

전기자극수준이 자외선에 의한 홍반의 정량적 감각검사에 미치는 효과

■ 김수현, 김현진

한려대학교 물리치료학과

Effect of Electrical Stimulation Level on Quantitative Sensory Test Induced Erythema by UV Radiation

Su-Hyon Kim, PT, PhD; Hyun-Jin Kim, PT, MS

Department of Physical Therapy, Hanlyo University

Purpose : This study is to investigate the modulatory effects to the ultraviolet induced erythema of pain processing system.

Methods : Thirty six healthy volunteers were divided into none treatment group (n=6), indomethacine group (n=6), subsensory level electrical stimulation group (n=6), sensory level electrical stimulation group (n=6), motor level electrical stimulation group (n=6), noxious level electrical stimulation group (n=6). Subjects were induced erythema for three times minimal erythema dose (MED) at upper arm of dermatome C6 level. Each experimental group had mechanical pain threshold (MPT), electrical pain threshold (EPT), thermal pain threshold (TPT).

Results : This study revealed that we observed that pain thresholds were significantly correlated with each other in pain processing system. The effect of electrical stimulation levels evaluates were shown to be significant differences pain control effect in electrical stimulation group (sensory, motor level electrical stimulation groups) more than indomethacine group, subsensory level and control group.

Conclusion : In this study, it was found that the effect of ultraviolet induced erythema of pain control by modulatory electrical stimulation.

Key words : Erythema, Quantitative sensory test, UV Radiation

논문접수일 : 2012년 6월 5일

수정접수일 : 2012년 6월 7일

게재승인일 : 2012년 6월 12일

교신저자 : 김수현, kimssuhyon@hanmail.net

I. 서론

태양광은 적외선이 50% 이상을 차지하고 있으나, 5% 가까이 자외선이고, 이로 인해 태양에 노출은 유해한 결과를 가져오기도 한다.¹ 자외선은 파장의 길이에 따라 자외선 A (ultraviolet A, 320nm ~ 400nm), 중간파장인 자외선 B (ultraviolet B, 290nm ~ 340nm) 및 가장 짧은 파장인 자외선 C (ultraviolet C, 200nm ~ 290nm)로 나누어지며, 자외선 C는 대부분 지구의 성층권에서 흡수되어 지표에 도달하지 못하고, 그 중 자외선 A와 B가 지상에 도

달되어 사람의 피부에 영향을 미치게 된다.²

자외선 노출은 급성 피부반응으로 태양에 의한 화상과 같은 표피의 변화를 가져오고, 이러한 일광화상반응은 각질형성세포와 진피 세포들에 관여하여 진피혈관을 확장시켜 홍반 반응을 나타나게 한다. 홍반은 염증에 의해 피부에 발적이 나타나는 것으로 임상에서 질환을 진단하기 위한 생물학적 지표로 사용된다.³

근래에 사람의 피부에 자외선 조사를 통한 다양한 효과에 대한 연구가 진행되고 있으며, 자외선 조사의 노출은 'sunburn'으로 불리어지는 일광화상과 같은 홍반을 유발한다. 자외선에 노출되어

생긴 홍반은 최대 24시간 후까지 열적 통각 역치와 기계적 통각 역치를 낮추어 이질통을 유발하고, 역치 자극에 대한 반응을 증가시켜 통각과민을 일으킨다.^{4,5} 통각과민은 손상부위에 직접 발생하는 일차 통각과민과 조직의 손상이 없는 부위에 발생하는 이차통각과민으로 나뉜다. 일차 통각과민은 통증을 중추로 전달하는 구심성 섬유에 의해 나타난다고 하였으며, 이차통각과민과 역치하 자극에서 통증을 일으키는 이질통은 중추신경계의 감각에 의해 이루어진다.^{6,7}

자외선이 피부내로 흡수되면 핵산, 아미노산, 멜라닌 등 다양한 색소체에 에너지를 전달하게 된다. 색소체들은 광분해 반응을 일으켜 자유기(free radicles)를 생성시키며, 생체 내에 존재하는 유리 산소분자와 상호작용을 하여 superoxide anion radicle을 만들고, 여러 가지의 반응에 의해 singlet oxygen, hydroxyl radical, 과산화수소 등의 유해 물질을 생성시킨다.^{8,9} 이와 같은 유해물질들이 피부세포의 조직손상을 일으키고,¹⁰ 홍반 반응이 나타나게 된다.¹¹

임상에서는 조직손상과 관련하여 유발된 통각과민 및 통증을 조절하기 위해 다양한 방식의 물리치료를 적용하고 있다. 냉·열치료, 전기치료, 도수치료 등이 많이 이용되고 있다.¹² 특히 통증조절을 위한 전기진통방법으로 미세전류 전기자극(microcurrent stimulation)과 경피신경전기자극(transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS)이 가장 많이 사용되고 있다.

전기적 자극을 통한 치료에서 치료효과를 성취하기 위해 조절은 주파수, 맥동 진폭, 맥동 기간의 조절이 주된 요소로 사용된다.¹³ 통증조절 효과는 전기자극의 진폭과 자극기간 등에 의해 좌우되는데 주파수가 낮을수록 전류가 집중되므로 근육의 수축에 의해 통증을 더 크게 느끼게 되고, 자극의 주파수를 늘리게 되면 자극기간이 줄어들어 상대적으로 전류자체에 의한 자극의 크기가 줄어들게 된다.¹⁴

미세전류 전기자극과 경피신경전기자극의 효과에 대한 과학적인 기전은 많은 연구들에서 조사되었으나, 통증의 조절을 위한 최상의 설정을 위한 구성요소에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 더욱이 임상적으로 전기자극의 강도 조절은 매우 중요하나, 전기자극의 강도에 따른 연구는 이루어지지 않고 있다.¹⁵

따라서 임상적으로 전기 자극의 강도를 나누는 기준으로 사용되는 아감각성 전기자극, 감각성 전기자극, 운동성 전기자극, 유해성 전기자극에 대한 통증연구가 필요하다고 사료되어 본 연구를 진행하였다.

II. 연구방법

1. 연구대상

본 연구의 대상자는 건강한 성인 여성 지원자 14명을 선발하였다. 대상자 모두에게서 연구동의 서를 받은 후 연구를 진행하였다. 두 군의 일반적 특성에 대한 차이는 없는 것으로 나타났다(표 1).

이 연구는 2010년 5월 1일부터 12월 20일까지 20대에서 30대 사이의 정상 성인 36명을 대상으로 실험 절차에 따라 시행 하였다. 대상자 선정기준은 실험에 영향을 주는 신경질환이나 피부질환이 있거나 감각장애가 있는 자, 통증이 있고 이로 인해 약물을 복용한 자는 제외시켰으며 실험 기간 중 술, 약물의 복용은 하지 못하도록 하였다. 실험에 참여하기 전에 대상자에게 이 연구의 목적과 방법에 대하여 충분한 설명을 한 후 동의를 얻었다.

대상자들을 무작위로 각 군에 6명씩 배정 하였으며, 대상자의 일반적 특성은 다음과 같다. 실험군은 치료를 적용하지 않은 I 군, 인도메타신을 도포한 II 군, 아감각 수준의 전기치료를 적용한 III 군, 감각 수준 전기치료를 적용한 IV 군, 운동수준 전기치료를 적용한 V 군, 유해성 수준의 전기치료를 적용한 VI군으로 나누었다(표 1).

표 1. 대상자들의 일반적 특성

군	대상자수	나이(세)	신장(cm)	체중(kg)
I	6	22.4±1.3	165.2±7.2	61.3±7.4
II	6	22.1±1.4	162.6±4.4	60.5±7.3
III	6	23.7±2.7	164.1±5.6	63.4±7.0
IV	6	22.5±1.2	165.1±5.6	61.1±9.3
V	6	22.9±2.1	165.8±6.4	63.2±8.4
VI	6	22.6±2.1	167.2±6.2	63.0±7.7

평균±표준편차

I: 실험군

II: 인도메타신 도포군

III: 아감각 수준의 전기치료군

IV: 감각 수준의 전기치료군

V: 운동 수준의 전기치료군

VI: 유해 수준의 전기치료군

2. 실험방법

1) 치료 방법

각 군의 치료는 인도메타신 도포군은 1% 인도메타신 연고(Vigel, Chodang Pharma, Inc., 대한민국)를 홍반유발부위에 1mg을 도포하였다. 아감각성 수준의 전기자극군은 미세전류 자극기

(Intellect 600MP, Chattanooga Group Inc., 미국)를 이용하여 2Hz, 600 μ A의 강도로 자극하였다. 감각성, 운동성, 유해성 수준의 전기자극군은 경피신경 전기자극기(Dynatens, Daeyang Medical Co., 한국)를 이용하여 선행연구¹⁶를 참고하여 적용하였다. 주파수는 2Hz로 하였고 강도는 대상자의 자극에 대한 감각역치, 운동역치, 통증역치 수준에서 적용하였다. 모든 전기자극은 지름 3cm의 표면전극 2개를 홍반주변부위에 적용하였다. 각 군의 인도메타신 도포와 전기자극은 홍반유발 직후와 유발 후 1일, 2일에서 측정 후 적용하였다.

2) 정량적 감각검사

정량적 감각검사에서 기계적 통각 역치(mechanical pain threshold; MPT), 열 통각 역치(thermal pain threshold; TPT), 전기적 감각역치(electrical sensory threshold; MST), 기계적 통각 역치로 압통각 역치(electrical pain threshold; MPT)를 측정하였다. 측정 부위는 각각의 치료 효과를 알아보기 위해 홍반유발부위에 실시하였다. 측정 시기는 치료 전, 치료 후, 유발 후, 유발 후 1일, 유발 후 2일에 측정하였다.

(1) 기계적 통각 역치 측정

기계적 통각 역치 측정을 위해 압통각계(Algometer, Effegi, 이탈리아)를 사용하였으며, 홍반유발 부위에서 직접 측정 하였다. 압통각계를 90°로 유지하면서 대상자가 통증을 느낄 때까지 압력을 주어, 최초 통증을 느낀 압력을 기록하였다. 3회 반복 측정하여 평균값을 산출하였다.¹⁷

(2) 전기적 통각 역치 측정

전기적 감각 역치는 0.1mA 단위의 크기로 일정한 강도의 전류를 유지할 수 있는 전기자극기 (Myomed 932, Enraf Nonius, 네덜란드)를 사용하였으며, 두 개의 표면 전극을 이용하여 2Hz의 정현파 전류를 홍반유발부위에 직접 적용하였다. 전류의 강도는 0~20mA까지 적용하였고, 초당 0.2mA씩 증가하였다. 최초로 통각을 인지하는 강도의 전류의 크기로 하였다. 측정은 30초의 간격을 두고 3회 반복 측정하여 평균값을 산출하였다.¹⁸

(3) 열 통각 역치 측정

열 통각 역치를 측정하기 위하여halogen lamp (SYLVANIA, OSRAM, 독일)를 이용하여 측정 장치를 제작하였다. 측정 장치의 구성은 halogen lamp 및 반사경, 고정대, 거리유지 막대, 전원차단 스위치 등으로 되어 있으며, 온도측정을 위해 digital thermometer와 wire sensor를 사용하였다. 온도측정 장치인

wire sensor와 thermometer는 측정시간 1초 단위로 온도 기록 및 분석이 가능한 themolog computer linking program이 내장된 PC에 연결하여 사용하였다. 측정은 압통각 측정 후 동일한 부위에서 실시하였는데, 측정부위에 열 감지 센서인 wire sensor의 끝이 조사부위 중앙에 위치하도록 반창고로 고정시킨 후, 광원으로부터 90°가 되도록 조절하였으며 거리는 5cm가 유지되도록 하였다. 열 감각 역치는 최초로 통각을 인지하는 시점까지의 시간으로 하였다.¹⁹

3. 자료분석

본 연구의 통계 분석은 SPSS 18.0 ver. for windows 프로그램을 사용하였다. 각 측정항목들이 정규분포 하는지 알아보고자, 단일표본 콜모고르프-스미노프(Kolmogorov-Smirnov)검정을 실시하였다. 그 결과 정규 분포하여 측정시기에 따른 군 간의 차이를 확인하기 위하여 반복측정 분산분석을 실시하였다. 분석 시 유의수준 $\alpha=0.05$ 로 설정하여 검정 하였다.

III. 결과

1. 기계적 통각 역치의 변화

기계적 통각 역치의 시기 및 군 간의 변화에 대한 반복측정 분산분석에서 측정시기에 따른 군 간 교호작용($p<0.001$), 시간에 따른 차이($p<0.05$), 군 간($p<0.001$)에서 모두 유의한 차이를 나타내었다. 측정시기에 따른 변화는 모든 군에서 홍반 유발 후 감소되었다가, 치료의 시행에 따라 증가되었다. 군 간에서는 대조군에 비해 모든 치료군에서 큰 증가를 보였다(그림 1).

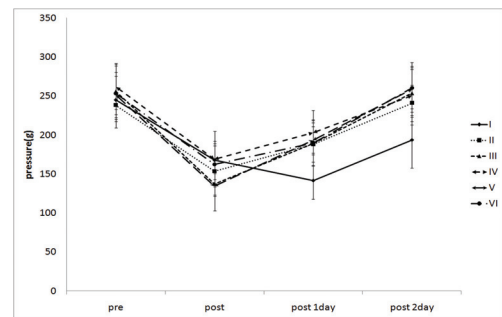


그림 1. 기계적 통각 역치의 변화

- I : 실험군
- II : 인도메타신 도포군
- III : 아감각 수준의 전기치료군
- IV : 감각 수준의 전기치료군
- V : 운동 수준의 전기치료군
- VI : 유해 수준의 전기치료군

*시기가: $p<0.001$ / 시기*군: $p<0.05$ / 군: $p<0.01$

2. 전기적 통각역치의 변화

전기적 통증역치 의시기 및 군 간의 변화에 대한 반복측정 분산분석에서 측정시기에 따른 군 간 교호작용은 유의한 차이를 보이지 않았으며, 시간에 따른 변화는 차이와($p < 0.001$), 군 간에서 유의한 차이를 나타내었다($p < 0.05$). 측정시기에 따른 변화는 모든 군에서 흥반유발 후 감소되었다가, 치료의 시행에 따라 증가되었다. 군 간에서는 대조군에 비해 모든 치료군에서 큰 증가를 보였다(그림 2).

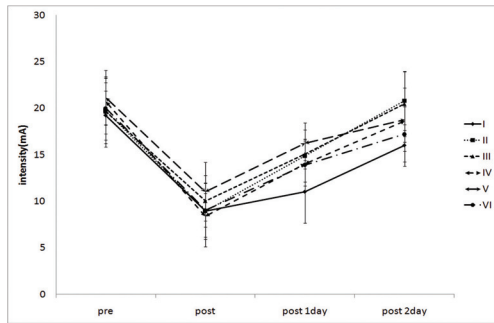


그림 2. 전기적 통각 역치의 변화

- I: 실험군
- II: 인도메타신 도포군
- III: 아감각 수준의 전기치료군
- IV: 감각 수준의 전기치료군
- V: 운동 수준의 전기치료군
- VI: 유해 수준의 전기치료군

*시기: $p < 0.001$ / 시기*군: $p < 0.05$ / 군: $p < 0.01$

3. 열적 통각역치의 변화

열적 통각역치의 변화의 시기 및 군 간의 변화에 대한 반복측정 분산분석에서 측정시기에 따른 군 간 교호작용은 유의한 차이를 보이지 않았으며, 시간에 따른 변화는 차이를 나타내었으나 ($p < 0.001$), 군 간에서는 치료군들에서 크게 증가하는 양상을 보였으나 유의하지 않았다. 측정시기에 따른 변화에서 흥반 유발 후 모든 군에서 감소하였다가, 치료의 시행에 따라 증가하였다(그림 3).

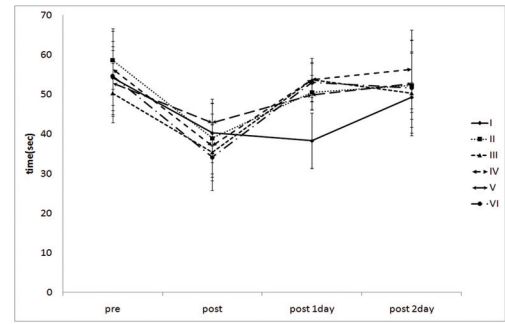


그림 3. 열적 통각 역치의 변화

- I: 실험군
- II: 인도메타신 도포군
- III: 아감각 수준의 전기치료군
- IV: 감각 수준의 전기치료군
- V: 운동 수준의 전기치료군
- VI: 유해 수준의 전기치료군

*시기: $p < 0.001$ / 시기*군: $p < 0.05$ / 군: $p < 0.01$

IV. 고찰

통증은 환자들이 호소하는 가장 흔한 증상이며, 임상적으로 해결해야 할 가장 중요한 문제이다.²⁰

임상적으로 통증을 관리하기 위하여 여러 형태의 전기치료 방법이 사용되고 있다. 그 이유는 치료의 위험성이 거의 없고, 약물치료나 수술은 많은 부작용을 일으키는데 반해 조직에 유해하지 않은 장점을 가지고 있어 급성 및 만성 통증의 조절에 효과적이기 때문이다.²¹ 통증을 조절하기 위한 전기치료로 미세전류 전기자극, 경피신경 전기자극, 간섭전류 전기자극, 전침자극 등이 사용되고 있다.^{22,23} 미세전류 전기자극이나 경피신경 전기자극에서 주파수에 의한 치료효과나 치료 프로토콜은 선행 연구를 통해서나 임상적으로 많은 발전을 가져왔다.²⁴ 선행 연구들에서 미세전류 전기자극을 통한 통증억제 연구나 경피신경 전기자극을 통한 주파수에 따른 연구는 많이 진행되었으나, 전기자극의 강도에 따른 연구는 거의 없는 실정이다. 또한 임상적으로 전기 자극의 강도를 나누는 기준으로 사용되는 아감각성 전기자극, 감각성 전기자극, 운동성 전기자극, 유해성 전기자극에 대한 연구가 필요하다고 생각되어 이 연구를 진행하였으며, 각각의 치료 강도에서의 주파수는 통증 관리에 가장 많이 사용되는 전통적 경피신경 전기자극의 2Hz를 선택하였다. 이는 피부의 가장 바깥층에 있는 건조한 각질층은 절연체로 작용하기 때문에 피부는 축전지로 작용하여 전류의 흐름에 대한 장벽역할을 하게 되는데, 이러한 저항은 주파수에 대해서는 반비례한다. 따라서 낮은 주파수일수록 피부의 저항은 증가하며, 반대로 높은 주파수일수록 피부의 저항은 낮아지게 된다.^{25,26} 따라

서 높은 주파수에서는 운동성 전기자극과 유해성 전기자극을 생성 하기가 어렵기 때문에, 낮은 주파수에서의 강도를 조절하여 실시 하였다.

이 연구에서는 자외선에 의한 홍반유발로 인한 통증조절의 효과를 알아보기 위해, 치료는 아감각성 전류자극으로 미세전류자극을 사용하였고, 감각성 수준의 전기자극, 운동성 수준의 전기자극, 유해성 수준의 전기자극은 경피신경 전기자극을 사용하였다. 전기 자극치료의 통증에 대한 효과 수준을 알아보기 위하여 소염제인 인도메타신 도포를 추가하여 진행하였다.

통증은 개인의 주관적인 요인에 의해 크게 좌우되므로 통증에 대한 정량적인 평가는 매우 어려운 실정이다.²⁷

정량적 감각검사는 통증의 정도를 정의하기 위해서나 통증 조절을 위한 목적으로 많이 사용된다. 정량적 감각검사의 자극으로는 열, 냉, 전기적자극, 기계적 자극을 통한 평가 방법이 사용되고 있다.¹⁸ 이 연구의 정량적 감각검사에서는 치료에 따른 전후의 차이에서는 기계적 자극과 전기적 자극에 의한 통증 역치 검사에서는 통증역치가 홍반 유발 후 감소되었다가, 치료에 따라 증가 될 때 군 간에 차이를 볼 수 있었다. 통증 역치의 감소정도는 소염제인 인도메타신 도포군에서 작은 감소를 보였으나, 치료시기의 지남에 따라 통증 역제의 효과가 모든 전기자극군에서 인도메타신 도포군보다 큰 효과를 나타내었다. 열적 통증 자극의 통증 역치 검사에서는 군 간의 차이는 나타나지 않았으나, 대조군에 비해 치료군에서 통증역치가 더 크게 증가하는 양상을 보였다.

인도메타신은 비 스테로이드성 소염제(none steroidal antiinflammatory drugs; NSAID)로써 cyclooxygenase의 활성을 억제하여 프로스타글란딘의 합성을 막아 소염진통 효과를 나타낸다.²⁸ 인도메타신은 NSAID 약물 중 아주 오래 전부터 사용되고 있으며, 현재도 가장 많이 사용되는 소염제의 하나이다.²⁹ Steen 등³⁰은 사람의 피부 통증 모델 실험에서 인도메타신이 빠른 기간에 통증을 감소시킨다고 하였다. 이 연구에서의 결과는 인도메타신의 도포는 통증 역치의 감소가 작게 나타났으나, 치료기간이 지남에 따른 효과는 전기치료군들에서 더 크게 나타났다. 이는 미세전류의 조직 치유효과에 의한 통증 감소와 감각성, 운동성, 유해성 수준의 전기자극에 의한 통증 억제 효과가 더 크게 나타난 것으로 보인다.

V. 결론

이 연구에서는 자외선에 의해 유발된 홍반에서 나타나는 통증 조절을 위한 전기치료의 강도 수준에 따른 효과는 인도메타신 도포

군에서 통증에 따른 반응의 차이는 적게 진행되었으나, 대부분의 측정에서 감각성 수준의 전기자극과 운동성 수준의 전기자극이 가장 큰 통증조절 효과를 나타내었다. 이 연구는 향후 환자를 대상으로 임상에서 필요한 기초 자료로서 활용가치가 높을 것으로 생각 된다.

Acknowledgement

본 논문은 김수현의 박사학위 논문 일부를 축약하였음.

참고문헌

1. Diffey BL. Ultraviolet radiation and human health. *Clinics in Dermatology*. 1998;16(1):83-9.
2. Mukhtra H, Elmetts CA. Photocarcinogenesis: mechanisms, models and human health implications. *Photochemistry and Photobiology*. 1996;63(4):355-60.
3. Harrison GI, Young AR. Ultraviolet radiation induced erythema in human skin. *Methods*. 2002;28(1):14-9.
4. Gustorff B, Hoechtl K, Sycha T et al. The effects of remifentanil and gabapentin on hyperalgesia in a new extended inflammatory skin pain model in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2004;98(2):401-7.
5. Hoffmann RT, Schmelz M. Time course of UVA- and UVB-induced inflammation and hyperalgesia in human skin. *European Journal of Pain*. 1999;3(2):131-9.
6. Hargreaves K, Dubner R, Brown F et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*. 1998;32(1):77-88.
7. Wu J, Lin Q, McAdoo DJ et al. Nitric oxide contributes to central sensitization following intradermal injection of capsaicin. *Neuroreport*. 1998;9(4):589-592.
8. Yaar M, Gilchrest BA. Cellular and molecular mechanisms of cutaneous aging. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990;16(10):915-22.
9. Uitto J, Fazio MJ, Olsen DR. Molecular mechanisms of cutaneous aging. Age-associated connective tissue alterations in the dermis. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(3 Pt 2):614-22.

10. Schwartz E, Cruickshank FA, Christensen CC et al. Collagen alterations in chronically sun-damaged human skin. *Photochem Photobiol.* 1993;58(6):841-4.
11. Youn JI. Effect of ultraviolet radiation on the skin. *J Korean Asso Radiat Prot.* 1995;20(3):181-6.
12. Wright A, Sluka KA. Nonpharmacological treatments for musculoskeletal pain. *Clin J Pain.* 2001;17(1):33-46.
13. Sluka KA, Walsh DM. Mechanisms and management of pain for the physical therapist. 1st ed, Seattle, WA, IASP Press. 2009;167-190.
14. Wall PD, Melzack R. Textbook of pain. In: Woolf CF, Segmental afferent fibre-induced anal-gesia : Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and vibration. New York, Churchill Livingstone. 1989;884-96.
15. Khadilkar A, Odebiyi DO, Brosseau L et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. 2008.
16. Fidelma M, Tracey L, Stephanie H et al. Hypoalgesia in response to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) depends on stimulation intensity. *The Journal of Pain.* 2011:1-7
17. Manga H. The effect of action potential simulation on post dry-needling soreness in the treatment of active trapezius myofascitis. Durban University. Dissertation of Master's Degree. 2007.
18. Neddermeyer TJ, Flühr K, Lötsch J. Principle components analysis of pain thresholds to thermal, electrical, and mechanical stimuli suggests a predominant common source of variance. *Pain.* 2008;138(2):286-91.
19. Orstavik K, Weidner C, Schmidt R et al. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain.* 2003;126(Pt 3):567-78.
20. Miller MD, Ferris DG. Measurement of subjective phenomenain primary care research : The visual analogue scale. *Fam Pract Res J.* 1993;13(1):15-24.
21. Long DM. Stimulation of the peripheral nervous system for pain control. *Clin Neurosurg.* 1983;31:323-43.
22. Kirsch DL, Lerner FN. *Electromedicine: the other side of physical guide for clinicians*, 5th edition. Boca Ration: St. Lucie Press. 1998;829-851.
23. Marino AA, editor. *Modern Bioelectricity*. New York, Dekker. 1988;762-765.
24. McMakin C, Gregory W, Philips T. Cytokine changes with microcurrenttreatment of fibromyalgia associated with cervical spine trauma. *Journal of Bodywork and Movement Therapies.* 2005;9(3): 169-176
25. Low J, Reed A. *Electrotherapy explained*. 3rd ed, Butterworth-Heinemann, Oxford. 2000:1-29.
26. Palmer ST, Martin DJ, Steedman WM et al. Alteration of interferential current and transcutaneous electrical nerve stimulation frequency: effects on nerve excitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(9):1065-71.
27. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.* 1999;57(1):1-164.
28. Chi SC, Jun HW. Release rates of ketoprofen from poloxamer gels in a membrane diffusion cell. *J Pharm Sci.* 1991;80(3):280-3.
29. Ogiso T, Ito Y, Iwaki M et al. Absorption of indomethacin and its calcium salt through rat skin : Effect of penetration enhancer and relationship between in vivo and in vitro penetration. *J. Pharmacobiodyn.* 1986;9:517-25.
30. Steen KH, Reeh PW, Kreysel HW. Topical acetylsalicylic, salicylic acid and indomethacin suppress pain from experimental tissue acidosis in human skin. *Pain.* 1995;62(3):339-47.