

**ÇEVRE DUYARLI HİDROJELLERİN ŞİŞME KİNETİĞİNİN YAPAY SINIR AĞLARI
İLE MODELLENMESİ**

**Ülkü ÖZDEMİR
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI
2007**

**ÇEVRE DUYARLI HİDROJELLERİN ŞİŞME KİNETİĞİNİN YAPAY SİNİR AĞLARI
İLE MODELLENMESİ**

**Ülkü ÖZDEMİR
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**Danışman : Yrd. Doç. Dr. Dilek İMREN
Yardımcı Danışman : Yrd. Doç. Dr. M. Levent KOÇ**

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu çalışma, jürimiz tarafından, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan.....

Üye.....

Üye.....

Üye.....

Üye.....

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2007

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Halil GÜRSOY

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 05.01.1984 tarihli toplantısında kabul edilen ve daha sonra 30.12.1993 tarihinde C.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğünce hazırlanan ve yayınlanan “Yüksek Lisans ve Doktora tez yazım Kılavuzu” adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. HİDROJELLER	2
2.1. pH-Duyarlı Hidrojeller.....	3
2.2. Sıcaklık-Duyarlı Hidrojeller	4
3. YAPAY SİNİR AĞLARI	5
3.1. İleri Beslemeli Denetimli Yapay Sinir Ağları.....	6
3.2. Radyal Tabanlı Fonksiyon Ağları	8
3.3. Genel Regresyon Sinir Ağları	10
4. Ca-ALJİNAT HİDROJELLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ŞİŞME DENEYLERİ	12
4.1. Ca-Aljinat Hidrojellerin Sentezi	12
4.2. Şişme Deneyleri	13
4.3. FTIR Analizi	13
4.4. Termal Analiz	14
5. HİDROJELLERİN ŞİŞME KİNETİĞİNİN YAPAY SİNİR AĞLARI İLE MODELLENMESİ	15
5.1. Kinetik Şişme Davranışının Schott Modeli ile Tahmini	15
5.2. Şişme Davranışının Yapay Sinir Ağları ile Tahmini	16
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	36
8. ÖZGEÇMİŞ	39

ÖZET**ÇEVRE-DUYARLI HİDROJELLERİN ŞİŞME KİNETİĞİNİN YAPAY SİNİR AĞLARI İLE
MODELLENMESİ**

Ülkü Özdemir

Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Dilek İMREN

Yardımcı Danışman : Yrd. Doç. Dr. M. Levent KOÇ

Polimerik jellerin difüzyon mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve pek çok parametreye bağlıdır. Bu tez çalışması şişme karakteristikleri modelini tanımlamak için yeni bir teknik olarak yapay sinir ağlarının kullanılabilirliğini incelemektedir. Çok katmanlı ileri beslemeli, radyal tabanlı fonksiyon ve genel regresyon sinir ağları, cevap yüzeyi yöntemi ve lineer olmayan regresyon modelleri yüksek derecede şişebilen fiziksel Ca-aljinat hidrojellerinin denge su içeriğini tayin etmek için geliştirilmiştir. Sonuçlar yapay sinir ağları yoluyla gözlemlenen ve tahmin edilen denge su içerikleri arasında mükemmel bir korelasyon elde edildiğini göstermiştir. Ayrıca, yapay sinir ağlarının modelleme yeteneği cevap yüzeyi yöntemi ve polinom regresyon modelleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, yapay sinir ağlarının çok değişkenli doğrusal olmayan modellere göre daha yüksek performans gösterdiğini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: Kalsiyum aljinat hidrojelleri, şişme kinetiği, yapay sinir ağları, yapay zeka.

SUMMARY

MSc Thesis

The Modelling of Swelling Kinetics of Environment-Sensitive Hydrogels with Artificial Neural Networks

Ülkü ÖZDEMİR

Cumhuriyet University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemical Engineering

Supervisor : Asist. Prof. Dr. Dilek İMREN

Co – Supervisor : Asist. Prof. Dr. M. Levent KOÇ

The diffusion mechanism of polymeric gels is quite complicated and depends on several parameters. This thesis, considers the possibility of using artificial neural network as a new technique to identify model for swelling characteristics. Multi layer feed forward, radial basis function and generalized regression neural networks, response surface methodology and nonlinear regression models were developed to determine the equilibrium water content of high level swellable physical Ca-alginates hydrogels. The results showed that an excellent correlation between the observed and predicted equilibrium water contents was obtained by artificial neural networks. Furthermore, the modelling capacity of Artificial Neural Networks was investigated as compared with Response Surface Methodology and non-linear regression model. The results, obtained, showed that Artificial Neural Networks have higher performance than non-linear models

Keywords: Ca-alginates hydrogels; swelling kinetics; artificial neural network; artificial intelligence.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Biyolojik ve Yapay Sinir Hücresi	6
Şekil 3.2. İleri Beslemeli Denetimli Yapay Sinir Ağı	7
Şekil 3.3. Radyal Tabanlı Fonksiyon Ağı.....	9
Şekil 3.4. Genel Regresyon Sinir Ağları	11
Şekil 4.1. Aljinatın Kimyasal Yapısı	12
Şekil 5.1. Tahmin Edilen Denge Su İçeriklerinin pH ve Sıcaklığa Göre Dağılımı	20
Şekil 5.2. Genel Regresyon Sinir Ağı için Test Aşamasına Ait Dağılım Diyagramı	22
Şekil 5.3. GRSA için Test Sonuçlarının Zamana ve Sıcaklığa Bağlı Dağılımı	22
Şekil 5.4. GRSA için Test Sonuçlarının Zamana ve pH' a Bağlı Dağılımı	23
Şekil 5.5. CYY için Test Sonuçlarının Zamana ve Sıcaklığa Bağlı Dağılımı	23
Şekil 5.6. CYY için Test Sonuçlarının Zamana ve pH' a Bağlı Dağılımı	24
Şekil 5.7. Genel Regresyon Sinir Ağı ile pH=7 için Su İçeriği Tahminleri	25
Şekil 5.8. Genel Regresyon Sinir Ağı ile pH=9 için Su İçeriği Tahminleri	25
Şekil 5.9. Genel Regresyon Sinir Ağı ile T=20 °C için Su İçeriği Tahminleri	26
Şekil 5.10. Genel Regresyon Sinir Ağı ile T=37°C için Su İçeriği Tahminleri	26
Şekil 5.11. Cevap Yüzeyi Yöntemi ile pH=7 için Su İçeriği Tahminleri	27
Şekil 5.12. Cevap Yüzeyi Yöntemi ile pH=9 için Su İçeriği Tahminleri	27
Şekil 5.13. Cevap Yüzeyi Yöntemi ile T=20 °C için Su İçeriği Tahminleri.....	28
Şekil 5.14. Cevap Yüzeyi Yöntemi ile T=37 °C için Su İçeriği Tahminleri.....	28
Şekil 6.1. Ca ²⁺ İyonlarının Kenetlenmesiyle Oluşan Ca-Aljinat Hidrojelin Kafesli Yapısı	32
Şekil 6.2. (a) Na-Aljinat için FTIR Spektrumu (b) Ca-Aljinat İçin FTIR Spektrumu.....	33
Şekil 6.3. TGA Analizi.....	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. pH Duyarlı Hidrojellerde Kullanılan Monomerler	3
Çizelge 2.2. pH Duyarlı Hidrojellerin Şişmesinde Etkili Olan Faktörler	4
Çizelge 2.3. Akrilamid Türevli Sıcaklık-Duyarlı Hidrojeller	17
Çizelge 5.1. Deneysel Verilerin Değer Aralıkları	17
Çizelge 5.2. İleri Beslemeli Denetimli Sinir Ağı için Eğitim Aşamasına Ait Sonuçlar	18
Çizelge 5.3. Cevap Yüzeyi Yöntemi ve Polinom Regresyon için Regresyon Sabitleri	19
Çizelge 5.4. Yapay Sinir Ağları ile Tahmin Edilen Denge Su İçeriklerinin Karşılaştırılması	21
Çizelge 6.1. Farklı Oranlarda $\text{CaCl}_2/\text{NaCl}$ Çözeltisi ile Hazırlanan Hidrojellere Ait Bilgiler	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

w_i : ağırlık faktörleri

t_j : sınır değerler

$f(\cdot)$: doğrusal olmayan bir aktivasyon fonksiyonu

$\phi(\cdot)$: çıktı katmanına ait hücreler için aktivasyon fonksiyonu

$\psi(\cdot)$: ara katmana ait hücreler için aktivasyon fonksiyonu

\mathbf{b}^h : ara katmandaki hücrelere ait sınır değer vektörü

\mathbf{b}^y : çıktı katmanındaki hücrelere ait sınır değer vektörü

\mathbf{W}^y : ara katman ile çıktı katmanı arasındaki bağlantılar için ağırlık faktörleri

\mathbf{W}^h : ara katman ile girdi katmanı arasındaki bağlantılar için ağırlık faktörleri

\mathbf{w} : vektörel olarak ağırlık faktörü

\mathbf{k} : iterasyon sayısı

η_k : k'inci iterasyondaki öğrenme oranı

β_k : Fletcher-Reeves faktörü performans indeksinin gradyeni

$\nabla J(\mathbf{w})$: performans indeksinin gradyeni

∇E : karesel hata fonksiyonunun gradyeni

\mathbf{N} : girdi ve çıktı vektörlerinin sayısı

\mathbf{z} : çıktı katmanındaki hücre sayısı

c_j : gauss fonksiyonlarının bir parametresi

σ : gauss fonksiyonlarının parametresi

y_2 : Ağın çıktısı

w_{zi} : gauss hücrelerine ait çıktıların ağırlık faktörleri

X^i ve Y^i : eğitime kümesinin girdi ve çıktı vektörleri

σ : yumuşatma parametresi

K : eğitime verisinin sayısı

M_t : hidrojinin t anındaki ağırlığı

M_0 : şişme deneyi öncesi kuru hidrojel ağırlığı

M_t : t anında absorplanan veya desorplanan kütle

M_∞ : dengede ($t = \infty$) absorplanan veya desorplanan kütle

n : difüzyon üsteli

k : orantı sabiti

S : t anındaki su içeriği

A : başlangıç şişme hızının tersi

B : maksimum şişmenin (denge şişmesi) tersi

S_{eq} : zamanın ∞ olması halindeki su içeriğidir (denge su içeriği)

k_s : özgül hız sabiti

η : öğrenme oranı

r : determinasyon katsayısı

\hat{x}_i : tahmin edilen değer

\bar{x} : gerçek verilere ait ortalama değer

n : veri kümesinin sayısı

KISALTMALAR

AA: Aljinat

HEMA: Hidroksietil metakrilat polimerleri

EGDMA: Etilen glikol di-metakrilat

NVP: N-Vinil-2-prolidon

AAM: Akril amid

IPN: Interpenetrating network \equiv birbiri içine girmiş ağ yapılar

LCST: Lower Critical Solution Temperature

PNIPAM: Poli(N-izopropilakrilamid)

PVME: Poli(vinilmetileter)

İBSA: İleri beslemeli denetimli yapay sinir ağları

RTFA: Radyal tabanlı fonksiyon ağları

GRSA: Genel Regresyon Sinir Ağları

FTIR: Fourier Transform Infrared Spectroscopy

TGA: Termogravimetric Analyzer

MH: Mutlak ortalama hata

CYY: Cevap Yüzeyi Yöntemi

PR: Polinom Regresyonu

1. GİRİŞ

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan çevre-duyarlı hidrojel yapıların uygunluğu ve performansı, hidrojel özellikleri ve hidrojellerin şişme davranışı (şişme kinetiği) ile ölçülür. Hidrojellerin şişme davranışı, çözücü absorpsiyon hızı, denge şişmesine yaklaşım hızı ve çözücü ilerleme hızına bağlı karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Çözücü absorpsiyon hızı, birim zamanda alınan çözücü gösterir ve doğrudan hidrojin denge su içeriğiyle bağlantılıdır. Hidrojellerin sentezinde kullanılan polimerik maddelerin şişme davranışı genel olarak Fick difüzyon kanunu (Eric ve ark., 2001) ile tanımlanır. Ancak, kanser tedavisinde kullanılan yüksek dereceden şişebilen hidrojellerin (yüksek molekül ağırlıklı terapötik ajanların kontrollü ve hedeflemeli salımında taşıyıcı matris) şişme davranışının belirlenmesinde, karmaşık yapılarından dolayı, Fick kanununun yetersiz kalması (Pepas, 1983) alternatif modelleme yöntemlerini gerekli kılmaktadır. Bu çerçevede, söz konusu hidrojellerin şişme davranışı, farklı difüzyon modelleri (Colombo ve ark., 1997) ile incelenmesine karşın önerilen modellerin genellikle yetersiz kalması nedeniyle (Penische ve ark., 1996; Peppas ve Meadows, 1983; Schott, 1992) halen bir araştırma konusu olarak varlığını korumaktadır.

Yapay sinir ağları (artificial neural networks), farklı mühendislik alanlarında son yıllarda klasik yöntemlere alternatif olarak yaygın biçimde kullanılan yapay zeka uygulamalarıdır (Balas ve ark., 2004; Balas ve Koç, 2004; Koç ve ark., 2004; Singh ve ark., 2007; Tatlier ve ark., 2007; Ekonomou ve ark., 2007). Yapay sinir ağları, yapay sinir hücrelerinin katmanlar şeklinde bağlanmasıyla oluşturulan veri tabanlı sistemler olup insan beyninin öğrenme ve değişik koşullar altında çok hızlı karar verebilme gibi yeteneklerinin, basitleştirilmiş modeller yardımıyla karmaşık problemlerin çözülmesinde kullanılmasını amaçlamaktadır. Sınıflandırma, kümeleme, modelleme ve zaman serilerinin tahmini gibi değişik alanlarda kullanılan yapay sinir ağları uygulamalarının en büyük avantajı, karmaşık modellere gereksinim duyulmaksızın yalnızca ağı eğitilmesi yoluyla problemlere çözüm getirebilmesidir ve kullanım amaçlarına göre değişik tiplerde yapay sinir ağları bulunmaktadır: Örneğin, İleri Beslemeli Sinir Ağları (Multi Layer Feed Forward Neural Networks) ve Radyal Tabanlı Fonksiyon Ağları (Radial Basis Function Networks) girdi, çıktı ve ara katmanlardan oluşan, hücreler arasındaki aktivasyonun tek doğrultuda olduğu ve “öğrenme” sürecinin bir veri tabanı üzerinden iteratif veya iteratif olmayan tekniklerle sağlandığı ağlar iken; Genel Regresyon Sinir Ağları (Generalized Regression Neural Networks) yine ileri beslemeli çok katmanlı bir yapıya sahip ancak öğrenme sürecinin iteratif olarak sağlanmadığı ağlardır (Patterson, 1996). Yapay sinir ağlarının klasik modelleme tekniklerine (parametrik modeller) göre avantajları parametrik olmaması (veri tabanlı), doğrusal olmayan sistemleri modelleyebilmesi, bilgiyi paralel olarak işleyebilmesi ve yeni durumlara uyum sağlayabilme yeteneğidir (Kalagirou, 1999).

Bu çalışmanın amacı, yapay zeka tekniklerinin hidrojellerin şişme davranışlarının modellenmesinde kullanılma olanaklarının araştırılması olup bu kapsamda Kalsiyum-aljinat

hidrojelleri farklı $\text{CaCl}_2/\text{NaCl}$ oranlarında sentezlenmiştir. Hidrojellerin pH ve sıcaklık-duyarlık davranışı, pH'sı 2-9; sıcaklık aralığı 4-37° C olan tris tampon ortamlarda yürütülen şişme deneyleri ile belirlenmiştir. Modelleme aşamasında üç farklı yapay sinir ağı kullanılmış ve elde edilen sonuçlar Cevap Yüzeyi Yöntemi (Response Surface Methodology) ve Polinom Regresyonu yöntemleriyle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Şişme davranışının önceden tahmin edilebilmesinin, mide-barsak kanalı boyunca ilaçların salım profilinin anlaşılması, terapötik etkinin artırılması, toksik etkilerin azaltılması ve optimum ilaç yüklemesinin sağlanması açısından önemi dikkate alındığında; yapılan çalışma bu alanda ilk kez yapay zeka tekniklerinin kullanılmasıyla alternatif modelleme tekniklerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur.

2. HİDROJELLER

Hidrojeller, çok miktarda su veya biyolojik sıvıları absorplayabilen, üç boyutlu, hidrofilik, polimerik ağ şeklindeki yapılardır. Bir yada daha çok sayıda monomerin polimerizasyon reaksiyonu ile hazırlanır ve ana zincirler arasında kimyasal veya fiziksel çapraz-bağların varlığı nedeniyle çözünmezdirler. Hidrojeller, yüksek biyouyumlulukları nedeniyle; kontakt lens, biyosensörler için membran, yapay deri materyali ve ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadırlar (Meyer ve ark., 1985; Peppas ve Mongia, 1997; Peppas ve Langer, 1994). Bunun nedeni, hidrojellerin, diğer sentetik biyomalzemelere nazaran canlı dokulara daha fazla benzemesi (yüksek su içeriği ve yumuşak yapı) olup en sık kullanılan doğal hidrojeller; jelatin, nişasta, kollojen kitin, kitosan ve dekstrandır. Hidroksietil metakrilat polimerleri (HEMA), Etilen glikol di-metakrilat (EGDMA), N-Vinil-2-prolidon (NVP), metakrilik asit (MAA), akril amid (AAM) sentetik hidrojellere örnek olarak gösterilebilir.

Hidrojeller, hazırlama yöntemi, iyonik yük veya fiziksel yapılarına bağlı olarak sınıflandırılırlar. Hazırlama yöntemine göre homopolimer, kopolimer, çoklu polimer ve IPN (interpenetrating network \equiv birbiri içine girmiş ağ yapılar) hidrojeller olmak üzere dört tür hidrojel mevcuttur. Homopolimer hidrojeller, tek bir hidrofilik monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşmuş yapılardır. Kopolimer hidrojeller ise iki komonomerin çapraz bağlanmasıyla hazırlanırlar, ancak monomerlerden biri hidrofilik yapıda olmalıdır. Çoklu polimer hidrojeller, iki yada daha fazla sayıda komonomerin reaksiyonuyla oluşurlar. IPN hidrojeller ise çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesiyle oluşmaktadır.

İyonik yüklerine göre; nötral (yüksüz), anyonik (negatif yüklü), katyonik (pozitif yüklü) ve amfolitik (her iki yüke de sahip) hidrojellerden söz edilebilir. Fiziksel yapılarına göre ise; amorf, yarı kristalin ve hidrojen-bağlı yapılar olarak sınıflandırılırlar.

Hidrojeller, yukarıda verilen sınıflandırmalara ilave olarak dış ortam koşullarına göre (pH, sıcaklık, iyonik güç ve elektromanyetik radyasyon) çevre duyarlı hidrojeller adı altında da sınıflandırılabilirler. Hidrojellerin dış ortam koşullarındaki uyarılara verdiği cevaplar ise faz, şekil, optik özellikler, mekanik özellikler, elektriksel alan, reaksiyon hızları ve geçirgenlik

özelliklerindeki değişimler şeklinde ortaya çıkabilir (Parker ve ark., 1988; Hoffman, 1995). pH veya sıcaklıktaki küçük değişimlere keskin bir şekilde cevap veren çevre-duyarlı hidrojeller (pH ve sıcaklık-duyarlı) kontrollü ilaç salım sistemlerinde en fazla çalışılan hidrojellerdir (Peppas, 1987).

2.1. pH-Duyarlı Hidrojeller

pH'a duyarlı hidrojeller polimerik karakter kuvveti, yan gruplar ve çapraz-bağ içinde bir veya daha çok iyonik veya iyonlaşabilir monomerler içeren jellerdir. Çevre-duyarlı hidrojellerin önemli bir grubunu pH duyarlı hidrojeller oluşturmaktadır. Bu jeller, pH'a bağlı olarak şişme yada büzüşme davranışının gözlemlendiği iyonik ağ yapılarıdır. Bu iyonik ağ şeklindeki yapılar, zincirlerine takılı karboksilik asit ve primer aminler gibi asılı (pendant) asidik veya bazik gruplar veya sülfonik asit ve kuaterner amonyum tuzları gibi güçlü asit ve bazlar içerirler (Basan ve ark., 2001). Uygun pH ve iyonik güce sahip sulu ortamda asılı bu gruplar iyonlaşarak jelde sabit bir elektriksel yük (negatif yada pozitif) oluştururlar ve bu elektrostatik kuvvetlerin birbirini itmesi sonucunda ağ yapıya çözücü girişi artarak (su) yapı şişer (Yu ve ark., 1997). Çizelge 2.1'de pH-hidrojellerde en çok kullanılan monomere yer verilmiştir (Basan ve ark., 2001).

Çizelge 2.1. pH Duyarlı Hidrojellerde Kullanılan Monomerler

Tür	Monomer	pH-Duyarlı birim
Asidik	Akrilik asit	-COOH
	Metakrilik asit	-COOH
	Sodyum stiren sülfonat	-SO ₃ -Na+
Bazik	Sülfoksi etil metakrilat	-SO ₃ H
	Amino etil metakrilat	-NH ₂
	N,N-dimetilaminoetil metakrilat	-N(CH ₃) ₂
	N,N-dimetilaminoetil metakrilat	-N(CH ₂ CH ₃) ₂
	Vinilpidin	--N
	Vinilbenziltribenzin amonyum klorid	--N(CH ₃)+Cl

pH'a duyarlı hidrojeller, monomer yapının uygun çapraz bağ ajanı varlığında çapraz bağlanma reaksiyonu ile ya da başlatıcı eklenerek (genelde serbest radikal başlatıcı) ve UV ışık uygulanmasıyla sağlanan başlatıcı bozunma reaksiyonuyla (Selby, 2000) ve reaktif gruplar içeren doğrusal polimerlerin bifonksiyonel çapraz bağlama ajanı ile kimyasal çapraz bağlanmasıyla (Rothstein, 2000) kimyasal olarak sentezlenirler. Ayrıca, kimyasal kovalent bağlar kurulmadan fiziksel etkileşimler sonucu polimerik yapının birbirine kenetlenmesiyle (Klotz, 1985) de hazırlanabilirler.

pH'a duyarlı hidrojellerin denge şişme derecesi genellikle iyonik polimer yüklemeleri, pKa, iyonlaşabilir gruplar, iyonlaşma derecesi, monomer iyonlarının iyon ağında toplanması, çapraz bağ yoğunluğu, polimer karakter yapısı, pH, iyonik güç ve şişme çözelti bileşimine bağlıdır (Ohmine ve Tanaka, 1992).

Çizelge 2.2. pH Duyarlı Hidrojellerin Şişmesinde Etkili Olan Faktörler

Faktör	Etki
İyonik monomerlerin yükü	Asidik : pH \uparrow \Rightarrow iyonlaşma \uparrow Bazik : pH \uparrow \Rightarrow iyonlaşma \downarrow
İyonik monomerin pKa	pKa \uparrow \Rightarrow pH-iyonlaşma profil değişimi \uparrow pH
İyonlaşma derecesi	İyonlaşma \uparrow , \Rightarrow şişme \uparrow
İyonik monomerin konsantrasyonu	Konsantrasyon \uparrow \Rightarrow iyonlaşma durumunda şişme \uparrow
Çapraz bağ yoğunluğu	Yoğunluk \uparrow \Rightarrow şişme \downarrow
pH	Asidik : pH \uparrow , \Rightarrow şişme \uparrow Bazik : pH \uparrow , \Rightarrow şişme \downarrow
İyonik güç	İyonik güç \uparrow , \Rightarrow jele uygulanan ozmotik basınç \downarrow \Rightarrow şişme \downarrow

2.2. Sıcaklık-Duyarlı Hidrojeller

Sıcaklığa duyarlı jeller genellikle hidrofobik alanı değiştiren daha az hidrofobik hale getiren akrilamid ve metakrilamid N-türevlerinden meydana gelir. Lineer ve çapraz-bağlı ısıya duyarlı hidrojeller suyla tek bir faz oluştururlar; düşük sıcaklıkta şişerler ve kritik bir sıcaklığın üzerinde ayrı bir safha oluşturmak için bozulurlar. Sıcaklık-duyarlı hidrojeller özellikle monomer birleşiminde farklılık sağlandığında, LCST (Lower Critical Solution Temperature) davranışlarının kontrolünü mümkün kılar. En önemli sıcaklık-duyarlı polimerler poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM) ve poli(vinilmetileter) (PVME)'dir. Bu polimerlerin, sıcaklık değişimlerine karşı gösterdikleri şişme ve büzüşme tepkileri geri dönüşlüdür (Peppas, 1987). Çizelge 2.3'de sıcaklık-duyarlı hidrojel yapılarında sık sık kullanılan akrilamid türevlerine örnekler verilmiştir (Byrne, 2002).

Çizelge 2.3. Akrilamid Türevli Sıcaklık-Duyarlı Hidrojeller

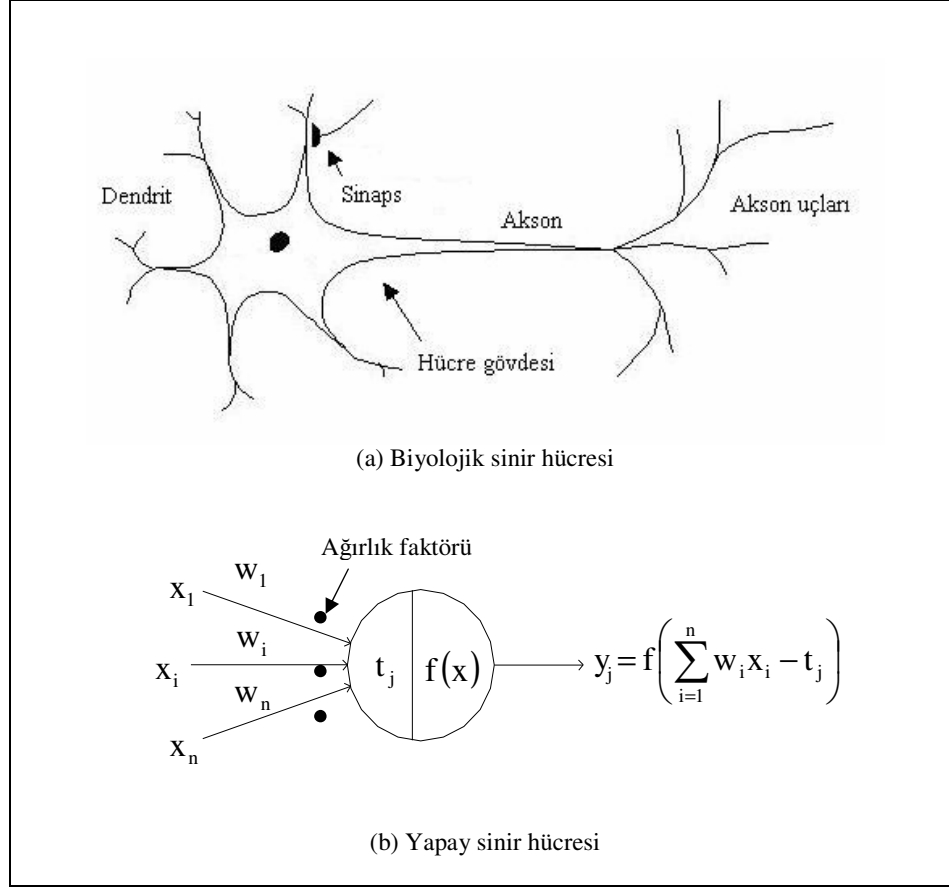
Polimer	Kritik Sıcaklık ($^{\circ}$ C)
Poli (N-etil akril amid)	72.0
Poli (N-etil metakrilamid)	50.0
Poli (N-n propil akril amid)	21.5
Poli (N-n propil metakrilamid)	28.0
Poli (n-n izopropil akrilamid)	30.9
Poli (N-izopropilmetakrilamid)	44.0
Poli (N-siklopropilakrilamid)	45.5
Poli (N-siklopropilmetakrilamid)	59.0
Poli (N-metil-N-etilakrilamid)	56.0
Poli (N, N-dietilakrilamid)	32.0
Poli (N-metil-N-izopropilakrilamid)	22.3

3. YAPAY SİNİR AĞLARI

Biyolojik sinir ağlarının temel elemanı sinir hücreleridir ve insan beyninin korteks kısmında yer alan nöron (sinir hücresi) sayısı yaklaşık olarak 10^{11} olup her hücre sayısı, 1000-10000 arasında değişen başka hücrelerle karşılıklı ilişki içerisinde. Bir sinir hücresinin temel elemanları hücre gövdesi, dendrit ve akson'dur (Harvey, 1994). Sinir hücresine (Şekil 3.1.a) diğer sinir hücrelerinden gelen uyarımlar, dendritler aracılığıyla hücre gövdesine taşınır ve hücre içi aktivasyonun/kararlılık halinin bozulmasıyla oluşan bir kimyasal süreç içerisinde diğer hücelere aksonlarla iletilir; uyarımların diğer sinir hücrelerine taşınabilmesinde akson uçları ile dendritler arasındaki sinaptik boşluklar (sinaps) rol oynar. Sinaptik boşluk içinde yer alan "sinaptik kesecikler" gelen uyarımların diğer hücelere dendritler aracılığıyla geçmesini sağlayan elemanlardır. Sinaptik boşluğa, "sinaptik kesecikler" tarafından sağlanan nöro-iletken maddenin dolması uyarımların diğer hücelere geçişini sağlar. Hücelere gelen uyarımlarla uyumlu olarak hücreler arasındaki mevcut sinaptik ilişkilerin değişimi veya hücreler arasında yeni sinaptik ilişkilerin kurulması "öğrenme" sürecine karşılık gelir.

Yapay sinir ağları esas olarak biyolojik nöronların basitleştirilmiş bir şekilde matematiksel olarak modellenmesine dayanmaktadır (Kirkegaard ve Rytter, 1993; Kröse ve Van der Smagt, 1996). Biyolojik ve yapay sinir hücreleri arasındaki benzeşim (Şekil 3.1), hücreler arasındaki bağlantılar (hücreye gelen ve hücreden çıkan uyarımlar) akson ve dendritlere; ağırlık faktörleri (w_i) sinapslara ve sınır değerler (t_i) hücre içi kararlılık haline karşılık gelecek şekilde oluşturulmaktadır (Şekil 3.1.b). Yapay sinir hücresinde, ağırlık faktörünün etkisine bağlı olarak (w_1, w_2, \dots, w_n) hücreye gelen uyarımlar (x_1, x_2, \dots, x_n) hücre içi denge durumu veya sınır değer (t_i) de dikkate alınarak doğrusal olmayan bir aktivasyon fonksiyonu $f(\cdot)$ yardımıyla çıktı şeklinde uyarımlara (y_i) dönüştürülür (Şekil 3.1.b). Yapay sinir hücrelerinin genellikle katmanlı bir yapı gösterecek biçimde birbirine bağlanmasıyla yapay sinir ağları meydana getirilir ve yapay sinir hücreleri arasında kurulan bağlantılara ait ağırlık faktörlerinin, uyarımlarla uyumlu olacak şekilde değiştirilmesi benzer şekilde biyolojik "öğrenme" sürecine karşılık gelir.

Yapay sinir ağları insan beyninin öğrenme, düşünme ve değişik koşullar altında çok hızlı karar verebilme gibi yeteneklerinin basitleştirilmiş modeller yardımıyla kompleks problemlerin çözülmesinde kullanılmasını amaçlamaktadır ve kullanım amaçlarına göre değişik tiplerde yapay sinir ağları bulunmaktadır. Sınıflandırma, kümeleme, modelleme ve tahmin gibi değişik işlemlerde kullanılan yapay sinir ağlarının (Kalagirov, 1999) en büyük avantajları doğrusal olmayan sistemleri modelleyebilmesi; bilgiyi paralel olarak işleyebilmesi ve yeni durumlara uyum sağlayabilme yeteneği olarak verilebilir. Yapay sinir ağları genel olarak ağ yapısına göre ileri beslemeli ve geri beslemeli yapay sinir ağları; eğitime algoritmalarına bağlı olarak ise denetimli ve denetimsiz yapay sinir ağları olarak sınıflandırılabilir (Patterson, 1996). İleri beslemeli denetimli yapay sinir ağları en yaygın kullanılan yapay sinir ağlarıdır (Svozil ve ark., 1997)



Şekil 3.1. Biyolojik ve Yapay Sinir Hücresi (Koç ve ark., 2004)

3.1. İleri Beslemeli Denetimli Yapay Sinir Ağları

Girdi, çıktı ve bir veya daha çok ara katmanlardan oluşan ileri beslemeli denetimli yapay sinir ağları (İBSA), girdi ve çıktı katmanları arasında tek doğrultuda aktivasyon gösteren sinir ağlarıdır ve aynı katman üzerinde bulunan hücreler arasında da herhangi bir ilişki yoktur. Ara katmandaki hücre sayısını belirleyen farklı yaklaşımlar olmasına karşın (Walczak ve Cerpa, 1999) genel olarak hücre sayısı deneme-yanılma yoluyla belirlenmektedir. Şekil 3.2'de tek ara katmanlı ileri beslemeli denetimli bir sinir ağı örnek olarak verilmiştir. Burada, yapay sinir ağının girdi vektörü $\mathbf{x}=(x_1, x_2, x_k)$, kullanılarak elde edilen ara katman çıktı vektörü $\mathbf{h}=(h_1, h_2, h_3, h_s)$ çıktı katmanında işlendikten sonra çıktı vektörüne $\mathbf{y}=(y_1, y_2, y_z)$ dönüştürülür ve gözönüne alınan tüm girdi vektörleri $\mathbf{X}=[\mathbf{x}(1), \dots, \mathbf{x}(N)]$ için çıktı vektörleri $\mathbf{Y}=[\mathbf{y}(1), \dots, \mathbf{y}(N)]$, N: girdi ve çıktı vektörlerinin sayısı olmak üzere aşağıdaki şekilde hesaplanır (Koç ve ark., 2004):

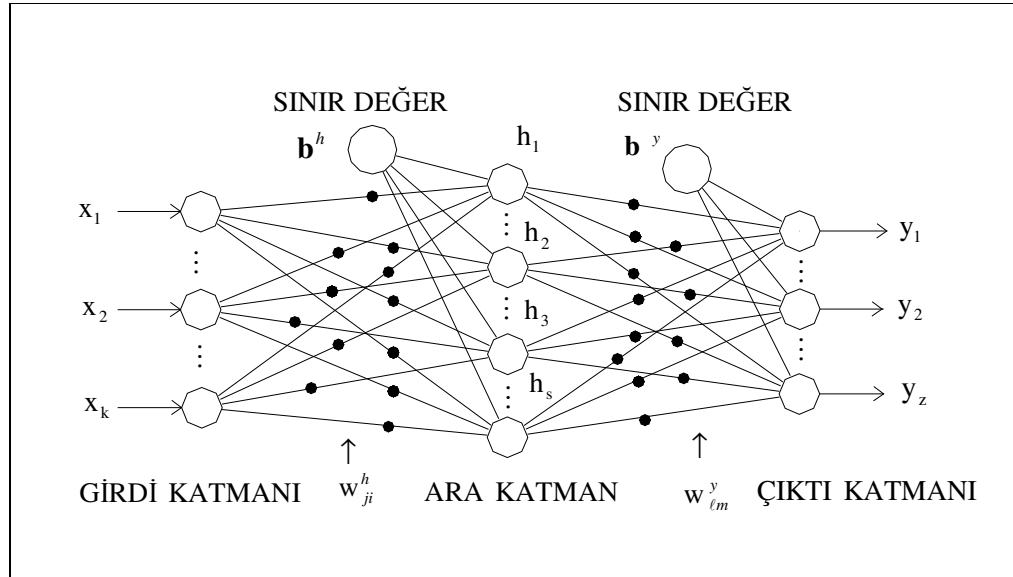
$$\mathbf{Y} = \varphi(\mathbf{W}^y [\psi(\mathbf{W}^h \mathbf{X} + \mathbf{b}^h)]) + \mathbf{b}^y \quad (3.1)$$

Eşitlik (3.1)'de $\varphi(\cdot)$: çıktı katmanına ait hücreler için aktivasyon fonksiyonu, $\psi(\cdot)$: ara katmana ait hücreler için aktivasyon fonksiyonu, \mathbf{b}^h : ara katmandaki hücelere ait sınır değer vektörü, \mathbf{b}^y : çıktı katmanındaki hücelere ait sınır değer vektörü, \mathbf{W}^y : ara katman ile çıktı katmanı arasındaki bağlantılar için ağırlık faktörleri, \mathbf{W}^h : ara katman ile girdi katmanı arasındaki bağlantılar için ağırlık faktörleri olarak alınmış olup söz konusu ağırlık faktörleri aşağıdaki şekillerde tanımlanmıştır (Şekil 3.2):

$$\mathbf{W}^h = [w_{11}^h \dots w_{li}^h \dots w_{ji}^h] \quad j = 1, \dots, s; \quad i = 1, \dots, k \quad (3.2)$$

$$\mathbf{W}^y = [w_{11}^y \dots w_{lm}^y \dots w_{sm}^y] \quad \ell = 1, \dots, z; \quad m = 1, \dots, s \quad (3.3)$$

Yapay sinir ağları uygulamaları genellikle eğitime ve test olmak üzere iki aşamada oluşturulur. Eğitime aşaması, katmanlar arasındaki ağırlık faktörlerinin ve sınır değerlerin bir eğitime algoritması yardımıyla hata seviyesi kabul edilebilir bir düzeye gelinceye kadar iteratif olarak düzeltilmesinden meydana gelir; ağırlık faktörlerindeki değişim, öğrenme olarak da tanımlanabilir. Test aşamasında ise eğitime aşamasında kullanılmayan girdi ve çıktı verileri kullanılarak ağın performansı ölçülür. Değişik eğitime algoritmaları olmakla konjuge gradyan eğitime algoritması yaygın kullanılan eğitime algoritmalarına örnek olarak verilebilir (Svozil et al., 1997; Golden, 1996).



Şekil 3.2. İleri Beslemeli Denetimli Yapay Sinir Ağı

Konjuge gradyen eğitime algoritması gelişmiş eğitime algoritmalarından biridir; ağırlık faktörlerinin, konjuge gradyen eğitime algoritması kullanılarak düzeltilmesi halinde hareket doğrultusu, daha önceki iterasyona ait hareket doğrultusu ile kombine olacak şekilde düzenlenir ve gradyen azalma algoritmasında olduğu gibi başlangıç doğrultusu performans indeksi (hata fonksiyonu) gradyeninin negatif doğrultusu ($\mathbf{P}_0 = -\mathbf{g}_0$) olarak alınır:

$$\mathbf{w}(k+1) = \mathbf{w}(k) + \eta_k \mathbf{P}_k \quad (3.4)$$

$$\mathbf{P}_k = -\mathbf{g}_k + \beta_k \mathbf{P}_{k-1} \quad (3.5)$$

$$\beta_k = \frac{\mathbf{g}_k \mathbf{g}_k^T}{\mathbf{g}_{k-1} \mathbf{g}_{k-1}^T} \quad (3.6)$$

Burada, \mathbf{w} : vektörel olarak ağırlık faktörü, k : iterasyon sayısı, η_k : k 'inci iterasyondaki öğrenme oranı ve β_k : Fletcher-Reeves faktörü olarak adlandırılabilir (De Gerssem ve Hameyer, 2001) ve performans indeksinin gradyeni $\nabla J(\mathbf{w})$ ∇E : karesel hata fonksiyonunun gradyeni, N : girdi ve çıktı vektörlerinin sayısı ve z : çıktı katmanındaki hücre sayısı olmak üzere aşağıdaki şekilde ifade edilebilir:

$$\nabla J(\mathbf{w}) = \frac{1}{zN} \sum_{n=1}^N \nabla E(\mathbf{w}, n) \quad (3.7)$$

$$\nabla E(\mathbf{w}, n) = \left[\frac{\partial E}{\partial w_{11}^h} \dots \frac{\partial E}{\partial w_{ji}^h} \quad \frac{\partial E}{\partial w_{11}^y} \dots \frac{\partial E}{\partial w_{im}^y} \right] \quad (3.8)$$

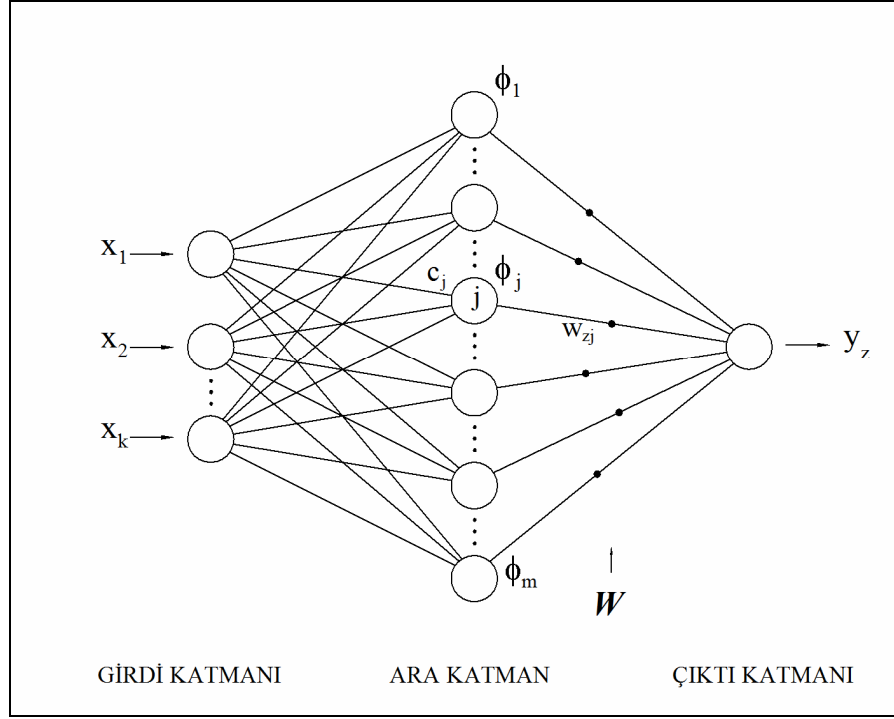
3.2. Radyal Tabanlı Fonksiyon Ağları

Radyal tabanlı fonksiyon ağları (RTFA), modelleme, yaklaşık fonksiyon belirleme, sınıflandırma amacıyla kullanılan bir ağ tipi olup ağ yapısı girdi, ara ve çıktı katmanlarından oluşur (Şekil 3.3). Ağın ara katmanında yer alan hücrelerin (gauss hücreleri) çıktısı ağın girdi vektörlerine bağlı olarak bir gauss fonksiyonu ile c_j ve σ_j j . hücre için sırasıyla “merkez değer” ve “bant genişliği” olmak üzere aşağıdaki şekilde verilebilir:

$$\phi_j(X) = \exp\left(-\frac{\|X - c_j\|^2}{2\sigma_j^2}\right) \quad (3.9)$$

Ağın çıktısı (y_z) ise Gauss hücrelerine ait çıktıların ağırlık faktörleri (w_{zj}) üzerinden toplamı olarak hesaplanır:

$$y_z(X) = \sum_{j=1}^m w_{zj} \phi_j(X) \quad (3.10)$$



Şekil 3.3. Radyal Tabanlı Fonksiyon Ağı

Ara katman ve çıktı katmanı arasındaki ağırlık faktörlerinin belirlenmesi ağı'nın eğitilmesi sonucunda belirlenir. RTFA'da eğitime genellikle denetimli ve denetimsiz olarak iki aşamada gerçekleştirilir. Denetimsiz eğitime aşamasında gauss hücrelerinin (gauss fonksiyonlarının) parametreleri (c_j ve σ) farklı teknikler yardımıyla (Loukas, 2000) belirlenirken; denetimli eğitime aşamasında ara katman ve çıktı katmanları arasındaki ağırlık faktörleri uygun bir eğitime algoritması yardımıyla, ileri beslemeli denetimli sinir ağlarında olduğu gibi, belirlenir. Ancak ağırlık faktörlerinin "tam interpolasyon" (exact interpolation) yoluyla saptanması halinde bant genişlikleri tüm hücrelerde eşit alınır ve (3.9) nolu eşitlik aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$\phi_j(x) = \exp\left(-\frac{\|X - X^p\|^2}{2\sigma^2}\right) \quad p = 1, \dots, N \quad (3.11)$$

Burada, N : girdi vektörlerinin sayısı olup ağırlık faktörlerinin belirlenmesi doğrusal bir denklem takımının ($\phi = \phi_j; W = w_{zj}; Y = y_z^p$) ters matris yöntemiyle çözümüne indirgenebilir:

$$\phi W = Y \quad (3.12)$$

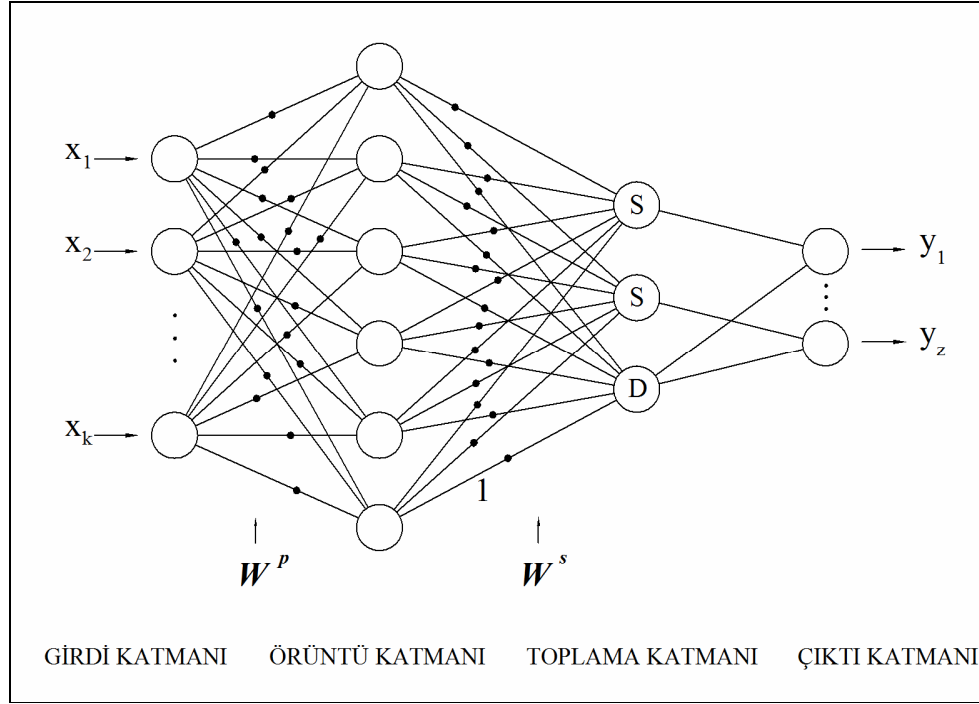
$$W = \phi^{-1} Y \quad (3.13)$$

3.3. Genel Regresyon Sinir Ağları

Genel Regresyon Sinir Ağları (GRSA), ileri beslemeli bir ağ olup dört katmanlı (girdi, örüntü, toplama ve çıktı katmanları) bir yapıya sahiptir (Şekil 3.4). Örüntü katmanındaki hücreler girdi vektörlerinin sayısına eşit gauss çekirdeklerinden (hücrelerinden); toplama katmanındaki hücreler çıktı vektörünün sayısı kadar S tipi ve bir adet D tipi hücreden oluşur (Patterson, 1996). Genel regresyon sinir ağlarında öğrenme, ileri beslemeli ağlarda olduğu şekilde iteratif olarak sağlanmaz. Girdi vektörlerinin örüntü katmanında tutulması ($W^P = X^T$) ve toplama katmanında ($W^S = Y$) ağırlıkların hesaplanması ile sağlanır. Herhangi bir girdi vektörü (X) için ağın çıktısı (\hat{Y}), X^i ve Y^i eğitime kümesinin girdi ve çıktı vektörleri; σ : yumuşatma parametresi ve K : eğitime verisinin sayısı olmak üzere aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$\hat{Y} = \frac{\sum_{i=1}^K Y^i \exp\left(-\frac{D_i^2}{2\sigma^2}\right)}{\sum_{i=1}^K \exp\left(-\frac{D_i^2}{2\sigma^2}\right)} \quad (3.14)$$

$$D_i^2 = (X - X^i)^T (X - X^i) \quad (3.15)$$



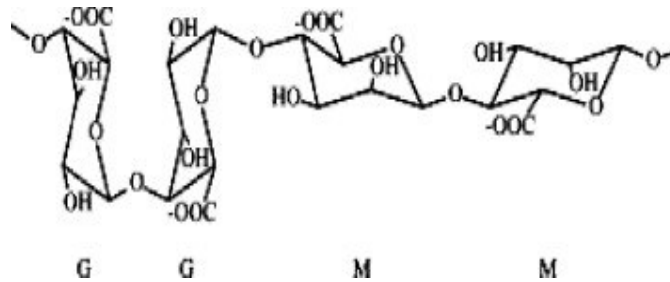
Şekil 3.4. Genel Regresyon Sinir Ağları

4. Ca-ALJİNAT HİDROJELLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ŞİŞME DENEYLERİ

DeneySEL çalışmanın ilk aşamasında Na-aljinatın Ca-aljinat hidrojellere dönüşümü ile fiziksel jellerin oluşumu sağlanmış; ikinci aşamada bu hidrojellerin pH ve sıcaklık-duyarlılığının belirlenmesi amacıyla şişme deneyleri gerçekleştirilmiştir. Son aşamada ise jellerin karakterizasyonu amacıyla FTIR ve TGA analizleri yapılmıştır.

4.1. Ca-Aljinat Hidrojellerin Sentezi

Ca-Aljinat hidrojellerin sentezinde, polimer olarak aljinat [Na-AA (Sodyum Aljinat); brown algae'den elde edilen] kullanılmış olup Sigma firmasından temin edilmiştir. Aljinat, karboksil uç gruplarıyla anyonik bir polimerdir ve Şekil 4.1'de görüldüğü gibi, β -(1-4) bağlı D-mannuronik (M) ve α -(1-4) bağlı L-guluronik asit (G) birimlerinden oluşan lineer bir polisakarittir. Seyreltik alkali kullanılarak çeşitli kahverengi su yosunu (Phaeophyceae) türlerinin doğal suşlarından ekstrakte edilebilir. Kimyasal bileşimi, M ve G birimlerine ve aljinatın ekstrakte edildiği kaynağa bağlıdır.



Şekil 4.1. Aljinatın Kimyasal Yapısı

Farklı miktarlarda Na-aljinat, 0.15 M NaCl çözeltisi içinde ağırlıkça %1 nihai konsantrasyonuna kadar çözülmüştür. Na-aljinat tamamıyla çözüldükten sonra farklı oranlara sahip $\text{CaCl}_2/\text{NaCl}$ karışımına eklenmiştir. Bu amaçla; 20mM $\text{CaCl}_2/20\text{mM}$ NaCl, 40mM $\text{CaCl}_2/20\text{mM}$ NaCl, 40mM $\text{CaCl}_2/40\text{mM}$ NaCl ve 60mM $\text{CaCl}_2/60\text{mM}$ NaCl karışımları hazırlanmıştır. Na-aljinat çözeltisinin $\text{CaCl}_2/\text{NaCl}$ karışımına eklenmesi, püskürtme yöntemi ile tüp karıştırıcı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Karıştırma işlemi takiben jeller polimerleşmeye bırakılmıştır.

4.2. Şişme Deneyleri

Sentezlenen Ca-Aljinat hidrojelleri şişme deneyleri öncesinde, 1 hafta süre ile günde 2 defa yıkama suyu değiştirilerek 25 mL'lik beherlerde saf su ile yıkanmıştır. Yıkama işlemi ile hidrojel yapıya katılmayan safsızlıklar uzaklaştırılmıştır. Yıkanmış hidrojeller önce oda sıcaklığında, sonra vakum etüvünde sabit tartıma kadar kurutulmuştur. Kuru hidrojel, 3 mm çapında ve 2 mm kalınlığında disk formunda kesilmiş ve desikatörde muhafaza edilmiştir

pH-duyarlılığının belirlenmesi amaçlı dinamik şişme deneyleri, pH'ı 2, 5, 7 ve 9 olan tris ile (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propanediol) tampon ortamlarda (iyonik güç NaCl ile 0.02'e ayarlanmıştır) yürütülmüştür. Sıcaklık-duyarlılığının belirlenmesi amacıyla, 4-37°C sıcaklık aralığında şişme deneyleri tekrar edilmiştir. Tampon çözeltilerin pH'ı tris tamponu, 0.1 M HCl ve 0.1 M NaOH ile pH metre (HI 221, Hanna Instruments) kullanılarak ayarlanmıştır. Vakum etüvünde sabit tartıma getirilen kuru hidrojel diskler, 25 ml tampon çözelti içeren beherlere daldırılmıştır. Beherler, sıcaklığı 4, 10, 15, 20, 25, 30 ve 37°C'ye ayarlanmış inkübatöre (Memmert, Almanya) yerleştirilerek şişme deneyleri başlatılmıştır. Uygun aralıklarla dikkatli bir şekilde ortamdan uzaklaştırılan örneklerin yüzey nemi alınmış ve analitik terazide (APX-200; Max 200gr; duyarlılığı ± 0.0001 g, Denver Instrument) tartıldıktan sonra tekrar şişme ortamına konulmuştur. Denge şişme değerine ulaşıncaya kadar belirli zaman aralıklarında hidrojel disklerin ağırlığındaki değişimler kaydedilmiştir. Hidrojellerin % su içeriği değerleri, başlangıçta ölçülen kuru ağırlıkla herhangi bir t anında şişen hidrojelin ağırlık farkından gravimetrik olarak ve kuru hidrojel temel alınarak (4.1) numaralı eşitliğe göre hesaplanmıştır (Darwis ve ark., 1993):

$$su\ içeriği(\%) = \left[\frac{(M_d - M_o)}{M_o} \right] \times 100 \quad (4.1)$$

Burada, M_d : hidrojinin t anındaki ağırlığı, M_o : şişme deneyi öncesi kuru hidrojel ağırlığıdır.

Denge şişme değerine ulaşan hidrojeller şişme ortamından dikkatlice uzaklaştırılmış ve yüzey nemi alındıktan sonra tartılmıştır. Hidrojinin dengeye ulaştığı andaki su içeriği (%) “denge su içeriği” olarak alınmıştır.

4.3. FTIR Analizi

Na-Aljinatın, $CaCl_2/NaCl$ çözeltisi yardımıyla fiziksel Ca-aljinat hidrojelere dönüşümünün aydınlatılması ve hidrojinin kimyasal yapısının analiz edilmesi amacıyla infrared spektrumları FTIR spektrofotometresi (Shimadzu 8300 FTIR) ile kalitatif olarak incelenmiştir. Vakum etüvünde kurutulup toz haline getirilmiş örnekler potasyum bromür (KBr, %10(w/w)) ile

karıştırılmış ve ardından vakum altında disk formunda preslenmiştir. FTIR spektrumlar 4 cm^{-1} çözünürlükte ve $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında kaydedilmiştir.

4.4. Termal Analiz

Hidrojellerin termal davranışı, termogravimetrik analizör (TGA) (TGA Shimadzu 50) ile incelenmiştir. Analizler vakum altında kurutulan örnekler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. TGA çalışması 25°C - 200°C aralığında, $10^{\circ}\text{C}/\text{dak}$ ısıtma hızıyla yürütülmüştür. TGA çalışması ASTM E 1131-86 test standardına uygun olarak yapılmıştır.

5. HİDROJELLERİN ŞİŞME KİNETİĞİNİN YAPAY SINIR AĞLARI İLE MODELLENMESİ

Yapay sinir ağları, son yıllarda, farklı disiplinlerde zaman serilerinin tahmini, kümeleme, sınıflandırma, modelleme gibi birçok karmaşık mühendislik probleminin çözümünde (Balkin ve Ord, 2000; Oliveria ve ark., 2000; Çelikoğlu ve Cigizoglu, 2007; Dong ve ark., 2007; Qui ve ark., 2007; Güldemir ve Şengür, 2007) klasik yöntemlere alternatif olarak kullanılmaktadır. Yapay sinir ağları uygulamalarının en büyük avantajı, karmaşık modellere gereksinim duyulmaksızın yalnızca ağın eğitilmesi yoluyla problemlere çözüm getirebilmesidir. Klasik modelleme tekniklerinde (parametrik modeller) karşılaşılan temel zorluklar ise çoğunlukla karmaşık sistemlerin modellenmesinde daha kolay uygulanabilen doğrusal modellerin yetersiz kalması (Balas ve ark., 2004; Yao ve ark., 2002); doğrusal olmayan modellerin ise uygun modelin ve parametrelerinin önsel (a priori) olarak tanımlanmasındaki güçlükler (Zhang ve ark., 2001) başka bir deyişle model ve model parametrelerinin neden olduğu belirsizliklerdir. Yapay sinir ağları, doğrusal olmayan modellerden farklı olarak, parametrik olmayan veri tabanlı modellerdir ve veri tabanının içerdiği doğrusal veya doğrusal olmayan ilişkiyi belirli kabuller yapılmaksızın modelleyebilmektedir. Ancak, yapay sinir ağlarının, uzun sürebilen eğitime aşamasına ihtiyaç duyduğu dikkate alındığında klasik modelleme tekniklerinin yeterli olduğu durumlarda ekonomik olmayan çözümlere neden olacağı göz önüne alınmalıdır.

Yüksek-dereceden şişen jellerin kinetik davranışını, karmaşık diferansiyel denklemler yardımıyla açıklayan matematiksel modeller (Lustig ve Peppas, 1987) uygulamadaki zorluklar nedeniyle yaygın olarak kullanılmamakta, kinetik davranışın tahmininde daha basit ve daha kolay uygulanabilen Schott (1992) modeli (SM) tercih edilmektedir.

Bu çalışmada, ileri beslemeli denetimli yapay sinir ağı, radyal tabanlı fonksiyon ağı, genel regresyon sinir ağı olmak üzere üç farklı yapay sinir ağı yüksek derecede şişebilen hidrojellerin kinetik davranışının modellenmesinde kullanılmış; çalışmanın, bu alanda kullanılan mevcut yöntemlere alternatif oluşturabilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada Bölüm (4)'te tanımlanan koşullarda ve aralıklarda gerçekleştirilen deneysel çalışmadan elde edilen verilerden yararlanılmıştır. Ayrıca, elde edilen sonuçlara bağlı olarak, yapay sinir ağlarının performansı Schott modeline ilave olarak doğrusal olmayan yöntemlerle (Cevap Yüzevi Yöntemi ve Polinom Regresyonu) de karşılaştırılmıştır.

5.1. Kinetik Şişme Davranışının Schott Modeli ile Tahmini

Şişebilen sistemlerde transport, difüzyonun konsantrasyon gradyanına bağlı olduğu Fick kanunu ile tanımlanır. Dıştaki şişmiş kauçuğumsu kısmı, içteki şişmemiş camı kısımdan ayıran çözücü ilerleme hızı, ilaç salım uygulamalarında ve transport mekanizmasının

karakterizasyonunda önemlidir (Hennink ve ark., 1997). Transport mekanizması, absorpsiyon verilerinin, $M_t/M_\infty \leq 0.6$ koşulunda aşağıdaki şekilde tanımlanır (Ritger ve Peppas, 1987):

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (5.1)$$

Burada, M_t ve M_∞ sırayla t anında ve dengede ($t=\infty$) absorplanan veya desorplanan kütlelerdir, n ve k ise difüzyon katsayıları ve transport mekanizması ile ilişkilendirilebilen sabitler olup sırasıyla difüzyon üsteli ve orantı sabiti olarak adlandırılır (Brazel ve Peppas, 2000). Silindirik malzemeler için $n=0.45-0.50$ değerleri Fickian difüzyonu; $0.50 < n < 1.00$ non-Fickian difüzyonu gösterir (Kabra ve ark., 1992). Yüksek dereceden şişen hidrojelde $M_t/M_\infty \leq 0.6$ koşulunun tüm şişme sürecinin çok kısa olan başlangıç aşamasını kapsamaması Eş. 5.1'in uygulanmasını engeller.

Schott modeli (1992), difüzyon kontrollü şişmeyi ikinci derece kinetik ile tanımlayan ve farklı kimyasal yapıda yüksek-dereceden şişebilen hidrojel için yaygın olarak (İmren ve ark., 2006) kullanılan teorik bir modeldir (Eş.5.2):

$$\frac{t}{S} = A + Bt \quad (5.2)$$

Burada, S : t anındaki su içeriği, A : başlangıç şişme hızının tersi, B : maksimum şişmenin (denge şişmesi) tersi olarak tanımlanabilir. Uzun zaman periyodunda Eş. 5.2 'de $Bt \gg A$ olacağından A ihmal edilebilir ve $B=1/S_{eq}$ olarak tanımlanır. S_{eq} : zamanın ∞ olması halindeki su içeriğidir (denge su içeriği); kısa zaman periyodunda ise $A \gg Bt$ olacağından limit durumda Eş. 5.3 aşağıdaki şekilde verilebilir:

$$\lim_{t \rightarrow 0} \left(\frac{ds}{dt} \right) = \frac{1}{A} \quad (5.3)$$

k_s : özgül hız sabiti olmak üzere Eş.5.4 ikinci derece şişme kinetiğini ifade eder:

$$\frac{ds}{dt} = k_s (S_{eq} - S)^2 \quad (5.4)$$

5.2. Şişme Davranışının Yapay Sinir Ağları ile Tahmini

Bu çalışmanın ilk kısmında, jellerin şişme davranışı yapay sinir ağları yardımıyla tahmin edilmiş ve ağların yapısı sıcaklık (T), zaman (dk), pH, değerleri girdi, su içeriği değerleri ise çıktı olacak şekilde düzenlenmiştir. Ağların oluşturulmasında kullanılan değişkenlerin değer aralıkları, Bölüm 4'te verilen şişme deneylerine ait veri tabanına bağlı olarak saptanmış ve Çizelge 5.1'de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Deneysel Verilerin Değer Aralıkları

Sıcaklık (°C)	Aralık	Zaman (dak)	Su İçeriği (%)			
			pH 2.0	pH 5.0	pH 7.0	pH 9.0
4	Minimum	0	0	0	0	0
	Maksimum	1700	80.00	1202.60	1213.50	3546.00
10	Minimum	0	0	0	0	0
	Maksimum	1700	79.70	1237.87	1302.53	3240.00
15	Minimum	0	0	0	0	0
	Maksimum	1700	78.80	1273.13	1391.56	2934.00
20	Minimum	0	0	0	0	0
	Maksimum	1700	78.20	1308.40	1480.60	2628.00
25	Minimum	0	0	0	0	0
	Maksimum	1700	112.50	1350.43	1733.03	2796.00
30	Minimum	0	0	0	0	0
	Maksimum	1700	120.00	1378.45	1985.46	2964.00
37	Minimum	0	0	0	0	0
	Maksimum	1700	124.70	1434.50	2237.90	3112.70

Ağın eğitime ve test edilme aşamasında deneylere ait toplam 896 veri kümesinin yaklaşık % 80'i, değişkenlerin aldığı maksimum ve minimum değerleri kapsayacak şekilde (Çizelge 5.1) rassal olarak eğitime, geri kalan kısmı ise test aşamasında kullanılmıştır. Her iki ağ tipinin girdi değerleri -1.0 ile 1.0 değerleri arasında normalize edilmiştir.

İleri beslemeli denetimli yapay sinir ağının (İBSA) eğitime aşamasında, konjuge gradyan eğitime algoritması kullanılmış, ara katmanlardaki hücre sayısı deneme yanılma yoluyla 60 olarak seçilmiştir. Ara katmanlarda bipolar aktivasyon fonksiyonu, çıktı katmanlarında ise lineer aktivasyon fonksiyonları kullanılmıştır. Öğrenme oranı (η) için başlangıç değeri 0,01 olarak alınmıştır. Eğitime işlemine iterasyon sayısının 1300 olduğu noktada son verilmiştir ve bu aşamadaki karesel ortalama hata 0.00998 olarak elde edilmiştir. Test aşamasında, ağın performansı aşağıda tanımlanan mutlak ortalama hata (MH) ve determinasyon katsayısı (r) ile ölçülmüş ve Çizelge 5.2'de verilmiştir:

$$MH = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |x_i - \hat{x}_i| \quad (5.6)$$

$$r = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \hat{x}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (5.7)$$

Burada, \hat{x}_i : tahmin edilen değer ve \bar{x} : gerçek verilere ait ortalama değer ve n: veri kümesinin sayısı olarak alınmıştır.

Radyal tabanlı fonksiyon ağının (RTFA) eğitime aşamasında, tam interpolasyon yaklaşımı kullanılmış ve “bant genişliği” değeri deneme yanılma yoluyla 0.76 olarak seçilmiş; Genel regresyon sinir ağı ise deneme yanılma yoluyla “yumuşatma parametresinin” 0.2 alınmasıyla eğitilmiş ve her iki ağ için test aşamasına ait sonuçlar Çizelge 5.2’de verilmiştir.

Çizelge 5.2. İleri Beslemeli Denetimli Sinir Ağı İçin Eğitime Aşamasına Ait Sonuçlar

Model	Girdi Vektörü	Veri Sayısı	MH	r
İBSA	T. t. pH	180	3.6968	0.9974
RTFA	T. t. pH	180	0.7299	0.9994
GRSA	T. t. pH	180	0.2886	0.9986
CYY	T. t. pH	180	26.1740	0.9260
PR	T. t. pH	180	38.077	0.8365

Yapay sinir ağlarının performansı doğrusal olmayan modelleme tekniklerinden Cevap Yüzeyi Yöntemi (CYY) ve Polinom Regresyonu (PR) kullanılarak da karşılaştırılmıştır. CYY yöntemi (Myers ve Montgomery, 2002) modelin girdileri (X_i) sırasıyla sıcaklık, zaman ve pH; çıktısı ise su içeriği (Y) olmak üzere Eş. 5.8’de ifade edilmiştir:

$$Y = b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i + \sum_{i=1}^n b_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=1}^n b_{ij} X_i X_j \quad (5.8)$$

Burada, b_0 , b_i , b_{ii} and b_{ij} regresyon sabitleri olup eğitime aşamasında kullanılan veri kümelerine bağlı olarak Gauss Newton (Jang ve ark., 1997) yöntemiyle hesaplanmıştır (Çizelge 5.3).

PR, CYY’de tanımlanan ilişkinin dördüncü mertebeden bir polinom üzerinden sağlanmasıyla (Eş. 5.9) verilmiş olup regresyon katsayıları benzer şekilde Gauss Newton yöntemiyle hesaplanmış ve Çizelge 5.3’te verilmiştir.

$$Y = b_0 + \sum_{i=1}^n b_{1i} X_i + \sum_{i=1}^n b_{2i} X_i^2 + \sum_{i=1}^n b_{3i} X_i^3 + \sum_{i=1}^n b_{4i} X_i^4 \quad (5.9)$$

Her iki doğrusal olmayan model, yapay sinir ağlarındaki uygulamaya benzer şekilde test edilmiş ve test sonuçları Çizelge 5.2’de özetlenmiştir. Yapılan çalışmada yapay sinir ağları ve doğrusal olmayan modeller için kullanılan bilgisayar programları MATLAB 6.0 ortamında yazılmış ve Intel Pentium 1.7 GHz işlemcili bir bilgisayarda yürütülmüştür.

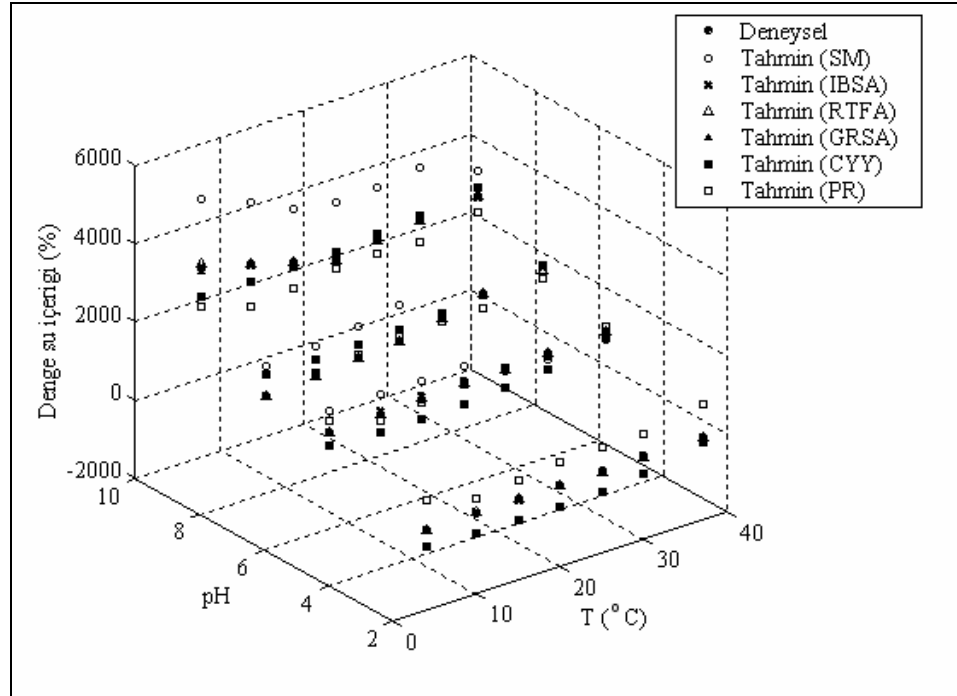
Çizelge 5.3. Cevap Yüzeyi Yöntemi ve Polinom Regresyon için Regresyon Sabitleri

CYY		PR	
Terim	Katsayı	Terim	Katsayı
b ₀	171.24600	b ₀	-0.02100
b ₁	-31.07900	b ₁₁	-348.10490
b ₂	0.66500	b ₁₂	3.63020
b ₃	-87.96100	b ₁₃	-3.78960
b ₁₁	0.78000	b ₂₁	30.06530
b ₂₂	-0.00080	b ₂₂	-0.00410
b ₃₃	13.22400	b ₂₃	122.07800
b ₁₂	0.00200	b ₃₁	-1.00970
b ₁₃	1.31360	b ₃₂	0.00001
b ₂₃	0.22970	b ₃₃	-24.34300
-	-	b ₄₁	0.01180
-	-	b ₄₂	-0.00001
-	-	b ₄₃	1.51180

Test sonuçlarının, mutlak ortalama hata ve determinasyon katsayılarına göre değerlendirilmesi (Çizelge 5.2) yanında farklı sıcaklık ve pH ortamlarında yukarıda verilen tüm modeller ve SM ile tahmin edilen denge su içeriği değerlerinin karşılaştırılması (Çizelge 5.4) yapay sinir ağlarının doğrusal olmayan yöntemlere kıyasla daha yüksek bir performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum yüksek derecede şişme özelliğine sahip Ca-aljinat hidrojellerin şişme davranışının modellenmesinde, yapay sinir ağlarının (İBSA, RTFA ve GRSA) başarıyla kullanılabileceğini ve mevcut yöntemlere alternatif olabileceğini ortaya koymuştur. Elde edilen sonuçların genel değerlendirmesi aşağıda özetlenmiştir:

Ca-aljinat hidrojellerin şişme kinetiği, çözücü absorpsiyon hızı, denge şişmesine yaklaşım hızı ve çözücü ilerleme hızına bağlı karmaşık bir mekanizmaya sahiptir ve yaygın olarak kullanılan SM gibi doğrusal modellerin denge su içeriğinin tahmininde yeterli olmadığı görülmektedir (Çizelge 5.4). Burada, SM için deney verilerinden en yüksek sapma % 60 (4 °C sıcaklık ve pH 7) olarak gözlenirken; en düşük sapma % 0.129 (30 °C sıcaklık ve pH 7) olarak hesaplanmıştır. Aynı farklar (%), İBSA, RTFA, GRSA için sırasıyla en yüksek 28.25 (30 °C sıcaklık ve pH 2), 28.807 (15 °C sıcaklık ve pH 2), 1.751 (4 °C sıcaklık ve pH 9); en düşük 0.006 (25°C sıcaklık ve pH 7), 0.0 (4°C sıcaklık ve pH 2), 0.0 (4, 15, 20, 25, 30 ve 37°C sıcaklık ve pH 2,7,9) olarak belirlenmiştir. CYY ve PR için ise sırasıyla en yüksek sapma değeri 699,492 (15°C sıcaklık ve pH 2) ve 956.875 (4°C sıcaklık ve pH 2) olurken; en düşük değerler yine sırasıyla 0.0045 (37°C sıcaklık ve pH 7) ve 0.015 (25 °C sıcaklık ve pH 5) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar dikkate alındığında yapay sinir ağlarının çok düşük sapmalarla kabul edilebilir düzeylerde tahminler verdiği; özellikle GRSA tahminlerinin belirgin bir şekilde yüksek performansa sahip olduğu; doğrusal olmayan model tahminlerinin kabul edilebilir düzeylerde olmadığı görülmektedir (Şekil 5.1).

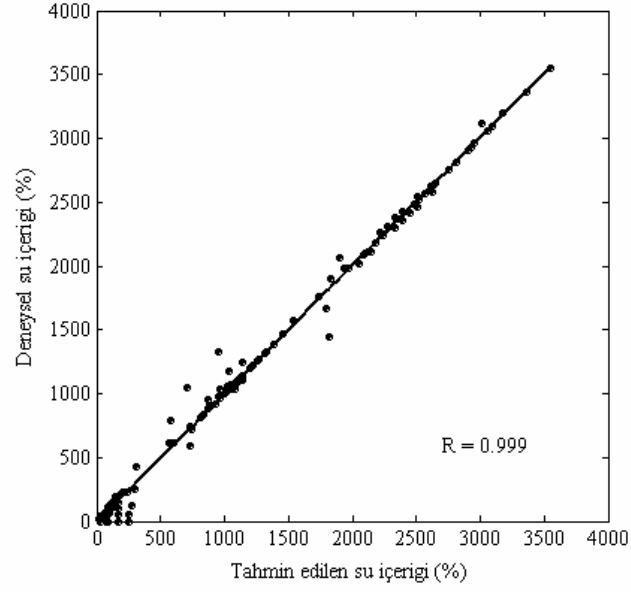
(5.7) nolu eşitlikle tanımlanan determinasyon katsayıları, gerçek verilere ait varyans değerleriyle normalize edilen karesel ortalama hatanın bir fonksiyonudur ve test aşamasında PR hariç diğer modeller için kabul edilebilir düzeylerde. Ancak, mutlak ortalama hata değerleri dikkate alındığında CYY'nin de yapay sinir ağlarına kıyasla yüksek bir performansa sahip olmadığı görülmektedir. Yapay sinir ağları açısından ise test aşamasına ait sonucu yüksek bir korelasyon (R) dağılım diyagramı ile de verilen (Şekil 5.2) GRSA tahminleri en yüksek determinasyon ve en düşük mutlak ortalama hata değerlerine sahip bulunmaktadır. Ayrıca, örnek olarak, test aşamalarına ait sonuçlar CYY ve GRSA için zamana bağlı olarak pH ve sıcaklık değerleri için ayrı ayrı verilerek karşılaştırılmıştır (Şekil 5.3-6).



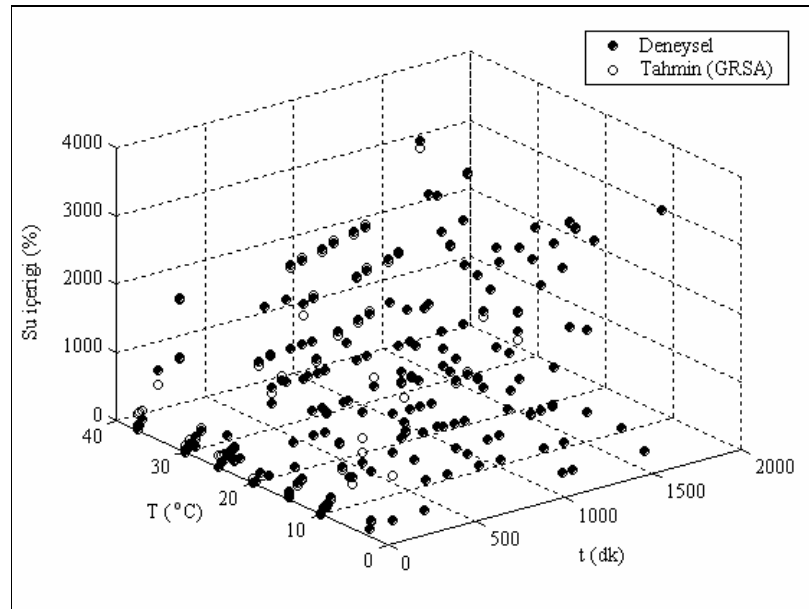
Şekil 5.1. Tahmin Edilen Denge Su İçeriklerinin pH ve Sıcaklığa Göre Dağılımı

Çizelge 5.4. Yapay sinir ağları ile tahmin edilen denge su içeriklerinin karşılaştırılması

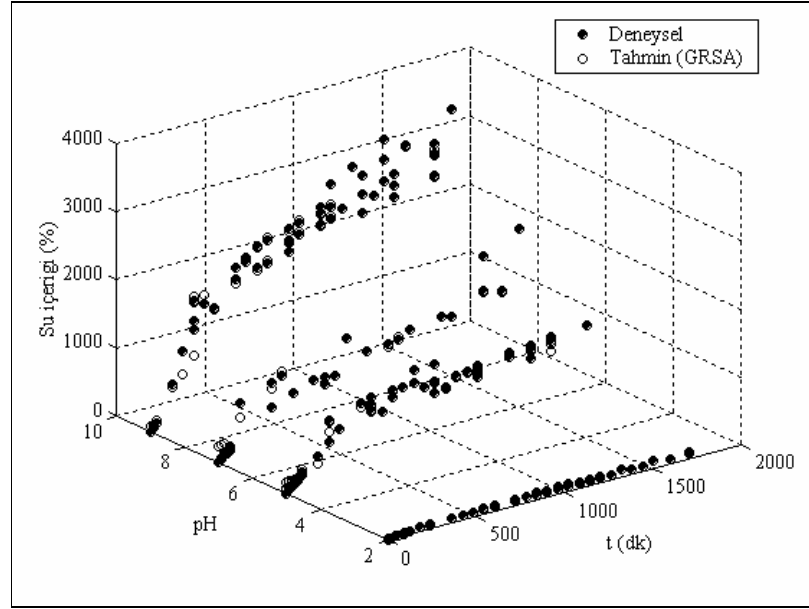
T (°C)	pH	Deneysel Denge Su İçeriği (%)	Tahmin Edilen Denge Su İçeriği (%)						Fark (%)	Fark (%)	Fark (%)	Fark (%)	Fark (%)	Fark (%)
			SM	İBSA	RTFA	GRSA	CYY	PR	SM	İBSA	RTFA	GRSA	CYY	PR
4	2.0	80.00	82.18	79.20	80.00	80.00	-359.20	845.50	-2,725	1,000	0,000	0,000	549,000	-956,875
	5.0	1202.60	1730.10	1179.20	1203.3	1203.70	841.70	1470.30	-43,863	1,946	-0,058	-0,091	30,010	-22,260
	7.0	1213.50	1953.12	1212.20	1212.80	1223.70	1774.50	1770.7	-60,949	0,107	0,058	-0,841	-46,230	-45,917
	9.0	3546.00	5319.14	3574.90	3668.60	3483.90	2813.10	2562.20	-50,004	-0,815	-3,457	1,751	20,668	27,744
10	2.0	79.70	82.18	98.20	95.60	79.60	-444.30	451.90	-3,112	-23,212	-19,950	0,125	657,465	-467,001
	5.0	1237.90	1730.10	1312.70	1239.10	1217.10	780.20	1076.70	-39,761	-6,042	-0,097	1,680	36,974	13,022
	7.0	1302.50	2070.39	1395.20	1304.10	1306.80	1728.70	1377.10	-58,955	-7,117	-0,123	-0,330	-32,722	-5,727
	9.0	3240.00	4807.69	3220.50	3240.5	3202.10	2783.10	2168.70	-48,385	0,602	-0,015	1,170	14,102	33,065
15	2.0	78.80	81.55	75.30	101.50	78.80	-472.40	549.00	-3,490	4,442	-28,807	0,000	699,492	-596,701
	5.0	1273.10	1751.31	1342.50	1311.80	1270.50	771.80	1174.20	-37,563	-5,451	-3,040	0,204	39,376	7,768
	7.0	1391.60	2197.80	1403.80	1391.10	1391.50	1733.50	1474.60	-57,933	-0,877	0,036	0,007	-24,569	-5,964
	9.0	2934.00	4310.34	2853.30	2932.00	2933.90	2801.00	2266.20	-46,910	2,751	0,068	0,003	4,533	22,761
20	2.0	78.20	81.01	85.50	76.30	78.20	-461.50	687.20	-3,593	-9,335	2,430	0,000	690,153	-778,772
	5.0	1308.40	1773.04	1375.40	1321.20	1308.30	802.40	1312.00	-35,512	-5,121	-0,978	0,008	38,673	-0,275
	7.0	1480.60	2403.84	1466.70	1475.10	1480.70	1777.30	1612.00	-62,356	0,939	0,371	-0,007	-20,039	-8,875
	9.0	2628.00	4098.36	2685.10	2629.50	2628.00	2857.90	2404.10	-55,950	-2,173	-0,057	0,000	-8,748	8,520
25	2.0	112.50	118.38	83.40	75.20	112.50	-451.11	725.80	-5,227	25,867	33,156	0,000	500,987	-545,156
	5.0	1350.40	1283.69	1375.40	1343.30	1350.30	872.00	1350.60	4,940	-1,851	0,526	0,007	35,427	-0,015
	7.0	1733.00	1851.85	1733.10	1734.90	1732.90	1860.00	1651.10	-6,858	-0,006	-0,110	0,006	-7,328	4,726
	9.0	2796.00	4166.66	2830.80	2796.70	2795.80	2953.80	2442.70	-49,022	-1,245	-0,025	0,007	-5,644	12,636
30	2.0	120.00	126.50	153.90	120.70	120.00	-322.70	702.10	-5,417	-28,250	-0,583	0,000	368,917	-485,083
	5.0	1378.50	1240.69	1325.10	1378.60	1377.90	980.70	1326.90	9,997	3,874	-0,007	0,044	28,857	3,743
	7.0	1985.50	1988.07	1962.70	1981.90	1985.40	1981.80	1627.40	-0,129	1,148	0,181	0,005	0,186	18,036
	9.0	2964.00	4291.84	2961.90	2965.20	2963.70	3088.70	2419.00	-44,7989	0,0709	-0,0405	0,0101	-4,2072	18,3873
37	2.0	124.70	133.67	137.80	122.50	124.70	2.40	969.70	-7.1933	-10.5052	1.7642	0.0000	98.0754	-677.6263
	5.0	1434.50	1261.03	1462.30	1438.40	1434.10	1264.40	1594.50	12.0927	-1.9380	-0.2719	0.0279	11.8578	-11.1537
	7.0	2237.90	2100.84	2189.50	2098.70	2237.90	2238.00	1894.90	6.1245	2.1627	6.2201	0.0000	-0.0045	15.3269
	9.0	3112.70	3731.34	3043.30	3112.60	3110.9	3317.40	2686.50	-19.8747	2.2296	0.0032	0.0578	-6.5763	13.6923



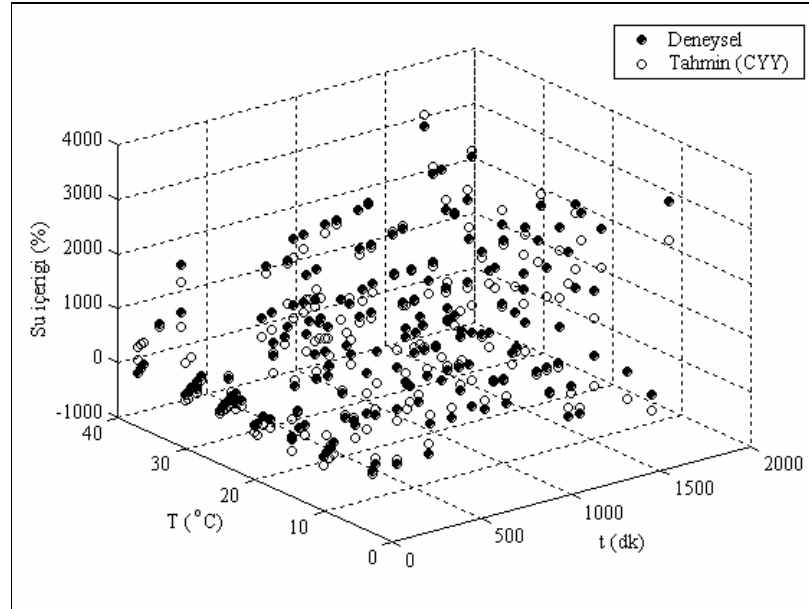
Şekil 5.2. Genel Regresyon Sinir Ağı için Test Aşamasına Ait Dağılım Diyagramı



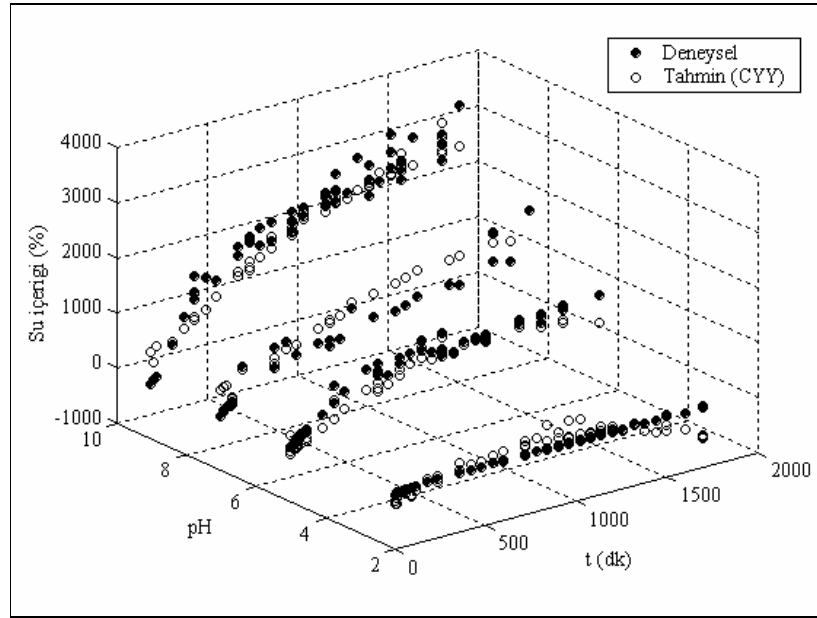
Şekil 5.3. GRSA için Test Sonuçlarının Zamana ve Sıcaklığa Bağlı Dağılımı



Şekil 5.4. GRSA için Test Sonuçlarının Zamana ve pH'a Bağlı Dağılımı

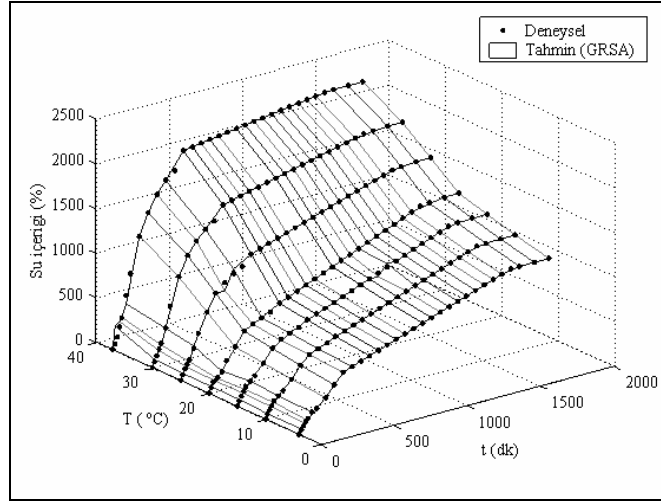


Şekil 5.5. CYY için Test Sonuçlarının Zamana ve Sıcaklığa Bağlı Dağılımı

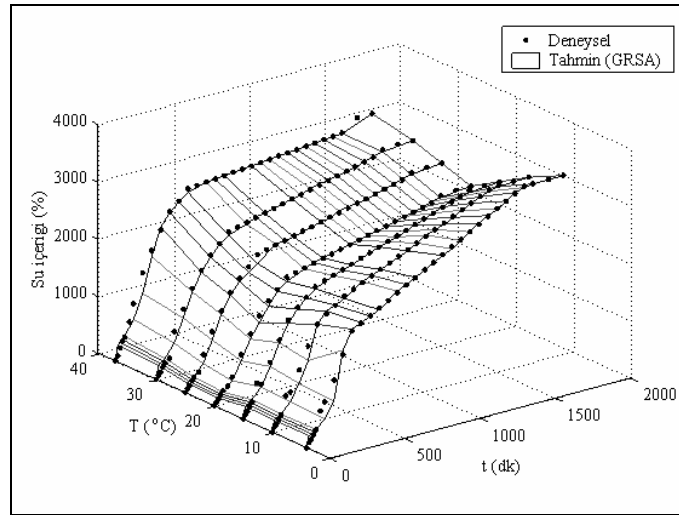


Şekil 5.6. CYY için Test Sonuçlarının Zamana ve pH'a Bağlı Dağılımı

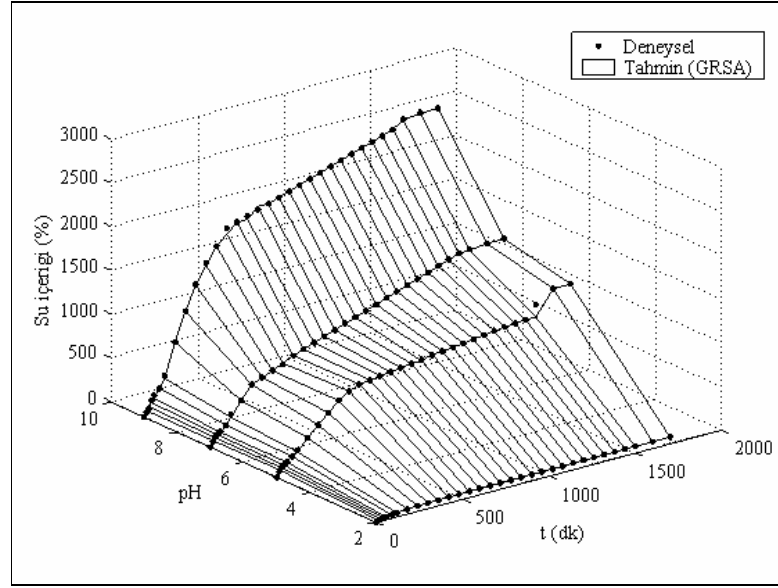
Ca-Aljinat hidrojellerin, sıcaklığa bağlı şişme davranışı, pH 7'de yapılan şişme deney verileri ve GRSA tahminleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesinde (Şekil 5.7); özellikle nötr ortam seçilerek, hidrojel içindeki iyonik etkileşimlerin minimuma indirgenerek, sıcaklık etkisinin daha etkin olarak gözlenebilmesi amaçlanmıştır. Burada, sıcaklık artışına paralel olarak su içeriklerinin arttığı ve model tahminlerinin deneysel veriler ile yüksek derecede uyumlu olduğu ortaya konmuştur. Nötr ortamdaki bazik ortama geçildiğinde (pH 9), hidrojelin şişme kinetiğine hem sıcaklığın hem de pH'nın etkisi aynı anda gözlenmiştir (Şekil 5.8). Bu durum, sıcaklık artışı ile hidrojellerin su içeriğinin arttığını ancak nötr ortama nazaran daha geç denge şişme değerine ulaştığını göstermektedir. Başka bir deyişle hidrojellerin anyonik karakter göstermesiyle birlikte pH'nın artması sonucunda hidrojel gözeneklerinden çözücü difüzyonunun artması daha yüksek oranda şişmeyi sağlamaktadır. İki farklı sıcaklıkta (20 ve 37 °C) deneysel verilerle model tahminleri uyumlu olup Ca-Aljinat hidrojellerin su içeriği, pH'ın artmasına bağlı olarak artmıştır (Şekil 5.9-10). En düşük denge su içerikleri her iki sıcaklık değeri için pH 2'de; en yüksek ise pH 9 da gözlenmiştir. Sonuç olarak bu hidrojeller, hem pH hem de sıcaklık duyarlı davranış göstermiş olup model tahminlerinin bu davranışı karakterize etmekte başarılı olduğu ortaya konmuştur. Benzer sonuçlar bütün yapay sinir ağı tipleri için sağlanmış olup burada yalnızca GRSA için yapılan karşılaştırma örnek olarak verilmiştir. Ancak, test aşamasında yüksek determinasyon katsayıları veren CYY'ne göre yapılan tahminlerin karmaşık kinetik davranışı aynı oranda başarıyla yansıtmadığı Şekil 5.11-14'de açıkça görülmektedir.



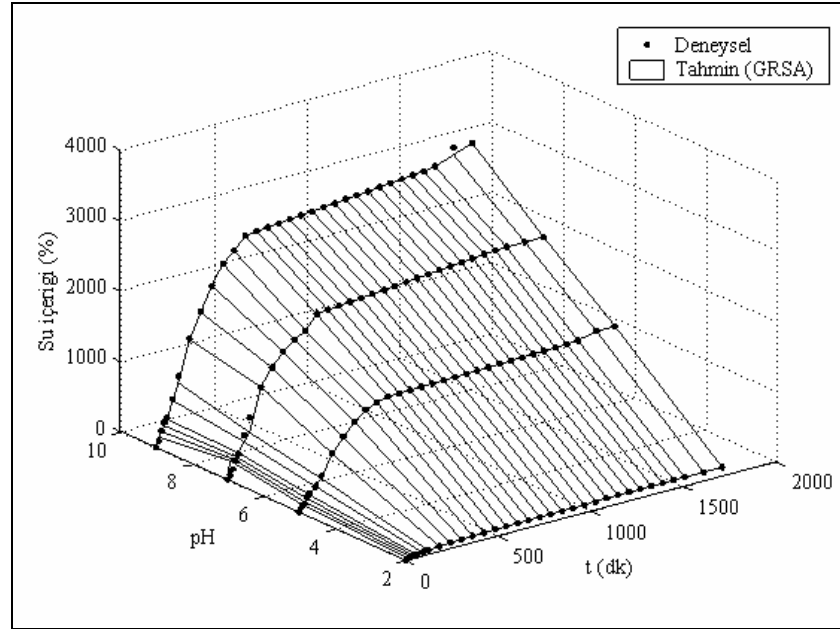
Şekil 5.7. Genel Regresyon Sinir Ağı ile pH=7 için Su İçeriği Tahminleri



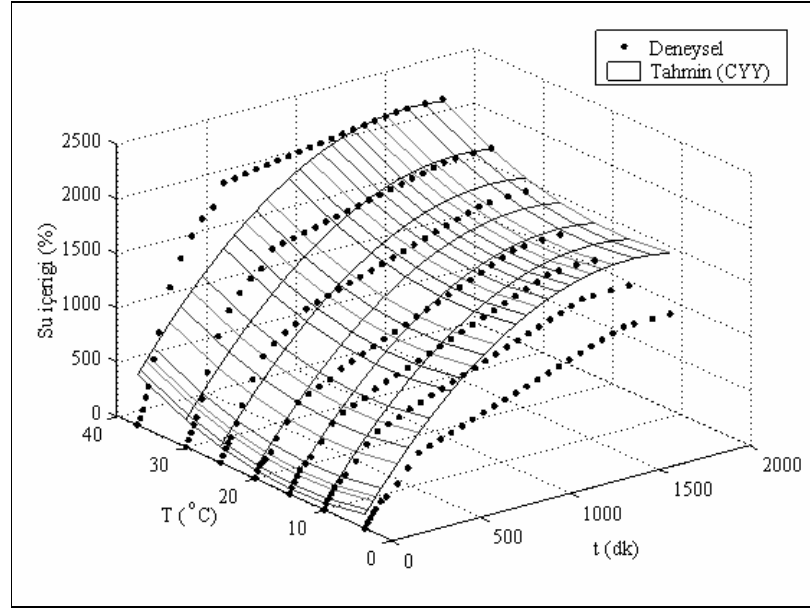
Şekil 5.8. Genel Regresyon Sinir Ağı ile pH=9 için Su İçeriği Tahminleri



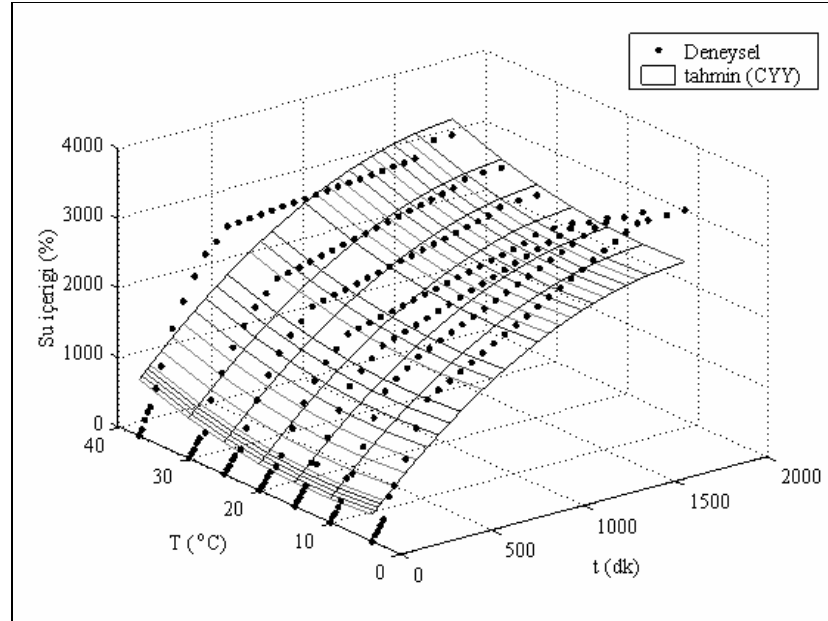
Şekil 5.9. Genel Regresyon Sinir Ağı ile T=20 °C için Su İçeriği Tahminleri



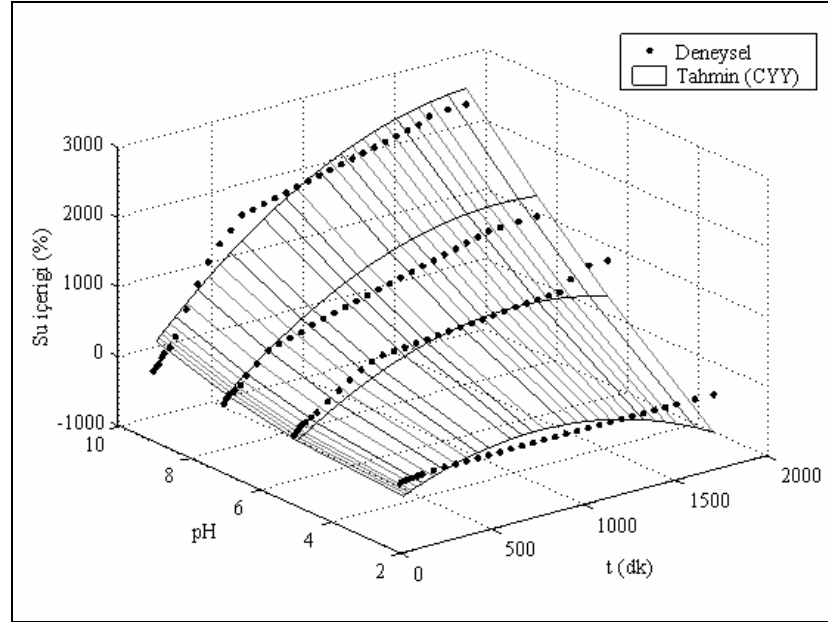
Şekil 5.10. Genel Regresyon Sinir Ağı ile T=37°C için Su İçeriği Tahminleri



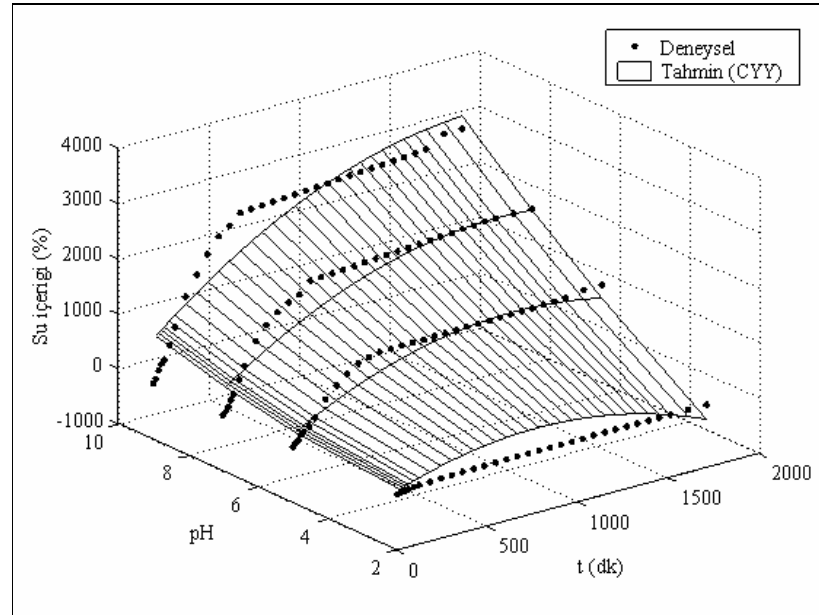
Şekil 5.11. Cevap Yüzeyi Yöntemi ile pH=7 için Su İçeriği Tahminleri



Şekil 5.12. Cevap Yüzeyi Yöntemi ile pH=9 için Su İçeriği Tahminleri



Şekil 5.13. Cevap Yüzeyi Yöntemi ile T=20 °C için Su İçeriği Tahminleri



Şekil 5.14. Cevap Yüzeyi Yöntemi ile T=37 °C için Su İçeriği Tahminleri

Yapılan uygulamada Ca-aljinat hidrojenlerin şişme davranışının modellenmesinde, yapay sinir ağlarının daha yüksek performans göstermesinin temel nedeni, bu yapay zeka tekniklerinin klasik yöntemlerden farklı olarak veri tabanlı modeller olması; “öğrenme” yoluyla doğrusal veya doğrusal olmayan ilişkiyi modelleyebilmeleridir. Doğrusal olmayan modellerin uygulanmasındaki en büyük zorluk ise modelin önsel olarak tanımlanmasındaki zorluklardır. Ancak, yapay sinir ağlarının en büyük sakıncalarının da öğrenme sürecinin çok uzun bir zaman alabilmesi ve çözümü garanti etmemesi dikkate alınmalı; mevcut yöntemlere tümüyle bir alternatif olarak değil mevcut yöntemlerle birlikte kullanılmasının uygun olacağı göz önüne alınmalıdır.

GRSA ve RTFA'nın daha yüksek performans göstermelerinin nedeni bu ağ tiplerinin yersel eşleştirme (local mapping) yoluyla aktivasyon sağlanması ve daha kısa süreli (iteratif olmayan) bir öğrenme sürecine sahip olmasıyla açıklanabilir. GRSA için eğitime aşamasında seçilecek tek parametre “yumuşatma parametresi” olup bu öğrenme sürecini önemli ölçüde kısaltan bir faktördür. RTFA'da ise öğrenmenin tümüyle iteratif olmayan bir yaklaşımla yapılmasının (tam interpolasyon) bu ağın performansını etkilediği düşünülebilir. Çünkü, RTFA'da “merkez değerlerin” “denetimsiz öğrenme” yoluyla seçilmesinin (ara katman hücre sayısının azaltılması) ve ağırlık faktörlerinin iteratif öğrenme yoluyla değiştirilmesinin (smooth interpolation) bu ağların performansını artırdığı bilinmektedir (Yao ve ark., 2002). Bu tip ağların, veri tabanının gürültü (noise) içermesi halinde yersel eşleştirme nedeniyle daha düşük performans göstereceği; öğrenme sürecinin kısa fakat daha sonraki cevap süresinin uzun olduğu dikkate alınmalıdır.

İBSA'nın daha az başarılı olmasının nedeni diğer iki ağ tipine göre, öğrenme sürecinin iteratif olarak sağlanması, ara katman, ara katmandaki hücre sayısı, başlangıçtaki ağırlık faktörlerinin ve eğitime algoritmasının seçilmesi gibi çok sayıda faktöre bağlı olmasıdır. Bu parametrelerin seçilmesinde belirli kuralların olmaması ve çoğunlukla deneme yanılma yoluyla seçilmesi önemli zorluklar olup çoğu zaman ağın başarısına etkileyebilmektedir. Ancak bu ağların diğer iki ağ tipine göre avantajları ise global eşleştirme (global mapping) yoluyla aktivasyon sağlayabilmesi ve öğrenme sürecinden sonraki çözüm üretme süresinin kısa olmasıdır. İBSA'nın, global eşleştirme özelliğine sahip olması veri tabanının gürültü içermesi halinde GRSA ve RTFA'ya göre önemli bir avantaj olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada Ca-aljinat hidrojenler, fiziksel etkileşimlere dayalı olarak hazırlanmış ve çevre duyarlı davranışı (pH ve sıcaklık) farklı modelleme teknikleri kullanılarak tahmin edilmiştir. Fiziksel hidrojenlerde, kimyasal yolla çapraz bağlanmanın olmaması yapının yarı-kararlı olmasını gerektirir. Bu durum, fiziksel hidrojenlerin sıcaklık ve pH değişimlerine karşı daha duyarlı olmalarının yanında, yarı kararlılık nedeniyle şişme davranışında kararsızlığa (şişme-büzüşme) neden olabilir. Şişme-büzüşme davranışı, pH'a ve sıcaklığa bağlı olarak şişmenin herhangi bir anında ortaya çıkabilir. Ayrıca, Ca-aljinat hidrojenlerin sıcaklık-duyarlı davranış göstermesi, LCST

sıcaklığına yakın sıcaklıklarda şişme - büzüşme davranışının gözlenmesine de neden olabilir. Bütün bunlar karmaşık şişme davranışının tahmininde klasik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda alternatif modelleme olanaklarının araştırılmasını gerektirmektedir. Şişme kinetiğinin uygun modellenmesi, hidrojellerin daha sonraki uygulamalarında (hücre enkapsülasyonu, protein taşıma gibi biyoteknoloji alanında ve doku mühendisliğinde) kolaylık sağlayacaktır. Özellikle, “Ulcerative Colitis”, “Colon Cancer” ve “Crohn’s Disease” gibi kanser türlerinin lokal olarak tedavi edilebilmesi, taşıyıcı hidrojel matrise optimum ilaç yüklemesinin sağlanabilmesi; hidrojin şişmesinde gözlenecek kararsızlıkların (sızıntı) önceden tahmin edilmesi yoluyla kontrollü ilaç salımının daha etkin ve güvenli uygulanmasını sağlayacaktır. Elde edilen modelleme sonuçları, yapay sinir ağlarının fiziksel jellerin şişme davranışı tahmini yanında kimyasal yolla sentezlenen ve endüstriyel uygulama alanı (atık su arıtımı, gıda endüstrisi, boya teknolojisi vb) geniş olan hidrojellere de başarıyla uygulanabileceğini göstermiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma deneysel ve modelleme aşamaları olmak üzere iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışma aşamasında, ilk olarak Na-aljinatın Ca-aljinat hidrojellere dönüşümü ile fiziksel jellerin oluşumu sağlanmış; daha sonra, bu hidrojellerin pH ve sıcaklık-duyarlılığının belirlenmesi için şişme deneyleri gerçekleştirilmiştir. Son olarak ise jellerin karakterizasyonu amacıyla FTIR ve TGA analizleri yapılmıştır. Deneysel çalışmadan elde edilen veriler yardımıyla çalışmanın ikinci aşamasında modelleme çalışmaları yapılmıştır. Deneysel ve modelleme aşamasına ait sonuçlar ve öneriler aşağıda sırasıyla özetlenmiştir:

1. Ca-Aljinat hidrojeller, Ca^{+2} , Sr^{+2} veya Ba^{+2} gibi çift değerlikli bir çapraz bağlama çözeltilisinin damlacıklar halinde sodyum aljinat çözeltisine eklenmesiyle elde edilebilir (Eric ve ark., 2001). Bu çalışmada, Ca-aljinat hidrojeller, farklı molarite oranlarına sahip $CaCl_2/NaCl$ çözeltisinin Na-aljinat çözeltisine damlatılmasıyla hazırlanmıştır.

2. Yapısal kararlılığını koruyabilen, homojen yapıda hidrojellerin sentezlenebilmesi için $CaCl_2/NaCl$ oranı değiştirilmiş ve sonuçlar Çizelge 6.1'de verilmiştir.

Çizelge 6.1 Farklı Oranlarda $CaCl_2/NaCl$ Çözeltisi İle Hazırlanan Hidrojellere Ait Bilgiler

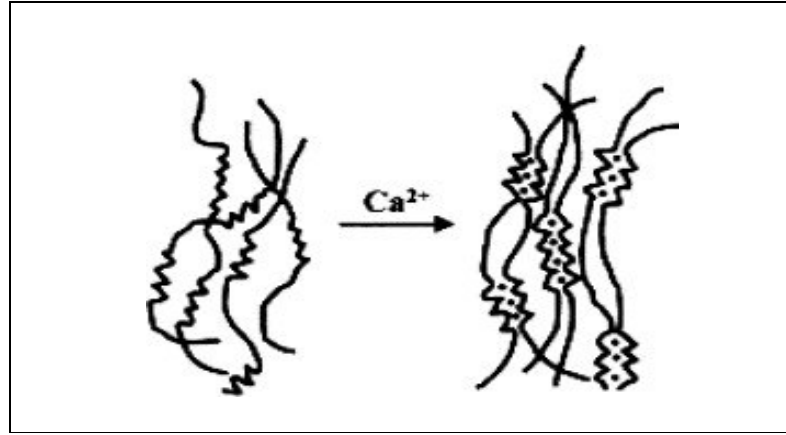
Ca-Aljinat Hidrojel	$CaCl_2/NaCl$ (mM/mM)	Görünüm	Yapısal Kararlılık
Ca-AA ₁	20 / 20	Opak	Sentez sonrası yıkama işlemlerinde parçalandı
Ca-AA ₂	40 / 20	Şeffaf	Şişme deneyleri esnasında parçalandı
Ca-AA ₃	40 / 40	Opak	Sentez sonrası yıkama işlemlerinde parçalandı
Ca-AA ₄	60 / 60	Şeffaf	Yıkama ve şişme deneyleri boyunca parçalanma gözlenmedi

3. Ca-AA₁, Ca-AA₃ ve Ca-AA₄ örneklerinde $CaCl_2/NaCl$ oranları aynı olmasına rağmen molariteleri farklıdır. Bu sonuca dayanarak, çözelti derişiminin hidrojel oluşumunu etkilediği söylenebilir. Bu durum; düşük derişimlerde Ca^{2+} varlığında, geçici fiziksel etkileşimlerin oluşması ve yüksek derecede viskoz çözelti oluşumu ile açıklanabilir. Rastello ve ark., (2003), fiziksel aljinat hidrojellerin sentezi ile ilgili bir çalışmalarında benzer sonuçlar bulmuş ve $CaCl_2$ derişimine bağlı olarak hidrojel kararlılığının değiştiğini göstermişlerdir.

4. $CaCl_2/NaCl$ oranı 60mM/60mM olan çözelti ile çalışıldığı zaman, homojen yapıda ve yapısal kararlılığını koruyabilen Ca-aljinat hidrojeller sentezlenebilmiştir. Ca-aljinat hidrojel sentezi için en uygun $CaCl_2/NaCl$ oranının 60mM/60mM olduğu sonucuna varılmıştır.

5. Fiziksel Ca-aljinat jel oluşumu, 20 °C'de 24 saatte tamamlanmış ve jelleşmenin çift değerlikli katyonlarla guluronik asitlerden sodyum iyonlarının değişimiyle gerçekleştiği

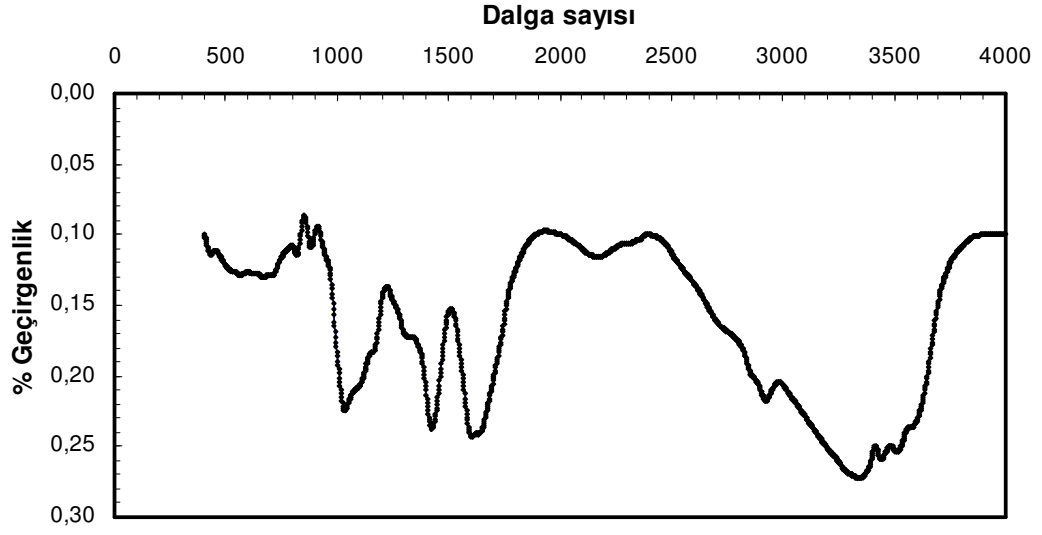
görülmüştür. Hidrojelin, karakteristik kafesli yapıyı oluşturması, guluronik grupların istiflenmesiyle sağlanmaktadır ve kafesli yapı oluşumu Şekil 6.1’de gösterilmiştir.



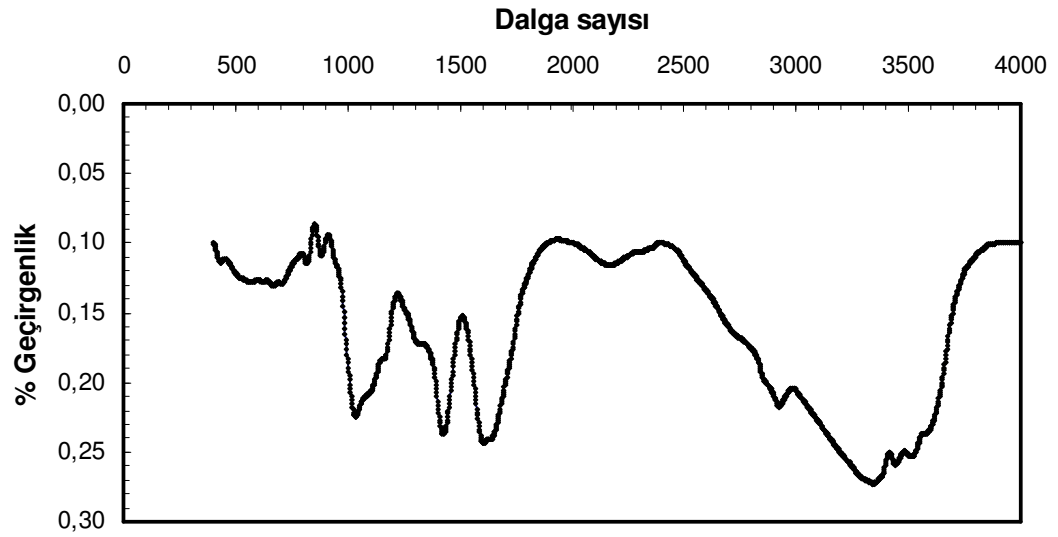
Şekil 6.1. Ca^{2+} İyonlarının Kenetlenmesiyle Oluşan Ca-Aljinat Hidrojelin Kafesli Yapısı.

6. Aljinat hidrojeller, hücre enkapsülasyonu, protein taşıma gibi biyoteknoloji uygulamalarında ve doku mühendisliğinde geniş bir kullanım potansiyeline sahiptir. Bu uygulama alanlarında, kimyasal çapraz-bağlanma ile sentezlenmiş aljinat hidrojellerin kullanılması, çapraz-bağlayıcı reaktiflerin toksik etki göstermesi nedeniyle sıkıntı yaratabileceğinden, fiziksel aljinat jellerin kullanımı önerilebilir.

7. FTIR analizi sonuçları karşılaştırıldığında (Şekil 6.2 (a) ve (b), hidrojel oluşumunun, Na-aljinatın kimyasal yapısında bir değişikliğe neden olmadığı ve fiziksel etkileşimlerle jelleşmenin gerçekleştiği sonucuna varılmıştır.



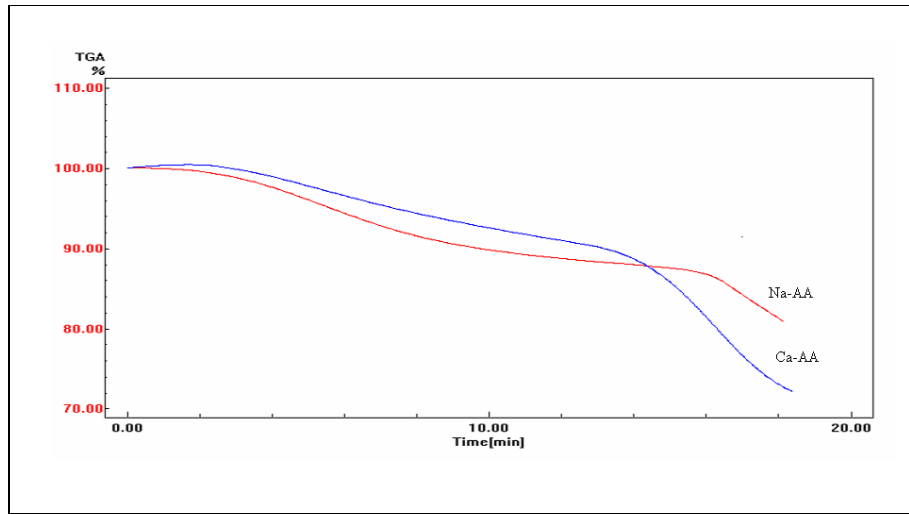
Şekil 6.2. (a) Na-Aljinat için FTIR Spektrumu



Şekil 6.2. (b) Ca-Aljinat İçin FTIR Spektrumu

8. TGA analizi sonuçlarına (Şekil 6.3) göre, Na-aljinat polimeri 33°C’de, Ca-aljinat hidrojel ise 40°C’nin üzerinde bozunmaya başlamaktadır. Hidrojel oluşumunun polimerin ısıl kararlılığını artırdığı açıkça görülmüştür. Bozunma başlangıç sıcaklığının yükselmesi, fiziksel Ca-aljinat jellerin vücut içerisinde (37°C), kontrollü ilaç salım sistemleri için taşıyıcı matris gibi pek çok amaçla güvenli bir şekilde kullanılabilceğini göstermiştir.

9. TGA analizi ile fiziksel Ca-aljinat hidrojellerin, sıcaklığa bağlı şişme davranışının 40°C’nin altındaki sıcaklıklarda çalışılmasının doğru olduğu sonucuna varılmıştır.



Şekil 6.3. TGA Analizi

10. Yapay sinir ağları, karmaşık başka bir deyişle yüksek derecede belirsizlikler içeren sistemlerin modellenmesi amacıyla birçok mühendislik dalında yaygın olarak kullanılan yapay zeka teknikleridir. Bu çalışmada, İleri beslemeli denetimli sinir ağı, Radyal tabanlı fonksiyon ağı ve genel regresyon sinir ağı olmak üzere üç farklı yapay sinir ağı, Ca-aljinat hidrojellerin şişme davranışının modellenmesinde kullanılmıştır. Yapay sinir ağlarının modelleme yeteneği cevap yüzeyi yöntemi ve polinom regresyon modelleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, yapay sinir ağlarının çok değişkenli doğrusal olmayan modellere kıyasla mutlak ortalama hata ve determinasyon katsayılarına göre daha yüksek performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Yapay sinir ağları ağ tiplerine göre karşılaştırıldığında ise yersel eşleştirmeye dayalı aktivasyona ve iteratif olmayan öğrenme sürecine sahip ağların (radyal tabanlı fonksiyon ağları ve genel regresyon sinir ağları) global eşleştirme üzerine kurulu aktivasyon gösteren ve öğrenmenin iteratif olarak sağlandığı ağlara göre daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Çalışma, yapay sinir

ağlarının, karmaşık modellere gereksinim duyulmadan Ca-aljinat hidrojellerin şişme davranışının modellenmesinde bilgisayar süresi açısından ekonomik ve etkin (robust) yöntemler olduğunu ve hidrojellerin kimya mühendisliği alanındaki uygulamalarında kolaylıkla kullanılabileceğini göstermiştir.

11. Yapay sinir ağı uygulamalarında, uygun ağ tipinin seçimi esas olarak veri tabanına ve çözüm zamanına bağlı olup uygun ağın seçilmesinde öncelikle bu faktörlerin dikkate alınması gereklidir. Ayrıca, yapay sinir ağlarının, öğrenme sürecinin çok uzun bir zaman alabilmesi yanında çözümü garanti etmemesi gibi sakıncalara sahip olabileceği, mevcut yöntemlere tümüyle bir alternatif olarak değil mevcut yöntemlerle birlikte kullanılmasının uygun olacağı göz önüne alınmalıdır.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Balas C.E., Koç L., Balas L., 2004, "Predictions of Missing Wave Data by Recurrent Neurons", *Journal of Waterway, Port, Coastal and Ocean Engineering*, ASCE, Cilt130, No 5, sayfa:256-265.
- Balas, C.E., Koç, L. 2004, Reliability Analysis of Rubble Mound Breakeaters by Neural Network Model, *Cilt: 39, Sayfa: 1507-1510, Journal of Coastal Research*, ISSN 0749-0208.
- Balkin, S. D., Ord, J. K., 2000, Automatic Neural Network Modeling for Univariate Time Series, *International Journal of Forecasting*, 16, 509-515.
- Balkin, S. D., Ord, J. K., 2000, Automatic Neural Network Modeling for Univariate Time, Massachusetts Institute of Technology Press., s 419, USA.
- Basan, H., İmren, D., Gümüşderelioğlu, M., 2001, pH'ya Duyarlı Hidrojeller ve Kontrollü İlaç Salım Sistemlerindeki Uygulamaları, *FABAD J. Pharm. Sci.*, 26: 81-92.
- Brazel, C.S., and Peppas, N.A., 2000, Modelling of drug release from swellable polymers, *Europ. J. Pharm, Biopharm.*, 49: 47-58.
- Building and Environment 42 2007 146–155 Prediction of thermal conductivity of rock through physico-mechanical properties T.N. Singha, S. Sinhab, V.K. Singhb
- Byrne, M.E., 2002, Molecular imprinting within hydrogels, *Advanced Drug Delivery*, 54.
- Colombo, I., Grassi, Mario., Lapasin. R., 1997, Determination of the drug diffusion coefficient in swollen hydrogel polymeric matrices by means of the inverse sectioning method, *J Controlled Release*, 47: 305-314.
- Churochkina, N.A., Starodoubtsev, S.G., and Khokhlov, A.R., *Polymer Gels and Networks*, 6 1998 205.
- Dagani, R., 1997 *Intelligent Gels*, C & Em.
- De Gersem, H., Hameyer, K., 2001, Convergence Improvement of the Conjugate Gradient Iterative Method for Finite Element Simulations, *The International Journal for Computation and Mathematics in EEE*, 20(1), 90-97.
- Ding, Z.Y., Akinois, J.J., Salovey, R., 1995, *J Polym. Sci. Polym. Phys.* 56: 1561.
- Electric Power Systems Research 77 2007 55–63 Application of artificial neural network methods for the lightning performance evaluation of Hellenic high voltage transmission lines L. Ekonomou, I.F. Gonos, D.P. Iracleous, I.A. Stathopoulos
- Eric, F. L., Arnaud, L., Edith, D., 2001, Diffusion of polyethylene glycols in calcium alginate hydrogels, *Colloids and Surfaces* 194: 197-206.
- Expert Systems with Applications 33 2007 206–214 Online modulation recognition of analog communication signals using neural network H. Guldemir *, A. Sengur
- Expert Systems with Applications 32 2007 1094–1099 Constructing of the risk classification model of cervical cancer by artificial neural network Xiaoping Qiu a,1, Ning Tao b,1, Yun Tan a, Xinxing Wu.
- Flory P.J. and Rehner, R., 1943, Statistical mechanics of crosslinked polymer Networks. II. Swelling, *J. Chem. Phys.*, 11, 521-526.
- Harvey, R. L., 1994, *Neural Network Principles*, Prentice-Hall Inc., s 197, New Jersey.
- Hennink, W.E., Franssen, O., Van Dijk-Wolthuis, W.N.E., and Talsma, H., 1997, Dextran hydrogels for controlled release of proteins, *J Controlled release*, 48: 107-114.
- Hoffman, A.S., 1995, *Artificial Organs*, 19(5): 458-467.

Journal of Luminescence 124 2007 85–92 Application of artificial neural networks for the determination of proteins with CPA-pI by rayleigh light scattering technique Lijun Dong, Xingguo Chen_, Zhide Hu.

J. S. R. Jang, T. S. Sun, E. Mizutani, Neuro-fuzzy and soft computing-A computational approach to learn and machine intelligence, USA: Prentice-Hall. 1997.

Kalagirou, S. A., 1999, Applications of Neural Networks in Energy Systems, Energy Conversion and Management, 40, 1073-1087.

Kim, S.J., Park, S.J., Shin, M.S., Lee, Y.H., Kim, N.G., Kim, S.I.J Appl Polym Sci 2002, 85, 1956.

Kirkegaard, P.H., ve Rytter, A., 1993, The Use of Neural Networks For A Damage Detection and Location in a Steel Member, Neural Networks and Combinatorial Optimization in Civil and Structural Engineering, 1-9, Migne Press, UK.

Klotz, U., 1985, Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid, Clin. Pharmacokinetics, 12: 123.

Kröse, B., Van der Smagt, P., 1996, An Introduction to Neural Networks, The University of Amsterdam s, 135 Amsterdam.

Leonard, M., Rastello De Borsseson, M., Hubert, P., Dalencon, F., Dellacherie, E., 2004, Hydrophobically modified alginate hydrogels as protein carriers with specific controlled release properties Journal of Controlled Release, 98, 395-405.

Loukas, Y. L., 2000, Radial basis function networks in host-guest interactions: instant and accurate formation constant calculations, Analytica Chimica Acta, 417, 221-229.

Mathematical and Computer Modelling 45 2007 480–489 www.elsevier.com/locate/mcm Modelling public transport trips by radial basis function neural Networks Hilmi Berk Celikoglu,_, Hikmet Kerem Cigizoglu.

Koç, L., Balas, E., Arslan, A., Taş Dolgu Dalgakıranların Yapay Sinir Ağları ile Ön Tasarımı, Teknik Dergi Cilt 15 / Sayı 4 / Ekim 2004.

Meyer, J.H., Dressman, J., Fink, A., Amidon, G., 1985, Effect of size and density on canine gastric emptying of non-digestible solids. Gastro-enterology, 89: 805-813.

Ohmine I, Tanaka. Salt effects on the phase transition of ionic gels. J. Chem. Phys. 77, 5725-5729, 1992.

Oliveria, K. A., Vannucci, A., Da Silva, E. C., 2000, Using Artificial Neural Networks to Forecast Chaotic Time Series, Physca A, 284, 394-404.

Parker, G., Wilson, C.G., Hardy, J.G., 1988, The effect of capsule size and density on transit through the proximal colon. J. Pharm Pharmacol, 40: 376-7.

Patterson, D. W., 1996., Artificial Neural Networks Theory and Applications, Prentice Hall International Editions, s 477, Korea.

Peniche, C., Cohen, Ma. E., Vazquez, B., San Roman, J., 1996, Water sorption of flexible Networks based on 2-hydroxyethyl methacrylate-triethylenglycol dimethacrylate copolymers, Polymer, 38: 5977-5982.

Peppas, N.A. and Merrill, E.W., 1976-a, Determination of interaction parameter for PVA and water in gels crosslinked from solutions, J. Polym. Sci., Polym. Chem., 14: 459-464.

Peppas, N.A., and Meadows, D.L., 1983, Macromolecular structure and solute diffusion in membranes: An overview of recent theories, J. Membr. Sci. 16: 361-377.

Peppas, N.A., 1987, Hydrogels in Medicine and Pharmacy, CRC Pres, Boca.

Peppas, N.A., Langer, R., 1994, New challenges in biomaterials, Science, 263: 1715-1720.

- Peppas, N.A., Mongia, N.K., 1997, Ultrapure poly(vinyl alcohol) hydrogels with mucoadhesive drug delivery characteristics, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 43: 51-58.
- Rastello, M., Leonard M., Hubert P., Marchal, P., Castel, C., 2004, Physical alginate hydrogels on hydrophobic or dual hydrophobic/ionic interactions, *Journal of Colloid and Interface Science*, 273: 131-139.
- R. H. Myers, C. D., 2002 Montgomery, *Response Surface Methodology: Process and Product Optimization Using Designed Experiments*, Canada: John Wiley and Sons Inc.
- Ritger, P.L., and Peppas, N.A., 1987, A simple equation for description of solute release I. Fickian and anomalous release from swellable devices, *J. Controlled Release*, 5: 37-42.
- Rothstein, R.D., 2000, Irritable bowel syndrome, *Med. Clin. Nort Am.*, 84: 115-123.
- Schott, H., 1992, Swelling kinetics of polymers, *J Macromol Sci-Phys.*, 31 B: 1-9.
- Sperling, L.H. *Interpenetrating Polymer Networks and Related Materials*: Plenum Pres: New York, 1981.
- Selby, W., 2000, Pathogenesis and therapeutic aspects of Crohn's disease, *Vet. Microbiol.*, 77: 505-511.
- Svozil, D., Kvasnicka, V., Pospichal, J., 1997, Introduction to Multilayer Feed Forward Neural Net, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 39, 43-62.
- Tather, M., Cigizoğlu, H. K., Şenatalar, A. E., 2005, Artificial neural Networks methods for the estimation of zeolite molar compositions that form from different reaction mixtures, *Computers and ChemicalEngineering*, 30, 137-146.
- Üzüm, Ö.B. and Karadağ E., *Journal of Applied Polymer Science*, 76, 2000, 1706.
- Walczak, S., Cerpa, N., 1999, Heuristic Principles for the Design of Artificial Neural Networks, *Information and Software Technology*, 41, 107-117.
- Xiaojun Yao; Yawei Wang ; Xiaoyun Zhang ; Ruisheng Zhang ; Mancang Liu ; Zhide Hu ; Botao Fan ; Radial basis function neural network-based QSPR for the prediction of critical temperature *Chemometrics and intelligent laboratory systems* , 2002 vol. 62, n°2, pp. 217-225.
- Yu, E., Kramarenko, A., Khoklov, A.R., 1997, Collapse of polyelectrolyte macromolecules revisited, *Macromolecules*, 30: 3383-3388.
- Zhang, G. P., Patuwo, B. E., Hu, M. Y., 2001, A Simulation Study of Artificial Neural Networks for Nonlinear Time-Series Forecasting, *Computers and Operations Research*, 28, 381-396.
- Zrinyi, M., 2000, Intelligent Polymer Gels controlled by magnetic fields, *Colloid Polymer Science*, 103.

8. ÖZGEÇMİŞ

03.06.1977 yılında Sivas'ta doğan Ülkü ÖZDEMİR 1994-1999 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümünden mezun olmuştur. 1998-1999 Marmara Araştırma Merkezi, Tübitak, Gebze, İzmit 'Stronsiyum Sülfat'dan (SrSO_4), Stronsiyum Karbonat (SrCO_3) Üretimi' Projesine Barit Maden Türk A.Ş. adına katılmıştır. 1999-2000 Barit Maden Türk A.Ş., Sivas 'ta bulunan Stronsiyum Konsantre Tesisinde üretim şefliği yapmıştır. 2001-2002 yıllarında yine Sivas'ta yer alan Sİ-Demir Çelik İşletmeleri A.Ş 'de satın alım şefliği görevini üstlenmiştir. 2003-2004; 2004-2005; 2005-2006 yılları arasında sırasıyla Sivas Koleji; Sivas Bil ve Kare Dershaneleri Fen Bilimleri Zümresine bağlı olarak kimya öğretmenliği yapmıştır. İngilizce bilmektedir.