



Topikal %1 Vorikonazol ile Tedavi Edilen Hastalarda Konjonktivanın İmpresyon Sitolojisi ile Değerlendirilmesi

Impression Cytologic Evaluation of the Conjunctiva in Patients Treated with Topical 1% Voriconazole

● Cumali Değirmenci*, ● Melis Palamar*, ● Zübeyde Ekin**, ● Özlem Barut Selver*, ● Ali Veral**, ● Ayşe Yağcı*

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı şiddetli fungal keratit nedeniyle topikal %1 vorikonazol tedavisi almış hastalarda impresyon sitolojisi ile konjonktival metaplastik değişikliklerin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ve Tıbbi Patoloji bölümlerinde yapılmıştır. Çalışmaya fungal keratit nedeniyle %1'lik topikal vorikonazol ile en az 3 ay tedavi edilmiş hastalar dahil edilmiştir. Topikal vorikonazol bütün hastalarda saat başı damla olarak başlatılmış ve klinik iyileşmeye göre azaltılmıştır. Tedavi günde 4 kez en az 3 ay sürdürülmüştür. İmpresyon sitolojisi için örnekler tedavi edilmiş gözden ve kontrol grubu olarak sağlıklı gözden tedavi kesildikten en az 3 ay sonra alınmıştır. Toplanan örnekler değerlendirme ve evreleme (Nelson evreleme sistemi) için patoloji bölümüne gönderilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $57,68 \pm 17,32$ yıl (aralık, 12-87) idi. Alt bulber konjonktivanın impresyon sitoloji evresi çalışma grubunda $1,73 \pm 0,77$ (aralık, 0-3) ve kontrol grubunda $1,19 \pm 0,98$ (aralık, 0-3) idi ($p=0,03$). Temporal bulber konjonktivada impresyon sitoloji evresi çalışma grubunda $1,69 \pm 0,73$ (aralık, 0-3) ve kontrol grubunda $1,15 \pm 0,88$ (aralık, 0-3) idi ($p=0,02$). Nazal ve üst bulber konjonktiva impresyon sitoloji evresi ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; 0,13, 0,17 idi).

Sonuç: Topikal vorikonazol etkin bir geniş spektrumlu antifungal ilaç olmasına rağmen konjonktival metaplastik değişiklikleri indüklemektedir. Klinisyenler topikal vorikonazolün bu olası yan etkisini bilmeli ve hastaların konjonktivalarını her vizitte olası metaplastik değişiklikler açısından dikkatlice değerlendirmelidir.

Anahtar Kelimeler: Fungal keratit, vorikonazol, impresyon sitoloji, metaplazi

Abstract

Objectives: The aim of the present study was to evaluate any conjunctival metaplastic changes by impression cytology in patients who underwent topical 1% voriconazole treatment for severe fungal keratitis.

Materials and Methods: The study was conducted at Ege University Faculty of Medicine, Departments of Ophthalmology and Medical Pathology. Patients who were treated with 1% topical voriconazole for at least 3 months were included. The used topical voriconazole treatment was initiated as one drop every hour and was tapered according to clinical improvement in all patients. Treatment was continued 4 times a day for at least 3 months. Impression cytology samples were collected at least 3 months after cessation of topical voriconazole from the affected eyes and from the fellow eyes as a control group. Collected specimens were transferred to the pathology department for evaluation and grading (Nelson's grading system).

Results: The mean age of the patients was 57.68 ± 17.32 years (range, 22-87 years). The impression cytology grade of the inferior bulbar conjunctiva was 1.73 ± 0.77 (range, 0-3) in the study group and 1.19 ± 0.98 (range, 0-3) in the control group ($p=0.03$). The impression cytology grade of the temporal bulbar conjunctiva was 1.69 ± 0.73 (range, 0-3) in the study group and 1.15 ± 0.88 (range, 0-3) in the control group ($p=0.02$). The impression cytology grades of the nasal and superior bulbar conjunctiva did not differ statistically (p values 0.13 and 0.17, respectively).

Conclusion: Topical voriconazole is an effective broad-spectrum antifungal drug, but it induces conjunctival squamous metaplasia. Clinicians should be aware of this possible side effect of topical voriconazole and should carefully evaluate the conjunctiva of treated patients at each visit to detect possible metaplastic changes.

Keywords: Fungal keratitis, voriconazole, impression cytology, metaplasia

Cite this article as: Değirmenci C, Palamar M, Ekin Z, Barut Selver Ö, Veral A, Yağcı A. Impression Cytologic Evaluation of the Conjunctiva in Patients Treated with Topical 1% Voriconazole. *Türk J Ophthalmol* 2024;54:1-4

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Cumali Değirmenci, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: cudegirmenci@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-8268-536X
Geliş Tarihi/Received: 16.12.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 07.06.2023

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.20268



seçeneklerini intoleransı olan veya dirençli hastaların tedavisinde de kullanılabilir. Hematopoetik hücre nakli, solid organ nakli, febril nötropeni ve HIV hastalarında histoplazmozis ve koksidioidomikozis tedavisi ve *Aspergillus* türleri ve fungal enfeksiyonlara karşı profilaksi için endikasyon dışı kullanımı bildirilmiştir.^{1,2,3,4}

Vorikonazolün oral biyoyararlanımı yüksektir ve oral süspanسیون, tablet ve intravenöz formülasyonları mevcuttur. Vorikonazolün yaklaşık %98'i başta sitokrom P450 enzimleri ile olmak üzere karaciğerde metabolize olur. Primer metaboliti, plazmadaki vorikonazol metabolitlerinin %72'sini oluşturan vorikonazol N-oksittir (VNO). VNO antifungal bir metabolit değildir, ancak ilacın deri reaksiyonları gibi bazı yan etkilerinden sorumlu olabilir.^{5,6}

Vorikonazol, invaziv aspergillozis ve diğer türlerle refrakter fungal enfeksiyonların tedavisinde etkilidir. Oftalmoloji pratiğinde, fungal enfeksiyonlar için topikal, intrastromal, intrakameral veya intravitreal yollarla kullanılabilir. Topikal vorikonazol 24 dakikada hüme aközde terapötik konsantrasyona ulaşır. Ancak, yakın zamanda yayımlanan bazı makalelerde konjonktival skuamöz metaplaziye neden olduğu bildirilmiştir.^{6,7,8}

Konjonktival impresyon sitolojisi, bulber konjonktival yüzeyden bir ila üç hücre katmanını alınmasına olanak veren nispeten basit, pratik ve non-invaziv veya minimal invaziv bir tekniktir. Bu teknik, çeşitli oküler yüzey hastalığı tanısını doğrulamak ve oküler yüzeydeki değişiklikleri izlemek için hızlı ve kullanışlıdır ve yaygın olarak kullanılmaktadır.^{9,10}

Bu çalışmanın amacı, kültür ile kanıtlanmış ciddi fungal keratiti olan ve en az 3 ay boyunca vorikonazol ile tedavi edilen hastalarda konjonktival metaplastik değişiklikler olup olmadığını impresyon sitolojisi ile değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ve Patoloji Anabilim Dallarında gerçekleştirildi. Çalışma için Ege Üniversitesi Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı ve insan deneklerle yapılan tıbbi araştırmalar için Helsinki Bildirgesi etik ilkelerine bağlı kalındı (karar no: 22-12T/45, tarih: 01.12.2022). Çalışma, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (proje numarası: 18-TIP-005) tarafından finanse edildi. Tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

En az 3 ay boyunca fungal keratit için %1 topikal vorikonazol ile tedavi edilen hastalar dahil edildi. Topikal vorikonazol tedavisine saatte bir damla olarak başlandı ve tüm hastalarda klinik düzelmeye göre azaltılarak kesildi. Tedavi en az 3 ay ve en fazla 8 ay boyunca günde 4 kez bir damla olarak sürdürüldü. Keratokonjonktivit sicca, Stevens-Johnson sendromu, oküler sikatrisyel pemfigoid, pterijum, pinguekula ve glom gibi önceden bilinen oküler hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca kontak lens veya herhangi bir oküler ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Etkilenen gözden (çalışma grubu) ve kontralateral gözden (kontrol grubu) topikal vorikonazolün kesilmesinden en az 3 ay sonra impresyon sitolojisi örnekleri alındı.

Tüm gözlemlere en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü (Tonopen AVIA, Reichert Technologies, Depew, NY, ABD) ve ön ve arka segment değerlendirmelerini içeren rutin oftalmolojik muayene yapıldı.

Herhangi bir etkileşimi önlemek için impresyon sitolojisi oftalmolojik değerlendirmeden en az 2 saat sonra yapıldı. Örnekleri toplamak için dört eşit parçaya kesilmiş selüloz asetat filtre kağıdı kullanıldı. Alt forniks bir damla lokal anestezi damlatıldıktan sonra, hasta ters yöne bakarken yaklaşık 5-10 saniye boyunca konjonktivanın üst, alt, nazal ve temporal bulber kadrantlarına impresyon sitoloji kağıtları uygulandı. Daha sonra selüloz asetat filtre kağıdı hacmen 1:1:20 oranında asetik asit, formaldehit ve %70 etil alkol içeren fiksatif ortama aktarıldı. Periyodik asit-Schiff ile boyandıktan sonra örnekler ışık mikroskopunda incelendi. Konjonktival örnekler Nelson'un¹¹ derecelendirme sistemine göre derecelendirildi (Tablo 1).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (sürüm 20; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı ve anlamlılık düzeyi %5 (%95 güven aralığı) olarak alındı. P değerinin 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon olarak verildi. Veriler parametrik değişkenler için t-testi ve non-parametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Etik onay alındıktan sonra kültür ile kanıtlanmış keratiti olan 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Örnekler alınırken Snellen eşeli ile hastaların medyan görme keskinliği 1/10 düzeyindeydi

Tablo 1. Skuamöz displazi için Nelson sınıflandırması

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Hücre boyutu	Küçük	Küçük	Büyük	Büyük
Çekirdek	Büyük	Küçük	Küçük	Piknotik
Sitoplazma	Eozinofilik	Eozinofilik	Değişken	Bazofilik
Çekirdek/sitoplazma	1:2	1:3	1:4-1:5	1:6
Goblet hücresi	>500	350-500	100-350	<100
Goblet hücre sitoplazması (periyodik asit-Schiff boyama)	+++	+++	++	-
+++Yüksek, ++ Orta, - Yok				

(el hareketi ile 6/10 arasında). Medyan göz içi basıncı 11 mmHg (aralık, 4-26 mmHg) idi. Hastaların yaş ortalaması 57,68±17,32 yıl (aralık, 22-87 yıl) idi. Hastaların 17'si erkek (%65), 9'u kadındı (%35). Kültür için kornea kazındıktan sonra topikal vorikonazol tedavisi başlandı ve tedaviye en az 3 ay devam edildi. Çalışma için başlangıçta bir süre sınırı belirlenmedi ve maksimum süre 8 aydı. Ortalama topikal vorikonazol kullanım süresi 124,57±34,12 gün (93-198 gün) idi.

Alt bulber konjonktivanın ortalama impresyon sitolojisi evresi çalışma gözlerinde 1,73±0,77 (aralık, 0-3) ve kontrol gözlerinde 1,19±0,98 (aralık, 0-3) idi (p=0,03). Temporal bulber konjonktivanın impresyon sitoloji evresi çalışma gözlerinde 1,69±0,73 (aralık, 0-3) ve kontrol gözlerinde 1,15±0,88 (aralık, 0-3) idi (p=0,02). Nazal ve üst bulber konjonktivadaki impresyon sitoloji evreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla p değerleri 0,13 ve 0,172) (Tablo 2). İlaç kullanım süresi ile evre arasında ilişki yoktu (p=0,11).

Tartışma

Bu çalışmada, şiddetli fungal keratitli hastalarda impresyon sitolojisi ile topikal %1 vorikonazol kullanımı ve konjonktival metaplastik değişiklikler arasındaki ilişki değerlendirildi. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, topikal vorikonazol kullanımı sonrası impresyon sitolojisi ile metaplastik değişikliklerin gösterildiği ilk çalışmadır.

Vorikonazol geniş spektrumlu bir antifungal ajandır ve diğer antifungal ilaçlara dirençli mantarlara karşı etkilidir. Ticari olarak oral ve intravenöz formlarda mevcuttur. Ayrıca, intravenöz 200 mg vorikonazol liyofilize tozun daha önce tarif edildiği gibi %1 konsantrasyona seyreltilmesiyle hazırlanabilen süspansiyon topikal olarak uygulandığında refrakter fungal keratitte etkilidir.¹² Vemulakonda ve ark.¹³ topikal uygulanan vorikonazolün hümmör aköz ve vitreustaki patojenler için MIC90'a (izolatların %90'ını inhibe eden minimum konsantrasyon) ulaştığını belirtmiştir. Edwar ve ark.¹⁴ tavşanlarda deneysel *Fusarium* keratit modelinde topikal %1 vorikonazol ile kombine tek doz intrastromal %0,05 vorikonazol tedavisini topikal %5 natamisin tedavisi ile karşılaştırmıştır. Tek doz intrastromal %0,05 vorikonazol ile kombine topikal %1 vorikonazolün *Fusarium* keratit tedavisinde topikal %5 natamisin tedavisi kadar etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Topikal vorikonazolün etkinliği başka çalışmalarda da gösterilmiştir.^{12,15}

Tablo 2. Hastaların impresyon sitolojisi dereceleri (n=26)

	Tedavi edilen gözler Ortalama ± SD (aralık)	Diğer gözler Ortalama ± SD (aralık)	p değeri
Alt	1,73±0,77 (0-3)	1,19±0,98 (0-3)	0,03
Temporal	1,69±0,73 (0-3)	1,15±0,88 (0-3)	0,02
Nazal	1,26±0,87 (0-3)	0,96±0,72 (0-2)	0,13
Üst	1,19±0,63 (0-2)	0,92±0,62 (0-2)	0,17

SD: Standart deviasyon

Vorikonazolün görme bozukluğu, deri döküntüsü, fotosensitivite ve skuamöz hücre neoplazisi gibi yan etkileri vardır.^{16,17,18} VNO, ultraviyole (UV)-A ve -B radyasyonu emerek deride fotosensitiviteye ve ciddi güneş yanıklarına neden olur. Deride skuamöz hücreli neoplazi, güneş yanığı olan bu bölgelerden kaynaklanabilir. Palamar ve ark.⁷ 2015 yılında, 4 ay boyunca topikal %1 vorikonazol tedavisi alan bir hastada konfokal mikroskopi ile oküler yüzeyde neoplastik değişiklikler geliştiğini göstermiştir. Bu, topikal vorikonazolün konjonktival skuamöz hücreli neoplaziyi indüklemeye olasılığına ilişkin literatürdeki ilk rapordur ve daha sonra bu etki iki hayvan çalışmasında araştırılmıştır. Arıkan ve ark.¹⁹ topikal %1'lik vorikonazol ile tavşanlarda konjonktivada histolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Degirmenci ve ark.²⁰ ayrıca %2 vorikonazol göz damlası ile sıçanlarda immünohistokimyasal değişiklikler tespit etmişlerdir. İkinci çalışmadan elde edilen en çarpıcı bulgu, güneş ışığına maruz kalan sıçanlarda daha belirgin konjonktival metaplastik değişiklikler görülmesi ve güneş ışığına maruziyetin artırıcı etkisini göstermiş olmasıdır.

Çalışmamızda, impresyon sitolojisi bulgularına göre bulber konjonktivanın alt ve temporal kadrantları en çok etkilenen bölgelerdi. Temporal bulber konjonktiva muhtemelen doğrudan güneş ışığına en çok maruz kalan kadrandı ve bu da metaplastik değişiklikleri artırdı. Nazal bulber konjonktiva da güneş ışığına maruz kalsa da bunun burundan indirekt yansıma olma olasılığı daha yüksektir.²¹ Üst bulber konjonktiva üst göz kapağı tarafından örtülür ve bu nedenle metaplastik değişiklikleri indüklemek için yeterli güneş ışığına maruz kalmaz. Daha önce de belirtildiği gibi, VNO UV-A ve UV-B'yi emer ancak UV-B yayılımı yapmaz. Bu, serbest oksijen radikallerinin birikmesine yol açar ve oksidatif strese neden olur.^{22,23} Oküler yüzeyin atık ürünleri alt fornikte biriktikten sonra elimine edilir. Kojima ve ark.²⁴ artmış oksidatif stres ile konjonktival epitelde normal epitel ile metaplastik epitele kadar değişen düzeylerde değişiklikler tespit etmişlerdir. Çalışmamız, en çok etkilenen bölgenin, gözyaşı filmi ve içeriği ile en fazla etkileşime sahip olan alt bulber konjonktiva olduğunu ortaya koymuştur. Alt bulber konjonktiva doğrudan güneş ışığına maruz kalmamasına rağmen, tüm atık ürünler alt fornikte birikir ve alt bulber konjonktiva ile temas eder. Ayrıca, alt konjonktiva topikal vorikonazole en fazla maruz kalan konjonktivadır. Bu faktörler, alt konjonktival kadranda konjonktival metaplastik değişikliklerin daha fazla olmasını açıklayabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı örneklemin küçük olmasıdır. Ayrıca, bu hastalar dirençli keratit olguları olduğundan, impresyon sitolojisi sonuçlarını etkileyen çoklu topikal ajan kullanımı olasılığı göz ardı edilemez. Çoklu ilaç kullanımının olası etkilerini dışlamak için yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Vorikonazol, fungal keratit gibi fungal enfeksiyonlarda vazgeçilmez bir ajan olmasına rağmen konjonktival skuamöz

hücreli karsinoma yol açabilen konjonktival metaplastik değişiklikleri tetikleyebilir. Klinisyenler bu ciddi yan etkinin farkında olmalı ve topikal kullanımda bile dikkatli olmalıdır. Bu yan etki ile topikal vorikonazol kullanım süresi arasındaki ilişkiyi araştırarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Yazarlar, finansman için Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerini sunarlar.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı ve insan deneklerle yapılan tıbbi araştırmalar için Helsinki Bildirgesi etik ilkelerine bağlı kalındı (karar no: 22-12T/45, tarih: 01.12.2022).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.D., Konsept: C.D., M.P., Ö.B.S., Dizayn: M.P., Ö.B.S., Veri Toplama veya İşleme: C.D., Z.E., Analiz veya Yorumlama: M.P., A.V., A.Y., Literatür Arama: C.D., Z.E., Yazan: C.D., M.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (proje numarası: 18-TIP-005) tarafından finanse edildi.

Kaynaklar

- Herbrecht R. Voriconazole: Therapeutic review of a new azole antifungal. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2:485-497.
- Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, Sponsel WE, Graybill JR. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:871-878.
- Ziakas PD, Kourbeti IS, Mylonakis E. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2014;36:292-306.
- Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaltonis D, Shutt K, Pakstis DL, Zeevi A, Johnson B, Kwak EJ, McCurry KR. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:3008-3016.
- Sun CQ, Lalitha P, Prajna NV, Karpagam R, Geetha M, O'Brien KS, Oldenburg CE, Ray KJ, McLeod SD, Acharya NR, Lietman TM; Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. Association between in vitro susceptibility to natamycin and voriconazole and clinical outcomes in fungal keratitis. *Ophthalmology.* 2014;121:1495-1500.
- Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2014;58:997-1002.
- Palamar M, Egrilmez S, Yilmaz SG, Polat SH, Gunduz OU. Does topical voriconazole trigger dysplastic changes on the ocular surface? *J Chemother.* 2015;27:111-113.
- Agarwal M, SG, Kumar SK, Rajagopal R. Voriconazole Induced Ocular Surface Dysplasia - Report of Two Cases. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30:210-214.
- Singh R, Joseph A, Umopathy T, Tint NL, Dua HS. Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1655-1659.
- Calonge M, Diebold Y, Sáez V, Enríquez de Salamanca A, García-Vázquez C, Corrales RM, Herreras JM. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res.* 2004;78:457-472.
- Nelson JD. Impression cytology. *Cornea.* 1988;7:71-81.
- Arora R, Gupta D, Goyal J, Kaur R. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. *Clin Exp Ophthalmol.* 2011;39:434-440.
- Vemulakonda GA, Hariprasad SM, Mieler WF, Prince RA, Shah GK, Van Gelder RN. Aqueous and vitreous concentrations following topical administration of 1% voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:18-22.
- Edwar L, Janna YM, Rozaliyani A, Louisa M. Therapeutic response time of topical voriconazole 1% and intrastromal voriconazole 0.05% versus topical natamycin 5% monotherapy in *Fusarium* keratitis in rabbit. *Mycoses.* 2020;63:1128-1132.
- Yavas GE, Oztürk F, Küsbeci T, Cetinkaya Z, Ermis SS, Kiraz N, Inan UU. Antifungal efficacy of voriconazole, itraconazole and amphotericin b in experimental *Fusarium solani* keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:275-279.
- Epaulard O, Leccia MT, Blanche S, Chosidow O, Mamzer-Bruneel ME, Ravaud P, Thiebaut A, Villier C, Lortholary O. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Med Mal Infect.* 2011;41:639-645.
- Sawada Y, Nakai Y, Yokota N, Habe K, Hayashi A, Yamanaka K. Voriconazole-Induced Squamous Cell Carcinoma after Hematopoietic Stem Cell Transplantation Showing Early-Stage Vascular Invasion. *Dermatopathology (Basel).* 2020;7:48-52.
- Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, McShane D, Arron ST, Prose NS, Turner ML, Fox LP. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:31-37.
- Arikan G, Karatas E, Lebe B, Ayhan Z, Utine CA, Kutsoylu OE, Gunenc U, Yilmaz O. Topically applied 1% voriconazole induces dysplastic changes on the ocular surface: animal study. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018;37:328-331.
- Degirmenci C, Palamar M, Aktug H, Yigitürk G, Veral A, Yagci A. The effect of topical voriconazole on conjunctiva in rats as revealed by histopathology and immunohistochemistry. *J Chemother.* 2019;31:267-273.
- King-Smith PE, Mauger TF, Begley CG, Tankam P. Optical Analysis and Reappraisal of the Peripheral Light Focusing Theory of Nasal Pterygia Formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61:42.
- Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2014;58:997-1002.
- Goyal RK. Voriconazole-associated phototoxic dermatoses and skin cancer. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2015;13:1537-1546.
- Kojima T, Dogru M, Ibrahim OM, Wakamatsu TH, Ito M, Igarashi A, Inaba T, Shimizu T, Shirasawa T, Shimazaki J, Tsubota K. Effects of Oxidative Stress on the Conjunctiva in Cu, Zn-Superoxide Dismutase-1 (Sod1)-Knockout Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:8382-8391.