

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

ÜNİVERSİTE VE ÜZERİ SEVİYESİ

FİKİR KATEGORİSİ

TAKIM ADI

LooK4

PROJE ADI

Göz Kuruluğu ve Enfeksiyonlarına Karşı Zwitteriyonik Hidrojel

Bazlı İlaç Yüklenmiş Çinko Oksit(ZnO) Nanopartiküller ile

Hyalüronik Asit İçeren Kontakt Lens Geliştirilmesi

BAŞVURU ID

423703

İçindekiler	2
1. Proje Özeti (Proje Tanımı)	2
2. Problem/Sorun	3
2.1. Kontakt Lens Kullanımına Bağlı Göz Kuruluğu	3
2.2. Kontakt Lens Kullanımı Kaynaklı Enfeksiyon Oluşumu	3
2.3. Göz Hastalıkları Tedavisinde Kullanılan Antibiyotik ve Göz Damlalarının Dezavantajları	4
3. Çözüm	5
4. Yöntem	8
4.1. ZnO Nanopartikül eldesi: Yeşil Sentez	8
4.2. ZnO NP içeren Zwitteriyonik Hidrojel Kontakt Lens Sentezi	8
4.3. Lense Antibiyotik ve Hyaluronik Asit Yüklenmesi	10
4.4. İlaçlı Kontakt Lensin Karakterizasyonu	11
5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü	11
6. Uygulanabilirlik	12
7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması	13
8. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar)	15
9. Riskler	15
10. Kaynaklar	16

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Kontakt lensler, görme kusurlarını tedavi etmek veya göz hastalıklarını iyileştirmek için korneanın yüzeyine yerleştirilerek kullanılan malzemelerdir. Günümüzde, dünya çapında yaklaşık 150 milyon kontakt lens kullanan hasta olduğu bilinmektedir. Fakat kontakt lens kullanımına bağlı olarak, göz kuruluğu, bakteriyel keratit, konjonktivit gibi çeşitli göz enfeksiyonu ve iltihap problemleri ortaya çıkmaktadır. Özellikle COVID-19 pandemisi döneminde telefon ve bilgisayar gibi teknolojik aletlerin kullanımının artmasıyla bu problemlerin görülme sıklığı da artmıştır. Buna çözüm olarak projede Zwitteriyonik hidrojel bazlı Çinko Oksit (ZnO) nanopartiküller (NP), Ofloksasin (OF) ve Hyaluronik asit (HA) içeren biyoyoumlu ve antibakteriyel özelliğe sahip ilaç yüklü kontakt lens geliştirilecektir. ZnO NPler yeşil sentez yöntemiyle elde edilecektir. Daha sonra ZnO NP içeren zwitteriyonik hidrojel üretimi yapılacak, HA ve Ofloksasin moleküler damgalama yöntemi ile lense yüklenecektir. Elde edilen son ürün ZnO NP ve OF sayesinde antibakteriyel, HA sayesinde ise göz kuruluğunu önleyici özellikte olacaktır. Geliştirilmesi hedeflenen kontakt lensi piyasadaki diğer kontakt lenslerden ayıran özelliği birden fazla fonksiyona sahip olmasıdır. Yüksek ıslanabilirlik, bakterilere karşı dirençli olma, görme kusurunu düzeltmeye devam ederken aynı zamanda rahatsızlıkları tedavi etme ve hastaya maddi kazanç sağlama gibi avantajların, lensi diğer tedavilerin önüne geçireceği düşünülmektedir. Minimum seviyede ithal hammadde kullanılarak oluşturulması planlanan bu projede, Türkiye'nin ekonomisine katkı sağlayacak yerli ve milli bir ürün elde edilerek kontakt lens sektöründe ülkenin ileri taşınması ve tasarlanan ürünün tüm dünyada lens kullanıcılarıyla buluşturulması hedeflenmektedir. Bu çalışmada, hedef kitle göz önünde bulundurularak problem saptanmış ve uygun çözüm belirlenmiştir. Sonrasında uygun üretim metotları açıklanarak tasarımın yenilikçi yönü ve

uygulanabilirliği ortaya koyulmuştur. Yapılan literatür taraması sonucunda, proje için seçilen ilaç, nanopartikül ve HA kombinasyonu ile oluşturulan lens çalışmasına rastlanmamıştır. Son olarak projenin tahmini maliyet ve zaman hesaplaması, olası riskler göz önünde bulundurularak belirtilmiştir.

2. Problem/Sorun

Günümüzde yaklaşık 150 milyondan fazla kontakt lens kullanıcısı bulunmakta ve bu sayı gün geçtikçe artış göstermektedir (Gündüz & Baş, 2016; Alipour vd, 2017). Kornea üzerine yerleştirilerek miyopi, hipermetropi ve astigmatizma gibi görme bozukluklarının tedavilerinde yaygın olarak kullanılan oküler malzemeler olan kontakt lensler kullanıcılarına birçok avantaj sağlarlar. Ancak hastalarda kontakt lens kullanımı ile ilişkili yaygın görülen birçok komplikasyon vardır. Bunlar kontakt lensin materyaline, temizleme solüsyonuna ya da hastaya bağlı olarak ortaya çıkabilir. Lensin belirtilen kullanım süresinden uzun ya da gece uyurken kullanımı, göze yerleştirilmeden önce yeterince temiz olmaması ve üzerinde zararlı mikroorganizmaların bulunması sebebiyle hijyenik ortamın oluşturulamaması hastaların lens kullanımından kaynaklanan, göz rahatsızlıklarına ve komplikasyonlarına yol açan başlıca nedenlerdendir. (Dinç vd, 2012). Bu gibi durumlarda lensler oküler yüzey ile etkileşime girerek kaşıntı, kızarıklık, tahriş, yanma, göz kuruluğu vb. oküler rahatsızlıkların yanı sıra çeşitli mantar ve bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkmasına da sebep olurlar (Alipour vd,2017).

2.1. Kontakt Lens Kullanımına Bağlı Göz Kuruluğu

Kuru göz sık görülen ve hayat kalitesini büyük ölçüde düşüren bir rahatsızlıktır. Birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıktığı ve arttığı bilinen bu rahatsızlığın, en temel sebeplerinden birinin kontakt lens kullanımı olduğu bilinmektedir (Wei&Asbell, 2014).

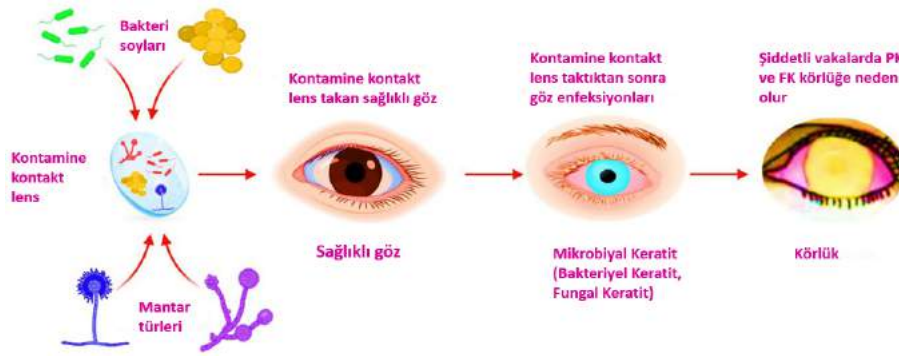
Kornea oksijen, besin ihtiyacı ve metabolik uzaklaştırma için gözyaşı filmine bağlıdır. Gözyaşı sıvısı oküler yüzey dokularını besler ve kornea metabolizmasının atık ürünlerini dışarı atar. Ancak kontakt lens bu süreci bozarak göz kuruluğuna sebep olur. Kontakt lens kullanan hastaların %50'si göz kuruluğu yaşadığını belirtmiştir. Hastalarda bu durum gözde kızarıklık, yabancı cisim hissi, kaşıntı gibi olumsuzluklara yol açmakla kalmaz aynı zamanda enfeksiyon veya kornea ülseri oluşumu gibi önemli komplikasyonlar sonucunda görmede ciddi rahatsızlıklara sebep olur (Moreddu vd, 2019).

2.2. Kontakt Lens Kullanımı Kaynaklı Enfeksiyon Oluşumu

Kontakt lens kullanımı ve kontakt lenslerin mikrobiyal kontaminasyonu, çeşitli göz hastalıklarının nedenidir. Oküler yüzey dış ortama açıktır ve farklı mikroorganizma türlerine maruz kalır. Bu yüzden kendine özgü bir koruma mekanizması vardır. Ancak görme bozuklukları için geliştirilen lenslerin bu mekanizmayı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bunun sonucunda gözde enfeksiyonlar gelişebilir. Patojen olan bakteriler korneaya ulaşır göz yüzeyine kolayca yapışır ve göz enfeksiyonlarına neden olur (Stapleton vd,2021).

Son yıllarda kontakt lens yüzeyine yapışarak enfeksiyona sebep olan mikroorganizmaların önemi daha iyi anlaşılmıştır. Bakteriyel konjonktivit en sık görülen göz

enfeksiyonudur ve ilerleyen aşamalarında keratite (kornea bulanıklaşması) dönüşebilir. Şekil 2.2.1’de gösterildiği gibi bir bakteri tarafından kontamine olmuş kontakt lens hasta tarafından kullanıldığında göz enfeksiyonunu oluşturur ve belki de görme kaybına kadar ulaşabilecek ciddi sonuçlar doğurabilir (Khan vd, 2021).



Şekil 2.2.1. Kontamine olmuş kontakt lens hasta tarafından kullanıldığında göz problemlerine sebep olur (Khan vd, 2021).

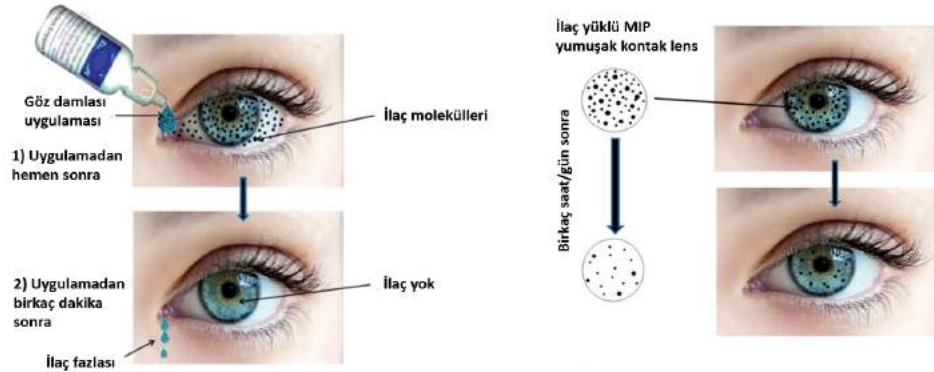
2.3. Göz Hastalıkları Tedavisinde Kullanılan Antibiyotik ve Göz Damlalarının Dezavantajları

Göz, kendini dış etkenlerden koruyacak bazı mekanizmalar geliştirmiştir (Sharma, 2011). Fakat sistemik bağışıklığın azalması veya gözü koruyan yüzey epitelinde meydana gelen hasarlar gözü enfeksiyonlara karşı açık hale getirir. Bu durumda antibiyotikle tedavi gerekebilir. Göz damlası, merhem ve enjekte edilebilir olmak üzere çeşitli antibiyotik ilaç tedavileri mevcuttur. Fakat diğer hastalıklarda olduğu gibi, göz hastalıklarında kullanılan antibiyotikler de belirli bir süre sonra bakterilerde direnç gelişmesine sebep olmakta ve oküler mikrobiyologlar ve görme bilimcileri için büyük bir endişe haline gelmektedir (Sharma, 2011).

Antibiyotik direnci gelişmesine sebep olan faktörlere, aşırı dozda veya gereksiz antibiyotik kullanımı, uygun olmayan antibiyotik kullanımı, uzun tedavi süresi, ve ilacın istenen bölgeye ulaşmadan dağılması örnek verilebilir (Sharma, 2011). Antibiyotikler, bakterilerde direnç oluşumunun dışında hastalar üzerinde de bazı sistemik yan etkilere sebep olabilir. Sülfonamid, sülfasetamid ve neomisin gibi ilaçların kullanımı sonrasında cilt tahrişi, kaşıntı veya kızarıklık gibi yan etkiler gözlenebilir (Watson vd, 2018). Antibiyotik kullanımında doza ve konsantrasyona, özellikle hamilelik durumunda, diğer ilaçlardan daha çok dikkat edilmelidir (Watson vd, 2018). Hastaların ilacı dakik bir şekilde uygulama, gözden taşan fazla sıvıyı silmesi gibi konularda ayrıca hassasiyet göstermesi beklenir. Ayrıca her antibiyotik her bakteriye karşı etkinlik göstermediğinden, geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmelidir.

Günümüzde göz hastalıkları için tercih edilen terapötik yöntemlerden biri de göz damlalarıdır. Ancak göz damlası uygulamasının çeşitli dezavantajları vardır. Bunlardan biri düşük yararlanma oranına sahip olmasıdır. Şekil 2.3.1’de görüldüğü gibi göz damlası göze damlatıldığında hedef dokuya yalnızca %1-5 oranında ulaşır. Damlatılan ilaç gözyaşı filminde kısa süre kalır. Geri kalan kısmı ise gözün diğer kapak veya arka bölümlerine akarak ilaç

israfına neden olur. Bunun sonucunda istenmeyen yan etkilerin oluşması gözlemlenebilir (Tashakori vd, 2014). Ek olarak piyasada bulunan damlalar farklı hacimlerde olduğundan farklı dozlarda ilaç içerirler ve hastalar bundan dolayı yüksek dozlarda ilaca maruz kaldıkları için bazı olumsuzluklar ile karşılaşabilir. İlaç toksik etki göstererek göz dokularında hasara yol açabilir ve hatta görme kaybı gibi ciddi sorunlara neden olabilir (Raesian vd, 2021).



Şekil 2.3.1. Göz damlası göze damlatıldığında hedef dokuya yalnızca %1-5 oranında ulaşır ve geri kalan kısmı ise gözün diğer kapak veya arka bölümlerine akarak ilaç israfına neden olur (Tashakori vd, 2014).

Bahsedilen dezavantajlar göz önünde bulundurulduğunda mevcut tedavi yollarına alternatif olan yeni oküler sistemlerin geliştirilme ihtiyacı doğmuştur (Raesian, 2021). İlaç salınımı yapan kontak lensler bunlardan biridir. Bu bağlamda projede kontak lens hastalarının tedavilerinde kullanılmak üzere oküler ilaç salınımı yapan, ZnO nanopartikülleri, HA ve Ofloksasin içeren bir kontak lens tasarlanmıştır.

3. Çözüm

Göz rahatsızlıkları için kontak lens kullanan hastaların karşılaştığı göz kuruluğu ve enfeksiyonlarının yanı sıra bunlara bağlı göz kızarıklığı, kaşıntı, yabancı cisim ve batma hissi gibi sorunlarına çözüm üretmek amacıyla biyouyumlu, antimikrobiyal ve yüksek ıslanabilirlik gibi üstün özelliklere sahip zwitteriyonik hidrojel bazlı ZnO Np ve HA içeren OF ilacı yüklü kontak lens geliştirilecektir.

Hidrojeller hidrofilik monomerlerin polimerizasyonu ve çapraz bağlanmasıyla oluşan yüksek su tutma kapasitesine sahip polimer malzemelerdir (Fink, 2022). Yüksek su taşıma kapasitesiyle birlikte artırılmış biyouyumluluk ve porlu yapı vb. avantajlı özelliklere sahip olması nedeniyle son yıllarda doku mühendisliği, biyosensör, ilaç iletim sistemleri vb. alanlarda biyomalzeme olarak kullanılması için yapılan araştırmalar artmaktadır (Chai vd, 2017). Özellikle yumuşak yapıları, yüksek miktar su içermeleri ve optik açıdan şeffaf olmaları nedeniyle hidrojellerin kontak lensler için ideal malzemeler olduğu ifade edilmektedir. Dolayısıyla hidrojeller 1960'lardan günümüze görüş düzeltme amaçlı başarılı bir şekilde kullanılarak gelmişlerdir (Wheeler vd, 1996; Fink, 2022).

Son yıllarda ise göz hastalıkları tedavilerinin verimini arttırmayı amaçlayan uzun süreli ve kontrollü salınım yapabilme özelliğine sahip ilaç yüklü hidrojeller diğer adıyla terapötik kontak lensler geliştirilmiştir ve kontak lenslerle ilaç iletimi alanında yapılan çalışmalar hızla devam etmektedir (Franco & De Marco, 2021; Fink, 2022). Çok sayıda yapılan hayvan

çalışmaları neticesinde geleneksel tedavi yöntemi olan göz damlalarına kıyasla hastalıkların terapötik lenslerle tedavisinin korneada ilacın kalma süresinin uzatma ve ilaçtan gerçekleşen biyoyararlanımı en az %50 arttırma avantajlarına sahip olduğu ifade edilmektedir (Wang vd, 2021). Yakın tarihte geliştirilen önemli bir antibakteriyel lens malzemesi ise zwitteriyonik hidrojeldir (Fink, 2022).

Zwitteriyonik, içerisinde eşit miktarda pozitif ve negatif yükleri barındıran anlamına gelmektedir ve zwitteriyonik hidrojel yüzeyinde bakteriyel filmin oluşmasını engelleyerek üretilen lensin antibakteriyel özellik kazanmasını sağlamaktadır (Liu vd, 2022; Zhang vd, 2022). Zwitteriyonik hidrojel aynı zamanda yüksek dayanıklılık, kendini onarma ve ıslanabilirlik (Fink, 2022) gibi diğer özellikleriyle de medikal lensler için ideal malzemelerdir (Liu vd, 2022).

Günümüzde sentetik ilaçların kullanımının artması sonucu oluşan olumsuz yan etkiler ve bunların yol açtığı medikal ve ekonomik sorunlar tedavilerde bitki kullanımını öne çıkarmıştır. Türkiye’de havuç olarak bilinen ve bilimsel adı *Daucus Carota* olan bitkinin insan sağlığına birçok faydası vardır. Göz sağlığı açısından bakıldığında havuçta bulunan beta karotenin vücuda alındıktan sonra A vitaminine dönüşmesi göz sağlığı açısından oldukça önem arz etmektedir. *Daucus Carota* göz sağlığının korunmasına yardımcı olan karotenoidleri içermektedir. Havuçtan elde edilen lutein ve izomeri zeaksantin, gözün retinasının (makula olarak da bilinir) merkezinde birikir. Bunlar retina bariyerini geçerek gözdeki makulayı oluşturan tek karotenoidlerdir. Makula, ışık filtreleme özelliği sayesinde görme yeteneğini geliştirir. Ayrıca güçlü antioksidanlar olduklarından sağlıklı gözler için gereklidirler. Göze giren zararlı mavi ışığı emerek gözleri hastalıklardan korurlar (Ahmad vd , 2019). Projede bu yüzden nanopartikül üretimi *Daucus Carota* bitkisi kullanılarak yapılacaktır.

Bitkilerden elde edilmiş bitki ekstraktları kullanılarak 100 nm’den daha küçük boyutlara sahip nanopartiküller fiziksel, kimyasal veya biyolojik yöntemler ile üretilir. Ancak yüksek verimliliği, güvenilirliği, kolaylığı, çevre dostu olması ve uygun maliyeti sebebiyle daha çok biyolojik yöntemler tercih edilmektedir (Salem & Fouda ,2021). NPLerin biyolojik sentezi, yeşil sentez olarak bilinir. Yeşil yöntem sayesinde farklı şekil, boyut, içerik ve fizikokimyasal özelliklere sahip NPLer sentezlenir. Ayrıca bitkilerin kullanımının diğer biyolojik yöntemlere göre daha etkili, daha düşük üretim maliyetli ve ekonomik olduğu düşünülmektedir (Çiftçi vd, 2021).

Nanoteknoloji alanında yapılan çalışmalarda nanopartiküllerin önemi gittikçe artmaktadır. Nanopartiküller nano ölçekte sahip oldukları benzersiz fiziksel, kimyasal ve biyolojik fonksiyonları sayesinde yaygın kullanım alanına sahiptirler. İlaç dağıtımında nanopartiküllerin kullanılmasının önemli avantajları vardır. Küçük boyutlara sahip olduklarından çok küçük kılcal damarlardan geçebilirler ve hücreler tarafından daha kolay alınabilirler. Böylece hedef bölgelerde etkili ilaç birikimine yardımcı olurlar. Ayrıca nanopartikül hazırlama sürecinde biyolojik olarak parçalanabilen malzemelerin kullanılması günler ve hatta haftalar boyunca ilaç salınımına izin verebilir (Parveen vd, 2016). Bu bağlamda üretilmesi hedeflenen lensin içine ilaç dağıtımını kolaylaştırması adına ZnO nanopartikülleri yüklenecektir.

ZnO nanopartiküller optik ve elektriksel iletkenlik, UV filtreleme, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve anti-kanser aktiviteleri gibi eşsiz özelliklere sahiptir. ABD Gıda ve İlaç

İdaresi tarafından (FDA) genel olarak güvenli malzemeler olarak kabul edilen bu metal oksit, bio uyumludur ayrıca insanlar ve hayvanlar için toksik değildir (Xiong vd, 2013).

Doğal bir biyopolimer olan Hyaluronik asit (HA) dokuların hücre dışındaki matrislerinde bulunur. Yüksek biyouyumluluğu ve yüzeyde daha uzun süre su tutma özellikleri sayesinde birçok uygulamada kullanılmaktadır. Ayrıca HA'nın bilinen herhangi bir yan etkisi yoktur (Öztürk, 2017). Projede kontakt lense yüklenen HA biyouyumluluğu ve kornea yüzeyinin ıslaklığını arttırarak gözün nemlendirilmesini sağlar. Bununla birlikte ilaç dağıtımını iyileştirerek ilacın hedef dokuda kalma süresini uzatır. Bu sayede hastaların konforunu olumlu yönde etkiler (Chang, 2021).

Bakteriyel Konjonktivit yaygın göz hastalıklarından biridir (The Medical letter, 2019). Bu ve benzeri hastalıkların tedavisinde antibakteriyel ilaçların sistemik uygulama (ilacın kan dolaşımına karışıp yaygın etki göstermesi) yerine oftalmik uygulaması (örneğin göz damlası) tercih edilmektedir. Bunun sebebi oftalmik uygulamanın daha az yan etkiye sebep olmasıdır. Projede ise ilaç lense yüklenerek minimum yan etki göstermesi amaçlanmaktadır. Bu ilaç seçilirken de oftalmik uygulamada kullanılan ilaçların içeriği ve etkileri göz önüne alınmıştır (The Medical letter, 2019). Sulfacetamide, Neomisin, Basitrasin, eritromisin, ve Polimiksin B gibi ilaçların yeterince etki göstermemesi, duyarlılaşma ve bazı lokal yan etkilere sebep olması nedeniyle seçilmemiştir. Ek olarak, lens kullanıcıları enfeksiyon kapmaya meyilli olduğu için topikal bir florokinolon kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu yüzden projede de ilaç olarak florokinolon grubuna ait olan Ofloksasin (OF) seçilmiştir. Diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında konjonktivit ile ilgili bir çok bakteriye karşı etkilidir. Solunum yolu, böbrek, deri, yumuşak doku ve idrar yolu dahil, vücudun birçok yerinde bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde de kullanılabilir (go.drugbank.com).

OF konjonktivit tedavisinde, genellikle göz damlası formülasyonlarında, sıkça kullanılır (Yanchu Li vd, 2020). Fakat göz damlası şeklinde uygulanan tedavi, hasta uyumu ve ilaç taşınımı ile ilgili sorunlar ortaya çıkarır. Göz yüzeyindeki gözyaşı döngüsü, ilaç konsantrasyonunun seyrelmesine sebep olur (Xiao vd, 2022). Maruz kalma süresinin kısalığı ve buna bağlı olarak periyodik şekilde (4 saatte bir) yüksek dozlarda uygulama zorunluluğunun ortaya çıkması, ve ilacın hedeflenen dokuya ulaşmaması da diğer sorunlardır (Yanchu Li vd, 2020). Proje kapsamında tasarlanan kontakt lensin bu tarz problemlere büyük ölçüde çözüm olması hedeflenmektedir.

İlaç yüklü kontakt lens uygulamalarının önemli çıktılarından biri yüksek doz sorununu ortadan kaldırmaktır. Bu projede tasarlanan lens ilaç salınımı yapma özelliğine sahip olacaktır. Böylece ilaç düşük dozlarda verilebilecek, salınımı belirli bir süreye yayılmış olacak ve hedef dokuya ulaşması kolaylaştırılacaktır. Gözyaşının sebep olduğu ilaç konsantrasyonundaki seyrelme engellenecektir. Yapılan araştırmalarla, kontak lensler yardımıyla yapılan ilaç salınımının en az göz damlası tedavisi kadar etkili olduğu ortaya konulmuştur (Xiao vd, 2022).

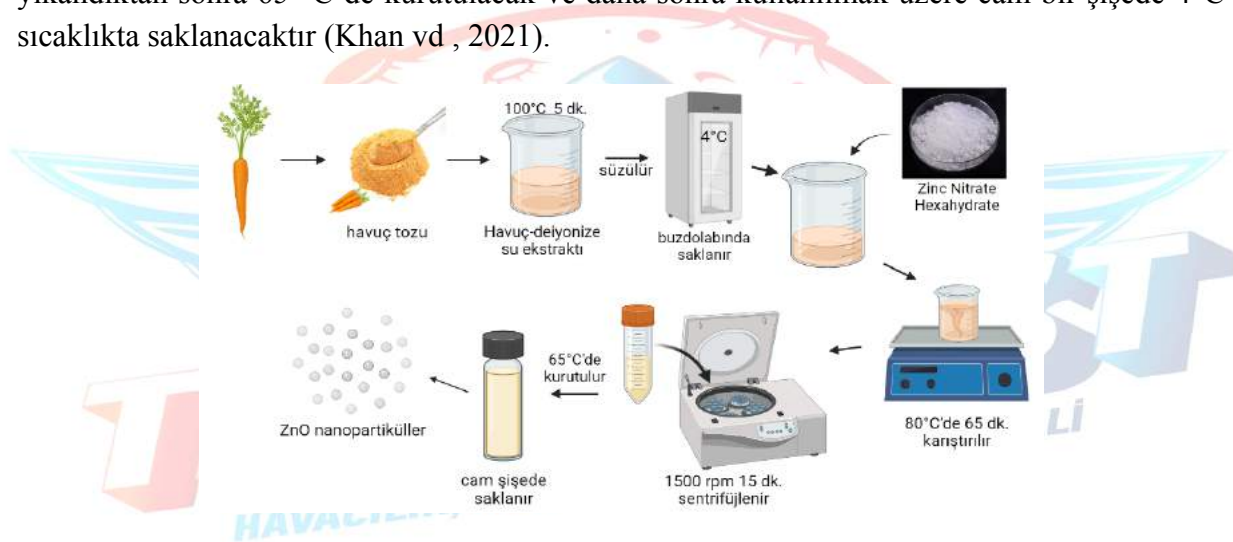
4. Yöntem

ZnO NPlar içeren ilaç yüklü zwitteriyonik hidrojel kontakt lensin üretim aşamaları sırasıyla; yeşil sentez yöntemiyle havuç ekstraktı kullanılarak ZnO Nanopartikül eldesi, radikal polimerizasyon ile ZnO NPlar içeren zwitteriyonik hidrojel kontakt lens sentezi, lense OF ve

HA ilaçlarının yüklenmesi ve son olarak üretilen ilaçlı kontakt lensin karakterizasyonu şeklindedir.

4.1. ZnO Nanopartikül eldesi: Yeşil Sentez

Havuç bitkisi küçük parçalara ayrılacak ve deiyonize su ile yıkanacaktır. Daha sonra 25°C de kurumaya bırakılacaktır. Kurutulmuş bitki özleri blender yardımı ile toz haline getirilerek, büyük parçacıkları uzaklaştırmak için elenecektir. 10 gr toz 100 ml deiyonize suya eklenerek ekstraksiyon için 100°C de 5 dakika ısıtılacaktır. Daha sonra elde edilen extractlar süzülecek ve kullanılmak üzere buzdolabında 4°C de saklanacaktır. Ardından ekstrakt 100 ml lik behere alınacak ve üzerine 0.29 gram Zinc Nitrate Hexahydrate ($Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$) eklenecektir. Elde edilen karışım sürekli karıştırılarak 65 dakika boyunca 80 °C de kaynatılacaktır. Oluşan reaksiyon karışımı daha sonra 15000 rpm'de 15 dakika santrifüjlenecek ve işlemin sonunda toz bir materyal elde edilecektir. Bu toz materyal, sentezlenmesi hedeflenen ZnO nanopartiküllerdir. ZnO nanopartiküller 3 kez deiyonize su ile yıkandıktan sonra 65 °C'de kurutulacak ve daha sonra kullanılmak üzere cam bir şişede 4°C sıcaklıkta saklanacaktır (Khan vd , 2021).



Şema 4.1.1. ZnO NPLerin yeşil sentez basamakları

Elde edilen ZnO NPLerin karakterizasyonu UV spektrofotometri, FTIR Spektroskopisi, zeta potansiyel ve boyut analizleri ile gerçekleştirilecektir.

4.2. ZnO NP içeren Zwitteriyonik Hidrojel Kontakt Lens Sentezi

ZnO NPLeri içeren hidrojel sentezi için sırasıyla, zwitteriyonik hidrojel üretimi için uygulaması basit olan ultrasonikasyon yardımlı radikal polimerizasyon, kalıplama ve dondurma-kurutma (liyofilizasyon) yöntemleri ile uygulanacaktır (Lui vd, 2022; Zhang vd, 2022). Hidrojel üretiminde üç temel malzeme kullanılır: monomer, başlatıcı ve çapraz bağlayıcı (Ercioğlu, 2018). Projemizde zwitteriyonik hidrojel şu üç ana malzemeyi içermektedir: 2-hidroksimetil metakrilat (HEMA), [2-metil(metakriloksi)etil] dimetil-(3-sülfopropil) (SBMA), ve metil metakrilat (MMA) (Zhang vd, 2022). Polimerizasyonda HEMA, SBMA, MMA ve akrilik asit (AAc) monomer; polietilen glikol dimetakrilat (PEGDMA) çapraz bağlayıcı ve potasyum persülfat (KPS) ise termal başlatıcı olarak kullanılacaktır (Zhang vd, 2022).

HEMA, FDA tarafından onaylanmış bir lens malzemesidir. SBMA, MMA ve AAc ise lensin su dengesini sağlamak ve ona antibakteriyel özellik kazandırmaktadır (Zhang vd, 2022). Zhang ve arkadaşları (ark.) tarafından 2022 yılında yayımlanan bir araştırmada aynı malzemeler kullanılarak üretilen ilaçlı kontakt lensin antibakteriyel özellik gösterdiği kanıtlanmıştır (Zhang vd, 2022). Projemizde Zhang ve ark. tarafından kanıtlanmış olan verimi en yüksek lens formülü esas alınmış, ek olarak ZnO NPLer ve HA içeren lensin antibakteriyel etkisiyle birlikte nemliliğini de arttırmayı amaçlayan yeni bir formül geliştirilecektir. Ayrıca antibiyotik olarak spektrumu geniş, yan etkisi az ve uygun fiyatlı olmasından dolayı Norfloksasin yerine OF kullanılacaktır (Watson vd, 2018; Sharma, 2011).

Öncelikle 1 gram (g) HEMA, 4 g SBMA, 0.1 g AAc, 0.5 g MMA, 0.2 g PEGDMA ve 0.1 g KPS 5 ml distile suya eklenir ve çözündürülür. Devamında, toplamda 0.11 g HA, OF ve 0.5 mg ZnO NPLer karışıma eklenir ve karıştırılır (OF ve HA'nın miktarları uygulama esnasında deneyerek kesinleştirilecektir). Sonrasında oluşan kabarcıkları uzaklaştırmak için ultrasonik dalgalar kullanılır. Bu yöntem ultrasonikasyon olarak isimlendirilir ve çoğunlukla polimerizasyon reaksiyonlarını hızlandırmak için tercih edilir (McKenzie, 2019; Zhang vd, 2022). Solüsyon, kabarcıklar uzaklaştırıldıktan sonra kalıplama işlemi için şırınga ile 1 milimetre kalınlığında Politetrafloroetilen (PTFE) halkası içeren iki cam plaka arasına enjekte edilir. Böylece 60°C'de 1 saatlik sürede polimerizasyon gerçekleşir ve hidrojel elde edilir (Zhang vd, 2022). Hidrojelin kalıntı, atık ve ilaçlardan temizlenmesi sırasıyla kaynar su, seyreltik hidroklorik asit çözeltisi ve distile su ile yıkanması ile sağlanır. Ardından dondurma kurutma yöntemiyle raf ömrü uzatılarak kullanıma hazır lens haline getirilir (Chao vd, 2021; Zhang vd, 2022).



Şema 4.2.1. Zwitteriyonik hidrojel sentezi aşamaları

4.3. Lense Antibiyotik ve Hyaluronik Asit Yüklenmesi

Üretilen ZnO NP içeren zwitteriyonik hidrojel/kontakt lense OF ve HA ilaçları “moleküler damgalama” yöntemiyle yüklenir (Zhang vd, 2022). Bu yöntem alternatiflerine kıyasla yüklenmek istenen ilaca yüksek afinite oluşturularak lense yüksek miktar ilaç yükleme imkânı sağlar. Önemli bir diğer avantajı ise lensten dokuya kontrollü ve uzun süreli ilaç salınım imkânı sağlamasıdır (Franco & De Marco, 2021; Fink, 2022).

Moleküler damgalama yönteminin temeli lense yüklenecek ilacın hidrojel polimerizasyonunda bulundurulmasıdır. Polimerizasyon sırasında monomerler, ilaç molekülleri ile etkileşime girer ve onlara karşı afinite kazanırlar (Franco & De Marco, 2021; Fink, 2022). Bu durum hidrojel monomerleri ile ilaç arasında anahtar kilit ilişkisini doğurur ve ilaç hidrojel içinde kendisine özel boyut ve şekle sahip kalıplar hazırlamış olur. Sonrasında lens doymun ilaç çözeltilisine batırıldığında ilaç, polimerizasyon aşamasında oluşturulan boş kalıplara monomerlere kolayca bağlanarak yüklenir ve salınımına hazır hale gelir (Franco & De Marco, 2021; Fink, 2022).

Projemizde hidrojel polimerizasyonu öncesinde toplamda 0.11 g OF ve HA çözeltiliye eklenmiş olacaktır. Böylelikle hidrojinin monomerleriyle ilaçlar arasında yüksek afinite oluşturulmuş ve ilaçların yükleme sırasında bağlanacakları spesifik bölgeler hazırlanmış olur..

Lense ilaç yüklemeye önce OF ve HA fosfat tampon çözeltilisinde (PBS) doymun hale getirilir. En sonunda liyofilize edilen lens, ilaç yükleme işlemi gerçekleştirilmek üzere karanlık ortamda doymun Ofloksasin ve HA çözeltilisine batırılır ve lens şişme dengesine ulaşana kadar beklenir (Zhang vd, 2022). Şişme dengesine ulaşan lens karakterizasyon için belli başlı testlere tabi tutulur. Böylelikle kullanıma uygunluğu değerlendirilir.



Şema 4.3.1. Kontakt lense ilaç yüklenme aşamaları

4.4. İlaçlı Kontakt Lensin Karakterizasyonu

Üretilen ilaçlı kontakt lensin karakterizasyonu için aşağıdaki testler uygulanacaktır.

- **Geçirgenlik testi:** Hidrojinin ışık geçirgenliği UV-Vis spektrofotometresi ile 380-780 nm dalga boyu aralığında test edilir.
- **Su içeriği ve su tutma oranı testi:** Elde edilen hidrojinin ağırlığı oda sıcaklığında tartılır. Sonrasında hidrojinin şişmiş ve kurutulmuş hali de ayrıca tartılır. Hidrojinin su içeriği ve su tutma oranı belirli denklemlere göre hesaplanır (Zhang vd, 2022).
- **Dehidrasyon-rehidrasyon testi:** Lensin nemliliği ve oksijen geçirgenliği için önemlidir. Lensin şişme oranı ölçülür.
- **İlaç yükleme ve salım testi:** Hazırlanan ilaç çözeltilisinin absorbansı lensin ıslatılma öncesinde ve sonrasında 273 nm de mikroparka okuyucu kullanılarak ölçülür. Böylelikle ilaç yükleme hesaplanır. İlaç salım testi için ise hidrojel PBS ile doldurulan su banyosuna yerleştirilir 273 nm de absorbansı ölçülür (Zhang vd, 2022).
- **In vitro sitotoksikite testi:** Hidrojinin biyoyumluluğu test edilir. Fare fibroblast hücreleri kullanılır. ISO 10993-5-2009 standardına göre hücre canlılığı %80'nin üstünde olmalıdır (Zhang vd, 2022).

- **Anti-protein adezyon testi:** Lensin yüzeyinde bakteriyel film oluşup oluşmayacağı test edilir.
- **In vitro antibakteriyel test:** Hidrojelin antibakteriyel özelliği disk difüzyon metodu ile değerlendirilir.
- **In vivo antibakteriyel test:** Lensin canlılara uyumluluğu ve tedavi edici etkisi tavşanlar üzerinde test edilerek incelenir.
- **Mekanik test:** Lensin gerilme/çekme testi statik çekme ve basma cihazı kullanılarak yapılır. Lensin mukavemeti ölçülür.
- **Atomik kuvvet mikroskobu (AFM):** Lensin yüzey özelliklerini incelemek için kullanılır (Fink, 2022).
- **Taramalı elektron mikroskobu (SEM):** Lensin porlu yapısı incelenir (Fink, 2022).

Testlerin sonuçları Uluslararası Standartlar Organizasyonu (ISO) ve Amerikan Test ve Malzeme Kurumu (ASTM) standartlarına uygunluğuna göre analiz edilecektir.

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

Üretilmesi hedeflenen lensin yüksek ıslanabilirliği, konforlu oluşu, antibakteriyel olması, görme kusurunu düzeltirken aynı zamanda tedavi etmesi gibi birçok fonksiyonu birlikte içinde bulundurması ürünün inovatif yönünü öne çıkaran en önemli özelliğidir. Seçilen ilaç, nanopartikül ve HA kombinasyonu ile oluşturulan lens çalışmasına literatür taramasında rastlanmamıştır. Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada (Zhang vd, 2022), antibakteriyel özellikli zwitteriyonik hidrojel kullanılarak, Norfloksasin yüklü lens üretilmiştir. Bizim projemizde bundan farklı olarak daha geniş spektrumlu bir etkiye ve daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle (Watson vd, 2018; Sharma, 2011) OF ilacı kullanılmıştır. Ek olarak, lensin içeriğine HA eklenerek göz kuruluğuna da çözüm üretilmiştir. Böylece birden fazla fonksiyona sahip lens elde edilmiştir. Bu çalışmadan (Zhang vd, 2022) esinlenerek zwitteriyonik hidrojel tercih edilmiştir. Çünkü tavşanlar üzerinde yapılan çalışmada, lensten ilaç salınımının göz damlası uygulamasına kıyasla daha iyi sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır. Kharaghani ve ark., metalik nanopartiküller kullanarak antibakteriyel lens üretmiştir (Kharaghani vd, 2019). Bu projede ise lense ZnO NPLer eklenerek antibakteriyellik özelliğinin artırılması ve göz rahatsızlıklarına karşı etkin bir tedavi sunulması amaçlanmıştır.

Tasarlanan lensin ilaç salınımı yaparak tedavi ettikten sonra da kullanıma devam edilebilir olması hastalara büyük avantaj sağlayacaktır. Ayrıca, kullanıcılar lensi tedavi sırasında kullanabildikleri için diğer tedavilerdeki gibi bulanık görmeyecek, görme bozuklukları devam etmeyecek ve günlük yaşamlarına kolaylıkla devam edebileceklerdir. Hastalar ek olarak ilaç ücreti ödemek durumunda kalmayacak böylece karşılaştıkları göz problemlerini daha hijyenik ve sağlıklı bir yolla çözebilecekleri alternatif ve uygun fiyatlı bir tedaviye sahip olabileceklerdir. Bu özellikler sayesinde milyonlarca lens kullanan hayat standartları önerilen lens ile arttırılacaktır. Yapılacak olan bu proje ile elde edilen lensin kullanılabilir hale gelmesi durumunda piyasadaki mevcut lenslere göre daha çok talep gören yerli ve milli bir lens markası oluşturulacaktır. Türkiye'nin dışa bağımlılığı azalarak özellikle pandemi döneminde lens ithalinde kur farkından dolayı oluşan zorlukların önüne geçilecektir.

Türkiye'nin ekonomisine büyük ölçüde katkı sağlayarak bu sektörde büyümesine yardımcı olacaktır.

6. Uygulanabilirlik

Proje kapsamında kullanılan yeşil sentez, ultrasonikasyon yardımıyla radikal polimerizasyon ve moleküler damgalama yöntemleri kolaylıkla gerçekleştirilebilir yöntemlerdir. Yöntem kısmında üretilmesi hedeflenen lensin karakterizasyon sonuçları neticesinde lensin amacına uygun, alternatif tedavi yöntemlerine kıyasla kısa sürede efektif iyileşme sağlayan avantajlı ve uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu in vivo uyumluluk testi ile gösterilecektir. Üretilen kontakt lensin uygulanabilirliği ISO ve ASTM standartlarına göre test edilecektir. Bu standartlar sırasıyla şunlardır: ASTM (D1708, D1938, F803-19, F659-10, F2879-19, F1776-19, D3985-17, F981-04); ISO (11978, 7708, 9337-1, 19045, 14729, 14730, 18259) (Fink, 2022). THS1 seviyesinden yola çıkarak başlanılan bu proje, destek alınarak gerçekleştirilmesi halinde ürünün uygun çevresel ortamda etkinliği gösterilerek THS6 seviyesine çıkarılması planlanmaktadır. Lensin üretim aşamalarının değerlendirilmesi açısından bir ilaç firması ile görüşülmesi ve işbirliği yapılması planlanmaktadır. Hedeflenen projenin üretim ve deneme aşamalarını geçmesi durumunda, patent başvurusu yapılması planlanmakta ve ticarileştirilerek milli bir ürüne dönüşebileceği öngörülmektedir.

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Tablo 7.1: Proje İş-Zaman Çizelgesi

İP No	İş Paketi Adı ve İçeriği	Görevli Takım Üyesi	Zaman
1	ZnO Nanopartikül eldesi: Yeşil Sentez · Havuç bitkisi kullanılarak yeşil sentez ile nanopartikül üretimi ve karakterizasyonu	Dürüye BAŞ Büşra TEMEL Zehra YILMAZ Zeynep YILMAZ Doç.Dr.Tuba Sevimoğlu	2 ay
2	ZnO NP içeren Zwitteriyonik Hidrojel Sentezi · Ultrasonikasyon yardımıyla radikal polimerizasyon, kalıplama ve liyofilizasyon yöntemi ile ZnO nanopartikülleri içeren hidrojel sentezi	Dürüye BAŞ Büşra TEMEL Zehra YILMAZ Zeynep YILMAZ Doç.Dr.Tuba Sevimoğlu	3 ay
3	Lense Antibiyotik ve Hyaluronik Asit Yüklenmesi · Moleküler damgalama yöntemi ile ZnO NP içeren zwitteriyonik hidrojel/kontakt lense Ofloksasin ve HA yüklenmesi	Dürüye BAŞ Büşra TEMEL Zehra YILMAZ Zeynep YILMAZ Doç.Dr.Tuba Sevimoğlu	1 ay
4	İlaçlı Kontakt Lensin Karakterizasyonu · Üretilen ilaçlı kontakt lensin karakterizasyonu için testler uygulanacaktır.	Dürüye BAŞ Büşra TEMEL Zehra YILMAZ Zeynep YILMAZ Doç.Dr.Tuba Sevimoğlu	6 ay
Toplam			12 ay

Tablo 7.2: Dönemsel Harcama Planı

İP No	Malzeme Adı	Kullanım Gerekçesi	Miktar	Marka	Tutar (KDV dahil, TL)
1	Havuç	Yeşil sentez	5 adet	-	15 TL
	Beher (150 ml)		10 adet	ISOLAB	324 TL
	Gümüş Nitrat Hekzahidrat (Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O)		100 g	Sigma -Aldrich	715 TL
	El Rondosu		1 adet	Yakut	40 TL
	Şeffaf Borosilikat Cam Şişe		4 adet	ISOLAB	700 TL
	Santrifüj Tüpü (50 ml)		2 paket	ISOLAB	260 TL
	Spatül		3 adet	ISOLAB	75 TL
	Tartım Kabı		2 paket	ISOLAB	100 TL
	Manyetik Balık		2 paket	ISOLAB	300 TL
2	2-hidroksimetil metakrilat (HEMA)	ZnO NP içeren Zwitteriyonik Hidrojel Sentezi	500 g	Sigma -Aldrich	1100 TL
	[2-metil(metakriloksi)etil] dimetil-(3-sülfopropil) (SBMA)		50 g	Sigma -Aldrich	1560 TL
	Metil metakrilat (MMA)		100 ml	Sigma -Aldrich	500 TL
	Hidroklorik Asit (HCl)		500 ml	Sigma -Aldrich	2050 TL
	Akrilik asit (AAc)		5 g	Sigma -Aldrich	820 TL
	Polietilen glikol dimetakrilat (PEGDMA)		250 ml	Sigma -Aldrich	1990 TL
	Potasyum persülfat (KPS)		5 g	Sigma -Aldrich	880 TL
	Ofloksasin		1 g	Sigma -Aldrich	1450 TL
	Hyaluronik Asit (HA)		500 mg	Sigma -Aldrich	3550 TL
	Politetrafloroetilen (PTFE) halkası		5 adet	Ningbo	15 TL
	Cam levha		6 adet	Aromel	60 TL
5 CC Enjektör	100 adet	Beybi	100 TL		
3	Fosfat tampon çözeltisinde (PBS)	Lense Antibiyotik ve Hyaluronik Asit Yüklenmesi	100 ml	Sigma -Aldrich	2300 TL
4	Steril Petri Kabı	In vitro Antibakteriyel Test	20 adet	Aromel Kimya	90 TL
	Agar besiyeri		300 g	Aromel	480 TL

			Kimya	
	Pipet ucu		1 paket	ISOLAB 110 TL
	Eppendorf Tüpleri		1 paket	ISOLAB 200 TL
	<i>Escherichia Coli</i> Kültürü		1 adet	Carolina 330 TL
	<i>Staphylococcus aureus</i> Kültürü		1 adet	Carolina 370 TL
	Eldiven		5 paket	Beybi 540 TL
	Erlenmeyer Flask (100 ml)		2 adet	Blab 160 TL
	Parafilm		1 paket	ISOLAB 530 TL
Toplam				21714 TL

Tablo 7.3: Dönemsel Analiz Planı

İP No	Analiz Adı	Analiz Hizmeti Alınacak Laboratuvar	Analiz Miktarı (Saat)	Analiz Gerekçesi	Tutar (TL)
4	UV-Vis Spektrofotometresi	YTÜ Merkez Laboratuvarı	1 saat	Hidrojel in ışık geçirgenliğinin test edilmesi, ilaç yükleme ve salım analizi, ZnO NP sentez incelemesi	300 TL
4	FTIR	YTÜ Merkez Laboratuvarı	1 saat	ZnO NP kimyasal bağ analizi	150 TL
4	Zetasizer	YTÜ Merkez Laboratuvarı	1 saat	ZnO NP boyut ve zeta potansiyel analizi	475 TL
4	Sitotoksikite testi	YTÜ Merkez Laboratuvarı	1 hafta	Lensin biyoyumluluk analizi ve hücre canlılığı belirlenmesi	2650 TL
4	Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM)	YTÜ Merkez Laboratuvarı	1 saat	Lensin yüzey özelliklerinin incelenmesi	540 TL
4	Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	YTÜ Merkez Laboratuvarı	1 saat	Lensin porlu yapısının incelenmesi	400 TL
4	Statik Çekme ve Basma Cihazı	YTÜ Merkez Laboratuvarı	1 saat	Lensin mekanik özelliklerinin incelenmesi	500 TL
4	In Vivo Antibakteriyel Test	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi DENHAB	2 ay	Lensin biyoyumluluk analizi ve terapötik etkisinin incelenmesi	3850 TL
4	Anti-protein Adezyon Testi	YTÜ Merkez Laboratuvarı	1 hafta	Lensin bakterilere karşı anti adezyon özelliğinin incelenmesi	1200 TL
Toplam					10065 TL

8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar)

Görme kusurlarının artmasıyla birlikte Türkiye’de ve dünyada kontakt lens kullanımı da artış göstermektedir. Günümüzde milyonlarca kullanıcısının olduğu bilinen kontakt lensler, kullanımına bağlı olarak göz kuruluğu ve çeşitli enfeksiyonlara yol açmaktadır. Kontakt lensler kullanıcılarının yaklaşık %50’si göz kuruluğu semptomları yaşadığını bildirmiştir (Lim vd, 2018). Ayrıca kontakt lens kornea yüzeyi ile temas ettiğinden kullanımına bağlı olarak

kolayca enfeksiyon oluşturma riskine sahiptirler. Kontakt lensle ilgili enfeksiyonların çoğu bakterilerden kaynaklanır ve bu oran yaklaşık %80-95 civarındadır (Stapleton vd, 2021). Projemizde hedef kitlemiz bu problemlerle karşılaşan kontakt lens kullanan hastalardır. Tasarlanan lens ile bahsedilen sorunlar giderilerek hastaların yaşam kalitelerinin artması sağlanacaktır.

9. Riskler

Toplam risk skoru “Toplam Risk Skoru = Olasılık (O) x Etki değeri (E)” denklemi kullanılarak hesaplanır (*Risk Değerlendirme Standartları*).

Tablo 9.1. Proje riskleri, olasılık & etki değerleri, toplam risk skorları ve B planları

RİSKLER	B PLANI	O&E	Toplam Risk Skoru
In vitro antibakteriyel testinde lensin gösterdiği antibakteriyel etkinin az olması/ yeterli olmaması	Lense polimerizasyon sırasında eklenen antibiyotik miktarı artırılabilir. Böylelikle lense bağlanan antibiyotik miktarı artırılmış olur.	O:Çok düşük (1) E:Orta derece(3)	1x3=3 Düşük risk
Ofloksasin ilacının polimerizasyon sırasında 60°C gibi koşullara dayanıksız olması ve hidrojelde kirlilik ve istenmeyen etki oluşturması	Polimerizasyon sırasındaki koşullara dayanıklı farklı bir antibiyotik seçilir ya da ilaç moleküler kalıplama dan farklı bir yöntemle yüklenir. (Örneğin daldırma yöntemi)	O:Orta derece(3) E:Hafif(2)	3x2=6 Düşük risk
HA ilacı polimerizasyon koşullarına dayanıksız olabilir ve 60 °C de bozunabilir.	Polimerizasyonda termal başlatıcı yerine fotobaşlatıcı veya redoks başlatıcı kullanılabilir. Böylelikle düşük sıcaklıkta polimerizasyon gerçekleştirilebilir (Xu vd, 2012; Su, 2013).	O:Düşük E:Orta derece	2x3=6 Orta risk

10. Kaynaklar

- Ahmad, T., Cawood, M., Iqbal, Q., Ariño, A., Batool, A., Tariq, R., Azam, M., & Akhtar, S. (2019). Phytochemicals in *Daucus carota* and Their Health Benefits-Review Article. *Foods (Basel, Switzerland)*, 8(9), 424. <https://doi.org/10.3390/foods8090424>
- Alipour, F., Khaheshi, S., Soleimanzadeh, M., Heidarzadeh, S., & Heydarzadeh, S. (2017). Contact Lens-related Complications: A Review. *Journal of ophthalmic & vision research*, 12(2), 193–204. https://doi.org/10.4103/jovr.jovr_159_16
- Cao, H., Duan, L., Zhang, Y., Cao, J., & Zhang, K. (2021). Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 426. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00830-x>
- Chai, Q., Jiao, Y., & Yu, X. (2017). Hydrogels for Biomedical Applications: Their Characteristics and the Mechanisms behind Them. *Gels (Basel, Switzerland)*, 3(1), 6. <https://doi.org/10.3390/gels3010006>

- Çiftçi, H. , Er Çalışkan, Ç. , Öztürk, K. & Yazıcı, B. (2021). Yeşil Yöntemle Sentezlenen Biyoaktif Nanopartiküller .Black Sea Journal of Engineering and Science , 4 (1) , 29-42 . DOI: 10.34248/bsengineering.816084
- Dinç, Erdem & Yildirim, Osman & Altıparmak, G. & Adigüzel, U. & Temel, Gülhan. (2012). A Major Public Health Problem: Uncontrolled Wearing of Contact Lenses. Turk Oftalmoloji Dergisi. 42. 84-87. 10.4274/tjo.42.36036.
- Drugs for common eye disorders. (2019). *The Medical letter on drugs and therapeutics*, 61(1586), 187–194.
- Ercioğlu, Nihan, Tabaka Tabaka Kaplama Metodu Kullanılarak Hazırlanan İlaç Yüklü Kontak Lenslerden Kontrollü İlaç Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, 2018.
- Franco, P., & De Marco, I. (2021). Contact Lenses as Ophthalmic Drug Delivery Systems: A Review. *Polymers*, 13(7), 1102. <https://doi.org/10.3390/polym13071102>
- Gündüz, Ömer Uğurhan ve Baş, Zeynep. (2016). Kontakt Lens Kullanımı ile İlişkili Kuru Göz. MN Oftalmoloji;23(Suppl 1):83-90
- Johannes Karl Fink (2022). *Contact Lenses: Chemicals, Methods, and Applications*. Montanuniversität Leoben, Austria: Wiley.
- Khan, S. A., Shahid, S., Mahmood, T., & Lee, C.-S. (2021). *Contact lenses coated with hybrid multifunctional ternary nanocoatings (Phytomolecule-coated ZnO nanoparticles:Gallic Acid:Tobramycin) for the treatment of bacterial and fungal keratitis*. *Acta Biomaterialia*, 128, 262–276. doi:10.1016/j.actbio.2021.04.014
- Kharaghani, D., Dutta, D., Gitigard, P., Tamada, Y., Katagiri, A., Phan, D.-N., ... Kim, I. S. (2019). *Development of antibacterial contact lenses containing metallic nanoparticles*. *Polymer Testing*, 106034. doi:10.1016/j.polymertesting.2019Lecture Notes in Chemistry, vol 82. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38730-2_7
- Lim, C., Stapleton, F., & Mehta, J. S. (2018). Review of Contact Lens-Related Complications. *Eye & contact lens*, 44 Suppl 2, S1–S10. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000481>
- Liu, S., Tang, J., Ji, F., Lin, W. ve Chen, S. (2022). Recent Advances in Zwitterionic Hydrogels: Preparation, Property, and Biomedical Application. *Gels*, 8(1), 46. doi:10.3390/gels8010046
- McKenzie, T. G., Karimi, F., Ashokkumar, M., & Qiao, G. G. (2019). Ultrasound and Sonochemistry for Radical Polymerization: Sound Synthesis. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 25(21), 5372–5388. <https://doi.org/10.1002/chem.201803771>
- Moreddu, R., Vigolo, D., & Yetisen, A. K. (2019). *Contact Lens Technology: From Fundamentals to Applications*. *Advanced Healthcare Materials*, 1900368. doi:10.1002/adhm.201900368
- “Ofloxacin” , Erişim: 06.05.2022, <https://go.drugbank.com/drugs/DB01165>
- Öztürk M. , Kahveci A. Kemik İyileşmesinde hyaluronik asitin etkinliğinin değerlendirilmesi: derleme. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2017; 9(3): 127-133.
- Parveen, K., Banse, V., & Ledwani, L. (2016). *Green synthesis of nanoparticles: Their advantages and disadvantages*. doi:10.1063/1.4945168
- Raesian, Parisa & Rad, Maryam & Khodaverdi, Elham & Motamedshariaty, Vahideh & Mohajeri, Seyed. (2021). Preparation and characterization of Fluorometholone molecular

- imprinted soft contact lenses as ocular controlled drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 64. 102591. 10.1016/j.jddst.2021.102591.
- Risk Değerlendirme Standartları, Karadeniz Teknik Üniversitesi. Erişim tarihi ve adresi:07.05.2022, https://www.ktu.edu.tr/dosyalar/16_00_00_5d20f.pdf
- S. Sharma, Antibiotic resistance in ocular bacterial pathogens, *Indian Journal of Medical Microbiology*, Volume 29, Issue 3, 2011, Pages 218-222, ISSN 0255-0857, <https://doi.org/10.4103/0255-0857.83903>.
- Salem, S. S., & Fouda, A. (2021). Green Synthesis of Metallic Nanoparticles and Their Prospective Biotechnological Applications: an Overview. *Biological trace element research*, 199(1), 344–370. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02138-3>
- Stapleton, F., Bakkar, M., Carnt, N., Chalmers, R., Vijay, A. K., Marasini, S., ... Wolffsohn, J. S. (2021). *CLEAR - Contact lens complications*. *Contact Lens and Anterior Eye*, 44(2), 330–367. doi:10.1016/j.clae.2021.02.010
- Su, WF. (2013). Radical Chain Polymerization . In: Principles of Polymer Design and Synthesis. Tashakori-Sabzevar, F., & Mohajeri, S. A. (2014). *Development of ocular drugdelivery systems using molecularly imprinted soft contact lenses*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(5), 703–713. doi:10.3109/03639045.2014.948451
- Wang, Z., Li, X., Zhang, X., Sheng, R., Lin, Q., Song, W., & Hao, L. (2021). Novel Contact Lenses Embedded with Drug-Loaded Zwitterionic Nanogels for Extended Ophthalmic Drug Delivery. *Nanomaterials*, 11(9), 2328. <https://doi.org/10.3390/nano11092328>
- Watson, S., Cabrera-Aguas, M., & Khoo, P. (2018). Common eye infections. *Australian prescriber*, 41(3), 67–72. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.016>
- Wei, Y., & Asbell, P. A. (2014). *The Core Mechanism of Dry Eye Disease Is Inflammation*. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, 40(4), 248–256. doi:10.1097/icl.0000000000000042
- Wheeler, J. C., Woods, J. A., Cox, M. J., Cantrell, R. W., Watkins, F. H., & Edlich, R. F. (1996). Evolution of hydrogel polymers as contact lenses, surface coatings, dressings, and drug delivery systems. *Journal of long-term effects of medical implants*, 6(3-4), 207–217.
- Xiong, H.-M. (2013). *ZnO Nanoparticles Applied to Bioimaging and Drug Delivery*. *Advanced Materials*, 25(37), 5329–5335. doi:10.1002/adma.201301732
- Xiao, Wenke & Zhang, Xiaojuan & Hao, Lingyun & Zhao, Yuan & Lin, Qing & Wang, Zhao & Song, Wenli & Liang, Dong. (2022). Modification of Silicone Hydrogel Contact Lenses for the Selective Adsorption of Ofloxacin. *Journal of Nanomaterials*. 2022. 10.1155/2022/7112174.
- Xu, X., Jha, A. K., Harrington, D. A., Farach-Carson, M. C., & Jia, X. (2012). Hyaluronic Acid-Based Hydrogels: from a Natural Polysaccharide to Complex Networks. *Soft matter*, 8(12), 3280–3294. <https://doi.org/10.1039/C2SM06463D>
- Yanchu Li, Chao Huang, Xiaolan Yang & Xin Zhang (2020): Ofloxacin laden microemulsion contact lens to treat conjunctivitis, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*
- Zhang, Jing & Qian, Sunxiang & Chen, Lingdong & Wu, Minmin & Cai, Yuqing & Mou, Xiaozhou & Feng, Jie. (2022). Antifouling and antibacterial zwitterionic hydrogels as soft contact lens against ocular bacterial infections. *European Polymer Journal*. 167. 111037. 10.1016/j.eurpolymj.2022.111037