

Trabekülektomi Cerrahisinde Kullanılan Antimetabolit İlaçların Kornea Endotel Hasarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Assessment of Corneal Endothelial Toxicity of Antimetabolite Drugs Used in Trabeculectomy Surgery

Serdar ÖZATEŞ¹, Emine ŞEN², Hasan KIZILTOPRAK³, Abdullah Onur KILIÇ⁴, Ufuk ELGİN⁵

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı trabekülektomi cerrahisinde kullanılan antimetabolit ilaçların kornea dokusundaki lokal yayılımının ve bu yayılımın kornea endoteline etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntemler: Retrospektif ve kesitsel olan çalışmaya primer açık açılı glokom nedeniyle trabekülektomi uygulanan hastalar dahil edildi. Hastalar kullanılan antimetabolit ilaç tipine göre 5-florourasil (5-FU) ve Mitomisin C (MMC) grubuna dahil edildi. Cerrahi öncesi ve cerrahiden 1 ay sonra çekilen merkez, üst ve alt kornea kadrantlarının speküler mikroskopi görüntüleri incelendi ve endotel hücre sayısı (EHS), hücre alanı değişim katsayısı (CV) ve altıgen şekilli hücre (HKZ) yüzdesi (pleomorfizm) tespit edildi.

Bulgular: Çalışmaya 105 hastanın 105 gözü dahil edildi. Hastaların 58'i 5-FU grubuna ve 47'si MMC grubuna dahil edildi. Cerrahi öncesinde tüm kadrantlardaki EHS, CV ve HKZ yüzdesi açısından gruplar arasında fark izlenmedi ($p>0.05$). 5-FU grubunda cerrahi sonrası üst kadrantdaki ortalama EHS ve HKZ yüzdesi cerrahi öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak daha az iken ortalama CV istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$). 5-FU grubunda merkez ve alt kadrantlardaki ortalama EHS, CV ve HKZ yüzdesi açısından cerrahi öncesinde ve sonrasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$). MMC grubunda cerrahi sonrası üst ve merkez kadrantlardaki ortalama EHS ve HKZ yüzdesi cerrahi öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak daha az iken ortalama CV istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$). MMC grubunda alt kadrantdaki ortalama EHS, CV ve HKZ yüzdesi açısından cerrahi öncesinde ve sonrasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamız 5-FU ve MMC'nin kornea endoteli üzerindeki toksik etkisinin kornea boyunca homojen olmadığını ve uygulama alanından uzaklaştıkça toksik etkinin azaldığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Trabekülektomi, kornea, 5-florourasil, Mitomisin C.

ABSTRACT

Purpose: We sought to assess the distribution of antimetabolites in the cornea and the effect of distribution on corneal endothelium.

Material and methods: This retrospective and cross-sectional study included patients that underwent trabeculectomy due to primary open angle glaucoma. Patients were included in 5-fluorouracil (5-FU) and Mitomycin C (MMC) groups according to antimetabolite drug used. Endothelial cell density (ECD), coefficient cell volume (CV) and percentage of hexagonal cells (HEX) at superior, central and inferior quadrants of cornea were measured using a specular microscope before and one month after the surgery.

Results: Of the 105 patients enrolled, 58 were included in the 5-FU group and 47 were included in the MMC group. Mean ECD, CV and percentage of HEX at all quadrants were similar between groups ($p>0.05$). In the 5-FU group, postoperative ECD and percentage of HEX at superior quadrant were significantly lower than preoperative outcomes, while CV was significantly higher ($p<0.05$). No significant difference was observed between pre- and postoperative ECD, CV and percentage of HEX at central and inferior quadrants in the 5-FU group ($p>0.05$). In the MMC group, postoperative ECD and percentage of HEX at superior and central quadrants were significantly lower than preoperative outcomes, while CV was significantly higher ($p<0.05$). No significant difference was observed between pre- and postoperative ECD, CV and percentage of HEX at inferior quadrant in the MMC group ($p>0.05$).

Conclusion: Toxic effect of the 5-FU and MMC on corneal endothelium was not homogenous and decreased with the increasing distance from drug application area.

Key words: Trabeculectomy, cornea, 5-fluorouracil, Mitomycin C.

- 1- Uz. Dr., Kars Harakani Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Kars, Türkiye
- 2- Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye
- 3- Uz. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye
- 4- Asist. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye
- 5- Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 22.04.2019

Kabul Tarihi - Accepted: 01.10.2019

Glo-Kat 2019; 14: 212-216

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

Serdar ÖZATEŞ

Kars Harakani Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Kars, Türkiye

Phone: +90 474 212 5668

E-mail: serdarozates@gmail.com

GİRİŞ

Trabekülektomi, halen glokomun cerrahi tedavisinde altın standart olan ve ön kamara ile subkonjonktival alan arasında fistül oluşturmak amacıyla gerçekleştirilen bir cerrahidir.^{1, 2} Trabekülektomi cerrahisinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri filtrasyon blebinin varlığı ve devamlılığıdır. Bu nedenle, cerrahi sırasında yara iyileşmesi cevabını bozan 5-florourasil (5-FU) ve Mitomisin C (MMC) gibi antimetabolit ilaçlar kullanılmaktadır. 5-FU, urasil nükleik asidini taklit ederek DNA sentezini ve hücre çoğalmasını durdurmaktadır.³ MMC ise, DNA'da çapraz bağlara yol açarak DNA ve protein sentezini durdurup hücre bölünmesini engellemektedir.⁴ Trabekülektomi sırasında 5-FU ve MMC gibi antimetabolit ilaçların kullanımının cerrahi başarıyı arttırdığı ve filtrasyon blebinin işlevselliğini iyileştirdiği gösterilmiştir.⁵⁻⁷ Göz dışı dokularda bu antimetabolit ilaçların uygulama alanından daha uzağa penetre olarak komşu dokulara yayıldığı bildirilmiştir.^{8,9} Bu durum kemoterapi tedavisinde tedavi etkinliğini sınırlandırırken, trabekülektomi cerrahisinde cerrahi alan dışındaki göz dokularında istenmeyen yan etkilere sebep olabilir. Trabekülektomide kullanılan antimetabolit ilaçların limbal kök hücre, kornea epiteli ve siliyer cisim gibi lokal uygulama alanına komşu dokularda toksik etkilerinin olduğu literatürde bildirilmiştir.^{10, 11} Bununla beraber lokal olarak uygulanan antimetabolit ilaçların komşu göz dokularına direkt penetrasyon yoluyla yayılımı ve bu yayılımın ilaçların toksisitesine etkisi hakkında az sayıda araştırma mevcuttur.¹⁰⁻¹² Bizim bu çalışmadaki amacımız 5-FU ve MMC'nin kornea dokusu içerisindeki lokal yayılımının ve bu yayılımın kornea endoteline etkisinin objektif ve kantitatif olarak değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif ve kesitsel çalışmaya Ocak 2016 –Kasım 2018 tarihleri arasında 3. basamak bir hastanede primer açık açılı glokom nedeniyle izlenen ve trabekülektomi uygulanan hastalar dahil edildi. Çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü.

Primer açık açılı glokomdan farklı glokom etiyolojisi, psödoekfoliasyon sendromu, üveit, korneal ektazi ve distrofi, endotelial distrofi, korneal lökom, 3 diyoptri ve üzeri hipermetropi ya da miyopi, 1 diyoptri üzeri astigmatizma, kuru göz, topikal siklosporin kullanımı, göz travması hikayesi ve sistemik kemoterapi hikayesi dışlama kriterleri olarak belirlendi. Çalışmaya daha önceden herhangi bir göz cerrahisi geçirmemiş, antimetabolit olarak 5-FU ya da MMC kullanılan, iki cerrahin (E.Ş., U.E) aynı cerrahi protokolü uyguladığı ve cerrahi sırasında herhangi bir komplikasyon izlenmeyen hastalar dahil edildi. Forniks tabanlı konjonktiva-tenon flebi oluşturulduktan sonra,

kullanılan antimetabolit ilacın protokolüne göre lokal antimetabolit uygulaması yapıldı. Cerrahi üçgen süngerler, 50mg/ml 5-FU emdirildikten sonra konjonktiva-tenon flebi ve sklera arasına yerleştirildi ve 5 dakika süre ile beklendi. Cerrahi üçgen süngerler, 0.2mg/ml MMC emdirildikten sonra konjonktiva-tenon flebi ve sklera arasına yerleştirildi ve 2 dakika süre ile beklendi. Antimetabolit uygulamasının sonunda uygulama alanı ve tüm komşu dokular dengeli tuz solüsyonu ile yıkandı. Cerrahinin devamında skleral flep oluşturuldu, trabekülektomi ve periferik iridektomi yapılarak skleral flep ve konjonktiva-tenonflebi sütüre edildi. Cerrahi sırasında 5-FU kullanılan hastalar 5-FU grubuna ve MMC kullanılan hastalar MMC grubuna dahil edildi. Gruplardaki hastaların seçimi trabekülektomi yapılan hastalar arasından basit rastgele örnekleme ile yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların cerrahi öncesi ve sonrası oftalmolojik muayene notları incelendi. Hastaların görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümleri ve ön ve arka segment biyomikroskopik muayene bulguları not edildi. Merkez, üst ve alt kornea kadrantlarının speküler mikroskopi (EM 4000, Tomey, Japan) görüntüleri değerlendirildi. Kornea üzerindeki ölçüm alınan noktaların standardizasyonunu sağlamak için cihazda tanımlı işletim sistemi kullanıldı. Fiksasyon ışığı yardımıyla göze pozisyon verildi ve speküler mikroskopi ölçümleri merkez, üst ve alt kornea kadrantlarından alındı. Her kadranda tek bir noktadan ölçüm alındı ve kadrantlardaki her bir ölçüm noktası korneanın dik aksı üzerinde olacak şekilde düzenlendi.

Cerrahiden önceki ve cerrahiden en az 1 ay sonra çekilen speküler mikroskopi görüntüleri değerlendirme için seçildi. Endotel hücre sayısı (EHS), hücre alanı değişim katsayısı (CV) ve altıgen şekilli hücre (HKZ) yüzdesi (pleomorfizm) tespit edildi. Speküler mikroskopi ölçümleri en az 100 hücrenin olduğu görüntüler üzerinden hesaplandı. CV hücre alanı standart sapmasının ortalama hücre alanına bölünmesi ile hesaplandı (polimegatizm).

İstatistiksel analizler SPSS Statistics (Versiyon 22.0, IBM, Armonk, NY, ABD) programı ile yapıldı. Verilerin dağılım şekli Shapiro-Wilks W testi kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t testi ile ve bağımlı değişkenlerin karşılaştırılması bağımlı örneklem t testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 105 hastanın 105 gözü dahil edildi. Hastaların 58'i (25kadın, 33 erkek) 5-FU grubuna ve 47'si (2 kadın, 25 erkek) MMC grubuna dahil edildi. Ortalama yaş 5-FU ve MMC grubunda sırasıyla 52.2±13.8 yıl ve 51.8±13.1 yıl idi. Ortalama yaş ve cinsiyet

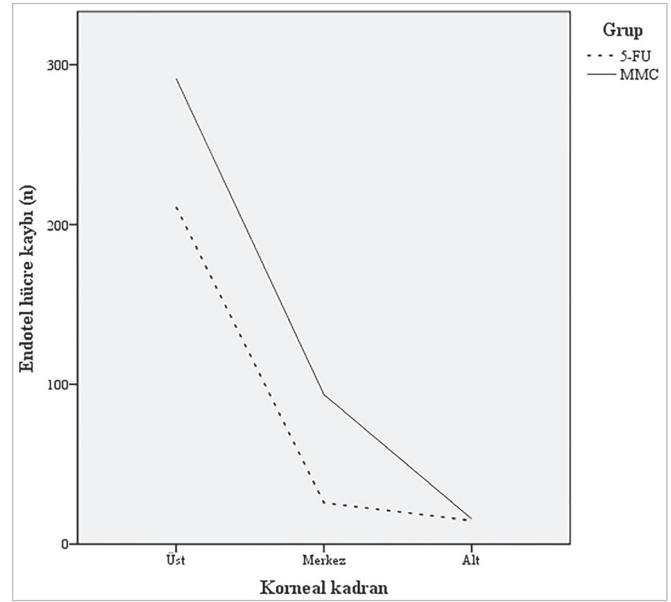
açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla; $p=0.704$, $p=0.895$). Cerrahi sonrası speküler mikroskopi incelemesi cerrahiden ortalama 1.3 ± 0.3 ay sonra yapıldı.

5-FU ve MMC grubundaki cerrahi öncesi ve sonrası EHS, CV ve HKZ yüzdesi değerleri ve verilerin karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Cerrahi öncesinde tüm kadrantlardaki ortalama EHS, CV ve HKZ yüzdesi açısından gruplar arasında fark izlenmedi ($p>0.05$). 5-FU grubunda cerrahi sonrası üst kadrantdaki ortalama EHS ve HKZ yüzdesi cerrahi öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak daha az iken ortalama CV istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi. 5-FU grubunda merkez ve alt kadrantlardaki ortalama EHS, CV ve HKZ yüzdesi açısından cerrahi öncesinde ve sonrasında anlamlı bir fark izlenmedi. MMC grubunda cerrahi sonrası üst ve merkez kadrantlardaki ortalama EHS ve HKZ yüzdesi cerrahi öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak daha az iken ortalama CV istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi. MMC grubunda alt kadrantdaki ortalama EHS, CV ve HKZ yüzdesi açısından cerrahi öncesinde ve sonrasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Cerrahi sonrasında ölçüm alınan korneal kadrantlardaki endotel hücre kaybı Şekil-1'de gösterilmiştir. MMC grubunda üst ve merkez kadrantdaki ortalama endotel hücre kaybı 5-FU grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla; $p=0.030$, $p<0.001$), ancak alt kadranda gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.425$).

TARTIŞMA

Literatürde antimetabolit kullanılan trabekülektomi cerrahisinin kornea endoteline etkisini değerlendiren



Şekil 1. Cerrahi sonrasında ölçüm alınan korneal kadrantlardaki endotel hücre kaybının gruplar arası karşılaştırılması.

çalışmalarda çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Zarei ve ark.¹³ (MMC) ve Dreyer ve ark.¹⁴(MMC ve 5 FU) antimetabolit kullanımının endotele toksik olduğunu bildirmesine rağmen Nuyts ve ark.¹⁵(MMC ve 5 FU) ve Sano ve ark.¹⁶(MMC) antimetabolit kullanımının kornea endoteline toksik etkisinin olmadığını bildirmiştir. Bu farklılıklar farklı cerrahi tekniğe ve antimetabolit uygulama protokollerine bağlı olabileceği gibi kornea endotel sayımının yapıldığı kornea lokalizasyonuna da bağlı olabilir. Literatürde bildirilen çalışmalarda EHS genellikle korneanın merkez

Tablo 1. Trabekülektomi cerrahisi öncesi ve sonrası elde edilen korneal veriler ve verilerin karşılaştırılması.

		5-FU grubu			MMC grubu			
		Cerrahiden Önce	Cerrahiden Sonra	p değeri*	Cerrahiden Önce	Cerrahiden Sonra	p değeri*	
Korneal kadrant	Üst	EHS (n)	2335±505	2124±480	<0.001	2369±482	2078±480	<0.001
		CV	35.2±4.9	51.1±4.5	<0.001	35.4±4.8	53.1±5.9	<0.001
		HKZ (%)	45.7±4.7	43.3±4.3	<0.001	46.2±5.1	41.2±5.8	<0.001
	Merkez	EHS (n)	2314±494	2292±477	0.102	2344±493	2251±485	<0.001
		CV	36.0±6.1	37.1±5.7	0.063	36.6±5.9	49.2±6.5	<0.001
		HKZ (%)	46.3±4.9	45.7±4.3	0.069	47.4±4.0	43.9±4.2	<0.001
	Alt	EHS (n)	2337±492	2294±473	0.147	2335±453	2320±468	0.143
		CV	35.5±5.3	35.9±4.9	0.074	36.2±5.2	36.6±5.4	0.121
		HKZ (%)	45.0±3.2	44.6± 4.0	0.360	46.1±4.8	45.5± 4.4	0.141

5-FU: 5-Florourasil, MMC: Mitomisin C, EHS: Endotel hücre sayısı, CV: hücre alanı değişim katsayısı, HKZ: Altıgen şekilli hücre yüzdesi

* Bağımlı değişkenler t testi

kadranından ölçülmüştür.^{17, 18} Çalışmamızda trabekülektomi sahasına yakın olan üst korneal kadranda daha fazla endotel hücre kaybı olurken alt korneal kadranda endotel hücre kaybı olmadığı gözlenmiştir. Birçok çalışmada kornea endotel sayım alanı olarak kullanılan kornea merkez kadranındaki endotel hasarı kullanılan antimetabolit ajanın farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bizim çalışmamızda, MMC grubunda üst ve merkez kadrandaki ortalama endotel hücresi kaybı 5-FU grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. MMC grubunda uygulama alanından daha uzaktaki bir alanın etkilenmesi MMC'nin 5-FU ya göre daha potent bir antimetabolit olmasından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim Nuyts ve ark. MMC'nin daha potent olduğunu ve endotel hücre kültüründe 5-FU'nun toksik etkisinin olmadığı uygulama protokollerinde MMC'nin toksik etkisinin olduğunu bildirmiştir.¹⁹ Çalışmamızda 5-FU grubunda cerrahi öncesinde ve sonrasında merkez korneal kadranda EHS'de farklılık izlenmezken, MMC grubunda merkez korneal kadranda EHS'nin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, antimetabolit ilaçların penetre oldukları dokudan uzaklaştırılması dokuların kan dolaşımı ile yakından ilgilidir.⁸ Kornea gibi avasküler bir dokuda, penetre olan antimetabolit olan ilaçların temizlenememesi toksik etkilerinin potansiyelize olmasına sebep olabilir.

Yapılan farmakokinetik incelemelerde 5-FU ve MMC'nin solid dokulara penetre olabildiği ve solid dokuların içerisinde yayılabildiği bildirilmiştir.^{8, 9} Subkonjonktival ya da lokal uygulanan MMC ve 5-FU'nun skleradan penetre olarak siliyer cisim epitelinde kalıcı hasara sebep olduğu bildirilmiştir.^{11, 12} Mietz ve ark. MMC'nin sklerada aköz hümörden daha yüksek oranda birikim gösterdiğini tespit etmiştir.²⁰ Çalışmamızın sonuçları da antimetabolitlerin kornea dokusuna da penetre olduğunu destekler niteliktedir. Çalışmamızda hem 5-FU hem de MMC grubunda antimetabolitlerin lokal uygulama alanına komşu olan üst korneal kadranda cerrahi sonrası endotel hücre kaybı izlenirken, alt korneal kadranda cerrahi öncesine göre EHS'de değişiklik izlenmemiştir. Solid dokularda ilacın dağıldığı doku derinliği arttıkça ilaç konsantrasyonunun düştüğünü bildiren çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre, uygulama alanından uzaklaştıkça antimetabolitlerin kornea endotelini üzerindeki toksik etkileri azalmaktadır.^{8, 21}

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, yalnız trabekülektomi işleminin yol açabileceği korneal endotel hasarının antimetabolit kullanılmadan trabekülektomi yapılan bir kontrol grubu ile karşılaştırılmamış olmasıdır. Ayrıca hastaların kullandıkları anti-glokomatöz ilaçların kornea endotelini üzerindeki uzun dönem etkileri de

sonuçları etkileyebilir. Kullanılan antimetabolit ilaçların dokulardan temizlenme süresi hastalar arasından farklılık gösterebileceğinden çalışma sonuçları yorumlanırken bu durum da göz önünde bulundurulmalıdır. Antimetabolit ilaçların bir diğer yan etkisi de kornea epitelini toksisitesidir. Çalışmamızda bildirdiğimiz sonuçlara benzer bir etki kornea epitelini için de söz konusu olabilir ancak çalışmamızda epitel toksisitesi değerlendirilmemiştir.

Çalışmamız, trabekülektomide kullanılan 5-FU ve MMC'nin kornea endotelini üzerindeki toksik etkisinin kornea boyunca homojen olmadığını ve uygulama alanından uzaklaştıkça toksik etkinin azaldığını göstermiştir. En belirgin etki trabekülektomi sahasına komşu olan üst kornea bölgesinde olmaktadır. MMC grubunda ayrıca kornea merkez kadranına kadar toksik etki gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarımızı desteklemek için antimetabolit ilaçların korneadaki yayılımını doku düzeyinde ilaç konsantrasyonu ölçümleri ile değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Yazarlar, bu makalenin düzenlenmesinde hiçbir finansal destek almamıştır.

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Aktaş Z. Glokomun Cerrahi Tedavisinde Güncel İmplantsız Minimal İnvaziv Açık Cerrahileri. *Glo-Kat.* 2016;11:143-50.
2. Yaşar T, Özdemir M, Şimşek Ş. Orta ve ileri yaş gruplarında trabekülektomi sonuçlarının karşılaştırılması. *Van Tıp Dergisi.* 2001;8:61-4.
3. Abraham LM, Selva D, Casson R et al. The clinical applications of fluorouracil in ophthalmic practice. *Drugs.* 2007;67:237-55.
4. Singh P, Singh A. Mitomycin-C use in Ophthalmology. *IOSR J Pharm.* 2013;3:12-4.
5. Kuğu S, Kandemir B, Değer A et al. Yüksek Cerrahi Başarısızlık Riski Olan Glokomlu Hastalarda Mitomisin C Kullanılarak Yapılan Trabekülektomi Sonuçlarımız. *Glo-Kat.* 2007;2:175-9.
6. Şimşek T, Özdamar Y, Batman A et al. Trabekülektomi sonrası gelişen blep yetmezliklerinde konjonktiva altı düşük doz 5-florourasil enjeksiyonu sonuçları ve sonuca etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. *Glo-Kat.* 2006;1:261-6.
7. Singh AJ. Combined or sequential surgery for management of rhegmatogenous retinal detachment with macular holes. *Retina.* 2009;29:1106-10.
8. Wientjes MG, Badalament RA, Wang RC et al. Penetration of mitomycin C in human bladder. *Cancer Res.* 1993;53:3314-20.
9. Tunggal JK, Cowan DS, Shaikh H et al. Penetration of anticancer drugs through solid tissue: a factor that limits the effectiveness of chemotherapy for solid tumors. *Clin Cancer Res.* 1999;5:1583-6.
10. Sauder G, Jonas JB. Limbal stem cell deficiency after subconjunctival mitomycin C injection for trabeculectomy. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(6):1129-30.

11. Levy J, Tessler Z, Rosenthal G et al. Toxic effects of subconjunctival 5-fluorouracil and mitomycin C on ciliary body of rats. *Int Ophthalmol*. 2001;24:199-203.
12. Schraermeyer U, Diestelhorst M, Bieker A et al. Morphologic proof of the toxicity of mitomycin C on the ciliary body in relation to different application methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:593-600.
13. Zarei R, Zarei M, Fakhraie G et al. Effect of mitomycin-C augmented trabeculectomy on corneal endothelial cells. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10:257.
14. Dreyer EB, Chaturvedi N, Zurakowski D. Effect of mitomycin C and fluorouracil-supplemented trabeculectomies on the anterior segment. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:578-80.
15. Nuyts RMMA, Pels E, Greveya EL. The effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on the corneal endothelium. *Curr Eye Res*. 1992;11:565-70.
16. Sano T, Fukuchi T, Sawaguchi S et al. [Influences of trabeculectomy combined with the use of mitomycin C on corneal endothelial cells]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1998;102:365-70.
17. Storr-Paulsen T, Norregaard JC, Ahmed S et al. Corneal endothelial cell loss after mitomycin C-augmented trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2008;17:654-7.
18. Sihota R, Sharma T, Agarwal HC. Intraoperative mitomycin C and the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:80-2.
19. Nuyts RM, Pels E, Greve EL. The effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on the corneal endothelium. *Curr Eye Res*. 1992;11:565-70.
20. Mietz H, Rump A, Theisohn M et al. Ocular concentrations of mitomycin C after extraocular application in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1995;11:49-55.
21. Di Stasi SM, Giannantoni A, Massoud R et al. Electromotive versus passive diffusion of mitomycin C into human bladder wall: concentration-depth profiles studies. *Cancer Res*. 1999;59:4912-8.