

DERLEME REVIEW**Kistoid Makula Ödemine Neden Olan İlaçlar: Patogenez, Tanı ve Tedavi****Drugs Causing Cystoid Macular Edema: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment**

*Mevlüt Yılmaz/ ORCID No: 0000-0001-7896-7279

*Op. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etik Şehir Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 26.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2022 **DOI:** 10.37783/CRJ-0339

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mevlüt Yılmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etik Şehir Hastanesi, Varlık Mahallesi, No.5, Halil Sezai Erkut Cd., Yenimahalle/Ankara

Tel./Phone: +90 555 7720767, **E-posta/E-mail:** drmevlyilmaz@gmail.com

ÖZ

Kistoid makula ödemi (KMÖ), genellikle oküler patolojilerle veya sistemik hastalıklarla ilişkili olarak gelişen bir bozukluktur. Çeşitli topikal veya sistemik ilaçların da kistoid makula ödemi oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir. Bir anti-hiperlipidemik bir ilaç olan niasin (nikotinik asit), antineoplastik olarak kullanılan taksanlar (paklitaksel/doksetaksel), oral antidiyabetik ilaçlardan glitazonlar, demir ve alüminyum şelatörü deferoxamin ve multipl skleroz tedavisinde kullanılan fingolimod, sistemik olarak kul-lanılan ve makula ödemi ile ilişkili olduğu gösterilen ilaçlardır. Ayrıca epinefrin ve prostaglandin analogları KMÖ ile ilişkili olduğu bilinen oküler ajanlardır. Bu makalenin amacı, ilaçlar ile ilişkili kistoid makula ödemi gelişimi hakkında mevcut bilimsel kanıtlara dair genel bir bakış açısı sağlamak ve olası patofizyolojik mekanizmalar ve terapötik yaklaşımlara dair genel bilgi sunmaktır. **Anahtar Kelimeler:** advers etki, ilaç, maküler ödem, retina

ABSTRACT

Cystoid macular edema (CME) is a disorder that usually develops in association with ocular pathologies or systemic diseases. Various topical or systemic drugs are also known to lead to the formation of cystoid macular edema. Anti-hyperlipidemic drug niacin (nicotinic acid), antineoplastic agents taxanes (paclitaxel/docetaxel), oral antidiabetic drugs glitazones, iron, and aluminum chelator deferoxamine, and fingolimod used in the treatment of multiple sclerosis are drugs used systemically and shown to be associated with macular edema. In addition, epinephrine and prostaglandin analogs are ocular agents known to be associated with CME. The purpose of this article is to provide an overview of the available scientific evidence on the development of drug-induced cystoid macular edema and to provide insight into possible pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. **Keywords:** Adverse effect, drug, macular edema, retina

Giriş

Kistoid makula ödemi (KMÖ) çeşitli oküler ve sistemik bozukluklara bağlı olarak oluşabilen bir patolojidir. Retina içinde, özellikle dış pleksiform ve iç nükleer tabakalar başta olmak üzere, anormal sıvı birikimi mevcuttur.^[1] Retinada sıvı birikimi intraselüler veya ekstraselüler boşluklarda oluşabilmektedir. İntraselüler (sitotoksik) ödemde, iyon dengesi bozukluğuna bağlı olarak Müller hücreleri ve glial hücrelerde sıvı birikimi vardır.^[2] Müller hücreleri nörosensöryel retinanın osmotik dengesinin sürdürülmesinde önemli role sahiptir.^[3] Bundan dolayı intraselüler ödeme bağlı oluşan Müller hücre fonksiyon bozukluğu, retinada ekstraselüler ödeme ve retinal fonksiyon bozukluklarına sebep olabilmektedir.^[4] Ekstraselüler (vazojenik) ödemde ise genellikle kan-retina bariyeri bozukluklarına bağlı olarak hücreler arası boşluklarda sıvı birikimi olmaktadır.^[5] Ekstraselüler sıvı birikimi retinanın anatomik yapısını ve fonksiyonlarını bozmaktadır. Hastalarda KMÖ'ye bağlı olarak görme keskinliğinde azalma ve distorsiyon, yakın okuma güçlüğü gibi semptomlar olabilmektedir.^[6]

KMÖ ile ilişkili durumlar arasında oküler cerrahi, kalıtsal retinal distrofiler, oküler tümörler, retinal vasküler hastalıklar, vitre-

oretinal ara yüzey bozuklukları, inflamatuvar hastalıklar ve ilaçlar gibi sebepler bulunmaktadır.^[7] KMÖ gelişiminde sistemik ve lokal olarak uygulanan bazı ilaçların rol aldığı bilinmektedir.^[8] İlaça bağlı kistoid ödem, diğer KMÖ sebeplerinden bazı karakteristik özellikleri ile ayrılmaktadır. İlaça bağlı KMÖ genellikle bilateral-dir, fundus floresein anjiyografide genellikle sızıntı yoktur veya hafiftir, retinanın iç tabakaları yerine dış retinada kistik boşluklar vardır.^[9] İlaç kesildikten sonra ödemde spontan rezölüsyon olması da ilaca bağlı maküler ödem tanısını desteklemektedir.^[10] Bu yazıda KMÖ ile ilişkili olduğu bildirilen çeşitli ilaçlara dair bilgi verilmesi, güncel literatür bilgileri ışığında patogenez ve tedaviye dair klinik verilerin tartışılması amaçlanmıştır.

Epinefrin

Epinefrin ile ilişkili makulopatinin, intrakapsüler katarakt ekt-raksiyonu yapılan hastalarda cerrahi sonrasında ve topikal epinefrin uygulanan afak glokom hastalarında geliştiği görülmüştür.^[11] Topikal epinefrinin fakik hastalarda kan-aköz bariyerinde yıkıma sebep olduğu ancak kan-retina bariyerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir.^[12] Topikal epinefrinin ise afak glokom hastalarında artmış KMÖ insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Arka kama-

raya geçen epinefrinin artmış vasküler permeabilite ve kan-retina bariyeri yıkımıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.^[13,14] Güncel bir çalışmada komplikasyonsuz katarakt cerrahisi sonrasında da, intrakamaral epinefrin kullanılan hastalarda psödo-fakik kistoid maküler ödem gelişmesi riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır.^[15] Epinefrinin prostaglandin sentezinde ve salınımında kofaktör olarak görev yaptığı ve cerrahi sonrasında artmış prostaglandin düzeylerine bağlı olarak makula bölgesinde arterioller vazodilatasyon yapabileceği öne sürülmüştür.^[16,17]

Katarakt cerrahisinde kullanılan intrakamaral epinefrinin postoperatif artmış koroid kalınlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^[18] Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, genel literatür bilgisinin aksine, postop makula kalınlığı ile epinefrin kullanımının arasında ilişki saptanmamıştır.^[19] Epinefrin günümüzde glomkom tedavisinde topikal olarak sık kullanılan bir ajan değildir ancak topikal epinefrin kullanan hastalarda makula ödemi gelişmesi halinde ilacın kesilmesi önerilmektedir.^[20] Psödo-fakik kistoid makula ödeminde ise tedavide sıklıkla intravitreal kortikosteroid veya anti-VEGF enjeksiyonları tercih edilmektedir.^[15]

Niasin-Nikotinik Asit

Niasin (nikotinik asit) hiperkolesterolemi tedavisinde oral olarak kullanılan bir vitamin preparatıdır.^[21] Plazma apolipoprotein A ve B seviyelerini düşürerek plazma HDL, LDL ve VLDL düzeylerini azaltmakta ve trigliserid sentezini baskılamaktadır.^[22] Niasinin oküler yan etkilerinin doz bağımlı ve geri dönüşümlü olduğu, yüksek dozda niasin kullananlarda 1-36 ay sonra makulopati geliştiği bildirilmektedir.^[21] Günde 1.5 gramın üzerinde niasin kullanan hastalarda KMÖ riskinin arttığı saptanmıştır.^[23]

Niasin ile ilişkili makulopati patogenezinde 2 olasılık düşünülmektedir. Birincisi, niasinin protaglandin sentezini artırarak küçük kalibreli kan damarlarında dilatasyonu tetiklediği ve buna bağlı ekstraselüler sıvı artışına yol açtığı öne sürülmektedir.^[24,25] Nikotinik aside bağlı KMÖ'de tipik olarak fundus floreseinin anjiyografide, KMÖ için tipik olan petaloid paternde boya sızıntısı görülmemektedir.^[26] Bundan dolayı niasine bağlı maküler ödem patogenezinde ikinci mekanizma olarak, niasinin müller hücrelerine toksik etkisi olduğu, bundan dolayı hücrenin fonksiyonlarında bozulmaya ve intraselüler sıvı birikimine bağlı KMÖ oluşumuna neden olduğu öne sürülmektedir.^[22] Niasinin kan-retina bariyeri yıkımına neden olduğu gösterilmemiştir.^[27] Ancak nikotinik asit ilişkili makulopatide elipsoid zon hasarının da eşlik ettiği olgular bildirilmiştir.^[28]

Niasin kullanımı ile ilgili oküler yan etkiler ise kuru göz, göz kapağı ödemi, proptozis, kirpik ve kaş kaybı ve KMÖ gelişimine bağlı görme kaybıdır.^[22,29] Bu bulgular ilacın kesilmesi ile veya dozunun azaltılması ile haftalar-aylar içinde yavaşça gerileyerek kaybolmaktadır.^[30] Asetilsalisik asit kullanımının da niasine bağlı maküler ödemde düzelme sağladığı bildirilmektedir.^[27]

Taksanlar (Paklitaksel/Dosetaksel)

Hücrede mikrotübüllerin hareketini ve organizasyonunu önleyerek hücrenin bölünmesini baskılayan bir antineoplastiktir.^[31] Akciğer, meme, ovaryum ve pankreas malignitelerinde kullanılmaktadırlar. Taksanların kullanımına bağlı KMÖ oluşumu nadir olarak görülmektedir ve paklitaksel kullanımında daha sık görülmektedir.^[9] Taksanlar ile ilişkili KMÖ, bilateral olarak görülmektedir.^[32] Oluşum mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir ancak kan-retina bariyerini veya Müller hücrelerini etkileyerek maküler ödeme yol açtığı düşünülmektedir.^[4] Tedavisinde mümkünse ilacın kesilmesi önerilmektedir.^[33] İlaç kesilmesine rağmen

gerilemeyen persistan KMÖ'de oral veya topikal karbonik anhidraz inhibitörleri, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, subtenon triamsinolon enjeksiyonu ve topikal dorzolamid kullanımının etkili olduğu bildirilmektedir ancak henüz etkinliği ispatlanmış bir tedavi rejimi yoktur.^[9,31,32,34]

Glitazonlar (Tiazolidindionlar)

Glitazonlar, peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör gama (PPAR-γ) agonistidir. Periferik dokularda ve karaciğerde insülin direncini azaltarak etki gösteren antidiyabetik ilaçlardır.^[35] Diyabetik hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanımı önerilmemektedir. Bundan dolayı genellikle insülin veya diğer antidiyabetik ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadırlar.^[36] Glitazonların vücutta sıvı retansiyonu ve ödem, artmış kardiyovasküler olay riski gibi yan etkileri bulunduğu bildirilmektedir.^[37]

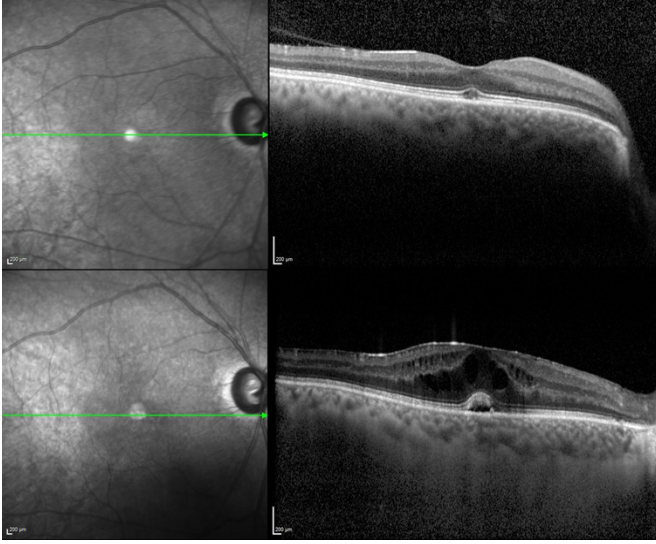
PPAR-γ reseptörleri retinal vasküler yapılarda yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca tiazolidindionların vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^[38] Ayrıca VEGF ekspresyonunu artırdıkları bildirilmektedir, bundan dolayı retinada vasküler sızıntıyı artışı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.^[39] Ayrıca renal sodyum absorpsiyonunu ve sempatik aktivite yanıtını artırarak periferik dokularda ödem oluşumuna sebep olduğu öne sürülmüştür.^[40] Literatürde, tiazolidindionların maküler ödem oluşumunu artırdığı bildirilmektedir.^[41] İnsülin ile kombine olarak 4 veya 8 mg rosiglitazon kullananlarda sırasıyla %13.1 ve %16.2 oranında maküler ödem bildirilirken sadece insülin kullananlarda bu oran %4.7 olarak bildirilmiştir ve sadece insülin kullanımına göre maküler ödem gelişimi riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır.^[42] 170 bin diyabetik hastayı kapsayan bir prospektif kohort çalışmasında tiazolidindionlar ile maküler ödem arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.^[43] 100 binden fazla diyabetik hastanın incelendiği bir retrospektif kohort çalışmasında rosiglitazon ve pioglitazonun 1 yıllık ve 10 yıllık kullanımının diyabetik maküler ödem insidansını artırdığı bildirilmiştir.^[40] 9963 kişinin dahil edildiği ACCORD çalışması ise tiazolidindionların maküler ödemle ilişkili olmadığını bildirmektedir.^[44] Ancak bu çalışmada OCT kullanılmadığından dolayı hafif maküler ödemi olan olgular atlanmış olabilir ve bu durum çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Tiazolidindionlara bağlı maküler ödem saptanan olgularda ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesi ile diyabetik maküler ödemin daha az görüldüğü saptanmıştır.^[45]

Deferoksamin

Demir ve alüminyum şelatörü bir ilaçtır ve genellikle kan transfüzyonu yapılan hastalarda vücutta biriken demirin toksik etkilerine karşı korunma amacıyla veya kronik böbrek yetmezliği için diyaliz yapılan hastalarda alüminyum birikimini önlemek amacıyla kullanılmaktadır.^[46] Deferoksaminin makula ödeminde neden olduğu gösterilmiştir.^[47] Araştırmalara göre deferoksamin, VEGF salınımı artırmakta ve vasküler permeabilite artışını ve anjiyogenezisi tetiklemektedir.^[48] Deferoksamin, oküler dokularda toksisite bulgularına da yol açabilmektedir. Deferoksaminin uzun süre, yüksek dozda kullanımı ile oküler dokularda bozukluklar oluşabilmektedir.^[46,49] Katarakt, optik nöropati, retinada ve retina pigment epitelinde dejenerasyon, pigmenter değişiklikler ve makulada vitelliform lezyonlar deferoksamin toksisitesinde görülebilen bulgulardır.^[50] Deferoksamin "öküz gözü makulopati" görünümüne neden olabilmektedir.^[51] Deferoksamin toksisitesi nadir görülen ancak geri dönüşsüz hasar yapabilen bir durumdur.^[52] Makula ödemi için ilacın kesilmesi ile genellikle ödemde rezolüsyon görülmektedir.^[50]

Prostaglandin Analogları (PGA)

Humör aközün uveo-skleral yoldan dışa akımını kolaylaştırarak göz içi basıncını (GİB) düşüren, lipit yapıda ajanlardır. Etkin GİB düşüşü sağlaması ve düşük sistemik yan etki profili dolayısıyla glokom tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardandır. [53] Ek risk faktörü olmayan hastalarda topikal kullanımında maküler ödemini artırdığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. [54] Ancak, geçirilmiş göz içi cerrahi ve üveit gibi göz içi inflamasyonun arttığı ve kan-aköz ve kan-retinal bariyerlerin etkilendiği diğer durumlarda, prostaglandinlerin inflamatuvar cevabı artırdığı ve maküler ödem oluşumunu tetiklediği bildirilmektedir. [55,56] (Resim 1) Göz



Resim 1: Topikal latanoprost kullanan bir hastada ilaç kullanımı öncesinde makulanın görünümü ve latanoprost başlangıcından 4 ay sonra gelişen kistoid maküler ödem ve epiretinal membran görünümü. (Dr. Mehmet Çıtırık arşivinden)

içi cerrahiler öncesinde topikal PGA ilaç kullananlarda da maküler ödem oluşumunun daha fazla olduğu bildirilmiştir. [57] Arka kapsül rüptürü ve vitreus kaybının olduğu komplike katarakt cerrahisi sonrasında ise prostaglandin ile ilişkili maküler ödem daha fazla gelişmektedir. [58] Maküler ödem gelişen olgularda prostaglandinlerin kesilmesi, inflamasyonu azaltmak için topikal NSAİİ ve kortikosteroidlerin kullanılması önerilmektedir. [55,59,60] Etiyolojiye göre intravitreal tedavilere (triamsinolon, anti-VEGF ilaçlar gibi) ve immünmodülatör tedavilere (infliksimab, interferon vb.) yönelmek gerekebilir. [59]

Fingolimod

Multipl skleroz (MS) başta olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan, özellikle lenfositlerin aktivitesini baskılayan immün-modülatör bir ilaçtır. [61,62] Fingolimod, sfingozin-1 fosfat reseptörlerine (S1FR) bağlanarak onların etkilerini modüle etmektedir. [63,64] S1FR, hücre büyümesi, migrasyonu, kemotaksisi ve apoptozis yanıtı gibi önemli basamakları etkilemektedir. Nörojeniz ve anjiyogenez başta olmak üzere çeşitli dokuların gelişiminde önemli rolü vardır. Ayrıca, kan damarlarının bütünlüğünü ve tonusunu, endotel permeabilitesini de etkilemektedir. [65]

Fingolimod kullanımı ile ilişkili maküler ödem gelişimini bildiren çok sayıda rapor bulunmaktadır. [66,67] Fingolimod henüz

bilinmeyen bir mekanizma ile kan-retina bariyerini yıkararak ve vasküler geçirgenliği artırarak maküler ödem oluşumuna neden olmaktadır. [68] Amerikan İlaç ve Gıda Ajansı (FDA) fingolimod kullanan hastalarda oküler bulguların yakından takibini önermektedir. [68] En çok maküler ödem gelişiminin ilaca başlandıktan sonraki ilk 3-4 ay içinde olduğu bildirilmiştir. [8,69] Ayrıca 40 yaş üzeri hastalarda ve günlük 1.25 mg'dan daha yüksek dozda fingolimod kullananlarda maküler ödem gelişme ihtimalinin anlamlı olarak daha fazla olduğu öne sürülmektedir. [68,69] Tedavisinde mümkünse ilacın bırakılması önerilmektedir ve ilacın bırakılması ile %80'e varan oranda ödem rezolüsyonu bildirilmiştir. [64] Ayrıca, topikal kortikosteroidler ve NSAİİ'ler, intravitreal triamsinolon, oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin etkili olduğunu bildiren ayrı ayrı çalışmalar vardır. [70,71] Fingolimod kullanan MS hastalarında gelişen maküler ödemin ilaç kullanımına bağlı olarak mı yoksa MS ile ilişkili üveite sekonder mi geliştiği iyi ayırt edilerek tedavi buna göre düzenlenmelidir. [63,64]

Sonuç

Kistoid maküler ödem, ağrısız görme kaybının önemli bir sebebidir. KMÖ hastalarında etyolojinin açığa çıkarılmasında detaylı anamnez alınması önem taşımaktadır. Sistemik ve topikal ilaçların nadir de olsa KMÖ'ye sebep olabileceği akılda tutulmalıdır. Oftalmologlar ve diğer klinisyenlerin önerdikleri bir tedavinin potansiyel risklerinin farkında olmaları ve risk grubunda olan hastaların uygun aralıklarla takibinin yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Chung YR, Kim YH, Lee SY, Byeon HE, Lee K. Insights into the pathogenesis of cystoid macular edema: leukostasis and related cytokines. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(7):1202-8.
2. Cunha-Vaz J, Coscas G. Diagnosis of Macular Edema. *Ophthalmologica.* 2010;224(suppl 1)(Suppl. 1):2-7.
3. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic research.* 2004;36(5):241-9.
4. Risard SM, Pieramici DJ, Rabena MD. Cystoid macular edema secondary to Paclitaxel (abraxane). *Retin Cases Brief Rep.* 2009;3(4):383-5.
5. Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular Edema: Definition and Basic Concepts. *Dev Ophthalmol.* 2017;58:1-10.
6. Makri OE, Georgalas I, Georgakopoulos CD. Drug-induced macular edema. *Drugs.* 2013;73(8):789-802.
7. Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(4):919-30.
8. Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. *Aust Prescr.* 2021;44(4):129-36.
9. Yokoe T, Fukada I, Kobayashi K, Shibayama T, Miyagi Y, Yoshida A, et al. Cystoid Macular Edema during Treatment with Paclitaxel and Bevacizumab in a Patient with Metastatic Breast Cancer: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol.* 2017;10(2):605-12.
10. Campagnoli TR, Smiddy WE. Drug-Induced Toxic Maculopathies. *Manual of Retinal Diseases* 2016. p. 433-8.
11. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsionopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(5):470-90.
12. Miyake K, Miyake Y, Kuratomi R. Long-term Effects of Topically Applied Epinephrine on the Blood-Ocular Barrier in Humans. *Archives of Ophthalmology.* 1987;105(10):1360-3.
13. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid

- macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:557-634.
14. Occhiutto ML, Freitas FR, Maranhao RC, Costa VP. Breakdown of the Blood-Ocular Barrier as a Strategy for the Systemic Use of Nanosystems. *Pharmaceutics.* 2012;4(2):252-75.
 15. Kim B-J, Ahn YJ, Oh H-Y, Choi SI, Yoo Y-S, Whang W-J, et al. Assessment for Macular Thickness after Uncomplicated Phacoemulsification Using Optical Coherence Tomography. *Korean Journal of Ophthalmology.* 2022. doi: 10.3341/kjo.2021.0171.
 16. Robinson F, Chen S, Petrig BL, Grunwald JE, Riva CE. The acute effect of topical epinephrine on macular blood flow in humans. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 1992;33(1):18-22.
 17. Wand M, Shields BM. Cystoid macular edema in the era of ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(3):393-7.
 18. Kapti HB, Ozen S, Gok M. Effect of Intracameral Carbachol and Epinephrine Use on Choroidal Thickness After Uncomplicated Phacoemulsification. *Med Sci Monit.* 2022;28:e935315. Epub 2022/05/03. doi: 10.12659/MSM.935315.
 19. Bozkurt E, Yazici AT, Pekel G, Albayrak S, Cakir M, Pekel E, et al. Effect of intracameral epinephrine use on macular thickness after uneventful phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(8):1380-4.
 20. Michels RG, Maumenee AE. Cystoid macular edema associated with topically applied epinephrine in aphakic eyes. *Am J Ophthalmol.* 1975;80(3 Pt 1):379-88.
 21. Domanico D, Verboschi F, Altimari S, Zompatori L, Vingolo EM. Ocular Effects of Niacin: A Review of the Literature. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2015;4(2):64-71.
 22. Domanico D, Carnevale C, Fragiotta S, Verboschi F, Altimari S, Vingolo EM. Cystoid macular edema induced by low doses of nicotinic Acid. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2013;2013:713061.
 23. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Illingworth DR. Adverse ocular effects associated with niacin therapy. *The British journal of ophthalmology.* 1995;79(1):54-6.
 24. Millay RH, Klein ML, Illingworth DR. Niacin maculopathy. *Ophthalmology.* 1988;95(7):930-6.
 25. Jampol LM. Niacin maculopathy. *Ophthalmology.* 1988;95(12):1704-5.
 26. Bressler NM. Cystoid macular edema from niacin typically is not accompanied by fluorescein leakage on angiography. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(5):951.
 27. Freisberg L, Rolle TJ, Ip MS. Diffuse macular edema in niacin-induced maculopathy may resolve with dosage decrease. *Retin Cases Brief Rep.* 2011;5(3):227-8.
 28. Cai S, Liu TYA, Arevalo JF. Evolution of Ellipsoid Zone Abnormalities on Optical Coherence Tomography Associated With Niacin Maculopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(7):849-51.
 29. Dajani HM, Lauer AK. Optical coherence tomography findings in niacin maculopathy. *Can J Ophthalmol.* 2006;41(2):197-200.
 30. Capuzzi DM, Morgan JM, Brusco OA, Jr., Intenzo CM. Niacin dosing: relationship to benefits and adverse effects. *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2(1):64-71.
 31. Otsubo M, Kinouchi R, Kamiya T, Yoshida A. Regression of taxane-related cystoid macular edema after topical dorzolamide treatment: two case reports. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):355.
 32. Tanaka Y, Bando H, Hara H, Ito Y, Okamoto Y. Cystoid macular edema induced by nab-paclitaxel. *Breast Cancer.* 2015;22(3):324-6.
 33. Dwivedi R, Tiroumal S. Possible Efficacy of Topical Dorzolamide in the Treatment of Paclitaxel-Related Cystoid Macular Edema. *Retin Cases Brief Rep.* 2018;12(1):75-9.
 34. Tapia Quijada HE, Quijada Fumero E, Mesa Lugo FI, Serrano García M, Betancor Caro N. Nepafenac for cystoid macular oedema secondary to paclitaxel. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2021;96(8):434-7.
 35. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep.* 2019;19(12):151.
 36. Tarbett AK, VanRoekel RC, Howard RS, Vigersky RA. The use of optical coherence tomography to determine the effect of thiazolidinediones on retinal thickness in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(4):945-51.
 37. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure. *Circulation.* 2003;108(23):2941-8.
 38. Ryan EH, Jr., Han DP, Ramsay RC, Cantrill HL, Bennett SR, Dev S, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina.* 2006;26(5):562-70.
 39. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(3):298-305.
 40. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012;172(13):1005-11.
 41. Martín-Merino E, Fortuny J, Rivero-Ferrer E, Lind M, Garcia-Rodriguez LA. Risk factors for diabetic macular oedema in type 2 diabetes: A case-control study in a United Kingdom primary care setting. *Prim Care Diabetes.* 2017;11(3):288-96.
 42. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1226-32.
 43. Fong DS, Contreras R. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(4):583-6.e1. 4
 44. Gower EW, Lovato JF, Ambrosius WT, Chew EY, Danis RP, Davis MD, et al. Lack of Longitudinal Association Between Thiazolidinediones and Incidence and Progression of Diabetic Eye Disease: The ACCORD Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2018;187:138-47. 4
 45. Liazos E, Broadbent DM, Beare N, Kumar N. Spontaneous resolution of diabetic macular oedema after discontinuation of thiazolidinediones. *Diabet Med.* 2008;25(7):860-24.
 46. Di Nicola M, Barteselli G, Dell'Arti L, Ratiglia R, Viola F. Functional and Structural Abnormalities in Deferoxamine Retinopathy: A Review of the Literature. *BioMed Research International.* 2015;2015:1-12. 4
 47. Beerepoot LV, Shima DT, Kuroki M, Yeo KT, Voest EE. Up-regulation of vascular endothelial growth factor production by iron chelators. *Cancer Res.* 1996;56(16):3747-51.
 48. Wang K, Jing Y, Xu C, Zhao J, Gong Q, Chen S. HIF-1 α and VEGF Are Involved in Deferoxamine-Ameliorated Traumatic Brain Injury. *J Surg Res.* 2020;246:419-26. 4
 49. Baath JS, Lam WC, Kirby M, Chun A. Deferoxamine-related ocular toxicity: incidence and outcome in a pediatric population. *Retina.* 2008;28(6):894-9.
 50. Haimovici R, D'Amico DJ, Gragoudas ES, Sokol S. The expanded clinical spectrum of deferoxamine retinopathy. *Ophthalmology.* 2002;109(1):164-71.
 51. Bansal V, Elgarby I, Ghanchi FD, Atkinson PL. Bull's eye maculopathy with deferoxamine. *Eur J Haematol.* 2003;70(6):420-1.
 52. Nuzzi R, Geronazzo G, Tridico F, Nuzzi A, Caselgrandi P, Piga AG. Long-Term Effects of Iron Chelating Agents on Ocular Function in Patients with Thalassemia Major. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:2099-109.
 53. Hernstadt DJ, Husain R. Effect of prostaglandin analogue use on

- the development of cystoid macular edema after phacoemulsification using STROBE statement methodology. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43(4):564-9.
54. Selen F, Tekeli O, Yanık Ö. Assessment of the Anterior Chamber Flare and Macular Thickness in Patients Treated with Topical Antiglaucomatous Drugs. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(3):170-5.
 55. Hollo G, Aung T, Cantor LB, Aihara M. Cystoid macular edema related to cataract surgery and topical prostaglandin analogs: Mechanism, diagnosis, and management. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(5):496-512.
 56. Han JV, Patel DV, Squirrel D, McGhee CN. Cystoid macular oedema following cataract surgery: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47(3):346-56.
 57. Fakhraie G, Mirghorbani M, Katz LJ, Mollazadeh A, Vahedian Z, Zarei R, et al. Cystoid macular edema with prostaglandin analog use after uneventful cataract surgery in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(10):1436-45.
 58. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology.* 2016;123(2):316-23.
 59. Razeghinejad MR. The Effect of Latanaprost on Intraocular Inflammation and Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(2):181-8.
 60. Schultz T, Joachim SC, Szuler M, Stellbogen M, Dick HB. NSAID Pretreatment Inhibits Prostaglandin Release in Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery. *J Refract Surg.* 2015;31(12):791-4.
 61. Soliman MK, Sarwar S, Sadiq MA, Jack L, Jouvenat N, Zabad RK, et al. Acute onset of fingolimod-associated macular edema. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2016;4:67-70.
 62. Goh LY, Kirthi V, Silber E, Harvey JP, Jackson TL. Real-world incidence of fingolimod-associated macular oedema. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102125.
 63. Karakosta C, Kourentis C. Fingolimod-associated macular edema: A case report of late onset. *Eur J Ophthalmol.* 2021;1120672121999632.
 64. Norgaard TL, Andersen CU, Hilt C, Andersen CU. Macular oedema and changes in macular thickness in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;126(6):492-7.
 65. Perez-Jeldres T, Alvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Immune-Mediated Diseases: Beyond Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2021;81(9):985-1002.
 66. Munoz-Ortiz J, Reyes-Guanes J, Zapata-Bravo E, Mora-Munoz L, Reyes-Hurtado JA, Tierradentro-Garcia LO, et al. Ocular adverse events from pharmacological treatment in patients with multiple sclerosis-A systematic review of the literature. *Syst Rev.* 2021;10(1):280.
 67. Fukuoka H, Kojima K, Iwama A, Okumura T, Sotozono C. Fingolimod-associated severe bilateral cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;26:101553.
 68. Cugati S, Chen CS, Lake S, Lee AW. Fingolimod and macular edema: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurol Clin Pract.* 2014;4(5):402-9.
 69. Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, Reder AT, Francis G, Collins W, et al. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2013;120(7):1432-9.
 70. Husmann R, Davies JB, Ghannam M, Berry B, Kelkar P. Fingolimod-associated macular edema controlled with nepafenac non-steroidal anti-inflammatory ophthalmologic applications. *Clin Mol Allergy.* 2020;18:3.
 71. Sonne SJ, Smith BT. Incidence of uveitis and macular edema among patients taking fingolimod 0.5 mg for multiple sclerosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2020;10(1):24.



Op. Dr. Mevlüt YILMAZ

1986 yılında Konya'da doğdu. 2010 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2015 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD'de uzmanlık eğitimi aldı. Mecburi hizmetini 2015-2017 yılları arasında Kastamonu Devlet Hastanesi'nde tamamladı. 2017-2019 yılları arasında Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi'nde doktor öğretim üyesi olarak görev yaptı. Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi'nde uzman doktor olarak görev yapmaktadır. Medikal retina, vitreoretinal cerrahi ve elektrofizyoloji konularıyla ilgilenmektedir. Evli ve 3 çocuk babası olup iyi düzeyde İngilizce bilmektedir.