

Pterijyum Cerrahisinde Mitomisin C'nin Korneal Endotele Etkisi

The Effect of Mitomycin C on Corneal Endothelium in Pterygium Surgery

Dr. Alime SEFER GÜNEŞ,^a
Dr. Muhammed Nurullah BULUT,^a
Dr. Pınar SORGUN EVCİLİ,^a
Dr. Musa MUSAOĞLU,^a
Dr. Burak ÖZDEMİR,^a
Dr. Yusuf ÖZERTÜRK^a

^a2. Göz Kliniği,
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 28.07.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 03.02.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Alime SEFER GÜNEŞ
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
2. Göz Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dralimesefer@hotmail.com

ÖZET Amaç: Pterijyum eksizyonu ile birlikte %0.02 mitomisin C (MMC) uygulanan hastalarda, endotel hücre değişikliklerini değerlendirmek ve bunları MMC uygulamadan pterijyum eksizyonu yapılan hastalarla karşılaştırmak. **Gereç ve Yöntemler:** Bu prospektif çalışmada 27 hastanın 31 gözü değerlendirildi. On yedi göze MMC'siz pterijyum eksizyonu, 14 göze MMC'li pterijyum eksizyonu yapıldı. Endotel hücreleri ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası birinci hafta, birinci ay ve üçüncü ayda speküler mikroskopi ile değerlendirildi. **Bulgular:** Ameliyat öncesi ortalama endotel hücre sayısı MMC'siz grupta 2261 ± 464 hc/mm², MMC uygulanan grupta 2070 ± 300 hc/mm² idi. Ameliyattan bir ay sonra MMC uygulanan grupta endotel hücre kaybı %6.1 (p= 0.34), MMC'siz grupta %2.2 (p= 0.61) izlendi. Ameliyattan üç ay sonra MMC uygulanan grupta endotel hücre kaybı %7 (p= 0.33) iken MMC'siz grupta %2.2 (p= 0.59) olarak saptandı. **Sonuç:** Pterijyum cerrahisi sırasında topikal uygulanan MMC'nin, ameliyattan sonraki 3 ay içinde endotel hücrelerine zararlı bir etkisi bulunmadı. Pterijyum cerrahisinde nükslerin önlenmesi amacıyla MMC tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Endotelium, kornea; pterijyum; mitomisin

ABSTRACT Objective: To evaluate the changes in the endothelial cells in patients after pterygium surgery with mitomycin C 0.02% (MMC) and to compare them with patients undergoing pterygium excision without MMC. **Material and Methods:** In this prospective study 31 eyes of 27 patients were evaluated. Seventeen eyes underwent pterygium excision without MMC and 14 eyes underwent pterygium excision with MMC. Endothelial cells were evaluated with a specular microscope before surgery and at first week, first month and third months after surgery. **Results:** Mean preoperative endothelial cell counts were 2261 ± 464 cells/mm² in the pterygium excision without MMC group and 2070 ± 300 cells/mm² in the pterygium excision with MMC group. One month after surgery, endothelial cell loss was 6.1% in the pterygium excision with MMC group (p= 0.34) and 2.2% in the pterygium excision without MMC group (p= 0.61). Endothelial cell loss was 7% in the pterygium excision with MMC group (p= 0.33) and 2.2% in the pterygium excision without MMC group (p= 0.59) three months after surgery. **Conclusion:** The use of topical MMC during pterygium surgery was found to have no deleterious effects on corneal endothelium after three months following surgery. MMC can be preferred to prevent recurrences in pterygium surgeries.

Key Words: Endothelium, corneal; pterijyum; mitomycin

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2011;20(2):55-60

Pterijyum, subkonjonktival dokunun dejenerasyonu olup oluşan fibrovasküler granülasyon dokusu korneaya doğru uzanarak stromanın yüzeyel tabakalarına ve bowman membranına zarar verir.¹ Pterijyum kornea merkezinden öteye geçmez.² Pterijyum tipik olarak sıcak iklimlerde yaşayan insanlarda ortaya çıkar ve muhtemelen kronikleşmiş kuruluk

ile güneşe maruz kalma karşısında ilgili dokuların verdiği cevabı oluşturur.³ Prevalansı literatürde %2- 22.5 arasında bildirilmiş olup patolojisinde subepitelyal dokunun kalınlaşması ve elastik dejenerasyonu söz konusudur.⁴ Tedavisi cerrahidir. Başarılı tedavinin ana hedefleri; pterjium dokusunu en etkin ve güvenilir yöntemle çıkartmak, görme keskinliğini arttırmak ve nüksü önlemektir.^{5,6}

Uygulanan cerrahiler arasında çıplak sklera tekniğinde pterjium dokusu kazınır ve fibrovasküler doku makas ile kesilir. Fakat bu cerrahiden sonra sık nüks beklendiğinden dolayı serbest konjonktiva grefti veya modifiye cerrahi yöntemler uygulanabilir. Postoperatif radyasyon uygulanması, topikal thiotepa veya mitomisin C (MMC) kullanılması nükslerin önlenmesinde yararlı olabilir.¹ Serbest konjonktiva grefti aynı gözde üst temporal bulber konjonktivadan alınır ve daha sonra yapılabilecek bir glokom cerrahisi gibi cerrahileri de zora sokabilirler. Radyasyon tedavisi rutenium ya da daha sık olarak stronsium 90 ile yapılmaktadır. Radyoaktif beta emisyonu ancak doku ile temasta iken arteriollerde tıkanma oluşturmaktadır ve bağ dokusu ile fibroblast proliferasyonunu durdurmaktadır. Bu yöntem çıplak sklera yöntemi ile kombine edilmektedir. İleri pterjiyumlarda amniyon membran transplantasyonu veya lameller keratoplasti yapılabilir.⁷

Mitomisin C, *Streptomyces caespitosus*'tan izole edilen DNA, RNA ve protein sentezi inhibisyonu yapan bir antibiyotik ve antineoplastik ajandır.^{8,9} Hem vasküler endotel hücrelerini, hem de fibroblastları etkiler.⁸ Fibroblastlar üzerine anti-proliferatif etkisi vardır ve fibroblast göçünü inhibe etmektedir.¹⁰ MMC' nin pterjium cerrahisindeki etkinliği episklara düzeyinde fibroblastların proliferasyonunu önlemesinden kaynaklanmaktadır. Bu sayede pterjium nükslerine sebep olan aşırı yara iyileşmesini ve fibrosis oluşmasını engellemektedir.¹¹⁻¹³ MMC kullanımına bağlı bildirilen komplikasyonlar; punktat keratit, kemozis, konjonktival yara iyileşmesinde gecikme, konjonktival granülom, skleral nekroz ve korneal erimedir.¹⁴⁻¹⁸ Bu çalışmada, pterjium cerrahisinde kullanılan MMC'nin kornea endotel hücrelerine etkisini değerlendirmek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde Nisan 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında yapılan bu prospektif çalışmada 27 hastanın 31 gözü değerlendirildi. Çalışmaya primer veya nüks pterjiyumu olan, göz yaralanması ve ameliyatı geçirmemiş, başka bir göz hastalığı bulunmayan, ilaç kullanımı olmayan hastalar dâhil edildi. Nüks olgulara ilk ameliyatlarında sadece pterjium ekzizyonu yapılmış idi. MMC'siz grupta bütün olgular primer pterjiyumlu iken nüks pterjiyumu olan 4 olgu MMC uygulanan gruba dâhil edildi. Tüm hastalara hastalıkları ve tedavi yöntemi hakkında bilgi verildi. Hastalardan yazılı onam formu alındı. On yedi göze çıplak sklera yöntemi ile pterjium ekzizyonu yapıldı. On dört gözde pterjium dokusu kazandıktan sonra, %0.02 MMC emdirilmiş cerrahi sponç çıplak sklera üzerinde 2 dakika bekletildi. Cerrahi sponçlar alındıktan sonra, çıplak sklera yüzeyi 50 cc dengeli tuz solüsyonu ile yıkandı ve fibrovasküler doku makas ile kesilerek ameliyat sonlandırıldı. Hastalar ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası birinci hafta, birinci ay ve üçüncü ayda muayene edildi. Her kontrolde biyomikroskopik muayene, düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği (EİGK), düzeltilmiş EİGK, refraksiyon, keratometri, pakimetri ve speküler mikroskopi ölçümleri yapıldı. Speküler mikroskopi ile yapılan endotel muayenesinde santral korneal endotel hücre yoğunluğu (CD) ve endotel hücre alanlarının değişkenlik katsayısı (CV) ile polimegatizm açısından değerlendirildi. Ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Preoperatif ve postoperatif sayısal değerler, ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtildi.

İstatistiksel hesaplamalarda "SPSS statistics 17.0" programı, istatistiksel değerlendirmelerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak "p" değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 11'i kadın, 16'sı erkek olup yaş ortalaması MMC'siz grupta 53.8 ± 11.7 , MMC'li grupta 56.6 ± 12.6 idi. Keratometrik astigmatizma, MMC'siz grupta 2.83 ± 1.86 dioptri (D) ve MMC'li grupta 4.35 ± 3.54 D idi. Ameliyat öncesi ortalama kor-

nea kalınlığı MMC'siz grupta 517 ± 49 mikron, MMC'li grupta 539 ± 42 mikrondu. İki grup arasında yaş, cinsiyet, korneal kalınlık, keratometrik astigmatizma ve preoperatif endotel sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo1). Ameliyat öncesi ortalama endotel hücre sayısı MMC'siz grupta 2261 ± 464 hc/mm², MMC uygulanan grupta 2070 ± 300 hc/mm² idi. Ameliyattan bir ay sonra MMC uygulanan grupta endotel hücre kaybı %6.1 ($p=0.34$), üç ay sonra %7 ($p=0.33$) oranında izlendi. MMC'siz grupta 1. ayda %2.2 ($p=0.61$), 3. ayda %2.2 ($p=0.59$) oranında endotel hücre kaybı izlendi (Tablo 2). İki grup arasında endotel hücre kaybı açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı. Ameliyattan sonra 3. ayda her iki grupta polimegatzimde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış, pakimetri değerlerinde de azalma izlendi (Tablo 3, 4). Ameliyattan sonra 3. ayda MMC'siz grupta keratometrik astigmatizma 1.22 ± 0.9 D,

MMC'li grupta 2.38 ± 2.4 D idi. Her iki grupta keratometrik astigmatizma değerlerinde azalma elde edildi fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.274$). Her iki grupta ameliyattan sonraki kontrollerinde düzeltilmemiş ve düzeltilmiş EİGK'de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Ameliyatta ve ameliyat sonrası 3 ay içinde; her iki grupta punktat keratit, kemozis, konjonktival yara iyileşmesinde gecikme, konjonktival granülom, skleral nekroz, korneal erime gibi bir komplikasyon izlenmedi. Sadece MMC'siz grupta olan 1 (%5.8) hastada, birinci ayda pterijum nüksü izlendi.

TARTIŞMA

Kornea saydamlığı bölünme yeteneği olmayan endotel hücreleri tarafından sağlanır. Endotel hücreleri kornea dışına sıvı pompalamaktan sorumludur. Endotel hücre yoğunluğu yaşla, cerrahi ve cerrahi

TABLO 1: Mitomisin C'li ve mitomisin'siz grupta preoperatif değerlerin karşılaştırması.

	MMC'siz pterijum eksizyonu (Ort ± sD)	MMC'li pterijum eksizyonu(Ort ± sD)	P* değeri
Yaş (yıl)	53.8 ± 11.7	56.6 ± 12.6	0.512
Cinsiyet (erkek)	10 (%58)	7 (%50)	0.629
Sağ göz	7 (%41)	6 (%42)	0.926
Düzeltilmemiş EİGK	0.51 ± 0.03	0.46 ± 0.32	0.589
Düzeltilmiş EİGK	0.69 ± 0.28	0.63 ± 0.32	0.537
SE	1.30 ± 1.04	1.41 ± 1.03	0.883
Keratometrik astigmatizma (dioptri)	2.83 ± 1.86	4.35 ± 3.54	0.489
Pakimetri (mikron)	517 ± 49	539 ± 42	0.204
Endotel hücre sayısı (hücre/mm ²)	2261 ± 464	2070 ± 300	0.122
Polimegatzim	28.53 ± 9.8	28.36 ± 7.1	0.750

MMC: Mitomisin C, EİGK: En iyi görme keskinliği, SE: Sferik eşdeğer, Polimegatzim: Endotel hücre alanlarında değişkenlik.

*Mann-Whitney U test.

TABLO 2: Endotel hücre sayısı değişikliği.

	Preoperatif	Endotel hücre sayısı (hücre/mm ²) (Ort ± sD)		
		1. hafta	1. ay	3. ay
MMC'siz pterijum eksizyonu	2261 ± 464	2216 ± 440	2209 ± 420	2210 ± 429
		p* = 0.58	p* = 0.61	p* = 0.59
MMC'li pterijum eksizyonu	2070 ± 300	2035 ± 350	1943 ± 360	1925 ± 340
		p* = 0.76	p* = 0.34	p* = 0.33

MMC: Mitomisin C.

*Mann-Whitney U test.

TABLO 3: Polimegatizm değişikliği.

	Preoperatif	Polimegatizm (Ort ± sD)		
		Postoperatif		3. ay
		1. hafta	1. ay	
MMC'siz pterjiyum eksizyonu	28.53 ± 9.8	29.24 ± 7.4 p* = 0.641	29.53 ± 8.9 p* = 0.769	30.29 ± 8.6 p* = 0.427
MMC'li pterjiyum eksizyonu	28.36 ± 7.1	29.64 ± 5.0 p* = 0.473	30.43 ± 4.1 p* = 0.246	29.93 ± 4.8 p* = 0.391

MMC: Mitomisin C.

*Mann-Whitney U test.

TABLO 4: Pakimetri değişikliği.

	Preoperatif	Pakimetri (mikron) (Ort ± sD)		
		Postoperatif		3. ay
		1. hafta	1. ay	
MMC'siz pterjiyum eksizyonu	517 ± 49	516 ± 52 p* = 0.945	512 ± 45 p* = 0.730	512 ± 53 p* = 0.717
MMC'li pterjiyum eksizyonu	539 ± 42	536 ± 41 p* = 0.646	527 ± 35 p* = 0.490	526 ± 36 p* = 0.505

MMC: Mitomisin C.

*Mann-Whitney U test.

dışı travma sonrasında azalır. Pterjiyum cerrahisinde MMC yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁹ MMC seçici olarak DNA sentezini bozan, mitozu ve protein sentezini inhibe eden bir alkilleyici ajandır. MMC topikal kullanımda genellikle moleküler oksijen ile etkileşerek serbest radikaller üretir ve lipid peroksidasyonu, DNA ve protein sentezini bozarak hücrelere toksik etki göstermektedir. Ayrıca normalde mitotik aktivite göstermeyen kornea hücrelerinde DNA'da meydana gelen hasarın tamir edilmesini de engelleyerek hücre hasarına neden olmaktadır.^{20,21} Oftalmolojik kullanımda MMC'nin hücre göçünü ve ekstraselüler materyal üretimini engellediği, subkonjonktival uygulamalarda tenon kapsülündeki fibroblast apoptozunu uyardığı gösterilmiştir.^{22,23} Tüm bu etkiler sonucunda MMC kullanımına bağlı punktat keratit, kemozis, konjonktival yara iyileşmesinde gecikme, konjonktival granülom, skleral nekroz ve korneal erime gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.^{14-18,24}

MMC'nin korneal endotelde hücre yoğunluğunu değiştirmedeğini bildiren çalışmaların yanında toksik etkisi olduğunu bildiren çalışmalar da

mevcuttur.^{19,25-32} Bahar ve ark. nüks pterjiyumlu gözlerde, konjonktival greft tekniği ile pterjiyum cerrahisi sırasında 2 dakika %0,02'lik MMC uygulamışlardır. Ameliyattan sonra 1. ayda %6, 3. ayda %4 endotel hücre kaybı olduğunu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.¹⁹ Bu hastaların daha önce pterjiyum ameliyatı geçirmiş olması sonucu etkilemiş olabilir.

Avisar ve ark., çıplak sklera yöntemi ile pterjiyum cerrahisi sırasında 5 dakika %0.02 MMC uygulanmasından sonra 1. hafta %21.25, 1. ayda %24.26 ve 3. ayda %21.05 endotel hücre azalması saptamışlardır.²⁵ MMC'nin yan etkileri uygulama tekniği, dozu ve süresine bağlıdır. Burada 5 dakika gibi uzun bir süre MMC uygulamaları bu yüksek endotel hücre kaybına neden olabilir.

Shito ve ark., glokomu olan hastaları 3 gruba ayırarak birinci gruba sadece trabekülektomi, 2. gruba trabekülektomi ile 0.2 mg/mL MMC, 3. gruba trabekülektomi ile 0.4 mg/mL MMC uygulamışlardır. Ameliyattan 3 ay sonra 1. grupta %3.73, 2. grupta %13.90, 3. grupta % 14.52 endotel hücre

kayı bildirmişlerdir. Burada 1. grup ile 2 ve 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken 2. ve 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.²⁷ Bu çalışmada trabekülektomi sırasında ön kamaraya girilmesi, MMC'nin endotel hücre kaybına neden olmasını açıklayabilir.

Benitez-Herreros ve ark. yaptıkları çalışmada basit pterjiyum eksizyonu sırasında 1 dakika %0.02 MMC uygulamışlardır. Ameliyat öncesi 2283 hücre/mm² olan ortalama endotel hücre sayısı, ameliyattan 3 ay sonra 2240 hücre/mm² olarak saptanmış ve endotel hücre sayısında anlamlı bir azalma olmadığını bildirmişlerdir.³⁰ Bu çalışmada MMC'nin 1 dakika gibi kısa bir süre uygulanması bu sonuca neden olabilir.

MMC'nin farklı uygulamaları ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Avisar ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada %0.02 MMC'yi 16 hastada pterjiyum başını eksize etmeden önce, 24 hastada pterjiyum başını eksize ettikten sonra 5 dakika uygulamışlar. Pterjiyum başını eksize ettikten sonra MMC uygulanan grupta 1. hafta %21.25, 1. ay %24.26 ve 3. ay %21.05 oranında anlamlı endotel hücre kaybı izlenirken pterjiyum başını eksize etmeden önce MMC uygulanan grupta bu etki izlenmemiştir. Bunun MMC'nin korneal yüzeye teması olmadığı

için olabileceği söylenmiştir.³¹ Pterjiyum dokusu eksize edilirken kornea epitel katının kaybı, MMC'nin endotele ulaşmasında etkili olabilir.

Khakshoor ve ark. yaptıkları çalışmada bir gruba pterjiyum eksizyonundan 1 ay önce konjonktiva altına %0.02 MMC uygularken diğer grupta konjonktival rotasyonel fleple birlikte cerrahi sırasında 2 dakika süreyle MMC uygulamışlardır. Sonuçta iki grup arasında pterjiyum tekrarlama oranında fark saptamamışlar ve olası komplikasyonları önlemek amacıyla pterjiyum eksizyonundan önce subkonjonktival MMC uygulamasını tavsiye etmişlerdir.³²

Çalışmamızda çıplak sklera yöntemi ile pterjiyum cerrahisi sırasında 2 dakika süreyle %0.02 MMC uygulaması sonrası endotel hücre yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı. Tüm hastalarda ameliyat sırasında ve sonraki 3 ayda komplikasyon izlenmedi. MMC'siz grupta 1 hastada ameliyattan sonra 1. ayda nüks izlendi ve bu hastaya MMC ile birlikte pterjiyum eksizyonu yapıldı.

Çalışmamızda, pterjiyum eksizyonu ile birlikte çıplak skleraya 2 dakika uygulanan %0.02 MMC'nin korneal endotele zararlı etkisi olmadığı saptandı. Pterjiyum cerrahisinde nükslerin önlenmesi amacıyla MMC tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Sansoy N. [Conjunctiva]. Aydın P, Akova YA, editörler. Temel Göz Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2001. p.123-44.
2. Bengisu U. [Conjunctiva]. Göz Hastalıkları. 4. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 1998. p.51-65.
3. Kanski JJ. Conjunctiva. Clinical Ophthalmology. 2nd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2003. p.62-94.
4. Arffa RC. Grayson's Disease of the Cornea. In: Kist K, ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1991. p.342-5.
5. Özcan AA, Ersöz TR, Yağmur M, Öksüz H. [Recurrent pterygium surgery: conjunctiva and amniotic membrane transplantation]. MN Ophthalmology 2003;10(2):50-3.
6. Saifuddin S, Baum KL. Recurrent pterygia--laser therapy: a preliminary report. Indian J Ophthalmol 1993;41(1):17-9.
7. Amano S, Motoyama Y, Oshika T, Eguchi S, Eguchi K. Comparative study of intraoperative mitomycin C and beta irradiation in pterygium surgery. Br J Ophthalmol 2000;84(6): 618-21.
8. Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. Ophthalmology 1988;95(6):813-21.
9. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Enrico Gallenga P. Long term results of intraoperative mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. Br J Ophthalmol 1996; 80(4):288-91.
10. Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. Ophthalmology 1990;97(9):1204-10.
11. Gandolfi SA, Vecchi M, Braccio L. Decrease of intraocular pressure after subconjunctival injection of mitomycin in human glaucoma. Arch Ophthalmol 1995;113(5):582-5.
12. Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A, Caronia RM, Kanellopoulos AJ, Sforza PD, et al. Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. Ophthalmology 1999;106(1):72-8.
13. Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. J Ocul Pharmacol 1990;6(3):175-82.
14. Rubinfeld RS, Stein RM. Topical mitomycin-C for pterygia: is single application appropriate? Ophthalmic Surg Lasers 1997;28(8): 662-9.
15. Anduze AL, Burnett JM. Indications for and complications of mitomycin-C in pterygium surgery. Ophthalmic Surg Lasers 1996;27(8): 667-73.

16. Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992;99(11): 1647-54.
17. Dougherty PJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Corneoscleral melt after pterygium surgery using a single intraoperative application of mitomycin-C. *Cornea* 1996;15(5):537-40.
18. Safianik B, Ben-Zion I, Garzosi HJ. Serious corneoscleral complications after pterygium excision with mitomycin C. *Br J Ophthalmol* 2002;86(3):357-8.
19. Bahar I, Kaiserman I, Lange AP, Slomovic A, Levinger E, Sansanayudh W, et al. The effect of mitomycin C on corneal endothelium in pterygium surgery. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(3):447-452.e1.
20. Reddy MV, Randerath K. 32P-analysis of DNA adducts in somatic and reproductive tissues of rats treated with the anticancer antibiotic, mitomycin C. *Mutat Res* 1987;179(1):75-88.
21. Lown JW. The molecular mechanism of action of the mito-mycins. In: Carter SK, Crooke ST, eds. *Mitomycin: Current Status and New Developments*. 1st ed. New York: Academic Press; 1979. p.243-51.
22. Jampel HD. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology* 1992;99(9):1471-6.
23. Crowston JG, Akbar AN, Constable PH, Occleston NL, Daniels JT, Khaw PT. Antimetabolite-induced apoptosis in Tenon's capsule fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998 ;39(2):449-54.
24. Yıldız ŞA, Uğurlu ŞK. [Complications associated with mitomycin C use in ocular surface neoplasia]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2009;18(3):182-7.
25. Avisar R, Avisar I, Bahar I, Weinberger D. Effect of mitomycin C in pterygium surgery on corneal endothelium. *Cornea* 2008;27(5):559-61.
26. Morales AJ, Zadok D, Mora-Retana R, Martínez-Gama E, Robledo NE, Chayet AS. Intraoperative mitomycin and corneal endothelium after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;142(3):400-4.
27. Sihota R, Sharma T, Agarwal HC. Intraoperative mitomycin C and the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(1): 80-2.
28. de Benito-Llopis L, Teus MA, Ortega M. Effect of mitomycin-C on the corneal endothelium during excimer laser surface ablation. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(6):1009-13.
29. Lee DH, Chung HS, Jeon Y, Boo SD, Yoon YD, Kim JG. Photorefractive keratectomy with intraoperative mitomycin-C application. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(12):2293-8.
30. Benítez-Herreros J, Pérez-Rico C, Montes-Mollón MA, Gómez-San-Gil Y, Teus-Guezala MA. [Endothelial cells analysis after intraoperative mitomycin-C adjuvant pterygium simple excision surgery: a pilot study]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010;85(1):11-5.
31. Avisar R, Apel I, Avisar I, Weinberger D. Endothelial cell loss during pterygium surgery: importance of timing of mitomycin C application. *Cornea* 2009;28(8):879-81.
32. Khakshoor H, Razavi ME, Daneshvar R, Shakeri MT, Ghate MF, Ghooshkhanehi H. Preoperative subpterygeal injection vs intraoperative mitomycin C for pterygium removal: comparison of results and complications. *Am J Ophthalmol* 2010;150(2):193-8.