대한안과학회지 : 제 41 권 제 5 호 2000
J Korean Ophthalmol Soc Vol. 41, No. 5

Mitomycin-C에 의한 각막내피세포의 기능변화

배상환·김기산

〓 요약 〓

익상편, 녹내장 등의 수술에 보조적으로 사용되는 mitomycin-C(MMC)의 각막내피세포에 미치는 독성에 대해 알아보았다. 토끼각막을 in-vitro perfusion specular microscope에 고정하여 인공전방을 만들고 각막내피세포를 1시간 동안 glutathione-bicarbonate-Ringer(GBR)용액으로 관류한 후 0.02%, 0.01%, 0.005%의 MMC를 첨가하여 관류하였고, 반대편은 GBR용액으로 계속 관류하여 대조군으로 사용하였다. 관류동안 매 15분마다 각막두께를 측정하여 각막부종률을 구하고, 다른 실험군에서는 각막내피세포의 투과도를 측정하였다. MMC를 첨가하여 관류한 경우 초기에는 삼투압에 의해 부종률이 감소하였으나 이후 MMC를 제거하고 GBR용액으로만 관류하면서부터 대조군에 비해 각막의 부종이 증가하였다. 증가하는 정도는 선상이 아닌 고평부를 가진 이차곡선의 형태였고, 0.02%, 0.01%에서는 통계적으로 유의한 각막부종이 유발되었으나, 0.005%에서는 대조군과 별 차이가 없었다. 투과도는 MMC 첨가군은 0.005%에서 $4.21\pm0.50\times10^{-4}$㎝/min, 0.01%에서 $4.25\pm0.48\times10^{-4}$㎝/min로 대조군의 $4.10\pm0.93\times10^{-4}$㎝/min, $3.73\pm0.73\times10^{-4}$㎝/min에 비해 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이상의 결과로 0.01% 이상의 MMC는 각막내피세포에 노출시 손상을 주어 각막부종을 일으킴을 알 수 있었고, 이는 각막내피세포의 Na/K-ATPase 억제에 의한 대사펌프기능의 장애로 인한 것으로 생각된다(한안지 41:1047~1053, 2000).

〓 Abstract 〓

The Effect of Mitomycin-C on the Function of Corneal Endothelial Cells in Rabbit

Sang-Hwan Bae, M.D., Ki-San Kim, M.D.

<접수일 : 2000년 2월 24일, 심사통과일 : 2000년 4월 17일>

계명대학교 의과대학 안과학교실
Address reprint requests to Ki-San Kim, M.D.
Department of Ophthalmology, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine
#194 Dongsan-dong, Jung-ku, Taegu, 700-712, Korea
Tel : 82-53-250-7708, 7703,　Fax : 82-53-250-7705

* 본 논문의 요지는 1999년 제 83차 대한안과학회 추계 학술대회에서 구연 발표되었음.

The purpose of this study is to investigate the toxicity of mitomycin-C(MMC) to the corneal endothelial cells, which is medical adjunct to pterygium and glaucoma surgery. Rabbit corneas were mounted in the in-vitro dual-chambered specular microscope. Corneal endothelium was perfused with the glutathione-bicarbonate-Ringer(GBR) solution for one hour, then, perfused with 0.02%, 0.01%, and 0.005% MMC in GBR solution in experimental groups, and with GBR solution only in control group. Corneal thickness was measured every 15 minutes during perfusion and corneal swelling rate was calculated. Corneal endothelial permeability was also measured in another experiment. In MMC-mixed group, the early swelling rate decreased due to osmolarity of MMC, but after removal of MMC, the swelling rate increased compared to that of the control group. The pattern of increase was not a linear form, but a secondary curve with the plateau. In 0.02% and 0.01% MMC group, corneas swelled significantly, but not in 0.005% group. Corneal endothelial permeability was $4.21\pm0.50\times10^{-4}$㎝/min at 0.005% MMC, $4.10\pm0.93\times10^{-4}$㎝/min in control, and $4.25\pm0.48\times10^{-4}$㎝/min at 0.01% MMC, $3.73\pm0.73\times10^{-4}$㎝/min in control. No significant changes in permeability was observed. In conclusion, MMC of 0.01% or higher exposed to corneal endothelial cells induced corneal swelling of which mechanism was thought to be due to inhibition of Na/K-ATPase by MMC(J Korean Ophthalmol Soc 41:1047~1053, 2000).

Key Words : Corneal endothelial permeability, Corneal swelling, Mitomycin-C, Na/K-ATPase

Mitomycin-C(MMC)는 Streptomyces Caespitosus에서 분리된 alkylating agent로써 DNA와의 교차결합에 의해 세포손상을 유발하며 DNA, RNA와 단백질의 합성을 억제하는 것으로 알려져 있다[1]. MMC는 섬유모세포 증식억제효과가 탁월하기 때문에 안과영역에서는 익상편 수술 후 재발억제목적으로 술후 점안제로 사용되거나 술중에 수분간 접촉하게 하여 많은 효과를 거두고 있다[2-5]. 그리고, 녹내장 여과수술에서도 여과부위 폐쇄를 방지하기 위해 술중에 보조제로 사용되어 수술성공률을 높이고 있다[6-8]. 하지만 그 강한 세포독성 때문에 많은 합병증을 유발할 수 있는데 익상편 술후에 작열감, 눈부심, 결막충혈이 흔하게 나타나고 그 외에도 상피치유 지연, 각공막 무혈관화, 공막 석회화, 궤양성 공막염, 각막부종, 각공막 천공, 홍채모양체염, 백내장, 이차 녹내장 등이 발생할 수 있으며 녹내장 여과수술 후에는 이들 외에도 저안압증, 전방협소, 맥락막 삼출, 맥락막상강출혈, 안내염 등의 합병증이 발생할 수 있다[9-12]. 저자들도 익상편 술후에 MMC에 의한 각막상피화 지연이나 전방 염증반응이 장기간 지속된 경우를 경험한 바가 있는데 이 MMC가 특히 각막내피세포에 미치는 독성을 알아보고자 각막부종률과 각막내피투과도를 측정하였다.

대상 및 방법

백색가토(2~3㎏) 24마리(48안)를 대상으로 하여 한눈은 실험군으로, 반대편 눈은 대조군으로 사용하였다. 이중 12마리는 각막부종률 측정실험에, 다른 12마리는 각막내피세포의 투과도 측정에 사용되었다. 실험군은 다시 0.02%, 0.01%, 그리고 0.005% MMC군으로 나누었다. 먼저 과량의 근육이완제(pancuronium bromide)를 근육주사하여 가토를 희생시킨 후 안구를 적출하여 공막연을 약 2 3㎜ 포함하여 각막을 절제한 후 Dikstein과 Maurice[13]가 고안한 경면 현미경을 변형시킨 관류계에 공막연을 포함한 각막을 고정하여 인공전방을 형성하였다. 각막상피세포가 건조됨을 방지하고 또한 현미경의 대물렌즈가 접촉

될 때 깨끗한 상을 얻기 위해 각막상피세포 표면 위를 실리콘 유(Dow corning 200 Fluid, 한국 다우코닝 주식회사, 한국)로 도포하였다. 각막내피세포의 관류는 우선 glutathione-bicarbonate-Ringer(이하 GBR)용액만으로 1시간 정도 관류하여 각막두께가 안정이 된 후에 대조군은 GBR용액으로만 계속 3시간 이상 더 관류하였고 실험군은 0.02%, 0.01%, 그리고 0.005% MMC를 첨가하여 90분간 관류한 후 MMC를 제거하고 나서 다시 GBR용액으로 남은 시간동안 대조군과 같이 관류하였다. GBR용액은 NaCl 111.56mM, KCl 4.82mM, $NaHCO_3$ 29.20 mM, glucose 5.01mM, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 1.04 mM, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.78mM, NaH_2PO_4 0.86mM, glutathione 0.30mM(Sigma Chemical Co., 미국)을 용해하여 pH 7.4로 조정하고 삼투압은 285 300mOsm이 되게 하였다. 이때 관류액의 온도는 34°C, 관류속도는 0.1 ㎖/min으로 일정하게 관류하고, 인공전방내의 압력은 약 15 20㎜Hg이 되도록 하였다. 관류하는 동안 매 15분마다 경면 현미경에 부착된 미세 초점 조절기기를 이용하여 각막두께를 측정하고 시간별로 측정된 각막두께를 선형회귀분석을 이용하여 각막부종률을 계산하여 비교하였다. 통계적 분석을 위해서는 반복측정법(Repeat measure test)이 사용되었으며 p값이 0.05미만인 경우를 유의한 것으로 보았다.

두 번째 실험인 각막내피세포의 투과도 측정을 위해서는 백색가토의 안구를 적출한 후 gill knife로 각막상피세포를 제거한 후 각막내피세포 관류실험에서와 마찬가지로 각막을 고정하여 인공전방을 만들었다. 실험군은 0.01%와 0.005%의 MMC를 사용하였는데, 0.01% MMC첨가군은 한시간동안 MMC로 관류한 군과 한시간동안 MMC로 관류한 후 MMC를 제거하고 GBR용액으로 관류한 군으로 나누어 실험하였다. 각막내피세포를 GBR로 1시간 가량 관류하여 안정된 각막두께를 얻은 후 실험군은 0.01% 및 0.005% MMC를 첨가하고, 대조군은 GBR용액으로만 다시 1시간동안 관류하였다. 관류의 조건은 각막내피세포 관류실험 때와 같이 하였다. 관류 중 매 15분마다 각막두께를 같은 방법으로 측정하였다. 1시간 동안 관류 후 2.6×10^{-4} M의 carboxyfluorescein(이하 CF)용액 0.3㎖을 각막표면에 떨어뜨렸다. 이를 30초간 방치 후 제거하고 다시 30분간 관류를 지속하면서 관류되어 나온 용액을 이미 무게를 재어놓은 플라스틱 용기에 모았다. 그후 관류를 정지하고 인공 전방과 관류관속에 남아있는 관류액을 관류 주입구에 많은 양의 공기를 한꺼번에 주입하여 무게를 알고있는 다른 플라스틱용기에 모으고 각각의 용기에 모아진 관류액의 무게를 측정하였다. 관류장치를 해체하여 각막을 공막연으로부터 절제한 후 BSS 20㎖가 담긴 용기에 넣어 48시간동안 4°C에서 보관하여 각막실질의 free dye가 빠져 나오게 하여 각막실질내 CF형광도(Ms)측정에 이용하였다. 각 관류액의 형광도(Mp)와 저장액의 형광도(Ms)를 Fluorometer(RF-5301PC, Spectrofluorophotometer, Shimadzu Co., Kyoto, Japan)를 이용하여 측정하였으며 각막내피세포 투과도(Pac)를 다음과 같이 구하였다14,15).

Pac = Kc.ca×Rca×q
Kc.ca = {In(Mp+Ms) - InMs}/t
Ms = 각막실질내 dye 형광도
Mp = 관류액내 dye 형광도
Kc.ca = cornea-aqueous transfer coefficient(rabbit value=1.07)
Rca = steady-state distribution ratio(0.94)
q = the average of the three final stromal thickness
t = the time after applying CF

통계적 분석을 위해서는 student t-test가 사용되었으며 p값이 0.05미만인 경우를 유의한 것으로 보았다.

결 과

각막 부종률의 측정결과를 보면 MMC를 첨가하여 관류하는 동안에는 대조군에 비해 실험군 모두에서 부종률이 감소하는 양상을 보이는데, 먼저 0.02% MMC 첨가군에서는 부종률이 -29.22±4.39㎛/hr로 대조군의 6.25±0.15 ㎛/hr에 비해 감소하였으며(Fig. 1), 0.01% MMC 첨가군에서는 부종률이 -17.14±3.78㎛/hr로 대조군의

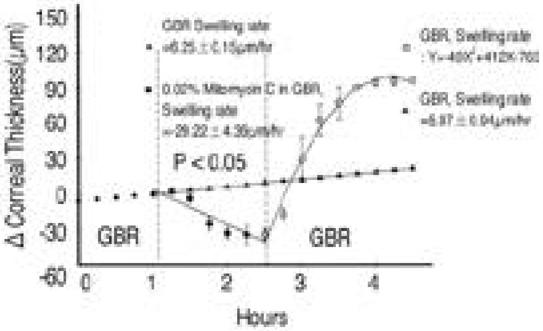

Figure 1. Rabbit corneal swelling rate following perfusion with 0.02% mitomycin-C

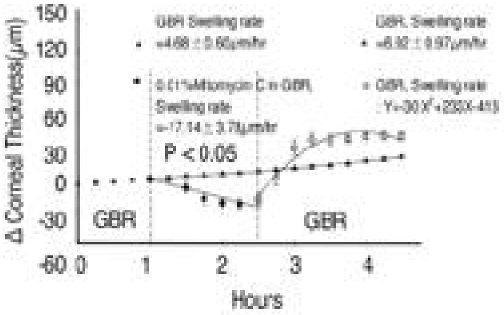

Figure 2. Rabbit corneal swelling rate following perfusion with 0.01% mitomycin-C

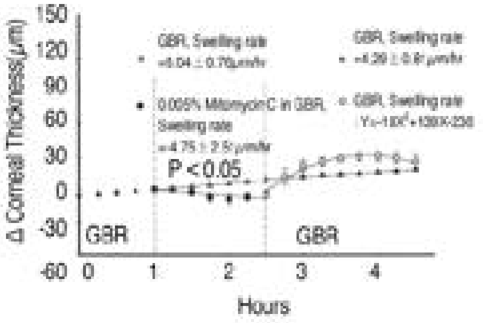

Figure 3. Rabbit corneal swelling rate following perfusion with of 0.005% mitomycin-C

4.68±0.60㎛/hr에 비해 감소하였고(Fig. 2), 0.005% MMC 첨가군에서도 부종률이 -4.75±2.51㎛/hr로 대조군의 6.04±0.76㎛/hr에 비해 감소하였다(Fig. 3). 그리고 이들 결과는 모두 통계적으로 유의하였다. 이후로 MMC를 제거하고 나서 GBR용액으로 관류하면서 측정한 각막 부종률은 전혀 다른 양상을 보이게 되는데, 정도의 차이는 있으나 대조군에 비해 실험군에서 부종률이 증가하게 되며 이는 그 양상이 선상이 아니고 고평부(plateau)를 가진 이차곡선의 형태를 보였으며 후반부에는 다시 감소하는 추세를 나타내었다. 먼저 0.02% MMC 첨가군에서는 부종률(Y)이 Y = $-49\chi^2+412\chi-765$로 대조군의 5.97±0.94㎛/hr에 비해 증가하였으며 통계적으로 유의하였다(Fig. 1). 0.01% MMC 첨가군에서는 부종률(Y)

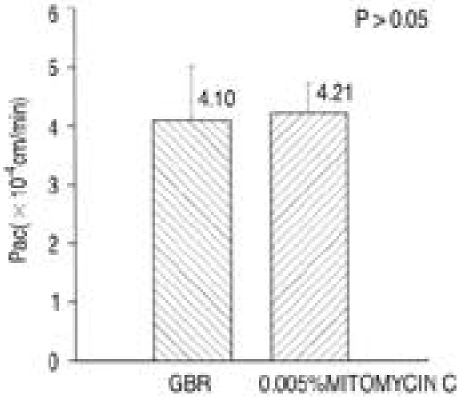

Figure 4. Rabbit corneal endothelial permeability following perfusion with 0.005% mitomycin-C

이 Y = $-30\chi^2+233\chi-413$으로 역시 대조군의 6.92±0.97㎛/hr에 비해 증가하였으며 통계적으로 유의하였다(Fig. 2). 0.005% MMC 첨가군에서는 부종률(Y)이 Y = $-18\chi^2+139\chi-236$으로 대조군의 4.29±0.81㎛/hr에 비해 다소 증가하는 듯 했으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 3). 각막내피 투과도의 변화를 보면 0.005% MMC 첨가군은 4.21±0.50×10^{-4}㎝/min로 대조군의 4.10±0.93×10^{-4}㎝/min와 유의한 차이가 없었고(Fig. 4), 0.01% MMC 첨가군은 4.25±0.48×10^{-4}㎝/min로 대조군의 3.73±0.73×10^{-4}㎝/min에 비해 다소 증가하였으나 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 5). 0.01% MMC

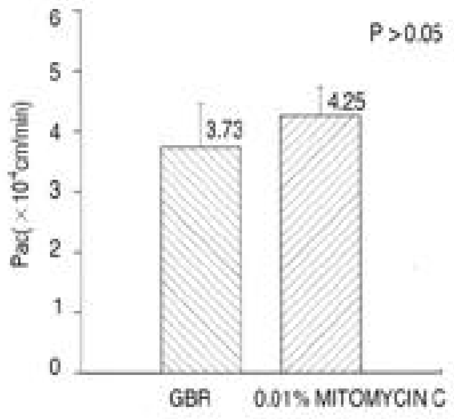

Figure 5. Rabbit corneal endothelial permeability following perfusion with 0.01% mitomycin-C

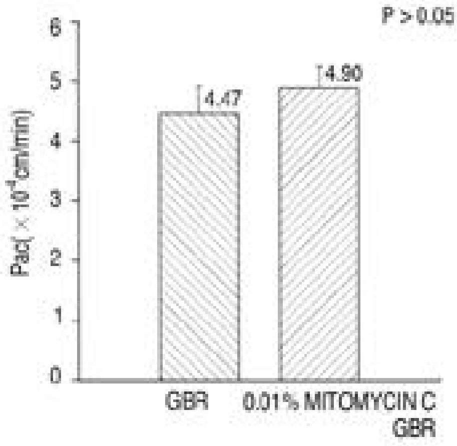

Figure 6. Rabbit corneal endothelial permeability following perfusion with 0.01% mitomycin-C, then GBR

로 관류한 다음 제거하고 GBR로 관류한 경우 $4.90\pm0.37\times10^{-4}$㎝/min로 대조군의 $4.47\pm0.46\times10^{-4}$㎝/min와 유의한 차이가 없었다(Fig. 6).

고 찰

MMC가 안과영역에서 사용된 이후로 익상편의 재발 억제와 녹내장 여과수술의 향상에 많은 효과를 나타내었다. 하지만 강한 세포독성 때문에 전안부에 여러 합병증을 유발할 수가 있으며 여러 문헌에도 이에 대한 언급이 많다[1,9-12]. 특히 각막내피세포에 미치는 독성에 대한 문헌을 보면 Shiota 등[16]은 녹내장 여과수술 중에 0.02%와 0.04%의 MMC를 사용한 결과 술 후 3개월에 MMC를 사용하지 않은 대조군에 비해 유의한 각막내피세포 소실이 있었다고 하였고, Szymanski 등[17]은 녹내장 여과수술 중에 0.05%와 0.02%의 MMC를 사용한 경우 사용 안한 대조군에 비해 술 후 1개월에 각막내피 투과성이 통계적으로 유의하게 증가하였고 6개월 후에는 모두 정상화되었다고 하였다. Ishimaru[18]는 0.04%의 MMC를 토끼에게 결막하 주사하여 14일 후 각막상피세포층의 감소, 실질층의 종창, 내피세포의 종창 및 사립체 팽창 등의 변화가 있었다고 하였다. 국내에서는 강 등[19]이 고양이를 대상으로 전방에 0.01%, 0.02%. 0.04%의 MMC를 0.1cc 주입하여 2주나 3주후에 각막내피세포의 손상을 관찰한 경우 0.02% 이상의 MMC에 의해 각막두께가 유의하게 증가하였고, 각막내피세포 수도 유의하게 감소하였으며 전자현미경상에도 심한 내피세포의 파괴 소견이 나타났다고 하였다. 저자들의 경우에는 실험군에서 MMC를 첨가하여 관류하는 동안에는 각막두께가 감소하였는데 이런 현상은 MMC 자체가 비교적 고장성이어서 삼투압의 차이로 인해 각막의 부종이 감소하였기 때문이라고 생각된다. 실험에 사용된 MMC의 삼투압 농도는 0.02%가 468mOsm, 0.01%가 379mOsm, 0.005%가 318mOsm이었다. MMC를 제거한 뒤 GBR용액으로 관류하면서부터 실험군에서는 부종률이 증가하게 되는데 이차곡선의 형태로 상승하다가 고평부를 거쳐서 다시 감소하는 경향을 보였으며, 0.02%와 0.01%의 MMC 첨가군에서는 부종률의 증가가 통계적으로 유의하였고 0.005%의 MMC 첨가군에서는 대조군과 유의한 차이가 없었다. 각막내피의 투과도의 측정은 모든 실험군에서 대조군에 비해 다소 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 각막의 투명성과 두께의 유지, 부종의 억제에는 각막내피의 장벽기능과 능동적 펌프 기능의 균형에 의해 조절되어지는데[20], Watsky 등[21]은 oubain의 각막내피 기능에 대한 효과에 대한 연구에서 oubain에 의한 각막 부종이 Na/K-ATPase의 억제로 능동적 펌

프 기능의 장애에 의한 것이고 장벽 기능에 중요한 융합막이 영향받지 않아서 투과성에는 별 변화가 없다고 하였다. 저자들의 연구에서도 투과성에는 대조군과 유의한 차이가 없고 부종률의 증가에는 oubain과 유사한 이차곡선의 양상을 보이는 것으로 보아 MMC에 의한 각막내피의 손상은 장벽 기능은 큰 손상 없이 유지가 되며 Na/K-ATPase 의존성 펌프 기능의 장애에 의한 것으로 추측되어진다. Morrow 등[22]은 MMC에 의해 전안부에 조직 손상을 초래하며 손상의 정도는 MMC의 농도와 투여경로에 관련된다고 하였다. 그리고, Rubinfeld 등[11]은 MMC의 사용에는 세심한 주의가 필요하며 합병증의 예방을 위해 필요한 최소한의 농도로 단기간동안만 사용할 것을 권하였다. 또한, 쇼그렌 증후군, 심한 건성 각결막염, 딸기코, 아토피각결막염, 헤르페스 각막염 등 상처 치유가 불량하기 쉬운 경우에는 MMC를 사용하지 말고, 심하거나 재발인 경우의 익상편 수술에서는 0.02% 농도로 술중에 1회, 또는 술후 하루 두 번씩 5일간 사용하라고 권장하였다. Lam 등[5]은 익상편 수술에서 0.02% MMC를 술중에 3분간 접촉한 경우 합병증은 거의 없었으나 재발률이 8.3%로 약간 높았고, 0.04%의 MMC를 술중에 5분간 접촉한 경우 재발률은 더 낮았으나 두 안에서 상피재생 지연과 공막이 얇아지는 문제가 있었다고 하였다. 녹내장 여과수술시의 술중에 사용하는 MMC의 농도와 접촉 시간은 0.02%의 농도가 0.05%의 농도에 비교해 합병증이 적고 안압 하강 효과도 별 차이가 없으며, 0.02%의 농도에서는 접촉 시간 2분과 5분이 효과에 있어 별 차이가 없다는 보고가 있다[23,24]. 상대적으로 고농도에서만 합병증이 발생하고 저농도라고 해서 합병증이 발생하지 않는 것은 아니지만, 저자들의 연구 결과에 따르면 0.01% 이상의 농도에서 MMC는 각막내피세포에 장기간 노출시 손상을 주어 각막부종을 유발할 수 있음을 알 수 있었고, 익상편 수술보다 녹내장 여과수술 시에 전방에 침투할 가능성이 크므로 0.01% 이상의 농도로 MMC를 사용하게 될 경우 각별히 주의할 필요가 있다고 할 수 있겠다. 그리고, MMC에 의한 각막내피세포의 손상은 Na/K-ATPase 의존성 펌프기능의 장애에 의한 것으로 생각되며 이에 대한 더 깊이 있는 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1) Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F : *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. New York: Macmillan publishing company,* 1985:pp. 1288-1289.
2) Frucht-Pery J, Ilsar M : *The use of low-dose mitomycin-C for prevention of recurrent pterygium. Ophthalmol* 101:759-762, 1994.
3) Singh G, Wilson MR, Foster CS : *Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. Ophthalmol* 95:813-821, 1988.
4) Cardillo JA, Alves MR, Ambrosio LE, Poterio MB, Jose NK : *Single intraoperative application versus postoperative mitomycin C eye drops in pterygium surgery. Ophthalmol* 102:1949-1952, 1995.
5) Lam DSC, Wong AKK, Fan DSP, Chew S, Kwok PSK, Tso MOM : *Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision. A 30-months follow-up study. Ophthalmol* 105:901-905, 1998.
6) Palmer SS : *Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. Ophthalmol* 98(3):317-321, 1991.
7) Cheung JC, Wright MM, Murali S, Pederson JE : *Intermediate-term outcome of variable dose mitomycin-C filtering surgery. Ophthalmol* 104(1):143-149, 1997.
8) Rasheed el-S : *Initial trabeculectomy with intraoperative mitomycin-C application in primary glaucomas. Ophthalmic Surg Lasers* 30(5):360-366, 1999.
9) Hardten DR, Samuelson TW : *Ocular toxicity of mitomycin-C. Int Ophthalmol Clin* 39(2):79-90, 1999.
10) Derick RJ, Pasquale L, Quigley HA, Jampel H : *Potential Toxicity of mitomycin C. Arch Ophthalmol* 109(12):1635, 1991.
11) Rubinfeld RS, Pfister RR, STtein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, Talley AR, Speaker MG : *Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. Ophthalmol* 99(11):1647-1654, 1992.
12) Dougherty PJ, Hardten DR, Lindstrom RL : *Corneoscleral melt after pterygium surgery*

using a single intraoperative application of mitomycin-C. Cornea 15(5):537-540, 1996.

13) Dikstein S, Maurice DM : *The metabolic basis to the fluid pump in the cornea. J Physiol* 221:29-41, 1972.

14) Araie M : *Barrier function of corneal endothelium and the intraocular irrigating solutions. Arch Ophthalmol* 104:435-438, 1986.

15) Hull DS : *Effect of epinephrine, benzalkonium chloride, and intraocular miotics on corneal endothelium. South Med J* 72:1380-1381, 1979.

16) Shiota R, Sharma T, Agarwal HC : *Intraoperative mitomycin C and the corneal endothelium. Acta Ophthalmol Scand* 76(1):80-82, 1998.

17) Szymanski A, Gierek-Lapinska A, Koziak M, Gierek-Ciaciura S : *A fluorophotometric study of corneal endothelium after trabeculectomy using different concentrations of mitomycin-C. Int Ophthalmol* 20(1-3):95-99, 1996-97.

18) Isimaru H : *Cytotoxicity of mitomycin C in rabbit eyes. Acta Soc Ophthalmol Jpn* 93:54-64, 1989.

19) 강태중, 배지홍, 송준경 : 전방내 mitomycin C 주입시 고양이의 각막내피세포 손상에 관한 연구. 한안지 35(1):1-13, 1993.

20) Smolin G, Thoft RA : *The Cornea : Scientific foundations and clinical practice, 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company,* 1994 : pp. 35-42.

21) Watsky MA, MacCartney MD, McLaughlin BJ, Edelhauser HF : *Corneal endothelial junction and the effect of oubain. Invest Ophthalmol Vis Sci* 31(5):933-941, 1990.

22) Morrow GL, Stein RM, Heathcote JL, Ikeda-Douglas JV, Feldman F : *Ocular toxicity of mitomycin C and 5-fluorouracil in the rabbit. Can J Ophthalmol* 29(6):268-273, 1994.

23) Kitazawa Y, Suemori-Matsushita H, Yamamoto T, Kawase K : *Low-dose and high-dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma. Ophthalmology* 100:1624-1628, 1993.

24) Megevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray ADN : *The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery. Ophthalmology* 102:84-90, 1995.