



Kornea ve Oküler Yüzey Hastalıklarında Mitomisin C Kullanımı

Applications of Mitomycin C in Cornea and External Disease

✉ Marcos A. Crespo, ✉ Christopher J. Rapuano, ✉ Zeba A. Syed

Wills Göz Hastanesi, Kornea Birimi, Philadelphia, ABD

Öz

Streptomyces caespitosus'tan izole edilen mitomisin C (MMC), hücre proliferasyonunu modüle etme kabiliyeti nedeniyle kornea ve oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Pterijyum cerrahisi, oküler yüzey neoplazileri ve refraktif cerrahide kullanılmıştır. Günümüzde, yukarıda belirtilen kullanım alanlarının hiçbirisi için tedavi protokolleri hakkında fikir birliği yoktur. Kornea ve oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde sonuçlar umut verici olsa da, MMC kullanımının endotel hücre kaybı, kornea perforasyonu, sklerada erime, sekonder glokom, iritis ve endoftalmi gibi olası komplikasyonları vardır. Bu derlemede kornea ve oküler yüzey hastalıklarında MMC kullanımına ilişkin literatür gözden geçirilecek ve kullanılan protokoller sonuçları ile birlikte tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mitomisin C, pterijyum cerrahisi, fotorefraktif keratektomi skarı, FRK sonrası bulanıklık

Abstract

Isolated from *Streptomyces caespitosus*, mitomycin C (MMC) has various applications in the management of corneal and external disease due to its ability to modulate cellular proliferation. It has been employed in pterygium surgery, ocular surface neoplasia, and refractive surgery. Currently, there is no definite consensus on the treatment protocols for each of the aforementioned applications. Although its benefits in the management of corneal and external diseases are promising, MMC use has potential complications including endothelial cell loss, corneal perforation, scleral melt, secondary glaucoma, iritis, and endophthalmitis. This article will review the literature regarding the use of MMC in the field of cornea and external disease and describe protocols employed with corresponding outcomes.

Keywords: Mitomycin C, pterygium surgery, photorefractive keratectomy scar, post-PRK haze

Giriş

Mitomisin C (MMC) *Streptomyces caespitosus*'tan izole edilen bir anti-tümör antibiyotiktir.¹ MMC, DNA'ya kovalent olarak bağlanarak antitümöral etki gösteren alkilleyici bir ajandır.² MMC, öncelikle G1/S fazında DNA sentezini inhibe ederek hücre proliferasyonunda ve migrasyonunda azalmaya neden olur.³ Göz cerrahisinde ilk olarak 1963 yılında pterijyum cerrahisinde ek olarak kullanılmıştır.⁴ MMC'nin ayrıca kornea epiteli, stroma ve endotel hücrelerinin yanı sıra Tenon kapsülü fibroblastları ve oküler tümör epitel hücrelerinde apoptozu indüklediği düşünülmektedir.⁵ Pterijyum cerrahisi, oküler yüzey tümörleri, refraktif cerrahi, glokom drenaj cerrahisi, oküloplastik cerrahiler ve şaşılık cerrahisinde kullanılmaktadır.³ Bu derlemede, MMC'nin kornea ve oküler yüzey hastalıkları alanındaki uygulamaları geniş çapta gözden geçirilecektir. Literatürde bu yazıda ele alınan her alt konu başlığı hakkında daha kapsamlı derlemeler mevcut olup bu derlemenin amacı, ilgilene okuyucular için bir zemin hazırlamaktır.

Pterijyum Eksizyonu

Pterijyum, korneayı sentripetal olarak tutan kanat şeklindeki benign bir fibrovasküler büyümedir.⁶ Görme keskinliğini korumak, kozmetik iyileşme sağlamak veya oküler yüzey semptomlarını tedavi etmek için cerrahi eksizyon yapılabilir. Pterijyum cerrahisi sonrası farklı nüks oranları (NO) ile karşılaşılabilir ve cerrahi ile birlikte MMC kullanımı da dahil olmak üzere nüksü en aza indirmek için protokoller

Cite this article as: Crespo MA, Rapuano CJ, Syed ZA. Applications of Mitomycin C in Cornea and External Disease. Turk J Ophthalmol 2023;53:175-182

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zeba A. Syed, Wills Göz Hastanesi, Kornea Birimi, Philadelphia, ABD

E-posta: zebaasyed@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-9261-3565

Geliş Tarihi/Received: 29.01.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 21.03.2023

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.97932

geliştirilmiştir.⁷ Çıplak sklera eksizyonu, otogreftleme ile eksizyon ve amniyotik membran transplantasyonu ile eksizyon dahil olmak üzere çeşitli cerrahi tekniklerle adjuvan olarak kullanıldığında MMC'nin NO'yu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca MMC seçilmiş olgularda preoperatif, intraoperatif veya postoperatif kullanılabilir.⁸

Çıplak Sklera Tekniği

Pterijyumun herhangi bir adjuvan tedavi olmaksızın çıplak sklera tekniği ile cerrahi çıkarılması, %88 gibi yüksek bir NO ile sonuçlanır ve bu nedenle bu tekniğin kullanımı büyük ölçüde terk edilerek alternatif yöntemlere geçilmiştir.⁹ Bu yüksek NO nedeniyle MMC, çıplak sklera eksizyonuna adjuvan olarak kullanılmıştır. MMC'nin 30 saniye ile 5 dakika arasında değişen sürelerle %0,01 ile %0,04 arasında değişen konsantrasyonlarda intraoperatif uygulanması, çıplak sklera tekniği ile ortaya çıkan pterijyum NO'da önemli bir azalma sağlamıştır. Bu dozlar kullanıldığında NO %3,33 ile %42,9 arasında değişmektedir (Tablo 1).^{10,11,12,13,14,15,16} Tedavi rejimleri arasındaki farklar (konsantrasyon ve süre), nükste görülen değişkenliğin bir kısmını açıklayabilir. Ancak, yaş, ırk ve çevresel faktörlerdeki farklılıklar da NO'daki varyasyonlara katkıda bulunabilir.

MMC ayrıca %0,015-0,02 konsantrasyonda ve 0,1 mL dozda subkonjonktival enjeksiyon yoluyla çıplak sklera tekniğinde preoperatif olarak kullanılmıştır. Bu yaklaşımın pterijyum cerrahisinden 1 ay veya 1 gün önce kullanılması ile NO %0-6 olmuştur (Tablo 2).^{11,17,18} Örneklemenin küçük olması nedeniyle, doğrudan bir karşılaştırma yapmak uygun olmayabilir. MMC'nin preoperatif kullanımı ile ilgili ileride yapılacak çalışmalar doz, zaman ve etkinlik arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yardımcı olabilir. Yazarlar, %0,015 konsantrasyonda 0,1 mL MMC'nin ameliyattan 1 gün önce subkonjonktival enjeksiyonu (1/25 göz nüksetti) ile intraoperatif olarak kullanılmasının (2/25 nüksetti) benzer düzeyde etkili olduğunu gözlemlemişlerdir.¹¹

Çıplak sklera tekniğinde postoperatif topikal MMC'nin de NO'yu azalttığı gösterilmiştir. Bu yaklaşımda MMC'nin 5 ila 14 gün boyunca %0,02 ila %0,04 konsantrasyonda günde 2 ila 4 kez topikal olarak uygulanması gerektiği bildirilmiştir (Tablo 3).^{9,19,20,21} Bazı popülasyonlarda, çıplak sklera eksizyonunu takiben 5 gün boyunca günde iki kez %0,02'lik MMC'nin

postoperatif kullanımının, nüksü önlemede konjonktival otogreftleme kadar etkili olduğu gösterilmiştir (sırasıyla; NO %38 ve %39).⁹

Konjonktival Otogreft Tekniği

Konjonktival otogreft tekniği ile pterijyum cerrahisinde NO, MMC kullanılmadığında %39'lara ulaşmaktadır.⁹ MMC, %0,015 ile %0,04 arasında değişen konsantrasyonlarda konjonktival otogreft tekniğine adjuvan olarak intraoperatif kullanılmış ve pterijyum NO'nun %0 ila %15,6 arasında değiştiği bildirilmiştir (Tablo 4).^{18,22,23,24,25,26,27,28}

Çalışmaların çoğunda MMC, konjonktival otogreft transplantasyonu yapılırken intraoperatif olarak kullanılmıştır, ancak bazı yazarlar MMC'yi preoperatif veya postoperatif olarak kullandıklarını bildirmişlerdir. Gupta ve ark.¹⁸ ameliyattan 1 ay önce subkonjonktival enjeksiyon yoluyla 0,1 mL %0,02 MMC kullanmış ve %3,3'lük bir NO elde etmişlerdir. Benzer şekilde Fakhry,²² ameliyattan 1 ay önce 0,1 mL %0,015 MMC kullanmış ve %5,0'lık bir NO gözlemlemiştir. Cardillo ve ark.²⁷ MMC'nin %0,02-0,04 konsantrasyonda, intraoperatif 3 dakika veya postoperatif 7 veya 14 gün boyunca günde 3 kez topikal kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada intraoperatif MMC için NO %4,08 ile %6,66 arasında değişirken, postoperatif MMC için NO %4,26 ile %4,44 arasında olmuştur. İntraoperatif veya postoperatif kullanım arasında NO'da anlamlı bir fark görülmediğinden, hastaların yanlış kullanım veya tedaviye uyum problemleri göz önünde bulundurulduğunda intraoperatif kullanımın tercih edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.²⁷

Çoğu çalışmada MMC kullanıldığında NO'da anlamlı bir azalma olduğu bildirilirken, Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada, 1 dakikalık intraoperatif %0,02 MMC uygulaması ile konjonktival otogreft transplantasyonu sonrası NO'nun %15,6 olduğu, sadece konjonktival otogreft transplantasyonu ile ise bu oranın %15,8 olduğu bildirilmiştir. Bu, uygulama paterni ve cerrahi sonuçlarda bir miktar varyasyon olduğunu göstermektedir.²⁴ Tablo 4'te görüldüğü gibi MMC kullanımı genellikle NO'yu azaltmaktadır. Ancak, incelenen popülasyonlar arasındaki farklılıklar ve her çalışma sonucunun gücünün aynı olmaması nedeniyle optimal doz ve zamanlama hakkında henüz bir protokol oluşturulamamıştır.

Tablo 1. Çıplak sklera tekniği ile pterijyum eksizyonunda intraoperatif mitomisin C kullanımı

Uygulama süresi (dk)	Konsantrasyon	Kontrol grubunda nüks oranı (%)	Tedavi grubunda nüks oranı (%)	Kaynak
0,5	%0,02	-	7,9-19,2	Cheng ve ark. ¹⁰
3	%0,015	-	8	Zaky ve Khalifa ¹¹
3	%0,02	75	42,9	Lam ve ark. ¹²
3	% 0,04	75	22,9	Lam ve ark. ¹²
5	% 0,01	38,8	3,33	Cano-Parra ve ark. ¹³
5	%0,02	57,8	21	Yanyali ve ark. ¹⁴
5	%0,02	75	8,3	Lam ve ark. ¹²
5	%0,02	45	5	Frucht-Pery ve ark. ¹⁵
5	%0,02	-	6,35-25	Avisar ve Weinberger ¹⁶
5	% 0,04	75	8,6	Lam ve ark. ¹²

Amniyotik Membran Graft Tekniği

Pterijyum tedavisinde MMC olmadan tek başına amniyotik membran greft tekniğinin (AMG) kullanılması %13,8 ile %72 arasında değişen NO ile sonuçlanmıştır.^{29,30} MMC, bu teknikte NO'yu daha da azaltmak için bir adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. %0,02'lik MMC'nin 2 ve 3 dakika intraoperatif uygulanması ile elde edilen NO'lar sırasıyla %34,5 ve %10,9 olmuştur.^{31,32} Rosen,³³ intraoperatif 60-90 saniye %0,02'lik MMC sonrası NO'nun %5,8'e düştüğünü bildirmiştir. Bu protokolle tedavi edilen gözlerin %0,5'inde skleral incelleme geliştiği için uygulama süresi 20-30 saniyeye düşürülmüş ve

sonrasında skleral incelleme ile karşılaşılmamıştır.³³ MMC'nin AMG sonrası nüksü azalttığını gösteren verilere rağmen, yukarıda belirtilen çalışmaların hiçbirinde kontrol grubu olmadığı için kesin bir sonuca varılamamaktadır. Ma ve ark.³⁴ sadece AMG ile intraoperatif 3 dakika %0,025 MMC ile birlikte AMG'nin sonuçlarını doğrudan karşılaştırmış ve nükste anlamlı bir azalma olmadığını belirtmişlerdir (NO sadece AMG grubunda %12,5 ve AMG + MMC grubunda %12,8). AMG tekniğinde pterijyum NO'yu azaltacak konsantrasyon ve maruziyet süresi kombinasyonu araştırmak için iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Çıplak sklera tekniği ile pterijyum eksizyonunda preoperatif mitomisin C kullanımı

Doz*	Uygulama süresi	Nüks oranı (%)	Kaynak
0,1 mL %0,015	1 gün	4	Zaky ve ark. ¹¹
0,1 mL %0,015	1 ay	6	Donnenfeld ve ark. ¹⁷
0,1 mL %0,02	1 ay	0	Gupta ve ark. ¹⁸
*Subkonjonktival enjeksiyon yapılmıştır			

Oküler Yüzey Tümörleri

Oküler Yüzey Skuamöz Neoplazileri

Oküler yüzey skuamöz neoplazileri (OYSN) sıklıkla kornea ve konjonktivayı birlikte tutar ve displazi, intraepitelyal neoplazi, karsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinom olmak üzere dört patolojiden oluşan bir spektrumdan meydana gelir.³⁵ Eksizyon ile tamamen rezeke edilmeyen OYSN lezyonları için MMC, primer tedavi, intraoperatif adjuvan tedavi ve postoperatif olarak

Tablo 3. Çıplak sklera tekniği ile pterijyum eksizyonunda postoperatif mitomisin C kullanımı

Konsantrasyon	Tedavi rejimi	Kontrol grubunda nüks oranı (%)	Tedavi grubunda nüks oranı (%)	Kaynak
% 0,02	5 gün boyunca günde iki kez	88	38	Chen ve ark. ⁹
%0,02	5 gün boyunca günde iki kez	32	7	Hayasaka ve ark. ¹⁹
%0,02	5 gün boyunca günde iki kez	-	2,6	Rachmiel ve ark. ²⁰
% 0,04	7 gün boyunca günde üç kez	32	11	Hayasaka ve ark. ¹⁹
% 0,04	14 gün boyunca günde dört kez	60	0	Mahar ve Nowakara. ²¹

Tablo 4. Konjonktival otogreftleme tekniği ile pterijyum eksizyonunda mitomisin C kullanımı

Uygulama zamanı	Uygulama rejimi	Konsantrasyon	Kontrol grubunda nüks oranı * (%)	Tedavi grubunda nüks oranı (%)	Kaynak
Preoperatif	0,1 mL SK enjeksiyon	%0,02	-	3,3	Gupta ve ark. ¹⁸
	0,1 mL SK enjeksiyon	%0,015	21,1	5	Fakhry ²²
İntraoperatif	1 dk	%0,02	13,3	0	Frucht-Pery ve ark. ²³
	1 dk	%0,02	15,8	15,6	Alsarhani ve ark. ²⁴
	1 dk	% 0,025	18	9	Wong ve Low. ²⁵
	2 min	%0,02	-	0	Wagdy ve ark. ²⁶
	3 dk	%0,02	29,27	6,66	Cardillo ve ark. ²⁷
	3 dk	% 0,04	29,27	4,08	Cardillo ve ark. ²⁷
	5 dk	%0,02	-	3	Young ve ark. ²⁸
Postoperatif	7 gün boyunca günde üç kez	%0,02	29,27	4,26	Cardillo ve ark. ²⁷
	14 gün boyunca günde üç kez	% 0,04	29,27	4,44	Cardillo ve ark. ²⁷

SK: Subkonjonktival

*Kontrol grubuna sadece konjonktival otogreft transplantasyonu yapılmıştır

kullanılmıştır.^{36,37} %0,002 kadar düşük konsantrasyonda topikal MMC, primer ve reküran tümörlerde regresyona³⁸ neden olsa da en sık %0,02 ila %0,04 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılmaktadır.^{39,40} Tipik olarak, MMC damlalar günde 4 kez, rezolüsyona kadar veya farklı protokollerde bir hafta kullan bir hafta ara ver rejimi ile kullanılır.^{38,39,40} Prabhasawat ve ark.³⁸ günde 4 kez %0,002 MMC ile tümör regresyonuna kadar tedavi edilen 7 hastanın sonuçlarını bildirmiştir. Hastaların ortalama tedavi süresinin 5,2 hafta olduğu izlenmiştir. Ballalai ve ark.,³⁹ 28 gün boyunca günde 4 kez %0,02 MMC ile tedavi edilen hastalarından hepsinde tam tümör regresyonu sağlandığını ve bu 23 hastadan sadece birinde nüks geliştiğini bildirmiştir. MMC ayrıca OYSN'de kemoreduksiyonu sağlamada umut verici sonuçlar göstermiş ve ortalama 4 döngü (günde 4 kez, 7 gün al ve 7 gün ara ver) tedavi ile tümör yükünü %57 azaltabilmiştir. Bu yaklaşım, daha sonra tümörün rezeksiyonunu daha kolay hale getirmiş ve oküler yüzey rekonstrüksiyonunu basitleştirmiştir.⁴⁰

Primer Akkiz Melanozis ve Melanom

Atipili primer akkiz melanozis (PAM), konjonktival epitelin melanositik bir lezyonudur ve potansiyel olarak melanoma dönüşebilir.⁴¹ Tedavisinde MMC kullanılmıştır. Tedavi rejimi, 14 günlük döngülerle günde 4 kez %0,04 MMC damla⁴² olabildiği gibi 2 hafta boyunca günde 4 kez %0,02 MMC, ardından günde 4 kez %0,04 MMC ve takiben 3 ay boyunca günde iki kez %0,02 MMC damla da olabilmektedir.⁴³ Kurli ve Finger⁴⁴ atipili PAM ve konjonktival melanomda MMC'yi hem ekizyon ve kriyoterapiye adjuvan olarak hem de primer tedavi olarak kullandıklarını bildirmişlerdir. Yazarlar, hastalara primer tedavi için olduğunda 28 gün veya adjuvan olarak kullanıldığında 7 gün boyunca günde 4 kez %0,04 MMC vermişlerdir. Bu çalışmada, her iki grupta da genel NO %50 bulunmuştur.⁴⁴ Ayrıca yazarlar multifokal tümörler için nüks insidansının daha yüksek olduğunu ve bunların %70'inin nüks ettiğini bildirmişlerdir.⁴⁴

Konjonktival melanom tedavisinde ise MMC'nin adjuvan (%50 NO) olarak kullanılmasının primer tedaviye (%100 NO) göre daha etkili olduğu görülmüştür.⁴⁴ Ditta ve ark.,⁴⁵ konjonktival melanomda MMC'yi adjuvan tedavi olarak kullandıklarını bildirmişlerdir. Bu tedavi döngüsünde 3 haftalık günde 4 kez %0,04'lik MMC tedavisi, araya 1 hafta topikal steroid damla konarak tekrarlanmıştır. Hastaların çoğuna (%93) bu tedavi en az 3 kür uygulanmış ve genel NO %33,3 bulunmuştur.⁴⁵ Bir gözlemsel olgu sunumunda, %0,04 MMC'nin 3 hafta boyunca günde 4 kez neoadjuvan olarak ve ekizyon sonrası adjuvan olarak 4 döngü daha kullanıldığı belgelenmiştir. Bu tedavi yaklaşımı, 32 aylık takip sonrasında herhangi bir nüks bulgusu gelişmeyen hastanın konjonktival melanom tedavisinde etkili olmuştur.⁴⁶

Fotorefraktif Keratektomi

Fotorefraktif keratektomi (PRK), refraksiyon kusurunun ekzimer lazer ile düzeltildiği cerrahi bir tekniktir.⁴⁷ PRK sonrası sık karşılaşılan bir komplikasyon aberan kornea iyileşmesine bağlı kornea bulanıklığı gelişmesidir.⁴⁸ Yakın zamanda yapılan ve 3.536 gözün dahil edildiği bir meta analiz, MMC'nin

PRK sonrası erken ve geç başlangıçlı bulanıklığı azaltmaya yardımcı olduğunu göstermiştir.⁴⁹ Bu amaçla yaygın kullanılan bir protokol, özellikle 6 diyoptriden (D) fazla miyopi olan gözler için belirlenen 30 saniye boyunca intraoperatif %0,02 MMC uygulamasıdır.⁵⁰ Virasch ve ark.,⁵¹ MMC uygulama süresi ile kornea bulanıklığı gelişimi ve görme sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yaklaşık -6,5 ila -7,1 D sferik eşdeğeri olan gözlerde 12 saniye, 1 dakika veya 2 dakika boyunca %0,02 MMC konsantrasyonu kullanılmıştır. Bu çalışmada, gruplar arasında bulanıklık skorları veya en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından bir fark gözlenmemiş,⁵¹ ve daha kısa uygulama sürelerinin bulanıklık profilaksisinde daha uzun uygulama süreleri kadar etkili olduğu görülmüştür. Kaiserman ve ark.⁵² %0,02 MMC uygulama süresi ile kornea bulanıklığı gelişimi arasındaki korelasyonu 7.535 gözün dahil edildiği retrospektif bir çalışmada analiz etmişlerdir. Orta miyopi grubunda, uygulama süresi ≥ 40 saniye olan grupta bulanıklık insidansı %0 iken, < 40 saniye olan grupta ise %1,3 bulunmuştur ($p=0,03$).⁵²

Thornton ve ark.⁵³ 30 saniye veya 2 dakikalık uygulama süreleri için %0,002 ve %0,02 MMC kullanımını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada miyopisi $\geq -6,00$ D ve ablasyon derinliği ≥ 75 μ m olan olgularda postoperatif bulanıklığı önlemede %0,02 MMC, %0,002 konsantrasyondan daha etkili olmuştur. Miyopi değeri daha düşük veya ablasyon derinliği 75 μ m'den az olan hastalarda, her iki konsantrasyonun da eşit derecede etkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca 30 saniye veya 2 dakika boyunca %0,002 MMC uygulamasının bulanıklık oluşumu derecesine etkisi karşılaştırılmış, ancak maruziyet süresinin değiştirilmesinin bulanıklık derecesini etkilemediği görülmüştür.⁵³ Shojaei ve ark.⁵⁴ ablasyon derinliği 65 μ m'den az olan FRK yapılan gözlerde 5 saniye boyunca %0,02 MMC uygulamışlar ve bu tedaviyi alan gözlerde kontrol gözlerine göre bulanıklık oluşumunun azaldığını bildirmişlerdir. Altı aylık takipte, kontrol gözlerin %11,5'inde eser miktarda bulanıklık ve %1,3'ünde 1+ bulanıklık varken, tedavi edilen gözlerin %1,4'ünde eser miktarda bulanıklık ve %0'ında 1+ bulanıklık saptamışlardır.⁵⁴ Yukarıdaki çalışmalarda elde edilen sonuçlar [Tablo 5](#)'te özetlenmiştir.

Fototerapötik Keratektomi

Fototerapötik keratektomi (PTK), anterior stroma bozukluklarının ekzimer lazer yardımıyla tedavi edildiği bir cerrahi tekniktir.⁵⁵ PTK ile yaygın olarak tedavi edilen patolojiler arasında Reis-Bückler distrofisi, granüler distrofi, maküla distrofisi, Salzmann nodüler dejenerasyonu, keratokonus nodülleri ve anterior stromal skarlar yer almaktadır.⁵⁶ PTK'nin ana kısıtlılıklarında biri patolojinin nüks etme olasılığıdır⁵⁷ ve MMC nüksü azaltmak veya geciktirmek için PTK ile birlikte kullanılmıştır.

Sadece PTK ile Reis-Bücklers distrofisi olan gözlerde %47, granüler kornea distrofisi olan gözlerde %23, lattis distrofisi olan gözlerde %14, maküler kornea distrofisi olan gözlerde %14 ve Salzmann nodüler dejenerasyonu olan gözlerde %15 oranında nüks görüldüğü bildirilmiştir.^{57,58,59} Bu kornea patolojilerinin yüksek NO nedeniyle PTK tedavisine MMC eklenmiştir.

Tablo 5. Fotorefraktif keratektomide mitomisin C kullanımı

Konsantrasyon	Uygulama süresi	Bulgular	Kaynak
%0,02	12 sn	Kısa (12 s) ve uzun (1-2 dk) uygulama süreleri bulanıklık profilaksisinde eşit derecede etkili olmuştur.	Virasch ve ark. ⁵¹
	1 dk		
	2 min		
%0,02	<40 sn	Uygulama süresi daha kısa olan grupta bulanıklık insidansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%1,3'e kıyasla %0, p=0,03).	Kaiserman ve ark. ⁵²
	≥40 sn		
% 0,002	30 sn	%0,002 MMC için maruziyet sürelerinin değiştirilmesinin bulanıklık derecesini etkilemediği görülmüştür.	Thornton ve ark. ⁵³
	2 dk		
% 0,002	30 sn - 2 dk	Miyopi ≥-6,00 diyoptri ve ablayon derinliği ≥75 µm olan olgularda %0,02 MMC, bulanıklık profilaksisi için %0,002 MMC'den daha etkili bulunmuştur. Miyopi derecesi veya ablayon derinliği daha az olan olgularda, her iki konsantrasyon da eşit derecede etkili bulunmuştur.	Thornton ve ark. ⁵³
%0,02			
%0,02	5 sn	Tedavi edilen gözlerin %1,4'ünde ve tedavi edilmeyen gözlerin %11,5'inde eser miktarda bulanıklık meydana gelmiştir. Tedavi edilen gözlerin %0'ında ve tedavi edilmeyen gözlerin %1,3'ünde 1+ bulanıklık izlenmiştir.	Shojaei ve ark. ⁵⁴
MMC: Mitomisin C			

Granüler distrofi ve maküler distrofi hastaları, PTK ve 30 saniye %0,02 MMC'den oluşan protokol ile tedavi edilmiş ve iki grupta da tedavi edilen hastaların %11,1'inde anlamlı nüks görülmüştür.⁶⁰ Bir olgu sunumunda Reis-Bücklers distrofisi 2 dakika %0,02 MMC ile tedavi edilmiş ve 1 yıllık izlemde nüks izlenmemiştir.⁶¹ Salzmann nodüler dejenerasyonu, nüksü önlemek ve başta kontrast duyarlılığı ve üst düzey kornea aberasyonları olmak üzere semptomlarını iyileştirmek için PTK ve 1-2 dakika %0,02 MMC ile tedavi edilmiştir.^{62,63} Reddy ve ark.⁶² Salzmann nodülü olan 13 göze 60 saniye %0,02 MMC uyguladıklarını ve bu gözlerin hiçbirinde 3 aylık takip süresinde nüks gelişmediğini bildirmişlerdir. Avellino distrofisi PTK ve 2 dk %0,02 MMC ile tedavi edilmiştir. Kim ve ark.⁶⁴ bu yaklaşımla tedavi edilen 4 hastayı bildirmişlerdir. İki hastada *BIGH3* geninde Avellino kornea distrofisi mutasyonu homozigot bulunmuş ve bu hastaların ikisinde de nüks gelişmiştir. Ancak, diğer 2 hastanın heterozigot olduğu saptanmış ve bu hastalarda nüks izlenmemiştir.

Epitel İçe Büyümesi

Epitel içe büyümesi, LASIK flebi ile altta yatan stromal yatak arasında epitel hücrelerinin çoğaldığı LASIK cerrahisinin nadir görülen bir komplikasyondur.⁶⁵ Wilde ve ark.⁶⁶ LASIK sonrası inatçı epitel içe büyümesi gelişen gözlerde tedavi için MMC kullanmış ve sonuçların olumlu olduğunu bildirmiştir. Dört göze, epitel içe büyümesi için mekanik debridman yapıldıktan sonra stromal yatağa ve flep altına %70 alkol ve ardından %0,02 MMC verilmiştir. Flep daha sonra fibrin yapıştırıcı kullanılarak yerine sabitlenmiştir. Tüm gözlerde görme keskinliği iyileşmiş ve nüks gözlenmemiştir.⁶⁶ Taneri ve ark.⁶⁷ epitel içe büyümesi gelişen LASIK düğme deliği flep olgusunu bildirmişlerdir. Bu olguda PTK yapılmış ve kornea stromasına 1 dk %0,02 MMC uygulanmıştır. Tedavi sonrası nüks görülmüştür.⁶⁷ Başka bir olguda ise LASIK sonrası ciddi epitel içe büyümesi, flep ampütasyonunu takiben PTK ve 2 dk %0,02 MMC uygulaması

ile tedavi edilmiştir. Bu olguda genel olarak görme keskinliği iyileşme göstermiş ve komplikasyon görülmemiştir.⁶⁸ Tüm bu raporlarda MMC'nin epitel içe büyümesi nüksünü ne kadar önlediği açık değildir, ancak büyük olasılıkla kornea bulanıklığı veya skar gelişimini azaltmaktadır.

Epitel İçe Yürümesi

Epitel içe yürümesi, epitel hücrelerinin ön kamaraya girdiği ve intraoküler doku üzerinde çoğaldığı, göz travması veya cerrahisinin bir komplikasyonudur.⁶⁹ Katarakt cerrahisi sonrası gelişen kistik epitel içe yürümesi tedavisinde MMC kullanılmıştır. Yu ve ark.⁷⁰ bir olguda kistik epitel içe yürümesinden sıvının aspire edildiğini, daha sonra lezyona 0,0002 mg/mL MMC solüsyonu enjekte edilerek 5 dakika beklendiğini ve ardından MMC'nin dengeli tuz solüsyonu ile yıkandığını bildirmişlerdir. Kistin boyutu azalmış ve görme düzelmiştir, ancak yazarlar MMC'nin ön kamaraya sızmasıyla ortaya çıkabilecek yüksek riskli komplikasyonlar nedeniyle bu tedavinin büyük dikkatle yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.⁷⁰

Oküler Hastalıklarda MMC'nin Diğer Kullanım Alanları

MMC uygulaması ile glokom tedavisinde filtrasyon işlemlerinin başarı oranının arttığı gösterilmiştir. Günümüzde trabekülektomi, bleb işleme ve ab-interno filtrasyon işlemlerinde kullanılmaktadır.⁷¹ Yaralanmaya yanıt olarak ortaya çıkan fibroblastların göçünü ve kontraksiyonunu azaltarak skar dokusunun gelişimini önleyebileceğinden %0,02 MMC'nin dakriyosistorinostomide de yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca osteotomi kapanma oranını da azalttığı bildirilmiştir.^{72,73} Şaşılık cerrahisinde MMC'nin postoperatif adezyonu azalttığı izlenmiştir.^{74,75}

MMC'ye Bağlı Toksisite ve Potansiyel Komplikasyonlar

MMC ile oküler hastalıkların tedavisinde umut verici sonuçlar elde edilmesine rağmen, göz önünde bulundurulması gereken çeşitli olası komplikasyonlar vardır. Pterijyum cerrahisinde bildirilen komplikasyonlar arasında kornea ödemi, kornea

perforasyonu, olasılıkla enfeksiyöz skleritin eşlik ettiği skleral stromal nekroz, sekonder glokom, korektopi, iritis, katarakt ve endoftalmi sayılabilir.^{76,77,78,79,80,81} Safianik ve ark.⁷⁹ pterijyum cerrahisinde 3 dakika %0,02 MMC uygulamasından sonra iki skleral erime ve bir iris inkarserasyonunun eşlik ettiği limbal perforasyon olgusunu bildirmişlerdir. Bu hastalara sonuçta limbal perforasyon için tektonik greft ve skleral erime için konjonktival greft yapılması gerekmiştir. Rubinfeld ve ark.,⁷⁸ pterijyum cerrahisi sonrası günde 4 kez %0,04 MMC damla kullanılması ile sekonder iritis gelişme riski olduğunu bildirmişlerdir. Bu serideki başka bir olguda, skleral erime meydana gelmiş ve lezyon tarafına doğru çentikli pupil gelişmiştir.⁷⁸ Önemli bir nokta, sklera nekrozu ile MMC maruziyeti arasındaki ilişkinin on yıllar sonra kurulmuş olmasıdır. Bu nedenle bu hastaların sürekli ve düzenli olarak takip edilmesi gereklidir.

Oküler yüzey cerrahilerinde MMC kullanımı endotel hücre kaybı ile de ilişkilendirilmiştir. Bahar ve ark.⁷⁷ pterijyum cerrahisinde intraoperatif %0,02 MMC kullanımının cerrahi sonrası 1. ayda %6 oranında endotel hücre kaybı ile sonuçlandığını, kontrol grubunda ise anlamlı endotel hücre kaybı olmadığını bildirmişlerdir. Avisar ve ark.⁷⁶ pterijyum cerrahisi sırasında 5 dakika %0,02 MMC uygulamasının cerrahi sonrası 3. ayda %21,05±3,2 oranında endotel hücre kaybına yol açabileceğini göstermişlerdir. Epitel içe yürümesi ile ilgili olarak, Yu ve ark.⁷⁰ 5 dakika 0,0002 mg/mL MMC kullanımını takiben endotel hücre yoğunluğunda %13,3'lük bir azalma gözlemişlerdir. FRK ile birlikte MMC kullanımı da endotel hücre kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda 10-50 saniye süreyle %0,02 MMC kullanımının endotel hücrelerinde sadece FRK'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{82,83} Bununla birlikte, bu potansiyel toksisite ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu, FRK'de MMC kullanılması endotel hücre yoğunluğunda istatistiksel anlamlı bir değişikliğe neden olduğunu bildirmemektedir.^{54,84,85,86,87,88,89} Daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği takip süresinin daha uzun olduğu çalışmalarda bile herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bu, FRK'de MMC uygulamasının güvenlik profilinin olumlu olduğuna işaret etmektedir. Eğer endotel hücre kaybı riski varsa, bu risk minimum düzeydedir.^{84,85}

Pterijyum cerrahisinde MMC kullanımı sonrası endoftalmi çok nadir görülmektedir. Peponis ve ark.,⁸¹ 1 dakika %0,02 MMC uygulamasını takiben endoftalmi gelişen bir olguyu sunmuştur. Bu olguda cerrahiden 21 gün sonra skleral erime meydana gelmiş ve fungal endoftalmi (*Fusarium* türü) gelişmiştir. Hasta antibiyotik ve antifungal ajanlar, vitrektomi, skleral greft, tektonik greft ile tedavi edilmiş ve son olarak enükleasyon yapılmıştır.⁸¹ Yi ve ark.,⁹⁰ *Serratia marcescens* kökenli endoftalmi gelişen ve vitrektomi ve antibiyotiklerle tedavi edilen bir başka olguyu sunmuştur. Bu tedavi enfeksiyonun iyileşmesini sağlasa da hastada ciddi görme kaybı gelişmiştir. Yazarlar, MMC ile yapılan cerrahi sonrası ortaya çıkan skleral bariyer hasarının ve hastanın immünsuprese durumunun enfeksiyon sürecinde rol oynamış olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁹⁰

Yukarıda bahsedilen diğer uygulamalarda MMC kullanılması ile gelişebilen komplikasyonların profili daha az ciddi boyuttadır.

OYSN'de MMC uygulaması alerjik reaksiyon, epitel yüzey toksisitesi, punktum stenozu ve limbal kök hücre yetmezliği riski taşımaktadır. Bunlar topikal steroidler, yapay gözyaşları ve punktum tıkaçları ile tedavi edilebilir.⁹¹ Gecikmiş epitelyal iyileşmenin yanı sıra konjonktival hiperemi ve lakrimasyon iyi bilinen etkilerdir.^{92,93} PAM ve melanomda MMC uygulaması keratokonjonktivit, kornea abrazyonu, pannus ve kornea bulanıklığına yol açabilir.⁴⁴ MMC'ye bağlı komplikasyon riskini en aza indirmek için maruziyet sürelerinin sınırlandırılması ve daha düşük konsantrasyonların kullanılması faydalı olabilir.^{10,19,20}

Sonuç

MMC, doku yeniden modellenmesi üzerine etkileri nedeniyle özellikle kornea ve oküler yüzeyi tutan çeşitli oküler patolojilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Şu anda, yukarıda belirtilen endikasyonlar için optimum tedavi protokollerinin oluşturulmasına ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır. MMC kullanımının umut verici sonuçları olmasına rağmen, potansiyel olarak görmeyi tehdit edici komplikasyonlara yol açabilir ve bu nedenle dikkatle kullanılmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.A.C., C.J.R., Z.A.S., Dizayn: M.A.C., C.J.R., Z.A.S., Veri Toplama veya İşleme: M.A.C., C.J.R., Z.A.S., Analiz veya Yorumlama: M.A.C., C.J.R., Z.A.S., Literatür Arama: M.A.C., C.J.R., Z.A.S., Yazan: M.A.C., C.J.R., Z.A.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Verweij J, Pinedo HM. Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. *Anticancer Drugs*. 1990;1:5-13.
2. 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;179:75-88.
3. Mearza AA, Aslanides IM. Uses and complications of mitomycin C in ophthalmology. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:27-32.
4. Kunimoto N, Mori S. Studies on pterygium: Part IV. A treatment of the pterygium by mitomycin-C instillation. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1963;67:601-607.
5. Fernandes BF, Nikolitch K, Coates J, Novais G, Odashiro A, Odashiro PP, Belfort RN, Burnier MN Jr. Local chemotherapeutic agents for the treatment of ocular malignancies. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:97-114.
6. Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, Wakefield D. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23:195-228.
7. Han SB, Jeon HS, Kim M, Lee SJ, Yang HK, Hwang JM, Kim KG, Hyon JY, Wee WR. Risk Factors for Recurrence After Pterygium Surgery: An Image Analysis Study. *Cornea*. 2016;35:1097-1103.
8. Shahraki T, Arabi A, Feizi S. Pterygium: an update on pathophysiology, clinical features, and management. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13: 25158414211020152.
9. Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, LaBree LD, McDonnell PJ. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol*. 1995;120:151-160.

10. Cheng HC, Tseng SH, Kao PL, Chen FK. Low-dose intraoperative mitomycin C as chemoadjuvant for pterygium surgery. *Cornea*. 2001;20:24-29.
11. Zaky KS, Khalifa YM. Efficacy of preoperative injection versus intraoperative application of mitomycin in recurrent pterygium surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60:273-276.
12. Lam DS, Wong AK, Fan DS, Chew S, Kwok PS, Tso MO. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30-month follow-up study. *Ophthalmology*. 1998;105:904-905.
13. Cano-Parra J, Diaz-Llopis M, Maldonado MJ, Vila E, Menezo JL. Prospective trial of intraoperative mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:439-441.
14. Yanyali AC, Talu H, Alp BN, Karabas L, Ay GM, Caglar Y. Intraoperative mitomycin C in the treatment of pterygium. *Cornea*. 2000;19:471-473.
15. Frucht-Pery J, Ilisar M, Hemo I. Single dosage of mitomycin C for prevention of recurrent pterygium: preliminary report. *Cornea*. 1994;13:411-413.
16. Avisar R, Weinberger D. Pterygium surgery with mitomycin C: how much sclera should be left bare? *Cornea*. 2003;22:721-725.
17. Donnenfeld ED, Perry HD, Fromer S, Doshi S, Solomon R, Biser S. Subconjunctival mitomycin C as adjunctive therapy before pterygium excision. *Ophthalmology*. 2003;110:1012-1016.
18. Gupta VP, Sanghi S, Rohatgi J, Dhaliwal U. Outcomes of preoperative intrapterygial injection of mitomycin C for pterygium excision with and without inferior conjunctival flap. *Oman J Ophthalmol*. 2019;12:171-176.
19. Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:715-718.
20. Rachmiel R, Leiba H, Levartovsky S. Results of treatment with topical mitomycin C 0.02% following excision of primary pterygium. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:233-236.
21. Mahar PS, Nwokora GE. Role of mitomycin C in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:433-435.
22. Fakhry MA. The use of mitomycin C with autologous limbal-conjunctival autograft transplantation for management of recurrent pterygium. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:123-127.
23. Frucht-Pery J, Raikup F, Ilisar M, Landau D, Orucov F, Solomon A. Conjunctival autografting combined with low-dose mitomycin C for prevention of primary pterygium recurrence. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:1044-1050.
24. Alsarhani W, Alshahrani S, Showail M, Alhabdan N, Alsumari O, Almalki A, Alsarhani A, Alluhaidan A, Alqahtani B. Characteristics and recurrence of pterygium in Saudi Arabia: a single center study with a long follow-up. *BMC Ophthalmol*. 2021;21:207.
25. Wong VA, Law FC. Use of mitomycin C with conjunctival autograft in pterygium surgery in Asian-Canadians. *Ophthalmology*. 1999;106:1512-1515.
26. Wagdy FM, Farahat HG, Ellakwa AF, Mandour SS. Evaluation of Conjunctival Autografting Augmented with Mitomycin C Application *versus* Ologen Implantation in the Surgical Treatment of Recurrent Pterygium. *J Ophthalmol*. 2021;2021:8820926.
27. Cardillo JA, Alves MR, Ambrosio LE, Poterio MB, Jose NK. Single intraoperative application versus postoperative mitomycin C eye drops in pterygium surgery. *Ophthalmology*. 1995;102:1949-1952.
28. Young AL, Tam PM, Leung GY, Cheng LL, Lam PT, Lam DS. Prospective study on the safety and efficacy of combined conjunctival rotational autograft with intraoperative 0.02% mitomycin C in primary pterygium excision. *Cornea*. 2009;28:166-169.
29. Tokar E, Eraslan M. Recurrence after primary pterygium excision: Amniotic membrane transplantation with fibrin glue versus conjunctival autograft with fibrin glue. *Curr Eye Res*. 2016;41:1-8.
30. Essex RW, Snibson GR, Daniell M, Tole DM. Amniotic membrane grafting in the surgical management of primary pterygium. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32:501-504.
31. Razmjoo H, Kashfi SA, Mirmohammadhani M, Pourazizi M. Recurrence Rate and Clinical Outcome of Amniotic Membrane Transplantation Combined with Mitomycin C in Pterygium Surgery: Two-Year Follow-Up. *J Res Pharm Pract*. 2020;9:10-15.
32. Chen R, Huang G, Liu S, Ma W, Yin X, Zhou S. Limbal conjunctival versus amniotic membrane in the intraoperative application of mitomycin C for recurrent pterygium: a randomized controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:375-385.
33. Rosen R. Amniotic Membrane Grafts to Reduce Pterygium Recurrence. *Cornea*. 2018;37:189-193.
34. Ma DH, See LC, Hwang YS, Wang SF. Comparison of amniotic membrane graft alone or combined with intraoperative mitomycin C to prevent recurrence after excision of recurrent pterygia. *Cornea*. 2005;24:141-150.
35. Vazirani J, Mohapatra S. Ocular Surface Squamous Neoplasia. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:e153666.
36. Blasi MA, Maceroni M, Sammarco MG, Pagliara MM. Mitomycin C or interferon as adjuvant therapy to surgery for ocular surface squamous neoplasia: comparative study. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28:204-209.
37. Lee JH, Kim YH, Kim MS, Kim EC. The effect of surgical wide excision and amniotic membrane transplantation with adjuvant topical mitomycin C treatment in recurrent conjunctival--corneal intraepithelial neoplasia. *Semin Ophthalmol*. 2014;29:192-195.
38. Prabhawar P, Tarinvarakup P, Tesavibul N, Uprasertkul M, Kosirukvongs P, Booranapong W, Srivannaboon S. Topical 0.002% mitomycin C for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Cornea*. 2005;24:443-448.
39. Ballalai PL, Erwenne CM, Martins MC, Lowen MS, Barros JN. Long-term results of topical mitomycin C 0.02% for primary and recurrent conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2009;25:296-299.
40. Shields CL, Demirci H, Marr BP, Masheyekhi A, Materin M, Shields JA. Chemoreduction with topical mitomycin C prior to resection of extensive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:109-113.
41. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, Marr BP, Benavides R, Thangappan A, Phan L, Eagle RC Jr. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E. Zimmerman lecture. *Ophthalmology*. 2008;115:511-519.
42. Chalasani R, Giblin M, Conway RM. Role of topical chemotherapy for primary acquired melanosis and malignant melanoma of the conjunctiva and cornea: review of the evidence and recommendations for treatment. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34:708-714.
43. Yuen VH, Jordan DR, Brownstein S, Dorey MW. Topical mitomycin treatment for primary acquired melanosis of the conjunctiva. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2003;19:149-151.
44. Kurli M, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: 12 years' experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1108-1114.
45. Ditta LC, Shildkrot Y, Wilson MW. Outcomes in 15 patients with conjunctival melanoma treated with adjuvant topical mitomycin C: complications and recurrences. *Ophthalmology*. 2011;118:1754-1759.
46. Mazzini C, Pieretti G, Vicini G, Nicolosi C, Virgili G, Giansanti F. Extensive conjunctival melanoma successfully treated with surgical resection and pre- and postoperative topical mitomycin C. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31:71-74.
47. Salz JJ, Maguen E, Nesburn AB, Warren C, Macy JJ, Hofbauer JD, Papaioannou T, Berlin M. A two-year experience with excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology*. 1993;100:873-882.
48. Torricelli AA, Santhanam A, Wu J, Singh V, Wilson SE. The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury. *Exp Eye Res*. 2016;142:110-118.
49. Chang YM, Liang CM, Weng TH, Chien KH, Lee CH. Mitomycin C for the prevention of corneal haze in photorefractive keratectomy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Ophthalmol*. 2021;99:652-662.
50. Carlos de Oliveira R, Wilson SE. Biological effects of mitomycin C on late corneal haze stromal fibrosis following PRK. *Exp Eye Res*. 2020;200:108218.
51. Virasch VV, Majmudar PA, Epstein RJ, Vaidya NS, Dennis RE. Reduced application time for prophylactic mitomycin C in photorefractive keratectomy. *Ophthalmology*. 2010;117:885-889.

52. Kaiserman I, Sadi N, Mimouni M, Sela T, Munzer G, Levartovsky S. Corneal Breakthrough Haze After Photorefractive Keratectomy With Mitomycin C: Incidence and Risk Factors. *Cornea*. 2017;36:961-966.
53. Thornton I, Xu M, Krueger RR. Comparison of standard (0.02%) and low dose (0.002%) mitomycin C in the prevention of corneal haze following surface ablation for myopia. *J Refract Surg*. 2008;24:68-76.
54. Shojaei A, Ramezanzadeh M, Soleyman-Jahi S, Almasi-Nasrabadi M, Rezazadeh P, Eslani M. Short-time mitomycin-C application during photorefractive keratectomy in patients with low myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:197-203.
55. Nagpal R, Maharana PK, Roop P, Murthy SI, Rapuano CJ, Titiyal JS, Vajpayee RB, Sharma N. Phototherapeutic keratectomy. *Surv Ophthalmol*. 2020;65:79-108.
56. Ayres BD, Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ocul Surf*. 2006;4:196-206.
57. Dinh R, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology*. 1999;106:1490-1497.
58. Reddy JC, Rapuano CJ, Nagra PK, Hammersmith KM. Excimer laser phototherapeutic keratectomy in eyes with corneal stromal dystrophies with and without a corneal graft. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:1111-1118.
59. Abazari A, Soares FP, Hammersmith KM, Turaka K, Nottage JM, Rapuano CJ. Surgical outcome of PTK for Salzmann nodular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1964.
60. Y Yuksel E, Cubuk MO, Eroglu HY, Bilgihan K. Excimer laser phototherapeutic keratectomy in conjunction with mitomycin C in corneal macular and granular dystrophies. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;79:69-72.
61. Miller A, Solomon R, Bloom A, Palmer C, Perry HD, Donnenfeld ED. Prevention of recurrent Reis-Bücklers dystrophy following excimer laser phototherapeutic keratectomy with topical mitomycin C. *Cornea*. 2004;23:732-735.
62. Reddy JC, Rapuano CJ, Felipe AF, Nagra PK, Hammersmith KM. Quality of vision after excimer laser phototherapeutic keratectomy with intraoperative mitomycin-C for Salzmann nodular degeneration. *Eye Contact Lens*. 2014;40:213-219.
63. Marcon AS, Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy retreatment of anterior basement membrane dystrophy and Salzmann's nodular degeneration with topical mitomycin C. *Cornea*. 2002;21:828-830.
64. Kim TI, Pak JH, Chae JB, Kim EK, Tchah H. Mitomycin C inhibits recurrent Avellino dystrophy after phototherapeutic keratectomy. *Cornea*. 2006;25:220-223.
65. Henry CR, Canto AP, Galor A, Vaddavalli PK, Culbertson WW, Yoo SH. Epithelial ingrowth after LASIK: clinical characteristics, risk factors, and visual outcomes in patients requiring flap lift. *J Refract Surg*. 2012;28:488-492.
66. Wilde C, Messina M, Dua HS. Management of recurrent epithelial ingrowth following laser in situ keratomileusis with mechanical debridement, alcohol, mitomycin-C, and fibrin glue. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43:980-984.
67. Taneri S, Koch JM, Melki SA, Azar DT. Mitomycin-C assisted photorefractive keratectomy in the treatment of buttonholed laser in situ keratomileusis flaps associated with epithelial ingrowth. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:2026-2030.
68. Kymionis G, Ide T, Yoo S. Flap amputation with phototherapeutic keratectomy (PTK) and adjuvant mitomycin C for severe post-LASIK epithelial ingrowth. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:301-303.
69. Weiner MJ, Trentacoste J, Pon DM, Albert DM. Epithelial downgrowth: a 30-year clinicopathological review. *Br J Ophthalmol*. 1989;73:6-11.
70. Yu CS, Chiu SI, Tse RK. Treatment of cystic epithelial downgrowth with intraslesional administration of mitomycin C. *Cornea*. 2005;24:884-886.
71. Grover DS, Kornmann HL, Fellman RL. Historical Considerations and Innovations in the Perioperative Use of Mitomycin C for Glaucoma Filtration Surgery and Bleb Revisions. *J Glaucoma*. 2020;29:226-235.
72. Kumar V, Ali MJ, Ramachandran C. Effect of mitomycin-C on contraction and migration of human nasal mucosa fibroblasts: implications in dacryocystorhinostomy. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:1295-1300.
73. Cheng SM, Feng YF, Xu L, Li Y, Huang JH. Efficacy of mitomycin C in endoscopic dacryocystorhinostomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e62737.
74. Chen PL, Chen WY, Lu DW. Evaluation of mitomycin C in reducing postoperative adhesions in strabismus surgery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005;21:406-410.
75. Mahindrakar A, Tandon R, Menon V, Sharma P, Khokhar S. Effectiveness of mitomycin C in reducing reformation of adhesions following surgery for restrictive strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001;38:131-135.
76. Avisar R, Avisar I, Bahar I, Weinberger D. Effect of mitomycin C in pterygium surgery on corneal endothelium. *Cornea*. 2008;27:559-561.
77. Bahar I, Kaiserman I, Lange AP, Slomovic A, Levinger E, Sansanayudh W, Slomovic AR. The effect of mitomycin C on corneal endothelium in pterygium surgery. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:447-452.
78. Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NE, Stoleru S, Talley AR, Speaker MG. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology*. 1992;99:1647-1654.
79. Safianik B, Ben-Zion I, Garzoni HJ. Serious corneoscleral complications after pterygium excision with mitomycin C. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:357-358.
80. Lindquist TP, Lee WB. Mitomycin C-associated scleral stromal analysis after pterygium surgery. *Cornea*. 2015;34:398-401.
81. Peponis V, Rosenberg P, Chalkiadakis SE, Insler M, Amariotakis A. Fungal scleral keratitis and endophthalmitis following pterygium excision. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:478-480.
82. 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;142:400-404.
83. Nassiri N, Farhangiz S, Rahnnavardi M, Rahmani L, Nassiri N. Corneal endothelial cell injury induced by mitomycin-C in photorefractive keratectomy: nonrandomized controlled trial. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:902-908.
84. Lee DH, Chung HS, Jeon YC, Boo SD, Yoon YD, Kim JG. Photorefractive keratectomy with intraoperative mitomycin-C application. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:2293-2298.
85. Gambato C, Miotto S, Cortese M, Ghirlando A, Lazzarini D, Midena E. Mitomycin C-assisted photorefractive keratectomy in high myopia: a long-term safety study. *Cornea*. 2011;30:641-645.
86. Mohan S, Gogri P, Murthy SI, Chaurasia S, Mohamed A, Dongre P. A Prospective Evaluation of the Effect of Mitomycin-C on Corneal Endothelium after Photorefractive Keratectomy for Myopia Correction. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2021;28:111-115.
87. Hofmeister EM, Bishop FM, Kaupp SE, Schallhorn SC. Randomized dose-response analysis of mitomycin-C to prevent haze after photorefractive keratectomy for high myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:1358-1365.
88. Zare M, Jafarinasab MR, Feizi S, Zamani M. The effect of mitomycin-C on corneal endothelial cells after photorefractive keratectomy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6:8-12.
89. Ang BCH, Yap SC, Toh ZH, Lim EWL, Tan MMH, Nah GKM, Zhao PSB, Tan MCL. Refractive outcomes, corneal haze and endothelial cell loss after myopic photorefractive keratectomy in an Asian population: The Singapore Armed Forces' experience. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48:558-568.
90. Yi MY, Chung JK, Choi KS. Serratia marcescens endophthalmitis after pterygium surgery: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2017;17:197.
91. Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:819-822.
92. Sahin AK, Uzun A, Erdem H. Topical mitomycin C treatment in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia: A case report. *J Surg Med*. 2021;5:992-994.
93. Sarici AM, Arvas S, Pazarli H. Combined excision, cryotherapy, and intraoperative mitomycin C (EXCRIM) for localized intraepithelial and squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:2201-2204.