

엑시머레이저 각막절제술 후 전방수 Nitric Oxide 농도의 변화

정 현 정 · 김 기 산

= 요약 =

엑시머레이저 각막절제술(PRK) 후 전방수 내에 유리기가 생성될 수 있다는 보고들이 있어 왔다. 저자들은 엑시머레이저 수술 후에 유리기의 일종인 nitric oxide(NO)가 전방수 내에서 생성되는지 알아보기로 하였다.

전체 실험 대상인 백색 가토 41마리(81안) 중 25안을 대조군으로 사용하였다. 나머지 56안은 기계적으로 각막상피총만 제거한 군(3안)과 엑시머레이저로 -6.0D를 교정한 군(24안), -12.0D를 교정한 군(29안) 등 3군으로 나누어 술후 30분, 1시간, 3시간 및 6시간에 전방수를 채취하고 Griess 시약을 이용하여 ELISA 방법으로 NO 농도를 측정하였다.

대조군의 전방수의 NO 농도는 평균 101.83ng/ml 였고, 각막상피만 제거한 군에서도 비슷한 농도(107.00ng/ml)를 보였다. PRK 후 30분 경과하여 채취한 전방수에서의 NO 농도는 두 PRK 군에서 모두 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었으며 (-6.0D : 218.67ng/ml , -12.0D : 198.68ng/ml) 1시간 후에 채취한 전방수에서도 여전히 증가되어 있었다. 3시간 후에 -6.0D 군에서는 대조군과 차이를 보이지 않은 반면, -12.0D 군에서는 NO 농도가 여전히 증가되어 있었다. 6시간 경과 후에는 두 군 모두에서 NO 농도가 정상 수준으로 회복되었다.

이상의 결과로 엑시머레이저 각막절제술에 의해 전방수 내에서 NO가 생성되고 엑시머레이저에 의한 각막절제량이 많을수록 증가된 NO 농도가 정상으로 회복되는 데 더 많은 시간이 소요 되는 것으로 보이며 이러한 NO 농도의 증가는 PRK 후 일시적인 각막부종이나 전방 내 염증 반응을 일으키는 하나의 요소가 될 수 있을 것으로 생각된다(한안지 39:2226~2232, 1998).

= Abstract =

Changes in Aqueous Nitric Oxide Concentration Following Excimer Laser Corneal Ablation

Hyun-Jeong Chung, M.D., Ki-San Kim, M.D., Ph.D.

<접수일 : 1998년 4월 27일, 심사통과일 : 1998년 6월 26일>

계명대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

* 본 논문의 요지는 1997년 4월 제 78회 대한안과학회 춘계학술대회 및 1997년 9월 제 15회 유럽 백내장굴절수술학회에서 구연 발표되었음.

There have been some reports about formation of free radical species in aqueous humor after excimer laser photorefractive keratectomy(PRK). We investigated whether there exists an increase of nitric oxide(NO) level in aqueous humor after excimer laser treatment.

Of the 41 albino rabbits(81 eyes) used for this study, 25 eyes served as controls. The remaining 56 eyes were divided into three groups, i.e., a group with its epithelium removed mechanically(3 eyes), -6.0D PRK group (24 eyes) and -12.0D PRK group(29 eyes). After varing time intervals following excimer laser treatment, aqueous NO concentration was determined with ELISA method using Griess reagent.

The mean aqueous NO concertration was 101.83ng/ml in normal control group and showed no difference(107.00ng/ml) from that of mechanically ablated group. Aqueous NO was increased 30 min after PRK in both groups compared to normal(-6.0D : 218.67ng/ml, -12.0D : 198.68ng/ml) and maintained at one hour postoperatively. Eyes with -12.0D ablation still showed the increase in aqueous NO concentration three hours after PRK, while eyes with -6.0D ablation showed no difference from normal. Six hours after PRK, aqueous NO was returned to the normal level in both groups of PRK.

The results of this study showed that excimer laser PRK induced NO production in aqueous humor, and the more extensive amount of excimer laser applied, the longer time would be taken to restore the normal NO level. It seems that such an elevation of NO level could be one of the factors that cause temporary corneal stromal edema or anterior chamber reaction after excimer laser PRK(J Korean Ophthalmol Soc 39:2226~2232, 1998).

Key Words : Aqueous humor, Excimer laser photorefractive keratectomy, Nitric oxide

굴절이상의 교정을 위한 엑시머레이저 각막절제술은 1983년 Trokel에 의해 도입된 아래 굴절교정의 예측도 및 수술 후 시력회복 등의 측면에서 가지는 장점들로 인해 널리 이용되어 왔다. 그러나 이러한 탁월한 치료성적에도 불구하고 일부 연구자들은 엑시머레이저에 의해 각막 및 주변조직에 유리기(free radical)가 생성될 수 있으며¹⁾, 엑시머레이저에서 방출된 자외선에 의한 세포독성과 돌연변이 유발의 위험성이 있다고 보고하고 있다^{2,3)}. 특히, 최근에 Costagliola 등⁴⁾은 가토에서 엑시머레이저 각막절제술(PRK)을 시행한 후 전방수와 수정체에서 산화형과 환원형의 glutathione, hydrogen peroxide(H₂O₂), ascorbic acid, malondialdehyde(MDA)의 생화학적 변화와 수정체의 백내장성 조직변화를 보고한 바 있다.

Nitric Oxide(NO)는 유리기의 일종으로서 과거에는 공해물질 또는 발암물질이라는 정도로만 알려졌다. 그러나 최근에 이것이 의학의 여러 분야에서 신호전달물질 및 효과분자로서의 역할을 한다는 것이 밝혀지고 있으며, 안과학의 영역에서도 NO가 안압의 조절이나^{6,7)} 망막의 광수용체 퇴행변화⁸⁾, 포도막염의 유발(endotoxin induced uveitis, EU)⁹⁾ 등에 다양하게 관여한다는 것이 보고되어 있다. 또, 최근 Lee 등¹⁰⁾은 NO 생성물질의 국소투여로 각막흔탁 및 부종을 일으킬 수 있다고 보고하였다.

저자들은 엑시머레이저에서 방출된 자외선에 의한 광산화반응의 일환으로 산소 유리기 뿐만 아니라 NO 유리기의 생성도 조장될 수 있을 것이며, 엑시머레이저수술 후에 나타날 수 있는 일시적인 전방 내 염증반응이나 각막부종이 이러한 변화와

연관될 수 있으리라는 점에 착안하여, 실제로 엑시머레이저 각막절제술 후에 전방수 내에서 NO 농도가 증가하는지, 또 NO 농도의 증가와 엑시머레이저 조사량에 어떠한 상관관계가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

백색 가토(2~3kg) 41마리(81안)를 전체 실험대상으로 하였고 이 중 25안은 대조군으로 사용하였다. 실험군 56안 중 3안은 Beaver blade(No. 5700)를 이용하여 기계적으로 각막상피만을 제거한 후 30분에 전방수 내의 NO 농도를 측정하였고, 24안은 -6.0D의 엑시머레이저 각막절제술(PRK)을 시행한 후 30분(6안), 1시간(6안), 3시간(7안)과 6시간(5안)에 각각 전방수 내의 NO 농도를 측정하였다. 나머지 29안은 -12.0D의 PRK를 시행한 후 역시 30분(6안), 1시간(6안), 3시간(11안)과 6시간(6안)에 각각 전방수 내의 NO 농도를 측정하였다.

각 실험군의 가토에 ketamine hydrochloride(20mg/kg)와 xylazine hydrochloride(7mg/kg)를 근육주사하여 전신마취한 후 소아용 개검기를 사용하여 안검을 벌리고 추가로 0.5% propracaine hydrochloride로 점안마취를 시행하였다. 각막상피만 제거한 군은 수술현미경 하에서 Beaver blade(No. 5700)를 사용하여 각막상피 전층이 포함되도록 제거하였다. PRK를 시행한 군에 대해서는 53안 모두에서 ExciMed UV-200, LA(Summit Technology, Waltham, MD, USA) 기종이 사용되었다. 엑시머레이저의 조사직경은 5.0mm, 절제율은 0.25μm/pulse, 에너지 밀도는 180mJ/cm², 박동간격은 10nsec였고 반복율은 10Hz였다. 1회 조사시 가능한 최대 절제량은 -6.0D(절제깊이 62μm)였으므로 -12.0D(절제깊이 124μm)의 절제를 위해서는 이중조사(double pass)를 하였다.

술후 각각의 계획된 시간대에 xylazine hydrochloride를 근육주사하여 마취시킨 후 과량의 근육이완제(pancuronium bromide)를 근육주사하여 가토를 희생시키고 전방수를 채취하였는

데 수술현미경하에서 각막윤부를 통하여 1cc 주사기에 연결한 30G 주사침을 전방내에 천자하고 홍채색소가 유리되지 않도록 주의를 기울이면서 0.2~0.3cc 정도의 전방수를 채취하여 에펜돌프튜브에 담고 입구를 막았다. 채취된 전방수는 즉시 NO 농도를 측정하기 위한 과정을 거쳤는데 NO가 불안정한 물질이므로 그 산화물인 nitrite (NO_2^-)를 enzyme linked immunosorbent absorbance(ELISA) 방법을 이용하여 측정하였다. 각각의 전방수 표본에서 micropipette을 이용하여 100μl의 전방수를 취하여 바닥이 편평한 96-well microplate에 분주하고, 동량의 Griess 시약(1% sulfanilamide를 포함한 5% phosphoric acid와 0.1% naphthylethylene diaminedihydrochloride 수용액을 동량으로 혼합한 용액)을 첨가하여 충분히 섞이도록 10분간 방치한 후 이것을 microplate reader(Bio-RAD, model 550, Japan)에 장치하여 540nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준 시약으로는 7.8~500ng/ml의 sodium nitrite 용액을 사용하였다.

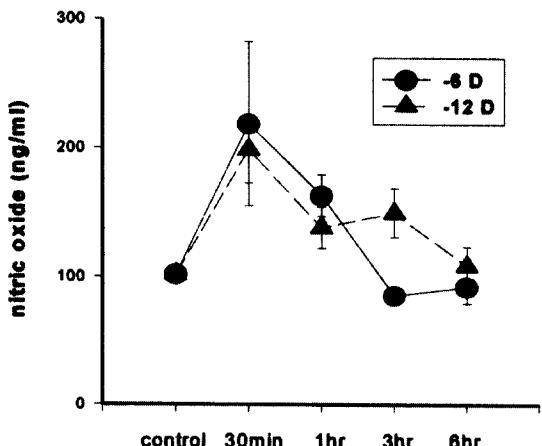
통계적 분석을 위해서는 student-t test를 사용하였으며 p value가 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 보았다.

결 과

대조군인 정상 가토의 평균 전방수 NO 농도는 $101.83 \pm 31.91 \text{ ng/ml}$ 였으며, 각막상피만 제거한 군에서는 30분 후에 $107.00 \pm 12.03 \text{ ng/ml}$ 로서 이들 두 군간의 NO 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다. -6.0D PRK 군에서 전방수 NO 농도는 술후 30분에 218.67 ng/ml , 1시간에 163.00 ng/ml 로서 대조군에 비해 통계적으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$). 그러나 술후 3시간과 6시간에 측정한 전방수 NO 농도는 각각 83.43 ng/ml 과 92.00 ng/ml 로서 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). -12.0D PRK 군에서 전방수 NO 농도는 술후 30분에 198.68 ng/ml 였고, 술후 1시간에 138.16 ng/ml 로 대조군에 비해 유의한 증가가 있었고($p < 0.05$), 술후 3시간에 측정한 군에서도 149.55 ng/ml 의

Table 1. Changes in aqueous NO concentrations following -6.0D PRK

Time after PRK	NO concentration (ng/ml)	p-value
Control	101.83±31.91	-
30 minutes	281.67±55.74	<0.05
1 hour	163.00±39.83	<0.05
3 hours	85.43±13.83	>0.05
6 hours	92.00±28.67	>0.05

**Fig. 1.** Comparison of changes in aqueous NO concentrations between -6.0D and -12.0D PRK group

NO 농도를 보여 여전히 대조군에 비해 증가되어 있었다($p<0.05$). 술후 6시간에 측정한 군에서는 전방수 NO 농도가 108.67ng/ml로 대조군과 차이가 없었다(Table 2). -6.0D PRK 군과 -12.0D PRK 군을 비교해 보면 술후 30분에는 두 군 모두에서 전방수 내의 NO 농도가 증가되어 있었고, 이러한 증가는 술후 1시간에도 유지되었다. 술후 3시간에는 -6.0D 군에서는 NO 농도가 대조군 수준으로 회복되었으나 -12.0D 군에서는 여전히 증가되어 있어 두 군간에 통계적 유의성이 있었다($p<0.05$). 술후 6시간에는 두 PRK 군 모두에서 NO 농도가 정상으로 회복되었다($p>0.05$) (Fig. 1).

Table 2. Changes in aqueous NO concentrations following -12.0D PRK

Time after PRK	NO concentration (ng/ml)	p-value
Control	101.83±31.91	-
30 minutes	198.68±63.47	<0.05
1 hour	138.16±39.23	<0.05
3 hours	149.55±62.48	<0.05
6 hours	108.67±35.82	>0.05

고 칠

엑시머레이저는 아르곤 플루오라이드 혼합가스에서 나오는 193nm 파장의 원자외선 스펙트럼의 방출광이다. 이것이 주변 조직의 손상을 최소화하면서도 원하는 부위의 각막조직만을 절제 또는 연마할 수 있는 것은 각막조직의 분자결합만을 정확하게 분리시키는 특수한 광화학적인 작용에 의한 것이라고 알려져 있다¹¹⁾. 엑시머레이저를 각막수술에 사용시 방출되는 에너지의 대부분은 각막절제술 자체에 의해 소모되며, 극히 일부는 각막표면에서 반사되고, 나머지 일부는 secondary radiation의 형태로 눈 속에 도달하게 된다²⁾. Müller-Stolzenburg 등¹²⁾에 의하면 각막에 도달한 엑시머레이저 에너지의 10^5 정도는 295~320nm의 보다 유해한 파장으로 전환되어 눈 속에 도달한다고 한다. 이러한 secondary radiation은 전방수에서 유리기의 형성을 자극하고^{13,14)} 전방수를 투과한 일부 에너지는 수정체 전면에 쉽게 도달하여 백내장 성 변화를 일으킬 수 있는 것으로 여겨진다¹⁵⁾. 이러한 전안부의 생화학적 변화와 관련하여 최근 Costagliola 등⁴⁾은 가토에서 PRK 후 1일째 전방수에서 H_2O_2 와 산화형 glutathione이 증가하고 ascorbic acid와 환원형 glutathione이 감소하였으며 1년째 수정체에서 MDA와 산화형 glutathione이 증가하고 ascorbic acid와 환원형 glutathione이 감소하였음을 보고하였다.

NO는 유리기의 일종으로 6 내지 10초의 짧은 반감기를 갖는 매우 불안정하고 반응성이 강한 물질이다¹⁶⁾. 이 물질은 생체 내에서 arginine과 같은 nitrogen을 함유한 아미노산으로부터 nitric oxide synthase(NOS)라는 효소에 의하여 합성되

거나 NOS 없이 NO기를 함유한 물질로부터 물리적으로 생성된다¹⁷⁾. NOS에는 크게 Ca^{2+} /calmodulin에 의존적인 비유도성(constitutional) NOS와 Ca^{2+} /calmodulin에 비의존적인 유도성(inducible) NOS의 두 가지 형태가 있으며¹⁸⁾ 생성된 NO는 신경전달, 면역반응 등의 다양한 생리적 과정에 작용한다¹⁷⁾. 또 NO는 superoxide(O_2^-)와 반응하여 강력한 산화제인 peroxynitrate(ONOO⁻)를 생성하여 세포독성을 나타내기도 한다고 알려져 있다¹⁹⁾. Schaffer 등²⁰⁾은 쥐의 창상 실험에서 창상부위의 콜라겐섬유의 침착 정도와 물리학적 강도는 NO의 농도와 반비례하며 NO는 창상치유과정을 매개한다고 하였고, Lee 등¹⁰⁾은 쥐에 streptozotocin을 복강 내 투여하여 방수 내에서 NO 생성을 증가시켰을 때 NO에 의한 세포독성으로 각막내피세포, 섬유아세포, 콜라겐섬유의 변성 및 각막부종, 각막 혼탁을 야기시켰다고 하였다. 이와 같은 NO에 의한 세포독성을 줄이기 위해 또는 NO의 생리적 기능을 더 자세히 연구하기 위해 NOS 억제제들이 실험적으로 사용되기도 한다²¹⁾.

최근의 몇몇 연구자들의 보고는 엑시머레이저에 의해 NO가 생성될 수 있음을 시사하고 있다. 엑시머레이저의 자외선 광선 자체로도 저장된 NO가 광분해에 의해 유리될 수 있다는 보고가 있고²²⁾, Ryu 등²³⁾은 PRK 후 눈물에서 NO가 증가되었다고 보고하면서 엑시머레이저의 자외선 광선에 의한 각막간질의 손상 자체에 의해서 세포내 Ca^{2+} 이 증가되고 NOS가 활성화되어 NO가 증가되었을 것으로 추측하고 각막간질 내에서 증가된 NO가 각막세포의 apoptosis를 야기시키며, 이것이 각막혼탁 등과 같은 술후 합병증과 연관될 수 있을 것이라 추측하였다. 그러나 PRK 후 일시적인 전방내 염증반응이나 각막부종과 관련될 수 있는 전방수 내에서의 NO 농도의 변화에 대한 보고는 거의 없는 실정이다.

저자들은 본 연구에서 엑시머레이저 후에 전방수 내에서 NO 농도가 증가하고 증가된 NO 농도는 시간에 따라 변화해서 -6.0D PRK 군에서는 3시간 후에, -12.0D PRK 군에서는 6시간 후에 각각 정상 수준의 NO 농도를 회복하여 엑시머레이저 조사량이 많을수록 NO 농도가 더 오랫동안

지속됨을 관찰하였다. 이는 각막상피만 제거한 경우에는 NO 농도의 증가가 없었던 것과는 대조를 이루었다. 엑시머레이저의 자외선광장에 의해 전방수 내에서 NO가 증가된 기전에 대해서는 각막간질의 손상으로 인한 Ca^{2+} 증가와 그로 인한 NOS의 활성화로 NO가 생성되었을 것으로 보는 류 등²³⁾의 의견이 설득력있게 보인다.

한편, NO는 용액상태 (aqueous phase)에서 다음과 같은 반응을 거친다.

- 1) $2\text{NO} + \text{O}_2 \longrightarrow 2\text{NO}_2$
- 2) $2\text{NO}_2 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{HNO}_2 + \text{HNO}_3$
- 3) $\text{NO}_2 + \text{NO} \longrightarrow \text{N}_2\text{O}_3$
- 4) $\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow 2\text{HNO}_2$

NO는 산소 및 물분자와 반응하여 최종 산물인 nitrite(NO_2^-)를 형성하게 되는데, 이러한 반응은 기체상태 (gaseous phase)에서의 매우 짧은 반감기와는 달리 수 시간대의 비교적 긴 반감기를 갖는다고 한다. 또 용액상태에서의 유일한 최종 산물이 nitrite이므로, 생성된 NO를 측정하는데에는 Griess 시약 등을 이용한 발색반응을 통해 nitrite를 측정하는 방법이 사용될 수 있다고 한다²⁴⁾. 따라서 본 연구에서 Griess 시약을 이용하여 전방수 내의 nitrite를 측정한 것은 전방수 내의 NO 농도를 측정하는 데 매우 적절한 방법이라 할 수 있다.

전방수는 엑시머레이저에 의해 유발되는 광화학적 자극에 대해 두 가지의 방어기전을 갖고 있다. 한 가지는 전방수에서 계속적인 방수의 흐름을 통해 유독성 대사산물을 희석하는 방법이고, 또 다른 한 가지는 유독성 대사산물을 계속적으로 coupling하는 방법이다. coupling에 의한 방어기전은 다시 SOD, catalase glutathione peroxidase로 이루어진 효소에 의한 것과 reduced glutathione, ascorbic acid 또는 다른 항산화제에 의한 비효소 방어기전으로 나뉘어진다²⁵⁾. 이러한 두 가지 방어기전은 서로 상승적으로 작용할 수 있는데, 본 연구에서 PRK 후 3시간 또는 6시간이 경과한 후에는 NO 농도가 정상 수준으로 회복되었던 것도 이러한 방어기전들이 작동하였기 때문으로 보인다.

이상의 연구를 통하여 저자들은 정상가토의 전방수 내에서도 일정 농도의 NO가 존재하며, 각막상피만 제거한 경우에는 전방수 내의 NO 농도가 증가하지 않았고, 엑시머레이저 각막절제술에 의해서 전방수 내에서 NO가 생성됨을 알 수 있었다. 또 증가된 NO 농도는 엑시머레이저에 의한 각막절제량이 증가할수록 더 오랫동안 지속됨을 알 수 있었다. 엑시머레이저 각막절제술 후의 이러한 일시적인 NO 농도의 증가가 술후의 일시적인 전방 내 염증반응 또는 각막부종과 연관이 있을것으로 추측되지만 여기에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Jain S, Hahn TW, Chen W, Stark W, Chen L, Azar DT : *Modulation of corneal wound healing following 193nm excimer laser keratectomy using free radical scavengers*. Invest Ophthalmol Vis Sci 35:2015-2023, 1994.
- 2) Kochevar IE : *Cytotoxicity of excimer laser radiation*. Lasers Surg Med 9:440-445, 1989.
- 3) Rasmussen RE, Hammer-Wilson M, Berns MW : *Mutation and sister chromatid exchange induction in Chinese hamster ovary cells by pulsed excimer laser radiation at 193 and 308nm and continuous UV radiation at 254nm*. Photochem Photobiol 49:413-418, 1989.
- 4) Costagliola C, Giovanni AD, Rinaldi M, Scibelli G, Fioretti F : *Photorefractive keratectomy and cataract*. Surv Ophthalmol 42(suppl 1):133-140, 1997.
- 5) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA : *Nitric oxide ; physiology, pathophysiology and pharmacology*. Pharmacol Rev 43:109-142, 1991.
- 6) Nathanson JA, McKee M : *Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci 36:1774-1784, 1995.
- 7) Behar-Cohen FF, Goureau O, D'Hermies F, Courtois Y : *Decreased intraocular pressure induced by nitric oxide donors is correlated to nitrite production in rabbit eyes*. Invest Ophthalmol Vis Sci 37:1711-1715, 1996.
- 8) Goureau O, Jeanny JC, Becquet F, Hartmann MP, Courtois Y : *Protection against light induced retinal degeneration by an inhibitor of NO synthase*. Neuroreport 5(3):233-236, 1993.
- 9) Parks DJ, Cheung MK, Chan CC, Roberge FG : *The role of nitric oxide in Uveitis*. Arch Ophthalmol 112:544-546, 1994.
- 10) Lee DH, Lee SH, Kwon NS, Kim JC : *Light dependent corneal toxicity in streptozotocin-treated rats*. Invest Ophthalmol Vis Sci 38:995-1002, 1997.
- 11) Trokel SL, Srinivasan R, Braren B : *Excimer laser surgery of the cornea*. Am J Ophthalmol 96:710-715, 1983.
- 12) Müller-Stolzenburg N, Müller GI, Buchwald HJ, Schrunder S : *UV exposure of lens during 193nm excimer laser corneal surgery*. Arch Ophthalmol 108:915-916, 1990.
- 13) Varma SD, Chand D, Sharma YR, Kuck JF Jr, Richards RD : *Oxidative stress on lens and cataract formation; role of light and oxygen*. Curr Eye Res 3:35-57, 1984.
- 14) Riley MV, Schwartz CA, Peters MI : *Interaction of ascorbate and H₂O₂; implication for in vitro studies of lens and cornea*. Curr Eye Res 5:207-216, 1986.
- 15) Andley UP, Lewis RM, Redden JR, Kochevar IE : *Action spectrum for cytotoxicity in the UVA- and UVA-wavelength region in cultured lens epithelial cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci 35:367-373, 1994.
- 16) Marletta MA : *Nitric oxide synthase structure and mechanism*. J Biological Chemistry 268:2231-2234, 1993.
- 17) Nathan CF : *Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells*. FASEB J 6:3051-3064, 1992.
- 18) Cho HJ, Xie QW, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, Nathan CF : *Calmodulin as a tightly bound subunit of calcium-, calmodulin- independent nitric oxide synthase*. J Exp Med 176:599-604, 1992.
- 19) Ischiopoulos H, Zhu L, Beckman LS : *Peroxynitrite formation from macrophage derived nitric oxide*. Arch Biochem Biophys 298(2): 441-451, 1992.
- 20) Schaffer MR, Tantry U, Gross SS : *Nitric oxide regulates wound healing*. J Surg Res 63:237-240, 1996.

- 21) Allen B, McGahan MC, Ferrell JB, Adler KB, Fleisher LN : *Nitric oxide synthase inhibitors exert differential time-dependent effect on LPS-induced uveitis.* *Exp Eye Res* 62:21-28, 1996.
- 22) Kubaszewski E, Peters A, McClain S, Bohr D, Malinski T : *Light-activated release of nitric oxide from vascular smooth muscle of normotensive and hypertensive rats.* *Biochem Biophys Res Comm* 200:213-218, 1994.
- 23) 류지한, 배노영, 신경환, 김재찬 : 엑시머레이저 각막 절제술 후 눈물에서의 Interleukin-1와 Nitric oxide 발생량의 변화. *한안지* 39:25-36, 1998.
- 24) Buttler AR, Flitney FW, Williams DLH : *NO, nitrosonium ions, nitroxide ions, nitrosothiols and iron-nitrosoyls in biology; a chemist's perspective.* *Trends in Pharmacological Science* 16:18-22, 1995.
- 25) Costagliola C, Balestrieri P, Fioretti F, Frunzio S, Rinaldi M, Scibelli G : *ArF 193nm excimer laser corneal surgery and photo-oxidative stress in aqueous humor and lens of rabbit; one-month follow-up.* *Curr Eye Res* 15:355-361, 1996.