

지연성 근육통에 대한 Triamcinolone Acetonide의 이온도입 경피투과

정대인

(대성의원 물리치료실)

김명훈

(광주보건대학 물리치료과)

황태연

(전남과학대학 물리치료과)

윤세원

(포항의료원 물리치료실)

최은영

(광양보건대학 작업치료과)

Iontophoretic Transdermal Delivery of Triamcinolone Acetonide on Delayed Onset Muscle Soreness

Jung Dae-In, P.T., M.P.T.

Dept. of Physical Therapy, Daesung Clinic

Kim Myong-Hoon, P.T., Ph.D.

Dept. of Physical Therapy, Kwangju Health College

Hwang Tae-Yeun, P.T., M.P.T.

Dept. of Physical Therapy, Chunnam Techno College

Yoon Se-Won, P.T., M.P.T.

Dept. of Physical Therapy, Pohang Medical Center

Choi Eun-Young, P.T., M.P.H.

Dept. of Occupational Therapy, Kwangyang Health College

ABSTRACT

This study investigated the effects of triamcinolone acetonide by iontophoretic transdermal drug delivery on anti-inflammatory action into the human which had excentric exercise-induced delayed onset muscle soreness in the non-dominant arm. The degree of anti-inflammation was evaluated creatine posphokinase(CPK) by serum enzyme activity and subjective pain threshold by soreness muscle scale in clinical study. The results were as follows;

1. In a subjective pain scale, all groups showed non-significant difference but, showed a tendency to decrease numerical value in human.
2. In the serum CPK level, iontophoresis group showed more significant reduction than other groups at 24, 48 and 72 hours.

From the results, the iontophoresis with triamcinolone acetonide is more effective than using each groups. The continuous study is needed for many interesting issues of iontophoretic transdermal drug delivery in new future.

Key Words : Iontophoretic transdermal delivery, Triamcinolone acetonide, Inflammation.

1. 서론

피부는 보호장벽으로 작용하는 인체에서 가장 큰 기관 중에 하나이며 인체 내로 약물을 투여하는데 있어 가장 원활한 비-침습적 수송(non-invasive delivery)이 가능한 부위이다 (Foldvari, 2000). 인체의 피부는 넓은 표면적 및 전체 순환혈류의 1/3을 공급받고 있으므로 약물흡수 및 투

여부위로서 이용되고 있으며, 이에 대한 체계적인 연구가 이루어지고 있다 (Chien, 1987).

피부를 통해 약물을 투여하는 경피약물 수송(transdermal drug delivery; TDD)은 인체 내에서 약물이 전신순환된 후 표적 부위에 도달하게 하는 방법이다(안현아, 1991). 그 중 경피 약물수송은 경구투여나 주사에 비해 여러 가지 잇점을 가지고 있다. 주사로 인한 거부감과 부작용을 피할

수 있어 안전하며, 경구투여 시 위장관 내부의 환경변화를 방지할 수 있다 (Bronaugh and Maibach, 1989). 또한 사용이 간편하고 장기투여가 가능하다는 잇점이 있다 (Petelenz et. al., 1992). 대부분의 약물들은 낮은 경피투과도를 가지고 있어서 일반화하는데 어려움을 가진다. 이는 피부의 장벽기능을 하는 가장 외부에 있는 각질층에 의한 것으로, 이러한 각질층의 화학적 투과도를 증가시키거나 물리적 힘에 의해 각질층의 장벽기능을 극복하고 경피약물수송을 촉진시키는 여러 가지 방법들이 발달되어 오고 있다 (Barry, 2001). 대표적으로 사용되는 물리적인 요인은 전류, 초음파, 자장 등을 이용하고 있으며, 화학적 방법으로는 다양한 종류의 기체, 계면활성제, 용매류 및 지방산류 등이 복합체로 사용된다(Kim, 1993). 화학적 방법은 경피흡수를 증가시키기 위하여 경피흡수촉진제가 사용되는데, 이것은 각질층의 물리·화학적 특성을 변화시키거나 손상을 입혀서 피부방어 기능을 떨어뜨린다는 단점을 가지고 있다 (Chien, 1987). 그러므로 물리적 동인을 이용한 다양한 촉진경피흡수 방법이 피부의 손상을 최소화시키면서 조직을 통하여 약물을 흡수시키는 장점이 있어 활발한 연구가 진행 중이다(Varghese and Khar, 1996). 물리적 요인을 이용한 방법은 직류(direct current)를 이용하는 이온도입법(iontophoresis)과, 고전압 맥동전류(high voltage pulsed current)를 이용한 전기영동(electroporation), 초음파를 이용한 음

파영동법(phonophoresis) 등이 있다.

이온도입법은 물리적 요인을 이용한 경피약물수송 방법으로 1700년대부터 전기력을 이용한 약물의 경피투여 가능성에 대한 보고 후 이온도입법에 대한 많은 문헌들이 소개되었으며, 직류의 경피약물투과 실험이 발표되면서 이온도입이 경피약물투여를 위한 전기치료 방법으로 사용되었다(Harris, 1967; Licht, 1983). 이온도입에 영향을 미치는 중요한 요소들은 약물용액의 농도, 전류강도, 약물이온의 전도도 및 약물의 전기화학적 특성 그리고 생체조직의 자극을 위한 전극과 통전시간 등이다(Russo et al., 1980; Costello and Jeske, 1995). 이온도입 약물의 투과기전(permeation mechanism)은 전류와 약물 사이의 전기적 반발력은 피부를 투과하는 정전기에 의한 직접적인 반발력(direct electrostatic repulsion)과 반대이온(counter ion)의 이동방향으로 용매가 이동하는 간접투과로 설명된다(Gangarosa and Park, 1979). 이온도입의 임상적용에 대한 연구로 pilocarpine을 이용한 췌장 낭성섬유증의 진단(Gibson and Cooke, 1959), 리도카인을 이용한 이온도입은 피부절개 시 국소마취를 위해 사용되며(Jacobsen and Stephen, 1978), 주사 전 국소마취(Gangarosa, 1974), 인슐린의 경피투여(Chien et al., 1987), 항생제 경피투여(Rigano et al., 1992)에 사용되고 있다. 근골격계 병변의 소염진통제에 대한 다양한 연구들로는 여러 활성이온(active ion)을 사용한 이온도입치료는 부종, 허혈

성 피부궤양, 진균감염, 관절성 통풍, 근
피성 염증 및 다른 상태의 치료에 이온도
입치료가 사용되어 왔다(Gersh, 1992).

염증은 국소적인 자극에 대한 혈관이
있는 조직의 반응으로 어떠한 원인에 의
하여 손상을 받았을 때 손상을 국소화시
키고 손상된 부위를 정상상태로 되돌리려
는 생체의 고도로 발달된 방어기전이다
(김상호 등, 1998). 손상인자에 대하여 조
기에 반응하는 생체반응이 급성염증이다.
급성염증을 구성하는 세 가지의 요소는
첫째, 혈관내경의 변화와 그에 따른 혈류
량의 증가, 둘째, 미세혈관의 구조변화와
혈장 단백 및 백혈구의 삼출, 셋째, 삼출
된 백혈구의 이동과 손상 국소에서의 백
혈구 축적이다(대한병리학회, 2000). 손상
으로 인해 야기되는 부종은 손상의 영향
을 증대시킬 뿐 아니라 국소 빈혈로 인한
조직의 상실까지도 초래할 수 있다.

지연성 근육통(delayed onset muscle
soreness; DOMS)은 격렬한 신체활동이
나 갑작스런 운동강도의 증가 후에 발생
되는 근육통이나 일시적인 뻣뻣함, 근력
의 약화와 관절가동범위의 제한 및 부종
을 나타내는 것(Cleak and Eston, 1992)
을 말하며 운동 후 약 8시간에서 24시간
동안에 처음 느끼기 시작하여, 24시간에
서 48시간대 사이에서 최고조에 달하다가
점점 감소하여 5일에서 7일 사이에 사라
지게 된다(Amstrong, 1986). 지연성 근육
통은 저항을 부과한 상태에서 구심성 수
축보다는 원심성 수축운동과 강력한 관련
이 있다(Ebbelling, 1989). Smith(1991)는

운동 후 72시간 이내에 관절가동범위의
감소, 통증, 부종, 대식세포의 증가와 같
은 증상이 급성 염증반응과 비슷하다고
하였다.

스테로이드는 3개의 6-carbone hexane
고리와 1개의 5-carbone pentane 고리로
이루어진 cyclo-pentenoperhy-
drophen-athrane 핵을 기본구조로 가진다. 스테로
이드는 부신피질에서 합성되어 저장되거
나, 알파 글로블린이나 인슐린 같은 다른
단백류와 결합하거나 유리형의 형태로 순
환하다가 수용체에 작용하게 된다
(Isselbacher et al., 1994). 일반적으로 스테
로이드는 관절염, 구강궤양 등 염증질
환에 적용되며, 당뇨, 고혈압, 소화성 궤
양(peptic ulcer), 바이러스 감염, 결핵 등
이 있는 경우에는 일반적으로 사용하지
않는 것이 원칙이다(김수관 등, 1998).
Triamcinolone acetonide(TA)는 합성
glucocorticoid 계열 중 대표적인 약물로
항염작용, 부종경감효과 등과 직접적인
세포막 안정효과를 가지며 C섬유의 신경
전달을 억제하는 기능이 있다(Jeal and
Faulds, 1997). 스테로이드제제의 이온도
입에 관한 연구로 Hasson 등(1992)은 지
연성근육통(DOMS)에 대한 덱사메타손
(dexamethasone)을 이용한 이온도입 효
과를 보고하였고, Reid 등(1994)은 측두하
악관절 기능장애로 인한 통증에 적용하였
으며, 유창현 등(1990)과 황경상 등(1992)
은 수용성 corticoid인 dexamethasone
sodium phosphate와 4% lidocaine을 근골
격계 환자에게 이온도입을 적용하여 유의

한 차이가 있었다고 보고하였다.

따라서 본 연구는 임상실험으로 지연성 유발 근육통 실험에서 주관적 통각역치와 혈청 ceatine posphokinase(CPK)의 변화를 관찰하여 triamcinolone acetonide의 이온도입 경피투과가 항염작용에 미치는 효과를 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험재료

Triamcinolone Acetonide(Sigma, T6501, USA)의 함량이 0.1 w/v %가 되도록 제조하였다. 이온도입용 전기자극기는 전류용량(current dosage) 표시가 가능한 Iontophoresor(Iomed, PM700, USA)를 사용하였으며, 이온도입 전극은 치료 전극 면적이 7.2 cm², 4.0 mA에서 0.56 mA/cm², 0.5 mA/cm²의 전류밀도를 산출시키는데 필요한 전류량이 3.6 mA인 일회용전극(Iomed, Trans Q, USA)을 사용하였다. 혈액분석은 UV-spectrophotometer(Hitachi, 7060 Auto Analyzer, Japan)를 사용하였다.

2. 실험방법

본 실험에 자원한 남·여 대학생들 중 24명을 대상으로 실시하였다. 실험에 영

향을 주는 선행질병이나 상지운동을 제한하는 질환이 있는 자, 현재 상지에 통증이 있거나 이로 인해 약물을 복용하는 자, 규칙적인 신체운동 프로그램에 참여하는 자는 제외시켰다. 실험기간 중 실험에 영향을 미칠 수 있는 다른 약물은 복용하지 못하게 하였으며, 임의로 근력강화운동이나 신장운동은 수행하지 못하도록 제한시켰다.

1) 지연성 근육통 유발 및 처치

실험 대상자 24명을 동물실험과 동일하게 배정하였다. 실험 대상자들의 주관절 굴근에 대한 일회 반복 최대부하량(one-repetition maximum)을 측정하기 위하여 무게 조정이 가능한 아령을 이용하여 일회 반복 최대부하량을 결정하였다. 일회 반복 최대부하량에 1/10 중량을 더하여 주관절 굴곡근에 적용하여 원심성 저항운동을 실시하였다. 아령을 보조자가 운동 시작 위치인 주관절 완전 굴곡 위치까지 들어주면 실험 대상자는 아무런 보조 없이 스스로 5초 동안에 주관절을 완전 신전 위까지 내리게 되며, 보조자는 다시 아령을 시작 위치로 올려놓은 후 동일한 방법으로 반복하였다. 반복 회수는 10회를 1 운동단위(bout)로 하였으며, 대상자가 1 운동단위를 반복하고도 근피로가 발생되지 않으면 1분간 휴식을 취한 후 근 피로도에 의해 5초 동안 운동시간의 조절이 불가능할 때까지 다시 실시하였다.

치료는 원심성 저항운동을 실시한 직후

에 1회 실시하였다. Triamcinolone acetonide 용액 3ml을 활성전극에 충전시킨 후 극성을 양극으로 하여 비우세 상완부 전면에 부착하였으며, 분산전극은 상완부 후면에 부착하였다. 실험군 II와 IV의 총 전류용량(total current dosage)은 80mA · min이었다.

2) 주관적 통각역치 및 혈청 CPK 측정

주관적 통각역치는 시각적 통각척도인 soreness rating scale(Talag, 1973)을 사용하여 주관절굴곡근이 이완된 상태에서 느껴지는 주관적 통각수준을 측정하였다.

혈청 CPK를 측정하기 위하여 처치 전, 처치 후 24시간, 48시간, 72시간대에 실험대상자들의 전완피동맥에서 약 5ml를 채혈하여 진공튜브(BD Vacutainer, USA)에 넣은 후 3,000 rpm으로 약 15분간 원심분리하여 혈청을 취한 다음 UV-spectrophotometer를 사용하여 분석하였다.

3. 통계방법

본 연구의 통계학적 분석은 SAS software version 8.2를 사용하였다. 실험군별 측정시기에 따른 차이를 확인하기 위하여 일요인 분산분석(one-way ANOVA)을 실시하였으며, 사후 검정으로 Duncan's multiple range test를 사용하였다. 각 실험군간 측정시기에 따른 측정변인에 대한 차이는 반복 측정된 이요인 분산분석(repeated two-way ANOVA)를

사용하였다. 분석 시 유의수준은 $\alpha=0.05$ 로 설정하여 검정하였다.

III. 결 과

1. 주관적 통각역치의 변화

처치 전, 처치 후 24시간, 48시간, 72시간에서 통각역치의 변화로 실험군 I은 처치 후 48시간에서 1.16 ± 0.30 으로 최대 상승하였다가 처치 후 72시간에서 0.66 ± 0.33 으로 감소하였으며, 실험군 II는 처치 후 48시간에서 1.33 ± 0.42 로 최대가 되었다가 처치 후 72시간에서 0.5 ± 0.2 로 감소하였다. 실험군 III은 처치 후 24시간에서 1 ± 0.42 로 최대 상승하였다가 처치 후 48시간에서 1 ± 0.25 , 처치 후 72시간에서 0.33 ± 0.21 로 점차 감소되는 추세를 나타내었다. 실험군 IV는 처치 후 48시간까지 다소 완만한 증가를 나타내다 처치 후 72시간에서 0.33 ± 0.21 로 현저하게 감소하는 추세를 나타내었다. 주관적 통각역치의 변화를 일요인 분산분석 한 결과 통계적으로 유의성은 없었으며, 이요인 반복분산분석 한 결과 측정시기에서 통계적으로 매우 유의한 차이를 나타내었다 ($p < .001$)(Fig 1).

2. 혈청 CPK 농도의 변화

처치 전, 처치 후 24시간, 48시간, 72시

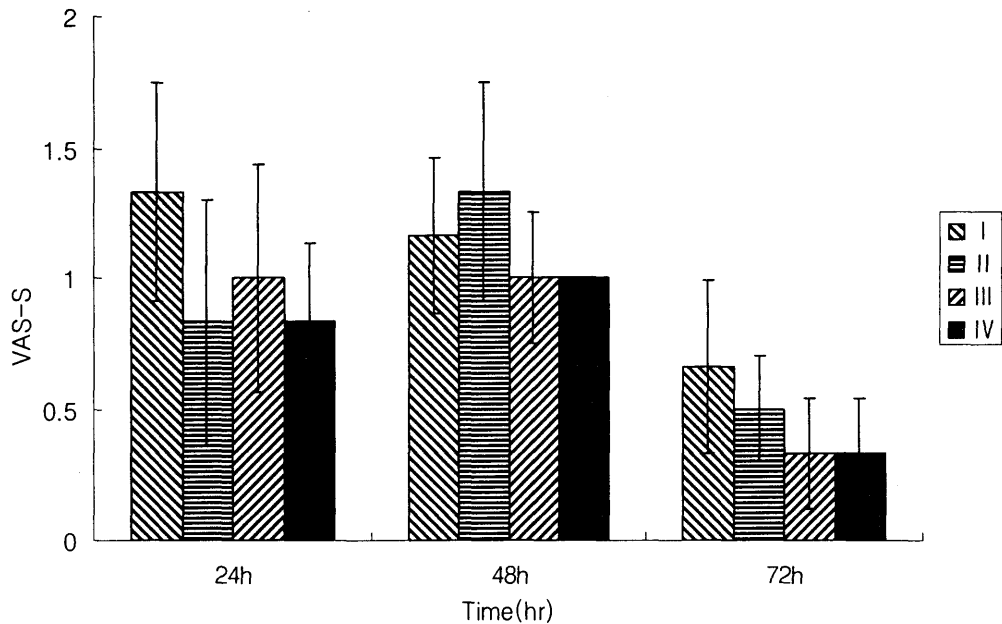


Fig 1. Effect of triamcinolone acetonide iontophoresis on change of subjective pain threshold.

I : Control group

II : Application of direct current

III : Application of 0.1% triamcinolone acetate solution

IV : Iontophoresis of 0.1% triamcinolone acetate solution

간에서의 혈청 CPK 농도의 변화로 실험군 I 은 처치 후 48시간에서 1088.2 ± 104.09 U/L로 현저하게 증가하다 처치 후 72시간에서 806.33 ± 87.63 U/L로 다소 감소하였다. 실험군 II는 처치 후 48시간에서 977.83 ± 61.90 U/L로 증가하였다가 처치 후 72시간에서 675 ± 37.47 로 다소 감소하였다. 실험군 III은 처치 후 48시간에서 827 ± 116.15 U/L로 다소 완만하게 증가하

다 처치 후 72시간에서 529.67 ± 80.05 로 현저하게 감소하였다. 실험군 IV는 처치 후 48시간에서 519.33 ± 47.94 U/L로 완만하게 증가하다 처치 후 72시간에서 331.33 ± 43.22 U/L로 가장 현저하게 감소하였다. 혈청 CPK 농도의 변화를 일요인 분산분석 한 결과 통계적으로 매우 유의한 차이를 나타내었으며($p < .001$), 사후검정에서는 실험군 IV가 다른 군들과 유의

한 차이를 나타내었으며, 이요인 반복분산분석 한 결과 실험군, 측정시기, 실험군 및 측정시기에 대한 상호작용에서 통계적으로 매우 유의한 차이를 나타내었다 ($p < .001$)(Fig 2).

IV. 고찰

본 연구에서는 이온도입에 의한 triamcinolone acetonide의 경피투과가 항

염작용에 미치는 효과를 알아보기 위하여 정상성인을 대상으로 지연성 유발 근육통에 대한 임상실험을 실시하였다.

부적합한 신체활동과 익숙하지 않은 운동의 결과로서 근육통이 생기는데 그 결과 운동의 중지나 불편한 감각의 지속을 경험하게 된다. 급성 근육통은 대사과정에서 근육에 젖산과 칼륨같은 부산물이 일시적으로 생성되고 근 허혈에 의한 저산소증에 의해 발생되어 지며, 이후 수분에서 수 시간 이내에 혈액과 산소공급이 충분해지면 증상은 사라지게 된다. 지연 발생 근육통과 관련된 통증은 많은 연구

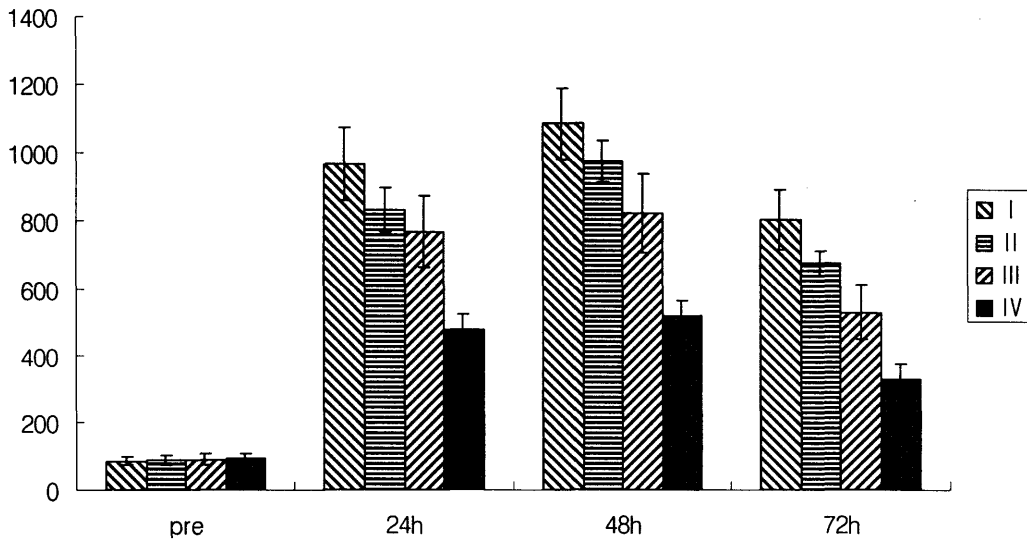


Fig 2. Effect of triamcinolone acetonide iontophoresis on change of CPK(U/L).

I : Control group

II : Application of direct current

III : Application of 0.1% triamcinolone acetonide solution

IV : Iontophoresis of 0.1% triamcinolone acetonide solution

자들에 의해 연구되어 왔으며 그 현상을 설명하기 위해 근경련 이론(DeVries, 1961), 결합조직 손상(Abraham, 1977), 근육손상이론(Amstrong et al., 1983) 그리고 염증이론(MacIntyre et al., 1995) 등 몇 가지 가설을 제시하였다. 일부 연구에서 항염증성 약물이 실험동물의 손상정도를 감소하는데 효과적이었다고 하였다(Newharm, 1993). 근 질환이나 외상에 의해 근육이 손상을 받으면 혈청효소의 활성도가 변하기 때문에 임상에서 생화학적 진단으로 유용하게 활용된다(Pennigton, 1988). 가장 대표적인 혈청 근효소로는 CPK가 있으며, 일반적으로 이러한 효소들은 조직보다 혈액에서 현저히 낮은 농도로 존재하기 때문에 혈액에서 활성도가 증가한다는 것은 병변이 존재하거나 신체내부에 특정한 변화가 있다는 것을 의미한다(Lehninger, 1982). 따라서 본 연구에서는 지연성근육통을 원심성 저항운동에 의해 유발된 근 염증반응으로 이해하고 triamcinolone acetonide의 이온도입 경피투과에 의한 항염효과를 관찰하기 위해 주관절 굴곡근의 원심성 운동을 수행하게 한 후 유발 전, 유발 후 24시간, 48시간 그리고 72시간에 주관절 통각척도와 혈청 creatine phosphokinase(CPK) 농도의 변화를 측정하였다. 주관절 통각척도 실험에서 triamcinolone acetonide 이온도입군이 처치 후 각 시간대에서 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다. CPK 농도의 변화는 실험군Ⅳ에서 가장 뚜렷한 감소를

나타내어 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이는 지연발생 근육통에 항염효과가 있는 살리실산염 이온도입이 효과적이었다는 Ciccone 등(1991)의 보고와 일치하였다.

외상에 의한 세포막 손상 시 세포막의 인지질로부터 phospholipase A2의 작용으로 AA(arachidonic acid)를 유리시키는데 triamcinolone acetonide와 같은 당질 코르티코이드는 phospholipid에서 AA가 분리되는 것을 막는다. 이러한 일련의 과정들은 세포막 손상시 인지질에서 분리된 AA가 거치는 cyclooxygenase 경로와 lipoxynase 경로 모두를 차단함으로써, prostaglandin endoperoxides와 PGH2 관련 화합물과 leukotrienes 관련 물질의 형성을 감소시킴으로 화학주성에 의한 염증반응을 저지하는 것으로 보고되고 있다(Michloritz, 1995). 따라서 원심성 운동에 의해 근육 및 지주조직에 염증성 반응으로 발통물질이 증가해 통증이 발생되고, 운동 시 근육의 민감도 증가와 부종 등이 출현하는 지연성근육통에 triamcinolone acetonide를 이용한 이온도입 경피투과가 유의한 항염작용을 한 것으로 사료된다.

V. 결론

본 연구는 이온도입에 의한 triamcinolone acetonide의 경피투과가 항염작용에 미치는 효과를 알아보기 위하여 정상

성인을 대상으로 지연성 유발 근육통에 대한 임상실험을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 주관적 통각역치 실험에서 대조군에 비하여 triamcinolone acetonide 이온도입군에서의 통각역치가 가장 현저하게 감소하였으나 통계적으로 유의성은 없었다.
2. 혈청 CPK 수준의 변화는 대조군에 비하여 triamcinolone acetonide 이온도입군에서 현저하게 감소되어 통계적으로 유의하였다.

이상의 결과로 보아 원심성 운동에 의해 유발된 지연성 근육통에 triamcinolone acetonide를 이용한 이온도입 경피투과가 유의한 항염작용을 한 것으로 사료된다.

참고문헌

- 김수관, 박노승, 여환호 : 스테로이드. Oral Bio Rese. 22(1);259-263, 1998.
- 김상호, 문형배, 서재홍 등 : 일반병리학. 4판. 서울. 32-48, 1998.
- 대한병리학회 : 병리학. 고문사. 34-35, 2000.
- 안현아 : 이온토포레시스에 의한 양이온성 약물 아이소프로마이드의 경피흡수. 서울대학교 대학원 석사학위논문. 1991.
- 유창현, 안경희, 나영설 : 이온삼투요법을 이용한 통증치료. 대한재활의학회지. 14(1);35-39, 1990.
- 황경상, 나은우, 조미애 : 이온삼투요법을 이용한 근골격계 질환의 치료에 관한 연구. 대한재활의학회지. 16(1);88-93, 1992.
- Abraham WM : Factor in delayed muscle soreness. J Orthop Sports Phys Ther. 9;11-20, 1977.
- Amstrong RB, Ogilvie RW, Schwane JA : Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. J of Appli Physio. 54;80-93, 1983.
- Amstrong RB : Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness. Med Sci Sports Exer. 16;529-538, 1986.
- Barry BW : Novel mechanism and devices to enable successful transdermal drug delivery. Euro J of Phamace Sci. 14;101-114, 2001.
- Bronaugh RL, Maibach HI : Percutaneous absorption. Marcel Dekker, New York. 1-12, 1989.
- Chien YW : Trensdermal controlled Systemic Medications. Dekker. New York. 1987.
- Chien YW, Shiddiqui O, Sun WM et al : Transdermal inotophoretic delivery of therapeutic peptides/proteins. Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs. Ann NY Acad Sci. 507;32-51, 1987.
- Cicccone CD, Leggin BG, Callamaro JJ :

- Effects of ultrasound and trolamime salicylate phonophoresis on delayed-onset muscle soreness. *Phy Ther.* 71(9);666-675, 1991.
- Cleak MJ, Eston RG : Muscle soreness, swelling, stiffness and strength loss after intense eccentric exercise. *Br J Sports Med.* 26(4);267-272, 1992.
- Costello CT and Jeske AH : "Iontophoresis: Applications in transdermal medication delivery". *Phy Ther.* 75:554-563, 1995.
- DeVries : Electromyographic observations of the effects of static stretching upon muscular distress. *Research Quarterly.* 32;468-479, 1961.
- Ebbeling CB and Clarkson PM : Exercise-induced muscle damage and adaptation. *J Sports Med.* 7(4);207-234, 1989.
- Foldvari M : Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. *PSTT.* 3(12); 2000.
- Gangarosa LP : Iontophoresis for surface local anesthesia. *Am Dent Assoc.* 88(1);125, 1974.
- Gangarosa LP and Park NH : Increased Penetration of Nonelectrolytes Into Mouse Skin During Iontophoretic Water Transport (iontohydrokinase). *J pharma ther.* 26:377-388, 1979.
- Gersh MR : Electrotherapy in Rehabilitation. F.A. DAVIS Co. Philadelphia. 338, 1992.
- Gibson LE and Cooke RE : A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 23;545, 1959.
- Hasson SM, Wible CL, Barnes WS et al. : Dexamethasone Iontophoresis: Effect on Delayed Muscle Soreness and Muscle Function. *Can J Spt Sci.* 17(1);8-13, 1992.
- Harris R : Iontophoresis. In, "Therapeutic Electricity and Ultra-violet Radiation", 2nd ed., Licht S (Ed). Elizabeth Licht, New haven. 156-178, 1967.
- Isselbacher KJ et al. : Harrison's Principle of Internal medicine. 13 ed. 13;2033-2144, 1994.
- Jacobsen S and Stephen R : Drugs delivered without a needle via ionization. *Med. News. Int Rep.* 6;1, 1978.
- Jeal W and Faulds D : Triamcinolone acetonide. *Drug.* 53(2);257-280, 1997.
- Kim A, Green PG, Rao G : Convective solvent flow across the skin during iontophoresis. *Pharm Res.* 10;1315-1320, 1993.
- Lehninger AL : Principles of biochemistry. Worth publisher, Maryland. 1982.
- Licht S : History of Electrotherapy. In :

- Therapeutic Electricity and Ultraviolet Radiation, 3rd ed., Stiwell GK(ed), Williams and Wilkins, Baltimore. 34-39, 1983.
- MacIntyre DL, Reid WD, Mckenzie DC : Delayed onset muscle soreness : The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Spor Med*, 20(1);24-40, 1995.
- Michloritz SL : Thermal Agents in Rehabilitation. Yeong Mun Publish Co. 1995.
- Newham, DT: Eccentric muscle activity in theory and practice. In: Harms-Ringdahl. 1993.
- Pennington RJT: Serum enzymes. In: Rowland L.P. (ed) Pathogenesis of Human Muscular Dystrophies, Excerpta Medica, Amsterdam. 341, 1997.
- Petelenz TJ, Buttke JA, Bonds C et al. : Iontophoresis of dexamethazone: laboratory studies. *J controlled Release*. 20;55-66, 1992.
- Reid KI, Dionne RA, Sicard-Rosenbaum L et al. : Evaluation of iontophoretically applied dexamethasone for painful pathologic temporomandibular joints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 77(6);605-609, 1994.
- Rigano W, Yanik M, Barone FA : Antibiotic iontophoresis in the management of burned ears. *J Burn Care Rehabil*. 13(4);407-409, 1992.
- Russo J, Lipman AG, Comostocck TJ et al. : Lidocine Anesthesia: "comparison of Iontophoresis, injection, and swabbing". *Am J Hosp Pharm*. 37;843-847, 1980.
- Smith LL : Acute inflammation: The underlying mechanism in delayed onset muscle soreness. *Med Sci Sports Exerc*. 23(5);542-551, 1991.
- Talag TS : Residual muscular soreness as influenced by concentric, eccentric and static contraction. *Res Q*. 12;458-469, 1973.
- Varghese E and Khar RK : Enhanced skin permeation of diclofenac by iontophoresis: in vitro and in vivo studies. *J of Contro Relea*. 38;21-27, 1996.