت که در سال ۲۰۱۲ میزان مصرف ژل موضعی به ۶۰ درصد و روش تزریقی به ۴۰ درصد رسید ولی سیر صعودی نشان داد(۲۱-۲۳). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ توسط Gooren صورت گرفت، میزان رضایتمندی در اروپا، آفریقا و آمریکا بررسی شد که به صورت کلی نشان داد به روش‌هایی که دوام بیش‌تری دارند و نیاز به مراجعه کم‌تری دارند، تمایل بیش‌تری نشان داده می‌شود، به‌طوری که در روش‌های تزریقی که هر سه ماه یک بار نیاز به تزریق وجود دارد، ۷۴ درصد رضایتمندی وجود داشت(۲۴). در روش استفاده از ژل، میزان رضایتمندی ۵۲ درصد و در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

روش پچ میزان رضایتمندی ۲۶ درصد بود، البته سهم هر یک از این روش‌ها در کشورهای مختلف ذکر نشده بود. درحال حاضر، محصولات موضعی در دسترس، از لحاظ روش استفاده و میزان دوز مصرفی متفاوت و به صورت کلی هزینه‌بر هستند. در دسترس قرار گرفتن انواع متفاوت اشکال دارویی ممکن است منجر به کاهش هزینه و بهبود قیمت گردد(۲۵). در این مقاله، مزایا و معایب انواع تستوسترون تراپوستی که در حال حاضر در دسترس هستند و هم‌چنین توصیه‌های درمانی و دوز مشخص برای افراد هیپوگونادیسم بحث خواهد شد.

استراتژی جستجو و معیارهای انتخاب مقالات

جهت نوشتن این مقاله مروری از داده‌های اطلاعاتی PubMed، *Reaxys*، Scopus، Google scholar و Science direct استفاده شد. در این جستجو، مقالاتی که متن کامل آن ها در دسترس بود و به زبان انگلیسی منتشر شده بود از سال ۲۰۰۰ به بعد انتخاب شدند. جهت جستجو از واژه‌های "*hypogonadism*" و "*transdermal testosterone*" در ترکیب با "*treatment*"، "*Transdermal Patches*"، "*Gels Transdermal*" و "*Topical Testosterone*" استفاده شد. هم چنین به صورت دستی، فهرست رفرنس‌های مقالات انتخاب شده برای پیدا کردن مقالات مرتبط نیز بررسی گردید. این جستجو عمدتاً بر روی مقالات پژوهشی و اصیل متمرکز بود، اما مقالات مروری و متاآنالیزهایی را که در ۵ سال گذشته منتشر شده بودند و هم‌چنین مقالات مهم قدیمی‌تر نیز استفاده شدند.

مزایا و معایب روش تراپوستی تستوسترون در مقایسه با سایر روش‌ها

مزایا و معایب روش تراپوستی تستوسترون در جدول شماره ۱ به صورت خلاصه آورده شده است. یکی از مزیت‌های روش تراپوستی تستوسترون نسبت به روش‌های خوراکی، تغییرات اندک سطح سرمی تستوسترون در روش تراپوستی است. علاوه بر این، در روش تراپوستی، میزان عوارض جانبی و قطع مصرف دارو نیز کم تر بوده است(۲۶، ۲۷). با این حال، نشان داده شده است که طی یک روز، سطح سرمی تستوسترون در مردان مسن بعد از استفاده از تستوسترون به صورت ژل دارای تغییراتی است(۲۸). تغییرات سطح سرمی تستوسترون ممکن است به‌طور مستقل از فارماکوکینتیک وابسته به زمان در فرد رخ دهد. این نوسانات می‌تواند به علت میزان جریان خون در ناحیه مورد نظر، ناشی از ورزش و دمای پوست باشد. بررسی‌ها در این زمینه نشان می‌دهند که تحویل تراپوستی تستوسترون به صورت ژل، یک روش جایگزین برای آندروژن در بیماران است و غلظت فیزیولوژیکی تستوسترون و متابولیت‌های آن را در مردان جوان سالم تقلید می‌کنند که با سایر روش‌های درمانی قابل دستیابی نیست(۲۹). علاوه بر این، تجویز تراپوستی تستوسترون باعث می‌گردد نیازی به عبور از سد کبدی و متابولیزه شدن در آن نباشد و هم‌چنین اثر کم‌تری بر پروتئین‌های ترشحی کبدی مانند لیپوپروتئین‌ها دارد. تحویل پیوسته و آرام تستوسترون در روش تراپوستی سبب می‌گردد که عوارض جانبی ناشی از نوسانات غلظت تستوسترون که معمولاً با تزریق یا از طریق خوراکی صورت می‌گیرد، مشاهده نگردد. تجویز تستوسترون به صورت تزریقی یا خوراکی منجر به اثرات نامطلوبی مانند درد، نوسانات خلقی، اریتروسیتوز، تغییرات هموگلوبین و هماتوکریت می‌گردد که در روش تراپوستی این عوارض جانبی مشاهده نمی‌شوند. البته در تمامی روش‌های مطالعه شده، تغییرات خاصی در آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) مشاهده نشد(۳۰). هم‌چنین گزارش شده است که تزریق تستوسترون در مقایسه با استفاده از ژل، با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، بستری شدن و مرگ و میر همراه بوده است(۳۱).

داده‌های اولیه هم‌چنین نشان می‌دهند که در روش تراپوستی به‌صورت ژل، سرکوب اسپرماتوژنز در مقایسه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

جدول شماره ۱: مزایا و معایب روش تراپوستی تستوسترون در هیپوگنادیسم (۲۵)

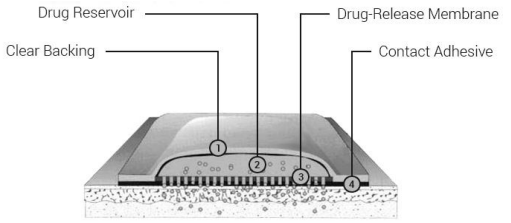
مزایا	معایب
۱- سهولت استفاده	۱-امکان انتقال از طرق پوست در استفاده از ژل و لوسیون در تماس نزدیک پوستی
۲- دسترسی به سطح وسیع پوستی	۲-تحریک موضعی محل استفاده به طور عمده در استفاده از پچ در مقایسه با ژل
۳- ارائه تستوسترون به سیستم گردش خون به صورت ثابت و پایدارتر	۳-افزایش DHT به دلیل غلظت بالای ۵-آلفا ردوکتاز در پوست
۴- ایجاد پایداری بالاتر و تغییرات کم تر در کبد به دلیل عدم عبور از سد کبدی	۴-تغییرات جذبی متفاوت در هر فرد با توجه به نوع پوست و فعالیت بدنی
۵- تقلید ترشح فیزیولوژیک تستوسترون	۵-گران و هزینه‌بر

با روش تزریقی کم‌تر است(۳۲)، اما این یافته‌ها باید در مطالعات بیش‌تری تأیید شوند. تحریک پوست یک عارضه جانبی شایع با تمام داروهای پوستی است، اما این عارضه جانبی در روش استفاده از پچ تستوسترون بسیار واضح‌تر است. علاوه بر این، اگرچه هزینه داروهای تراپوستی به طور کلی بالاتر از داروهای تزریقی کوتاه مدت است، اما روش تراپوستی به علت پذیرش بیمار و آسان بودن برای بسیاری از مردان هیپوگنادیسم در اولویت می‌باشد(۲۵). البته این بدان معنی نیست که تمامی روش‌های تراپوستی در اولویت باشند، بلکه بعضی از روش‌ها برتری دارند که در ادامه انواع روش‌های تراپوستی بحث خواهند شد.

روش تراپوستی با استفاده از پچ پوستی

برای اولین بار، روش‌های تراپوستی به صورت پچ‌های اسکروتال (Scrotal patches) وارد بازار شدند. پچ‌های نازک، انعطاف‌پذیر و چسبنده اسکروتال شامل غشاهای پلیمری آغشته به تستوسترون بودند. هنگامی‌که در ناحیه پوست اسکروتال استفاده می‌شوند، سطح تستوسترون را در محدوده طبیعی نرمال حفظ می‌کنند. بالاترین سطح تستوسترون در ۲-۴ ساعت پس از استفاده از پچ اسکروتال است و ۲۴ ساعت بعد از استفاده از آن سطح تستوسترون در محدوده نرمال مردان بالغ باقی می‌ماند. استفاده از پچ اسکروتال نیاز به حذف موهای اسکروتال دارد. مردان هیپوگنادیسم با اسکروتوم‌های کوچک اجازه استفاده از پچ‌های بزرگ ندارند(۳۴،۳۳). یکی از مشکلات در این زمینه، وجود فعالیت بالای پنج آلفا ردوکتاز پوست در ناحیه اسکروتوم می‌باشد که منجر به افزایش سطح سرمی دی هیدرو تستوسترون (Dihydrotestosterone -DHT) می‌گردد(۳۵). اگرچه سطح سرمی DHT با میزان DHT و تستوسترون داخل پروستات ارتباطی ندارد، در پیگیری‌های طولانی مدت ۱۰ ساله، افزایش بروز سرطان پروستات مشاهده نشد و نشان داده شد که این روش درمانی ایمن می‌باشد. با این وجود، به نظر برخی از پزشکان و سازمان‌های نظارتی، با توجه به سطح بالای DHT، نگرانی‌هایی در این زمینه وجود دارد(۳۷،۳۶) اخیراً، پچ‌های اسکروتال عمدتاً به علت قدرت چسبندگی پایین به ندرت توسط بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند. پچ‌های غیر اسکروتال (Androderm) منجر به تحویل ۲ الی ۴ میلی‌گرم تستوسترون می‌شوند. دوز ابتدایی معمولاً یک پچ ۴ میلی‌گرمی است که روزانه قبل از زمان خواب استفاده می‌شود. تستوسترون به طور مداوم برای ۲۴ ساعت از پچ آزاد شده و وارد پوست می‌شودکه حداکثر غلظت آن درمحدوده ۴-۱۲ ساعت بعد از استفاده می‌باشد. پس از حذف پچ پوستی، تستوسترون سرم با نیمه عمر ۷۰ دقیقه کاهش می‌یابد(۳۸،۲۹). پس از دو هفته استفاده از پچ‌های پوستی، دوز مصرفی باید براساس سطح تستوسترون صبحگاهی تنظیم شود. در صورتی که سطح تستوسترون بیش‌تر از مقادیر مرجع باشد، نیاز به کاهش تا ۲ میلی‌گرم در روز می‌باشد و در صورتی که سطح تستوسترون کم‌تر از مقادیرمرجع باشد، نیاز به افزایش تا ۶ میلی‌گرم در روز می‌باشد. پچ‌های پوستی تستوسترون را می‌توان به پوست سالم و تمیز در پشت، شکم، ران و یا بالای بازو اعمال کرد و معمولاً از پوست اسکروتال استفاده نمی‌شود. محل‌های استعمال دارو باید عوض شوند و استفاده از یک محل به مدت ۷ روز اجتناب شود. هر پچ پوستی شامل یک مخزن دارو و یک سیستم تحویل داروی چندلایه‌ای می‌باشد(تصویر شماره۱).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]



تصویر شماره ۱: پچ‌های پوستی حاوی یک لایه شفاف که محفظه ذخیره دارو را در برمی‌گیرد، محفظه دارو که حاوی داروی مورد نظر است، لایه آزادکننده دارو که داروی مورد نظر از طریق این لایه به لایه اپیدرم پوست آزاد می‌شود و در نهایت یک لایه چسبنده که به راحتی به پوست متصل می‌شوند(۴۲).

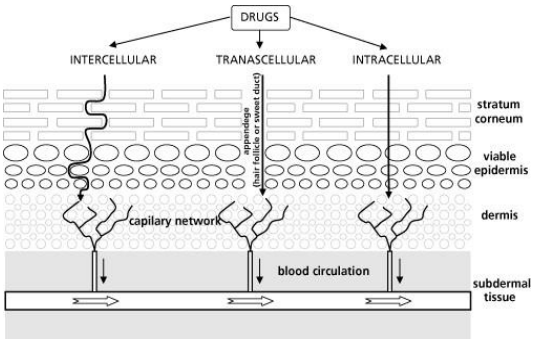
به منظور انتقال مقدار موردنیاز تستوسترون از طریق پوست، این سیستم‌ها با تقویت کننده‌ای مجهز هستند که ممکن است منجر به درماتیت تماسی آلرژیک در پوست شوند. سوزش پوستی آلرژیک خفیف در دو سوم بیماران گزارش شده است، به طوری که تا ۱۰ الی ۱۵ درصد از بیماران این درمان را ادامه ندادند. کورتیکواستروئیدهای موضعی جهت کاهش قطع درمان پچ‌های پوستی توصیه می‌شود. واکنش‌های جدی پوست خیلی نادر است، اما نکروز موضعی پوستی گزارش شده است. توصیه می‌شود قبل از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، پچ پوستی برداشته شود، به دلیل این که پچ پوستی حاوی آلومینیوم است و ممکن است باعث سوختگی پوست گردد(۴۱-۳۹). یکی دیگر از انواع پچ‌ها، پچ‌های پوستی ماتریکسی غیراسکروتال بزرگ بدون حضور تقویت کننده (Testoderm TTS) می‌باشند. اگرچه این نوع پچ باعث تحریک کم‌تر پوست نسبت به پچ‌های ذخیره‌ای می‌شد، اما به دلیل عدم چسبندگی به پوست منجر به قطع تولید این نوع پچ گردید. به منظور اطمینان از حداکثر کارایی پچ‌ها، توصیه‌هایی از قبیل اجتناب از تماس با آب برای حداقل ۳ ساعت پس از استفاده، صورت می‌گیرد. عرق کردن بیش از حد یا فعالیت بدنی ممکن است منجر به عدم چسبندگی پچ به پوست شود. اگر پچ از پوست جدا شود، توصیه می‌شود که با مالش انگشت در اطراف لبه‌ها دوباره به پوست چسبانده شود. در صورتی که پچ به‌طور کامل جدا شود و اگر این اتفاق قبل از ظهر صورت گیرد، توصیه می‌شود که از یک پچ جدید استفاده گردد و در صورتی که عصر این اتفاق بیافتد، نیاز به استفاده مجدد از پچ جدید نیست(۲۵).

روش تراپوستی با استفاده از ژل پوستی

ژل‌های تراپوستی به طور فزاینده‌ای در حال رایج شدن هستند و از داروهای تزریقی که در دهه گذشته به عنوان شایع‌ترین داروی جایگزینی تستوسترون در ایالات متحده و انگلیس بود، پیشی گرفته‌اند(۲۱). ژل تستوسترون به صورت مستقیم بر روی پوست استعمال می‌شود و نیازی به پچ یا غشاء خاصی نمی‌باشد و سوزش پوستی کم‌تری نسبت به پچ‌های تراپوستی دارند. ژل تستوسترون به عنوان بسته‌های تک دوز و یا پمپ‌های چند دوزی در دسترس می‌باشند. برخی از شرکت‌ها هر دو گزینه را ارائه می‌دهند (جدول شماره ۲). اکثر فرآورده‌های ژل تستوسترون به صورت ژل هیدروالکلی آماده می‌شوند، در حالی که بعضی از تولیدکنندگان از تقویت‌کننده‌هایی نیز در لوسیون‌ها استفاده می‌کنند. ژل تستوسترون پس از استعمال پوستی، با گذشت زمان به لایه شاخی جذب می‌شود، و به عنوان یک مخزن دارو عمل می‌کند. تستوسترون به آرامی در عرض چند ساعت به سیستم گردش خون آزاد می‌شود و سطح سرمی هورمون را به حالت پایدار می‌رساند(۴۳). آزادسازی تستوسترون از مخزن دارو به مدت ۲۴ ساعت ادامه دارد. جالب این که، تنها حدود ۱۰ درصد از آن جذب سیستم گردش خون می‌شود. ژل به یک ناحیه بزرگ پوست، معمولاً بر روی بازوها و شانه‌ها اعمال می‌شود و سطح استفاده می‌تواند بر جذب تستوسترون تأثیر بگذارد. به این صورت که هر چه سطح بزرگ‌تری از پوست درگیر شود، میزان جذب تستوسترون بیش‌تر می‌گردد(۴۴). بررسی‌های طولانی مدت نشان داده‌اند، هنگامی که از ژل تستوسترون استفاده می‌شود، سطح سرمی تستوسترون پایدار و نسبتاً ثابت است که منجر به بهبود قابل توجهی در پارامترهای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

جنسی و بدنی از قبیل استخوان‌سازی می‌شود و هم چنین توده بافت چربی را کاهش می‌دهد. در استخوان سازی، فعالیت استئوبلاست‌ها (Osteoblast) که ساخت استخوان را به عهده دارند را افزایش داده و فعالیت استئوکلاست‌ها (Osteoclast) که فعالیت تخریبی دارند را کاهش می‌دهد(۴۷،۲۷-۴۵). چندین نوع از ژل تستوسترون در بازار موجود است(۴۸،۲۰،۱۹). ژل‌های موجود در بازار از لحاظ غلظت تستوسترون متفاوت هستند و معمولاً یک بار در روز استفاده می‌شوند. پروفایل فارماکوکینتیک آن‌ها نیز مشابه است: آندروژل ۱ درصد، تستوژل ۱ درصد، تستیم ۱ درصد، آکسیرون ۲ درصد، فورتستاژل ۲ درصد، توتسترا‌ن ۲درصد و آندروژل۱/۶۲ درصد(۴۵-۴۲،۱۹). بررسی بر روی این داروهای تراپوستی نشان می‌دهد که تنظیم سطح سرمی تستوسترون وکاهش علائم کمبود آندروژن با درمان در مدت طولانی امکان‌پذیر است(۴۵) و اخیراً به‌عنوان یک روش قابل قبول برای جایگزینی تستوسترون توسط بیماران در نظرگرفته شده است(۲۳). حداکثر غلظت تستوسترون پس از استعمال دارو متغیر است و به عوامل مختلفی وابسته می‌باشد، اما معمولاً در عرض ۵-۲ ساعت پس از استفاده از دارو به اوج غلظت خود می‌رسد و برای ۲۴ ساعت در آن سطح پایدار باقی می‌ماند. تفاوت ساختاری پوست می‌تواند یکی از دلایل این تغییرات قابل توجه باشد. این تفاوت‌ها، محققان را با چالش‌هایی از جمله پیش‌بینی اثربخشی و میزان جذب دارو، تعیین دوز مناسب وهم‌چنین زمان مناسب برای اندازه‌گیری سطح سرمی تستوسترون مواجه می‌کند(۴۹،۲۸). تغییرات سطح تستوسترون در بین بیماران وابسته به ورزش، دمای پوست و هم‌چنین آلودگی نمونه خون می‌باشد. دو عامل اول از طریق تغییر میزان جریان خون پوستی اثر خود را اعمال می‌کنند. هنگامی‌که در محل استفاده از ژل، نمونه‌گیری صورت گیرد، احتمال آلودگی نمونه خون وجود دارد و منجر به افزایش ناگهانی سطح تستوسترون می‌شود. جهت جلوگیری از آلوده شدن نمونه خون، نمونه‌برداری پس از استفاده از ژل تستوسترون باید از محل‌های استعمال دارو دور باشد(۵۰). محل‌های مختلف پوست جهت استعمال دارو به علت متفاوت بودن ساختار پوست، موفقیت متفاوتی داشته‌اند. میزان جذب پوستی دارو به قطر و تعداد لایه سلولی هر ناحیه از پوست بستگی دارد، به گونه‌ای که هر چه پوست نازک‌تر باشد، جذب پوستی سریع‌تر و راحت تر صورت می‌گیرد (تصویرشماره۲)(۵۱).



تصویرشماره ۲: جذب پوستی (۵۱). دارو قبل از رسیدن به رگ‌های خونی، از اپیدرم و درم عبور می‌کند. بنابراین هر چه تعداد لایه‌های پوستی کم تر باشد، جذب پوستی سریع تر و بهتر صورت می‌گیرد.

جدول شماره ۲: ویژگی‌های برخی از ژل‌های تستوسترون (بر اساس شرکت سازنده) (۲۵)

نام بر اساس شرکت سازنده	بسته بندی	دوز دارو	زمان تست	محل	محل‌های منع استفاده	شست‌وشو
آندروژل (Androgel) ۱ درصد (AbbVieInc.)	۲۵ یا ۵۰ میلی گرم، پامپ مولتی دوز (در موارد احتیاط ۱۲/۵ میلی گرم)	۵۰-۷۵-۱۰۰ میلی گرم یک بار روزانه	نامشخص	شانه‌ها، بالای بازو و ناحیه شکم	بقیه قسمت‌ها مانند ناحیه تناسلی، زیر بغل، زانو، پشت و سینه	۵ ساعت بعد
تستوژل (Testogel) ۱ درصد (BesinsHealthcare)						
آندروژل ۱/۶۲ درصد (AbbVie Inc.)	۲۰/۲۵ یا ۴۰/۵ میلی گرم پامپ مولتی دوز (در موارد احتیاط ۲۰/۲۵ میلی گرم)	۴۰/۵ میلی گرم (۲۰/۲۵-۸۱) یکبار روزانه	اندازه گیری صبحگاهی قبل از شروع و تقریباً ۱۴ تا ۲۸ روز پس ازشروع درصبحگاه	شانه‌ها، بالای بازو دوطرفه	بقیه قسمت‌ها مانند ناحیه تناسلی، زیر بغل، زانو، شکم، پشت وسینه	۲ ساعت بعد
اکسیرون (Axiron) ۲ درصد (Eli Lillyand Co.)	پامپ مولتی دوز (در موارد احتیاط ۳۰ میلی گرم)	۶۰ میلی گرم (۳۰-۱۲۰) یکبار روزانه	۲ الی ۸ ساعت پس از استفاده و حداقل پس از ۱۴ روز استفاده مداوم	زیر بغل دوطرفه	بقیه قسمت‌های بدن	۲ ساعت بعد
فورتستا (Fortesta) ۲٪ (Endo Pharmaceuticals Inc.)/ توستران (Tostran) ۲ درصد (ProStrakan)	پامپ مولتی دوز (در موارد احتیاط ۱۰ میلی گرم)	۴۰ میلی گرم (۱۰-۷۰) یکبار روزانه	۲ ساعت پس از استفاده و ۱۴ و ۳۵ روز پس از شروع	جلو و داخل ران به‌صورت دوطرفه	ناحیه تناسلی و بقیه قسمت‌های بدن	۲ ساعت بعد
تستیم (Testim) ۱ درصد (Auxilium Pharmaceuticals Inc)	۵۰ میلی گرم در لوله با امولیت	۵۰-۱۰۰ میلی گرم یکبار روزانه	اندازه گیری صبحگاهی قبل از شروع و ۱۴ روز پس از شروع	شانه‌ها، بالای بازو	شکم، اسکروتوم و پنیس	۲ ساعت بعد
وجلکسو (Vogelxo) (Upsher-Smith Laboratories, Inc.)	۵۰ میلی گرم در لوله، پامپ مولتی دوز (در موارد احتیاط ۱۲/۵ میلی گرم)	۵۰-۱۰۰ میلی گرم یکبار روزانه	اندازه گیری صبحگاهی قبل از شروع و ۱۴ روز پس از شروع	شانه‌ها، بالای بازو	شکم، ناحیه تناسلی	۲ ساعت بعد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

پوست ناحیه اسکروتال به دلیل این که نازک و بسیار عروقی است، جذب بهتر و پایدار تستوسترون را سبب می‌شود که این ناحیه یکی از اهداف اولیه در استفاده از پچ‌های پوستی بوده است. ناحیه اسکروتال به دلیل این که ناحیه تقریباً کوچکی را شامل می‌شود، برای استفاده از ژل مورد استقبال قرار نگرفت. ناحیه زیر بغل (Axillary) جذب را افزایش و باعث تغییرات اندک پوستی می‌شود. استفاده از تستوسترون موضعی ۲ درصد در ناحیه زیر بغل، یک درمان مؤثر و ایمن در مردان هیپوگونادیسمی بود که پاسخ مناسبی به سایر داروهای تراپوستی نداده بودند. علاوه بر این، روش نام برده برای مردان چاق مبتلا به هیپوگونادیسم نیز یک درمان موثر بود(۵۲). با این حال، علی‌رغم آن که پوست در این ناحیه حساس است، بیش‌تر تغییرات پوستی شدید نبوده و منجر به قطع درمان نشدند(۵۳). اگرچه کارآمدی استفاده از ژل تستوسترون ۱/۶۲ درصد بر روی پوست شکم نسبت به استفاده از این دارو در قسمت بالایی بازو و شانه کم‌تر بوده است، اما استفاده از هر کدام از این نواحی باعث نرمال شدن سطح تستوسترون می‌گردد(۵۴). انتخاب محل استعمال دارو برای اکثر بیماران دشواری آن‌چنانی ندارد. در افرادی که با انتخاب یک محل سطح تستوسترون به محدوده نرمال نمی‌رسد، می‌توانند محل استعمال دارو را عوض کنند. برخی از ژل‌ها مانند لوسیون‌ها مانع از خشک شدن پوست شده و سبب جذب بهتر تستوسترون می‌شوند. داده‌ها نشان می‌دهند که لوسیون‌ها قابلیت دسترسی بهتر دارند و غلظت سرمی را بالاتر می‌برند. هم‌چنین مشخص شده است که بعضی از داروها مانند تستیم (Testim) کارایی بیش‌تری نسبت به آندروژل دارند و سطح تستوسترون را بالاتر می‌برند(۵۵). فرمولاسیون متفاوت ژل‌ها و پروفایل فارماکوکینتیک آن‌ها، دلیل ارجح بودن بعضی از آن‌ها است. بنابراین، توصیه می‌شود دستورالعمل‌های خاصی که در مورد محل استعمال و دوز دارو ارائه شده است، اجرا گردد(۱۳).

خطر انتقال ژل از طریق تماس پوستی نزدیک به افراد دیگر امکان پذیر است. این مساله در خانم‌ها و کودکان که میزان تستوسترون آن‌ها پایین است، بسیار حائز اهمیت می‌باشد. برای جلوگیری از این خطر، دست‌ها باید پس از استفاده از ژل با آب و صابون شسته شوند. محل استعمال ژل پس از چند دقیقه خشک گردد و باید تمام وقت با لباس پوشانده شود. درصورتی که تماس پوستی نزدیک اتفاق افتد، باید محل تماس به طور کامل با آب و صابون شست و شو داده شود(۵۶). دوش گرفتن در مدت کوتاهی پس از استفاده از ژل (نیم ساعت) می‌تواند منجر به سطح پایین تستوسترون سرم در بیماران گردد و باید اجتناب شود. بنابراین، از دوش گرفتن جهت جلوگیری از انتقال در تماس نزدیک پوستی نمی‌توان استفاده کرد و راهکار مناسبی نمی‌باشد(۵۷). توصیه‌های شرکت سازنده ژل تستوتسترون جهت دوش گرفتن پس از استفاده از ژل، ۲ تا ۵ ساعت با توجه به نوع داروهای مختلف است (جدول شماره ۲). لازم به ذکر است که دوش گرفتن در محدوده زمانی مذکور منجر به کاهش ۳۰ درصد کارایی دارو می‌شود، با این وجود، سطح سرمی تستوسترون در محدوده نرمال باقی می‌ماند. با وجود توصیه‌های لازم، انتقال پوست به پوست منجر به ایجاد مشکلاتی از قبیل حالات مردانه درکودکان پیش دبستانی گردیده است(۶۱- ۵۸). بنابراین، پزشکانی که ژل‌های تراپوستی تستوسترون را تجویز می‌کنند، باید در مورد خطر انتقال و اقدامات لازم برای جلوگیری از انتقال و هم چنین سایر موارد احتمالی ناهنجاری تستوسترون را با بیماران در میان بگذارند(۲۵). ژل‌های تراپوستی بر روی یک منطقه بسیار بزرگی از پوست استعمال می‌شوند و به دلیل غلظت بالای آنزیم آلفا ردوکتاز در پوست، باعث افزایش غلظت DHT به صورت سیستمیک می‌گردد. از آن جایی که DHT آندروژن اصلی پروستات است، افزایش غلظت آن می‌تواند منجر به تحریک پروستات شود. اگرچه نسبت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

DHT به تستوسترون سرم بعد از استعمال تستوسترون به صورت تراپوستی افزایش می‌یابد، اما مطالعه‌ای که نشان دهنده ارتباط بین سطوح بالاتر DHT و اثرات نامطلوب هیپرپلازی پروستات یا سرطان پروستات باشد وجود ندارد(۳۸). البته در مطالعات اولیه نشان داده شده است افزایش DHT با خطر بالایی از اختلالات قلبی عروقی مرتبط است، اما باید در مطالعات کوهورت در مقیاس وسیع تایید شود(۶۲). در حال حاضر یکی دیگر از مشکلات مهم ژل‌های تستوسترون هزینه آن ها است. تستوسترون ترکیبی می‌تواند یکی ازگزینه‌ها باشد، اما از آن‌جایی که هیچ استاندارد کنترل کیفیت برای داروهای ترکیبی وجود ندارد، لذا توصیه نمی‌شوند. مطالعات اخیر در کانادا نشان داد که تغییرات زیادی در سطح تستوسترون در استفاده از این نوع داروها مشاهده می‌شود و استراتژی‌های استانداردسازی پیشنهاد شده است(۶۳، ۶۴). امید است که با افزایش دسترسی به ژل‌های عمومی تستوسترون در آینده نزدیک هزینه‌ها کاهش یابند(۲۵). پس از این که در مورد تمامی استراتژی‌های موجود با بیمار صحبت شد، تصمیم‌گیری در مورد مناسب‌ترین استراتژی درمان باید بر اساس مشخصات فردی بیمار و سلیقه شخصی او صورت گیرد. بسیار حائز اهمیت است که بیمار با درمان انتخاب شده راحت باشد، زیرا یکی از چالش‌های عمده در درمان طولانی مدت راحت و قابل پذیرش بودن برای بیمار است(۶۵). تحویل تستوسترون به صورت تراپوستی با استفاده از ژل یا لوسیون بر روی پوست، روش ترجیحی بسیاری از بیماران است. این روش نیازی به ایمپلنت یا تزریق تهاجمی ندارد و امکان استفاده در محیط خانه وجود دارد و نیاز به مراجعه به کلینیک نیست. سوزش پوست مشکل رایج در استفاده از ژل نیست و تثبیت دوز به راحتی صورت می‌گیرد. موضوع اصلی در زمینه استفاده ازتستوسترون به صورت تراپوستی جهت جایگزینی هورمونی، امکان انتقال پوست به پوست پس از تماس پوستی نزدیک است. این امر می‌تواند تا حد زیادی از طریق دوش گرفتن و پوشیدن لباس‌های محافظ از تماس پوستی جلوگیری کند. انتخاب شیوه درمان جایگزین برای تستوسترون، به اولویت و راحت بودن بیمار و این که با سایر داروها منع مصرف نداشته باشد، وابسته است. در مردان مسن که بیماری‌های دیگر نیز دارند، بهتر است محتاطانه عمل شود و شروع درمان با دوزهای پایین تستوسترون تراپوستی صورت گیرد. اگر عوارض جانبی ایجاد شود، استفاده از ژل‌ها یا لوسیون‌ها می‌تواند متوقف شود و تستوسترون بیمار در عرض چند روز به مقادیر قبلی باز گردانده شود. با ظهورگزینه‌های دیگر جهت استفاده از تستوسترون به صورت تراپوستی، امید است هزینه‌ها کاهش یابد و سیستم تحویل تستوسترون برای مردان هیپوگنادیسم مقرون به صرفه‌تر گردد.

References

1. Hayes FJ, Seminara SB, DeCruz S, Boepple PA, Crowley Jr WF. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(9): 3027-3035.
2. Ohl DA, Quallich SA. Clinical hypogonadism and androgen replacement therapy: an overview. Urol Nurs 2006; 26(4): 253-259.
3. Rodriguez-Tolrà J, Torremadé J, Di Gregorio S, Del Rio L, Franco E. Effects of testosterone treatment on bone mineral density in men with testosterone deficiency syndrome. Andrology 2013; 1(4): 570-575.
4. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. J Clin Invest 2000; 106(12): 1553-1560.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

5. Khosla S, Melton III LJ, Atkinson EJ, O'fallon W, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(7): 2266-2274.
6. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(6): 2011-2016.
7. Ferlin A, Selice R, Carraro U, Foresta C. Testicular function and bone metabolism—beyond testosterone. Nat Rev Endocrinol 2013; 9(9): 548-554.
8. Sinnesael M, Claessens F, Boonen S, Vanderschueren D. Novel insights in the regulation and mechanism of androgen action on bone. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013; 20(3): 240-244.
9. Vermeulen A, Kaufman J, Goemaere S, Van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. Aging Male 2002; 5(2): 98-102.
10. Basaria S. Male hypogonadism. Lancet 2014; 383(9924): 1250-1263.
11. Giri A, Bhunia T, Pal A, Goswami L, Bandyopadhyay A. In-situ synthesis of polyacrylate grafted carboxymethyl guargum–carbon nanotube membranes for potential application in controlled drug delivery. Eur Polym J 2016; 74: 13-25.
12. Kumar R, Philip A. Modified transdermal technologies: Breaking the barriers of drug permeation via the skin. Trop J Pharm Res 2007; 6(1): 633-644.
13. Saeedi M, Kosaryan M, Fekri K, Adabi M, Mahdavi MR. A randomized, double-blind, controlled trial of testosterone gel treatment versus vehicle control on the facial hair of young men with beta-thalassemia major. J Dermatolog Treat 2007; 18(5): 271-274.
14. Saeedi M, Morteza-Semnani K. Penetration-enhancing effect of the essential oil and methanolic extract of Eryngium bungei on percutaneous absorption of piroxicam through rat skin. J Essent Oil Bear Pl 2009; 12(6): 728-741.
15. Saeedi M, Morteza-Semnani K. Effect of the essential oil of Eryngium caeruleum on percutaneous absorption of piroxicam through rat skin. J Essent Oil Bear Pl 2008; 11(5): 485-495.
16. Akbari J, Saeedi M, Farzin D, Morteza-Semnani K, Esmaili Z. Transdermal absorption enhancing effect of the essential oil of Rosmarinus officinalis on percutaneous absorption of Na diclofenac from topical gel. Pharm Biol 2015; 53(10): 1442-1447.
17. Kelidari H, Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, Gill P, Valizadeh H, et al. Formulation optimization and in vitro skin penetration of spironolactone loaded solid lipid nanoparticles. Colloids Surf B Biointerfaces 2015; 128: 473-479.
18. Akbari J, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Rostamkalaei SS, Asadi M, Asare-Addo K, et al. The design of naproxen solid lipid nanoparticles to target skin layers. Colloids Surf B Biointerfaces 2016; 145: 626-633.
19. Abadilla KA, Dobs AS. Topical testosterone supplementation for the treatment of male hypogonadism. Drugs 2012; 72(12): 1591-1603.
20. Ullah MI, Riche DM, Koch CA. Transdermal testosterone replacement therapy in men. Drug Des Devel Ther 2014; 8: 101-112.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

21. Layton JB, Li D, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Jick SS, et al. Testosterone lab testing and initiation in the United Kingdom and the United States, 2000 to 2011. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(3): 835-842.
22. Handelsman DJ. Global trends in testosterone prescribing, 2000–2011: expanding the spectrum of prescription drug misuse. Med J Aust 2013; 199(8): 548-551.
23. Szeinbach SL, Seoane-Vazquez E, Summers KH. Development of a men's Preference for Testosterone Replacement Therapy (P-TRT) instrument. Patient Prefer Adherence 2012; 6: 631-641
24. Gooren L. Diagnosing hypogonadism and treating decisions in different parts of the world: shifts in patterns between 2006 and 2015. Aging Male 2016; 19(1): 46-53.
25. Čeponis J, Yadav P, Swerdloff RS, Wang C. Testosterone Therapy: Transdermal Androgens. In: Testosterone. Hohl A. (eds). New York City: Springer; 2017.
26. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(10): 3469-3478.
27. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(12): 4500-4510.
28. Swerdloff RS, Pak Y, Wang C, Liu PY, Bhasin S, Gill TM, et al. Serum testosterone (T) level variability in T gel-treated older hypogonadal men: treatment monitoring implications. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(9): 3280-3287.
29. Meikle AW, Mazer NA, Moellmer JF, Stringham JD, Tolman KG, Sanders SW, et al. Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74(3): 623-628.
30. Pastuszak AW, Gomez LP, Scovell JM, Khera M, Lamb DJ, Lipshultz LI. Comparison of the Effects of Testosterone Gels, Injections, and Pellets on Serum Hormones, Erythrocytosis, Lipids, and Prostate-Specific Antigen. Sex Med 2015; 3(3): 165-173.
31. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Jick SS, Brookhart MA. Comparative safety of testosterone dosage forms. JAMA Intern Med 2015; 175(7): 1187-1196.
32. George M, Yulia T, Svetlana K. Influence of testosterone gel treatment on spermatogenesis in men with hypogonadism. Gynecol Endocrinol 2014; 30(sup1): 22-24.
33. Cunningham GR, Cordero E, Thornby JI. Testosterone replacement with transdermal therapeutic systems: physiological serum testosterone and elevated dihydrotestosterone levels. JAMA 1989; 261(17): 2525-2530.
34. Bals-Pratsch M, Yoon Y-D, Knuth U, Nieschlag E. Transdermal testosterone substitution therapy for male hypogonadism. Lancet 1986; 328(8513): 943-946.
35. Wilson JD, Walker JD. The conversion of testosterone to 5α-androstan-17β-ol-3-one (dihydrotestosterone) by skin slices of man. J Clin Invest 1969; 48(2): 371-379.
36. Behre HM, Von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

testosterone over 7–10 years. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50(5):629-635.

37. Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, Marck BT, Wright JL, Wu J, et al. Dihydrotestosterone administration does not increase intraprostatic androgen concentrations or alter prostate androgen action in healthy men: a randomized-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(2): 430-437.
38. Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Sanders SW, Rajaram L, Mazer NA. Pharmacokinetics and metabolism of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men: influence of application site--a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(5): 1832-1840.
39. Jordan WP. Allergy and topical irritation associated with transdermal testosterone administration: a comparison of scrotal and nonscrotal transdermal systems. Am J Contact Dermat 1997; 8(2): 108-113.
40. Jordan WP, Atkinson LE, Lai C. Comparison of the skin irritation potential of two testosterone transdermal systems: an investigational system and a marketed product. Clin Ther 1998; 20(1): 80-87.
41. Orme C, Imaeda S. Images in clinical medicine. Eschar formation from testosterone patch. N Engl J Med 2012; 366(18): e28.
42. Zhan X, Mao Z, Chen S, Chen S, Wang L. Formulation and evaluation of transdermal drug-delivery system of isosorbide dinitrate. Braz J Pharm Sci 2015; 51(2): 373-382.
43. de Lignieres B. Transdermal dihydrotestosterone treatment of'andropause'. Ann Med 1993; 25(3): 235-241.
44. Wang C, Berman N, Longstreth J, Chuapoco B, Hull L, Steiner B, et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(3): 964-969.
45. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(5): 2085-2098.
46. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54(6): 739-750.
47. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(8): 2839-2853.
48. Findlay JC, Place VA, Snyder PJ. Transdermal delivery of testosterone. The J Clin Endocrinol Metab 1987; 64(2): 266-268.
49. Kaufman JM, Miller MG, Garwin JL, Fitzpatrick S, McWhirter C, Brennan JJ. Efficacy and safety study of 1.62% testosterone gel for the treatment of hypogonadal men. J Sex Med 2011; 8(7): 2079-2089.
50. Muram D, Ni X. Utility of a single serum testosterone measurement to determine response to topical testosterone replacement in hypogonadal men. Curr Med Res Opin 2016; 32(2): 263-269.
51. Madani SY, Mandel A, Seifalian AM. A concise review of carbon nanotube's toxicology. Nano Rev 2013; 4(1): 21521.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

52. Burns PR, Kim ED, Ruff DD, Seftel AD. The effect of testosterone topical solution in hypogonadal men with suboptimal response to a topical testosterone gel. Am J Mens Health 2018; 12(3): 524-530.
53. Muram D, Melby T, Alles Kingshill E. Skin reactions in a phase 3 study of a testosterone topical solution applied to the axilla in hypogonadal men. Curr Med Res Opin 2012; 28(5): 761-766.
54. Miller J, Britto M, Fitzpatrick S, McWhirter C, Testino Jr S, Brennan J, et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of absorbed testosterone after administration of a 1.62% testosterone gel to different application sites in men with hypogonadism. Endocrine Practice 2011; 17(4): 574-583.
55. Marbury T, Hamill E, Bachand R, Sebree T, Smith T. Evaluation of the pharmacokinetic profiles of the new testosterone topical gel formulation, Testim™, compared to AndroGel®. Biopharm Drug Dispos 2003; 24(3): 115-120.
56. Qoubaitary A, Swerdloff RS, Wang C. Advances in male hormone substitution therapy. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(9): 1493-1506.
57. Ronde W, Vogel S, Bui HN, Heijboer AC. Reduction in 24-Hour Plasma Testosterone Levels in Subjects Who Showered 15 or 30 Minutes After Application of Testosterone Gel. Pharmacotherapy 2011; 31(3): 248-252.
58. Nelson D, Ho J, Pacaud D, Stephure D. Virilization in two pre-pubertal children exposed to topical androgen. J Pediatr Endocrinol Metab 2013; 26(9-10): 981-985.
59. Green AL, Srivatsa A, Rodriguez-Galindo C. Delayed diagnosis and false relapse due to paternal testosterone use in adrenocortical carcinoma. Pediatrics 2014; 133(6): e1772-e1776.
60. Martinez-Pajares JD, Diaz-Morales O, Ramos-Diaz JC, Gomez-Fernandez E. Peripheral precocious puberty due to inadvertent exposure to testosterone: case report and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab 2012; 25(9-10): 1007-1012.
61. Brachet C, Heinrichs C. Central precocious puberty after interpersonal transfer of testosterone gel: just a coincidence? J Pediatr Endocrinol Metab 2012; 25(7-8): 757-760.
62. Shores MM, Biggs ML, Arnold AM, Smith NL, Longstreth Jr W, Kizer JR, et al. Testosterone, dihydrotestosterone, and incident cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(6): 2061-2068.
63. Grober ED, Garbens A, Božović A, Kulasingam V, Fanipour M, Diamandis EP. Accuracy of testosterone concentrations in compounded testosterone products. J Sex Med 2015; 12(6): 1381-1388.
64. Wiley T, Odegard R, Raden J, Haraldsen J. The standardization of nonsterile compounding: a study in quality control and assessment for hormone compounding. Int J Pharm Compd 2014; 18(2): 162-168.
65. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. The Am J Med 1997; 102(2): 43-49.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07]