

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU



TAKIM ADI: Prizma

PROJE ADI: Chromati

BAŞVURU ID: #68336

**KATEGORİ: Biyoteknoloji İnovasyon Yarışması Fikir Kategorisi
Üniversite ve Üzeri Seviyesi**

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Işık, elektromanyetik spektrumun insanlar tarafından algılanabilen kısmı içindeki elektromanyetik dalgalara verilen isimdir. Gözün retina tabakası, elektromanyetik dalgalarca uyarılabilen özelleşmiş reseptörlerle donatılmıştır. Uyarılan reseptörler elektromanyetik dalgaların sağladığı veriyi sinirsel ileti yoluyla beynin ilgili merkezlerine gönderir ve böylece görme işlemi sağlanmış olur.

Reseptörler uyarılabildikleri dalga boylarına göre birbirlerinden ayrılırlar. Bazen bu reseptör takımlarından bir veya birkaçı hatalı çalışır. Bu durum renk körlüğü olarak adlandırılır. Günümüzde yaklaşık olarak 350 milyon kadar insan renk körudür. Genetik temelli renk körlüğünün henüz bir tedavisi bulunmamaktadır. Renk körlüğü sosyal hayatı etkileyen ciddi bir hastalıktır.

Son zamanlarda filtrasyon-geçirgenlik işlemine tabii tutulan gözlük ve kontak lensler renk körü hastalarında heyecan uyandırmaktadır. Ne yazık ki bu cihazlar çeşitli nedenlerden ötürü yeterince etkili olamamakta hatta göz sağlığını tehdit edebilmektedir.

Prizma ekibi olarak bizler, hasta sayısı yüz milyonları bulan bu hastalığa karşı üretilen çözümleri yetersiz bulmamızdan dolayı bir göz içi lens olan Chromati'yi tasarladık. Chromati, %25 su içeriğine sahip hidrofobik kaplamalı, monofokal, C-haptik yapıda, asferik olarak dizaynlanmış, sadece belirli dalga boyundaki ışığın geçişine izin veren göz içi lens tasarımıdır. Choromati, birincil olarak renk körlüğü hastalığından şikayetçi insanlara çözüm olmayı hedeflemektedir.

2. Problem

Fotoreseptör takımlarından bir veya birkaçının hatalı çalışması durumu renk körlüğü olarak adlandırılır. Reseptörlerdeki bu hatalı çalışma durumu hatalı renk algılarına yol açmaktadır.

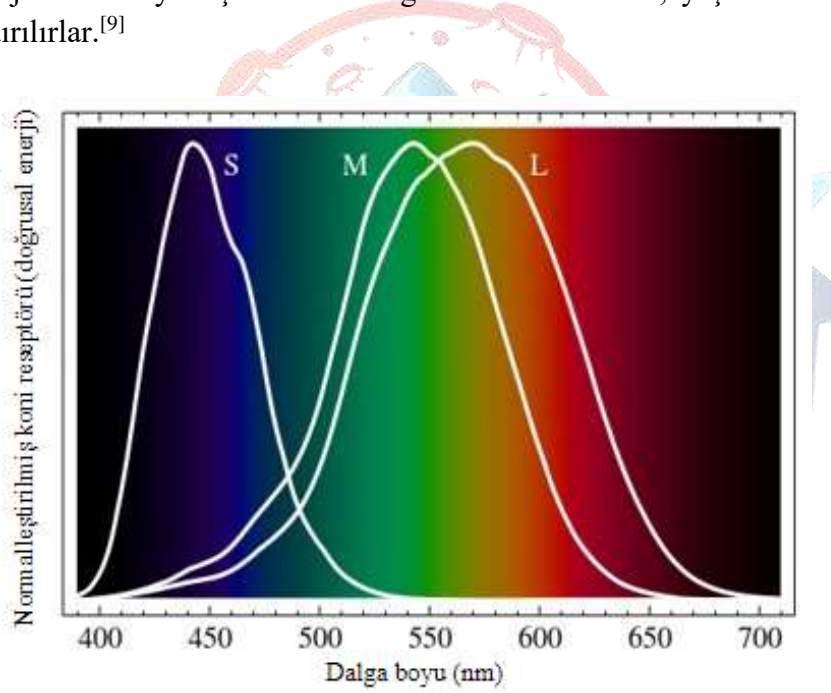
I. Görme Mekanizması ve Fotoreseptörler

Tipik insan retinası koni ve rod hücreleri olmak üzere iki tip fotoreseptör içerir. Bir fotoreseptör hücresi, retinada bulunan ve görsel fototransdüksiyon yapabilen özel bir nöro-epitelyal hücre türüdür. Fotoreseptörlerin biyolojik bakımdan önemi, ışığı (görünür elektromanyetik radyasyon) merkezi sinir sistemini uyarabilen sinyallere dönüştürmeleridir. Daha spesifik olmak gerekirse, hücredeki fotoreseptör proteinleri olan fotopsinler, fotonları emerek hücrenin zar potansiyelinde bir değişikliğe yol açar. Böylelikle fotoreseptör hücreleri uyarılmış olur. Sürecin devamında sinyaller, sinir hücreleri aracılığıyla beynin ilgili merkezlerine iletilir. Fotoreseptör hücrelerinin sağladığı verileri kullanan görsel sistem görünen dünyanın bir çehresini oluşturur. Yani görme işlemi sağlanmış olur.

Koni ve rod hücreler arasında önemli işlevsel farklılıklar vardır. Koni hücreleri veya koniler, gözün retina tabakasında bulunan fotoreseptör hücrelerdir. Farklı dalga boylarındaki ışığa farklı tepki verirler ve bu nedenle renkli görüşten sorumludurlar. Koni hücreleri, retinanın çevresine doğru hızla azalan çok ince ve yoğun şekilde paketlenmiş 0,3 mm çapında rodsuz bir alan olan fovea centralis'te yoğun bir şekilde paketlenmişlerdir. Optik diskte bulunmazlar. Kör noktaya katkıda bulunurlar. İnsan gözünde yaklaşık 6-7 milyon koni hücresi vardır.^[2] Koniler en çok makula bölgesinde odaklanmışlardır.^[15] Koni hücreleri ışığa

retinadaki rod hücrelerinden daha az duyarlıdır ancak rod hücreleri farklı dalga boylarında gelen fotonlara farklı tepkiler veremezler. Düşük ışıpta yalnızca rod fotoreseptör hücreleri aktif olduğundan renkler algılanamaz. Ayrıca, koni fotoreseptörlerinin uyarılara tepki süreleri rodlardan daha kısa olduğu için görüntülerdeki daha ince ayrıntıları ve daha hızlı değişiklikleri algılayabilirler.^[16] Koniler ayrıca önemli ölçüde yüksek bir görme keskinliğine sahip olma eğilimindedir. Çünkü her bir koni hücresinin optik sinirle yalnız bir bağlantısı vardır. Bu nedenle konilerin iki uyarının izole edildiğini söylemesi daha kolay olur. Her bağlantı paralel olacak şekilde iç pleksiform katmanda ayrı bağlantılar kurulur.^[17]

Konilerin spektral hassasiyetleri farklıdır. Işığın farklı dalga boyu aralıklarına göre özelleşmiş üç alt tipi bulunur. Biri kısa dalga boyundaki, biri orta dalga boyundaki ve biri orta ile uzun dalga boyundaki ışığa karşı en hassas olanıdır. Tepe hassasiyetleri sırasıyla spektrumun mavi, yeşil ve sarı-yeşil bölgelerindedir (şekil 1). Üç sistemin emilim spektrumları örtüşür ve sonuç olarak insanın görebileceği dalga boyu spektrumunu oluşturur. Bu reseptörler kısa (S), orta (M) ve uzun (L) dalga boylu koniler olarak bilinirler. Ancak terminolojik olarak yanlış olmasına rağmen sıklıkla mavi, yeşil ve kırmızı koniler olarak da adlandırılırlar.^[9]



Şekil 1. Farklı koni fotoreseptörlerinin uyarılabildikleri dalga boyu aralıkları ve tepe hassasiyetleri.

Farklı tiplerdeki koni hücreleri farklı şiddet ve dalga boyundaki ışıkla uyarıldığında farklı renkler algılanır. Örneğin mavi ışık, kısa dalga boylu konileri diğer konilerden çok daha fazla uyarır. Dalga boyunun artırılması, diğer iki koni sisteminin giderek daha fazla uyarılmasına sebebiyet vererek renk tonunda seviyeli bir değişikliğe neden olur.

Koni hücrelerinin farklı tiplere ayrılmasının nedeni içerdikleri fotopsin türlerinin birbirlerinden farklı olmasından kaynaklanır. Üç çeşit fotopsin proteinine sahip insanlar trikromatik görüğe sahiptir. Trikromati, üç ana rengi ve bu renklerin kombinasyonları sonucu oluşan renkleri algılayabilme durumudur. Renk körlüğü görüş algısını bozarak bu durumu değiştirebilir.

II. Renk Körlüğü ve Renk Körlüğü Çeşitleri

Renk körlüğü, renk algısının bozulmasıyla karakterize olan genellikle genetik nedenli bir hastalıktır. Renk körlüğünün en yaygın sebebi, gözde bulunan ve rengi algılayan koni fotoreseptörlerinin üç tipinden birinin veya daha fazlasının gelişiminde kalıtsal bir sorunun bulunmasıdır. Renk körlüğünün diğer nedenleri arasında, oksipital lobda beyin şişmesine neden olan kazalar, travmaların neden olduğu beyin ve retina hasarı veya ultraviyole ışığa (dalga boyları 10 ila 300 nm) maruz kalmanın neden olduğu retina hasarı bulunur.

Renk körlüğü, katarakt ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi gözün dejeneratif hastalıklarında ve diyabetin neden olduğu retina hasarının bir parçası olarak edinsel şekilde de kendini gösterebilir. A vitamini eksikliği de renk körlüğüne neden olabilir.^[6] Benzer şekilde kırmızı-yeşil renk körlüğüne tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ilaç olan etambutol de neden olabilir. Yaşlılıkla birlikte de renkli görme yeteneği azalabilir.^[7]

Genetik nedenli renk körlüğü seks kromozomları dahil 19 farklı kromozomdaki 56 farklı genin mutasyonu ile meydana gelebilir. Genetik temelli renk körlüğü, etkilenen koni hücresi takımlarına göre sınıflandırılabilir:

A. **Monokromasi:** "Toplam renk körlüğü" olarak da bilinen, renkleri ayırt etme yeteneğinin olmamasıdır (ve bu nedenle kişi her şeyi siyah beyaz bir televizyondaymış gibi görür). Koni reseptörlerinin kusurlu olmasından veya bulunmamasından kaynaklanır. Monokromasi, koni reseptörlerinin ikisi veya üçü eksik olduğunda renk ve açıklık görüşü bir boyuta indirildiğinde ortaya çıkar.

1. **Rod Monokromasi (Akromatopsi):** Retina konilerinin olmaması veya işlev görmemesi nedeniyle herhangi bir rengi ayırt edememe durumudur. Son derece nadir görülen, progresif olmayan bir yetersizliktir. Işık hassasiyeti (fotofobi), istemsiz göz salınımları (nistagmus) ve zayıf görme ile ilişkilidir.
2. **Koni Monokromasi:** Nispeten normal görme, elektoretinogram ve elektrookülogramın eşlik ettiği nadir bir toplam renk körlüğüdür. Koni monokromasi, birden fazla dikromatik renk körlüğüne sahip olmanın bir sonucu da olabilir. Örneğin hem protanopi hem de tritanopisi olan kişilerde koni monokromasi olduğu kabul edilir. Koni monokromasi, retina ortamında birden fazla koninin olmaması / hasar görmesi olduğundan, iki tür dikromasiye sahip olmak ile eşdeğer olacaktır.

B. **Dikromasi:** Retinada bulunan koni fotoreseptörlerinin yalnızca iki takımının düzgün şekilde çalışması durumudur. Kalıtsaldır.

1. **Protanopi:** Kırmızı retina fotoreseptörlerinin tamamen yokluğundan kaynaklanır. Protanlar, mavi ve yeşil renkleri ve ayrıca kırmızı ve yeşil renkleri ayırt etmekte güçlük çekerler. Hastanın 700 nm yerine sadece 400 nm ila 650 nm arasındaki ışık dalga boylarını algılayabildiği bir dikromatizm biçimidir. Saf kırmızılar görünmez, bunun yerine siyah görünür; mor renkler mavilerden ayırt edilemez. Daha turuncumsu kırmızılar soluk sarı renkler olarak algılanabilir. Erkeklerin %1'inde bulunur.

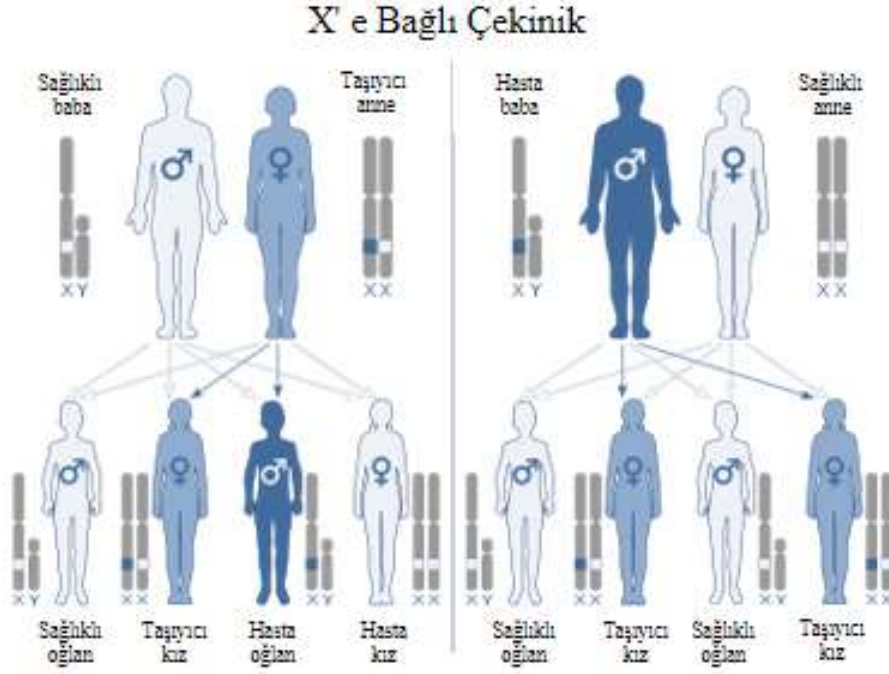
2. **Döteranopi:** Renk ayırımını protanopiye benzer şekilde etkiler, ancak karartma etkisi yoktur. Yine erkek nüfusun yaklaşık %1'inde bulunur.
3. **Tritanopi:** Tamamen mavi retina reseptörlerinin bulunmadığı, yalnızca kırmızı ve yeşil koni pigmentlerinin bulunduğu çok nadir bir renk görme bozukluğudur. Maviler yeşilimsi, sarılar ve portakallar pembemsi renkte görünür ve mor renkler koyu kırmızı renkte görünür. Kromozom 7 ile ilgilidir; bu nedenle protanopi ve döteranopinin aksine, tritanopi ve tritanomali cinsiyete bağlı özellikler değildir. Kalıttan ziyade edinseldir. Bazı durumlarda tersine çevrilebilir.
4. **Anormal Trikromasi:** Üç koni pigmentinden biri spektral duyarlılığında değiştiğinde ortaya çıkan yaygın bir kalıtsal renk görme yetersizliği türüdür.
5. **Protanomali:** Kırmızı retina reseptörlerinin değişen spektral duyarlılığının (yeşil reseptör yanıtına daha yakın) zayıf kırmızı-yeşil ton ayırımına sebebiyet verdiği hafif bir renk görme kusurudur. Kalıtsaldır, cinsiyete bağlıdır ve erkeklerin %1'inde bulunur. Diğer kusurların aksine, bu durumda L koni reseptörleri bulunmaktadır ancak arızalıdır, oysa protanopide L koni hücresi tamamen eksiktir.
6. **Döteranomali:** Yeşil retina reseptörlerinde benzer bir değişimden kaynaklanır ve Avrupalı erkeklerin %5'inde kırmızı-yeşil renk ayırımını hafifçe etkileyen en yaygın renk görme yetersizliği türüdür. Kalıtsaldır ve cinsiyete bağlıdır. Döteranopinin tersine, yeşile duyarlı kozalaklar eksik değil, arızalıdır.
7. **Tritanomali:** Mavi-yeşil ve sarı-kırmızı / pembe ton ayırımını etkileyen nadir, kalıtsal bir renk türüdür. Kromozom 7 ile ilgilidir. Tritanopinin aksine, S koni arızalı ancak eksik değildir.



Şekil 2. A) Renk körlüğü türleri ve sıklıkları. **B)** Normal görüş ve renk körü bir insanın görüşlerinin kıyaslanması

Genetik temelli renk körlüğü tedavisi olmayan bir rahatsızlıktır.^[3] Renk görme ile ilgili genlerin çoğu X kromozomu üzerindedir, bu da erkeklerde renk körlüğünü kadınlara göre çok daha yaygın hale getirir. Bunun nedeni renk körlüğüne sebebiyet veren mutasyonların çekinik karakterli olmasıdır. Dişilerde iki X kromozomu vardır. Bu nedenle bir

X kromozomunda bulunan kusur tipik olarak diğer X kromozomu tarafından telafi edilebilir. Renk körü olmayan dişiler renk körlüğü genlerini taşıyabilir ve çocuklarına aktarabilir. Erkeklerin yalnızca bir X kromozomu vardır. Bu nedenle, çekinik genlere sahiplerse her zaman genetik bozukluğu fenotiplerinde ifade ederler (şekil 3).^[3]



Şekil 3. X'e bağlı renk körlüğünün hastalığının kalıtım mekanizması.

Renk körlüğünün en yaygın kalıtsal biçimlerinden ikisi protanomali (ve daha nadiren protanopi-ikisi birlikte genellikle "protans" olarak bilinir) ve döteranomali (veya daha nadiren döteranopi- ikisi birlikte genellikle "dötanlar" olarak anılır). Hem "protanlar" hem de "dötanlar" (bunlardan en yaygın olanı dötanlardır) "kırmızı-yeşil renk körü" olarak bilinir.^[3] Kuzey Avrupa kökenli erkeklerin yaklaşık %8'ini ve dişilerin %0,6'sını oluştururlar.^{[3][4][5]} Bu değerleri Dünya'nın nüfusuna oranlayacak olursak yaklaşık olarak 350 milyon insanın renk körü olduğunu görürüz.

III. Renk Körlüğünün Sosyal Hayata Etkileri

Bazı ülkelerde renk körlüğü; insanları uçak pilotluğu, tren şoförlüğü, vinç operatörlüğü ve silahlı kuvvetlerdeki gibi belirli işler için uygunsuz hale getirebilir. Olgun meyve seçmek, kıyafet seçmek, trafik ışıklarını okumak gibi görevleri ve bazı eğitim faaliyetlerini zorlaştırabilir. Tam renk körlüğü (akromatopsi) olan kişiler de aydınlık ortamlarda rahatsız olabilir ve görme keskinliği azalmış olabilir.

Renk körlüğü olan kişiler, renk algısının işin önemli bir parçası olduğu -örneğin, renklerle işaretlemelerin yapılması- veya güvenlik için renk algısının önemli olduğu -örneğin, renge tepki olarak bazı mekanizmaların çalıştırılması- mesleklerden yasal veya pratik olarak engellenebilir. Bu iş güvenliği ilkesi, İsveç'te 1875 yılında yaşanan Lagerlunda Tren Kazası'ndan kaynaklanmaktadır. Kazanın ardından bir fizyolog olan Profesör Alarik Frithiof

Holmgren, kazayı araştırdı: Kazaya mühendisin renk krl olmasının sebep olduğu sonucuna vardı. Profesör Holmgren daha sonra, renk körü insanları ulaşım endüstrisindeki işlerde çalışmalarını engellemek için farklı renkli ileler kullanarak ilk renk krlğu testini oluşturdu.^[8]

Renkli görme, telefon veya bilgisayar aę kablolarını kullanan meslekler için önemlidir. Çünkü bu tür mesleklerde belli cevaplar veya belli fonksiyonlardaki kablolar farklı renklerle kodlanır.^[14] Elektronik kablolar, transformatörler, dirençler ve kapasitörler renk körü hastasının birbirinden ayırt edemeyeceği renklerle kodlanmış olabilmektedir.^[15]

Bazı ülkelerde (r: Romanya), renk krlğu olan kişilere ehliyet verilmesi engellenmektedir. Bu tür kısıtlamaların olağan gerekçesi, motorlu taşıt sürücülerinin trafik işıkları veya uyarı lambaları gibi renk kodlu sinyalleri tanıyabilmeleri gerekliliğidir.

3. zm

Birincil olarak renk körü hastaları için tasarlanan bu projede, göze implantasyonu sonucu optik sisteme eklenecek olan özel bir göz içi lens ile renkli görme algısının iyileştirilmesi planlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda ekip olarak, HEMA/EOEMA-Kopolimer hammaddesi tabanlı üretilen ve organik kromofor polimerleri ilavesiyle filtrasyonu-geçirgenliği düzenlenecek göz içi lens (GİL) tasarımı oluşturduk.

Filtrasyon-geçirgenlik işlemi hastanın renk algısındaki hatanın tespitine göre hastaya özel olarak göz içi lense uygulanacaktır. Filtrasyon-geçirgenlik işlemi uygulanmış göz içi lens, algısında problem bulunan rengin ve bu renge yakın dalga boyundaki komşu renklerin fotonlarının geçişine izin verecektir. Karşı dalga boyundaki renklerin fotonlarının geçişini ise kısmi olarak blokajlayacaktır. İşlem sayesinde algı bakımından sorunlu olan rengin fotonlarının göz tarafından yakalanmasını artırılmış olunacaktır. Bu sayede fotoreseptörlerin algı problemi çekilen renge olan duyarlılığı artacaktır. Bu yolla renk algısı iyileştirilmiş olunacaktır.

Bu etkinin beklenen sonuçlarından biri de nörolojik değişikliklerdir. Beyin plastisite özelliğine sahip bir organdır.^[11] Chromati göze gelen fotonlardan, defekt olan koni grubunun algılamakta yükümlü olduğu renge yakın dalga boyundaki fotonların geçişine izin verirken bu dalga boyuna zıt olarak bulunan işınları belli oranda blokajlayacaktır. Yani reseptörleri algılanmasında sıkıntı olan renklere daha çok maruz bırakacaktır. Bu sayede beyindeki ilgili bölümler daha çok uyarılacak ve ilgili rengin algılanmasından sorumlu bağlantıları güçlendirecektir.^[12] Yani Chromati uzun süreli kullanımında beyin ilgili renge olan hassasiyetini arttıracadığı düşünülmektedir.

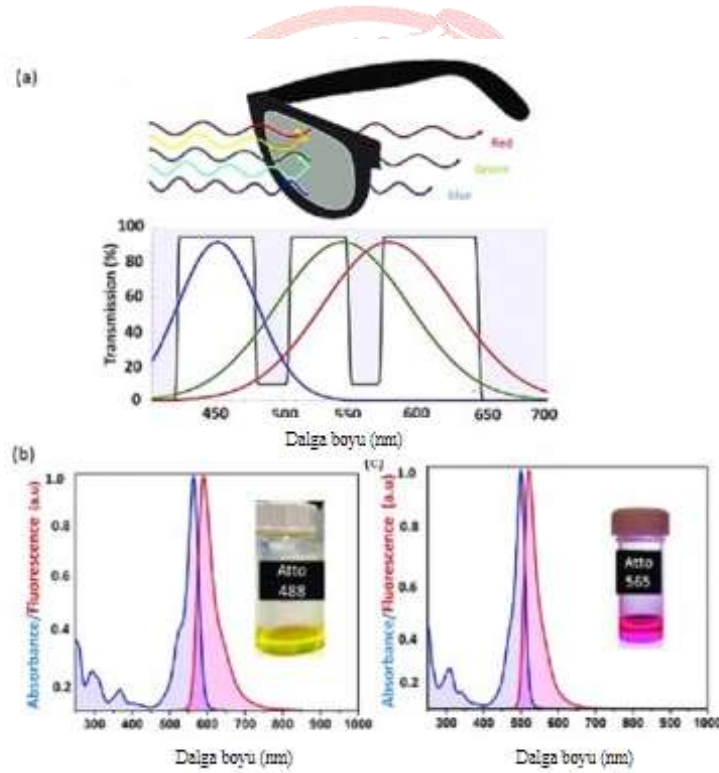
4. Yöntem

Chromati, %25 su içeriğine sahip hidrofobik kaplamalı, monofokal, C-haptik yapıda, asiferik olarak dizaynlanmış, sadece belirli dalga boyundaki işığın geçişine izin veren göz içi lens tasarımıdır. Choromati, birincil olarak renk krlğu hastalığından şikayetçi insanlara çözüm olmayı hedeflemektedir. Bu hedefe ek olarak Chromati'nin, hastalarda bulunan farklı kırma kusurlarının düzeltilmesi ve katarakt tedavisinde kullanılması da amaçlanmaktadır. Chromati'i bir göz içi lens olup tedavi işlemi bu lensin üretimini ve göze implante edilmesini kapsayacaktır.

I. Üretim Aşaması

Chromati, göze implante edilmesi sonucu komplikasyon riskini en aza indirmek amacıyla %25 su içerikli, hidrofobik yüzey kaplamalı akrilik materyalden üretilmektedir. Bu materyal, lensin göz ve vücut sıvılarıyla olabildiğince az etkileşime girmesi istenmesinden dolayı tercih edilmiştir. Günümüzde de göz içi lens üretimi için tercih edilen birincil materyaldir.

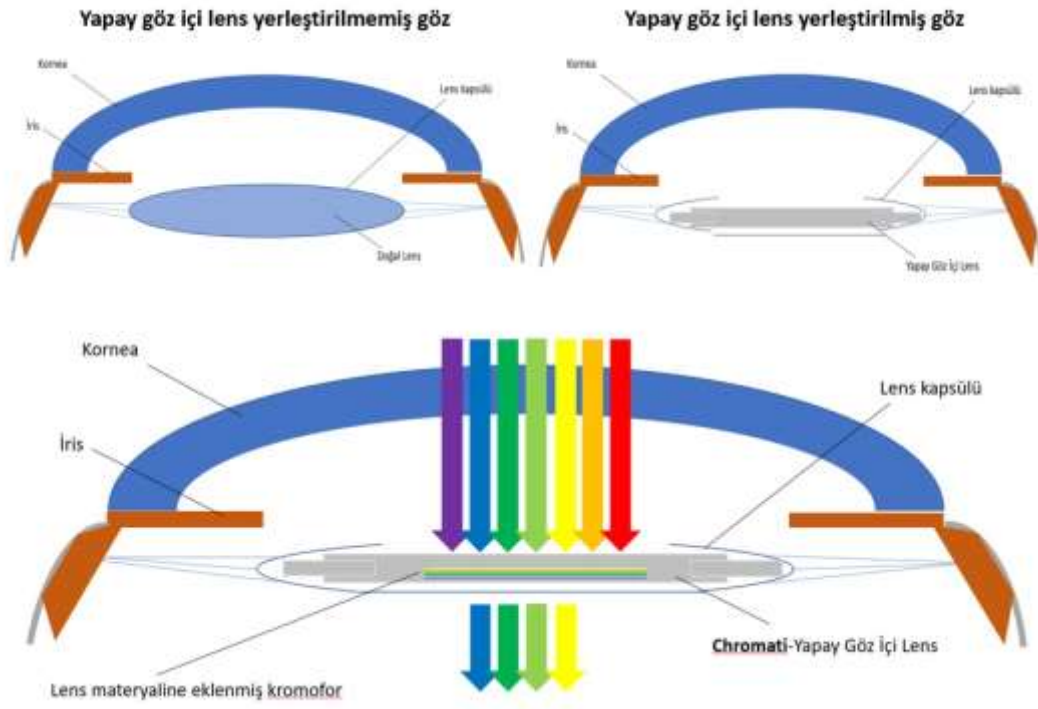
Chromati'de kullanılması planlanan tasarım: tek parça, açılı olmayan C-haptik tasarımıdır. C-haptik tasarımı, diğer çok parçalı, açılı veya plaka tasarımlarından daha iyi stabilize ve merkezleme sunduğu için seçilmiştir. C-haptik tasarım göz içindeki kapsüler kesede stabil kalması ve ameliyat esnasında kullanılan viskoelastik maddenin rahat temizlenmesi açısından avantajlı konumdadır. Yapılan çalışmalara göre stabilize, sıkıştırma kuvveti (tepki kuvveti olarak da anılır), aksel yer değiştirme, eğim ve dönme derecesi gibi tedaviyi etkileyebilecek biyomedikal faktörlere en verimli cevabı verebilecek tasarım C-haptik tasarımıdır.^[10]



Şekil 4. Renk körlüğünde belirli dalga boyundaki ışıkları filtrelemede kullanılan boyalar sayesinde hastaların renkleri ayırt etme kapasitesi artmaktadır.

Renk körlüğü hakkında ilgili yerlerde açıklanan faktörlerden anlaşılacağı üzere hastalığın hastaya özel olan doğası nedeniyle tedavi yine renk körü hastasının renk algısına uygun şekilde yapılmalıdır. Yani tanı koyma işlemi renk körlüğü hastalığının rehabilitasyonu için en kritik adımlardan biridir. Renk körlüğü tarama testleri ve sonrasında kesin tanı için anomaloskop adı verilen cihaz kullanılır.^[19] Anomaloskop renk algısında nicel ve nitel anormallikleri ölçmek için kullanılır. Bir kişinin tritanop, dikromat veya akromatop olup

olmadığını belirlemek için kullanılabilir, ancak birincil kullanımı anormal trikromasiyi tespit etmek ve karakterize etmektir. Anomaloskop renk görme bozukluklarının tanısını koymada ve sınıflandırmada kullanılan standart bir test olup renk görme testleri içinde altın standart olarak kabul edilir. [19][30] Anomaloskop cihazı yardımı ile defekt olan koni grubu ve bundan yola çıkarak o koni grubuna ait ışık dalga boyu elde edilecektir. Bu sayede Renk körlüğü rehabilitasyonu için hastanın ihtiyacına yönelik önerilen dalga boyu blokajı-filtrasyonu veya geçirgenliği belirlenmiş olacaktır.



Şekil 5. Yeşil renk körlüğü olan bir olguda yeşil renk ve komşu dalga boylarındaki renklerin lensten geçişi sağlanırken daha uçtaki renkler kısmen bloke edilerek yeşil renk ve komşu renklerin algılanması-retinaya ulaşması sağlanacaktır.

Chromoti'nin ana çalışma prensibi filtrasyon-geçirgenlik işlemi üzerine kurulacaktır. Üretilen lenste, anomaloskop ile bozukluk olan koni fotoreseptör takımı belirlendikten ve hastanın renk algısı hakkında fikir sahibi olunduktan sonra uygun filtrasyon-geçirgenlik işlemi yapılacaktır. Hastaya özel filtrasyon-geçirgenlik işlemi, sıvı lens hammaddesine organik kromofor polimeri ilavesiyle gerçekleşecektir. Kromofor polimerleri, görünür bölgede absorpsiyon ve floresans yapan boyar maddelerdir. Aynı veya farklı kromoforların birleştirilmesi ile elde edilen entegre kromofor sistemler, belirli bir alanda tercih edilen özelliklere ulaşma imkanı sağlayabilmektedir. Örneğin farklı absorpsiyon değerlerine sahip kromoforların entegrasyonu ile ışık spektrumundaki geniş bir bölge soğurulabilmektedir. [33] Bu teknoloji halihazırda Türkiye'de yerli üretim yapan bazı firmalarda ve dünyada birçok firmada bulunmaktadır.^^ Bu teknoloji ile farklı optik özellik ve dizaynda lensler farklı ihtiyaçlar için üretilmektedir. Bu teknolojik imkan renk körlüğü sorunu olan hastalar için işlevsel hale getirilecektir.^^

Lensin üretim işleminin şu şekilde olması planlanmaktadır:

1. Lens materyali akrilik bazlı %25 su içerikli hidrofilik polimer ham maddesinden üretilen olacaktır.
2. Organik kromofor maddesi, göz içi lensi ham maddesinin üretiminde kullanılan monomerlerin sıvı çözeltilisine eklenecektir ve polimerizasyon sürecine dahil edilecektir (Seçilecek polimerik kromofor anomaloskop ile belirlenecek dalga boylarına göre seçilecektir).
3. Hazırlanan hidrofilik sıvı polimer hammaddesinin kırılma indisi kontrol edilerek kütleme işlemi başlatılacaktır.
4. Bu işlem tamamlanınca, 2 mm kalınlık ve 15 mm çapa sahip sertleşmiş buton şeklinde dilimlenecektir.
5. Bu aşamada butonlar talep edilen diyoptri, küresel özellik ve haptik tasarımına göre nanometrik hassasiyetle torna makinesinde şekillendirilecektir. Lens optiği sıfır ve üstü diyoptriler için bikonveks ve eksi diyoptri lensler için menisküs şeklinde tasarlanacaktır.
6. Küresel kusurlardan kaçınmak için, az miktarda (0.1-0.3 mikrometre arasında) negatif asferiklik uygulanacaktır.
7. Lens yüzeyini pürüzsüz hale getirmek için 48 saat boyunca cilalama işlemi yapılacaktır.
8. Üretilen lenslerin optik özellikleri 11979-2 standardına uygun olarak kontrol edilecektir. Diyoptrik güç, MTF, küresel sapma değeri ve yüzey pürüzsüzlüğü testleri başta olmak üzere, her bir lensin ölçüm sonuçları seri numarasına kaydedilecektir. Özel boyutlara uyarlanmış mikroskoplarla yapılacak olan ölçümler takip edilecektir. Biyometrik ölçümlerin kalite standartlarına ulaştığından emin olunduktan sonra tekrardan üretim sürecine aktarılacaktır. [29]
9. Lenslerin, renk körlüğünü rehabilite özelliğinin kontrol edilmesi için UV-vis spektrofotometre cihazında spektral ışık geçirgenliği ölçülecektir.
10. Uygun dalga boyunda ışık geçişi sağlayan lensler, sterilizasyon ve paketleme işlemleri için bir sonraki işlem ünitesine gönderilerek üretim süreci tamamlanacaktır.

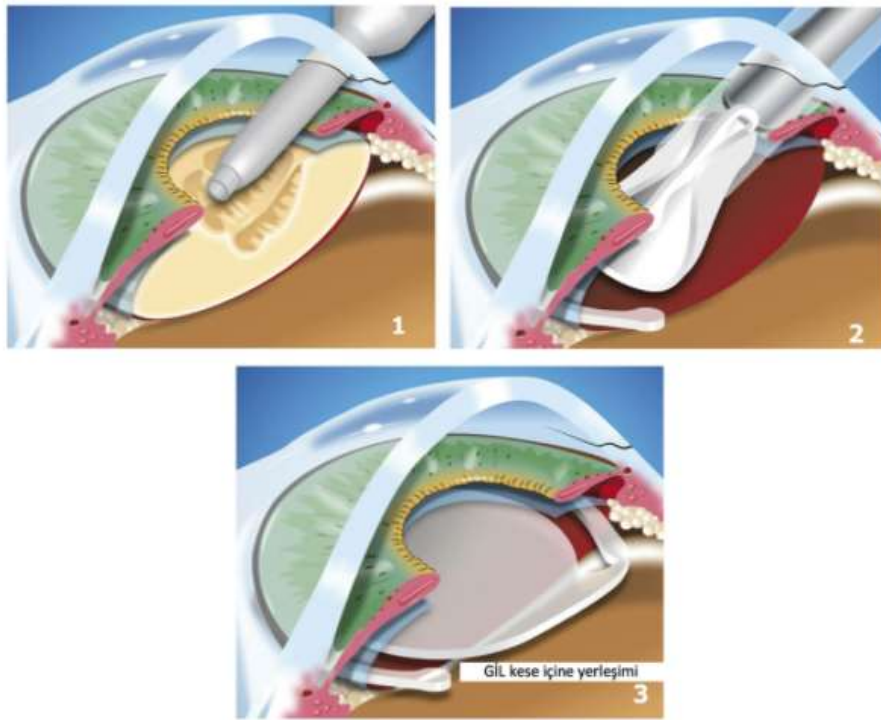
Bu üretim aşamalarından 2 ve 9. basamak dışında kalanlar halihazırda ülkemizde yerli üretim yapılan göz içi lenslerinde uygulanan standart işlemlerdir.

II. Göz İçine Yerleştirme Aşaması

Hastaların gözlerinin içine yerleştirilecek lensin diyoptrisini belirlemede ise optik biyometri cihazı kullanılacaktır. Bu cihazdan yapılacak ölçümle elde edilen keratometri, aksiyel uzunluk, ön kamara derinliği gibi parametrelerden yola çıkarak kullanılacak GİL'in belirlenecek lense ait katsayısı da göz önünde bulundurularak var olan SRK-T, Olsen gibi formüller yardımıyla hastayı ameliyat sonrası emetrop yapacak GİL gücü belirlenecektir.

Chromati lenslerinin implantasyonu tipik göz içi lens implantasyonu ile aynı olacaktır. Günümüz katarakt ameliyatı yöntemleriyle bu işlem çok kolay bir şekilde yapılmaktadır. Ameliyat öncesi topikal sikloplejik ajanlar ile pupillası dilate edilen hastanın işlem

uygulanacak gözde lokal anestezi altında 20 G MVR bıçağı ile iki adet yan giriş oluşturulacak ve 2,2 mm'lik korneal kesi yapıldıktan sonra lensi saran kapsülün ön kısmında yaklaşık 5,5 mm'lik çapa sahip bir daire şeklinde kapsüloleksis yapılarak ön kapsül soyulacaktır. Ardından standart katarakt cerrahisinde yapıldığı gibi fakoemülsifikasyon yoluyla hastanın lens materyali uzaklaştırıldıktan sonra irrigasyon aspirasyon yoluyla korteks bakiyeleri temizlenecektir. Viskoelastik materyal ile lensin kesesi forme edildikten sonra üretilen hidrofilik göz içi lens (GİL), bu lens kesesinin içerisine yerleştirilecektir (Resim 2).^[31] C-haptik dizaynına sahip olan bu GİL stabil bir şekilde yerleşim sağlayacaktır. Ardından viskoelastik materyal irrigasyon aspirasyon yoluyla ortamdaki uzaklaştırılacaktır. Son olarak ise küçük korneal kesiler sayesinde kesi yerlerinin hidrasyon yoluyla sızdırmazlığı sağlanacak ve dikişsiz bir şekilde iyileşme mümkün olacaktır.^[32]



Şekil 6. Göz içi lens (GİL) implantasyonu basamakları: (1) Hastanın kendi lensi fakoemülsifikasyon ile temizlendikten sonra (2) yerine kapsüler kese içine GİL göze implante edilecektir (3).

Ameliyat sonrası olası komplikasyonlar ve yerleştirilen göz içi lensin etkinliğinin kontrolü için hastalar 1. gün, 1.hafta ve 1.ay ile 1.yılda kontrollere çağrılacaktır

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

Günümüz dünyasında renk körlüğü hastalığı için bir tedavi bulunmamaktadır. Renk körlüğünü tedavi edici olmayıp hastalığın etkilerini azaltarak renk deneyimlenmesini iyileştiren cihazlar mevcuttur. Bu cihazların en yaygın olarak kullanılanları özel kontak lensler ve gözlüklerdir. Bahsi geçen kontak lensler ve gözlükler, renk körü hastaları için özel olarak üretilmektedir.

Chromati ve bahsi geçen cihazların, renk körlüğüne yaklaşımları çözümsel açıdan benzerdir. Filtrasyon-geçirgenlik işlemine tabii tutulan materyallerle üretilen bu cihazlar görme sıkıntısı çekilen rengin dalga boyuna yakın renklerdeki ışığın geçişine izin verirken karşı renklerdeki ışığın dalga boyunu blokajlayarak görme sıkıntısı çekilen rengin algılanma deneyimini artırmaktadırlar.

Kontak lensler ve gözlükler kullanım zorlukları ve görsel kaygılar nedeniyle belli bir derecede hayat kalitesini düşürmektedir. Kontak lens kullanımı gözde batma, kaşıntı veya yaşarma gibi etkilere yol açabilmektedir. Gözlük kullanımı ise başa herhangi bir baskı oluşturabilecek durumlarda (bir yere uzanmak; şapka veyahut başörtü kullanımı gibi durumlarda) rahatsızlık verebilmektedir. Ayrıca filtrasyon işlemi nedeniyle renk körlüğü hastalığı için kullanılan kontak lensler ve gözlükler normallerinden farklı olarak şeffaf değildir. Chromati ise bir göz içi lens olması dolayısıyla kontak lenslerin neden olduğu batma, kaşıntı veya yaşarmaya gibi olumsuz durumlara neden olmayacaktır. Ya da gözlük kullanımında kafaya herhangi bir baskı sonucu oluşan durumda rahatsızlık hissine neden olmayacaktır. Chromati de diğer cihazlar gibi filtrasyon işlemine tabii tutulsa dahi bir göz içi lens olmasından dolayı herhangi bir görsel kaygıya sebebiyet vermeyecektir.

Renk körlüğü hastalığı hakkında ilgili bölümlerde detaylıca değindiğimiz ve şu anda konumuzu ilgilendiren hususlardan biri: renk körlüğünün fazlasıyla öznel bir hastalık oluşudur. Aynı tür renk körlüğüne sahip hastaların farklı renk algılarına sahip olabileceğini ve bu durumun tanı koyma işlemi ile saptanabileceğini belirttik. Halihazırda piyasada mevcut olan kontak lensler ve gözlükler hastalığın doğasında bulunan bu öznel durumuna cevap veremez nitelikte kalmaktadır. Chromati kullanıcıları ise renk körlüklerinin tam olarak anlaşılabilmesi için Anomaloskop cihazı yardımı ile kesin tanı işlemine tabii tutulacaklardır. Bu tanı işleminin sonuçları ışığında implantı gerçekleştirilecek olan göz içi lensin kişiye özel filtrelenmesi yapılacaktır. Bu sayede hastanın renkli görme algısının en verimli şekilde rehabilitasyonu gerçekleştirilecektir.

Renk körlüğünü rehabilite etmek için halihazırda kullanılan kontak lensler ve gözlükler sadece bu amaca özelleşmiştir. Yani renkli görmenin yanında seyredebilecek kırma kusurlarına veya katarakt gibi mercek ile ilgili bozukluklara cevap verememektedirler. Çoğunlukla, renk körlüğünün yanında görme kusurlarından muzdarip hastalar bahsi geçen cihazlara ek olarak başka cihazların da kullanımına bağımlı kalmaktadırlar. Görsel kaygılar nedeniyle filtrelenmiş lens kullanıcısı bir birey eğer ki kırma kusurlarından şikayetçiye gözlük kullanmak durumunda kalacaktır. Chromati ise bir göz içi lens olması nedeniyle doğrudan renk körlüğünün yanında katarakt rahatsızlığı da bulunan hastalara çözüm olacaktır. Aynı zamanda kişinin ihtiyaçları doğrultusunda üretim aşamasında lense uygulanacak işlemler sonucunda kişinin renk körlüğünün yanında kırma kusurlarını da düzeltebilecektir.

Chromati'nin amaç olarak benzer hedefleri bulunan cihazların karşısında öne geçeceği bir diğer husus ise hijyendir. Bir kontak lens, mikroorganizmaların oküler yüzeye yapışması ve bu yüzeye aktarılması için bir vektör görevi görebilir.^[26] Kapak kenarlarında ve konjonktivalarda sorunsuz bir şekilde birlikte yaşayan kommensal mikroorganizmalar ve oküler yüzeyde geçici olarak bulunan potansiyel patojenler kontak lensleri in vivo olarak aşılabilir.^[26] Azaltılmış doku direncinin varlığında, bu yerleşik mikroorganizmalar veya geçici patojenler, inflamasyon veya enfeksiyon üretmek için kornea veya konjonktivayı istila edebilir ve kolonize edebilir.

Pseudomonas aeruginosa gibi bakteri türleri, Acanthamoeba amipleri gibi parazit türleri, çeşitli mantar ve virüs türleri kontak lens kullanımına bağlı göz enfeksiyonlarına sebebiyet verebilmektedir. Kontak lens kullanımı bu tür göz enfeksiyonlarına yakalanma riskini kontak lens kullanmayanlara göre kat ve kat arttırmaktadır.^{[27][28]} Kuzey Amerika'da, Pseudomonas'a ait ikincil mikrobiyal keratit insidansı 10.000 kişi başına 2.76 vakadır. Ancak, yalnızca kontak lens kullanıcıları göz önüne alındığında, bu sayı yılda 10.000 kişi başına 13.04 vakaya çarpıcı bir şekilde yükselir. Başka bir deyişle, kontak lens hastalarının Pseudomonas enfeksiyonu geliştirme olasılığı, lens kullanmayanlara göre yaklaşık altı kat fazladır.[28] Auckland Üniversitesi'nin 7 yıllık periyotta yaptığı bir araştırmaya göre ise üniversite hastanesinde Acanthamoeba keratiti tanısıyla tedavi olan hastaların %96'sı kontak lens kullanıcısıdır

Kontak lens kullanımına bağlı gerek yanlış yıkama gerek lensin deforme olması gerek lensin takım veya çıkarılması işleminde korneaya hasar verilmesinden dolayı bu gibi enfeksiyonlar oluşmaktadır ve oluşacaktır. Chromati ise basit bir operasyon sonrası göz içine yerleştirildiğinden dolayı minimal oranlar dışında bir enfeksiyon riski oluşturmamaktadır.

6. Uygulanabilirlik

Projemizde üretilmesini planladığımız göz içi lensinin üretim aşamalarının birçoğu mevcut göz içi lens üretim aşamaları ile aynı olacaktır. Ayrıca üretilecek göz içi lensin hangi dalga boyu ışığa geçirgen veya blokaj özelliği olacağı üretim öncesi belirlenecektir. Standart birçok göz içi lenste özellikle kısa dalga boyu ışığı bloke edici şekilde (<450 nm) materyale polimerik kromofor eklenmesi yapılmaktadır. Bu kromofor eklenmesi bireyin özelliklerine göre üretim aşamasında materyale ilave edilecektir. Üretilecek göz içi lensin cerrahi işlemle göze implante edilmesi de günümüz standart modern katarakt cerrahisi ile birebir aynı özellikte olacaktır. Hem üretim hem de cerrahi aşamaları göz önüne alındığında projemizin uygulanabilirliği oldukça yüksek olacaktır.

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Proje maliyeti 3 ana bölümde değerlendirilmektedir

I. Renk Körlüğünün Tespiti İçin Tarama ve Tanı Testlerinin Maliyeti

Tarama testleri (Ishihara testi) rutin göz muayenesi esnasında her hastaya uygulanabilecek testler olup standart sosyal güvenlik kurumu (SGK) göz muayene ücretine dahildir ve SGK güvencesi olan hastalara ücretsiz olarak uygulanmaktadır. Tanı testi olan anomaloskop ise bazı devlet, vakıf ve özel üniversite göz hastalıkları bilim dalında mevcut olup güncel fiyatı 400-1000 TL arasındadır. (Kaynak: Yeditepe Göz Hastalıkları A.B.D ve Yeni Yüzyıl Gaziosmanpaşa Hastanesi Göz Hastalıkları A.B.D)

II. Göz İçi Lens Üretim Maliyeti

- Kromofor monomerlerinin hammadde maliyeti her (10.000 adet GİL için yaklaşık 1.000 Euro'dur)
- Kromofor içerikli göz içi lenslerinin optik, biyomekanik ve biyouyumluluk analizlerinin bağımsız akredite ölçüm kuruluşları tarafından yapılması (yaklaşık 12.000 Euro)
- MDR kapsamında klinik çalışmaların yapılması (Yaklaşık 15.000 Euro)
- CE ruhsatının alınması (tasarım ve teknik dosyalarının onaylanması – yaklaşık 10.000 Euro)

III. Göz İçi Lens Cerrahisi Maliyeti

Göz içi lensin göze implante edilme işlemi standart katarakt cerrahisi uygulamasına benzer şekilde yapılacaktır. SGK'nin bu işlem için göz başına belirlediği Sağlık Uygulama Tebliği'ndeki maliyet 1151,94 TL olmakla birlikte SGK'li tüm hastalar için ücretsiz olarak işlem gerçekleştirilebilmektedir.^{^^}

8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar)

Chromati başta renk körlüğü hastalığından muzdarip insanlar olmak üzere renkli görmede problem yaşayan insanlara hitap edecektir.

Lense uygulanacak filtrasyon-geçirgenlik işlemi (işlem ilgili kısımlarda detaylandırılmıştır) sayesinde algılanması problemlili olan rengin deneyimlenmesi iyileştirilmiş olacaktır. Bu işlem gereğince Chromati'yi kullanacak olan kişiler, hatalı olsa dahi bir renk algısı sahip kişiler olmalıdır. Tam renk körü olan monokromatik bireyler haricinde kalan renk körü hastaları Chromati'ye potansiyel aday olacaklardır.

Bunun yanında tam renk körlüğü, renk körlüğü türleri arasında sıklığı en az olanıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık %4,5' i kırmızı-yeşil renk körüyken tam renk körlüğünde bu oran sadece %0.001'dir. Bu oranları Dünya nüfusuna oranlayacak olursak Chromati'yi kullanabilecek 300 milyonun üzerinde insan bulunmaktadır.

9. Riskler

Projemizin hayata geçirilmesinde aşağıda açıkladığımız bazı riskler mevcuttur.

- Projemizde üretilmesini planladığımız kişiye özgü göz içi lensin (GİL) üretim aşamasında bazı optik kalite testlerinden (MTF-Modüler transfer fonksiyon değer ölçümleri vb.) geçememe söz konusu olabilir. Bu bağlamda güncel olarak birçok GİL farklı dalga boyunda ışığı bloke edecek şekilde üretilmektedir (Alcon SN60WF vb.).^[20] Bu nedenle bu riskin oldukça düşük olduğunu tahmin ediyoruz.
- Projemizde üretilecek GİL'in hastamıza uygulanması cerrahi bir işlemle gerçekleştirilecektir. Günümüzde modern göz içi lens cerrahileri çok başarılı bir şekilde genellikle dikiş kullanılmadan yapılmaktadır. Yapılacak işlem günümüzde yapılan katarakt cerrahisi işlemi ile aynı nitelikte olacaktır. Yine de her göz içi implantasyon ameliyatında olduğu gibi bu tip ameliyatlarda da çok düşük cerrahi komplikasyon riskleri mevcuttur.^[21] Örneğin standart bir olguda endoftalmi olarak

bilinen ve göz kaybına neden olabilecek komplikasyonun gelişme oranı yaklaşık %0,5 olarak bildirilmektedir; ancak, cerrahi sonrası enfeksiyon riskini azaltmak adına işlem bitiminde intrakameral antibiyotik kullanımı, işlem başlangıcında povidon iyodür ile uygun cerrahi alan temizliğinin sağlanması ve postoperatif dönemde topikal antibiyotiklerin kullanımı ile bu riskler oldukça azaltılmaktadır.^[22] Bunun dışında göz içi lenste kayma veya ameliyat sırasında gelişebilecek farklı komplikasyonlara bağlı olarak üretilen özel GİL yerine standart GİL yerleştirilmesi gibi işlemlerin yapılması gerekebilecektir.

- Projemizde üretilen GİL hidrofilik materyal ile monofokal (tek odaklı) olarak üretilen olacaktır. Günümüzde popüler tabirle akıllı lens olarak bilinen çok odaklı merceklerden farklı olarak bizim üretimini düşündüğümüz GİL tek odaklı olduğu için ameliyat sonrası hasta yakını görmek için gözlük kullanmak durumunda kalacaktır. Çok odaklı göz içi lenslerde kontrast duyarlılık kaybı dahil olmak üzere birçok ışık sorunları gözlemlenmiştir.^[23] Bu nedenle üretilen GİL'deki farklı dalga boylarında ışık blokajı zaten belli ölçüde ışık kaybına neden olabileceği için ilave ışık sorunları yaratmamak için tek odaklı tasarım başlangıçta daha uygun olabilir. Ancak tüm bu sorunlar gelecekteki teknolojik uygulamalarla, farklı göz içi lens tasarımları ile ortadan kaldırılabilir. Renk körlüğü şikayeti ile gelen hastaların göreceli olarak genç yaşta ve yakını uyumla görebilme yeteneğine (akomodasyona) sahip olmaları ameliyat sonrası gözlük kullanma açısından sorun yaratabilecektir. Bununla birlikte hastaların var olan refraktif kusurları (miyopi, astigmatizma ve hipermetropi) yapılacak cerrahi işlemle ortadan kaldırılabilir. Bu durum mevcutta gözde kırma kusuru olan hastalar için ayrıca avantaj yaratacaktır.
- Üretilen GİL'ler bireye özgü olacağı için standart GİL üretim aşamaları dışında üretileninden ortaya artmış maliyet sorunları çıkabilir. Bu lenslerin fiyatlandırılması ve yapılacak işlemin maliyeti için sosyal güvenlik kurumları ile ayrıca görüşülmesi gerekecektir. Yine de maliyet bölümünde ele aldığımız şekli ile üretilen lens günümüzdeki birçok ithal GİL den daha ucuz olarak üretilen olabilir.
- Renk körlüğüne sahip hastaların bazılarında bu hastalığa özgü kontak lens uygulamalarında mutsuzluklar tariflenmiştir (Karanlık görme vb.).^[24] Projemizde belirtilen GİL göze cerrahi bir işlem ile yerleştirilecektir. Hastada uygulama sonrası mutsuzluk olursa uygulanan GİL tekrar göz içinden çıkarılabilir olsa da 2. Cerrahi de risk oluşturacaktır. Bu nedenle üretilen GİL uygulaması öncesi kontak lens uygulaması ile hastaların mutsuzluk/mutlulukları değerlendirilerek işleme karar verilecektir. Böylece bu riskle karşılaşma ihtimali en aza indirilecektir.
- Standart bir katarakt cerrahisine benzer şekilde bu projede yer alan cerrahi işlem sonrasında da göz içine yerleştirilecek lensin konulduğu kapsül kesede yıllar içinde bulanıklaşma oluşabilir. Bu durumun tedavisi de güvenli ve etkin şekilde Nd:YAG lazer kapsülotomi denilen bir işlem ile yapılabilecektir.^[25]
- Kısa dalga boyundaki ışıkların (<400nm) retinada toksisite yaratabileceği bilinmektedir. Projemizde kullanılacak GİL bu özellikte standart bir GİL'e benzer şekilde blokaja sahip olacağından retinal toksisite beklenmemektedir.

- Projemizde üretilecek GİL birçok test aşamasından geçtikten sonra kullanılabilir olacak olsa da yıllarca göz içinde ve vücut sıvıları ile birlikte kalacak bu lenste ışık blokajı ve optik kalite için yapılmış işlemlerin (kromofor ekleme vb.) belli bir süre geçince etkinliğini kaybetme riski olabilir. Bu konuda ayrıca in vitro ve in vivo değerlendirmelere, hayvan deneylerine vb. ihtiyaç olacaktır.

Sonuç olarak projemizde yer alacak GİL in üretilmesi ve sonrasında uygulanması aşamasında farklı riskler mevcuttur. Bunun yanında gözlükten kurtulma vb. birçok avantaj da görsel rehabilitasyona ilave olarak sağlanacaktır.

10. Proje Ekibi

Takım Kaptanı: Emre Aydın

Takım Danışmanı: Doç. Dr. Yusuf Yıldırım

Adı-Soyadı	OKUL ve BÖLÜM
Emre Aydın	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi
Muhammed Ali Acaroğlu	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi

Bu proje için alanında uzman göz doktorlarından görüş ve önerileri alınmıştır. Ülkemizde hali hazırda UV filtreleri göz içi lens üretimi yapan firmalardan bilgi (göz içi lensin maliyeti, üretim aşamaları vb.) alınmıştır.

Takım Logosu



Proje Logosu



11. Kaynaklar

1. "Eye, human." *Encyclopædia Britannica. Encyclopædia Britannica Ultimate Reference Suite*. Chicago: Encyclopædia Britannica, 2010.
2. Schacter, Daniel L. (2011). *Psychology Second Edition*. 41 Madison Avenue, New York, NY 10010: Worth Publishers. pp. 136–137. ISBN 978-1-4292-3719-2.
3. "Facts About Color Blindness". NEI. February 2015. Archived from the original on 28 July 2016. Retrieved 29 July 2016.
4. "Points of view: Color blindness". *Nature Methods*. 8 (6): 441. doi:10.1038/nmeth.1618. ISSN 1548-7105. PMID 21774112. S2CID 36690778.
5. "Color blindness". *Nature Methods*. 7 (10): 775, discussion 775. doi:10.1038/nmeth1010-775a. PMID 20885436. S2CID 205417940.
6. Leikin, Jerrold B.; Lipsky, Martin S., eds. (2003). *Complete Medical Encyclopedia*. Random House Reference (First ed.). New York, NY: Random House, for the American Medical Association. p. 388. ISBN 978-0-8129-9100-0. Retrieved 1 December 2011
7. Dick, F.D. (March 2006). "Solvent neurotoxicity". *Occupational and Environmental Medicine*. 63 (3): 221–6, 179. doi:10.1136/oem.2005.022400. PMC 2078137. PMID 16497867.
8. Vingrys AJ, Cole BL (1986). "Origins of colour vision standards within the transport industry". *Ophthalmic & Physiological Optics*. 6 (4): 369–75. doi:10.1111/j.1475-1313.1986.tb01155.x. PMID 3306566. S2CID 41486427.
9. "Colour vision deficiency – Causes". *NHS Choices*. 14 December 2012. Archived from the original on 16 January 2014. Retrieved 24 May 2014.
10. Cabeza-Gil, I., et al. "Systematic study on the biomechanical stability of C-loop intraocular lenses: Approach to an optimal design of the haptics." *Annals of biomedical engineering* (2019): 1-10.
11. Eagleman, David. *Livewired: The inside story of the ever-changing brain*. Canongate Books, 2020.
12. Gougoux, Frédéric, et al. "A functional neuroimaging study of sound localization: visual cortex activity predicts performance in early-blind individuals." *Plos biol* 3.2 (2005): e27.
13. Meyers, Michael (2002). *All in One A+ Certification Exam Guide (4th ed.)*. Berkeley, California: McGraw-Hill/Osborne. ISBN 978-0-07-222274-6
14. Grob, Bernard (2001). *Basic Electronics*. Columbus, Ohio: Glencoe/McGraw-Hill. ISBN 978-0-02-802253-6
15. Nave, R. "The Rods and Cones of the Human Eye." [accessed 25 December 2016] (2001).
16. Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessell, T. M. (2000). *Principles of Neural Science (4th ed.)*. New York: McGraw-Hill. pp. 507–513
17. Strettoi, E; Novelli, E; Mazzoni, F; Barone, I; Damiani, D (Jul 2010). "Complexity of retinal cone bipolar cells". *Progress in Retinal and Eye Research*. 29 (4): 272–83. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.03.005. PMC 2878852. PMID 20362067
18. Gordon N (March 1998). "Colour blindness". *Public Health*. 112 (2): 81–4. doi:10.1038/sj.ph.1900446. PMID 9581449
19. Jägle, Herbert, Markus Pirzer, and Lindsay T. Sharpe. "The Nagel anomaloscope: its calibration and recommendations for diagnosis and research." *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 243.1 (2005): 26-32.
20. Downie LE, Busija L, Keller PR. Blue-light filtering intraocular lenses (IOLs) for protecting macular health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 22;5(5):CD011977.)
21. Chan E, Mahroo OAR, Spalton DJ. Complications of cataract surgery. *Clinical and Experimental Optometry*, 2010, 93,6: 379-389.
22. Hashemian H, Mirshahi R, Khodaparast M, Jabbarvand M. Post-cataract surgery endophthalmitis: Brief literature review. *J Curr Ophthalmol*. 2016 Jun 11;28(3):101-5. doi: 10.1016/j.joco.2016.05.002
23. Alio JL, Plaza-Puche AB, Fernández-Buenaga R, Pikkil J, Maldonado M. Multifocal intraocular lenses: An overview. *Surv Ophthalmol*. 2017 Sep-Oct;62(5):611-634. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.03.005.
24. Salih AE, Elsherif M, Ali M, Vahdati N, Yetisen AK, Butt H. 2020. *Ophthalmic Wearable Devices for Color Blindness Management. Advanced Materials Technologies*, 5(8), 1901134.
25. (Karahana E, Er D, Kaynak S. An Overview of Nd:YAG Laser Capsulotomy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014 Summer;3(2):45-50)
26. Szczołka-Flynn, Loretta B., Eric Pearlman, and Mahmoud Ghannoum. "Microbial contamination of contact lenses, lens care solutions, and their accessories: a literature review." *Eye & contact lens* 36.2 (2010): 116.
27. Gorscak, Jason J., et al. "An outbreak of *Fusarium* keratitis associated with contact lens use in the northeastern United States." *Cornea* 26.10 (2007): 1187-1194.
28. Dutta, Debarun, Nerida Cole, and Mark Willcox. "Factors influencing bacterial adhesion to contact lenses." *Molecular vision* 18 (2012): 14.
29. Buckhurst PJ, Naroo SA, Shah S. Advanced intraocular lens designs. *European Ophthalmic Review*. 2010;4(1):82-87
30. Birch, J. (2012). Worldwide prevalence of red-green color deficiency. *Journal of the Optical Society of America A*, 29(3), 313. doi:10.1364/josaa.29.000313
31. Neitz J, Neitz M. Molecular genetics of color vision and color vision defects. *Arch Ophthalmol*. 2000 May;118(5):691-700. doi: 10.1001/archophth.118.5.691
32. Ferreri FM, Wang X, eds. *Intraocular Lens*. IntechOpen; 2020
33. Teknikel, Efdal. "Uygulama Alanlarına Yönelik Entegre Kromofor Sistemlerin Geliştirilmesi." (2020).