



T.C.

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**ECZACILIK FAKÜLTESİ**

**OFTALMİK PREPARATLARDA NANOPARTİKÜL  
KULLANIMI**

ECEM ASLAN

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Bitirme Tezi

Danışman

Yrd. Doç. Dr. NESLİHAN ÜSTÜNDAĞ OKUR

İSTANBUL – 2017



T.C.

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**ECZACILIK FAKÜLTESİ**

**OFTALMİK PREPARATLARDA NANOPARTİKÜL  
KULLANIMI**

ECEM ASLAN

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Bitirme Tezi

Danışman

Yrd. Doç. Dr. NESLİHAN ÜSTÜNDAĞ OKUR

İSTANBUL – 2017

## TEZ ONAYI

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Anabilim Dalı :Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Tez Sahibi :Ecem ASLAN

Tez Başlığı :Oftalmik Preparatlarda Nanapartikül Kullanımı

Sınav Yeri :Eczacılık Fakültesi toplantı salonu

Sınav Tarihi :06.02.2017

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden bitirme projesi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Kurum

İmza

Yrd.Doç.Dr. Neslihan Üstündağ Okur İstanbul Medipol Üniv.

Sınav Jüri Üyeleri

Yrd.Doç.Dr.Neslihan Üstündağ Okur İstanbul Medipol Üniv.

Arş.Gör. Emre Şefik Çağlar İstanbul Medipol Üniv.

Arş.Gör.Vildan Yozgatlı İstanbul Medipol Üniv.

Yukarıdaki Jüri kararı, Eczacılık Fakültesi Dekanlığı tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

## TEŞEKKÜR

Öğrencilik yıllarının son zamanlarında olan ve mesleğimi en iyi şekilde icra etmeye sabırsızlanan bir eczacı adayı olarak;

Üniversite eğitimi boyunca bilgileriden faydalandığımız, başarılarımda her zaman emeği olan sayın dekanımız Prof.Dr.Şeref DEMİRAYAK'a,

Bitirme tezimin konumun belirlenmesi, planlanması ve tez haline getirilmesinde en büyük paya sahip, laboratuarda tüm koşullardan faydalanmamı sağlayan ve desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Yrd. Doç.Dr. Neslihan ÜSTÜNDAĞ OKUR'a,

Her sorumda kapılarını rahatlıkla çalabildiğim Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyeleri'ne,

5 yıl süresince aynı şeyleri yaşadığımız her biri farklı şehirlerden gelen değerli sınıf arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana herşeyin en iyisini öğreten, her daim destekleyen ve sonsuz seven canım AİLEM'e teşekkürler ediyorum.

Ecz. Ecem ASLAN

# İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAYI</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>x</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>2. GİRİŞ</b> .....	<b>4</b>
<b>3. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>6</b>
3.1. Göz .....	6
3.1.1. Gözün Yapısı .....	6
3.1.1.1. Retina .....	8
3.1.1.2. Nöral Yol.....	10
3.1.1.3. Fotoreseptörler .....	11
3.1.1.4. Göz Kasları.....	12
3.1.1.5. Kornea .....	12
3.1.1.5.1. Kornea Katmanları .....	13
3.1.1.5.2. Kornea Hastalıkları.....	14
3.1.1.5.3. Kornea Cerrahisi.....	15
3.1.2. Gözün Korunması .....	16
3.1.3. Görüntü Oluşturma Mekanizması.....	16
3.1.3.1. Renkli Görme .....	17
3.1.3.2. Renk Körlüğü .....	17
3.1.3.3. Karanlığa Uyum .....	18
3.1.3.4. Aydınlığa Uyum.....	19
3.1.3.5. Optiğin İlkeleri .....	20
3.1.3.6. Retinal Hayal.....	21
3.1.4. Görme Kusurları .....	22
3.1.4.1. Hipermetrop .....	22

3.1.4.2. Miyopi.....	23
3.1.4.3. Astigmatizm .....	24
3.1.4.4. Presyobi.....	25
3.1.5. Göz Hastalıkları .....	26
3.1.5.1. Şaşılık.....	26
3.1.5.2. Kuru Göz.....	28
3.1.5.3. Glokom.....	29
3.1.5.4. Keratoplasti .....	30
3.1.5.5. Katarakt .....	31
3.1.5.6. Ökuloplasti .....	32
3.1.5.7. Blefarit.....	32
3.1.5.8. Dakriyosistit .....	33
3.1.5.9. Retinitis Pigmentosa.....	34
3.1.5.10. Vitamin Eksikliklerinin Göze Etkisi .....	35
3.1.5.11. Fizyolojik Nistagmus .....	35
3.1.5.12. Görme Keskinliği .....	36
3.2. GÖZE UYGULANAN PREPARATLARLAR .....	37
3.2.1. Göz İlaçları .....	37
3.2.1.1. Oftalmik Çözeltiler.....	37
3.2.1.2. Oftalmik Süspansiyonlar .....	38
3.2.1.3. Oftalmik Merhemler.....	39
3.2.2. Gözden Absorpsiyon .....	40
3.2.2.1. Gözden Absorpsiyon yolları .....	40
3.2.2.2. Gözden Absorpsiyona Etki Eden Faktörler.....	41
3.2.2.2.1. Damlatma Hacmi.....	42
3.2.2.2.2. Damlatılan Çözeltilerin Drenajı ve Gözyaşı Devri .....	43
3.2.2.2.3. Protein Bağlanması.....	43
3.2.2.2.4. Etkin Maddeye Bağlı Faktörler .....	43
3.2.2.2.5. pH .....	44
3.2.2.2.6. Tonisite .....	44
3.2.2.2.7. Viskozite.....	45
3.2.3. Oküler Biyoyararlanımı Artırmak Üzere Formülasyon Yaklaşımları .....	46

3.2.4. Oftalmik Preparatlarda Kalite Kontroller .....	47
3.2.5. Göz Damlalarını Uygulama Tekniği .....	48
3.2.6. Oftalmik Merhemleri Uygulama Tekniği .....	49
3.2.7. Göz Preparatlarında Kullanılan Etkin Maddeler .....	50
3.2.8. Kullanılan Oftalmik Preparatlar .....	51
3.2.8.1. İzin Gerektirmeyenler .....	51
3.2.8.2. İzin Alınması Gerekenler .....	53
3.3. Nanopartiküllerin Oftalmik Preparatlarda Kullanımı.....	53
3.3.1. Nanopartikül .....	55
3.3.2. Nanopartikül Hazırlama Yöntemleri .....	57
3.3.2.1. Mikroemülsiyon Yöntemi .....	58
3.3.2.2. Emülsiyon Oluşturma / Çözücü Buharlaştırma Yöntemi.....	58
3.3.2.3. Emülsiyon oluşturma / Çözücü Difüzyon Yöntemi .....	59
3.3.2.4. Koaservasyon Yöntemi .....	59
3.3.2.5. Yüksek Hızda Karıştırma ve / veya Ultrasonikasyon Yöntemi .....	59
3.3.2.6. <i>In Situ</i> Polimerizasyon Yöntemi .....	60
3.3.3. Nanopartikül İçeren Taşıyıcı Sistemler .....	60
3.3.3.1. Mikroemülsiyonlar .....	60
3.3.3.2. <i>In Situ</i> Jeller.....	65
3.3.3.3. Temas Süresini Arttıran Jeller.....	66
3.3.3.4. Kolloidal Sistemler.....	68
3.3.3.5. Mikroküreler, Nanoküreler ve Nanokapsüller .....	68
3.3.3.6. Lipozomlar .....	70
3.3.3.7. Niozomlar.....	71
3.3.3.8. Mikrosferler.....	72
3.3.3.9. Oküler İnsert.....	73
3.3.3.10. Küçük Göz Tabletleri.....	82
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>85</b>
4.1. Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Gereçler .....	85
4.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	85
4.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler .....	85
4.2. Yöntem ve Deneyler.....	85

4.2.1. Sefaleksin için UV ile Miktar Tayini için Stardart Eğri Çizimi .....	85
4.2.2. Doğrusallık .....	86
4.2.3. Tekrarlanabilirlik .....	86
4.2.4. Geri Elde Edilebilirlik.....	86
4.2.5. Formülasyon Çalışmaları.....	87
4.2.5.1. <i>In- situ</i> jel formülasyon çalışmaları.....	87
4.2.5.1.1. Formülasyonda kullanılacak maddelerin seçimi .....	87
4.2.5.1.2. Formülasyon hesaplamaları.....	87
4.2.5.1.3. Formülasyon hazırlanması .....	87
4.2.5.1.4. Sefaleksin içeren <i>in- situ</i> jel hazırlanması.....	87
4.2.6. Formülasyonların fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesi .....	88
4.2.6.1. <i>In- situ</i> jellerin pH ölçümü .....	88
4.2.6.2. <i>In- situ</i> jellerin jelleşme sıcaklıklarının belirlenmesi.....	88
4.2.6.3. <i>In- situ</i> jellerin berraklığı .....	88
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>89</b>
5.1. Sefaleksin'in UV ile Miktar Tayininde Kalibrasyon Eğrisinin Çizimi .....	89
5.2. Doğrusallık Sonuçları.....	89
5.3. Tekrar Edilebilirlik Sonuçları.....	90
5.4. Geri Elde Edilebilirlik Sonuçları .....	91
5.5. <i>In- situ</i> jel formülasyonların fizikokimyasal özellikleri .....	92
<b>6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>93</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>94</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>106</b>



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Gözün Bölümleri (6) .....	6
Şekil 1.2. Gözün Yapısı (12).....	8
Şekil 1.3. Görünür Bölge (15).....	20
Şekil 1.4. Normal Göz (33).....	22
Şekil 1.5. Hipermetrop Göz Kusuru (33).....	23
Şekil 1.6. Miyop Göz Kusuru (33).....	24
Şekil 1.7. Astigmat Göz Kusuru (33).....	25
Şekil 1.8. Presbiyo Göz Kusuru (33) .....	26
Şekil 1.9. Şaşılık Göz Kusuru Çeşitleri (38).....	27
Şekil 2.1. Lokal Olarak Uygulanan İlaçların Oküler Absorbsiyonu (66) .....	41
Şekil 2.2. Lokal Olarak Uygulanan Göz Damlası Çözeltilerinin Biyoyararlanımını Etkileyen Faktörler (29) .....	42
Şekil 2.3. Oküler Biyoyararlanımı Artırmak İçin İzlenen Stratejiler (71) .....	47
Şekil 3.1. Sol-jel Prosesiyle Partikül Üretim Aşamalarının Şekilsel Gösterimi (86) .....	56
Şekil 3.2. Nanoteknoloji Başlıca Kullanım alanları (78).....	57
Şekil 3.3. Misel Yapısı (95). .....	61
Şekil 3.4. Nanoküreler (113).....	69
Şekil 3.5. Nano Boyutta Malzemelerin Ve Aygıtların Hastalık Teşhisi, Sensörler, Hedeflenen Bölgeye İlaçtaşınımı, Akıllı İlaçlar, Yeni Hücresel Tedavi Gibi Tıbbi Alanda Kullanımı (123) .....	73
Şekil 3.6. Ocusert Gösterimi (127) .....	74
Şekil 4. Sefaleksin'in kalibrasyon eğrisi .....	89

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Basiller ve konilerin özellikleri (15,19).....	12
Tablo 2. Bakanlıktan izin alınması gereken preparatlar (74).....	52
Tablo 3. Bakanlıktan izin alınması gereken preparatlar (74).....	53
Tablo 4. <i>In- situ</i> jel formülasyonlarının içeriği (100g) .....	87
Tablo 5. Tekrar edilebilirlik sonuçları .....	90
Tablo 6. Geri elde edilebilirlik sonuçları .....	91
Tablo 7. <i>In- situ</i> jel formülasyonlarının fizikokimyasal özellikleri .....	92

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Ca <sup>++</sup>	Kalsiyum İyonu
CAP	Kapsül
Cl <sup>-</sup>	Klor İyonu
cm <sup>2</sup>	Santimetrekare
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
HC03 <sup>-</sup>	Bikarbonat
HEMA	Hidroksietil Etakrilat
K <sup>+</sup>	Potasyum İyonu
LUV	Büyük Unilameller Veziküller Olarak
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
Mg <sup>++</sup>	Magnezyum İyonu
MLV	Lipid Tabakası İçerenler Multilameller Veziküller
m <sup>2</sup>	Metrekare
N <sup>+</sup>	Azot İyonu
O <sub>2</sub>	Oksijen molekülü
pH	Hidrojen gücü
PGA	Poliglikolik asit
PLA	Polilaktik asit
PLGA	poly(lactic-co-glycolic acid)
PMMA	<i>para</i> -Methoxy-N-methylamphetamin
RPE	Retina Pigment Epiteli
SUV	Küçük Unilameller Vezikül
S/Y	Yağ İçinde Su
UV	Morötesi ya da ultraviyole
Y/S	Su İçinde Yağ
µm	Mikrometre
µl	Mikrolitre

s-1	Hertz	
%	Yüzde	
°C	Derece Celsius (selsiyus)	
+	Artı	
®	Kayıtlı (Reçete)	
5 FU	5-Flurourasil	
µg		mikrogram

## 1. ÖZET

Çalışmada geleneksel oküler preparatların yetersiz biyoyararlanımının giderilmesi için oküler *in situ* jel sistemi geliştirilmiştir ve geliştirilen bu sistemin göze uygunluğu incelenmiştir.

Oftalmik ilaç çözeltisi göze uygulandıktan sonra gözyaşı sıvısı ile karışır ve ilacın göz dokuları ile temas süresi sürekli gözyaşı üretimi nedeniyle kısadır. Gözün kabul edeceği ilaç hacminin kısıtlı olması, göze uygulanan ilacın kısa sürede uzaklaşması sonucu geleneksel oküler preparatlar yetersiz biyoyararlanıma sahiptir. Bunun dışında merhem gibi oftalmik preparatın gözde bulanıklık yapması sonucu hasta uyunucu düşüktür.

Geleneksel oküler preparatların problemlerinin giderilmesi için yeni oküler hedeflendirme sistemleri geliştirilmiştir. Oküler *in situ* jel sistemleri göze uygulandıktan sonra ilacın gözde kalış süresini uzatır ve görmede bulanıklığa sebep olmaması nedeniyle yeni geliştirilen oküler sistemler arasında önemli bir yere sahiptir.

Oküler *in situ* jeller soğuk metod yöntemiyle hazırlanmıştır. In situ jellerin hazırlanmasında polimer olarak Poloxamer 407 ve Poloxamer 188 kullanılmıştır.

Oküler *in situ* jel formülasyonlarının göze uygunluğu için jelleşme sıcaklıkları, pH değerleri, berraklıkları değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Göz, Gözün anatomisi, Göz hastalıkları, Oküler hedeflendirme, *In situ* jel



## ABSTRACT

To overcome the inadequate bioavailability of conventional ocular preparations, an ocular in situ gel system was developed and the development of this system was investigated.

Ophthalmic drug solution applied to eye after it mixes with tear fluid and the contact time of the drug with the tissues of the eye constantly produce tears due to short. The eye will accept a limited volume of medication to be applied to the eye the ocular bioavailability of drug preparations in a short period of time insufficient to result away from the traditional. Apart from that, the patient compliance is unlikely to result in the eye ointment ophthalmic preparations such as blurring.

New ocular targeting systems have been developed for the elimination of traditional ocular preparations' problems. Ocular in situ gel systems are performed to the eye after they prolong the duration of stay in area and they have a significant place in the midst of newly developed ocular systems because it does not cause blurring in seeing.

Ocular in situ gels were prepared by cold method procedure. Poloxamer 407 and Poloxamer 188 was used as polymer in the preparation of in situ gels.

Ocular in situ gels formulations for suitability in the eyes of gelling temperatures, Ph values, clarity has been evaluated.

**Key Words :** Anatomy of the eye, Eye, Eye diseases, Ocular targeting, *In situ* gel

## 2. GİRİŞ

Bu çalışmada gözün anatomik yapısı, göz hastalıkları, göze ilaç hedeflendirilmesi ve göz için geliştirilen yenilikçi sistemler incelenmiştir.

Göze topikal uygulanan oftalmik preparatlar steril preparatlardır. Geleneksel göz preparatlarına göz damlaları (Ocula gutta), göz suları, göz banyoları, göz solüsyonları ve oküler merhemler örnek verilebilir.

Göz tedavisindeki en büyük problem hedeflenen bölgede uygun ilaç konsantrasyonunun sağlanamamasıdır. Göze hedeflendirmede topikal uygulamalardan geleneksel dozaj formları yetersiz biyoyararlanıma sahiptir. Oküler dozaj formlarından ilaçların absorpsiyonu oküler yüzeyi yabancı maddelerden koruyan ve normal işlevini yapmasını sağlayan koruyucu mekanizmalar ve pre-korneal bariyerler tarafından sınırlanır. Oküler hedeflendirmede topikal uygulama sonucu refleks olarak göz kapağının kapanması, gözün kabul edebileceği ilaç hacminin sınırlı olması, göze uygulanan ilacın kısa sürede gözden uzaklaşması, nazolacrimal kanala geçmesi ve bunun sonucu olarak istenmeyen sistemik etki, oftalmik preparatın gözde bulanıklık yapması gibi sebepler geleneksel oküler sistemlerin yetersiz olduğunu göstermektedir.

Topikal biyoyararlanımı artırmak için korneal ilaç absorpsiyonunu maksimum hale getirmek ve pre-korneal ilaç kaybını minimum hale getirmek, göz dokularına oftalmik ilaçların sürekli ve kontrollü ilaç dağıtımını sağlayan sistemlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Günümüzde geliştirilen nanopartiküler sistemlerle, etkin madde/maddelerin etkinliğinin artırılması, yan etki/toksisitenin azaltılması, stabilitenin sağlanması/artırılması, hasta uyuncunun artırılması konularında olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Nanopartikül içeren oküler ilaç taşıyıcı sistemlere mikroemülsiyonlar, *in situ* jeller, kolloidal sistemler, mikroküreler, nanoküreler ve nanokapsüller, lipozomlar ve insertler örnek olarak gösterilebilir.



*In situ* jelleşen sistemler sıcaklıkla, pH değişikliği, mono ve divalen katyonlarından etkilenecek şekilde faz değiştirir ve jelle dönüşürler. *In situ* jeller hazırlanırken kullanılan polimer türüne göre bu çevresel faktörlerden etkilenecek şekilde sıvı formdan daha viskoz bir forma dönüşür ve jelleşir. Bu sayede göze hedeflendirilen oküler *in situ* jeller viskoziteleri çok arttığı için gözyaşı ile gözden kolaylıkla uzaklaştırılmazlar, ilacın hedeflenen bölgede daha uzun süre kalmasını sağlarlar.

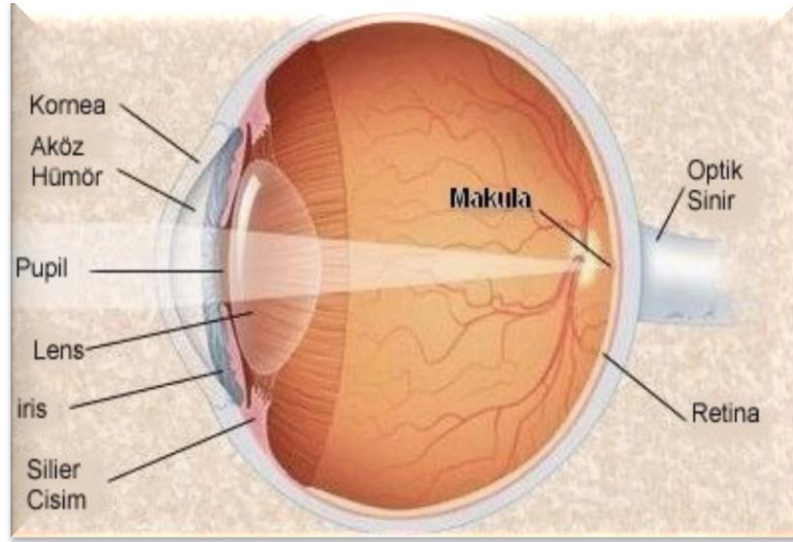
Çalışmanın deneysel aşamasında oküler *in situ* jellerle çalışılmış ve bu *in situ* jellere sefalesin etkin maddesi yüklenmiştir. Oküler *in situ* jellerin jelleşme sıcaklıkları, pH, berraklıkları incelenmiş göze hedeflendirme için uygunluğuna bakılmıştır.

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.1. Göz

##### 3.1.1. Gözün Yapısı

Göz, omurgasızların yüzeyindeki ışığa duyarlı ilkel noktacıklardan evrime uğramış karmaşık duyu organıdır. bulunan, iri bir büyüklüğünde, sağlayan bir (1). Her bir göz, bir reseptör tabakasına, ışığı bu reseptörlerin üzerine odaklayan bir mercek sistemi ve impulsları reseptörlerden beyine ileten bir sinir sistemine sahiptir (2). Gözün dıştaki koruyucu tabakası sklera, ışınların göze girdiği saydam korneayı oluşturmak için öne doğru modifiye olmuştur (1,2,3,4). Pupil iris merkezindeki açıklığı oluşturur (5). Limbus ise sklera ile iris arasındaki sınırı teşkil eder (4) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Gözün Bölümleri (6)

Skleranın iç tarafındaki koroid, kan damarı içeren pigmentli bir tabakadır. Bu tabaka önde tümsekleşerek, saydam Kornea tabakası olarak devam eder (2,3,4,5,6,7). ve lifli yapıda olan bu sert tabaka, gözü dış darbelere karşı koruyan kalın bir zardır.

Çok bir olan , iki yüzündeki boyalı örtüsüyle, tam bir karanlık oda haline getirir. Bunun ön bölümünde, kirpiksi cisim kasları ile kirpiksi bölge yer alır; kirpiksi bölgenin çok damarlı olan asıcı bağı gergin tutmak için kanla dolan küçük piramitler halindeki çıkıntılara, "kirpiksi uzantı" denir (2).

Kirpiksi bölgenin uzantısı olarak, ön bölümde damar tabaka değiştirerek ortası delik () bir oluşturur (). Rengi insandan insana değişen iris, gözbebeğini büyültüp küçültmeye yarayan kas liflerini kapsar (7,8).

Dikey olarak yerleştirilmiş bulunan kas lifleri kasılarak gözbebeğinin genişlemesini, halinde yerleştirilmiş kas lifleri ise, kasıldıklarında göz bebeğinin büzülmesini sağlar (8).

Böylece iris, değişen koşullara göre, gözün içine uygun miktarda ışığın girmesini ayarlayan bir diyafram gibi çalışır (8).

Gözün üçüncü ve çok ince tabakası olan , duyarlı bir tabakadır (3). Bunun arka bölümünde bulunan ortası çukur, beyazımsı küçük kabarcık (görme sinir diski), görme sinirinin girdiği yerdir ve "kör nokta" diye adlandırılır (4). Kör noktanın biraz ötesinde, sarı nokta yer alır; burası da dıştan gelen görüntülerin en iyi biçimlendiği görme bölgesidir. Gözün arka kutbuna giren görme siniri, damar tabakaya doğru birçok sinir teli halinde yayılır ve üç tabaka halinde dizili sona erer (5).

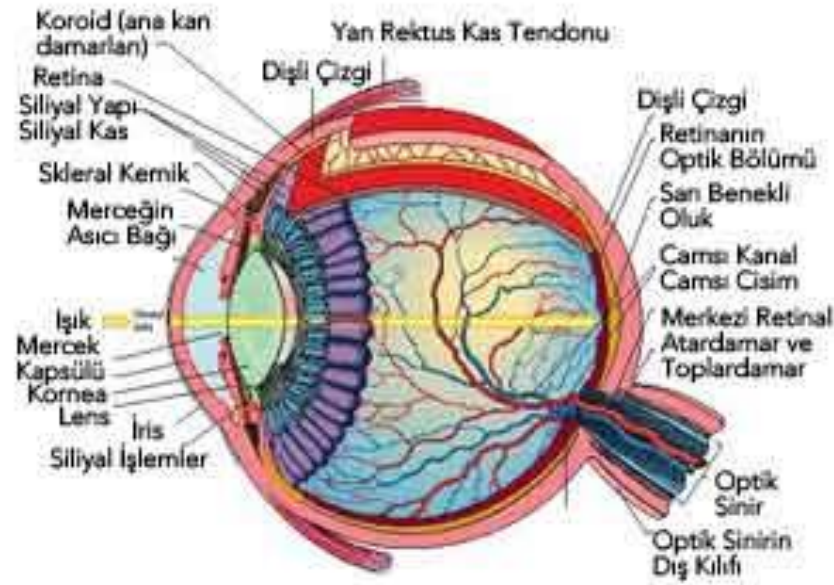
Birinci tabakadaki nöronların (çok kutuplu nöronlar) silindir eksenini, görme sinirinde sürer; ön uzantılarıysa, ikinci tabakanın iki kutuplu nöronlarıyla bağlantı kurar; ikinci tabakanın nöronları da, üçüncü tabakanın görme nöronlarının silindir eksenlerine bitişir. Bu tabakada, bir ucu ağ tabakanın bölümüne giren, koni ve çubuk biçimindeki nöronlar yer alır. Koni ve çubukların serbest uçları, damar tabakadan yana yöneliktir (7).

Koroidin arka üçte ikisinde uzanan retina, reseptör hücreleri içeren nöral dokudur (9). Berrak lens, dairesel lens ligamanı (zonül) tarafından yerinde tutulan saydam bir yapıdır. Zonül koroidin kalınlaşmış ön kısmı olan siliyer cisime tutunmuştur. Siliyer cisim, korneoskleral kavşağa yakın tutunan longitudinal ve sirküler kas lifleri içerir (3).

Lensin önündeki kısım, gözün renkli kısmı olan pigmentli ve opak irisdur (9). İris, pupili genişleten radyal ve daraltan sirküler kas lifleri içerir (4-10). Pupil

çapındaki değişimler retinaya ulaşan ışık miktarında 5 kattan fazla değişikliğe neden olabilir. Lens ve retina arasındaki boşluk, vitreus (humör vitröz) denilen berrak jelatinimsi madde ile doludur. Humör aköz diffüzyon ve aktif transportla siliyer cisimde üretilir ve gözün ön kamarasını doldurmak için pupilden akar (7).

Bu sıvı, normal olarak trabekül ağından, iris ve komea arasındaki kavşakta (ön kamara açısı) bulunan venöz kanal yani Schlemm kanalı'na geri emilir (7). Bu çıkışın tıkanması göz içi basıncında artışa ve glokoma neden olur. Olayın bir nedeni trabekülün azalmış geçirgenliği (geniş açılı glokom) iken bir diğer nedeni irisin açığı kapatacak şekilde ileri hareketidir (dar açılı glokom) (Şekil1.2) (11).



Şekil 1.2. Gözün Yapısı (12)

### 3.1.1.1. Retina

Retina ön tarafta hemen hemen siliyer cisimlere kadar yayılır; 10 tabakadan oluşmuştur ve görme reseptörleri olan basil ve koniler ile 4 tip nöron içerir (13).

Bu nöronlar bipolar hücreler, gangliyon hücreleri, horizontal hücreler ve amakrin hücrelerdir (13).

Koroide bitişik olan basil ve koniler bipolar hücrelerle, bunlar da gangliyon hücreleri ile sinaps yapar. Gangliyon hücre aksonları bir araya gelerek gözü optik sinir olarak terk eder. Horizontal hücreler, reseptör hücreleri dış pleksiform tabakadaki diğer reseptör hücrelere bağlar (13-14). Amakrin hücreler, iç pleksiform tabakadaki gangliyon hücrelerini birbirlerine bağlar ve bazen bipolar hücrelerle gangliyon hücrelerinin arasına sokulur. Bu hücrelerin aksonları yoktur ve çıkıntıları komşu nöral elemanlarla hem pre- hem de postsinaptik bağlantılar yapar (14).

Retinanın reseptör tabakası koroidin karşısında yer aldığından ışık ışınları koni ve basillere ulaşmak için gangliyon hücresi ve bipolar hücre tabakalarından geçmek zorundadır. Koroidin retinaya bitişik pigmentli tabakası, ışık ışınlarını, retinaya geri yansımalarını önlemek için absorbe eder (12).

Böyle bir yansıma görsel imajların bulanmasına yol açacaktır (12).

Retinanın nöral elemanları, Müller hücreleri denen glial hücreler tarafından birbirine bağlıdır. Bu hücrelerin çıkıntıları retinanın iç yüzeyinde bir iç sınır (limitan) zarı, reseptör tabakasında bir dış sınır zarı oluştururlar. Optik sinir göz küresinin arka kutbunun hafifçe üzeri ve 3 mm kadar medyalinde yer alan bir noktadan gözü terk ederken retina kan damarları bu noktadan göze girerler (11-14).

Bu bölge oftalmoskopta optik disk olarak görülür. Disk üzerinde hiçbir görme reseptörü bulunmadığından bu nokta kördür. Gözün arka kutbunda sarı pigmentli bir nokta olan makula lutea vardır (8).

Burası, konilerin yoğun şekilde bulunduğu, reseptörler üzerinde kan damarlarının olmadığı ve çok az sayıda hücre bulunan ince, basillerden yoksun retina bölümünü, yani fovea sentralisi işaret eder (5). Fovea insanlarda iyi gelişmiştir. Görme keskinliğinin en fazla olduğu nokta burasıdır. Bir cisme dikkatle bakıldığında gözler, bu cisimden gelen ışık ışınlarını fovea üzerine düşürecek şekilde hareket ederler. Retinanın vitröz yüzeyine yakın yüzeyel tabakalarındaki arterler, arterioller ve venler oftalmoskopta görülebilir (5).

Vücutta arteriollerin gözle kolayca görülebildiği tek yer burası olduğundan, oftalmoskopik muayene diabetes mellitus, hipertansiyon ve kan damarlarını etkileyen diğer hastalıkların tanı ve değerlendirilmesinde büyük önem taşır (15).

Retina damarları bipolar ve gangliyon hücrelerini sular, fakat reseptörler çoğu yerde koroiddeki kapiller pleksus tarafından beslenirler (9-15).

Retina ayrılmasının reseptör hücrelerini için bu derece zararlı olmasının nedeni budur (9).

### **3.1.1.2. Nöral Yol**

Gangliyon hücre aksonları, talamusun bir bölümü olan korpus genikulatum lateralde sonlanmak üzere optik sinir ve optik traktusda kaudal yönde ilerler (17).

Retinanın nazal yarımından gelen lifler optik kiazmada çaprazlaşarak karşı tarafa geçer. Korpus genikulatumda, bir retinanın nazal yarımı ile diğer retinanın temporal yarımından gelen lifler, aksonları genikulokalkarin traktusu oluşturan hücrelerle sinaps yapar (11-14).

Gangliyon hücre aksonlarının dalları, optik traktustan görme reflekslerine aracılık eden bağlantıları oluşturdukları kollikulus superior ve orta beyinin pretektal bölgesine geçerler (12).

Diğer aksonlar optik kiazmadan, endokrin değişiklikler ve aydınlık-karanlık döngüsüyle ilgili diğer sirkadiyen ritimleri senkronize eden bağlantıları oluşturdukları hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğine direkt olarak geçerler (16).

Görme uyarıları ile aktive edilen beyin alanları, maymunlarda radyoaktif 2-deoksiglükoz ile araştırılmıştır (16).

Aktivasyon sadece oksipital lobda değil, aynı zamanda inferior temporal korteks, posteroinferior parietalkorteks bölümleri ile frontal lobun bazı kısımlarında meydana gelir. Lateral genikülata cisme ek olarak aktive edilen subkortikal yapılar superior kollikulus, pulvinar, kaudat çekirdek, putamen, klastrum ve amigdaleyi kapsar (8,16).

### **3.1.1.3. Fotoreseptörler**

Her basil ve koni, bir dış segment ile bir nükleer bölge ve bir sinaptik alan içeren bir iç segmente bölünür (17).

Dış segmentler değişime uğramış silialar olup düzenli yassı kese grupları veya zardan yapılmış disklerden oluşmuştur (15-17).

Bu kese ve diskler ışıkla reaksiyona girerek görme yollarında aksiyon potansiyellerini başlatan fotosensitif bileşikler içerir. İç segmentler mitokondriden zengindir (18).

Segment basillerde ince ve uzun, konilerde konik bir yapıya sahiptir (18). İç segment, sitoplazma ve sitoplazmik organelleri içerir. Özellikle mitokondri miktarı fazladır ve fotoreseptör işlevi için enerji sağlamada önemlidirler (19).

Sinaptik gövde, koni yada basilin sonraki sinir hücreleri olan, horizontal ve bipolar hücreler ile bağlantı sağlayan bölümdür (15).

Bu hücrelere basil adı verilmesinin nedeni dış segmentin ince ve basile benzemesidir. Koniler yapılarının retinada bulunma yerine göre değişmesine karşın genellikle kalın iç segment ve konik bir dış segmente sahiptir (15). Konilerde keseler, hücre zarının katlanmasıyla dış segmentlerde oluşurken basillerde diskler hücre zarından ayırılırlar (19).

Basillerin dış segmentleri, segmentin iç yanında yeni disk oluşumu ile eski disklerin fagositozu ve dış uçta pigment epitel hücreleri tarafından sürekli yenilenir (19). Konilerin yenilenmesi ise daha diffüz bir süreç olup dış segmentin birçok noktasında görülür. Basiller ışığa son derece duyarlı olup gece görmesi( skotopik görme ) reseptörleridir (15).

Skotopik görme aygıtı nesnelere ayrıntılarını çözümlenmeyi ve bunların rengini saptamayı başaramaz (15).

Konilerin çok daha yüksek bir eşığe sahip olmalarına karşın koni sistemi çok daha büyük bir keskinliğe sahiptir ve parlak ışıkta görme ( fotopik görme ) ile renk görmeden sorumlu olan sistemdir (15-19).

Yani gözden merkezi sinir sistemine basillerden gelen girdiler ile konilerden gelen girdiler şeklinde iki tür girdi sağlanmaktadır. Herbiri farklı aydınlık düzeylerinde azami iş gören bu iki tür girdinin varlığına duplisite kuramı denir (19).

<u>Basiller</u>	<u>Koniler</u>
Işığa duyarlılığı yüksektir	Işığa duyarlılığı düşüktür
Gece görüşü için özelleşmiştir	Gündüz görüşü için özelleşmiştir
Fotopigment miktarı düşüktür	Fotopigment miktarı yüksektir
Amplifikasyon özelliği yüksektir	Amplifikasyon özelliği düşüktür
Gün ışığında satüre olur	Sadece yoğun ışıkta satüre olur
Noktasal ışığa daha duyarlıdır	Eksensel ışıklara daha duyarlıdır
Yavaş yanıt	Hızlı yanıt
Uzun bütünleştirme zamanı	Kısa bütünleştirme zamanı
Ardışık ateşlenmeler hızlı	Ardışık ateşlenmeler yavaş

**Tablo 1.** Basiller ve konilerin özellikleri (15,19)

#### 3.1.1.4. Göz Kasları

Göz orbitadaki 6 göz kası tarafından hareket ettirilir Bunlar; okülomotor, troklear ve abduzens sinirleri tarafından innerve edilirler (3,10).

#### 3.1.1.5. Kornea

Kornea, en ön kısmında yer alan, ışığı odaklamak ve gözü dış etkenlerden korumak için özelleşmiş saydam ve eğimli doku (1,7).

Korneanın ön yüzeyi gözün temel bileşenidir (diğer kırıcı bileşen ise ). Kornea ve lens, dış ortamdan gelen ışığın etkin bir şekilde odaklanmasını sağlar (9). Korneanın gücü değişken değildir, buna karşın lensin kırıcılık gücü değişkendir. kornea, evrimsel olarak lens ve/veya içeren gözlerde bulunur (9). ise gözün dış yüzeyinin 1/6'sını oluşturan oval bir yapıdır. Dışarıdan ölçüldüğünde yatay çapı yaklaşık 12.6 mm, dikey çapı ise yaklaşık 11.7 mm'dir. Orta kısımdaki kalınlığı 0.5 mm, kenar kısımlarında ise 1.2 mm'dir (9,20).



Kornea, ışığın net bir şekilde kırınımı için saydam olmak zorundadır. Bu nedenle yapısında kan içermez. Korneanın ve beslenmesini dışta gözyaşı salgısı iç kısımda ise sağlar (20).

Kornea, yapısında birçok lifi içerdiğinden dış etkenlere karşı çok hassastır. Sinir lifleri, göz kırpma refleksi ve destekleyici özellikleri ile korneanın sağlığını korur ve devamını sağlar. Kornea, olarak , ve gibi kökenli olduğundan sürekli olarak yenilenir (20,21).

### **3.1.1.5.1. Kornea Katmanları**

- 1.: Bu katman korneanın en dış tabakasıdır, beş kat hücreden oluşur, en altta yer alan hücreler ve korneayı çevreleyen hücreler çoğalır ve yukarı katlara doğru ilerleyerek yaşlı hücrelerin yerini alırlar, böylece kornea epitelı yaklaşık iki haftada bir yenilenir (22).
- 2.: Aslında gerçek anlamda bir zar () değildir, liflerinin düzensiz olarak sıkışması sonucu meydana gelir. Epitel hücreleri Bowman zarına sıkıca yapışmıştır, korneaya yapısal destek sağlar (22).
- 3.: Kornea kalınlığını oluşturan saydam bir yapıdır, düzenli bir şekilde sıralanmış liflerinin oluşturduğu 100 kadar tabakadan oluşur, içeriğinde keratosit denilen hücreler seyrek olarak yer alır. Bu tabaka hasar gördüğünde iyileşme genellikle saydamlık kaybına ve/veya kornea eğimi değişikliklerine yol açarak görmeyi olumsuz olarak etkiler (22).
- 4.: Kornea hücrelerinin salgıladığı bir bazal zardır. Hasarlanması veya hastalıkları sonrasında kornea endoteli zarar görerek korneada gelişir (22).
- 5.: Korneanın en içteki tabakasıdır, altıgen şeklinde, tek katman olarak sıralanmış hücrelerden oluşur. Hücreler birbirlerine sıkı bağlantılar ile yapışmıştır, yarı geçirgen bir zar işlevi görür. Hücrelerin yanal yüzlerinde yer alan pompa enzimleri sayesinde kornea stroması su içeriği sabit tutulur. ismi aslında bu hücreler için yanlış olarak kullanılmaktadır. Bu hücreler veya sıvısı ile değil ile temastadır ve embriyolojik köken olarak da damar endotelinden farklı kökenlidir (22, 23).

### **3.1.1.5.2. Kornea Hastalıkları**

Korneada tüm canlı dokular gibi hastalık yapan nedenlerin tümünden etkilenebilir. Bu hastalıklar, veya olabilir. Korneanın şekli, saydamlığı ve doğumsal bazı hastalıklar sonrası bozulabilir, örneğin kornea doğumsal olarak olması gerekenden daha küçük olabilir, bu duruma mikrokornea adı verilir (24).

Korneanın edinsel hastalıklarının önemli bir bölümü değişik tarafından edilmesi sonrası gelişir, kornea , , , veya tarafından oluşturulabilir, kornea enfeksiyonlarına adı verilir (25). Kornea hastalıklardan etkilenebilir, bu otoimmün hastalıkların bir kısmı yalnızca kornea ve çevre dokularını özel olarak etkilerken, bazı sistemik otoimmün hastalıklar da korneayı tutabilir, örneğin, otoimmün bir hastalık olan , yaparak kornea sağlığını tehdit edebilir (24).

Değişik bazı sistemik hastalıklar veya sistemik enfeksiyonlar da korneayı etkileyebilir, söz gelimi sistemik bir hastalık olan bazal membran kalınlaşması veya sinir hasarı yaparak iyileşmeyen epitel açılmalarına neden olabilir (24).

Kornea hastalıklardan da etkilenebilir, örneğin, bir çeşit olan vernal konjonktivit korneada hasar yaratabilir. Korneaya özgü bazı hastalıklar da vardır, bunların bir çoğu ailesel geçiş gösterir, korneada incelme ve buna bağlı ileri ve görme bozukluğu ile kendini gösteren distrofik bir hastalıktır (25,26). Korneada yaşlanmaya ve ( ) ışın hasarına bağlı bazı hastalıklar da görülebilir (26).

Kornea gözün en dış kısmında yer aldığı için sıklıkla uğrayabilir, bu travmalar , veya olabilir, tüm dokuları etkilediği gibi korneayı da etkileyebilir (26). Kornea travmaları sonrası göz küresinin bütünlüğü bozulabilir, bu acil olarak tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Gözün veya kimyasal maddeler ile teması sonrası yapılacak en önemli şey gözün ve çevre dokularının derhal suyla bolca yıkanması ve gerekli donanımına sahip bir tıp merkezine başvurulmasıdır, gözün bazı durumlarda litrelerce suyla yıkanması gerekebilir, göz kapakları çevrilerek arada kalmış kimyasal madde artıkları mutlaka temizlenmelidir (26,23).

### 3.1.1.5.3. Kornea Cerrahisi

Kornea cerrahisi, korneanın bütünlüğünü, saydamlığını veya optik özelliklerini değiştirmek amacı ile yapılır. 19. yüzyıl sonu ve 20. yüzyıl başlarında, cam gibi veya insanlardan ve hayvanlardan alınan dokular gibi birçok değişik maddeyle denense bile başarılı olamamıştır (1,7). Ancak artık kornea nakli diğer bir deyişle, 20. yüzyıl son çeyreğindeki cerrahi teknik ve malzeme ile tedavinin gelişimi sonrası başarı şansı yüksek bir cerrahisidir (7).

, veya gibi kırıcılık kusurlarının düzeltilmesi için günümüzde yaygın olarak kornea cerrahisi yapılmaktadır (7,9). Özel mikrometrik bıçaklarla, kornea kesileri yapılarak, kornea eğiminin değiştirildiği cerrahi olarak adlandırılır, bu cerrahi teknik eskiden olduğu kadar yaygın değildir. Excimer lazerlerle yapılan cerrahi ise temel olarak (photorefractive keratectomy, ) ve *in situ* keratomileusis (Laser Assisted *In Situ* Keratomileusis, ) olmak üzere ikiye ayrılır (7).

### 3.1.2. Gözün Korunması

Göz, orbitanın kemik duvarları tarafından yaralanmaya karşı çok iyi korunmuştur (1-3). Kornea her orbitanın üst kısmındaki gözyaşı bezlerinden salgılanıp gözün yüzeyinden geçerek gözyaşı kanalı yoluyla buruna boşalan gözyaşı ile ıslatılır ve temiz tutulur (3). Göz kırpm korneanın ıslak tutulmasına yardım eder (3).

### 3.1.3. Görüntü Oluşturma Mekanizması

Retinada görsel bilgi işlenmesi bir anlamda 3 resmin oluşturulmasını kapsar Işığın fotoreseptörlerdeki etkisiyle oluşan birinci resim bipolar hücrelerde ikinci resme dönüşür ve bu da daha sonra gangliyon hücresinde üçüncü resme çevrilir (17,9).

Sinyal, ikinci resmin oluşumunda horizontal hücreler, üçüncünün oluşumunda amakrin hücreler tarafından değiştirilir. Lateral genikülat cisimlerde

impuls kalıbında pek az değişiklik yapıldığından oksipital kortekse ulaşan resim üçüncü resimdir (8,9).

Bipolar ve gangliyon hücrelerinin bir özeliği (lateral genikülat hücreler ve görme korteksinin 4. tabakasındaki hücrelerde olduğu gibi) bunların küçük ve dairesel uyarılara en iyi yanıtı vermeleri ve görme alanları içinde yer alan, bir merkez çevresine yerleşmiş bir ışık halkasının (çevre aydınlatması) merkezdeki ışığa olan yanıtı inhibe etmesidir (4,19). Bu merkez inhibitör bir çevreye sahip eksitatör (bir " açık merkez " hücresi) veya eksitatör bir çevreye sahip inhibitör (bir " kapalı merkez " hücresi) olabilir. Merkez yanıtının çevre tarafından inhibisyonu olasılıkla horizontal hücreler aracılığı ile bir fotoreseptörden diğerine iletilen inhibitör feedbacke bağlıdır (19).

Böylece halkanın eklenmesiyle komşu foto reseptörlerin aktive edilmesi horizontal hücre hiperpolarizasyonunu tetikler ve bu da daha sonra merkezi olarak aktive edilmiş fotoreseptörlerin yanıtını inhibe eder (8). Merkezi aydınlanmaya olan yanıtın çevre aydınlatmasındaki bir artış tarafından inhibe edilmesi, lateral veya afferent inhibisyona bir örnek oluşturur; bu tür inhibisyonda belli bir nöral birimin aktivasyonuna, komşu birimlerin aktivitelerinin inhibisyonu eşlik eder (9).

Bu olay memeli duyu sisteminde genel bir fenomen olup uyarının sınırlarının keskinleştirilmesine ve ayırımın niteliğinin artırılmasına yardım eder (9).

### **3.1.3.1. Renkli Görme**

Rengin Nitelikleri Rengin ton, yoğunluk ve doğunluk (beyaz renkle seyreltmeden serbestlik derecesi) gibi üç bileşeni bulunur. Herhangi bir renk için kendisiyle uygun şekilde karıştırıldığı zaman beyaz duyumu veren bir tamamlayıcı (komplementer) renk vardır (27).

Siyah, ışık yokluğu tarafından oluşturulan bir duyu olup muhtemelen pozitif bir duygudur zira kör bir göz "siyah" yerine "hiç bir şey görür". Ard arda veya eş zamanlı kontrast uygulanması, renk yokken renk duygusu uyandıran optik oyunlar, negatif ve pozitif ard-hayaller ve renk görmenin çeşitli

psikolojik yönleri gibi çeşitli süreçler de söz konusu olup bu konuların ayrıntılı tartışılması bu kitabın amacı dışında kalmaktadır (27,28).

### 3.1.3.2. Renk Körlüğü

Renk körlüğünü saptamak için çok sayıda test bulunmaktadır (29).

En sık kullanılan rutin testler ip-eşleme testi ve İshihara kartlarıdır (29).

İlk testte kişiye çeşitli renklerde iplerden oluşan bir yumak verilir ve bu yumaktaki ipleri eşlemesi istenir (29,30).

İshihara kartları ile buna benzeyen çok renkli kartlara renkli beneklerden yapılmış şekiller basılı olup zeminine benzer büyüklükte renkli beneklerden oluşur (29). Şekillerde kullanılan renkler renk körü bir kişiye zeminle aynı görülecek şekilde seçilmiştir (29).

Renk körü olan bazı bireyler bazı renkler arasında ayırım yapamazken diğer bireylerde sadece bir renk zayıflığı bulunur (29,30).

Renk görmenin anormal olması beyaz ırkın erkeklerinde %8, kadınlarında %0.4 kadar bir oranda görülür. Tritanomali ve trianopi ender olup cinsiyet ayrımı göstermez. Bununla beraber renk körü erkeklerin yaklaşık %2'si protanopi veya döteranopili dikromatlar, yaklaşık %6'sı kırmızıya duyarlı veya yeşile duyarlı pigmentin spektral duyarlığında kayma bulunan anormal trikromatlardır (30).

Bu anormallikler resesif ve X'e bağlı karakterler olarak katılır. Erkekte germ hücresi dışındaki bütün hücreler 44 somatik kromozoma ek olarak bir X ve bir Y kromozom taşıdığı için X kromozomunda anormal genin bulunması halinde bu erkeklerde renk körlüğü bulunacaktır. Öte yandan normal kadın hücrelerinde her biri bir atadan gelmiş XX kromozomu bulunması ve bu anormalliklerin resesif olmasından ötürü kadınlarda bir kusurun görülebilmesi için her iki X kromozomunda anormal gen bulunması gerekir (30).

Bununla beraber X'e bağlı renk körlüğü bulunan bir erkeğin kız çocukları renk körlüğü taşıyıcısı olup bu kusuru kendi erkek çocuklarının yarısına geçirecektir.

Dolayısıyla X'e bağlı renk körlüğü kuşaktan kuşağa geçer ve her ikinci kuşak erkeklerinde görülür (29,30).

### 3.1.3.3. Karanlığa Uyum

Parlak ışıkla aydınlatılmış bir ortamda uzun süre kalan bir kişi loş ışıkla aydınlatılmış bir ortama girerse retinalar, kişinin "karanlığa alışmasına" paralel olarak giderek yavaşça ışığa daha duyarlı hal alır. Görme eşiğindeki bu düşmeye karanlığa uyumadı verilir. Karanlığa uyum azami 20 dakikada elde edilirse de daha uzun süre beklemeyle eşikte biraz daha alçalma görülür (27).

Öte yandan loş bir ortamda oturan bir kişi aniden parlak ışıkla aydınlatılmış bir ortama geçerse, gözler artmış olan aydınlığa uyum ağlayıp görme eşiği yükselineceye kadar bu ışık çok şiddetli ve hatta rahatsızlık verici olarak algılanır (27,31).

Yaklaşık 5 dakika gerektiren bu olaya aydınlığa uyum denmesine karşın olay aslında sadece karanlığa uyumun ortadan kalkmasından ibarettir (27).

Karanlığa uyum yanıtının gerçekte iki yapıtaşı vardır (31).

Görme eşiğindeki hızlı fakat küçük çapta olan ilk düşüşün konilerin karanlığa uyumuna bağlı olduğu bilinmektedir, zira retinanın sadece fovea yani hiç basil içermeyen bölümü kullanıldığında bu eşikte daha fazla düşüş olmamaktadır (31).

Retinanın periferik kısımlarında ise, basillerin karanlığa uyum kazanmasının sonucu olarak eşikte ek bir düşme görülür. Gözün görme eşiği aydınlığa uyum ile karanlığa tam uyum arasında çok büyük bir toplam değişiklik gösterir (27).

Radyologlar, pilotlar ve loş ışıpta azami görsel duyarlıığa gereksinim duyan diğer kişiler aydınlık bir ortamda bulunmaları sırasında kırmızı gözlük takarlarsa; karanlığa uyum için karanlıkta 20 dakika bekleme gereğinden kurtulabilirler (27).

Spektrumun kırmızı ucundaki ışınların dalga boyları konilerin yeterince fonksiyon görmelerine izin verirken basilleri çok düşük düzeyde uyarır.

Böylece kırmızı gözlük kullanan bir kişi parlak ışıpta rahatça görebilirken basillerinin karanlığa uyum hali de sürdürülmüş olur (27).

Karanlığa uyum için gereken zaman, kısmen rodopsin depolarının doldurulması için gereken süre tarafından belirlenir (27).

Parlak ışıkta pigmentin çoğu sürekli olarak parçalanır ve basil fonksiyonunun uygun düzeyde olması için gereken miktarın birikimi için loş ışıkta bir süre beklemek gerekir. Öte yandan karanlığa uyum konilerde de görülmekte olup olaya kuşkusuz diğer başka etmenler de karışmaktadır (27,31).

#### **3.1.3.4. Aydınlığa Uyum**

Bir kişi uzun süre parlak ışıkta durduysa, basil ve konilerdeki fotokimyasal maddeler retinal ve opsinlere geri dönüşmüş olacaktır.

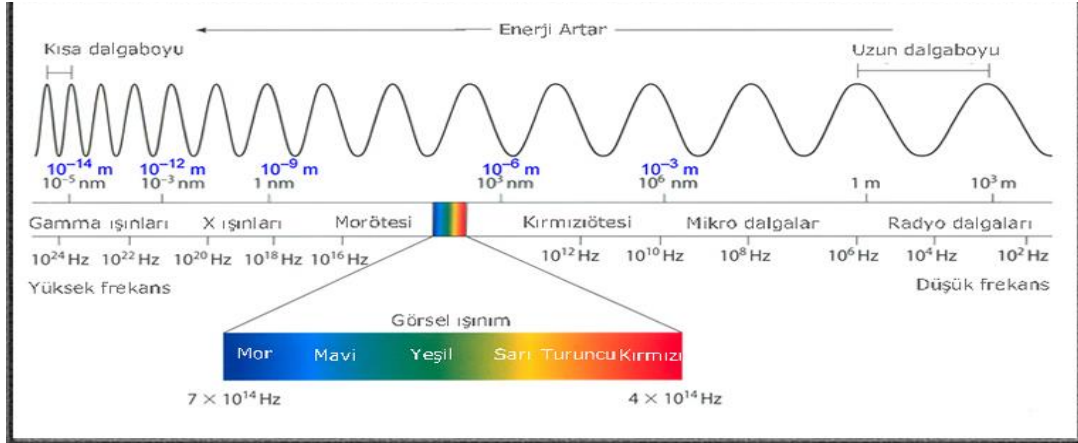
Retinalin çoğu da A vitaminine dönüşecektir. Buna bağlı gözün ışığa duyarlılığı azalır. Buna aydınlığa uyum denir (27,31).

##### Aydınlık ve karanlığın uyumun diğer yolları

1) Pupilla büyüklüğündeki değişme → Bu sayede 30 kat uyum sağlanır.

2) Retinanın kendisindeki görme zincirinin ardışık aşamalarındaki nöronları ve beyni ilgilendiren sinirsel uyumdur. Işık şiddeti ilk arttığında retinal hücrelerde iletilen uyarı şiddeti önce artar. Sonra sinir devresindeki iletimin değişik aşamalarında bu uyarı azalır. Göz ışığa duyarlılığını 500 bin- 1 milyon kat değiştirebilir.

3) Görüntülerin retina tarafından kaydedilebilmesi, görüntüdeki hem karanlık, hem de aydınlık noktaların saptanması gerektiğinden, retinanın duyarlılığının her zaman ayarlanması ve böylelikle reseptörlerin daha aydınlık alanlara yanıt vermesi, daha karanlık alanlara yanıt vermemesi gerekir (27,31) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Görünür Bölge (15).

### 3.1.3.5. Optiğin İlkeleri

Işık ışınları çarptıkları yüzeye dik olarak gelme durumu hariç bir ortamdan farklı yoğunlukta bir diğer ortama geçerken kırılırlar. Bikonveks merceğe çarpan paralel ışınlar, lensin arkasındaki bir noktada toplanacak şekilde kırılır (ana odak) (9).

Ana odak mercek yayının ortasından geçen bir doğru olan ana eksen üzerindedir. Mercek ve ana odak arasındaki mesafe ana odak mesafesidir. Pratik amaçlarla bir merceğe 20 feet (6 m) den daha uzak bir nesneden gelen ışınların paralel oldukları kabul edilir (9,32). 20 ft'den daha yakın nesnelere gelen ışınlar ayrılmakta olduğundan ana eksen üzerinde, ana odaktan daha uzak bir odak oluşturur (15).

Bikonkav mercekler ışınların ayrışmasına (diverjans) neden olurlar. Bir lensin eğriliği ne kadar fazla ise kırma gücü o kadar daha büyüktür (15).

Bir merceğin kırma gücü klasik olarak diyoptri ile ölçülür ve diyoptri sayısı metre cinsinden ana odak uzaklığının resiprokudur (9). Örneğin ana odak uzaklığı 0.25 m olan bir mercek, 1/0.25 veya 4 diyoptri kırma gücüne sahiptir. (İnsan gözü dinlenme sırasında yaklaşık 66.7 diyoptrilik kırma gücüne sahiptir) (9,32).

### 3.1.3.6. Retinal Hayal



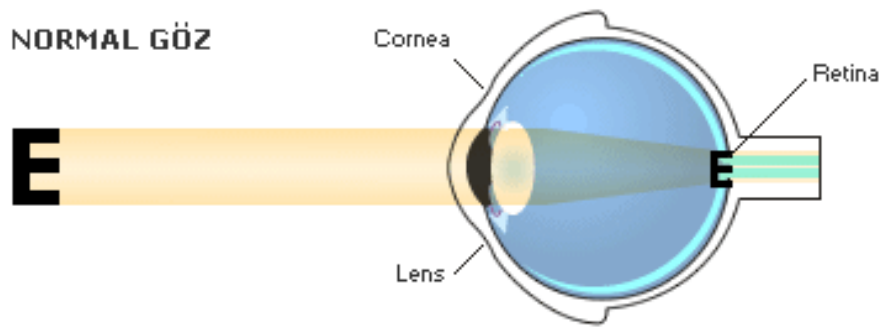
Işık ışınları aslında gözde korneanın ön yüzü ile lensin ön ve arka yüzeylerinde kırılırsa da kırılmanın tamamı sanki kornea ön yüzünde oluyor gibi yapılacak bir çizim kırılma işleminin önemli bir hata yapmadan şematik olarak gösterilmesine izin verir. Nodal nokta (optik merkezi) retinadan 15 mm uzakta, lensin orta ve arka 1/3 parçalarının kavşak yerinde yer alır (5).

Bir nesnenin gelip bu noktadan geçen ışınlar kırılmaya uğramazlarken nesnenin diğer bütün noktalarından pupillaya giren diğer ışınlar kırılmaya uğrar ve retinada odaklanır (5). Nesnenin boyu ve gözlemciden uzaklığı biliniyorsa, retinadaki hayalin boyu hesaplanabilir. Burada retinadaki görüntünün ters olduğuna dikkat edilmelidir (14,15).

Retina reseptörlerinin yaptığı bağlantılar doğumdan itibaren retinadaki herhangi bir ters görüntüyü düz olarak görür ve uyarılan retina alanının karşı tarafındaki görme alanına düz olarak yansır (14,15).

Bu algılamaya bebeklerde mevcut olup kalıtsaldır. Retinadaki görüntü özel merceklerle doğrultulursa bakılan nesne sanki ters duruyormuş gibi algılanır (Şekil 1.4)(5).

### 3.1.4. Görme Kusurları



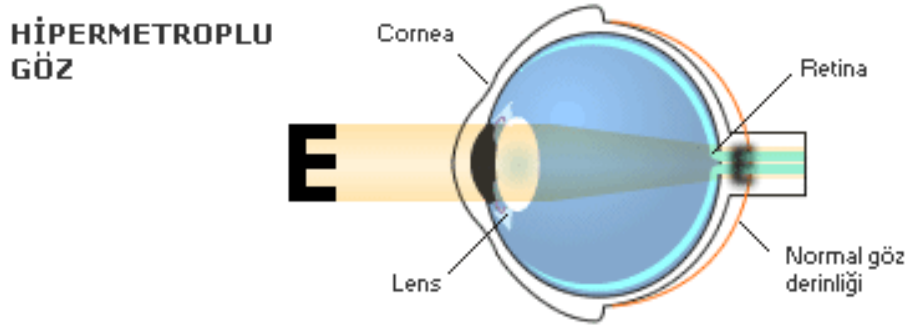
Şekil 1.4. Normal Göz (33)

En sık görülen görme kusurları;

### 3.1.4.1. Hipermetrop

Bazı bireylerde göz küresi normalden kısa olup paralel ışınlar retina arkasında odaklanır. Bu anormalliğe hipermetropi (hiperopi) veya uzak görme denir (26). Akomodasyonun uzaktaki nesnelere bakarken dahi sürekli olması bu kusuru bir ölçüde giderebilir fakat bu uzun süreli kas etkinliği yorucu olup baş ağrısı ve bulanık görmeye yol açabilir (33,34).

Uyumla ilgili olarak görme eksenlerinin uzun süreli kavuşumu sonuçta şaşılığa (strabismus) yol açabilir (33) (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Hipermetrop Göz Kusuru (33)

Hipermetrop gözde ise merceğin aynı noktayı odaklayabilmek için eğriliğini artırması gerekir. Merceğin eğriliğini kirpiksiz kasın kasılması düzenler. Halka biçimindeki bu kas iris kökü ile mercek arasında bulunur (34).

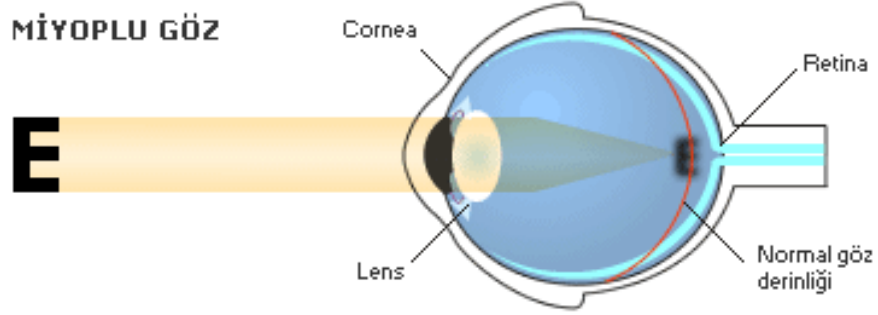
Hipermetroplukta göz küresinin ön-arka çapı normalden kısadır. Bu nedenle mercede kırılan ışınlar ağ tabakanın üstü yerine arkasındaki bir noktada birleşirler. Işınların ağ tabaka üzerine düşmesi için mercek eğriliğinin artması gerekir (33). Ancak mercek, belirli bir sınırın ötesinde eğriliğini arttıramadığı için, hipermetrop göz yakın nesnelere odaklayamaz. Bu nedenle hipermetroplar gazeteyi uzakta tutarak okurlar. Ayrıca gözküresinin ön-arka çapı kısa olduğundan, mercek uzak nesnelere odaklamak için eğriliğini artırır (33).

Sonuçta kirpiksi kas hiçbir zaman tam gevşeyemediğinden göz baş ağrısına neden olur. Hipermetropluk çocukta içe dönük şaşılığa yol açabilir. Gecikmeden müdahale edilirse, uygun camların kullanılmasıyla bu şaşılık düzeltilebilir (33).

### 3.1.4.2. Miyopi

Miyopi'de ( yakın görme ) gözün ön-arka çapı normalden daha uzundur. Öte yandan deney hayvanlarında gelişim sırasında kırılmada değişiklik yaparak miyopi meydana getirilebilir (32).

Miyopluk kalıtsal ama çekinik bir göz bozukluğudur. Bu nedenle miyop anne babaların çocuklarında her zaman ortaya çıkmayabilir. Ancak ana babanın her ikisi de miyopsa doğal olarak çocuklarının da miyop olma olasılığı yüksektir (35) (Şekil 1.6).



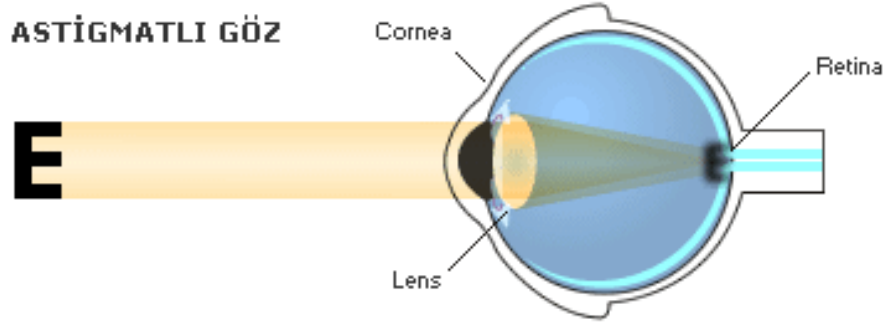
Şekil 1.6. Miyop Göz Kusuru (33)

Miyopluk belirtileri genellikle altı yaşına doğru kendisini gösterir. Miyop çocuklar uzağı görmeyi gerekli olduğu oyunlardan kaçınırlar ve arkadaşlarından ayrı durmayı tercih ederler. Altı yaşına doğru başlayan miyopluk, büyüme dönemi ilerlemeyi sürdürür ve vücut gelişimiyle birlikte durur (33).

Göz küresinin çapı normalden daha uzundur. Bu miyopluk türü gözlükle düzeltilir ve genellikle başka bir soruna yol açmaz (36). Bundan farklı olarak patolojik miyoplukta ise görme kusuru ilerler. Ayrıca ağ tabakada bazı bozukluklar ortaya çıkabilir. Dikkatli ve düzenli muayenelerle hastalığın gidişi izlenerek kesin tanı konur ve uygun tedavi sağlanır (33,36).

### 3.1.4.3. Astigmatizm

Astigmatizma, kornea eğriliğinin üniform olmadığı sık rastlanan bir durumdur. Bir meridyendeki eğrilik diğerlerinden farklı olduğu zaman, o meridyende kırılan ışınlar farklı bir odağa gideceğinden retinadaki görüntünün o kısmı bulanır. Lensin normal hattın dışına itilmesi lens eğriliğinin üniform olmaması halinde benzer bir kusur gelişebilir de bu durumlar enderdir (29,33) (Şekil 1.7).



**Şekil 1.7.** Astigmat Göz Kusuru (33)

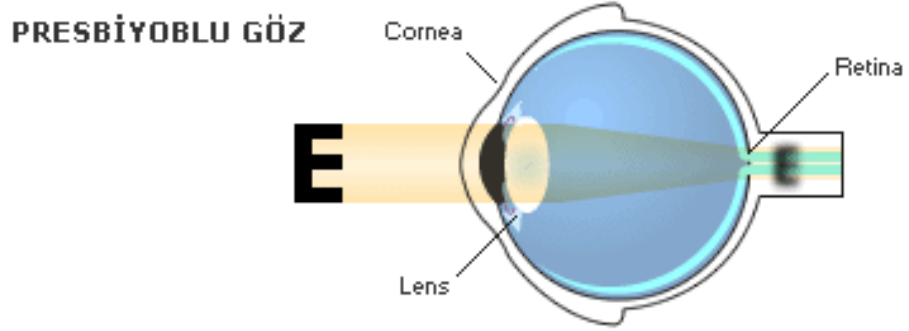
Olguların en azından % 90'ında astigmatlığın düzeltilmesi kolay değildir. Saydam tabaka eğriliğinde ağır bir bozukluk yoksa kişi kırılma kusurunu farkında olmayabilir (34,35). Çünkü refleks olarak görüntüyü iki dikey düzlemden birinin üstünde uyum yaparak birleştirir. Bu nedenle astigmatlıkta genellikle iki odak uzaklığı arasında uyum sağlamak için sürekli değişen odaklamaya bağlı yakınmalar ortaya çıkar (35).

Hasta bu yorgunluk sebebiyle baş ağrısı, göz kürelerinde ağrı, gözlerde ağırlık hissi ve yanmadan yakınır. Göz akları kızarmıştır. Bu yakınmalar film izlerken artar. Gözleri sağlıklı kişide saydam tabaka bir küre dilimi biçimindedir ve eğriliği her yöne doğru aynıdır. Bu sayede ışınlar bütün doğrultularda aynı oranda kırılarak odak noktasına yönelir. Saydam tabakanın eğriliği bütün yönlere eşit biçimde dağılmıyorsa ve özellikle birbirini dik açıyla kesen doğrultular arasında eğrilik farkı varsa ışınlar merceği geçerken farklı oranlarda kırılırlar (35).

Astigmatlıkta haç biçimindeki bir nesneye bakarken haçın yatay ve dikey çizgileri eşit odaklanamayacaktır. Çünkü bu çizgilerin ışınları farklı eğrilikteki mercek alanlarından geçecektir (34,35).

#### 3.1.4.4. Presyobi

Göz merceğinin esnekliği yaşla birlikte değişir. Çocuklukta çok esnek olan mercek yıllar geçtikçe bu özelliğini yitirir ve 70 yaşına doğru neredeyse hiç esnekliği kalmaz (33) (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Presbiyo Göz Kusuru (33)

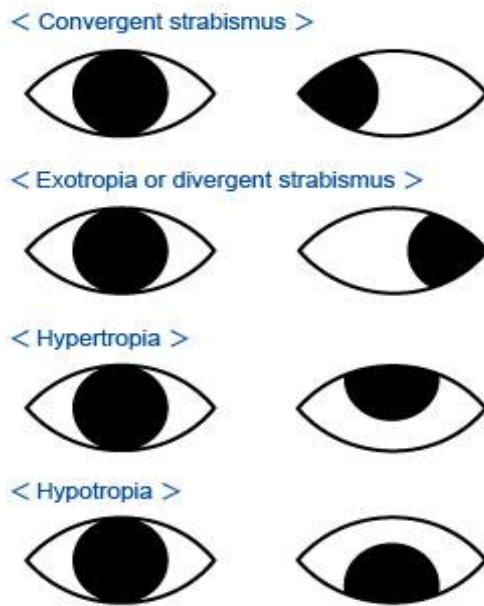
Mercek sertleştikçe değişik uzaklıklar üzerinde odaklanma güçleşir. Mercek en düşük eğrilik konumunda sertleşme eğiliminde olduğundan yaş ilerledikçe göz giderek daha uzaktaki nesnelere odaklayabilir (29,33). Bu nedenle sağlıklı gözde net görülen en yakın nokta 20 yaşlarında 17 cm, 40 yaşından sonra ise yaklaşık 40 cm'dir. Yaşlılığa bağlı görme kusuru başlangıçta pek fark edilmez (33). Yapay ışıkta küçük harfleri odaklamada güçlük çekilir. Bir süre sonra gazete gözden uzaklaştırıldığında yazıların netleştiği fark edilir. Bu kez de küçük puntolu yazıları okumak güçleşir (33).

#### 3.1.5. Göz Hastalıkları

##### 3.1.5.1. Şaşılık

Koordinasyon mekanizmalarındaki anormallikler çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Görme hayallerinin retinadaki karşılık noktalarına düşmemesi halinde şaşılık (strabismus)'tan bahsedilir (37). Bazı göz kaslarının cerrahi olarak dikkatle kısaltılması, göz kaslarının eğitimi için egzersizler uygulanması ve ışık ışınlarını göz

küresinin anormal konumunu giderecek şekilde büken prizma camlı gözlüklerin kullanılmasıyla bazı tip şaşılıkların başarılı tedavisi mümkündür (37,38). Bununla beraber bu olgularda derinlik algılamada sinsü kusurlar kalmaya devam eder ve vizüel izleme mekanizmalarının doğmalık anormalliklerinin hem şaşılığa hem de kusurlu derinlik algılamasına neden olduğu ileri sürülmüştür (38). 6 yaşın altındaki çocuklarda görme hayalleri sürekli olarak her iki retinanın karşılık olmayan noktalarına düşecek olursa, hayallerden biri en sonunda baskılanır (baskılanma skotomu) ve çift görme ortadan kalkar (37). Bu baskılama kortikal bir fenomen olup genelde erişkinlerde gelişmez. Baskılanmanın sürmesi halinde baskılanmış hayali üreten gözdeki görme keskinliği kalıcı olarak ortadan kalkacağından bir görsel hayali baskılanmış çocuklarda tedaviye 6 yaşından önce başlanması önem taşır (38,39). Bir kırma kusuru nedeniyle bir gözdeki görmenin bulanık veya bozuk olduğu çocuklarda benzer bir baskılanma ve bunun sonucunda görme keskinliğinde kalıcı kayıp görülebilir. Bu olgularda görme keskinliğinin tedavi kabul etmez şekilde yitirilmesi direkt olarak gözün organik bir hastalığına bağlı olmadığından bu görüş kaybına amplyopi ex anopsi denir (38). Bebek maymunlarda, bir gözün üç ay süreyle kapalı tutulmasının oküler baskın sütunlarda kayba neden olduğu; diğer gözden gelen girdilerin bütün kortikal hücreleri yönetecek şekilde yayıldığı ve kapatılmış gözün fonksiyonel olarak kör olduğu saptanmıştır. Şaşı çocuklarda muhtemelen benzer değişiklikler görülmektedir (38,39) (Şekil 1.9).



## Şekil 1.9. Şaşılık Göz Kusuru Çeşitleri (38)

### 3.1.5.2. Kuru Göz

Normalde, göz, gözyaşı ile sürekli yıkanır. Gözyaşı, gözün nemli ve rahat kalmasını sağlar. Bazen gözyaşı yeterli miktarda üretilmez. Bazen de gözyaşı kalitesi bozulmuştur gözü yeterince ıslatamaz . Bu durum “kuru göz” olarak bilinir (40,41). Gözlerimizde gözyaşı üretimi için iki yöntem mevcuttur. İlki devamlı olarak göz ıslanmasını sağlayan yavaş ve sabit gözyaşı salınımı ikincisi ise ağlama, göze yabancı cisim kaçması, kirpik batması, soğuk hava ve rüzgarla temas, burun içini tahriş eden olaylar, nezle,grip veya gözün iltihaplanması durumlarında refleks yolla, fazla miktarda olan salgılamadır. İlginç bir durumdur ki gözdeki kuruluk refleks yolla, yaşarmaya sebep olabilir. Kontakt lens kullanımı gözyaşının yoğunluğunu arttırabilir (41).

#### Belirtileri

- Yanma ve batma hissi
- Göz içinde ve çevresinde mukus iplikleri(yapışkan bir akıntı)
- Kızarıklık,
- Aşırı yaşarma,yorgunluk hissi
- Kontakt lens kullanırken rahatsızlık hissi (41,42).

#### Tedavisi

##### 1)Gözyaşı ilavesi

Öncelikle yapılması gereken eksik gözyaşının tekrar yerine konmasıdır. Suni gözyaşı damlaları, insanın kendi gözyaşına çok benzer özelliktedir. Bunlar gözü sulandırır ve nemli kalmasını sağlayarak gözü rahatlatır. Suni gözyaşı damlalarının pek çok çeşidi mevcuttur. Suni gözyaşı içerisindeki koruyucu maddelere karşı

duyarlılığı olan veya kontakt lens kullanan kişilere koruyucu madde içermeyen gözyaşı damlaları önerilmelidir (41). Suni gözyaşı damlaları günde bir-iki defa kullanılabilirler gibi, saatte birkaç defa dahi damlatılabilir. Bu konu da doktorunuzun tavsiyesine uymanız gerekir (41,42).

## 2- Mevcut Göz Yaşını Koruma (Geçici-Kalıcı Panktum Tıkaçları)

Gözlerin nemli kalmasını sağlayıcı diğer bir yaklaşım, kişinin kendi gözyaşını korumaktır. Gözyaşı gözden bir kanal sistemi yoluyla buruna boşalır. (Bu nedenle ağladığımızda burnumuz da akar). Bu kanalları geçici veya daimi olarak tıkayabilir. Bu kapama işlemi ile, hastanın kendi gözyaşını korumak ve suni gözyaşının gözde kalış süresini uzatmak mümkün olacaktır (41,42).

## 3- Diğer Yöntemler

Gözyaşı da diğer sıvılar gibi buharlaşma özelliğine sahiptir. Buharlaşmayı engellemek için ortamı nemli tutmak faydalı olabilir. Bu amaçla kışın içeriği ısıtmak için kullandığımız kalorifer veya sobanın üzerine bir kap içerisinde su koymakla odanın nemli kalması sağlanabilir. Kuru gözü olan bir kişi sıcak oda, saç kurutma makinaları veya rüzgarlı ortamdan kendini korumalıdır. Sigarayı da bunlar arasında sayabiliriz (41).

Gözyaşı bezindeki inflamasyonu azaltarak gözyaşı üretimini arttıran ilaçlar son zamanlarda kullanılmaktadır ve son derece etkili sonuçlar vermektedir. Stevens-Johnson sendromu veya pemfigoid gibi nadir hastalıklarda, A vitamini içeren damlalar kuru göz tedavisi için faydalı olabilir (41,42).

### **3.1.5.3. Glokom**

Glokom, iyi boşalmaması yüzünden göz tansiyonunun artmasıdır. Normalde göz içi oluşumların beslenmesi için göz içerisinde sürekli olarak bir sıvı mevcuttur. Bu göz içi sıvı, aynı zamanda sürekli olarak bazı kanallarla göz dışına atılır (43).

Glokom, göziçi sıvısını dışarı boşaltan bu kanallarda yapısal olarak tıkanıklık oluşması veya sonradan bazı hastalıklar nedeniyle ortaya çıkar. Göziçi sıvısının



yeterli boşalamamasına bağlı olarak göz içinde basınç yükselir ve yükselen göziçi basıncı da görmeyi sağlayan göz siniri hücrelerinin beslenmesini engeller. Göz siniri hücreleri yükselen göziçi basıncı nedeniyle hasar görerek yavaş yavaş öldükçe çevreden merkeze doğru görme kaybı ortaya çıkar. Hücrelerin tümü öldüğü zaman kalıcı total görme kaybı oluşur (43,44).

-İlerleyen yaş, ailede glokom geçmişi (genetik yatkınlık)

-Sigara, şeker hastalığı, migren

- Miyopi, yüksek düşük kan basıncı.

- Uzun süreli kortizon tedavisi,

- Göz yaralanmaları (43).

Bu özelliklere sahip kişilerin glokom yönünden göz muayenelerini yaptırmaları uygun olur. Glokom hastalığının tanısı konulduktan sonra bugün için tedavide amaç göz tansiyonunu düşürerek göz sinirinin hasarını durdurmak ve görme kaybının ilerlemesini engellemektir (45).

Bu amaçla uygulanabilecek yöntemler ilaç tedavisi, laser tedavisi ve cerrahi tedavi olarak üçe ayrılabilir. Bugün için genelde tanı sonrası ilk seçilen yöntemin ilaç tedavisi olmasına, ilaç tedavisine yeterli derecede yanıt vermeyen hastalarda laser tedavisinin ya da cerrahi tedavi yöntemlerinin uygulanmasına karşın, özellikle geç dönemde tanı konulan ya da sürekli ilaç kullanımının uygun olmadığı olgularda doğrudan laser girişimleri ya da cerrahi yöntemler de kullanılabilir (45).

Glokomda ilaç tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler sağlanmış, etkili yeni ilaçlar tedavinin başarısını büyük ölçüde artırmıştır (46). İlaç tedavisinde önemli olan hastanın ilaçları sürekli olarak düzenli kullanmasıdır. İlaç kullandırılmayan veya ilaç tedavisine yanıt vermeyen olgularda kullanılan cerrahi yöntemler de son yıllarda giderek artan oranda başarılı olmakta, sürekli ilaç kullanım zorunluluğunu da ortadan kaldırarak etkili tedavi sağlayabilmektedir (43,44).

#### **3.1.5.4. Keratoplasti**

Göz nakli olarak bilinen, aslında gözün sadece çeşitli hastalıklar sonucu bozulmuş olan en ön saydam tabakasının Ex bir kişiden alınan sağlıklı kornea dokusuyla değiştirildiği ameliyattır (47).

#### Kornea Nakli Gerektiren Hastalıklar

Kornea Distrofileri (halk arasında beneklenme hastalığı diye bilinir) kalıtsaldır, Keratokonus (Korneanın kronik olarak bozulması), Kornea yaralanmalarından sonra Kimyasal yaralardan sonra Kornea enfeksiyonu (47).

#### **3.1.5.5. Katarakt**

Katarakt göz merceğinin şeffaflığının yitirilmesi ile ortaya çıkan kişinin görme seviyesini ve kalitesini azaltan bir hastalıktır (48).

Göz, benzeyen bir sistemdir. Dışarıdan gelen ve görüntülerin görme merkezine net olarak ulaşabilmesi için, önce gözün en dış saydam tabakası olan , sonra gözün içindeki kırılması gerekir. Normal şartlarda bu iki tabaka da yapıdadır. Göz merceğinin yoğunlaşması görüntüyü bulanıklaştırır (48,49).

Kataraktın ilaçla veya gözlükle tedavisi mümkün değildir. İlerlemesini de durdurabilecek etkili bir yöntem bulunabilmiş değildir. Tek tedavisi ameliyattır. Ameliyat, şeffaflığını kaybetmiş olan göz merceğinin alınıp yerine yeni bir göz merceğinin yerleştirilmesi sistemine dayanmaktadır (182-185).

Katarakt tedavisinin en güncel olan ameliyat sistemi Fako (Fakoemülsifikasyon) cerrahisidir. Fako cihazı, saniyede 40 000 defa titreşen ses dalgaları yardımıyla kataraktı göz içerisinde eritir. Böylece katarakt temizlendikten sonra, katlanabilir ve akrilik maddeden üretilmiş mercek göz içerisine yerleştirilir. Fako cihazı sayesinde göz içerisine çok küçük bir bölgeden girilerek ameliyat tamamlanmaktadır. Her türlü katarakta uygulanabilmektedir. İşlem süresini kısaltmakta ve ameliyatın emniyeti artmaktadır (48,49).

### 3.1.5.6. Ökuloplasti

Yaşlanma ile birlikte göz kapaklarında bir takım değişiklikler görülür. Bunlar göz altlarında torbalanma, üst kapaklarda cilt fazlalıkları ve sarkma, göz dış kenarında “kaz ayağı” denen kırışıklıklardır. Göz çevresindeki bu değişiklikler için “blefaroplasti” denen göz kapağı estetik operasyonu uygulanır (50).

En sık uygulanan 2 tekniği şunlardır:

Levator rezeksiyonu: Göz kapağı kası fonksiyonu yeterli olduğu zaman bu teknik tercih edilir (50).

Frontal askı tekniği: Göz kapağı kası çok zayıf olduğunda bu teknik kullanılır. Doğuştan olan kapak düşüklüklerinde, göz kapağı sinirinin felcinde ve daha önce göz kapağı düşüklüğü ameliyatı olmuş ama kapağı düzelmemiş kimselerde uygulanır. Tekniğin dezavantajı, göz kapama sırasında ameliyatlı tarafın çok az olarak açık kalabilmesidir (50).

### 3.1.5.7. Blefarit

Blefarit, göz kapaklarının iltihaplanmasıdır (51). Genellikle kirpik köklerinin olduğu bölgede yoğunlaşır. Kirpik yakınlarındaki küçük yağ bezleri fonksiyonlarını kaybettiğinde görülür. Bu durum iltihaplı, kaşıntılı ve tahriş olmuş göz kapaklarına yol açar. Bir dizi hastalık ve sağlık koşulu Blefarit iltihabına neden olabilir. Çoğu zaman da tedavisi zor olan kronik bir durum olmaktadır. Rahatsız edici olabilir ve çirkin bir görüntü oluşturabilir ama genellikle görmede kalıcı hasarlara neden olmaz (52,53).

#### Tedavi ve İlaçlar

Blefarit için uygulanabilecek tedavi yöntemleri şunlardır:

Etkilenen alanının düzenli olarak temizlenmesi: Sıcak bir bez ile göz kapaklarının temizlenmesi belirtilerin kontrol edilmesinde yardımcı olacaktır. Öz-bakım önlemleri çoğu Blefarit durumu için gerekli ve yeterli olan tek tedavidir (51).

Antibiyotikler: Göz kapaklarına damlatılan antibiyotik içeren damlalar bakteriyel kaynaklı enfeksiyonlar için etkili olmaktadır. Antibiyotikler bazı durumlarda, krem, merhem ya da hap şeklinde de uygulanır (51).

Steroid göz damlaları ya da merhemler: Steroid içeren göz damlaları ya da merhemler gözler ve göz kapaklarında meydana gelen iltihaplanmaların kontrol edilmesine etkili olmaktadır.

Suni gözyaşları: eczanelerde kolaylıkla bulabileceğiniz suni gözyaşı damlaları gözlerde kuruluk belirtilerini gidermeye yardımcı olur.

Altta yatan nedenlerin tedavisi: Seboreik dermatit, rozasea ya da diğer hastalıkların neden olduğu Blefarit vakaları, altta yatan hastalığın tedavi edilmesi ile kontrol altına alınabilmektedir. Blefarit nadiren tamamen kaybolmaktadır. Hatta başarılı bir tedavi sonucunda bile nüksetmesi olasıdır (52,53).

### **3.1.5.8. Dakriyosistit**

Gözyaşı kesesinin inflamasyonu olan dakriyosistit drenaj sisteminin en sık rastlanan hastalığıdır, daha çok kadınlarda görülür. Nedeni nazolakrimal kanalın tıkanması ile gözyaşı drenajının engellenmesidir (54).

Tıkanıklık sonucu gözyaşı kesesinde kronik, düşük dereceli enfeksiyon gelişir (Kronikdakriyosistit). Akut enfeksiyon olmadığı sürece başlıca semptomu sulanma, çapaklanmadır, inflamasyon bulguları yoktur (54).

Kese üzerine bastırmakla mukopürülan materyal kanalikülden dışarı doğru çıkar. Kesede retansiyon sonucu sekonder bakteriyel kontaminasyon olursa akut enfeksiyon gelişir. Akut dakriyosistitte etken genellikle stafilokok ve pnömokoklardır (54).

#### **Semptomlar & Klinik bulgular**

Mediyal kantüste kese bölgesinde ağırlı şişlik, kızarıklık, dikkati çeker. Kesenin gerginleşerek, abseleştiği durumlarda drenaj gerekli olabilir. Aksi takdirde fistül gelişir (54, 55).

Tedavisinde geniş spektrumlu sistemik antibiyotik verilir. Akut tablo geriledikten sonra kronik dakriyosistitde olduğu gibi dakriyosistorinostomi ameliyatı yapılır. Bu ameliyatta gözyaşı kesesi orta meatus hizasında burun boşluğu ile ağızlaştırılır (54,55).

### **3.1.5.9. Retinitis Pigmentosa**

Tavuk karası ya da adıyla retinitis pigmentosa, bir göz kusurudur (56,57).

Hereditör(kalıtsal) göz hastalıkları arasında en sık rastlanılandır. Genetik olarak otosomal resesif, otosomal dominant, X'e bağılı resesif tipleri vardır. Otosomal domaninant şekli en sık görülen tipidir (56).

Pigmentosada en önemli belirgin özelliği görmeyi sağlayan fotoreseptör (özellikle basillerin) hücrelerinin ve retina pigment epitel hücrelerinin harabiyeti sonucu ortaya çıkar (56). Küçük yaşlarda fazla belirgin olmayan hastalık yaş ilerledikçe kendini iyice göstermeye başlar. Maküla ( ) bölgesi sağlam kalana kadar görme devam eder. Maküla bölgesi etkilendikten sonra zamanla körlük ortaya çıkar. durana kadar devam eder (56,57).

07.06.2008 tarihinden bilim adamlarının açıkladığı bilgilere göre biyonik göz yapma çalışmaları sonuç vermiş ve ilk denemelerini 18 yaşındaki bir hastaya uygulamışlardır. Olumlu sonuç alan bilim adamlarının açıklamalarına göre net olmasa dahi cisimlerin hatlarını algılayabilmekte olduklarını kaydetmişlerdir. Genetik sebeplerle ortaya çıkan bir rahatsızlıktır (56,57).

Bunların dışında keratit, stromal ödem, korneal ülser, viral retinit, hordeolum gibi göz hastalıkları da bulunmaktadır (56).

### **3.1.5.10. Vitamin Eksikliklerinin Göze Etkisi**

Retinemi sentezinde A vitamininin önemi göz önünde tutulursa A vitamin özünün görsel anormalliklere neden olması şaşırtıcı değildir (58).

Bu anormalliklerden en erken belireni gece körlüğü (niktalopi) dir (58). Bu olay ilk kez vitamin A'nın basil fonksiyonundaki rolü nedeniyle dikkat çekmişse de günümüzde A vitamini eksikliği gelişmesi sırasında konilerde de eş zamanlı yozlaşma olduğu ortaya çıkarılmıştır (58-59).

Uzun süren eksiklikler basil ve konilerde anatomik değişikliklere neden olmakta ve bu olayı retinanın nöral katlarının yozlaşması izlemektedir. A vitamini ile yapılan tedavi, reseptörler tahrip olmadan önce uygulanacak olursa retina fonksiyonlarını tekrar kazanabilmektedir. Retina ve diğer nöral dokuların normal fonksiyonu için diğer vitaminler ve özellikle B kompleks vitaminleri gerekir (59).

(Nikotinamid, nikotinamid dinükleotid (NAD+) molekülünün bir parçası olup bu koenzim retinen ve vitamin A'nın rodopsin döngüsünde birbirlerine çevrilmesinde rol almaktadır.) (59).

### **3.1.5.11. Fizyolojik Nistagmus**

Bakışların sabit bir nesneye dikilmesi halinde dahi göz küreleri hareketsiz olmayıp sürekli sıçrama ve diğer tip hareketler yaparlar. Görüldüğü kadarıyla bu fizyolojik nistagmusun önemli bir fonksiyonu vardır. Tek tek görme reseptörlerinin sabit aydınlatmaya hızlı uyum sağlamamalarına karşın bu tür bir uyum bu reseptörlerin nöral bağlantılarında mevcuttur (60).

Gerçekten de bir nesneye ait hayal optik bir kaldıraç sistemiyle retinada sürekli aynı noktaya düşecek şekilde sabitleştirilecek olursa bu nesnenin görüş dışına çıktığı gösterilmiştir. Görüldüğü kadarı ile nesnelerin sürekli görülebilmesi için bunlara ait retina hayallerinin sürekli ve hızla bir reseptörden diğerine kaydırılması gerekmektedir (60).

### **3.1.5.12. Görme Keskinliği**

Fizyolojik nistagmus görme keskinliğini belirleyen birçok etmeden bir tanesidir. Görmeye ait bu parametrenin görme eşiği ile karıştırılmaması gerekir. Görme eşiği, ışık duygusuna neden olan en az ışık miktarı iken görme keskinliği, nesnelerin ayrıntı ve sınırlarının farkedilme derecesidir (37).

Diğer ölçümlerin çok daha doğru olduğunu gösterir kanıtların bulunmasına karşın görme keskinliği genellikle minimum ayırdedilebilirlik, yani iki çizginin birbirinden ayırdedilebilmesi ve iki ayrı çizgi olarak farkedilmesi için gereken en kısa aralığa göre tanımlanır (37,38). Klinikte görme keskinliğinin saptanmasında en sık kullanılan yöntem hemen herkesin bildiği, 20 ft (6 m) uzaklıktan okunan Snellen harf tablosudur (38).

Teste alınan kişi bu tabloda ayırdedebildiği en küçük sırayı yüksek sesle okur. Testin sonucu ondalık kesirle gösterilmekte olup kesrin paydası kişinin tabloyu okuduğu mesafe olan 20'dir. Kesrin payı ise o kişinin okuyabildiği en küçük sıranın, normal bir kişi tarafından okunabildiği en uzak mesafedir. Normal görme keskinliği 20/20 olup görme keskinliği 20/15 olan bir kişi normalden daha iyi görmekte (bu durumu uzak görme ile karıştırmayınız) iken görme keskinliği 20/100 olan bir kişide görüş normalin altındadır. Snellen tabloları hazırlanırken normal bir kişinin 20 ft mesafeden okuyabileceği en küçük satırdaki harflerin boyları beş dakikalık bir görme açısına karşılık gelecek şekilde düzenlenmiştir (37).

Harflerdeki her çizgi bir dakikalık bir yaya karşılık olup harflerdeki çizgiler bir dakikalık yayla birbirlerinden ayrılmıştır. Yani normal bir bireydeki minimum ayırdedilebilirlik yaklaşık bir dakikalık bir görme açısına karşılık gelmektedir. Görme keskinliği karmaşık bir fenomen olup çok çeşitli etmenlerin etkisi altındadır (37).

Bu etmenler arasında gözün hayal oluşturma mekanizmalarının durumu gibi optik faktörler, konilerin durumu gibi retina faktörleri ve ortamın aydınlatılması, uyarının parlaklığı, uyarın ile zemin arasındaki kontrast ve kişinin uyarınla karşılaşma süresi gibi uyarana ait faktörler bulunmaktadır (37-38).

## **3.2. GÖZE UYGULANAN PREPARATLARLAR**

### **3.2.1. Göz İlaçları**

Oftalmik preparatlar lokal etki için göze uygulanan steril preparatlardır. Göz damlaları (Ocula gutta), göz suları, göz banyoları, göz solüsyonları, oküler losyon, oküler merhem, oküler enjeksiyon, oküler süspansiyon, oküler jel, kullanılacağı zaman sulandıran tozlar, oküler insert, occusert göze uygulanan ilaç şekilleridir. Psödomonas aeroginosa, stafilokok aerosus, E. Koli, Candida albicans göz için tehlikeli mikroorganizmalardır. Özellikle Psödomonas aeroginosa körlük yapabilir. Bu nedenle göz preparatları steril olmalıdır ve çok dozlu olan göz preparatlarına, kullanma esnasındaki mikroorganizma bulaşmalarını önlemek amacıyla antimikrobik madde konulmalıdır (34).

Oftalmik prepatların daha iyi hazırlanması ve biyoyararlanımının daha iyi olması için göze ait şu bilgilere dikkat edilmelidir (34).

Normal koşullarda konjonktival “cul de sac” hacmi 30 µL gözyaşı hacmi ise 7 µL dir. Oysa çözelti halindeki bir göz preparatının bir damlasının hacmi 50-75 µL dir. Bu nedenle göze uygulanan bir göz damlasının büyük miktarı boşa gider. Bu nedenle yüzey etkin madde kullanarak damla hacmini azaltmakla ve derişik bir çözelti hazırlamakla biyoyararlanım artar. 32°C’de gözyaşının yüzey gerilimi 46 mN · m<sup>-1</sup> yüzey etkin madde içermeyen göz damlasının yüzey gerilimi bu değerden fazla olacağından damla hacmi de büyük olacaktır. (Suyun yüzey gerilimi 75 mN · m<sup>-1</sup> ) Viskosluğu arttırmak için kullanılan polimerler, göz damlasının yüzey gerilimini düşürmekle birlikte damla hacmini %50 oranında azaltabilmektedir (34,60,61).

### **3.2.1.1. Oftalmik Çözeltiler**

Oftalmik çözeltiler en fazla kullanılan göz preparatlarıdır. Genellikle çözücüsü sudur fakat su olamayan preparatlar da vardır (61). Hazırlanmasında;

Sulu çözeltileri mutlaka otoklavda sterilize edilmelidir ve her bir damla kullanımda mikroorganizma bulaşmasına karşın antimikrobik madde konulmalıdır (61). Isı ile sterilizasyona dayanıklı olmayan maddelerin çözeltileri tek dozluk hazırlanmalı, aseptik süzme ile sterilize edilmeli, ısı ile sterilize edilmiş kaplara konulmalıdır (34,61).



Ameliyat için kullanılan çözeltiler steril izotonik tek dozluk olmalı ve fakat antimikrobik madde içermemelidir. Stabil oldukları pH da göz önüne alındığında pH 5 ile 10 arasında hazırlanan göz damlaları ağrıya neden olmaz (62).

### **3.2.1.2. Oftalmik Süspansiyonlar**

Oftalmik çözeltiler kadar fazla kullanımı olmamakla birlikte korneal temas süresi oftalmik çözeltilerden fazla olduğundan etki uzun ve biyoyararlanım yüksek olur (62). Etkin madde suda çözünmüyorsa veya stabil değilse tercih edilir. Örneğin prednizolon asetat, florometalon süspansiyon olarak hazırlanır (34). Suda çözünen tuzlarının antienflamatuvar potansi daha düşük ve gözde emilmeleri de daha azdır (62).

Hazırlanmasında;

Prednizolon deksometazon gibi sıvağda çok güç çözünen etkin maddeler, oftalmik süspansiyon olarak hazırlandığında partikül büyüklüğü 20 µm nın altında olacak şekilde mikronize edilirler, 40-50 µm dek büyük partiküller gözü tahriş edebilirler; tahriş sonucu artan göz yaşı ile kolaylıkla dışarı akabilirler. Polimorfizm göz önüne alınmalıdır, iyi formüle edilmeyen süspansiyonlarda partikül büyümesi olabilmektedir (62).

Taşıyıcısı su olan süspansiyonlar kullanılır, içinde süspande edici, disperse edici, tonosite ayarlayıcı, pH ayarlayıcı maddeler ve antimikrobik maddeler bulunur. Gerektiğinde yüzey etkin ve antioksidan maddeler konabilir (62).

Süspande edilmiş partiküller topaklanmamalı, redispersiyon özelliği uygun olmalıdır (62).

Çaklalanınca hemen homojen bir süspansiyon oluşturmalı ve bu halini uzun süre devam ettirebilmelidir (62).

### **3.2.1.3. Oftalmik Merhemler**

Oftalmik merhemler de diğer oftalmik preparatlar gibi steril olmalıdır. İlaç salımı daha yavaş ve daha sürekli olduğundan, bu ilaç şeklinde etkin maddenin doku

ile temas süresi daha uzun ve total biyoyararlanım daha fazladır (34,61). Oftalmik merhemlerde salınan ilaç miktarı, ilacın merhem sıvağı içindeki konsantrasyonuna, ilaç miktarı, ilacın merhem sıvağı içindeki konsantrasyonuna, sıvağıdaki çözünürlüğüne ve buradaki difüzlenebilirliğine bağlıdır (61).

Partiküller 25 µm den küçük olmalı ve 40 µm den büyük etkin madde partikülü bulunmamalıdır. Aynı zamanda yabancı partikül taşımamalıdır. Etkin madde sıvağı içine ya çözelti veya mikronize toz halinde ilave edilerek homojenize edilir (61).

Oftalmik merhemlerde gözü tahriş etmeyen sıvağlar kullanılır. Bu sıvağlar da hidrokarbon sıvağları veya bunların çeşitli kombinasyonları olabilir. Örneğin, koyu sıvı parafin :beyaz vazelin (63,64), göz yaşı ile daha kolay karışabilmeleri için bu sıvağların susuz lanolin ile kombinasyonları uygun olmaktadır.

Su içinde yağ emülsiyonu (Y/S) ve yağ içinde su emülsiyonu (S/Y) halindeki taşıyıcılar yağlı taşıyıcılara (hidrokarbon sıvağları) göre daha az kullanılmaktadır. Bu tür sıvağlarla hazırlanan merhemler ısı ile sterilize edilemezler. Yağlı faz, gerekirse sulu faz ayrı ayrı sterilize edildikten sonra aseptik koşullarda önceden sterilize edilmiş olan kaplarına doldurulurlar ve kaplarında iken iyonizan ışınlarla sterilize edilirler (61).

Göz merhemleri aseptik odalarda hazırlanıp doldurulur. Sistem, merhem sıvağı içinde çözünüp tek faz oluşturan etkin madde taşıyorsa, maddeler sıcakta ertilip 0.2 - 0.45 µ m por çaplı membran filtrelerden süzülerek (aseptik koşullarda) doldurulabilmektedir (61).

Eğer taşıyıcı vazelinse, vazelin eritilerek süzülür, kuru ısı sterilizasyonu ile etüvde sterilize edilir. Ve etkin madde kuru ısıya dayanıklı ise hazırlanan merhem kuru ısı sterilizasyonu ile sterilize edilebilir ve aseptik koşullarda homojenize edildikten sonra önceden sterilize edilmiş tüplerine doldurulur (61,62).

Ya da etkin madde kuru ısı sterilizasyonuna dayanıklı değilse steril kristallendirme yöntemi ile elde edilen mikronize toz aseptik koşullarda steril merhem sıvağı ile karıştırılarak aseptik koşullarda laminar hava akımında önceden sterilize edilmiş tüplere doldurulur (61). Ancak sterillik açısından sorunlar oluşabilir.

Tüplere doldurulduktan sonra bunların ısı ile sterilize edilmeleri mümkün değildir. Bu halde iken ancak iyonize edici ışınlarla (radyasyonla) sterilize edilebilirler (61,62).

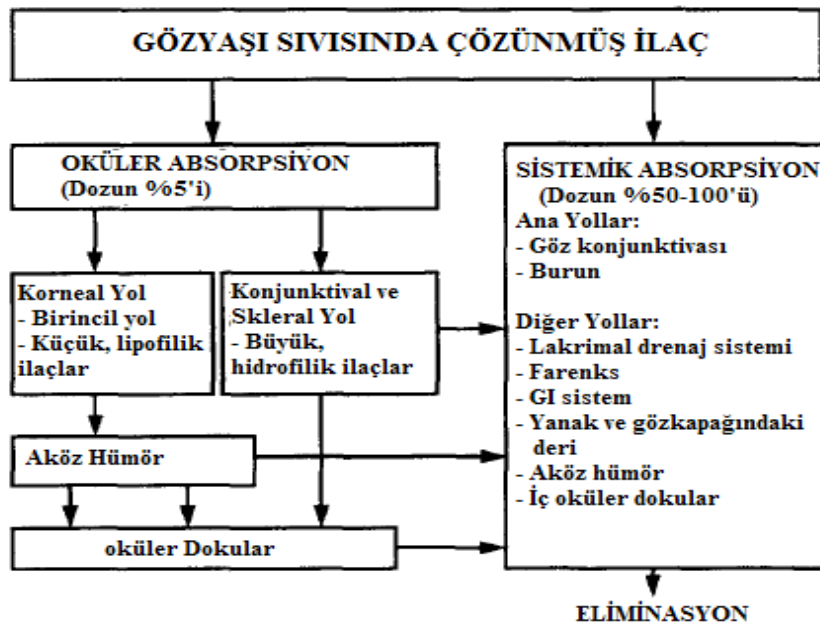
### 3.2.2. Gözden Absorpsiyon

#### 3.2.2.1. Gözden Absorpsiyon yolları

Oftalmik ilaç çözeltisi uygulandıktan sonra önce gözyaşı sıvısı ile karışır. İlacın göz dokuları ile temas süresi sürekli gözyaşı üretimi nedeniyle kısadır (65).

Uygulanan 9 çözeltinin yaklaşık olarak yarısı üst kanalikülden ve diğer yarısı da alt kanalikülden nazolakrimal kanala açılan lakrimal delik içerisine akar. İlaçlar kornea epitelinden hücre içi ya da hücreler arası yollar vasıtasıyla penetre olur. Lipofilik ilaçların hücre içi yolu tercih etmesine karşı hidrofilik ilaçlar başlıca hücreler arası boşluklardan pasif ya da aktif difüzyonla penetre olur (65).

Kornea içinden penetrasyonun ilacın korneal dokulara bağlanmasıyla engellendiği görülür. Kornea, ilacı aköz hümöre yavaşça salarak ilaç deposu olarak görev yapabilir. Daha sonra ilaçlar aköz hümörden intraoküler dokulara ( iris - kirpiksi cisim, lens, vitröz ve koroid – retina ) dağılır ve başlıca aköz hümör devri ve venöz kan akışı vasıtasıyla atılır (Şekil 2.1) (65).

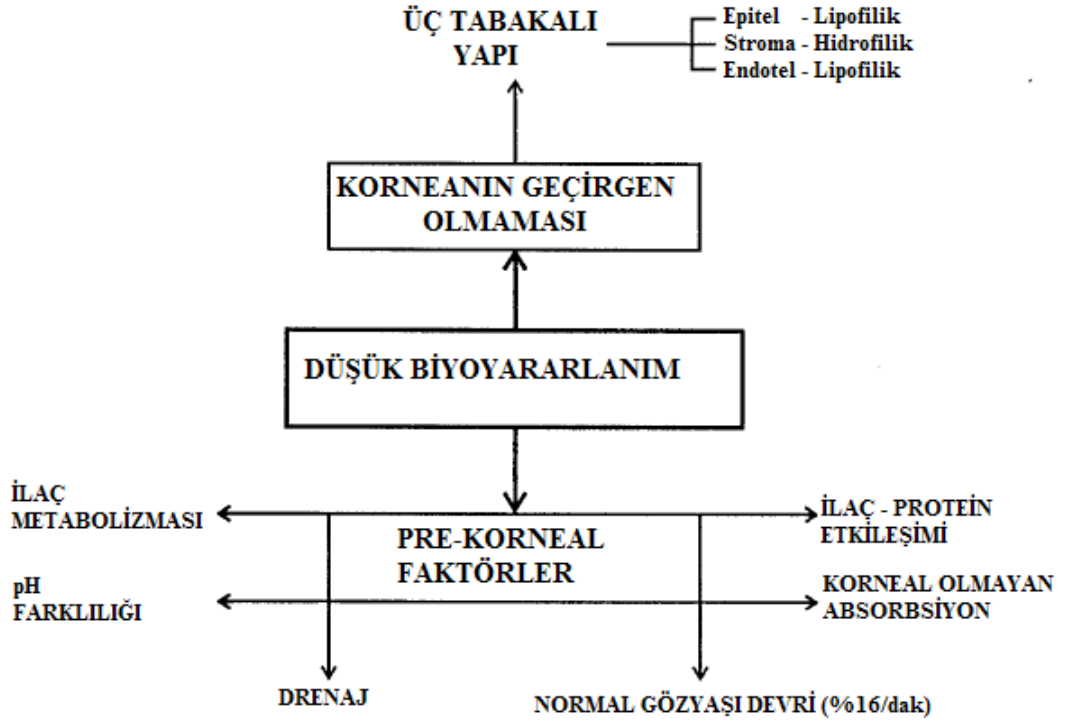


## Şekil 2.1. Lokal Olarak Uygulanan İlaçların Oküler Absorbsiyonu (66)

### 3.2.2.2. Gözden Absorpsiyona Etki Eden Faktörler

Göz tedavisindeki en büyük problem etki bölgesinde uygun ilaç konsantrasyonun elde edilememesidir. Oküler dozaj formlarından ilaçların absorpsiyonu oküler yüzeyi yabancı maddelerden koruyan ve normal işlevini yapmasını sağlayan koruyucu mekanizmalar ve pre-korneal bariyerler tarafından sınırlanır (29).

Gözde total absorpsiyon içinde en fazla olanı korneal absorpsiyondur, skleral ve konjunktival absorpsiyon oranı daha azdır (Şekil 2.2)(29,34).



Şekil 2.2. Lokal Olarak Uygulanan Göz Damlası Çözeltilerinin Biyoyararlanımını Etkileyen Faktörler (29)

#### 3.2.2.2.1. Damlatma Hacmi

Damlatılan çözeltilerin drenaj hızı damlatılan hacimle ilişkilidir. Damlatılan hacim arttıkça pre-korneal alandan uzaklaştırılma hızlanır. Tavşanlarda damlatılan dozun %90'ı damlatılan hacim 50µl olduğunda iki dakika, 25 µl olduğunda dört dakika ve 5 µl olduğunda 7,5 dakika içerisinde atılmıştır. Çözelti drenajının hacme bağımlılığı göze absorbe olan doz yüzdesi ve buna bağlı olarak ilacın farmakolojik etkisini etkilemiştir. Örneğin insanlarda % 0,5 pilokarpin çözeltisinin 50 µl ve 20 µl damlatılmasıyla oluşan farmakolojik etkinin aynı olduğu görülmüştür (67).

Minimum damla hacminde en fazla konsantrasyonun verilmesi istenir, fakat minimum dozaj hacminin pratik bir limiti vardır. Küçük hacim damlatan damlalıkların tasarım ve üretimi zordur. Ayrıca, hastaların çoğu küçük hacim uygulamasını anlayamadığından pratik açıdan kullanışlı değildir (67).

#### ***3.2.2.2.2. Damlatılan Çözeltilerin Drenajı ve Gözyaşı Devri***

Gözdeki sıvı hacmi normal gözyaşı hacmi olan 7–10 µl'nin üzerine çıktığında uygulanan dozun nazolakrimal sistem vasıtasıyla nazofarinks (üst yutak) ve gastrointestinal kanala drenajı gerçekleşir. Klasik göz damlası damlalığı yaklaşık 50 µl damlatır. İnsan gözü yaklaşık 30 µl gözyaşı taşıyabilir, fazlası atılır. Gözde sürekli gözyaşı devri vardır. İnsanlarda gözyaşının normalde 1µl/dak hızda salgı ve drenajı meydana gelir. Bu da dakikada %16 gözyaşı devrine karşılık gelir. Nötral çözeltilerde bile göz yaşarması ve gözyaşı devri uyarılır. Bununla birlikte uygulanan doz seyrelir ve ilaç kaybı hızlanır. Damlatılan çözelti için; fazla çözeltinin atılımına dayanan hızlı atılım fazı (gözden oluşan akma) ve gözyaşı devrine bağlı olan ve daha yavaş gerçekleşen ikinci faz olmak üzere iki atılım mekanizması söz konusudur (67).

#### ***3.2.2.2.3. Protein Bağlanması***

Proteine bağlanan ilaçlar, protein-ilacın kompleksinin büyüklüğü nedeniyle kornea epiteli gibi membranlardan geçemezler. İlacın prekorneal alanda kalma süresi saniyelerle ifade edildiğinden, proteine bağlı ilacın absorpsiyonu gerçekleşemez ve lakrimal drenaj ile gözden uzaklaşır (67).

#### **3.2.2.2.4. Etkin Maddeye Bağlı Faktörler**

Etkin maddenin lipofilikliği, çözünürlüğü, molekül boyutu ve şekli, iyon yükü, iyonlaşma derecesi gibi fizikokimyasal özellikleri korneadan geçiş hızı ve geçiş yolunu etkiler (68).

Etkin maddenin lipofilikliğinin yansıtıcısı olan n-oktanol/su partiyon katsayısı ile korneal geçirgenlik arasında parabolik bir ilişki vardır. Bir seri steroid için maksimum korneal permeabilite log oktanol/su partiyon katsayısı 2 ve 3 olanlarda görülmüştür (68).

Genel olarak molekül ağırlığı 500 g/mol'den büyük bileşikler gözden az absorplanırlar. İyonize olabilen ilaçlar iyonize olmayan ilaçlara göre lipofilik membranlardan daha zor geçerler (68).

#### **3.2.2.2.5. pH**

İdeal olarak göz preparatlarının gözyaşı pH'sı olan 7,4'e yakın olması istenir. Fizyolojik pH değerinden uzaklaştıkça gözyaşı salgılanması artar ve ilaç kaybı hızlanır (68).

Formülasyon için seçilen pH stabilite için uygun olmalıdır. Göz damlalarının uygun tamponda hazırlanması gereklidir. Seçilen tampon sistemi pH'yı ilacın raf ömrü boyunca stabil olduğu aralıkta tutmak için yeterli kapasiteye sahip olmalıdır. Genel olarak düşük pH'ya sahip formülasyonların damlatıldıktan sonra önemli derecede kaşıntı ve rahatsızlık oluşturmayacağı kabul edilir. Eğer göz damlası damlatıldıktan sonra gözyaşı pH'sı hızlıca pH 7,4'e dönerse rahatsızlık en az olur, fakat tamponlama kapasitesi gözyaşı sıvısının ayarlamasına direnç gösterirse ve gözyaşı pH'sı uzun bir süre asit kalırsa kaşıntı ve rahatsızlık meydana gelir (68).

#### **3.2.2.2.6. Tonisite**

Tonisite sulu çözeltilerin içindeki tuzlar tarafından oluşan ozmotik basıncı tanımlar. % 0,9 sodyum klorür çözeltisine eşit tonisiteye sahip oftalmik çözeltiler izotonik kabul edilir. Göz % 0,5-1,8 konsantrasyon aralığında olan sodyum klorür konsantrasyonlarına eşdeğer tonisiteye sahip çözeltileri tolere edebilir. İzotoniklikten uzaklaştıkça gözde ağrı oluştuğu ve iritasyonun arttığı, dolayısıyla gözyaşı salgılanmasının arttığı ve buna bağlı olarak biyoyararlılığın azaldığı bildirilmiştir (69).

### 3.2.2.2.7. Viskozite

Viskozluk; bir sıvının akmaya karşı gösterdiği dirençtir (69). Direnç ne kadar büyük ise viskozluk o denli yüksektir. Sıvıların akış özellikleri kantitatif olarak ilk kez Newton tarafından incelenmiştir (69).

Denklem  $F/A = \eta (dv/dx)$

Bu denklemde,

$dv/dx$  : Birbiri üzerinden kaymakta olan iki sıvı tabakası arasındaki kayma hızı

$F/A$  : Kayma hızı oluşturmak için birim alana düşen kuvvet veya kayma gerilimi

$\eta$  : Dinamik viskozluk katsayısı veya dinamik viskozluk (70)

Newton akış yasasına uyan sıvılar Newtonian, uymayanlar ise non-Newtonian sıvılar olarak adlandırılmıştır (69,70). Su, gliserin, sıvı parafin gibi yalın sıvıların viskozlukları sayısal bir değer ile ifade edilebilirken süspansiyon, emülsiyon, krem, merhem gibi non-Newtonian sistemlerin viskoziteleri akış eğrileri (reogram) ile ifade edilebilmektedir (70).

Kinematik viskozluk dinamik viskozluğun yoğunluğa bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. Farklı birim sistemlerine göre dinamik viskozluk birimleri; Pa.s,

$\text{dyn.cm}^{-2}$ , poise, centipoise, kinematik viskozluk birimleri ise;  $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ,  $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ , stoke, centistoke'dur.

Viskozluk tayininde kullanılan aletler başlıca 2 grupta toplanır (70).

1. Tek noktada ölçüm yapan aletler

- Kılcal viskozimetreler: Ostwald viskozimetresi, Ostwald Cannon-Fenske viskozimetresi, Ubbelohdetüpü
- Düşen bilye viskozimetresi: Hoeppler düşen bilye viskozimetresi

2. Çok noktada ölçüm yapan aletler

- Rotasyonel Cup and Bob viskozimetresi esasına dayanan Coutte tipi MacMichael viskozimetresi, Searle tipi viskozimetre, Stormer viskozimetresi,
- Rotasyonel koni ve tabak viskozimetresi esasına dayanan Ferranti-Shirley viskozimetresi, Brookfield viskozimetresi ve penetrometreler (70)

Viskozite artırıcı ajanlar ilacın kornea ile temas süresini uzatmak ve böylece ilaç absorpsiyonunu artırmak için kullanılırlar. Metil selüloz, polivinil alkol, hidroksipropil metil selüloz gibi maddeler viskoziteyi artırmak üzere sıklıkla kullanılırlar (70).

### 3.2.3. Oküler Biyoyararlanımı Artırmak Üzere Formülasyon

#### Yaklaşımları

Göz rahatsızlıkları için topikal uygulamanın tercih nedenleri şunlardır:

İlaç etkileri lokaldır ve sistemik dolaşıma daha az ilaç giriş yapar. Oftalmik ilaçların çoğunun sistemik toksisitesi vardır .

Göz içerisine etkin maddenin girişini kolaylaştırır. Sistemik yolla karşılaştırıldığında daha az doz gerektirir.

Hızlı etki sağlanır

Karaciğer ilk geçiş etkisinden kaçınılmış olur.

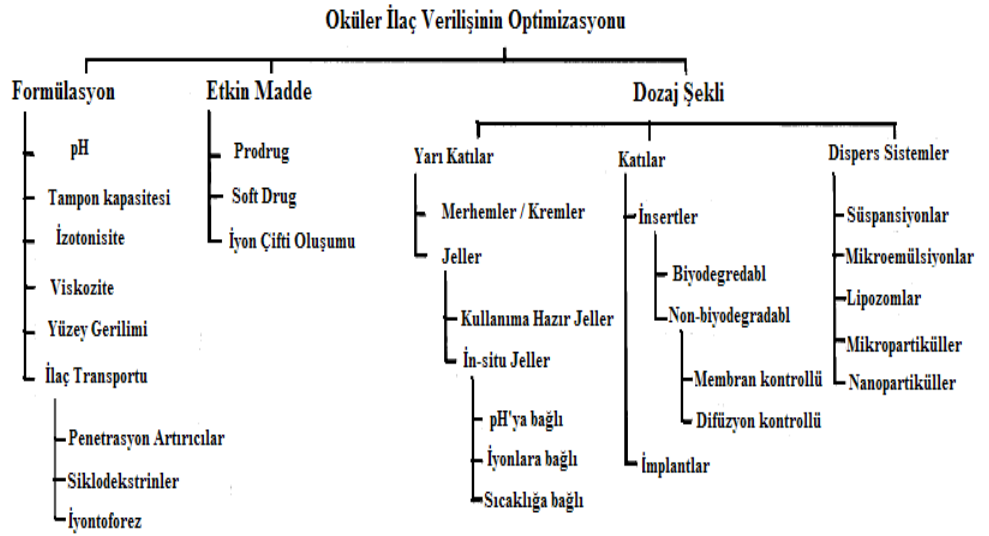


Bu uygulama yolu daha uygun, basit ve acısızdır (71).

Fizyolojik ve anatomik engeller nedeniyle damlatılan dozun etkili olarak %1 ya da daha azı oküler olarak absorbe edilir. Farmasötik araştırmalar sonucunda oküler ilaç biyoyararlanımı %1-3'ten %15-20'ye çıkarılmıştır (71).

Topikal biyoyararlanımı artırmayı amaçlayan çalışmalarda aşağıdaki yol izlenmiştir.

1. Korneal ilaç absorpsiyonunu maksimum hale getirmek ve pre-korneal ilaç kaybını minimum hale getirmek
2. Göz dokularına oftalmik ilaçların sürekli ve kontrollü ilaç dağıtımını sağılayan sistemlerin kullanımı (şekil 2.3) (71).



**şekil 2.3.** Oküler Biyoyararlanımı Artırmak İçin İzlenen Stratejiler (71)

### 3.2.4. Oftalmik Preparatlarda Kalite Kontroller

Göz preparatlarının formülasyonlarının geliştirilmesinde sorunsuz olarak üretimlerinde ve kalite kontrollerinde aşağıda belirtilen yönlerden tayin ve ölçümleri yapılır (67,70).

Sterilizasyon testleri ve preparatın içerdiği antimikrobik maddelerle ilgili mikrobiyolojik testler. Etken maddelerin ve antimikrobik maddelerin miktar tayinleri, kap içindeki ürün miktarı

Berraklık durumları ve yabancı madde içeriği

Osmolarite, osmalite, viskozluk ölçümleri, tonisite

Yüzey gerilim, damla hacmi,yoğunluk, refraksiyon, iletkenlik

Merhemler ve süspansiyonlar için etken madde partikül büyüklüğü dağılımı ve uygulanabilirliği, süspansiyonlar için tekrar disperse olabilirligi (67,70).

#### Kontaminasyonun kontrol altına alınması

Göz preparatları uygulanacağı zaman steril olmalıdır. Çoğul uygulamalık ambalajlardaki göz damlaları gerektiği gibi korunuyor olsa bile kullanım sırasında ilaca bulaşma olmaması için dikkat edilmelidir. Evde kullanılmak üzere hazırlanan çoğul uygulamalık ambalajlardaki göz damlaları açıldıktan sonra, tersi belirtilmediyse, dört haftadan uzun süre kullanılmamalıdır (67,70).

Hastanede kullanılmak üzere üretilen göz damlaları açıldıktan bir hafta sonra atılmalıdır. Her hasta için ayrı bir ambalaj kullanılmalıdır. Ameliyattan önce kullanılan ambalajlar ameliyat sırasında atılmalı, yeni ambalaj kullanılmalıdır. Hasta taburcu olurken de yeni bir paket verilmelidir; uzman oftalmoloji birimlerinde hasta taburcu edilirken son 36 saattir kullanmakta olduğu göz damlalarının kendisine verilmesi kabul edilebilir (67,70).

Polikliniklerde kullanılan göz damlaları her günün sonunda atılmalıdır. Göz hastalığı kliniklerinde ve kaza ve acil servislerde enfeksiyon riski yüksek olduğundan tek uygulamalık ambalajlar kullanılmalıdır; çoğul uygulamalık ambalaj kullanılacaksa tek bir kullanımdan sonra atılmalıdır. Tanı amacıyla kullanılan boyaların (örn. fluorescein) yalnız tek uygulamalık ambalajları kullanılmalıdır (67,70).

Göz ameliyatlarında tek uygulamalık paketlerin kullanılması tavsiye edilir. Göz içi giriflimlerde kullanılan preparatlar ile ön odacığa penetre olabilen diğer preparatlar izotonik olmalı, koruyucu madde içermemeli ve gerekirse nötr pH'ya getirilmesi için tamponlanmalıdır. Bu amaçla yüksek hacimdeki intravenöz

infüzyonluk preparatın kullanılması uygun değildir. Bütün ameliyatlarda her hasta için önceden açılmamış bir ambalaj kullanılmalıdır (67,70).

### 3.2.5. Göz Damlalarını Uygulama Tekniği

- 1) Eller yıkanmalı
- 2) Bir elle alt göz kapağı yavaşça aşağı çekilmeli
- 3) Eğer damlalık ayrı ise, şişeye batırılmadan lastik silinip şişeye daldırılarak göz damlası damlalığa alınmalı.
- 4) Damlalığı gözün üstüne yaklaştırıp, kirpiklere, parmağa değdirmeden alt göz kapağının içine sadece birer damla damlatılmalı. Bu esnada göz kırıştırılmalı göz yuvası oynatılmamalı.
- 5) El çekilip gözler açık tutulmalı ve en az 30 saniye kırıştırılmamalı kırıştırma gevşek ve yavaş yavaş olmalıdır. Göz kapakları gevşek olarak kapatıldıktan sonra göz yuvarı sağa sola, aşağı yukarı yavaşça yukarı hareket ettirilmeli.
- 6) Damlalık ucu aşağıya gelecek şekilde kutuya konmalı, şişenin kapağı kapatılmalıdır.
- 7) Damlalık hiç bir yüzeye değdirilmemelidir.
- 8) Damlalık kullanmadan sonra yıkanmamalıdır, içeriye başaltılıp konmalıdır.
- 9) Eğer damlalık kapağa bağlı ise hiç bir yere değdirmeden şişenin ağzına kapatılmalıdır.
- 10) Rengi değişmiş göz damlası kullanılmamalıdır.
- 11) Göz damlası açıldıktan sonra bir hafta içinde kullanılmalı, kullanılmayan kısım atılmalıdır.
- 12) Aynı tertipte birden fazla göz damlası varsa bunlardan biri bitmeden diğeri kullanılmamalı.

13) Eğer aynı tertipte birden fazla farklı tipte göz damlası varsa ve bunlar birlikte kullanılacaksa, biri kullandıktan sonra diğerinin kullanılması için aradan 10-15 dakika geçmelidir.

14) Göz damlasının uygulanmasında ayna karşısında deneyim kazanma faydalı olabilir (72,73).

### **3.2.6. Oftalmik Merhemleri Uygulama Tekniği**

1) Eller yıkanmalıdır

2) Tüpün ağızı açılmalıdır

3) Elin biri ile alt göz kapağı yavaşça aralanmalıdır.

4) Karşıya bakar şekilde gözleri kırpıştırmadan sakın şekilde açık tutulup, tipten 0.5 cm kadar merhem sıkılmalı ve alt göz kapağının içine bulaştırılmalıdır. Tüp ucunun kirpik, göz kapağı ve parmağa değmemesine dikkat edilmelidir.

5) Göz kapakları yavaşça kapatılıp, gözler kapalı iken göz yuvarları, yavaş yavaş hareket ettirilir.

6) Göz kapakları kapalı iken, parmakla yavaşça masaj yapar gibi bastırılarak merhem göz içinde dağılması sağlanmalıdır.

7) Merhem kapağı kapatılmalıdır.

8) Gerek tüp kapağının oyuk yeri gerekse tüpün ucu hiçbir yüzeye ve parmağa değdirilmemelidir.

9) Eğer tüp ilk defa kullanılıyorsa kapağı açılıp, ilk 0.5 cm'si alınıp atılmalıdır. Çünkü buharlaşmadan dolayı tüp ucuna yakın yerinde kuruma, katılaşma olabilecektir.

10) Aynı merhem bir haftadan fazla kulanılmamalıdır ve soğutucu (buzdolabı) içinde +5, +10 °C de muhafaza edilmelidir.

11) Eğer birden fazla aynı göz merhemi varsa birini bitirmeden diğerine başlanmamalıdır. Eğer birden fazla ayrı ayrı göz merhemleri varsa ikisinin uygulanmaları arasında 10 - 15 dakika süre konmalıdır (72,73).

Merhemın akıcılığını, sürülebilirliğini artırmak yani viskozluğunu düşürmek için elde birkaç dakika tutularak ısıtılmasının yararlı olacağı düşünölmelidir. Ayna karşısında uygulama pratiği yapmak yararlı olabilir. Görmede sorun yarattıkları için genellikle gece uygulanmalıdır (61).

### **3.2.7. Göz Preparatlarında Kullanılan Etkin Maddeler**

#### a)Miotikler

Pilokarpın, karbakol, ekotropat, demekaryum, fizostigmin, neostigmin (34).

#### b)Midriatikler ve sikloplejikler (kuvvetli ve uzun süreli midriatikler)

Atropin, hiyosiyamin, homatropin, skopolamin, siklopentolat, ökatropin, oksife-nanyum, nafazolin (34).

#### c)Antienflamatuvarlar

Prednisolon asetat (% 1), hidrokortizon, deksametazon (% 0.1) Medrison (34).

#### d)Antiinfektifler (antibiyotik, antiviral, antibakteriyel)

Gentamisin (% 0.3), Tobramisin, Kloramfenikol (% 0.5), Idoksuridin (herpes Simp-lex virusuna karşı), sulfosetamid (% 10), neomisin (34).

#### e)Lokal antiseptikler

Tiomersol, benzalkonyum klorür, klorheksidin, benzotonyum klorür, fenil merküri nitrat, tenil merküri asetat, gümüş nitrat (34).

#### f)Antiglaukoma ilaçları

Timolol, Pilokarpın, Betaksolol, Bunobl (34).

#### g)Ameliyat öncesi ve sonrası kullanılan lokal anestezikler

Kokain, tetrakain (% 0,5), proparakain (% 0,5), benoksinat, fenakain (34).

#### h)Diagnostik Amaçla Kullanılan İlaçlar

Sodyum fluoressein (% - % 2) (34).

#### i)Astrenjanlar : Konjunktivitlerde kullanılır.

Çinko oksit (0.25) (34).

j)Adrenerjikler

Epinefrin bitartarat (%2), fenilefrin HCl (% 25) (34).

### **3.2.8. Kullanılan Oftalmik Preparatlar**

#### **3.2.8.1. İzin Gerektirmeyenler**

Güncel tedavi kılavuzlarına girmiş ve göz hastalıkları uzmanları tarafından standart uygulanan tedaviler haline gelmiş, Bakanlığımızdan herhangi bir izin alınması gerekmeyen ve Sosyal Güvenlik Kurumu, Maliye Bakanlığı tarafından geri ödemesinin yapılabileceği uygulamalar aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir (Tablo 1)(74).

	<b>İLAÇLAR</b>	<b>ENDİKASYONLAR</b>
1.	<b>Topikal damlaların etkilerini güçlendirmek amacıyla karıştırılarak kullanılan enjektabl antibiyotikler:</b> Aminoglikozitler, fluorokinolonlar, sefalosporinler, vankomisin, amikasin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keratit</li> <li>• Korneal ülser</li> <li>• Rutin tedaviye cevap vermeyen dirençli konjuktivit</li> <li>• Endoftalmi ve panoftalmi olgularında ilaç uygulamaları</li> </ul>
2.	<b>Lokal anestetikler ve antibiyotikler:</b> Aminoglikozidler, fluorokinolonlar, sefalosporinler, vankomisin, amikasin, klindamisin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tıbbi tedavi ve cerrahi müdahalelerde rutin prosedürde yer alan intraoküler ve perioküler ilaç uygulamaları</li> </ul>
3.	<b>Antibiyotikler:</b> Aminoglikozitler, fluorokinolonlar, sefalosporinler, vankomisin, amikasin, klindamisin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakterilere sekonder oküler enfeksiyonların tedavisinde rutin prosedürde yer alan intraoküler ve perioküler ilaç uygulamaları</li> </ul>
4.	<b>Enjektabl steroidler:</b> Dexametazon, betametazon, prednizolon, triamnisolon ve diğer enjektabl steroidler,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerrahi sonrası rutin prosedürler, antibiyotik, antifungal veya antiviral kontrolü altında endoftalmi, panoftalmi ve üveit olgularında ilaç uygulamaları</li> </ul>
5.	<b>Antifungaller:</b> Amfoterasin B, varikonazol, flukonazol, caspofungin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantara sekonder oküler enfeksiyonların tedavisinde rutin prosedürde yer alan intraoküler ve perioküler ilaç uygulamaları;</li> </ul>
6.	<b>Antiviraller:</b> Asiklovir, gansiklovir, cidofovir, foscarnet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virüslere sekonder oküler enfeksiyonların tedavisinde rutin prosedürde yer alan intraoküler ve perioküler ilaç uygulamaları</li> </ul>
7.	<b>Adrenalin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tıbbi tedavi ve cerrahi müdahalelerde rutin prosedürde yer alan, pupilla dilatasyonu yapan ve lokal hemoraji riskini azaltmak amacıyla yapılan ilaç uygulamaları</li> </ul>
8.	<b>İntralezyonel steroidler:</b> Betametazon, dexametazon, triamsinolon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Şalazyon ve çilek nevus tedavisi</li> </ul>
9.	<b>Topikal antineoplastik ajanlar:</b> Mitomisin-c, 5-fluorourasil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glokom, refraktif cerrahi, pterijium ve tumor eksizyonlarının tedavisi</li> </ul>
10.	<b>Birinci basamak tedavide: İmmunospressifler ve immünomodilatörler:</b> Azathioprin, siklofosamid, siklosporin, klorambusil, methotrexat, tüm kortikosteroidler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behçet Hastalığı göz tutulumu (üveit, iridosiklit, retinit, retinal vaskulit, koroidit) ve behçete bağlı olmayan diğer endojen üveitlerin tedavisi</li> </ul>
	<b>İkinci basamak tedavide (birinci basamak tedaviye yanıtız durumlarda):</b> Konvansiyonel İnterferonlar (Pegile hariç)	
11.	<b>Perioküler ve intraoküler ilaçlar:</b> Dexametazon, betametazon, prednizolon, triamnisolon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oküler neovaskülerizasyonlar ve özellikle makulopati olmak üzere endike retinopatilerin tedavisi</li> </ul>

12.	<b>BEVACİZUMAB</b> (Perioküler veya intraoküler kullanımında)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş tip yaşa bağlı koroidal neovasküler membranlar dışındaki Oküler neovaskülarizasyonlar ve tüm makulopati veya retinopatilerde perioküler veya intraoküler kullanımında</li> <li>Ülkemizde ruhsatlı ve onaylı endikasyonlu uygulanan tedavi seçeneklerinin etkisiz, yetersiz olması yada yan etki nedeniyle kullanılmadığının raporlanması halinde</li> </ul>
-----	------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tablo 2.** Bakanlıktan izin alınması gereken preparatlar (74)

### 3.2.8.2. İzin Alınması Gerekenler

Sosyal Güvenlik Kurumu ve Maliye Bakanlığınca geri ödenebilecek ve sadece Bakanlığımızın izniyle yapılabilecek uygulamalar aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir (Tablo 2)(75).

İLAÇLAR	ENDİKASYONLAR
<b>Anti TNF ilaçlar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behçet Hastalığı göz tutulumu (üveit, iridosiklit, retinit, retinal vaskulit, koroidit) ve Behçet'e bağlı olmayan diğer endojen üveitler</li> <li>- Depresyon ya da intihar eğilimi nedeni ile interferonun kullanılmadığı olgularda acil kullanım endikasyonu psikiyatri raporu ile belgelemek ve sorumluluk tedaviyi uygulayan hekimde olmak kaydıyla anti TNF ilaçlara Bakanlığımızdan izin alınmaksızın başlanabilir, fakat onay başvurusu en geç 15 gün içinde Bakanlığımıza gönderilmelidir.</li> <li>- Bakanlığımızdan izin alınmadan anti TNF tedavisine başlanan fakat Bakanlığımızın değerlendirmesi sonucunda olumsuz sonuçlanan başvurular ile ilgili hukuki sorumluluk tedaviyi uygulayan hekime ait olacaktır.</li> </ul>

**Tablo 3.** Bakanlıktan izin alınması gereken preparatlar (74)

### 3.3. Nanopartiküllerin Oftalmik Preparatlarda Kullanımı

Tanımlar;

Nano , ‘ ’ demektir. Nano ile tanımlanan ifadeler, herhangi bir ölçünün milyarda birini gösterir (64).

Nano teknoloji, maddenin , ayrıca supramoleküler seviyede kontrolüdür. Nanoteknolojinin ayrıca bugün moleküler nanoteknoloji olarak bahsedilen en eski ve



yaygın tanımı, tam olarak makroölçek ürünlerinin imalatı için atomların ve moleküllerin kontrolünün belirli bir amacını ifade etmektedir (64-76).

Nanotıp; tanı, tedavi, hastalık ve travmatik yaralanmaların önlenmesi, ağrının giderilmesi ve insan sağlığının korunup geliştirilmesi amaçlı vücudun moleküler bilgileri ile moleküler araçların kullanılmasını içermektedir. Nanotıp alanında yapılabilecek pek çok çalışma olmakla beraber önemli çalışma alanları (64,77);

- Nanomateryallerin üretilmesi,
- Nanorobotların üretilmesi,
- Nanoporlar,
- Yapay enzimlerin üretilmesi ve kontrolü,
- Hücre uyarımı ve hücrelerin tanımlanması,
- Nanoterapötikler ve Nano ilaçların geliştirilmesi,
- DNA Dizileme, mikroçip yapımı,
- Hastalık tanısında kullanılabilir çip ve sensörlerin geliştirilmesi (64-77).

Nanotıp araştırma sırası;

Nanodiagnostik: erken teşhis

Biyosensörler ve minyatür araçlar

Hedeflenebilen görüntüleme ajanları

İlaç hedefleme

İstenen bölgeye ilacın ulaştırılması ve etkisinin gözlenmesi

Rejeneratif tıp

Tamir mekanizmasının hızlandırılması (organlar veya sistemler Etik, Yasal ve Sosyal konular (64-77).

### **3.3.1. Nanopartikül**

Doğal yada sentetik, şekilsiz ve yarı kristal yapıda bulunabilen ve 1 ile 100 nm boyutları arasındaki yapılara nano partiküller denilir (78).

Materyallerin boyutları nano düzeyine indikçe önceki durumlarına göre nanomateryallerin farklı ve gelişmiş özellikler gösterdikleri saptanmıştır (78). Temel olarak tümüne nanopartiküller sistemler denilmektedir. Nanopartiküller 1-100 nm boyutlarında olan kolloidal yapılardır. Sentetik veya doğal kaynaklı bir makromolekülden meydana gelirler. Nanopartikül ve nanokristal malzemelerin sahip oldukları değişik özelliklerden dolayı yaygın kullanım alanına sahiptir ve çeşitli fonksiyonlar kazandırabilmeleri de bir başka özelliği olarak kabul edilmektedir (79). Üretimlerinde genellikle polimerik yapılar kullanılmaktadır. Esas istenilen çok hafif, akıllı, ucuz ve temiz malzemeler elde etmektir (78,80).

Her polimerin kendine has özelliği ile nanopartiküller çeşitli özellikler kazanmaktadırlar. Örneğin biyobozunur, biyoyoulu, termal vs. Eczacılık alanında, nanopartiküller sistemlerle ilgili ilk çalışmalar antikanseröjen ilaçlar ve aşılar kullanılarak gerçekleştirilmiştir (78).

Nanopartiküller sistemlerle, etkin madde/maddelerin etkinliğinin artırılması, yan etki/toksisitenin azaltılması, stabilitenin sağlanması/artırılması, hasta uyuncunun artırılması konularında olumlu sonuçlar elde edilmiştir (78). Hazırlanan nanopartiküller sistemlerden fizyolojik ortamda parçalanması, parçalanma ürünlerinin toksik olmaması, etkin madde/maddeleri çevresel etkilere karşı koruması, etkin maddeyi hedef bölgeye taşınması ve kontrollü bir şekilde salması beklenmektedir. Ayrıca, bu sistemler dayanıklı olmalı ve gerektiğinde sterilize edilebilmelidirler (81).

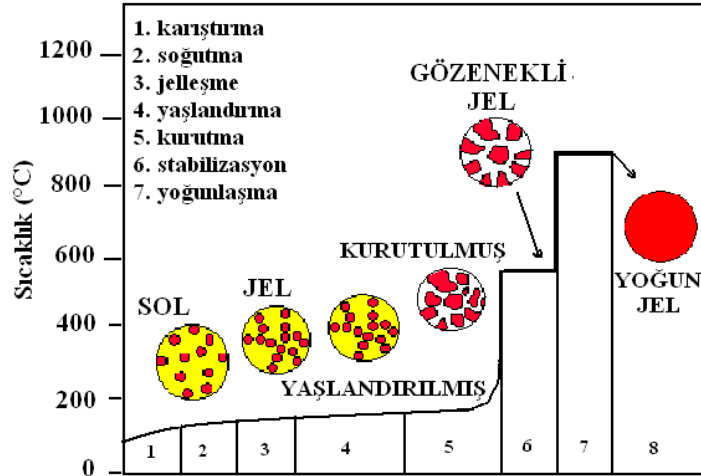
Kolloid olarak tanımlanan tanecikler gözle görülemeyecek kadar küçük 500 nm ve daha altındaki boyutlara sahip taneciklerdir. Bu tanecikler normal optik mikroskopla görülemezler. Çünkü maksimum boyutları ışığın dalga boyuna eşittir (81).

Jel; Kolloidal parçacıkların çöktürülmesiyle elde edilen ve bol miktarda su içeren çökeleklere denir. Jel, katı ve sıvı faz arasında bir ara fazdır (82).

### Sol-jel Yönteminin Basamakları

1. Alkoksit Hidrolizi 2. Peptidleşme veya polimerizasyon 3. Jel eldesi 4. Kalsinasyon/ Sinterleme (83).

Partikül boyutu, ilaç taşıyıcı sistemlerin uygulanması ve özellikle pasif hedeflendirilmesi açısından önemli bir faktördür. Hazırlanan sistemlerin stabilitesi, salım özellikleri, biyodağılımı, etkinliği ve toksisitesi açısından partikül büyüklüğü, dağılımı ve yüzey özellikleri uygun olmalıdır (Şekil 3.1)(84,85).

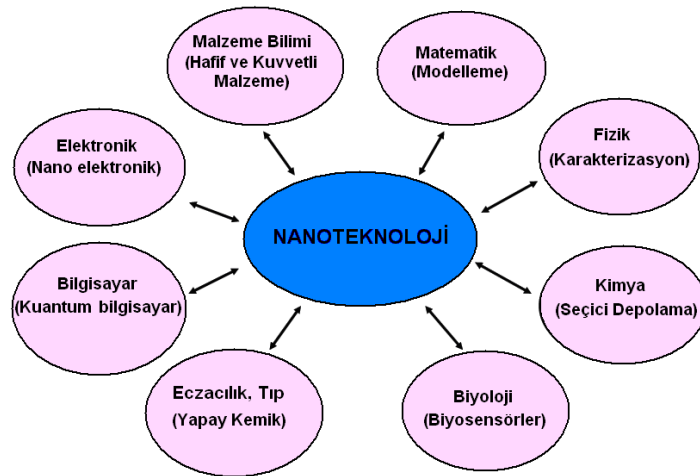


**Şekil 3.1.** Sol-jel Prosesiyle Partikül Üretim Aşamalarının Şekilsel Gösterimi (86)

Nanopartiküler sistemlerin faydalı teknolojik üstünlükleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir;

- Etkin maddenin stabilitesinin sağlanması

- Yüzey alanı/ hacim oranının mikropartiküllere göre çok yüksek olması hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda kullanılması
- Parçalanmaya karşı koruma
- Artmış ilaç çözünürlüğü
- Oral biyoyararlanımın iyileştirilmesi/artırılması
- İlaç etkinliğinin artırılması, istenmeyen yan etkilerinin/toksisitesinin azaltılması
- Yüksek taşıma kapasitesine sahip olması ve alan spesifik hedeflendirme yapılabilmesi
- Hem hidrofobik ve hem de hidrofilik etkin maddelerin nanopartiküllere hapsedilebilmesi
- Kan beyin bariyerinin aşılabilmesi için uygun nanopartiküler sistemlerin hazırlanabilmesi
- Oral, pulmoner, parenteral ve oftalmik yol gibi farklı yollarla uygulanabilmesi
- Geniş ölçekli üretim ve sterilizasyon yapılabilmesi
- Farmakokinetik ve dağılım özelliklerinin düzenlenmesi (Şekil 3.2)(78,80).



Şekil 3.2. Nanoteknoloji Başlıca Kullanım alanları (78)

### **3.3.2. Nanopartikül Hazırlama Yöntemleri**

Nanopartiküllerin üretiminde kullanılan yöntemler; aşağıdan yukarı “Bottom Up” ve yukarıdan aşağı “Top Down” olarak adlandırılmaktadır. Yukarıdan aşağıya yaklaşımına dahil olan yöntemlerde hacimsel malzemeye dışarıdan mekaniksel ve/veya kimyasal işlemler ile enerji verilmesi sonucunda malzemenin nano boyuta kadar inebilecek küçük parçalara ayrılması esas alınmaktadır (78). Yukarıdan aşağıya yaklaşımı ile çalışan yöntemlere verilebilecek en genel örnekler; mekanik öğütme ve aşındırma olabilir. Bu tekniklerde klasik öğütme işlemlerinden çok daha fazla enerji tüketimi gerçekleştiğinden yüksek enerjili öğütme veya yüksek hız değirmenleri olarak da adlandırılmaktadırlar (81). Aşağıdan yukarıya yaklaşımına dahil yöntemler ise; atomik veya moleküler boyuttaki yapıları kimyasal reaksiyonlar ile büyütme partikül oluşumunun gerçekleştirilmesi olarak tanımlanmaktadır (78-80).

#### **3.3.2.1. Mikroemülsiyon Yöntemi**

Bu yöntemde önce, lipid (yağ asitleri veya gliseridler) eritilir. Su ve emülsifiyer karışımı, lipidle aynı sıcaklıkta olacak şekilde ısıtılır ve erimiş lipide eklenerek karıştırılır (87). Bu maddeler, mikroemülsiyon oluşumu için gerekli oranlarda karıştırıldığında, transparan ve termodinamik olarak stabil bir sistem elde edilir (88). Oluşan sıcak veya ılık mikroemülsiyon, özel olarak geliştirilen termostatlı bir şırınga kullanılarak, aşırı miktardaki soğuk su (2–3 C) içinde mekanik bir karıştırma ile disperse edilir. Fazla su, ultrafiltrasyon veya liyofilizasyon ile uzaklaştırılır (87).

#### **3.3.2.2. Emülsiyon Oluşturma / Çözücü Buharlaştırma Yöntemi**

Peptit, protein ve diğer makromoleküllerin hapsedilmesine olanak sağlayan çift emülsiyon oluşturma yönteminde etkin maddenin sulu çözeltisi polimer çözeltisinde dağıtılır ve bu karışıma yağ/su emülgatörünün sulu çözeltisi eklenir; takiben su/yağ/su emülsiyonu ilaç çözeltisini içeren polimer çözeltisi damlacıkları

oluşur ve çözücünün buharlaşmasından sonra etkin maddenin sulu çözeltisini içeren nanopartikül süspansiyonu elde edilir (89). Organik çözücü olarak metilen klorür ve yüzey etken madde olarak polivinilalkol kullanılarak çift emülsiyon metoduyla (su/yağ/su) hazırlanan ortalama 200 nm büyüklüğündeki nanopartiküllerin dış sulu fazdaki yüzey etken madde konsantrasyonu arttırıldıkça partikül büyüklüğünün ve polidispersitenin azaldığı bulunmuştur (89,90).

### **3.3.2.3. Emülsiyon oluşturma / Çözücü Difüzyon Yöntemi**

Partiküler sistem hazırlama şekillerinden biri olan emülsiyon-çözücü difüzyon yönteminin esası suda çözünmeyen etken madde ile polimerin ortak çözüdüğü bir organik çözücüde sıcakta çözündürülmesi ve yüzey etken madde içeren ortama karıştırılarak ilave edilmesidir (89). Bu yöntemde iç faz olarak bilinen etkin madde ve polimeri içeren organik çözücü, sabit karıştırma ile su ve emülgatör maddeden meydana gelen dış faza disperse edilerek su içinde yağ (Y/S) emülsiyonu oluşturulur. İç fazın ilk damlatıldığı dakikalarda sistemin emülsiyon benzeri opak bir görünümü olduğu için yöntem emülsiyona benzer çözücü difüzyon olarak da isimlendirilmektedir. İç fazı oluşturan emülsiyon damlacıklarından çözücünün dış faza difüze olması ile ilk anda saydam görünümde olan damlacıklar sertleşerek etkin maddeyi taşıyan nanopartiküllere dönüşmektedir (89,90).

### **3.3.2.4. Koaservasyon Yöntemi**

Emülsifikasyon temelli yöntemlerin en büyük dezavantajı büyük miktarlarda organik çözücü kullanımınıdır. Diğer bir dezavantaj da ısı veya çapraz bağlama ile sertleştirme işleminden önce emülsiyonun intrinsik stabilite problemlerine bağlı olarak küçük (< 500 nm) ve dar partikül büyüklüğü dağılımı gösteren nanopartikül hazırlamanın güç oluşudur. Koaservasyon metodu bu dezavantajları ortadan kaldırmak üzere geliştirilmiştir. Bu durumda, partiküller faz ayrımı işlemiyle sulu fazda oluşmakta ve akabinde glutaraldehit gibi bir çapraz bağlama ajanıyla stabilize edilmektedir (91).

### **3.3.2.5. Yüksek Hızda Karıştırma ve / veya Ultrasonikasyon Yöntemi**

Genellikle bu yöntemler bir arada kullanılmakta ve belli bir süre boyunca yüksek sıcaklıklarda uygulanmaktadır. Yüksek hızda karıştırma yönteminin dezavantajı, mikrometre boyutuna varabilen geniş partikül büyüklüğü dağılımına sahip ürün vermesidir. Bu da, saklama sırasında partikül büyümesi gibi fiziksel stabilite problemlerine sebep olmaktadır. Bunlara ek olarak, ultrasonikasyon yöntemi kullanılıyorsa, metal kontaminasyonunun dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir (78).

### **3.3.2.6. *In Situ* Polimerizasyon Yöntemi**

*In situ* polimerizasyon ile nanopartikül hazırlamak için iki yaklaşım mevcuttur. İlk yaklaşımda çözücü olmayan fazda polimerize olacak monomer emülsifiye edilmektedir (emülsifikasyon polimerizasyonu), ikinci yaklaşımda ise monomer, elde edilecek polimerin çözünmediği çözücüde çözündürülmektedir (92). Emülsiyondaki devamlı fazın yapısına bağlı olarak konvansiyonel emülsifikasyon polimerizasyonu ile ters emülsifikasyon polimerizasyonları farklıdır (93). İlkinde, devamlı faz sulu (yağ/su emülsiyonu) iken, ters emülsifikasyon polimerizasyonunda devamlı faz organik (su/yağ emülsiyonu). Her iki durumda da monomer yüzey etken madde molekülleriyle çözünmediği fazda emülsifiye olmakta ve monomerlerin şişmesiyle misel yapılar oluşmaktadır (93). Polimerizasyon reaksiyonu bir fiziksel ya da kimyasal tetikleyici bir başlangıç maddesi varlığında gerçekleşir. Bu maddenin yarattığı enerji devamlı fazdaki serbest reaktif monomerlerin oluşmasını ve daha sonra bu monomerlerin reaktif olmamış çevredeki monomerlerle birleşmesini ve polimerizasyon zincir reaksiyonunu başlatmasını sağlar. Reaksiyon genellikle monomerin tam olarak tüketilmesiyle son bulur (90,93).

### **3.3.3. Nanopartikül İçeren Taşıyıcı Sistemler**

#### **3.3.3.1. Mikroemülsiyonlar**

Son yıllarda oldukça önem kazanan mikroemülsiyonlar, termodinamik olarak dayanıklı, düşük viskoziteli, saydam, çok küçük damlacık büyüklüğüne sahip (5-140nm) ve kendiliğinden oluşan sistemlerdir. Genellikle yağ fazı, su fazı, sürfaktan (yüzey etkin madde) ve kosürfaktan olmak üzere dört bileşen içermektedirler (88,94).

Mikroemülsiyonlar bazen kosürfaktan kullanmadan da oluşabilmektedir. Bunlar kendiliğinden emülsiyon oluşturabilen sistemler olarak (self emulsifying drug delivery system-SEDDS) tanımlanmaktadır. Bu sistemler yağ ve sürfaktanın karıştırılması ile oluşan sistemler olup, emilimi düşük olan etkin maddelerin biyoyararlanımını artırır (88).

Mikroemülsiyonların üstünlükleri arasında, kolayca hazırlanıp uygulanmaları, vücutta kalış sürelerinin uzun olması, ilaç yükleme kapasitelerinin yüksek olması, sürfaktan ve kosürfaktanların etkisiyle hücre permeabilitesini artırmaları ve dolayısı ile emilimi kolaylaştırmaları sayılabilir. Mikroemülsiyonların oluşabilmesi için üç önemli koşul gerekmektedir (88).

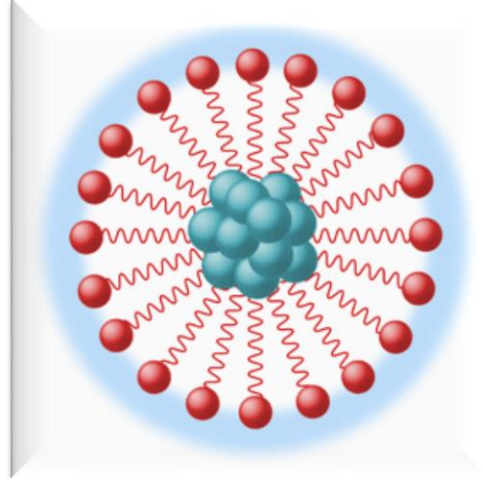
Bunlar:

a) Yağ ve suyun birbiri içinde kendiliğinden karışarak emülsifiye olabilmesi için yağ-su arayüzeyindeki gerilimin çok düşük olması (103 N/m'den küçük) gerekmektedir (95).

b) Sürfaktanın konsantrasyonu optimum olmalıdır.

c) Mikroemülsiyonun dayanıklılığını arttırmak için ara yüzey akıcı ve esnek olmalıdır (Şekil 3.3)(95).





**Şekil 3.3.** Misel Yapısı (95).

### 1) Mikroemülsiyonlarda Kullanılan Maddeler

İritan özelliklerinin düşük, kimyasal stabilitelerinin yüksek olması nedeniyle, noniyonik sürfaktanların, özellikle de polioksietilen türevlerinin mikroemülsiyonlarda kullanılması oldukça yaygındır (87). Bazı noniyonik sürfaktanlarla, kosürfaktana gerek olmadan da mikroemülsiyon hazırlanabilmektedir. Fosfolipidler biyolojik olarak uyumlu olmaları nedeni ile en çok kullanılan sürfaktanlardır (96). Özellikle lesitin membran lipidlerinin başlıca bileşeni olması nedeni ile çok tercih edilmektedir. Daha çok parenteral ve oral yolla verilmek üzere hazırlanan mikroemülsiyonlarda kullanılırlar (94,96).

### 2) Mikroemülsiyonların Yapısı

Mikroemülsiyonlar Y/S, S/Y ve geçişli (bicontinuous) olmak üzere üç tipte olabilirler. S/Y veya Y/S tipindeki mikroemülsiyonlarda, damlacıklar kosürfaktan ve sürfaktan moleküllerinden oluşan bir film ile çevrilmiştir (97).

Dış fazın su olduğu Y/S mikroemülsiyon sisteminde, amfifil moleküllerin hidrofobik kısımları yağ damlacığının içine yönelmiş, hidrofilik kısımları ise dış faza yönelmiş halde bulunmaktadır (97). S/Y mikroemülsiyon sisteminde ise, amfifilik molekülün hidrofobik kısmı dış faza, hidrofilik kısmı ise su damlacığının içine yönelmiş durumdadır (97).

Bu tip mikroemülsiyonlar ters miseller veya L2 faz (likit faz) olarak da bilinmektedir. Su ve yağ oranının yüksek olduğu durumlarda ise farklı bir yapı, geçişli (bicontinuous) modelde mikroemülsiyonlar oluşmaktadır. Bu model, çok

köşeli poligonları içermekte olup, yağ ve su fazları amfifilce zengin bir tabaka ile ayrılmış durumdadır. Yağ ve su fazları arasında çok düşük yüzeylerarası gerilimin bulunması, sürfaktan ve kosürfaktan ilavesi ile sağlanmaktadır (97).

### 3) Mikroemülsiyonlarda Faz Oluşumu

Bir mikroemülsiyonun hazırlanmasında en önemli basamak üçgen faz diyagramının çizilmesi ve buradan hareketle en uygun mikroemülsiyon alanının, dolayısı ile formülasyondaki bileşenlerin miktarının saptanmasıdır (88,97).

### 4) Mikroemülsiyon Formülasyonlarında Kullanılan Maddeler

a) Yağlı faz bitkisel yağlar, sentetik yağlar, trigliseritler, yağ asitlerinin esterleri

b) Sulu faz su, sodyum klorür çözeltisi, tamponlar, propilen glikol, polietilen glikoller veya bunların kombinasyonları

c) Sürfaktan Non-iyonik ve iyonik sürfaktanlar, lesitin, poligliserol, yağ asidi esterleri

d) Kosürfaktan alkoller, glikollerin türevleri, poligliseroller ve propilen glikoller (94,89).

Üçgen faz diyagramları, su, yağ, sürfaktan/kosürfaktan fazlarının değişik oranlarda karıştırılması ile elde edilmektedir. Tabloda mikroemülsiyon formülasyonunda formülasyonunda genel olarak kullanılan maddeler görülmektedir. Üçgen faz diyagramı, S/Y emülsiyonu, lameller veya hegzagonal sıvı kristaller, S/Y mikroemülsiyonu, Y/S emülsiyonu ve Y/S mikroemülsiyonun dengesinden oluşmaktadır (88,89).

Üçgen faz diyagramları, sürfaktan, kosürfaktan ve yağ karışımının su ile titre edilmesi ile veya su, yağ ve sürfaktan karışımının kosürfaktanla titre edilmesi ile tayin edilir (89). Her iki yöntemde de mikroemülsiyonun dayanıklı ve berrak kaldığı bölge esas alınır. Sisteme su ilave edildiği zaman S/Y mikroemülsiyonları oluşur. Su damlacıkları sürfaktan/ kosürfaktan karışımının yüzeylerarası tabakası tarafından çevrelenir ve dayanıklı hale gelir. Sisteme su ilave etmeye devam edilirse sıvı kristaller meydana gelir. Su molekülleri sürfaktanın çifte tabakası arasında kalır. Su miktarı artırıldığında tabakalı (lameller) yapı kırılır ve sürfaktan/kosürfaktan ara

yüzey filmi tarafından sarılan yağ damlacıklarını içeren bicontinuous (çift geçişli) yapı meydana gelir. Faz diyagramı içinde mikroemülsiyonların oluşum alanı ve büyüklüğüne sıcaklık, çözücüler, sürfaktanın yapısı ve sulu fazdaki tuzun etkisi bulunmaktadır (98).

#### 5) Mikroemülsiyonların Karakteristik Özellikleri

Mikroemülsiyonların yapısı değişik yöntemlerle incelenebilir. Özellikle damlacık büyüklüklerinin tayin yöntemlerinde ve miseller yapılarının incelenmesinde küçük açılı X-ışını saçılımı (small angle X-ray scattering-SAXS), küçük açılı nötron saçılımı (small angle neutron scattering-SANS), statik ışık saçılımı (static light scattering), kuasielastik ışık saçılımı (quasielastic light scattering-QELS), geçirici elektron mikroskop (transmission electronmicroscopy-TEM), gibi yöntemler kullanılır. Mikroemülsiyonların viskozite, bulanıklık (türbidite) ve elektriksel iletkenlik, pH, dansite, faz ayrışması gibi fiziksel özelliklerinin incelenmesi stabiliteleri açısından çok önemlidir. Viskozite sürfaktan filmin kalınlığı, damlacık büyüklüğü ve şekli, kondüktivite mikroemülsiyonun dış fazı ve faz dönüşümü, dielektrik ölçümü ise sistemin yapısı ve dinamik özellikleri hakkında bilgi verir (89).

#### 6) Mikroemülsiyonların Veriliş Yolları

Mikroemülsiyonlar denetimli ilaç salımı sağlamak ve ilaçların sistemik emilimlerini artırmak için kullanılmaktadırlar. Ayrıca topikal olarak da ilaçların etkinliğini artırmaktadırlar (100).

Mikroemülsiyon oral uygulamaları: Oral yol en çok tercih edilen yoldur. Emilimin artırılması, ilaçların klinik potenslerinin artırılması ve ilacın toksisitesinin azaltılması gibi nedenlerden dolayı hormonlar, steroidler, diüretikler, antibiyotikler ve çözünürlüğü düşük olan etkin maddeler için ideal ilaç şekilleridir. Özellikle, peptit/protein gibi gastrointestinal kanalda enzimatik parçalanmaya uğrayan maddeler için uygun ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Peptitlerin mikroemülsiyon formülasyonlarına en başarılı örnek siklosporindir. *Sandimmune®* A/eora/® ticari adları ile pazarlanan ilaç, karaciğer, böbrek gibi organ nakillerinden sonra rutin olarak kullanılmaktadır (100).

Yapılan çalışmalarda, siklosporin S/Y tipi mikroemülsiyon formülasyonu içinde oral yolla uygulandığında biyoyararlanımının arttığı görülmüştür (100,101). S/Y tipi mikroemülsiyon formülasyonu ile uygulanan insulin, vasopressin ve siklosporinin oral biyoyararlanımının çözelti formülasyonundan fazla olduğu saptanmıştır . Labrafil, lesitin ve etanol kullanılarak hazırlanan S/Y tipi mikroemülsiyon formülasyonu içinde oral yoldan uygulanan insülinin, sıçanlarda sübkütan uygulamaya benzer şekilde kan glukoz düzeylerinde düşüş sağladığı görülmüştür (101).

Stres ve asetik asit ile mide ülseri oluşturulan sıçanlara oral olarak uygulanmıştır. Her iki büyüme faktörünün de yara iyileştirme etkisi, biyokimyasal ve histolojik bulgular esas alınarak değerlendirildiğinde mikroemülsiyon çözelti formülasyonlarına göre daha etkili bulunmuştur (100,101).

Mikroemülsiyonların topikal uygulamaları, mikroemülsiyonların kolay uygulanmaları açısından topikal uygulanmaları tercih edilmektedir (94,100). Topikal uygulanan mikroemülsiyon formülasyonlarının klasik emülsiyon ve jellere göre daha etkili oldukları saptanmıştır (94,100). Topikal yolla, hidrofilik bir ilaç olan difenhidramin hidroklorürün, izopropil miristatla S/Y mikroemülsiyonu insan derisine uygulanmıştır. Bu formülasyona kolesterol ilave edildiğinde emilimin arttığı saptanmıştır (100).

Mikroemülsiyonların diğer veriliş yolları, mikroemülsiyonlar oral ve topikal veriliş yolu dışında, parenteral, oküler, rektal ve pulmoner yollarla da uygulanmaktadır (94,100).

Oküler örnek çalışma olarak;

‘Glokom tedavisinde yeni dozaj şekillerinin tasarlanması ve farmakodinamik cevaplarının değerlendirilmesi’

Özet:

İlaçların gözde kalış süresinin uzatılması biyoyararlanımın arttırılmasına yol açmaktadır. Gözde kalış süresinin uzatılması için izlenen yöntemlerden birtanesi de ilaçların mikroemülsiyon şeklinde göze uygulanmasıdır. Bu çalışmada, glokom

tedavisinde kullanılan pilokarpin hidroklorürün mikroemülsiyon formülasyonu hazırlanmıştır (102,103).

### **3.3.3.2. *In Situ* Jeller**

Bazı polimerlerin düşük viskoziteli dispersiyonları alt göz kapağı içine damlatıldığında jel haline dönüşür. Bu tip polimerler, gözün sıcaklığı (33-34°C), pH (7.2-7.4), mono ve divalen katyonlarından etkilenerek faz değiştirir ve jelle dönüşürler. Bu durumda viskoziteleri çok arttığı için gözyaşı ile uzaklaştırılmazlar (104).

Hidrojel denilen bu sistemler:

Üç boyutlu, çok miktarda sıvı tutabilen hidrofil polimerlerdir.

Hidrojellerin özellikleri anyonik, katyonik, nötral yapılarına bağlıdır.

İyonik hidrojellerin şişmesinde, yüklü polimer zincirler ile serbest iyonlar arasındaki iyonik etkileşim ve birbirini itmesi önemli rol oynar.

İyonik hidrojellerdeki etkin madde veya protein transferi nötral jellerden belirgin farklılıklar göstermektedir.

Hidrojellerden etkin madde salımı boyunca biyolojik aktivite korunur ve salım hidrojinin şişme derecesine bağlıdır. Şişmede çapraz bağlanma derecesi etkilidir ve çapraz bağlanmanın fazla olduğu hidrojellerde sıkı bir yapı görülür, zincirlerin hareketi kısıtlıdır ve bu durum şişmeyi engeller (104,105).

Hidrojellere örnekler:

Formülasyonlarda CAP kullanılarak pH değişikliği ile jelleşen sistemler oluşturulabilmektedir.

Oda sıcaklığında çözelti halinde olan Poloxamer F127 göze damlatıldığında, göz sıcaklığına bağlı olarak jel haline dönüşen sistemler oluşturulabilmektedir (105).

Kopolimerizasyon ile polimer hazırlanması istenilen mekanik özelliklere sahip polimerlerin oluşturulmasında iyi bir yöntemdir. Örneğin, biyoadeziv bir polimer olan hyalüronik aside sıcaklık ile jelleşen poloxamer gibi bir polimer

bağlanarak oluşturulan kopolimer gözde biyoadezif özellik ile daha uzun süre kalarak etkin maddenin salım süresini uzatır (105).

Kopolimeri oluşturan polimer oranları değiştirilerek etkin madde salım hızlarının ayarlanabilmesi de mümkündür (104,105).

İyonlar ile aktive olan “gellan zamkı” polisakkarit yapıdadır ve mono ve divalen bağlar varlığında berrak jeller oluşturur. İnsan gözyaşındaki sodyum oranı 2.6 g/L'dir ve polimer çözeltiyi jelleştirmeye yeterli miktardır. Jel gözde çok uzun zaman kaldığı için etkin madde uzun zamanda salınmaktadır, ayrıca görmede herhangi bir zorluk oluşturmamaları da göz önünde bulundurulmalıdır (105).

### **3.3.3.3. Temas Süresini Arttıran Jeller**

#### **1) Biyoadezif Hidrojeller**

Biyoadezif hidrojeller yüksek viskoziteleri ve mukoadezif özellikleri nedeniyle ilacın oküler yüzeylerle temas süresini uzatarak emilimini arttıran ajanlardır. Biyoadezif polimerler çok sayıda hidrofilik ve hidrofobik fonksiyonel gruplar içeren yüksek molekül ağırlıklı yapılardır. Oküler mukus tabakasıyla nonkovalent bağlar kurarak uzun süre yüzey teması sağlama özelliğine sahiptirler (106). Göz yaşıyla olan uyumu nedeniyle selüloz (lacril), polivinil alkol (liqofilm), poliakrilik asit (lacrigel) ve hyaluronik asit (hy-drop) gibi birçok biyoadezif polimer kuru göz tedavisinde yerini almıştır (105,106).

Karboksimetilselüloz içeren visköz formdaki timololün nonvisköz forma göre 3-9 kat oküler konsantrasyon artışı sağladığı gösterilmiştir (106,107). Bir diğer çalışmada vizküz fusidik asit (fucithalamic) uygulanan 340 konjonktivitli hastada uzamış geç antibiyotik etki gösterilmiş ve bu nedenle kloramfenikol göz damlalarına tercih edilebileceği belirtilmiştir. Biyoadezif jel uygulaması, görmede bulanıklık, kirpiklerde yapışıklık ve gözde irritasyon gibi devanatajları nedeniyle hasta toleransını azaltmaktadır (107).

Biyoadezif hidrojellerin bir alt grubu olan aktive edilmiş jel formları uygulama esnasında damla halinde olup çeşitli faktörlere (ısı, pH, elektrolit dengesi)

bağlı olarak gözde jel forma dönüşen formülasyonlardır. Bu şekilde daha az görme bulanıklığı olduğu savunulmaktadır (107).

## 2)Siklodekstrinler

Siklodekstrinler homolog yapıda siklik oligosakkaritlerden oluşan dışta hidrofilik yüzeyi, iç kısımda lipofilik kavitesi bulunan yapılardır. Siklodekstrinler (CD) özellikle hidrofilik ortamlarda, lipofilik ilaçların çözünürlüğünü ve stabilitesini arttıran aynı zamanda yan etkilerini azaltan yapılardır. Lipofilik yapıdaki siklosporin-CD kompleksinin 10 kat fazla korneal penetrasyon sağladığı belirtilmiştir . Siklodekstrinler hemolitik ve nefrotoksik etkileri nedeniyle oküler ve parenteral uygulamalarda yaygın kullanım sahası bulamamıştır (108).

### 3.3.3.4. Kolloidal Sistemler

Göze uygulanan partiküler ve kolloidal sistemler, mikro ve nanoküreler, nanokapsüller, lipozomlar ve mikro ve nanoemülsiyonlardır (109).

Bu sistemlerin göz çözeltilerine göre tedavi değeri çok daha fazladır. Nanokapsül, nanoküre ve mikroemülsiyonlar ile etkin madde çözeltileri, mikropartikül süspansiyonları karşılaştırıldığında, partiküler sistemlerin etkin madde çözeltilerinden ve mikropartikül süspansiyonlarından daha iyi biyoyararlanım gösterdiği, indometazinle yapılan çalışmada bildirilmiştir (110).

Bu sistemler yapısal üstünlükleri ile göze uygulanan çözelti sistemlerine kıyasla yüksek tedavi değeri oluştururlar (68,110).

Partiküler sistemler ile de daha iyi biyoyararlanımın olduğu kanıtlanmıştır (111).

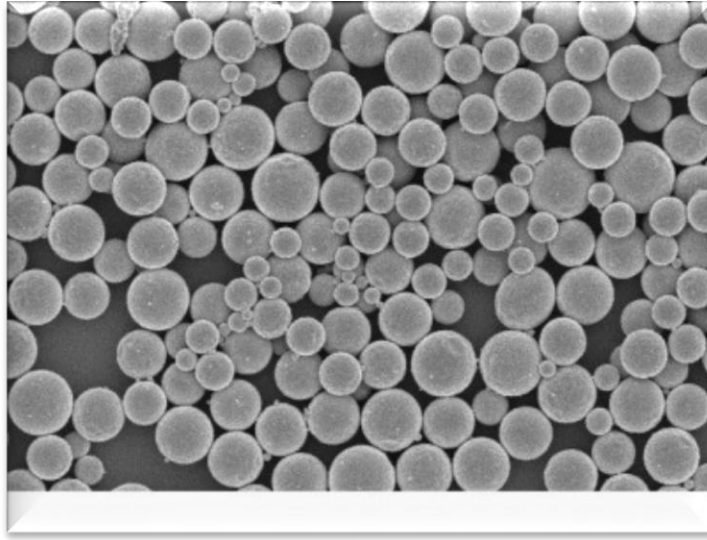
Bu sistemler de göz damlaları gibi göze kolayca uygulanabilirler (111).

Bu sistemlerden beklenen:

- Yeterli miktarda etkin madde taşımaları
- Tedavi süresince maddenin aktivitesini devam ettirmeleri
- Salım süresince yavaş yavaş parçalanmaları veya salım bittiğinde gözden uzaklaştırılmaları
- İmmünojenik olmamaları ve kolayca sterilize edilebilmeleridir (111,112).

### 3.3.3.5. Mikroküreler, Nanoküreler ve Nanokapsüller

Bu sistemler parçalanmayan, parçalanmayan veya iyon değiştirebilen polimerlerden hazırlanırlar (111,113). Etkin madde partiküllerden difüzyon, polimerin erozyonu, hidrolizi ve iyon değiştirmesi ile salınırlar. Bu mekanizmaların biri veya birkaçı bir arada olabilir. Partiküller oküler yüzey ile uzun zaman temas ederek etkin maddenin korneadan penetrasyon süresini uzatırlar (Şekil 3.4)(113).



Şekil 3.4. Nanoküreler (113)

Mikro ve Nanoküreler ve Nanokapsüllerin Özellikleri:

- Etkin maddeyi kontrollü şekilde salmaları
- Etkin maddenin yapı aktivitesini değiştirmemesi
- Etkin maddeyi hedef organ veya doku veya hücreye taşınması
- Hedefe ulaşana dek etkin madde sızıntısı olmaması



- *In vitro* ve *in vivo* koşullarda dayanıklı olması
- Düşük dozda ilaç kullanımına olanak sağlaması
- Düşük doza bağlı olarak toksisitenin azalması
- Biyolojik sistemle uyumlu olması
- Biyolojik olarak parçalanabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması (113,114).

### 3.3.3.6. Lipozomlar

Lipozomlar ilk defa Bangham tarafından 1965 yılında tanımlanmış olan lipozomlar tek ya da daha fazla lipid tabakasıyla çevrili mikroskobik veziküler yapılarıdır. Lipozomlar fosfolipid vezikülleri olarak da anılmaktadır (115). Lipozomlar küçük (SUV) ve büyük (LUV) unilameller veziküller olarak veya birden fazla lipid tabakası içerenler multilameller veziküller (MLV) şeklinde sınıflandırılabilir. Lipozomlar biyouyumlu, biyobozunur, nontoksik ve non-immünojenik yapıları nedeniyle birçok uygulamada tercih edilebilmektedir . Bu nedenle günümüze kadar pekçok ilaç, protein, nukleotid ve plasmid uygulamasında kullanılmıştır (115,116).

Lipozomların etkinliği lipozomun büyüklüğü, yükü, içeriğindeki ilaç dağılımı, stabilitesi ve etkili olacağı alanla olan yakın teması gibi faktörlere bağlıdır. Büyük lipozomların drenajının daha yavaş olması ve iç hacimlerinin daha geniş olması nedeniyle daha fazla ilaç salımı yapabildikleri gözlenmiştir (116,117).

Lipozomların ilk topikal uygulanımı 1981 yılında Smolin tarafından öne sürülmüştür. Moleküler ağırlıkları nedeniyle oküler yüzeylelerden geçişi az olan ilaçlar, lipozomların sahip olduğu yüksek yüzey temas yeteneği ve non-toksik özellikler sayesinde topikal kullanım alanı bulmuşlardır (116). Topikal yolla

uygulanan lipozomal formdaki penisilin G'nin korneaya dört kat fazla penetrasyon yaptığını *in vitro* şartlarda gösterilmiştir . Biyolojik sıvılarda yıkıma karşı hassas oldukları için plasmid ve oligonukleotid gibi yapıların transferi oldukça zordur (116-117).

Lipozomlar yıkıma karşı koruyucu etkileri sayesinde plasmidlerin korneal hücrelere ve oligonukletidlerin vitreusa (CMV retiniti) uygulanması sağlanabilmiştir. Lipozomal formdaki immunsupresif ajanların (FK506) diğer formlarına nazaran oküler dokularda (aköz, vitreus) daha etkin konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir (118). Topikal uygulama sonrası yüzeysel dokularda anormal histopatolojik bulgu saptanmamış olup damlatma aşamasında hafif ağrı hissi görülebilmektedir. Bazı araştırmacılar lipozomların etkinliğini arttırmak için lipozom-kollajen kompleksi (kollozom) veya ısıya duyarlı jel formu gibi yüzey ile temas süresini arttıran formülasyonlar geliştirmiştir (118,119). Beyin gangliozidleri ile kombine edilmiş lipozomların insan ve fare kornealarına lektin spesifik bağlarla bağlandığını gözlemleyen araştırmacılar buradan yola çıkarak immünoliposomes adı verilen monoklonal antikor içeren ilaç yüklü lipozomlar üretmişlerdir. Asiklovir ve iododeoksiuridin içeren immünolipozomlar ile korneal herpes enfeksiyonlarında başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (119).

Lipozomların arka segmentteki uygulamaları üzerine de pekçok çalışma yapılmıştır (116,117). Peyman ve arkadaşları viral retinit oluşturulan hayvan modelinde lipozomal formdaki gansiklovir uygulamasının direkt intravitreal uygulamadan daha etkin olduğunu göstermişlerdir (116,117). Lipozoma bağlı amfoterisin B uygulanan deneysel candida endoftalmisinde başarılı tedavi sonuçlarıyla beraber ilacın toksik etkilerinin azaldığı bildirilmiştir. Benzer şekilde intravitreal gentamisin uygulaması sonrası 192 saat boyunca teröpatik konsantrasyonlarda ilaç izlenmiştir (116,117).

Lipozomlar proteinler, lipidler ve çeşitli membran komponentleriyle etkileşime girerek istenmeyen ilaç salınımına neden olabilmektedir. Birçok avantajına karşın kısa raf ömrü, stabilizasyon ve sterilizasyon problemleri, vitreusta üç haftaya kadar olabilen bulanık görme şikayetlerine neden olması lipozomların

deneysel çalışmaların ötesinde klinik uygulama şansı bulmasına engel olmuştur (116,117).

### **3.3.3.7. Niozomlar**

Niozomlar, lipozomların sahip olduğu dezavantajları ortadan kaldıran, fosfolipid yapıdan ziyade diğer lipid kombinasyonlarından (kolesterol, stabilizatörler) oluşan veziküllerdir (120).

#### Lipozomlara göre üstünlükleri:

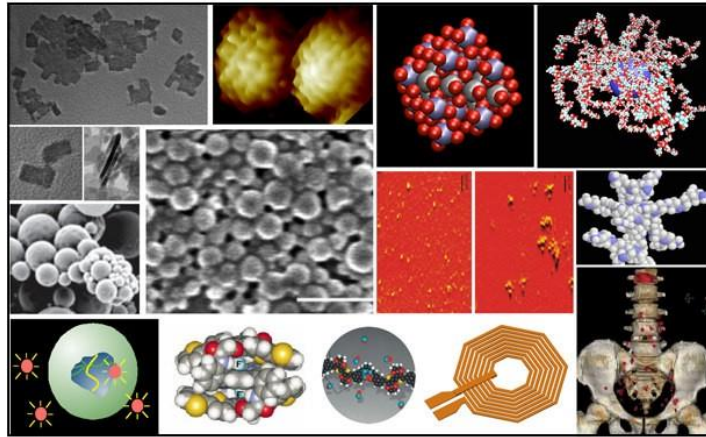
- Stabilite
- Lipofilik ve hidrofilik ilaç taşıyabilme
- Non-iyonik yapıları nedeniyle daha az toksik
- Biyouyumlu, biyobozunur ve nonimmunojenik
- Ucuz ve uzun süreli depo ömrü Hidrofilik ilaç salımında lipozomların yeterli etkinliğinin olmadığı ancak niozomların her iki tür ilaç salımında etkin yaralanım sağladığını göstermişlerdir.
- Niozonların yapısı büyütülerek discomes adı verilen drenajı daha yavaş dolayısıyla biyoyaralanımı daha yüksek formları üretilmiştir (117,120).

### **3.3.3.8. Mikrosferler**

Mikrosferler, sıvı ortamda serbestçe dolaşabilen ilaç yüklü biyobozunur ve biyouyumlu polimerik partiküllerdir. İntravitreal ve subkonjonktival mikrosfer enjeksiyonu ile ilgili çok sayıda *in vitro* çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Polimerik mikrosferlerin hazırlanışı ilk tanımlanan ve günümüzde de en

sık kullanılan buharlaştırma yöntemi ile yapılmaktadır. Bunun dışında püskürtme veya faz ayrıştırma yöntemlerinden biri de tercih edilebilir. Polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), PLGA polimerleri biyoyum ve biyobozunur özelliğe sahiptirler. 125  $\mu\text{m}$ 'den küçük mikrosferler injeksiyon için idealdir. 1  $\mu\text{m}$ 'den küçük olanlarına nanosfer adı verilir. Mikrosferler yapısal olarak hidrofobik ve hidrofilik olarak ikiye ayrılmaktadır (121,122).

Hidrofobik mikrosferler erozyon, hidrofilik mikrosferler ise enzimatik yıkım yoluyla ilaç salınımı yapar (121,122). Dolayısıyla hücreli yapı içermeyen vitreusta hidrofobik, subkonjktival. Peribulber veya subretinal lokalizasyonlarda hidrofilik mikrosferler tercih edilir. Mikrosferin yüzey alanı, polimerin moleküler ağırlığı, laktik asit oranı, suda çözünürlüğü ve ilaç miktarı ilaç salım hızını belirlemektedir. Yıkım esnasında oluşan glisolik ve laktik asit Krebs döngüsüne girer. PVR tedavisinde uzun süreli ve yavaş salımlı 5 FU içeren mikrosferlerin etkinliği gösterilmiştir. Benzer şekilde 10 mikrogramlık mikrosferik adriamisin uygulamasının PVR gelişimini % 50'lerden % 10'lara düşürdüğü izlenmiştir. Bu konu üzerinde son gelişmelerden biri de nanosfer yapılarının jelatin ile kaplanarak RPE hücrelerine fagositoz için sunulmasıdır. Bu şekilde hücre içi ilaç salımıyla RPE hücrelerinin fonksiyonlarını ve davranışlarını daha iyi anlayabilmek ve hatta değiştirebileceği belirtilmektedir. Mikrosfer uygulaması sonrası sfer etrafında minimal bir enflamasyon görülebilmekte ve bu durum üçüncü haftada kaybolmaktadır. Mikrosfer uygulaması sonrası histolojik ve elektrofizyolojik incelemelerde sitotoksik etki saptanmamıştır (Şekil 3.5)( 121,122).



**Şekil 3.5.** Nano Boyutta Malzemelerin Ve Aygıtların Hastalık Teşhisi, Sensörler, Hedeflenen Bölgeye İlaçtaşınımı, Akıllı İlaçlar, Yeni Hücresel Tedavi Gibi Tıbbi Alanda Kullanımı (123)

**3.3.3.9. Oküler İnsert**

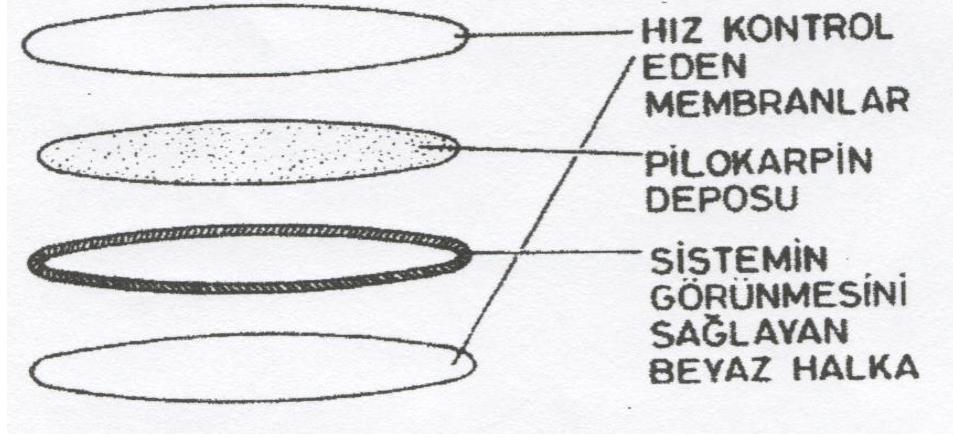
1)Aşınmayan Sistemler

Aşınmayan hız kontrollü salım sistemleri bir rezervuar içinde bulunan ilaç ve salım hızını kontrol eden bir polimer membrandan oluşmaktadır. Salım sabit hızda olup difüzyon ile gerçekleşmektedir. En önemli örneklerini ocusert ve kontakt lens oluşturmaktadır (124,125).

a)Ocusert

Glokom tedavisi için, üst veya alt kapak altı konjonktivaya yerleştirilen ocusert, 20 veya 40 µg/saat pilokarpin salımı yapan ilaç rezervuarından ve bunu çevreleyen etilen vinil asetat (EVA) membrandan oluşmaktadır (126). Bu sistem ile bir hafta boyunca etkin pilokarpin düzeyi sağlanabildiği belirtilmiştir. Pilokarpin göz damlasının gücünün % etkin madde konsantrasyonu olarak belirtilmesine karşılık membran sistemlerinin gücü etkin madde salım hızı olarak verilir. Elips şeklinde, yumuşak ve biyolojik açıdan inert olan ocusert 0.2mm eninde 13.4mm genişliğindedir. Kullanımı sırasında korneada aşınma, konjunktivada reaksiyon veya herhangi bir göz inflamasyonu yapmaz. Sistem üç tabakadan oluşur (126,127).

İçteki depo bölümündeki pilokarpin, aljinik asit içinde dağıtılmıştır. Pilokarpinin salım hızını kontrol eden alt ve üst membran tabakalar poli(etilenvinilasetat)tan yapılmıştır (Şekil 3.6)( 126,127).



**Şekil 3.6.** Ocusert Gösterimi (127)

Sistemin göz içinde kolay görülebilmesi için, depo bölümünün yine poli(etilenvinilasetat)tan yapılmış ve titanyum dioksit içeren yuvarlak beyaz renkte bir halka vardır. Pilo-40 sistemi membranın geçirgenliğini artırmak için çok az miktarda di(2-etilhekzil)ftalat içerir (126,127).

Ocusert steril bir sistemdir ve koruyucu madde içermez (126,128).

Ticari pilokarpin damllarına göre Ocusert çok daha nötral pH'da hazırlandığı için pilokarpinin %50'den fazlası iyonize olmamış durumdadır. Dolayısıyla korneada absorpsiyonu kolay olur (126,128).

Ocusert ile ilgili problemler pahalı olması ve hastaların uyum sürelerinin uzun olmasıdır (128).

#### b) Kontakt lensler

Kontakt lensler görme kusurlarını düzeltmede kullanılan korneada yerleşmiş, küçük ve az görünür yapılardır. Miyop, hipermetrop ve astigmatizmayı düzeltmenin yanısıra terapötik ve kozmetik amaçlı olarak da kullanılabilirler (129).

Terapötik kullanımda; aphakia (konjenital, travma yada katarakt nedeniyle oluşan lens yokluğu), keratokonus (korneanın dışarıya koni şeklinde çıkıntı yapması) ve korneal yaralar gibi durumlarda uzun süreli kullanılan yumuşak lensler tercih edilmektedir. Ayrıca, su taşıyan yumuşak kontakt lensler, epitel üzerinde nemli bir yüzey oluştururlar. Bu şekilde kornea yüzeyindeki değişiklikleri önleyerek kuru göz hastalıklarının tedavisinde kullanılabilirler. Bu konuda Benezra ve ark. tarafından

yapılmış bir çalışmada travmatik katarakta bağlı aphakia oluşmuş çocuklar üzerinde gözemeliyatı sonrası 1.5-11 yıl süren bir tedavi sırasında intraoküler lens ve kontakt lens denenmiştir (126). Tedavi sonrası intraoküler lens görüş kalitesi ve kullanım sıklığı daha fazla bulunmakla beraber, çalışma kontakt lenslerin de katarakt tedavisinde hala kullanılmakta olduğunu göstermiştir. Aphakia tedavisine örnekte ise, HEMA (hidroksietil etakrilat) lensler pirazol-naftalen-disülfonik asid ile boyanarak UV ışığın zararlı etkileri en aza indirilmeye çalışılmıştır (126,130).

Kontakt lensler kozmetik açıdan göz rengini değiştirmek, ifade farklılığı sağlamak, korneal yaralanı saklamak, ayrıca oyuncular tarafından sahnede körlük, katarakt gibi etkiler yaratmak için kullanılmaktadırlar. Ayrıca lens kullanıcıları arasında çok sayıda bayanın bulunması, lens bakım çözeltilerinin göz makyaj malzemeleriyle uyumlu olmasının gerekliliği konuyu kozmetik açıdan önemli kılmaktadır (131).

Lenslerin giderek daha yaygın kullanımının ardında yatan neden gözlüğün çevresel görüşü sınırlaması, spor yaparken kayması ve buğulanması gibi dezavantajlarının ortadan kalkması ve kozmetik açıdan sağlanan güzel görünümdür. Ancak lenslerin birikme ve mikrobiyal kontaminasyondan kaynaklanan bazı sorunları da vardır (131-133).

Kontakt lenslerle ilgili diğer bilgilere geçmeden önce gözde lensle temas eden üç bölgeden söz etmek gerekir: Sklera, kornea, gözyaşı filmi (133,134).

Sklera (gözakı); gözküresinin en dış kılıfıdır. Sert, göz küresine şekil veren ve göz dokularını koruyan yapıdır. Elastin, kollajen gibi proteinlerin yanısıra % 65 oranında su içerir. Su oranının azlığı nedeniyle saydam değildir (133,134).

Kornea; skleranın öndeki devamıdır. Transparan, parlak yüzeyli, damarsız ve bombeli bir yapıdır. Kollajen, lipid, mukopolisakkarit gibi yapıların yanısıra % 75-80 oranında su içerir ve optik özelliklerini sağlama açısından su dengesi çok önemlidir (133,134).

Gözyaşı filmi; gözbezlerinin çeşitli sekresyonlarının karışımıdır ve korneanın ıslak tutulması, mikroorganizma büyümesinin inhibisyonu, korneanın oksijen alması ve kaygan bir optik yüzey yaratma gibi işlevleri vardır. Bileşiminde, lipitler,

proteinler, enzimler, K<sup>+</sup>, N<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, Cl, HC03<sup>-</sup> gibi iyonlar, üre, sitrik asid, glikoz ve askorbik asit yer alır (133,134).

Kontakt lens tarihindeki gelişmeler:

- 1508 *Leonardo da Vinci* kontakt lensi çizdi ve tanımladı.
- 1636 *Rene Descartes* korneayı nötralize etmek için göze tutunan bir su tübünü tanımladı.
- 1801 *Dr. Thomas Young* kırınım sorunlarını çözmek için göz ve mikroskopik lensler arasında yerleşik su filmi tanımladı.
- 1823 *John F. W. Herschel* kırınım sorunlarını çözmek için lensin gözle temasını önerdi.
- 1887 *F. G Muller* hasta gözkapağından korneayı korumak için transparan korneal kısmı olan bir ince cam kabuk icat etti.
- 1888 *A. Eugene Fick* kırınım gücü olan ilk skleral kontakt lensi tanımladı. *E. Kalt* keratoconusu düzeltmek için korneal kontakt lensleri kullanmayı amaçladı.
- 1892 *Carl Zeiss Company* (Jena, Almanya) optik spesifikasyonları tam olan ilk kontakt lensleri üretti.
- 1936 *William Feinbloom* sentetik plastikten yapılmış ilk skleral kontakt lensi geliştirdi.
- 1938 *John Muller* ve *Theodore Obrig* PMMA'dan skleral kontakt lens yaptılar, böylece daha hafif ve oküler duyumu daha az olan lensler ortaya çıktı.
- 1943 *Norma Bier* geçirgen skleral lensleri tanımladı.
- 1944 *Kevin M. Tuohy* günümüz sert lenslerinin habercisi olan PMMA plastik korneal lensleri üretti.
- 1952 Mikrokornealler tanındı.
- 1956 Kornea kavisine uygun kavisli "Contour Lens'ler piyasaya çıktı.
- 1960 *Prof. Otto Wichterle* ve *Dr. Drahoslav Lim* lens yapımında HEMA'yı önerdiler. Polymacon lensler (%38 su) piyasaya çıktı. (Bausch & Lomb)



- 1969 *Griffin Contact Lens Company* tarafından %58 su içeren "Lathe-cut" Softcon lens üretildi.(Uzun kullanımlık lensler)
- 1978 Gaz geçirgen lensler piyasaya çıktı.
- 1980 Silikon lens yapımında kullanılmaya başladı. Silsight (Dow Corning) ilk silikon lenstir (135).

Yine 1990 yılında Grau ve ark. tarafından yapılmış çalışma pek çok alanda olduğu gibi kontakt lenslerin geçimlilik çalışmalarında da artık ileri robot teknolojisinin kullanılmaya başladığını göstermektedir. Çözeltilerin lenslerle ve çözelti tiplerinin birbirleriyle geçimliliğini manuel olarak test etmek oldukça zorlu bir yöntemdir; bu nedenle geliştirilen sistemler ise 1990'lara değin aynı anda birden fazla testin yapılmasına olanak vermemiştir. Ancak geliştirilen robot sistemler birden fazla çözeltinin aynı anda test edilmesini ve etkin sonuç almayı sağlamaktadır (135,136).

#### Korneal kontakt lens tipleri

- Sert Lensler : Hidrofobik, bükülmez, kırılma indeksi caminkine yakın, PMMA (polimetil metakrilat) lenslerdir

- Yumuşak Lensler : Hidrofilik. esnek, korneanın şeklini alabilen, HEMA lenslerdir.

- *Torik (asferik) lensler:* Astigmatlı hastalarda kullanılan arka yüzeyi silindirik lenslerdir.

- *Bifokal lensler:* Yaşlılarda göz merceğinin esnekliğini kaybetmesi ile oluşan yakını net görememe (presbiyopi) kusurlarını düzeltmede tavsiye edilen lenslerdir.

- *Hafif renkli lensler:* Kozmetik açıdan göz rengini değiştirmek, lensin farkedilirliğini arttırmak için kullanılan lenslerdir. Ayrıca prostetik renkli olanları korneal yaralar ve göz tembelliğini (amblyopi) kapatmak için kullanılmaktadır (134).

#### Gaz geçirgen lensler:

Bunlar oksijene karşı değişik geçirgenliklere sahip üç farklı hidrofobik plastik materyalden birikullanılarak yapılır: Selüloz asetat bütirat (CAB), PMMA ve silikon, florosilikon akrilat. CAB'den hazırlanan kontakt lensler fiziksel olarak sert lens gibi

görünür ve oksijen geçirgenliği en azdır. Lipid, protein biriktirmeleri sözkonusudur. Silikon elastomeri yapısında hazırlanan kontakt lensler yumuşak, esnek ve oksijen geçirgenliği olan lenslerdir. Florosilikon akrilatlar ise sert, bükülmez ve içlerinde en yüksek oksijen geçirgenliğine sahip lenslerdir (137).

Genel olarak gaz geçirgen lensler sert olanlardan daha rahat ve daha O<sub>2</sub> geçirgen, su absorplamadığı için yumuşak lensler kadar birikme yapmayan; ancak silikonun doğal hidrofobik yapısı nedeniyle ıslanabilirlikleri sorunlu, uyum süresi uzun ve kolay çizilen lenslerdir. Bunların da tek kullanımlık ve uzun süreli kullanılan tipleri bulunmaktadır (137).

#### Uzun süre kullanılan ve tek kullanımlık lensler:

Uzun süre kullanılan lensler (extended wear) hem yumuşak, hem de gaz geçirgen lenslerde yer alabilen bir ara gruptur. Bunlar hidrasyon yüzdelerine bağlı olarak (yumuşak lensler için minimum %55 hidrasyon) yumuşak lenslerde 1-30 gün, gaz geçirgen lenslerde 1-7 gün süresince kullanılabilirler. Bununla birlikte ülseratif keratitisi riski nedeniyle birinci hafta sonunda çıkartılmaları önerilmektedir. Kullanım süreleri 3-6 ay arasındadır. Artritli yaşlı hastalarda, katarakt veya aphakia durumlarında kullanımları vardır (138,139).

Tek kullanımlık tipler (disposable) ise 1-4 hafta süreyle takılıp, hiçbir bakım yöntemi uygulanmadan atılan lenslerdir. Bunların da uzun süre kullanılan lenslere benzer üstünlükleri olmakla beraber kullanımları sırasında enfeksiyon riski vardır. Özellikle Acanthamoeba keratitisi ile (toprakta ve su kaynaklarında serbest yaşayan bir protozoa) enfeksiyon riski bu tip lenslerde daha yüksektir (138,139).

#### Kollojen lensler

Domuz kollajeninden üretilen, gözde 12-72 saat sonunda eriyerek gözyaşına karışan ve korneal yara tedavisinde kullanılan terapötik lenslerdir. Oksijen geçirgenlikleri iyidir. Kullanılmadan önce antibiyotik veya serum fizyolojik ile ıslatılmaları ve kollajenin asidik özelliği nedeniyle topikal anestezik eşliğinde verilmeleri önerilir. Kollajen lensler etken maddeler için depo görevi görerek bu maddelerin gözdeki etki süresini uzatmak ve göze penetrasyonunu arttırmak için de kullanılırlar (134,140).

### Kontakt lens çözeltileri

Lens gözde iken gözyaşı tabakasıyla yıkanır. Bu tabakanın içerdiği lipid, protein, mukus gibi kalıntılar, çevresel kontaminasyon yapıcılar ve kozmetik artıklar lens yüzeyini kaplayabilirler. Lens yüzeyine yapışan kontaminasyon yapıcılar gözyaşı nitelik ve miktarından, ayrıca lens materyalinin özelliğinden etkilenir. Özellikle yumuşak lensler hidrofilik olduklarından lens yüzeyine bağlanma veya lens matrisine penetre olma eğilimindeki kontaminasyon yapıcıları fazlaca çekerler (141).

Sayılan nedenlerden dolayı lens bakımında temizleme çözeltileri önem taşımaktadır. Ayrıca dezenfektanlar, ıslatma çözeltileri, yıkama çözeltileri gibi ürünlerin lens tipine uygun kullanımları sözkonusudur. Bu çözeltilerde dikkat edilmesi gereken nokta, steril, izotonik, doğru pH ve viskozitede, lens ile geçimli ve uygun bakterisit içerecek şekilde üretilmiş olmalarıdır (141).

Çözeltiler lens tipine göre şu şekilde sınıflandırılır (141).

#### 1) Sert Lensler:

- Yüzey etken maddeli temizleme çözeltileri
- Yıkama/Bekletme çözeltileri
- Islatma çözeltileri
- Tekrar ıslatıcı çözeltiler (gözde iken)
- Çok fonksiyonlu çözeltiler (all-in-ones)

#### 2) Yumuşak Lensler:

- Yüzey etken maddeli temizleme çözeltileri
- Enzimatik temizleme çözeltileri (haftada bir kez)
- Dezenfeksiyon sistemleri (ısı, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, kimyasal)
- Durulama/Nötralizasyon çözeltileri

#### 3) Gaz geçirgen Lensler:

- Yüzey etken maddeli temizleme çözeltileri
- Enzimatik temizleme çözeltileri

- Yıkama/Bekletme çözeltileri (Conditioning Solutions)
- Durulama çözeltileri
- Islatma çözeltileri
- Tekrar ıslatıcı çözeltiler (134,140,141)

#### Lens kabının bakımı

Lens kapları düzenli olarak temizlenmeli ve her altı ayda bir değiştirilmelidir. Normal kullanımda oluşabilecek çatlak ve çizikler ile gözyaşının mikroorganizma birikimine uygun olması nedeniyle ve dezenfektanların etkisiyle mikroorganizmaları koruyan bir biyofilm oluşabilir. Bu nedenle kap kullanılmadığında kuru tutulmalı, haftada bir kez temizlenmelidir. Lens temizleyicisi ve sıcak su bu amaçla kullanılabilir (140).

Birçok literatürde yeterli temizlenmeyen saklama kaplarının Acanthamoeba kaynağı olabileceği bildirilmiştir, saklama kabı temizliği bu açıdan da önem taşır (140,153).

#### Kontakt lens solüsyonlarındaki etken ve yardımcı maddeler

Çoğu lens bakım sistemi lubrikant, tekrar ıslatıcı ve lens yüzeyini kaplayarak oküler dokuları koruyucu olarak viskozite ayarlayıcı içerirler. Özellikle metil selüloz, hidroksi propil selüloz, polivinil pirolidon, polietilen glikol, polioksi etilen, oktilfenoksi etanol, polioksi 40 stearat bu amaçla kullanılabilir (134-143).

Sert ve gaz geçirgen lenslerde hidrofilik yüzey sağlamak için ıslatıcılar kullanılır. Bunlar lens takıldıktan 5-10 dk. sonra doğal gözyaşı akışı ile temizlenirler. Başlıcaları: Polivinil alkol (lens yüzeyini uzun süre ıslak tutar, koruyucular ve kornea ile geçimlidir) (134-143).

Bunun dışında kontakt lens çözeltilerinde  $Ca^{++}$  gibi iyonların ve tuzların koruyucu ile şelat oluşturmasını önlemek ve koruyucuya sinerjik etki için EDTA ve disodyum edetat eklenir (139).

Lensin takılırken korneaya yapışmasını önlemek ve lakrimal sıvıya eş osmolarite sağlamak için NaCl, KCl gibi tuzlar tonisite ayarlayıcı olarak kullanılır (139).

Başlıca borat, sitrat ve fosfat tamponları durulama ve yıkama/bekletme çözeltilerinde gözyaşı pH'sının sağlanması için (pH=7.0-7.4) kullanılır (139).

Lens çözeltilerinde yer alan temizleyicilerden yukarıda bahsedilmiştir.

Lens çözeltilerinde kullanılacak koruyucular ise belli özellikleri taşımalıdır: Bunlar lens ve kabı ile etkileşmemeli. Lensin özelliklerini değiştirmemeli, hızlı etki etmeli ve tahriş edici olmamalıdır (139).

Lens çözeltilerinde kullanılan başlıca koruyucular tiyomersal, klorheksidin (% 0.003-0.01), sorbik asit (% 0.1-0.2), benzalkonyum klorür (% 0.004-0.01), fenilmerkürü nitrat, klorobutanoldur, yeni koruyucular olarak polikuaternum(Dymed), poliaminopropil biguanid (Poliquad) de kullanılmaktadır (139-144).

Bunlardan en sık kullanılan tiyomersal; tüm lens tipleri ile geçimli ve geniş spektrumlu, % 0.001-0.002 konsantrasyonlarda kullanılan bir koruyucudur. Ancak bazen duyarlı kişilerde alerjik konjunktivit yapabilir; böyle durumlarda sorbik asit kullanılmalıdır (139-144).

Klorobutanol; benzalkonyum klorür ile birlikte ve sert lenslerde sınırlı olarak kullanılmaktadır (139-144).

### Kontakt lens kullanım sorunları

Tüm kontakt lensler yüzeylerinde oluşabilecek kalıntılar, lokal veya sistemik tedaviler sırasında kullanılan ilaçlar ve kullanıcının yaşam biçiminden olumsuz yönde etkilenerek çeşitli sorunlara yol açabilirler (139-144).

#### 2) Aşınan Sistemler

##### a)Kollajen Shield

Oküler yüzeye uygulanan, domuz sklerasından üretilmiş ve ilaç ile doyurulmuş astar şeklindeki materyallerdir. İlk olarak Bloomfield ve arkadaşları tarafından 1978'de fornikse yerleştirildiğine uzun süre pilokarpin salımı yapan çözünebilir yapılar olarak uygulanmıştır. 0.1 mm kalınlığında, 15 mm genişliğinde, kornea kurvatürüne uygun dizayn edilmiş, yavaş (30 dk-6 saat) ilaç salımı yapabilme özelliğine sahip, eriyebilir yapılardır. Günümüze kadar korneal bandaj ve ilaç salma

amacıyla kullanılmışlardır. Kollajen shield ile gentamisin ve amikasin gibi antibiyotiklerin korneal emiliminin arttığı izlenmiştir (145). Amfoterisin B ile yapılan bir çalışmada bu uygulama ile sık topikal uygulamadan daha yüksek ön kamara ilaç konsantrasyonu sağlandığı belirtilmiştir. Kollajen shield üretim güçlükleri, maliyet, hasta tolerasındaki güçlükler (gözden düşebilme, vizyon problemleri) gibi dezavantajlara sahiptir (146,147).

b) Lacrisert

5 mg ağırlığında, 3.5 mm uzunluğunda, silindirik yapıdaki biyobozunur sistemler olup suni gözyaşı ile semptomları düzelmeyen hastalarda alt fornikse uygulanırlar. Bulanık görme ve irritasyona neden olabilirler (146).

### 3.3.3.10. Küçük Göz Tabletleri

1) Topikal ilaç uygulamaları

Topikal ilaç uygulamalarında ilacın %1 kadarı kornea tarafından absorbe edilerek ön kamara dokularına ulaşmaktadır. Uygulanan ilacın etkin olabilmesi için absorpsiyon yapan dokularla uygun süre ve konsantrasyonda temas halinde olması gerekir. Topikal uygulama sonrası arka segmente çok düşük miktarlarda ilaç geçebilmektedir. Topikal uygulama sonrası ilacın arka segmente ulaşımı üç şekilde olmaktadır; transkorneal, konjonktivokleral ve sistemik yol (148,149).

2) Transkorneal yol

Epitelyal hücreler arasındaki sıkı bağların yanı sıra hem lipofilik (epitel) hem de hidrofilik (stroma) yapısı nedeniyle kornea, topikal ilaçlar için geçilmesi zor bir bariyerdir. Lipofilik yapıdaki ilaçlara karşı geçirgenliğin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Nazolakrimal drenaj, doku proteinlerince metabolizasyon ve göz yaşı turnoverı (0.5-2.2 ml/dk) transkorneal absorpsiyonu etkileyen prekorneal faktörlerdir. Sonuçta topikal uygulamalarda ilacın ancak %1- 5'i kornea tarafından absorbe edilebilmektedir. Kornea tarafından absorbe edilen ilaç dağılımı humör aköz, lens, pupiller kenar, iris, korus siliare, koroid ve vitreus yönünde olurken eliminasyon humör aköz ve anterior üveal kan akımıyla gerçekleşmektedir (150,151).

### 3) Konjonktivoskleral yol

Korneaya nazaran daha geniş yüzey alanına sahip olmaları nedeniyle konjonktival ve skleral yolla ilaç absorpsiyonu daha kolay olmaktadır. Konjonktival ve skleral pasif difüzyonun topikal uygulama sonrası arka segmete ilaç ulaşımında en önemli yol olduğu belirtilmektedir (150).

### 4) Sistemik yol

Topikal ilaç uygulaması sonrası geniş ve zengin damar yapıları nedeniyle konjonktival ve nazal mukozalar aracılığıyla sistemik dolaşıma ilaç geçebilmektedir (152,153). Sistemik dolaşıma geçen bu ilaçlar çok az miktarda da olsa kan retina bariyerini geçip arka segmente ulaşabilmektedir. Topikal ofloksasin (3mg/ml) damlatıldıktan sonra 30. dakikada alınan örneklerde, aköz konsantrasyonu  $2.06 \pm 1.06 \mu\text{g} / \text{mL}$  ve vitreus konsantrasyonu  $0.46 \pm 0.10 \mu\text{g} / \text{mL}$  olarak saptanmıştır. Aköz konsantrasyonunun vitreustan 4.7 kat daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bir damla %1 (1mg/1ml) deksametazon uygulamasından 30 dk. sonra aköz (30 ng/ml) ilaç konsantrasyonu, vitreus (1.1 ng/ml) ve serum (0.7 ng/ml) konsantrasyonlarından çok daha yüksek olup subkonjonktival uygulamadan 2.5 saat sonra aköz ilaç konsantrasyonu 858 ng/ml seviyesinde saptanmıştır ki bu yolla aköz ilaç konsantrasyonu 17 saat boyunca 30 ng/ml ve üstünde saptanmıştır (152,153).

Topikal uygulamalardaki biyoyararlanım problemlerine karşın ucuz maliyeti, üretimdeki ve kullanımdaki kolaylığı gibi nedenlerle damla formülasyonlar halen tüm oküler ilaçların %90'nını oluşturur (152,153).

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Gereçler

#### 4.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sefaleksin.....	DSM Sinochem - İspanya
Distile su.....	Analitik standartlara uygundur.
Poloxamer 407.....	BASF-Almanya
Poloxamer 188.....	BASF-Almanya

#### 4.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

pH metre .....	WTW Inolab Ph 720
Isıtıcı manyetik karıştırıcı .....	Heidolp MR Hei
Hassas terazi .....	OHAUS Pioneer™

### 4.2. Yöntem ve Deneyler

#### 4.2.1. Sefaleksin için UV İle Miktar Tayini için Stardart Eğri Çizimi

Stok çözeltilerden 0.2 mg/ml, 0.08 mg/ml, 0.04 mg/ml, 0.03 mg/ml, 0.025 mg/ml, 0.015 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.006 mg/ml, 0.001 mg/ml konsantrasyonlarında çözeltiler hazırlandı. UV spektrofotometrede 261 nm'de belirtilen konsantrasyonlardaki değerler kaydedildi. Kaydedilen absorbans değerleri hazırlanan konsantrasyon/absorbans grafiğine yerleştirildikten sonra değerler sonucunda kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.



#### **4.2.2. Doğrusallık**

Sefaleksinin pH 7.4 fosfat tamponunda 2mg/ml stok çözeltisi hazırlanıp 0.2 mg/ml, 0.08 mg/ml, 0.04 mg/ml, 0.03 mg/ml, 0.025 mg/ml, 0.015 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.006 mg/ml, 0.001 mg/ml konsantrasyonlarında çözeltiler hazırlandı. Belirtilen konsantrasyon değerlerinde hazırlanan çözeltiler UV absorbans değerleri yardımıyla doğru denklemi oluşturuldu ve hesaplanan değerler  $r^2$ , eğim ve kesim noktaları belirlendi.

#### **4.2.3. Tekrarlanabilirlik**

Tekrarlanabilirlik kriteri için bulunan sonuçların birbirine uyumunu ve kullandığımız aletin tekrarlanabilirliği test etmek için 0,08 mg/ml konsantrasyonundaki numunemizin absorbans değeri için Spektrofotometrede 10 defa üst üste okundu. Bulunan absorbans değerine karşılık standart sapma, varyasyon katsayısı, %RSD ve konsantrasyon değerleri hesaplandı.

Varyasyon katsayımız %2'den az olarak kaydedildi. Bu durum yöntemin tekrar elde edilebileceğini gösterdi.

#### **4.2.4. Geri Elde Edilebilirlik**

Geri elde edilebilirlik için farklı derişimlere sahip 2 farklı stok çözelti hazırlandı. Her iki konsantrasyondaki çözeltiler beşer defa ard arda UV spektrofotometre ile okundu ve absorbans değerleri kaydedildi. Sonuçlar, kalibrasyon eğrisindeki denkleme yerleştirerek konsantrasyon ortalamaları, %RSD, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplandı.

## 4.2.5. Formülasyon Çalışmaları

### 4.2.5.1. *In- situ* jel formülasyon çalışmaları

#### 4.2.5.1.1. *Formülasyonda kullanılacak maddelerin seçimi*

*In- situ* jel formülasyonunda Polaxamer 407, Polaxamer 188 ve distile su kullanıldı.

#### 4.2.5.1.2. *Formülasyon hesaplamaları*

*In- situ* jel formülasyonları;

**Tablo 4.** *In- situ* jel formülasyonlarının içeriği (100g)

FK	P 407	P 188	Sefaleksin	BZK	Serum Fizyolojik (k.m)
IS-1	15	25	0.1	0.02	100
IS-2	18	22	0.1	0.02	100
IS-3	20	20	0.1	0.02	100
IS-4	20	5	0.1	0.02	100

#### 4.2.5.1.3. *Formülasyon hazırlanması*

Polaxamer 407 ve Polaxamer 188 sırasıyla tartılır. Hesaplanan miktar distile su (soğuk) üzerine ilave edilir. Magnetik karıştırıcı ile Polaxamerler tamamen çözününceye kadar karıştırılır.

#### **4.2.5.1.4. Sefaleksin içeren in- situ jel hazırlanması**

Magnetik karıştırıcı ile Polaxamerler tamamen çözüldükten sonra Sefaleksin formülasyona ilave edilir ve tamamen çözünmesi sağlanır.

#### **4.2.6. Formülasyonların fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesi**

##### **4.2.6.1. In- situ jellerin pH ölçümü**

*In situ* jel formülasyonlarının pH'sı oda sıcaklığında WTW Inolab marka pH metre ile ölçülmüştür.

##### **4.2.6.2. In- situ jellerin jelleşme sıcaklıklarının belirlenmesi**

*In- situ* jel formülasyonlarının jelleşme sıcaklıkları Heidolph Kontak Termometre ile ölçülmüştür.

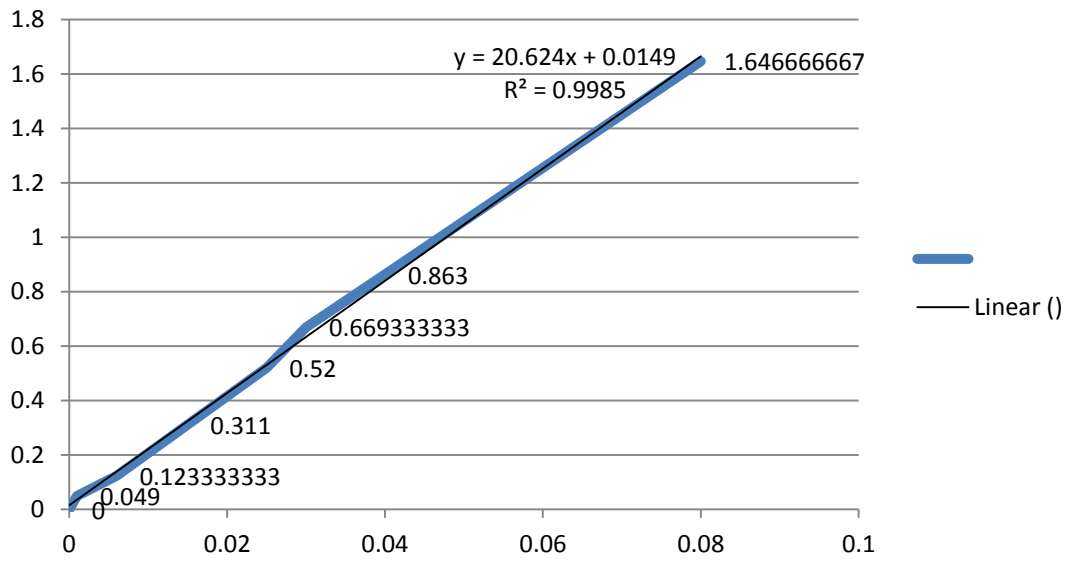
##### **4.2.6.3. In- situ jellerin berraklığı**

Formülasyonların berraklığı, siyah beyaz zeminde görsel muayene ile belirlendi ve aşağıdaki gibi derecelendirildi: bulanık, +; Açık, ++; Ve çok açık (camsı), +++.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Sefaleksin'in UV ile Miktar Tayininde Kalibrasyon Eğrisinin Çizimi

Sefaleksin için kalibrasyon eğrisi grafiği Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Sefaleksin'in kalibrasyon eğrisi

## 5.2. Doğrusallık Sonuçları

Doğrusallık 4.2.2. bölümünde anlatıldığı gibi yapıldı. Bu doğrultuda çizilen eğri Şekil 4'te gösterilmiş ve  $R^2$  değeri 0.9985 bulunmuştur.

## 5.3. Tekrar Edilebilirlik Sonuçları

4.2.3. bölümünde anlatıldığı gibi aynı numunenin 10 defa üst üste absorbands değerleri ölçümüştür. Kaydedilen absorbands değerleri Tablo 5'da belirtilmiştir.

**Tablo 5.** Tekrar edilebilirlik sonuçları

1	1,621
2	1,622
3	1,621
4	1,621
5	1,621
6	1,621
7	1,621
8	1,621
9	1,621
10	1,621
AbsOrt	1,6211

SD	0,000316
ConsOrt	0,07788
%VK	0,40644

#### 5.4. Geri Elde Edilebilirlik Sonuçları

4.2.4. bölümünde anlatıldığı gibi farklı derişimlere sahip 2 farklı stok çözeltilisinden aynı konsantrasyondaki çözeltilerimizden 5 adet alınarak kalibrasyon eğrisindeki denkleme yerleştirilerek absorpsiyon ortalamaları, %RSD, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır. Hesaplanan değerler Tablo 6'da belirtilmiştir.

**Tablo 6.** Geri elde edilebilirlik sonuçları

Abs2 Nolu	Cons2 Nolu	%GE
0,651	0,030842708	102,8090251
0,651	0,030842708	102,8090251
0,651	0,030842708	102,8090251
0,651	0,030842708	102,8090251
0,651	0,030842708	102,8090251
	ORT %GE	102,8090251
	SD	0
Abs3 Nolu	Cons3 Nolu	%GE
0,527	0,024830295	99,32117921

0,527	0,024830295	99,32117921
0,527	0,024830295	99,32117921
0,527	0,024830295	99,32117921
0,527	0,024830295	99,32117921
	ORT %GE	99,32117921
	SD	0

### 5.5. *In- situ* jel formülasyonların fizikokimyasal özellikleri

*In- situ* jel formülasyonlarının pH, jelleşme sıcaklığı ve berraklık özellikleri 4.2.6. bölümünde anlatıldığı gibi ölçülmüştür ve sonuçlar Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** *In- situ* jel formülasyonlarının fizikokimyasal özellikleri

FK	pH	Jelleşme Sıcaklığı	Berraklık
IS-1	7.53	30-32°C	+++
IS-2	7.63	32-33°C	+++
IS-3	7.34	32-33°C	+++
IS-4	6.11	31-32 °C	+++

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada oküler hedefledirmede için geliştirilen sistemler hakkında bilgi verilmiştir. Göze hedeflendirmede karşılaşılan sorunları gidermek için gözün anatomik yapısı ve gözün fizikokimyasal özelliklerine uygun geleneksel göze uygulanan preparatların problemlerini ortadan kaldırmak için oküler *in situ* jel sistemi geliştirilmiştir. *In situ* jel sistemleri geleneksel oftalmik sistemlere göre oküler hedeflendirmede daha iyi biyoyararlanıma sahiptir. Oküler *in situ* jeller ilacın göz yüzeyi ile temas süresini uzatarak etkin maddenin biyoyararlanımını arttırmaktadır, göze uygulandıktan sonra bulanıklık yapmaması ve uygulama kolaylığı bunların sonucu olarak yüksek hasta uyuncu gibi özellikleri sayesinde geleneksel oküler sistemlerden üstündür. Oküler *in situ* jellere Sefaleksinin etkin maddesi yüklenmiştir.



Geliştirilen oküler *in situ* jel sistemlerin göz için uygunluğu fizikokimyasal özellikleriyle belirlenmiştir ve *in situ* jellerin fizikokimyasal özelliklerinin oküler hedeflendirme için uygun olduğuna karar verilmiştir. Oküler *in situ* jel sistemi sayesinde sefalesin etkin maddesinin göze hedeflendirilmesinde daha iyi biyoyararlanım sağlayacağı ve geleneksel oküler ilaç sistemlerine alternatif olacağı düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cossari AJ. Ocular Motility. Collins JF. Ophthalmic Desk Reference. New York. 85-6, 1991.
2. Fırat T. Göz ve Hastalıkları. Ankara; (1):21-98, 1980.
3. Pavan Langston Manual of Ocular Diagnosis and Therapy Little Brown and Company. 327-52, 1991.
4. Riordan - Eva P. Special Subjects of Pediatric Interest. Vaughan D, Asbury T, Tabbara KF. General Ophthalmology, Connecticut. 329 – 335, 1989.
5. Schlenker MB, Manalo E, Wong AM. Research productivity of Canadian ophthalmology departments in top 10 ophthalmology and vision science journals from 2001 to 2010. Can J Ophthalmol. 48; 46-55, 2013.
6. Dacheux RF, Raviola E. Functional anatomy of the neural retina. In: Albert DM, Jacobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES eds. Principles and Practice of Ophthalmology , 2nd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1601-1624, 2000.
7. Spalton DJ, Hitching RA, Holder Ge) Methods of Ocular Examination, Spalton DJ, Hitching RA, Holder Ge) Atlas of Clinical Ophthalmology, London, Mosby. 1; 1-30, 1993.
8. Durukan AH, Göz anatokrısı ve görme fizyolojisi. İnternet sitesi [www.gata.edu.tr/cerrahibilimler/goz/saglikprof/dersler/anatomi.htm](http://www.gata.edu.tr/cerrahibilimler/goz/saglikprof/dersler/anatomi.htm).
9. Tsai, S. C. Song, Y. L. Tsai, C.S. Yang, C.C. Chiu, W. Y. and Lin, H. M.. Ultrasonic spray pyrolysis for nanoparticles synthesis, J. of Mater. Science, 39; 3647-3657, 2004.
10. Roy FH. Ocular Differential Diagnosis. Philedelphia, Lea & Febiger. 714, 1993.
11. Nir I, Hague R, Iuvone PM, Diurnal metabolism of dopamine in the Mouse retina. Brain Res. 870; 118-125, 2000.
12. Dacheux RF, Raviola E. Functional anatomy of the neural retina. In: Albert DM, Jacobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES eds. Principles and Practice of Ophthalmology , 2nd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1601-1624, 2000.

13. Ünal M. Optik Fizik ve Geometrik Fizik. Günalp İ. X. Oftalmoloji Kursu Kitabı: Refraksiyon. Anksra. 7-22, 1990.
14. V Baeyens, C Percicot, M Zignani et al. Ocular drug delivery in veterinary medicine, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 28(3); 335– 361, 1997.
15. "eye, human." *Encyclopædia Britannica*. *Encyclopaedia Britannica Ultimate Referenceuite*. Chicago: *Encyclopædia Britannica*, 2010.
16. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: in vitro evidence. *Neurosci Lett* 2000.
17. Foster, R.G.; Provencio, I.; Hudson, D.; Fiske, S.; Grip, W.; Menaker, M. "Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd)". *Journal of Comparative Physiology A*169. 1, 1991.
18. Gücükoğlu a) *Anatomi ve Fizyoloji*. Ed.:Özçetin H., Parson's Göz Hastalıkları, Teşhis ve tedavi. Atlas Tıp Kitapçılık yayınları, Ankara, Bölüm 1; 3-23, 1989.
19. American Academy of Ophthalmology, *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. Section 2, Part 1: Anatomy; 7-123, 2000.
20. Schoenwald RD and Ward R. Relationship between steroid permeability across excised rabbit cornea and octanol-water partition coefficients. *J. Pharm. Sci.* 67; 786-788, 1978.
21. Waltman SR, Hart WM, The cornea, *Adler's Physiology of the eye, Clinical Application*. Ed.: Moses RA, Hart, WM. The CV Mosby Company, Washington. 3; 36-59, 1987.
22. Schoenwald RD and Ward R. Relationship between steroid permeability across excised rabbit cornea and octanol-water partition coefficients. *J. Pharm. Sci.* 67; 786-788, 1978.
23. Faryo AA, Soong HK. Kornea epiteli. Editör: Bavbek T. *Yanoff Oftalmoloji*. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık. 413–421, 2007.
24. Dr.Ferda Şenel, *Nano tıp, Bilim ve Teknik Dergisi Nisan 2009* Opr. Dr. Fehmi Narter, İstanbul Ün. DETAE Moleküler Tıp ABD, 2006.
25. Ahmed I and Patton TF. Importance of the noncorneal absorption route in topical ophthalmic drug delivery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 26; 584-587, 1985.

26. Ananthula HK, Vaishya RD, Barot M, Mitra AK. Duane's Ophthalmology. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. Bioavailability. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
27. Spalding GAB. Confessions of a Color Blind Physician. Clin Exp Optom. 87; 344-9, 2004.
28. The eyelids, Adler's Physiology of the eye, Clinical Application. Ed.: Moses RA, Hart, WM. The CV Mosby Company, Washington. 1; 1-14, 1987.
29. Kaur, I.P., Kanwar, M. Ocular Preparations: The Formulation Approach, *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, 28; 473-493, 2002.
30. Wang K, Wang X. Renk Görme Testi Levhaları. Çev. Pınar Aydın; Adana Nobel Kitabevi. 1-14, 2010.
31. Malmström T, Kröger RH. "Pupil shapes and lens optics in the eyes of terrestrial vertebrates". *J. Exp. Biol.* 209; 18-25, 2006.
32. Yağcı A, Eğrilmez S. Görme Optiği. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Optisyenlik Bölümü Ders Notları. İzmir, 2001.
33. Cole BL. The handicap of abnormal color vision. Clin Exp Optom. 87;258-75, 2004.
34. E Eljarrat-Binstock, F Raiskup, D Stepensky, et al. Delivery of gentamicin to the rabbit eye by drug-loaded hydrogel iontophoresis, *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 45 (8); 2543-254, 2004.
35. Gürün R. Embriyoloji-anatomi. Ed.: Özkan Ş, Pazarlı H, Oğuz V, Akar S. Göz Hastalıkları, İÜ Tıp Fakültesi, İstanbul. 1; 1-40, 1997.
36. Wilson SE, Stulting RD. Agreement of Physician Treatment Practices With the International Task Force Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dry Eye Disease. *Cornea.* 26; 284-289, 2007.
37. Akkın C, Göz Hastalıkları Ders Notları. İnternet sitesi: .
38. Cumurcu T, Bulut Y, Yenişehirli G. Kronik blefarit, oküler rozasea ve kuru gözlü hastalardan izole edilen koagülaz negatif stafilokokların tür tayini ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 13(3); 205-10, 2004
39. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol.* 45; 203-210, 2001.

40. Tu EY, Rheinstrom S. Kuru göz. Editör: Bavbek T. Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık. 520–526, 2007.
41. Bernardes TF ,Bonfioli AA. Blepharitis. *Seminars in Ophthalmology*. 25(3); 79-83, 2010.
42. Cumurcu T, Bulut Y, Yenişehirli G. Kronik blefarit, oküler rozasea ve kuru gözlü hastalardan izole edilen koagülaz negatif stafilokokların tür tayini ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 13(3); 205-10, 2004.
43. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 132; 472-484, 2001.
44. Zeimer RC.. Ritch R, Shields MB, Krupin T. Circadien variations in intraocular pressure *The Glaucomas*. Vol 1 Mosby, st. Louis. 429-445, 1996.
45. Watson P, Stjemschantz J, for the Latanoprost Study Group. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in openangle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 103;126-137, 1996.
46. Vogel R, Crick RP, Newson RB, Shipley M, Blackmore H, Bulpitt CJ. Association between intraocular pressure and loss of visual field in chronic simple glaucoma. *British J Ophthalmol*. 74; 3-6, 1990.
47. Meyer D, Liebenberg P. Cataract etiology: a comprehensive review. In: Agarwal S, Agarwal A, Apple DJ, Buratto L, Alio JL, Pandey SK, eds. *Textbook of ophthalmology*. New Delhi: Jaypee Brothers MP Ltd. 1587-1619, 2002.
48. Weingeist TA, Liesegang TJ, Grand MG. Lens and Cataract: Anatomy. In: Denny M, Taylor F, eds. *Basic and Clinical Science Course*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology.5-9, 2000.
49. Girgin Sağın F. Vitaminler Ders Notu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi.
50. Fulton Wong: Investigating Retinitis Pigmentosa: a Laboratory Scientist's Perspective. *Progress in Retinal and Eye Research*. 16(3); 353- 373, 1997.
51. Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and manegement. *Can J Ophthalmol*. 43; 170–179, 2008.
52. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Yayın No: 84 Toksikoloji

53. Brinker, C. J. and Scherer, G. W., 1990: Sol-Gel Science - The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing, New York, Academic Pres.
54. Apaydın C. Anatomi Bölüm1, Temel Göz Hastalıkları, 1.Baskı, Aydın P, Akova YA, eds, Ankara, Güneş Kitabevi. 3-25, 2001.
55. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP: Retinitis Pigmentosa. Seminar, www.thelancet.com. Vol. 368, 2006.
56. Yuen LH, Chan WK, Koh J, Mehta JS, Tan DT, SingLasik Research Group. A 10-year prospective audit of LASIK outcomes for myopia in 37, 932.
57. Tu EY, Rheinstorm S. Kuru göz. Editör: Bavbek T. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Hayat Tıp Kitapçılık. 520–526, 2004.
58. Bengtsson B. Incidence of manifest glaucoma. Br J Ophthalmol. 73; 483-487, 1989.
59. American Academy of Ophthalmology, Basic and clinical science course, Glaucoma. 10(2); 2000- 2001.
60. Corbett, J. "Memantine/Gabapentin for the treatment of congenital nystagmus". *Current neurology and neuroscience reports*. 7 (5); 395–6, 2007.
- 61.
62. Doğanay T. Oftalmik Preparatlar, MİEP, TEB II.Bölge Ankara Eczacı Odası, II.Kitap, Şafak Matbaası, Ankara. 39-66, 1991.
63. Karalezli A, Borazan M, Dursun R, Kıyıcı H, Küçükerdönmez C, Akova YA. Impression cytology and ocular surface characteristics in patients with seborrhoeic dermatitis. *Acta Ophthalmol*. 89(2); 137-41, 2011.
64. Bernard, K. and Ganesh. Nanostructured Bulk Materials: Synthesis, Processing, Properties and Performance. <[http://www.wtec.org/loyola/nano/US.Review/05\\_02.htm](http://www.wtec.org/loyola/nano/US.Review/05_02.htm)>. (Erişim 23 Ekim 2007), 1998.
65. Le Boursais, C., Acar, L., Zia, H., Sado, P.A., Needham, T., Leverage, R. Ophthalmic Drug Delivery Systems-Recent Advances. *Progress in Retinal Eye Research*, 17: 33-55, 1998.
66. Loftssona, T., Jarvınen, T. Cyclodextrins in ophthalmic drug delivery. *Adv. Drug. Del. Rew.*, 36: 59-75, 1999.
67. Vandervoort, J. Optimisation of nanoparticles for topical ophthalmic use employing experimental design. Doktora tezi., Antwerpen Üniversitesi, 8, 2002.

- 68.
69. <http://www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/hdek/basvuru hazirlamak lavuzu.pdf>
70. Albrecht G, A., "Applied Ethics in Human and Ecosystem Health: The Potential of Ethics and an Ethic of Potentiality", *Ecosystem Health*. 7(4); 243, 2001
71. Carafa M, Santucci E, Lucania G. Lidocaine-loaded non-ionic surfactant vesicles: characterization and in vitro permeation studies. *Int. J. Pharm.* 231; 21–32, 2002.
72. Wilkinson JM, Treas LS. *Pocket Skills Nursing, What Are You Need to Know Now*. F.A. Davis Company, Philadelphia. 78, 2012.
73. Sabuncu N, Akça Ay F. Klinik Beceriler Sağlığın Değerlendirilmesi Hasta Bakım ve Takibi. *Nobel Tıp Kitabevleri*, s. 277- 281, 2010.
- 74.
- 75.
76. Yılmaz N, Akaya M. Nanoteknoloji. *Türk Diş Hekimleri Birliği Dergisi*. 101; 76-80, 2007.
77. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL, "Cyclosporin: An updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation", *Drugs*. 61;1957-2016, 2001.
78. Tuncay M, Calis S, Kas HS, Ercan MT, Peksoy I, Hincal AA. Diclofenac sodium incorporated PLGA (50:50) microspheres: formulation considerations and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 195; 179-88, 2000.
79. Tunçay M, Çalış S. İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan biyoparçalanabilir sentetik ve doğal polimerler. *FABAD Journal Pharmaceutical Sciences*, 24: 109-123, 1999.
80. Tok A.I.Y., Boey F.Y.C., Dong Z., Sun X.L., 2007, Hydrothermal Synthesis of CeO<sub>2</sub> nanoparticles, *Journal of Materials Processing Technology*. 190; 217-222.
81. Flippo E., Serra A., Buccolieri A., Manno D., 2010, Green synthesis of silver nanoparticles with surose and maltose: Morphological and structural characterization, *J. NonCrystalline Solids*. 356, 344-350.

82. Kelly K.L., Coronado E., Zhao L.L., and Schatz G. C., 2003, The Optical Properties of Metal Nanoparticles: The Influence of Size, Shape, and Dielectric Environment, *J. Phys. Chem. B.* 107 (3), 668–677.
83. Zhang LJ, Webster TJ. Nanotechnology and nanomaterials: promises for improved tissue regeneration. *Nano Today.* 4; 66-80, 2009.
84. Gürsoy AZ. Giriş. İçinde:Gürsoy AZ (editör). *Kontrollü Salım Sistemleri*, 1. Baskı. İstanbul, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği. 3-6, 2002.
85. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 132; 472-484, 2001.
86. Vandervoort, J. Optimisation of nanoparticles for topical ophthalmic use employing experimental design. *Doktora tezi.*, Antwerpen Üniversitesi, 8, 2002.
87. Bagwe RP, Kanicky JR, Palá B, Patanjali PK, Shah DO, "Improved drug delivery using: Rationale recent progress, and new horizons". *Crit.Rev.Ther Drug Carr.Sys.* 18; 77- 140, 2001.
88. Attwood D/"Microemulsions", *Colloidal Drug carrier Systems*", (Ed J Kreuter), Marcel Dekker Inc. New York. 31 -71, 1994.
89. Baker RC, Florence AT, Ottewill RH, Jados FT, "Investigations into the formation and characterization of microemulsions", *J. Colloid Interface Sci.* 100; 332-349, 1984.
90. Philip D., Green synthesis of gold and silver nanoparticles using *Hibiscus rosa sinensis*, *Physica E* 42. 1417-1424, 2010.
91. Devaux X. Laurent Ch. Rousset A. 1993, Chemical synthesis of metal nanoparticles dispersed in alumina, *Nanostruct. Mater.* 2; 339–346.
92. Martins-Júnior PA, Alcântara CE, Resende RR, Ferreira AS. Carbon nanotubes and perspectives in oral regenerative medicine. *J Dent Res.* 92; 575-83, 2013.
93. Atila C., Yıldız N., Çalıklı A., , Particle size design of digitoxin in supercritical fluids, *J. of Supercritical Fluids.* 51; 404–411, 2010.
94. Bagwe RP, Kanicky JR, Palá B, Patanjali PK, Shah DO, "Improved drug delivery using: Rationale recent progress, and new horizons". *Crit.Rev.Ther Drug Carr.Sys.* 18; 77- 140, 2001.



95. Çilek A, Çelebi N, Tırnaksız F, Tay A, "A lecithin-based microemulsion of rh-insulin with aprotinin for oral administration: investigation of hypoglycemic effects in non-diabetic and STZ-induced diabetic rats", *Int. J. Pharm.* 295;176-185, 2005.
96. Saettone M.F, Giannaccini B., Monti D., "Ophthalmic Emulsions and Suspensions" *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*, (Eds: Nielloud F, Martimestres G), Marcel Dekker, Inc. New York, S.303- 322, 2000.
97. Lawrence MJ, Rees GD, "Microemulsion-based media as novel drug delivery systems", *Adv. Drug Del. Rev.* 45; 89-121, 2000.
98. Green JL, "Electron microscopic study of glass forming water/ oil pseudo-three-component microemulsion system", *J. Phy. Chem.* 94; 5647- 5649, 1990.
99. Ren G, Hu D, Cheng EWC, Vargas-Reus MA, Reip P, Allaker RP. Characterisation of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications. *Int J Antimicrob Agents.* 33; 587-90, 2009
100. Çelebi N, Türkyılmaz A, Gönül B, Özoğuz C, "Effects of epidermal growth factor microemulsion formulation on the healing of stress-induced gastric ulcers in rats" *J. Control. Rel.* 83;197- 210, 2002.
101. Çilek A, Çelebi N, Tırnaksız F, Tay A, "A lecithin-based microemulsion of rh-insulin with aprotinin for oral administration: investigation of hypoglycemic effects in non-diabetic and STZ-induced diabetic rats", *Int. J. Pharm.* 295,176-185, 2005.
- 102.
103. Baker RC, Florence AT, Ottewill RH, Jados FT, "Investigations into the formation and characterization of microemulsions", *J. Colloid Interface Sci.* 100; 332-349, 1984.
104. Ye, Yanqi; Yu, Jicheng; Gu, Zhen (2015). "Versatile Protein Nanogels Prepared by In Situ Polymerization". *Macromolecular Chemistry and Physics*. :
105. Usayapant A, Karara A H and Narurkar M M. Effect of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin on the ocular absorption of dexamethasone and dexamethasone acetate. *Pharm. Res.* 8(12); 1495-1499, 1991.
106. Kristinsson J K, Fridriksdottir H, Thorisdottir S, Sigurdardottir A M, Stefansson E and Loftsson T. Dexamethasone-cyclodextrin-polymer

- cocomplexes in aqueous eye-drops. Aqueous humor pharmacokinetics in humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37(6); 1199-1203, 1996.
107. Kanai A, Alba R M, Takano T, Kobayashi C, Nakajima A, Kurihara K, Yokoyama T and Fukami M. The effect on the cornea of alpha cyclodextrin vehicle for cyclosporin eye-drops. *Transplant. Proc.* 21(1); 1989.
108. Piguet B, Chobaz C, Grounauer PA. Toxic retinopathy caused by intravitreal injection of amikacin and vancomycin]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 208(5); 358-9, 1996.
- 109.
110. L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1986.
111. M. Ozmen, K. Can, G. Arslan, A. Tor, Y. Cengeloglu, M. Ersoz, “Adsorption of Cu(II) from aqueous solution by using modified Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles”, *Desalination.* 254, 1-3; 162-169, 2010.
112. Öztürk F, Kurt E, Inan UU, Kortunay MC, Ilker SS, Başçi NE, Bozkurt A Penetration of topical and oral ofloxacin into the aqueous and vitreous humor of inflamed rabbit eyes. *Int J Pharm.*;204(1-2); 91-5, 2000.
113. Tabata, Y., Ikada, Y. Synthesis of gelatin microspheres containing Interferon, *Pharm. Res.*, 6 (5); 422-427, 1989.
- 114.
115. Unterman S R, Rootman D, Hill J M, Parelman J J, Thompson H W and Kaufman H E. Collagenshield drug delivery: therapeutic concentrations of tobramycin in the rabbit cornea and aqueous humor. *J. Cataract Refract. Surg.* 14; 500-504, 1988.
116. Fishman P H, Peyman G A. and Lesar T. Intravitreal liposome-encapsulated gentamicin in a rabbit model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 27; 1103-1106, 1986.
117. Rajera R, Nagpal K, Singh SK, Mishra DN. Niosomes: a controlled and novel drug delivery system. *Biol Pharm Bull.* 34(7); 945-53, 2011.
118. Peyman GA, Khoobehi B, Tawakol M, Schulman JA, Mortada HA, Alkan H, Fiscella R. Intravitreal injection of liposome-encapsulated ganciclovir in a rabbit model. *Retina.* 1987; 7(4):227-9.

119. Liu K R, Peyman G A, She S C, Niesman M R and Khoobehi B. Efficacy of liposome-bound amphotericin B for the treatment of experimental fungal endophthalmitis in rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 30(7); 1527-1534, 1989.
120. Fiscella R, Peyman G A and Fishman P H. Duration of therapeutic levels of intravitreally-injected liposome-encapsulated clindamycin in the rabbit. *Can. J. Ophthalmol.* 22; 307-309, 1987.
121. Hashizoe M, Ogura Y, Takanashi T, Kunou N, Honda Y, Ikada Y: Biodegradable polymeric device for sustained intravitreal release of ganciclovir in rabbits. *Curr Eye Res* 16; 633–639, 1997.
122. R Wirtz, Die ionentherapie in der augenheilkunde, *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 46; 543– 579, 1908.
123. <
124. YN Kalia, A Naik, J Garrison et al. Iontophoretic drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews.* 56(5); 619– 658, 2004.
125. Ahmed I. The noncorneal route in ocular drug delivery. In: Mitra AK, editor. *Ophthalmic drug delivery systems.* New York: Marcel Dekker. 335–63, 2003.
126. Çapan Y. Kontrollü salım sistemlerinin salım mekanizmaları ve kullanılış yolları. İçinde: Gürsoy AZ (editör). *Kontrollü Salım Sistemleri,* 1. Baskı. İstanbul, *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını.* 41-64, 2002.
127. Gurtler F and Gurny R. Patent literature review of ophthalmic inserts. *Drug Dev. Indust. Pharmacy.* 21(1); 1-18, 1995.
128. Dohlman, C. H., Pavan-Langston, D., and Rose, J.: A new ocular insert device for continuous constant-rate delivery of medication to the eye, *Ann. Ophthalmol.* 4; 823, 1972.
129. Romero JM, Biser SA, Perry HD, Levinson DH, Doshi SJ, Terraciano A, et al. Conservative treatment of meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens.* 30; 14–19, 2004.
130. Hehl EM, Beck R, Luthard K, Guthoff R, Drewelow B. Improved penetration of aminoglycosides and fluoroquinolones into the aqueous humour of patients by means of acuvue contact lenses. *Eur J Clin Pharmacol.* 55(4); 317–323, 1999.

131. Spittler, J., Brouillard, C, Stamm, A. "Manufacturing of Tablets Designed to Obtain a Cleaning/Disinfecting and Storage Solution for Contact Lenses", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14(4); 523-536, 1988.
132. Lazarus, M., Leber, G.L., "Yellow-dyed soft contact lens to reduce ultraviolet light adsorption in aphakic patients", *Med. J. Aust.*, 146; 226-227, 1987.
133. Grau, L., Mc Kay, M., Nelson, R.B., Dziabo, A.J., "A Laboratory Robotic System for Contact Lens Compatibility Studies", *Pharm. Technol.* 94-102, 1994.
134. Engle, J.P. "Caring for Contact Lenses", *Am. Pharm.*, NS34 (3):
135. Duguid, I.G.M., Dart, J.K.G., Morlet, N., Allan, B.D.S., Matheson, M.M., Ficker, L., Tuft, S., "Outcome of Acanthamoeba Keratitis Treated with Polyhexamethyl Biguanide and Propamidine". *Ophthalmol*, Vol 104: 1587-1592, 1997.
136. Temel, A. "Terapötik Lensler", *Oftalmoloji*, 4 (12); 374-379, 1995.
137. Morlet, N., Duguid, D., Radford, C, Matheson, M., Dart, J., "Incidence of acanthamoeba keratitis associated with contact lens wear", *The Lancet*, 350; 414, 1997.
138. Wings, D.S., Gellatly, K.W. "Contact Lenses and Drug Interactions (Part II)", *Can. Pharm. J.*, 120 (2); 90-96, 1987.
139. Dart, J., "Contamination of Contact Lens Storage Cases", *Br. J. Ophthalmol*, 74; 129, 1990.
140. Grant, E. "Contact Lens Care", *Pharm. J.*, 241; 148-150, 1988.
141. Pastewski, B.M., Lee, A.M. "Contact Lens Care (Part 1)", *Am. Drug.*, 192 (11); 117- 139, 1985.
142. D'arcy, P.F., "Drug Interactions with Medical Plastics", *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 17; 26-731, 1983.
143. Allansmith, M.R., "Pathology and Treatment of GPC", *Clin. Ther.*, 95 (5); 443-450, 1987.
144. Allansmith, M.R., "Pathology and Treatment of GPC", *Clin. Ther.*, 95 (5); 443-450, 1987.
145. ME Myles, JM Loutsch, S Higaki et al. Ocular iontophoresis, in: A.K. Mitra (Ed.), *Ophthalmic Drug Delivery Systems*, vol. 130, Marcel Dekker, Inc., New York. 365– 408, 2003.

146. Sedlacek J. Possibility of the application of ophthalmic drugs with the use of gel contact lenses. *Cesk Oftalmol.*;21(6);509–512, 1965.
147. Fitzgerald P and Wilson CG. Polymeric systems for ophthalmic drug delivery. In: *Polymeric Biomaterials* (S. Dimitriu, ed.) Marcel Dekker, NewYork. 3(2); 207-17, 1994.
148. Kaufman H E, Steinemann T L, Lehman E, Thompson H W, Varnell E D, Jacob-Labarre J T and Gebhardt B M. Collagen-based drug delivery and artificial tears. *J. Ocul. Pharmacol.* 10(1); 17-27, 1994.
149. Smith TJ, Pearson PA, Blandford DL, Brown intraocular JD, Goins KA, Hollins JL, Schmeisser ET, Glavinovs P, Baldwin LB, Ashton P. Intravitreal sustained-release ganciclovir. *Arch Ophthalmol.* 110(2); 255-8, 1992.
150. Varde NK, Pack DW. Microspheres for controlled release drug delivery. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 4; 35-51, 2004.
151. Kaş HS. İlaç taşıyıcı partiküler sistemler. İçinde: Gürsoy AZ (editör). *Kontrollü Salım Sistemleri*, 1. Baskı. İstanbul, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, 2002: 65-102.
152. R Wirtz, Die ionentherapie in der augenheilkunde, *Klinische Monats-blatter für Augenheilkunde* 46; 543– 579, 1908.
153. Chang SC and Lee VHL. Nasal and conjunctival contributions to the systemic absorption of topical timolol in the pigmented rabbits: implications in the design of strategies to maximize the ratio of ocular to systemic absorption. *J. Ocul. Pharmacol.* 3;159-169, 1985.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Ecem	Soyadı	ASLAN
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	27.08.1991
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	
E mail		Tel	(0554) 717 21 62

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurum	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2017
Lise	Eyüp Anadolu Lisesi	2009

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Part time çalışan	Özlem eczanesi	2016-2017
Gönüllü	Çeşitli Dernekler	2015-
Tanıtım Görevlisi	MCG Ajans	2015-2015

Stajer	ABBVIE Tıbbi İlaçlar San. ve Tic. Ltd. Şti	2015-2015
Stajer	Deva Holding	2015-2015
Stajer	Yeşim eczanesi	2014-2014
Stajer	Cumhuriyet Eczanesi	2013-2013
Stajer	Deva Holding	2012-2012

#### Yabancı Dilleri

	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok İyi	İyi	Çok İyi
Almanca	Orta	Orta	Orta

#### Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFLIB T	TOEFLCB T	TOEFLPB T	FCE	CAE	CPE
	65 (2016)							

Başarılmış birdenfazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır.

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı

YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı

IELTS: International English Language Testing System

TOEFLIBT: Test of English as a Foreign Language Internet Based Test

TOEFLPBT: Test of English as a Foreign Language Paper Based Test

TOEFLCBT:TestofEnglishasaForeignLanguage-Computer-BasedTest

FCE: FirstCertificate inEnglish

CAE:Certificate inAdvancedEnglish

CPE:Certificate of ProficiencyinEnglish

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
Ales	82 (2016 Güz)		
Diğer			

Uluslararasıve UlusalYayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer

1. 2011 İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık %100 ÖSYM Bursu
2. 2011
3. 2012
4. 2013 Eczacılık Fakültesi Sınıf Birinciliği Başarı Bursu
5. 2012,2013 Ahmet Nezahat Keleşoğlu Vakfı Başarı Bursu
6. Dermologica Dermokozmetik Sertifikası
7. GMP ve GLP Sertifikası
8. 2013 Medipol Bilim Şenliği İnteraktif Sunum 3.
9. TEV Başarı bursu 2013 2014



