

**GENETİK ALGORİTMA KULLANILARAK KİMYASAL MADDELERİN
DERİDEN GEÇİŞ KATSAYILARININ VE MOLEKÜL YAPILARININ
BULUNMASI**

Aysun COŞKUN

**DOKTORA TEZİ
ELEKTRONİK VE BİLGİSAYAR EĞİTİMİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2006
ANKARA**

**GENETİK ALGORİTMA KULLANILARAK KİMYASAL MADDELERİN
DERİDEN GEÇİŞ KATSAYILARININ VE MOLEKÜL YAPILARININ
BULUNMASI**

(Doktora Tezi)

Aysun COŞKUN

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Haziran 2006

ÖZET

Geçmişte araştırmacılar, problemleri parametreler arasındaki ilişkileri deneme yanılma yoluyla çözmeye çalışırken, parametre sayısı artınca çözümsüzlük veya elde edilen çözümü değerlendirememesi problemi ortaya çıkmıştır. Bu tür çok parametrelili problemlerin çözümü için yeni teknikler bulunmaya çalışılmış ve yapay zeka optimizasyon tekniklerinden genetik algoritma uygulamalarda olumlu sonuçlar vermiştir. Bir optimizasyon tekniği olan genetik algoritma ise araştırma tekniklerinin alışılmamış (geleneksel olmayan) bir türü olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada, kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayılarının belirlenmesine yönelik genetik algoritma uygulaması yapılmış ve Delphi 7.0 ile MOLGA (MOLEkül ve Genetik Algoritma) programı oluşturulmuştur. Genetik algoritma çok parametrelili optimizasyon problemlerinin çözümünde kullanılan bir yöntem olduğu için kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayısının belirlenmesi problemlerine de uygun olmaktadır. Çalışmada genetik algoritma ile optimizasyon yapılırken rasgele seçilen kimyasal maddelerin molekül yapılarını oluşturan 9 parametre baz alınmıştır. Genetik algoritma

uygulaması için uygunluk fonksiyonu olarak bu parametrelere bağılı deriden geçiş katsayısının regresyon denklemi kullanılmıştır. MOLGA program sonuçlarına göre belirlenen katsayılar ve molekül yapıları literatürde mevcut kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayıları ile karşılaştırıldığında çok az bir hata payı ile doğrulandığı görülmektedir. Bununla birlikte MOLGA programında bulunan kimyasal maddelerin molekül yapılarının değiştirilip geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Bilim Kodu : 702.3.006
Anahtar Kelimeler : Deriden geçiş katsayıları, genetik algoritmalar
Sayfa Adedi : 112
Tez Yöneticisi : Yrd. Doç. Dr. Nursal ARICI

**IDENTIFICATION OF QUOTIENTS OF PENETRATION OF CHEMICALS
THROUGH SKIN AND MOLECULAR STRUCTURE BY USING GENETIC
ALGORITHMS
(PhD Thesis)**

Aysun COŞKUN

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
June 2006**

ABSTRACT

The scientists in the past when they were trying to solve the problem of relationship between parameters by using trial and errors method, due to increase of the number of parameters problem of deadlock or non-evaluation of the solution has occurred. They tried to find new techniques in order to solve the problems of parameters and positive results were taken from genetic algorithms of artificial intelligence. Genetic algorithm which has an optimization technique has been identified as a non-traditional type of research techniques. The implementation of genetic algorithm have been realized in the identification of quotients of penetration of chemicals through skin and Delphi 7.0 and MOLGA (MOLEcule and Genetic Algorithm) program was set up in this work. Genetic algorithm method was used in solving the problems of multi parameters optimization problems. 9 parameters were taken as the basis of the molecular structure of the chemicals, and random method has chosen in the optimization of the genetic algorithm. As the coherence function for the implementation of genetic algorithm regression equation of penetration through skin quotients

based on the parameters have been used. It was seen that, when the quotients identified according to the MOLGA program results and molecular structure were compared there was very little margin of error. At the same time, molecular structure of the chemicals within MOLGA program has to be changed and developed.

Science Code : 702.3.006
Key Words : Quotients of penetration, genetic algorithms,
Page Number : 112
Adviser : Assist. Prof. Nursal ARICI

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren sayın hocam Prof.Dr. İnan GÜLER'e, kıymetli katkı ve tecrübelerinden yararlandığım danışmanım sayın Yrd.Doç.Dr. Nursal ARICI'ya, yine tez çalışmam esnasında bilgilerinden faydalandığım sayın Doç.Dr. Ahmet COŞAR'a ve ayrıca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi sayın Doç.Dr. I.Tuncer DEĞİM'e, mesleki tecrübelerini bana aktaran, akademik disiplini öğreten ve manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan çok değerli babam Prof. Dr. İsmail COŞKUN'a ve annem Aynur COŞKUN'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ	1
2. KİMYASAL MADDELERİN DERİDEN (TRANSDERMAL YOLDAN) GEÇİŞ ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİNİN ÖNEMİ	5
2.1. Kimyasal Maddelerin Sınıflandırılması ve İnsan Sağlığına Etkileri.....	7
2.2. Deri Yapısı ve Fonksiyonları	11
2.2.1. Deri permeabilite (geçiş) bariyeri.....	13
2.2.2. Deriden (Transdermal) geçiş yolları	13
3. KİMYASAL MADDELERİN KARAKTERİSTİKLERİNİN DERİDEN GEÇİŞ ETKİLERİ	14
3.1. Kimyasal Özellikler	14
3.1.1. Çözünübilirlik ve bölünme	14
3.1.2. İyonlaşma.....	16

3.1.3. Kararlılık	16
3.2. Fiziksel Özellikler	17
3.3. Kimyasal Maddelerin Karakteristiklerinin Belirlenmesi.....	17
3.3.1. Literatür	17
3.3.2. Deneysel ölçümler ve hesaplamalar	18
3.4. Kimyasal Maddelerin Deriden Geçişinin Mekanik ve Amprik Modeli	19
4. OPTİMİZASYON PROBLEMLERİNİN ÇÖZÜM TEKNİKLERİ VE GENETİK ALGORİTMA	27
4.1. Genetik Algoritmalar	30
4.2. Basit Bir Genetik Algoritmanın Yapısı	32
4.2.1. Kromozomların temsili (Kodlama)	33
4.2.2. Başlangıç popülasyonunun oluşturulması	34
4.2.3. Uyum değeri.....	35
4.2.4. Seçim	36
4.2.5. Genetik operatörler	39
4.3. Genetik Algoritmanın İşleyişi (Şema Teoremi).....	45
4.4. Genetik Algoritma Uygulamaları	50
5. DERİDEN EN İYİ GEÇEN KİMYASAL MADDELERİN ÖZELLİKLERİNİN GENETİK ALGORİTMA İLE HESAPLANMASI	52
5.1. Formülasyon.....	52
5.1.1. Problemin genel tanımı	53
5.1.2. Yapılan kabuller	57
5.2. Genetik Algoritmanın Uygulanması	57

Sayfa

5.2.1. Dizilerin-kromozom oluşturulması (Bireylerin tanımlanması)	57
5.2.2. Uygunluk fonksiyonunun hesaplanması	61
5.2.3. Seçme operatörü	64
5.2.4. Çaprazlama	65
5.2.5. Mutasyon	67
5.2.6. Durdurma kriteri	68
6. “MOLGA” PROGRAM YAPISI	69
6.1. MOLGA ile Çözüm	74
6.2. MOLGA Programı ile (Durdurma Kriterinin) İterasyon Sayılarının Değerlendirilmesi	85
6.3. MOLGA Programının Grafik Özelliği	87
6.4. MOLGA Program Sonuçlarının ACD/LogP Programında Test Edilmesi	91
6.4.1. Literatür	91
6.4.2. ACD/LogP programı	92
6.4.3. MOLGA ve ACD/LogP Program Sonuçları	93
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	101
KAYNAKLAR	106
ÖZGEÇMİŞ	111

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. İnsan sağlığına zararlı bazı kimyasallar	9
Çizelge 2.2. İnsan sağlığına yararlı bazı kimyasallar(Deri yoluyla alınan) ...	11
Çizelge 3.1. Flynn'nın deriden geçiş katsayısının oktanol – su partisyonu katsayısı ve moleküler ağırlığı ilişkisi	22
Çizelge 4.1. Optimizasyon tekniklerine örnekler	28
Çizelge 5.1. Genetik algoritma için önerilen kontrol parametre değerleri	58
Çizelge 5.2. Veri olarak alınan molekül yapısını oluşturan parametrelerin gösterimi	59
Çizelge 5.3. Log _{k_p} 'nin bulunmasına yönelik stepwise çoklu regresyon analizi sonuçları	62
Çizelge 6.1. MOLGA programında seçilen örnek uygulama kriterleri	75
Çizelge 6.2. Her iki örnek için sonuç değerlendirilmesi	79
Çizelge 6.3. MOLGA programında seçilen örnek uygulama kriterleri	80
Çizelge 6.4. MOLGA programının sunduğu GA operatör alternatifleri	85
Çizelge 6.5. Uygulama için girilen deriden geçiş aralıkları	86
Çizelge 6.6. Uygulamada bulunan iterasyon sayıları	86
Çizelge 6.7. (a) Literatürde yer alan kimyasal maddeler ve Log _{k_p} (b) Literatürde yer alan kimyasal maddeler ve Log _{k_p}	92
Çizelge 6.8. MOLGA ve ACD/LogP program sonuçları	94
Çizelge 6.9. Gösterim için seçilen kimyasal maddeler	97
Çizelge 6.10. Isoamyl alcohol'ün MOLGA sonuçları	97
Çizelge 6.11. o-Toluidine'in MOLGA sonuçları	98
Çizelge 6.12. Control-om'un MOLGA sonuçları	99

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Derinin yapısı	12
Şekil 3.1. (a) Deriden geçiş sırasında kimyasal maddenin aktivite ve yoğunluk profili (b) Deriden geçiş sırasında kimyasal maddenin aktivite veya yoğunluk profili	15
Şekil 3.2. Propan kimyasal maddesinin açık ve kapalı formülleri	24
Şekil 4.1. Genetik algoritmanın akış şeması	33
Şekil 4.2. Rulet tekerleği ve bireylerin yüzde oranları	37
Şekil 4.3. Tek nokta çaprazlama	40
Şekil 4.4. İki nokta çaprazlama	41
Şekil 4.5. Üniform çaprazlama	42
Şekil 4.6. Mutasyon.....	44
Şekil 5.1. Molekül ağırlığı ile $\text{Log}K_p$ arasındaki ilişki	54
Şekil 5.2. Uygulama için seçilen kimyasal maddelerin molekül ağırlığı ile $\text{Log}K_p$ arasındaki ilişki	54
Şekil 5.3. Problem modeli girdi ve çıktıları	56
Şekil 5.4. Aldosterone molekül yapısı	59
Şekil 5.5. Parametrelerin kromozom üzerinde gösterimi.....	60
Şekil 5.6. İki kromozom arasında tek nokta çaprazlama	66
Şekil 5.7. İki kromozom arasında iki nokta çaprazlama	66
Şekil 5.8. İki kromozom arasında üniform çaprazlama.....	67
Şekil 5.9. Kromozomdaki genlere uygulanan mutasyon	68
Şekil 6.1. MOLGA programı çalıştırma menüsü görüntüsü.....	69

Şekil	Sayfa
Şekil 6.2. MOLGA programı değerleri belirle menüsü görüntüsü	70
Şekil 6.3. MOLGA programı veriler menüsü görüntüsü.....	71
Şekil 6.4. MOLGA programı ayarlar menüsü görüntüsü	72
Şekil 6.5. MOLGA programı fonksiyon menüsü görüntüsü	73
Şekil 6.6. MOLGA programı uygulama sonuçlarını kaydetme menüsü görüntüsü	73
Şekil 6.7. Programda negatif ve pozitif aralık girişi gösterimi	74
Şekil 6.8. I. tercih edilen aralık için sonuç ekran görüntüsü	76
Şekil 6.9. II. tercih edilen aralık için sonuç ekran görüntüsü	78
Şekil 6.10. Yeni örnek değer belirleme gösterimi	80
Şekil 6.11. Yeni örnek için I. tercih edilen GA operatörlerinin gösterimi	81
Şekil 6.12. Girilen aralık için sonuç ekran görüntüsü	82
Şekil 6.13. II. tercih edilen GA operatörlerinin gösterimi	83
Şekil 6.14. Girilen aralık için II.tercihe göre sonuç ekran görüntüsü.....	84
Şekil 6.15. Verilen aralıkta bulunan tüm parametre katsayıları ile deriden geçiş değerleri(Log _{k_p}) arasındaki ilişki	88
Şekil 6.16. Girilen aralık için bulunan maksimum deriden geçiş değerinin molekül yapısının Log _{k_p} ile ilişkisi.....	89
Şekil 6.17. Verilen aralıkta bulunan tüm kimyasal maddelerin molekül parametrelerinin uygunluk fonksiyonundaki(Log _{k_p}) değerlerini gösterir.....	90
Şekil 6.18. ACD/LogP programındaki kütüphanede yer alan bir kimyasal maddenin molekül yapısının görüntüsü.....	93
Şekil 6.19. Isoamyl alcohol'ün molekül yapısının ACD/LogP programında gösterimi	95

Şekil	Sayfa
Şekil 6.20. <i>o</i> -Toluidine'in molekül yapısının ACD/LogP programında gösterimi	96
Şekil 6.21. Control-om'un molekül yapısının ACD/LogP programında gösterimi.....	96
Şekil 6.22. MOLGA programında Log _{k_p} ve molekül yapısının gösterim (Isoamyl alcohol).....	98
Şekil 6.23. MOLGA programında Log _{k_p} ve molekül yapısının gösterimi (<i>o</i> -Toluidine).....	99
Şekil 6.24. MOLGA programında Log _{k_p} ve molekül yapısının gösterimi (Control-om).....	100

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
B_R	Döndürülebilir bağların sayısıdır
C_o	Donör konsantrasyonu
C_s	Yoğunluk
∂C	Difüze olan madde konsantrasyonu
ΣCa	HYBOT-PLUS hidrojen bağlı alıcı serbest enerji faktörü
D	Difüzyon katsayısı
f_i	i. bireyin uygunluk değeri
f	Ortalama uygunluk
H	Şema gösterimi
I_B	Balaban indeksi
J	Her birim alan için transfer oranı
K	Partisyon (bölünme) katsayısı
L	En kalın bariyeri
$I(H)$	Şema uzunluğu
$\text{Log}k_p$	Deriden geçiş katsayısı
$\text{Log}P_{\text{oct/w}}$	Octanol-su partisyon katsayısı
N	Populasyon büyüklüğü
$o(H)$	Şema derecesi
P_c	Çaprazlama olasılığı
P_i	i birey için seçilme olasılığı
P_m	Mutasyon olasılığı
$P(t)$	t.populasyon
$S_{ss}CH$	Tek bağlı CH için elektrotopolojik atom tipi indeks

Simgeler**Açıklama****SsOH**

OH için elektrotopolojik atom tipi indeks

 $\Sigma(Q +)/\alpha$

Her birim hacim için HYBOT-PLUS pozitif şarj

 ∂x

x boşluk koordinatı

Kısaltmalar**Açıklama****BGA**

Basit Genetik Algoritma

GA

Genetik Algoritmalar

MW

Molekül Ağırlığı

SHC

Moleküldeki hidrojen üzerindeki toplam yerel yük

SHaIC

Moleküldeki halojen üzerindeki toplam yerel yük

SOC

Moleküldeki oksijen üzerindeki toplam yerel yük

SNC

Moleküldeki azot üzerindeki toplam yerel yük

SNCC

Moleküldeki Nitrojen üzerindeki toplam negatif yük

1. GİRİŞ

Kullanıldıkları alanların farklılığına bağlı olarak kimyasal maddelerin etkinliği önemli hale gelmektedir. Bir kimyasal madde tarımsal kimya endüstrisi içerisinde kullanılıyorsa bu kimyasal maddenin etkinliğinin değerlendirilmesi hem tarım işçilerinin kullanım esnasındaki toksin etki riskinin en az olması hem de tarım ürününün faydasının maksimuma çıkarılması beklenilir. Yine eğer bir kimyasal madde kozmetik üründe kullanılıyorsa bu ürünün kullanıcıya maksimum faydayı getirmesi beklenir. Bunun gibi örnekleri çoğaltmak mümkündür. Bütün bu beklenen fayda ve istenmeyen risk değerlendirildiğinde kimyasal maddelerin veya ürün haline dönüştürülen kimyasal maddelerin özelliklerinden biri olan deriden geçiş katsayılarının bilinmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Eczacılık ve kimya biliminde kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayıları çeşitli şekillerde hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalarda deriden geçiş katsayısı ($\text{Log}k_p$) ile octanol-su partiyon katsayısı ($\text{Log}P_{\text{oct/w}}$) ve molekül ağırlığı (MW) arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca bu çalışmalara ek olarak derinin yapısından kaynaklanan özelliklere göre de geçişi kolaylaştırıcı veya zorlaştırıcı yöntemler bulunmaya çalışılmıştır.

Kimyasal maddelerden meydana gelen ürünün deriden geçişini arttırma veya azaltma teknolojisi yeni ve yükselen bir alan olmaktadır. Ancak her uygulamanın optimizasyonu için deri yapısının anlaşılması, deri bariyerini geçebilecek kimyasal madde molekül yapısını meydana getirebilmek, geçişi başaran ürünün deri içerisindeki yayılımı sağlayabilmek için önemli bir çaba gerekmektedir. Son yıllarda, kimyasal maddelerin deriden geçişi arttırıcı fiziksel, kimyasal ve biyolojik yollar araştırılmaktadır. Ancak ticari başarı için bu tekniklerin daha olgunlaşmaya ihtiyacı vardır [1-2].

Bu çalışmada, yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak bir kimyasal maddeyi oluşturan molekül parametreleri kullanılarak, istenen deriden geçiş

katsayısını veren kimyasal maddenin bulunması amaçlanmıştır. Bu amaç gerçekleştirilirken yapay zeka optimizasyon tekniklerinden genetik algoritma kullanılmıştır.

Genetik algoritma, 1975 yılında John Holland tarafından geliştirilen, doğal olayları modelleyen, kendi algoritması içerisinde optimum sonuca ulaşmaya çalışan stokastik ve iteratif bir süreçtir. Genetik algoritmalar (GA) global optimum çözümü bulmayı garanti etmezler ancak kabul edilebilir hızda, kabul edilebilir ölçüde iyi çözümler bulunmasında genel olarak başarılıdırlar. Karmaşık problemlerin çözümünde klasik optimizasyon teknikleri kullanılmaya çalışılsa da, hem sonucun doğruluğu hem de zaman açısından GA'lara göre daha iyi çözümlenmesi olasıdır. Ancak GA'nın esas alanı bu tekniklerin uygulanamadığı alanlardır. Bazı problemler göstermiştir ki, GA'larla bu tekniklerin birlikte uygulanmasıyla uygun çözümler bulunabilmektedir. Bu yüzden de karmaşık problemlerle karşılaşılan eczacılık alanında GA kullanımı mümkün olabilmektedir.

Eczacılık alanında GA uygulaması yapı-faaliyet ilişkisi analizi ve molekül formülizasyon tasarımı kapsamaktadır. Yapılan bu çalışmalarda GA'nın kullanılmasına karşın kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayılarının bulunmasında ve bulunan deriden geçiş katsayılarının ait olduğu kimyasal maddelerin molekül yapısının tahmin edilmesine yönelik bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Son yıllarda GA'lar bilgisayar destekli molekül dizaynında, molekülün tanınmasında, ilaç dizaynında, protein yapısının tahmininde ve kimyada kullanılmıştır. Eczacılık ve kimya alanında yapılan genetik algoritma uygulamalarına, Ilgen ve arkadaşları tarafından [3], "Tam Kombinatoryal Kütüphanede Simüle Molekül Evrimi", Hou ve Xu tarafından [4], "Yapı Temelli İlaç Dizaynı İçin Yeni Bir Molekül Simülasyon Yazılım Paketi: Pekin Üniversitesi İlaç Dizayn Sistemi", Kian-Goh ve Foster tarafından [5], "Genetik Algoritma Kullanımıyla İlaç Dizaynı İçin Molekül Geliştirilmesi", Keser ve

Stupp tarafından [6], “Hesaplanabilen Materyal Bilimi ve Mühendisliği İçerisinde Genetik Algoritmalar: Kendiliğinden Birleşen Materyallerin Dizaynı ve Simülasyonu” ve Jones tarafından [7] “Genetik ve Evrimsel Algoritmalar” örnek gösterilebilir.

Illgen ve arkadaşları (2000) yaptıkları çalışmada, senteze gerek duymadan büyük sanal molekül kütüphanelerinden yüksek biyolojik aktiviteye sahip moleküllerin bulunması ve sanal kütüphaneye dahil tüm molekül yapılarının biyolojik faaliyetlerinin belirlemesine yönelik bu iki probleme GA uygulayarak çözmeyi amaçlanmışlardır.

Hou ve Xu (2001) ise, GA tekniğini kullanarak kişisel bilgisayarlarda işleyen kapsamlı bir molekül simülasyon program paketi oluşturmuşlardır. İki ve üç boyutlu nicel yapı -faaliyet ilişkileri, molekül docking ve veri tabanı kullanarak GA uygulamalı bilgisayar destekli ilaç dizaynı geliştirmişlerdir.

Yine Kian-Goh ve Foster GA’yı iki uygulamada kullanmışlardır. İlki, GA ile kendiliğinden birleşen materyaller için molekül dizaynı yapabilmek, diğeri ise mevcut materyaller içinde en uygun molekülün GA uygulanarak bulunması çalışmasıdır.

Jones (1998) ise, DNA ve RNA yapı tahmini, protein yapı tahmini , protein kısalması çalışmalarına GA uygulamıştır.

Bu tez çalışmasında, ilk olarak eczacılık ve kimya sektöründe kullanılan kimyasal maddelerin deriden geçiş özelliklerinin belirlenmesinin öneminden bahsedilerek, kimyasal maddelerin sınıflandırılması, insan sağlığına etkilerine ve derinin yapısına değinilmiştir. Kimyasal maddelerin karakteristiklerinin deriden geçişe etkileri 3. bölümde verilmiştir. Özellikle, kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayısının bilinmesinin öneminden ve hesaplama yöntemlerinden bahsedilmiştir. Problem çözümüne yönelik optimizasyon teknikleri ve yapay zeka optimizasyon algoritmalarında genetik algoritma 4.

bölümde sunulmuştur. Bu bölümde uygulama tekniği olarak seçilen genetik algoritmanın genel bir tanıtımı yapılmış ve işleyişi ile ilgili bilgiler verilmiştir. Genetik algoritma temel teoremine, bir optimizasyon tekniği olarak kullanım nedenlerine ve uygulama alanlarına değinilmiştir. Literatürde, bir kimyasal maddenin deriden geçiş katsayısının belirlenmesi için bir çok yöntem vardır ve yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Genetik algoritma bu tür çok parametrelili optimizasyon problemlerinin çözümünde kullanıldığı için, kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayısının bulunması problemlerine uygun olmaktadır. Uygulamada parametrelerin seçimi kimyasal maddelerin molekül yapısını belirleyen 9 parametre ile sınırlandırılmıştır. Bu tez çalışmasından farklı olarak yine kimyasal maddelerin molekül yapılarındaki başka parametreler seçilerek yeni bir çalışmanın yapılması da mümkündür.

Deriden geçiş katsayısının hesaplanmasında veri olarak ele alınan rasgele seçilen 100 kimyasal madde ve bu kimyasal maddelerin molekül yapısını meydana getiren dokuz parametre baz alınmıştır. Bunlar, oksijen sayısı, hidrojen sayısı, karbon sayısı, kükürt sayısı, azot sayısı, halojen atom sayısı, aromatik halka sayısı, aromatik olmayan halka sayısı olarak tercih edilmiştir. Bu parametrelere bağlı olarak deriden geçiş katsayısının regresyon denklemi SPSS 11.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiş ve regresyon denklemi bulunmuştur. Ayrıca rasgele seçilen her bir kimyasal maddenin molekül ağırlığı(MW) bulunarak, deriden geçiş katsayısı ve molekül ağırlığı arasındaki ilişki değerlendirilerek , molekül ağırlığı kontrol parametresi olarak kullanılmıştır. Program çalışması Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan programa, amacına uygun olarak MOLGA adı verilmiştir (**M**olekül ve **G**enetik **A**lgoritma). Bu program kullanıcının tercihlerine göre esnek bırakılmıştır. Böylece GA operatörleri ile tercih edilen deriden geçiş aralıkları kullanıcı tarafından değiştirilebilecektir.

2. KİMYASAL MADDELERİN DERİDEN (TRANSDERMAL YOLDAN) GEÇİŞ ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİNİN ÖNEMİ

Farmasötik, kozmetik ve tarımsal kimya endüstrilerinde moleküllerin deriden geçiş katsayılarının hesaplayabilme ihtiyacı genelde hissedilmektedir. Bu, hem klinik etkinliğin değerlendirmesi hem de toksikolojik risk açısından önem taşır. Lokal davranış göstermek ya da deriye uygulanmak üzere spesifik ilaçlar tasarlandığında, farklı kimyasal yapıların deriden geçişlerinin ne ölçüde ve nasıl olacağının bilinmesi yararlı olur. Örnek olarak UV filtresi gibi kozmetik ürünlerin tasarlanmasında ürünün faydasının maksimuma çıkarabilmek için deriden geçiş özelliğinin bilinmesi yararlı olur. Aynı şekilde yeni pestisidlerin tasarlanmasında da aktif olan ama deri tarafından iyice emilmeyen moleküllere ihtiyaç vardır [8].

Deri vücut sıvılarını sistemimiz içinde ve zararlı maddeleri de sistem dışında tutarak dış çevreye karşı bir duvar oluşturur. Bu yüzden eczacılık, kozmetik ve tarımsal kimya alanlarında kimyasal maddelerin deriden geçiş oranlarının tahmin edilmesi önemli bir tartışma konusudur.

Deri yolu ile bir etkin maddenin uygulamasının bazı avantajları vardır. Bu sebepten dolayı etkin maddelerin deri yoluyla uygulanmasına ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Bilinen alışılmış etkin maddelerin dışında bazı kimyasal maddelerin deriden geçiş uygulamalarına rastlanmaktadır. Bunlar nicotin, trinitrat, testosteron, östradiol örnek gösterilebilir [1-2].

Klasik ilaç uygulamalarından farklı olarak deri yoluyla etkin madde uygulamalarının avantajları Guy ve Hadgraft (1985) tarafından aşağıdaki biçimde açıklanmıştır [9]:

- Oral uygulamadan sonra karaciğerden ilk geçiş etkisi görülürken; etkin madde deri yolu ile (transdermal) verilirse görülmez.

- İlacın sürekli ve kontrollü plazma düzeyi sağlanabildiği için yan etki görülme olasılığı ve hasta uyumsuzluğunu azaltmak mümkündür.
- Tedavi, herhangi bir istenmeyen etki görüldüğünde dozaj formunun deriden basitçe uzaklaştırılması ile sonlandırılabilir.

Kimyasal maddelerin deri yolu ile uygulanmasının avantajları birçok çalışmayı beraberinde getirmiştir. Özellikle derinin düşük geçişe sahip olma özelliği, uygulanan kimyasal maddenin alerjik reaksiyonu olup olmaması, ilacın moleküler yapısının deriden geçiş oranına etkisinin belirlenmesi bu araştırmaların temelini oluşturmaktadır.

Kimyasal maddelerin deriden geçişini değerlendirirken bazı durumlarda geçişin fazla olması istenmez. Son yüzyılda endüstriyel, zirai ve evde kullanılan kimyasal maddelerin kullanımı kişileri, çevreyi ve ekosistemleri ciddi şekilde tehdit etmektedir. İnsanların da bu tehlikeye oldukça sık maruz kalması dikkati çekmiştir ve deri yolu ile bulaşma riskleri araştırılmıştır. Potansiyel olarak bazı aktivitelerde tüm vücut yüzeyi kimyasallara maruz kalabilir (banyo, yüzme) ya da vücut kısmen maruz kalabilir (ev temizliği, endüstriyel veya zirai işlemler, gemicilik vs). Derinin toplam alanı yaklaşık 1.8-2m²'dir ve ağırlığı 9kg olup vücudun en büyük organıdır. Deri toksik maddelere çok duyarlıdır. Bu yüzden deriden ilaç geçişini tespit edebilmek önemlidir. Deri yolu ile alınan ilaç uygulamalarında ve çevre kirliliğine yol açan maddeler ile toksik ve alerjik kimyasal maddelerin deriden geçiş mekanizmasının anlaşılması gerekmektedir [10].

Kimyasal maddelerin kullanıcıya ulaşması değişik yollardan olabilmektedir. Her bir kimyasal maddenin hangi yolla ürün olarak kullanıcıya ulaştığının bilinmesi kullanıcılar açısından kimyasal maddelerle temasının ne oranda olacağının tahmini açısından önemli olmaktadır. Başlıca ürün konumunda kullanıcıya ulaşan kimyasal maddeler ;

- İnsan sağlığı ve veteriner amaçlı kullanılan tıbbi müstahzarlar,
- Kozmetikler,
- Atık madde ve karışımları ile tehlikeli eşya atıkları,
- Gıdalar,
- Hayvan yemleri,
- Pestisitler,
- Radyoaktif maddeler ve radyoaktif madde içeren müstahzarlar ile eşya,
- Patlayıcılık ve piroteknik etki elde etmek amacı ile piyasaya arz edilen patlayıcılar ile harp levazımatı ve infilak malzemeleri [11].

Genel olarak insan sağlığını tehlikeye atacak kimyasal maddelerin etkilerinin sınıflandırılmasında ürünün kullanımı açısından önceliği, deri ile temas halinde alınacak toksik maddelerin etkileri oluşturmaktadır. Bu etkiler , alerjik, kanserojen, tahriş şeklinde tanımlanabilmektedir. Bu sebeptendir ki, herhangi bir kimyasalın veya kimyasalların ürün olarak kullanıldığında deriden geçiş özelliğine göre sayılan bu etkilerin minimize edilmesi amaçlanmaktadır.

Son yıllarda özellikle tekstil alanında kullanılan kumaş boyalarının ihtivası açısından kimyasal maddelerin deri ile teması halinde insan sağlığına olan zararları tartışılmaktadır. Gerek Avrupa Birliđi üye ülkelerinde gerekse Türkiye’de tekstil için kullanılan kimyasal maddelerde bazı sınırlamalar getirilmiştir.

2.1. Kimyasal Maddelerin Sınıflandırılması ve İnsan Sağlığına Etkileri

Özellikle deri yoluyla alınan kimyasal maddelerin insan sağlığına etkilerinin olması kaçınılmazdır. Bazı kimyasal maddelerin ilaç sektöründe kullanılmasıyla deriden geçişi fazla olması istenebilir. Ancak günlük hayatta deri yoluyla alınan kimyasal maddelerde bulunmaktadır. O yüzden ki deri

yoluyla alınan maddelerin bilinmesi önemli olmaktadır. Bu bölümde, söz konusu maddeler ve sınıflandırılması açıklanmaktadır.

İnsan sağlığına zararlı kimyasal maddelerin sınıflandırılması şu şekilde yapılmaktadır [12].

- Zehirli Kimyasallar

İnsan yapımı kimyasalların giderek artan bazı kanser türleri, doğuştan gelen sakatlıklar ve çocukların bağışıklık sistemindeki sorunlar gibi bir takım rahatsızlıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda hormonlarla ilgili kanser türleri hızla ve önemli ölçüde artış göstermiştir. WWF (Dünya Doğayı Koruma Vakfı), öncelikli tehlike oluşturduğu düşünülen kimyasalları üç gruba ayırır:

1. Hormon sistemine zarar veren kimyasallar: Normal biyolojik süreci etkileyerek nörolojik rahatsızlıklara, davranış ve gelişim üzerinde olumsuz sonuçlara, üreme ile ilgili bozukluklara yol açarlar.
2. Kalıcı kimyasallar: Parçalanmadıkları için çok uzun süreler boyunca doğada kalarak kirliliğe sebep olurlar.
3. Vücutta biriken kimyasallar: Nesilden nesile geçerek hem insan hem de hayvanlarda önemli hasarlara yol açar.

Herhangi bir korunma olmadan toksik kimyasallara maruz kalınmışsa, kişide çeşitli şekillerde rahatsızlık belirtileri meydana gelir. Endüstride, hem çalışanlarda hem de bu endüstriyel ürünleri kullananlarda cilde zarar verecek, iltihaba neden olacak birçok kimyasallar kullanılır.

Belirtiler aşağıdakileri içerebilir [13];

- Değişik kanser çeşitleri; Akciğer, beyin, böbrek, kan(lösemi)lenfoma, deri kanserleri

- Değişik derecelerde öğrenme bozuklukları
- Teratojenik etkiler : Annenin gebelik öncesi veya sırasında maruz kaldığı etkilere bağlı olarak fetüste gelişen anomaliler
- Respiratuar(Solunumla ilgili) etkiler; Solunum güçlüğü, allerjiler, benzeri durumlar
- Gastrointestinal etkiler: Mide-Barsak ile ilgili durumlar
- Kardiovasküler etkiler: Kalp ve damarlarla ilgili problemler
- Hepatik etkiler: Karaciğerle ilgili çeşitli sıkıntılar
- Renal etkiler: Çeşitli böbrek rahatsızlıkları
- Nörolojik etkiler: Refleks bozuklukları ve baş ağrısını da içeren çeşitli sinir sistemi bozuklukları

Bazı kuvvetli asit ve alkaliler ile chromium(krom) tuzları, arsenik ve civa içeren kimyasal maddeler deriyi tahrip ederler. Eğer deri dokusunun alt katmanları zarar görmemişse, birkaç saatte deride su kabarcıkları(bül) oluşur. Fakat daha şiddetli hasarlarda, deri kaybı ve aşağı deri dokusuna yayılma görülür [14].

Çizelge 2.1. İnsan sağlığına zararlı bazı kimyasallar

Ağır metaller	Hidrojen peroksit	Alkali tuzları (NaOH, KOH)	Karbondisülfür	Eterler	Metil alkol	Fosfor
Aromatik nitro bileşikler	Hidrojen sülfid	Amonyak	Karbon tetraklorür	Fenoller	Nitrat ve nitritler	Perkloratlar
Aldehitler	Hidrojen syanid	Benzen	Klorlu hidrokarbonlar	Florlu hidrokarbonlar	Nitrik asit	Halojenler
Alkali metaller	İnorganik amidler	Civa	Ksilen	Formaldehit	Okzalik asit	Toluen

Bu kimyasalların bazıları cildi tahriş ederek, deride hastalıklara neden olurlar. Bazıları ise cildin ışığa ve metallere karşı aşırı duyarlı olmasına sebep olurlar. Diğer bir kategoridekiler ise, deri kanseri yaparlar.

İnsanların Toksinlere Maruz Kalma Yolları ise aşağıdaki şekillerde olabilmektedir [15].

- a) Solunum yoluyla
- b) Deri Absorpsiyonu
- c) Sindirim yoluyla

Bütün bu zararlı kimyasalların yanında vücudu toksik etkilerden arındıran yararlı kimyasallar da mevcuttur. Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir (Vitamin A,C,E ve Selenyum). Antioksidanlar serbest radikal molekülleri ile bağ yaparak bunları kararlı hale getirirler ve hücre yapılarına hasar vermelerini önlerler. Antioksidanlar yaşlanmanın olumsuz etkilerini geciktirici vitamin, mineral ve enzimler olarak da bilinir. Vücutta serbest radikallere karşı oluşan, doğal antioksidan savunma sistemleri arasında süperoksit dismutaz (sod), katalaz, hidroksi radikaller, hidrojen peroksit glutatyon peroksidaz, bazı lipid peroksitler, hipoklorit radikaller, nitrik oksit vardır. Ayrıca E vitamini (alfa tokoferol), C vitamini, beta-karoten, flavanoidler, koenzim q ve A vitamini savunmada yardımcı olmaktadır. Demir taşıyıcı protein olan transferrin, laktoferrin plazma ve diğer vücut sıvılarında demiri bağlayarak oksidatif hasarı önlemekte antioksidan gibi davranmaktadır. Bir hormon olan melatoninin de antioksidan özellikleri vardır [16].

Deri yoluyla alınan yararlı kimyasallar şu şekilde sınıflandırılabilir:

Çizelge 2.2 İnsan sağlığına yararlı bazı kimyasallar(Deri yoluyla alınan)

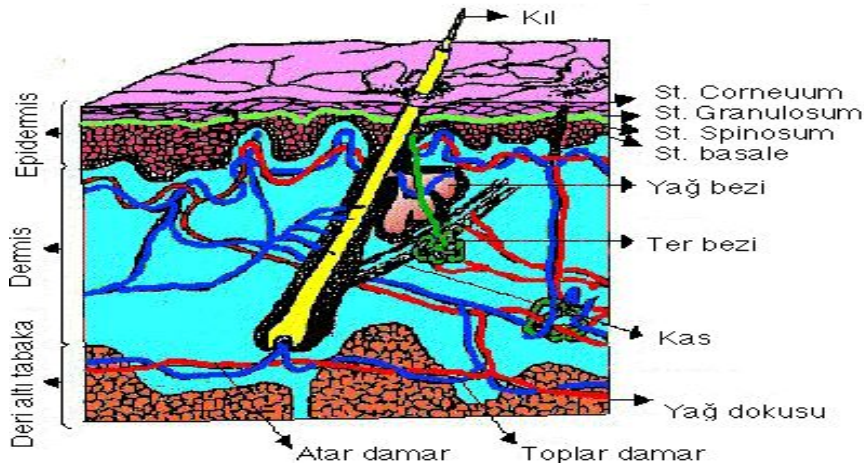
Dimetikon	Seramid
Gliserin	Retinoid
Trietenolamin	Elastin
Askorbik Asit	Aha(Meyve Asitleri)
Koenzim Q10-R	Phenoxyethanol
Phenyl Trimethicone	Carboxyvinylpolymer
Linoleik Asit	Kolajen

2.2. Deri Yapısı ve Fonksiyonları

Deri, vücut sıvılarını sistemimizin içinde, zararlı maddeleri de dışında tutarak, çevreye karşı bir duvar oluşturur. Diğer taraftan deri, lokal ve sistemik kemoterapi ilaçlarının yönetim yeridir. Bu yüzden eczacılık, kozmetik ve tarımsal kimya alanlarında maddelerin cilde nüfuz oranlarının tahmin edilmesi önemli bir tartışma konusudur.

Deri vücudu dış çevreden koruyucu bir kılıf oluşturur ve de altındaki dokulardan su kaybını önler. Deri vücut hareketi sonucunda kalıcı kıvrımlar oluşturmayacak kadar esnek ve uyarıları algılayabilecek kadar incedir. Derinin aynı zamanda sentez, metabolizma ve vücut ısı kontrolünü sağlayan ter salgısının üretimi ile terleme yoluyla artık ürünlerin atılımı gibi ek fonksiyonları da vardır. Derinin vücudu antijenik uyarılardan koruduğu belirtilmiştir [17].

Deri üç tabakadan meydana gelir: alt doku, dermis ve epidermis [18].



Şekil 2.1. Derinin yapısı

- Deri altı tabaka: Bu doku dermisin hemen altındadır. Adipöz doku ve büyük miktarlarda yağ üreten ve depolayan hücrelerden oluşur. Fiziksel destek verir ve de kollajenler yoluyla esnekliği sağlar. Isı izolasyonunu temin eder ve enerji depolama gibi fonksiyonlar gösterir. Ana kan damarları bu tabakadadır.
- Dermis: Nisbeten daha az hücre içeren içermektedir. Kalınlığı bir milimetre ile dört milimetre arasında değişir. Ana bileşeni lif demetleri halinde bulunan kollajendir. Bunlar kan damarlarını, sinirleri, uzantıları ve derideki diğer yapıları destekler. Lenfatik kanalları içerir. Dermiste üç tip bez vardır. Saç follikülleri ve yağ bezleri, ekrin bezler ki bunlar terlemeden sorumludur ve apokrin bezler vardır. Saç follikülleri ve ekrin bezlerin vücuttaki boyutları ve dağılımı vücut bölgesine göre değişiklik gösterir [19].
- Epidermis: En dış tabakadır. Kan damarı ve lenfatik sistemleri içermez. Ağrının algılanması için sinir uçlarını içerir. Kalınlığı bulunduğu bölgeye göre 150-180 μm arasında değişir. Morfolojik görüntü ve hücre fonksiyonlarına göre 5 ayrı tabaka içerir. Bu hücre tabakaları basal tabakadan deri yüzeyine doğru oluşan tabakaları temsil eder [20].

2.2.1. Deri permeabilite (geçiş) bariyeri

Deri permeabilite bariyeri, kimyasal maddelerin deriden geçişi için ana bariyer olmaktadır. Deriye kimyasal maddelerin formülasyonu uygulandığında, aktif ilacın ana bariyerden dokuya geçmesi istenir. Yapılan araştırmalarda kimyasal maddelerin düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı organik, polar olmayan maddelerin çoğunlukla kolay geçebilecekleri saptanmıştır [21].

2.2.2. Deriden (Transdermal) geçiş yolları

Öncelikle deriye etkin maddenin uygulanması söz konusudur. Deriden geçişte formülasyon ve varsa kullanılan diğer yardımcı madde ve aletler önemlidir. İlaç ve deri arasındaki partision önemli bir aşamadır. İlaç deriden pasif diffüzyonla geçer ve epidermisten ve üst dermisten dağılır. Sonuçta, deri altı damarlardan emilmesini takiben sistemik dolaşım başlar [21].

3. KİMYASAL MADDELERİN KARAKTERİSTİKLERİNİN DERİDEN GEÇİŞE ETKİLERİ

Özellikle ilaç sektöründe veya diğer sektörlerde deri ile temas eden kimyasal maddelerin yapısal özelliklerinin bilinmesine ihtiyaç vardır. Her kimyasal maddenin kendine özgü bir takım karakteristik özellikleri bulunmaktadır. Kimyasal maddelerde belirlenen bu özellikler deriden geçişte etkili olmaktadır.

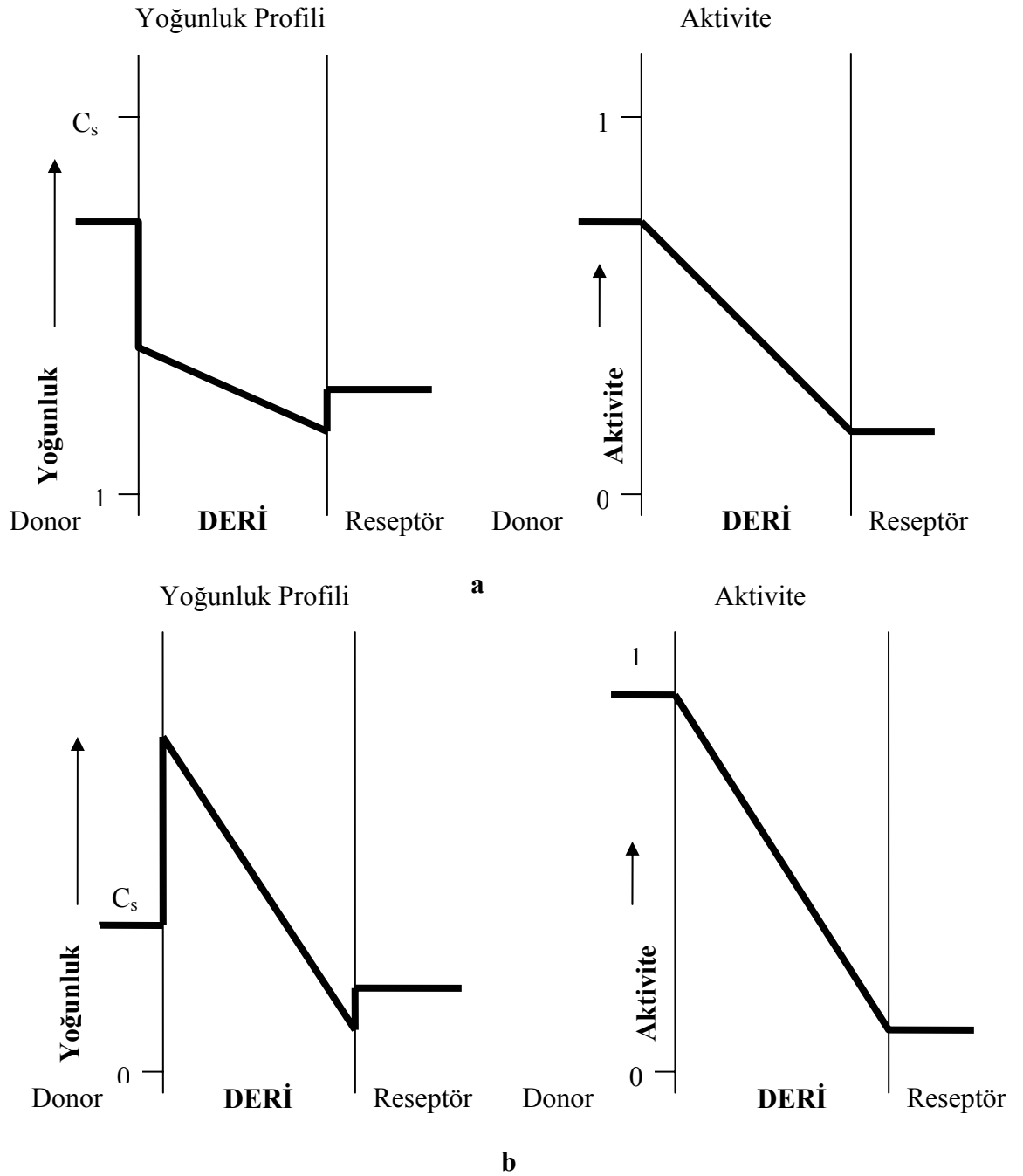
3.1. Kimyasal Özellikler

Çözünürlük, lipofilisite, iyonlaşma ve stabilite de dahil olmak üzere çeşitli kimyasal özellikler deriye giren maddelerin taşınmasını etkilemekte önemlidir. Deriye geçen kimyasal maddenin kimyasal özellikleri, yoğunluk farkını büyük oranda etkiler fakat yayılma gücü (difüzivite) üzerinde az etkisi vardır. Çoğu durumda yayılma gücü, içe işleyen maddenin (penetrantın) fiziksel özellikleriyle yakından ilgilidir [21].

3.1.1. Çözünebilirlik ve bölünme

Deride ve çevresinde mevcut çeşitli aşamalarla kimyasal maddenin çözünebilirliği, nüfuz etme oranının belirlenmesinde büyük rol oynar. Deriden geçiş katsayısını kontrol eden kimyasal maddenin yoğunluğu iken; bu yoğunluk kimyasalın deri yüzeyindeki yoğunluk ve çözünürlüğüne bağlıdır. Deriden geçişin anlaşılmasında kritik bir nokta kimyasal maddenin yoğunluğunun geçiş katsayısını belirlememesidir. Tersine kimyasal maddenin termodinamik aktivitesi ya da kimyasal potansiyeli geçiş katsayısını belirler. Bu belki kimyasal maddenin sabit durumda yoğunluk ve termodinamik aktivitelerini gösteren deri kesitine bakarak en iyi şekilde açıklanabilir. Şekil 3.1a ve 3.1b'den anlaşılacağı gibi kimyasal maddenin yoğunluğu yüksek olmakla birlikte aktivitesi azdır. Şekil 3.1b'de kimyasal madde orta düzeyde çözünen atık kimyasal maddeler mevcuttur. Bu durumda yoğunluk Şekil

3.1a'dakinden daha az fakat yoğunluk daha yüksektir. Bu da Şekil 3.1a'dakinden daha yüksek geçiş olduğu sonucunu verir. Bütün her şey sabit iken kimyasal madde saf ya da doymuş olduğunda en hızlı geçiş oranı görülecektir [21].



Şekil 3.1. (a) Deriden geçiş sırasında kimyasal maddenin aktivite ve yoğunluk profili (b) Deriden geçiş sırasında kimyasal maddenin aktivite ve yoğunluk profili

Çeşitli alkan, alkol, eter, yağ ve diğer çözücülerle yapılan başka çalışmalarla deri yolu ile geçip birbirleri ile karşılaştırma yapılmıştır. Kimyasal maddelerin ayrılma(bölünme) katsayısı tek başına genellikle çözünürlüğün iyi bir göstergesi değildir; çünkü salt çözünebilirliği tahmin etmez. Ancak, çözünebilirlik ölçüleriyle birleştirilen bölünme katsayısı, çözünürlüğün iyi bir göstergesi olabilir. Yine de deriden geçişlerde önemli bir rol oynayan yayılma gücünü (difüziviteyi) tahmin edemez.

3.1.2. İyonlaşma

Kimyasal maddeler iyonlaşabilme yeteneğine sahip ise, PH'a bağlı miktarlarda hem yüklenmiş hem de yüklenmemiş türleri mevcuttur. Genellikle iyonlaşmış türlerin geçişi, baz ya da iyonlaşmamış türlerin geçişinden daha yavaş olur. Fakat genelde kimyasal maddelerin iyonize olmayacağı şekilde PH korunarak daha yüksek akışlar elde edilecektir. Fizyolojik olmayan PH'lar çözünürlüğü, bölünmeyi ya da bağlanmayı etkileyen deri özelliklerini de değiştirebilir ve bu da deriden geçiş ile sonuçlanır [21].

3.1.3. Kararlılık

Herhangi bir kimyasal maddenin absorpsiyonu ya da geçişi için gerekli itici güç, deri içinde ki o kimyasalın yoğunluk gradyanı ile orantılıdır. Buradan anlaşılacağı gibi, kimyasal maddenin değerinin düşürülmesi ya da bir başka türe dönüştürülmesi derideki kimyasal maddenin türünün yoğunluğunu düşürür ve dolayısıyla geçişini de düşürür. Hatta oluşturulan ürünün/ürünlerin derideki yoğunluğu artar ve o ürün deride daha hızlı taşınır. Bu yalnızca deri yüzeyinde meydana gelen değer düşmesi için değil, aynı zamanda deri içindeki düşmeler için de söz konusudur. Günümüzde derinin, içine giren kimyasalları aktif olarak metabolize eden canlı bir organ olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu, deri ya da deri modelleri için laboratuvar ortamında yapılan deneyler için genellikle bir problem değildir. Fakat doğal ortam

incelemelerinde sezinlenmelidir. Deri örneklerinin canlılığı korunursa metabolizmanın etkileri laboratuvar ortamında incelenebilir [21].

3.2. Fiziksel Özellikler

Deri absorpsiyonu ya da taşımasını etkileyen başlıca fiziksel özellikler molekül ağırlığı ve molekül büyüklüğüdür. Bu faktörler, taşıma oranının bağımlı olduğu yayılma gücünü (difüziviteyi) doğrudan etkiler. Geçiş gücü, kinetik bir terim olup molekülün bir ortam içinde (bu durumda deride) hareket edebilme kolaylığının kabaca ölçüsüdür. Molekül ne kadar büyükse hareketi o kadar zor, geçiş gücü de o kadar düşük olur.

Homojen ortamlarda küçük moleküller için yayılma gücü, çok güvenilmese de moleküler hacminin (ya da moleküler ağırlığın) küp kökünün tersi ile orantılıdır. Homojen olmayan ortamlarda daha büyük moleküller için geçiş gücünün molekül ağırlığına bağlı olması saptanmıştır [21].

3.3. Kimyasal Maddelerin Karakteristiklerinin Belirlenmesi

Deriden geçişi etkileyen kimyasal maddelerin özellikleri, molekül yapı, moleküler ağırlık, $\text{Log}k_p$ (deriden geçiş katsayısı), uçuculuk, çözünürlük, bölünme katsayıları ve yayılma gücü olarak sayılabilir. Bu özellikler temel olarak üç yöntemle belirlenebilir: literatür araştırması, teorik hesaplamalar ve deneysel ölçümler. Aşağıda bunlar kısaca tartışılacaktır.

3.3.1. Literatür

Kimyasal maddelerin kimyasal yapısının, moleküler ağırlıklarının ve $\text{Log}k_p$ 'sinin zaten mevcut olduğu ve bu yüzden bu özelliklerin belirlenmesinin tartışılmayacağı farzedilir. Uçuculuk genelde literatürde olmayan bir özelliktir ve deneysel sonuçlardan belirlenir. Literatürde uçuculuğun mevcut olduğu

organik solventler istisna kategorisindedir. Aynı biçimde, yayılma güçleri de literatürde nadiren anlatılır; yayılma deneysel olarak belirlenir.

Literatür araştırmasının sunabileceği, çözünürlük ve bölünme katsayıları alanındadır. Çözünürlükle ilgili bölümde tartışıldığı gibi, kimyasal maddelerin deri yüzeyindeki çözünürlüğüne dair yoğunluğu, deriden geçişinin anlaşılmasında kritik bir parametredir.

Deriden geçiş ile ilgili literatürün çoğu çözünürlükten ziyade bölünme katsayılarından bahsetmektedir. Önce de anlatıldığı gibi, çözünürlük ve geçiş gücü ile birleştirildiğinde bölünme katsayıları deriden geçişin önemli göstergelerinden olabilirler. Hemen hemen bütün bölünme katsayıları su ile oktanol, madeni yağ ya da hexane gibi organik solvent arasında ölçülür [21].

3.3.2. Deneysel ölçümler ve hesaplamalar

Kimyasal maddelerin deriden geçişi ve emilimi için önemli ve kolayca ölçülebilen ya da hesaplanabilen başlıca faktörler uçuculuk, çözünürlük, bölünme katsayıları ve yayılma gücüdür.

Uçuculuk, bir bileşiğin buharlaşma ölçüsüdür ve büyük oranda ısıya bağlıdır. Uçuculuk ölçümlerinde ısıya dikkat edilmeli ve kontrol edilmeli. Uçuculuk yüzey alanıyla da doğrudan orantılıdır; buna göre ayarlanmalıdır. Son olarak herhangi bir maddenin uçuculuğu, kendisiyle karışmış diğer unsurlara bağlıdır. Uçuculuk en kolay bir nümuneden ağırlık kaybını gözleyerek ölçülür. Nümunenin bilinen yüzey alanı , zaman fonksiyonu olarak alınır. Örneğin $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{sec.}$ 'de ağırlık kaybının oranı önemli olup olmadığının tespiti için beklenen veya ölçülen transdermal akış ile karşılaştırılır. Bir başka alternatifle uçuculuk ölçümü, bir yüzeyden çıkan buharı toplayıp gaz ya da sıvı kromatografisiyle analiz etmektir [21].

3.4. Kimyasal Maddelerin Deriden Geçişinin Mekanik ve Ampirik Modeli

Deri vücut sıvılarını sistemimiz içinde ve zararlı maddeleri de sistem dışında tutarak dış çevreye karşı bir duvar oluşturur; öte yandan deri lokal ve sistemik kemoterapi ilaçlarının yönetim yeridir. Mekanik yaklaşımlar yapı – geçirgenlik ilişkisi, her bariyer basamağının katkısı, geçiş artırıcıların mekanizması hakkında bilgiler verebilir. Ampirik model ise mekanik modellerin belirsizliğinden kaynaklanan hatalarının üstesinden gelebilir ve bu yüzden uygulama açısından bize daha iyi tahminler verebilir [22].

Bir maddenin deri gibi biyolojik zarlardan geçmesi çoğu esasen lineer olmayan fiziksel, kimyasal, biyolojik etkileşimlerden oluşan kompleks bir yapıdır. Bununla birlikte veri tabanlı olasılıklı modeller bu araştırma alanında kural tabanlı mekanik modeller kadar çok değildir. Deterministik terimlerle örnekleme, bilimsel araştırma kalıplarına yönelmiştir. Çözünen bir maddenin deride taşınması konusunda Fick'in diffüzyon yasası genellikle kabul görmektedir. Burada diffüzyon tek tek moleküllerin kitlesel transfer süreci olarak düşünülür ve tesadüfi molekül hareketince meydana getirildiği farzedilir. Böylece, taşınma oranı aşağıdaki gibi ifade edilir [22]:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{KD}{L} C_0 \quad (3.1)$$

Burada;

C_0 : Donör konsantrasyonunu,

K: Partisyon (bölünme) katsayısını,

D: Difüzyon katsayısını,

L: En kalın bariyeri göstermektedir.

Bu şekilde gösterim, çözünen kimyasal maddenin deriye geçişini fizyokimyasal özelliklerle birleştirilmesi ile sağlar.

Ampirik model, teorik ifadelerden çok gerçek gözlemlere dayandırılır. Ampirik modeller mevcut kesinsizliklerin neden olduğu her türlü kusurun üstesinden gelebilir.

Mekanik modeller cildin duvar özelliğini anlamamıza yardımcı olur. Özellikle diffüzyon modelleri ilaç tasarımının ve ilaçların fizikokimyasal açıdan formülasyonlarının optimize edilmesinde yararlıdır. Diğer yandan veri tabanlı ampirik modeller de yapısal olarak farklı molekül yapılarının deri geçirgenliğinin tahminlerinde kullanılır.

Basit difüzyon modellerine dayalı analiz -Fick difüzyon yasası

Deriden geçiş ve yayılma deri taşıma sürecini örneklemenin en basit yolu Fick'in diffüzyon yasasıdır. Fick'in birinci yasası [22],

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (3.2)$$

Burada;

J: Her birim alan için transfer oranı,

C: Diffüze olan madde konsantrasyonu,

x: Boşluk koordinatı,

D: Diffüzyon katsayısıdır.

Fick'in ikinci yasası birinci yasayı desteklemek için kullanılır. İkinci yasa birinciden çıkarılabilecek kitle balansı denklemdir :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (3.3)$$

DeneySEL tasarıma göre , diferansiyel denklemin çözümü için diffüzyon probleminin uygun sınır şartları verilir. En basit sınır şartları :

$$x = 0 \quad \text{için} \quad C = KC_0$$

$$x = L \quad \text{için} \quad C = 0$$

Burada;

K: Deri – vehikül partisyon katsayısı,

C_0 : Vehiküldeki çözünen madde konsantrasyonu

L: Derinin kalınlığıdır.

$C(0 < x < L)$ farzedilirse $t=0$ 'da sıfıra eşit olur, cilde yayılan çözünen (M) şöyle elde edilir :

$$M = KLC_0 \left(\frac{D}{L^2} t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{D}{L^2} n^2 \pi^2 t\right) \right) \quad (3.4)$$

Bu ifade zamanla düz çizgiye yaklaşır :

$$M = KLC_0 \left(\frac{D}{L^2} t - \frac{1}{6} \right) \quad (3.5)$$

Bu yüzden düzenli akış(dM/dt) ve gecikme zamanı(LT) :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{KD}{L} C_0 \quad (3.6)$$

$$LT = \frac{L^2}{6D} \quad (3.7)$$

olur.

Niceliksel Yapı – Log k_p İlişkisi

Niceliksel yapı – aktivite ilişkisi (QSAR) yöntemleri, ya da daha belirgin olarak niceliksel yapı – geçirgenlik ilişkisi, kimyasal maddelerin deri geçirgenliğini istatistiksel olarak yapısal tanımlayıcıları ya da fizikokimyasal parametreleri ile ilişkilendirmeye çalışır. Bileşiklerin deri geçirgenliğini fizikokimyasal

özellikleri ile ilişkilendirme girişimleri en azından 30 yıldır yapılmaktadır. Flynn'in 94 bileşik için deri geçişinin araştırılmasına kadar bu çalışmaların çoğunluğu yakın ilişkili bileşik dizilerinin analizine dayandırılmıştır. Bu çalışmaların çoğu deri geçirgenliği ile lipofilisite (lipophilicity) arasındaki lineer ilişkiyi açığa çıkarmaya çalışmıştır. Ancak yakın ilişkili dizilerin analizi, tanımlayıcılar arasında ortak bir doğrusallık ile sonuçlanabilmektedir [22].

Flynn, 15 farklı literatür kaynağından 97 deriden geçiş katsayısı toplamıştır [23]. Bazı araştırmacılar bu verilerin laboratuvarlar arası çeşitlilik dolayısıyla yüksek derecede deneysel hata içerdiğini belirtse de Flynn'in yaptığı ilgili yayın, deri geçirgenliği QSAR araştırmalarında ilerleme kaydetmiştir. Orjinal araştırmasında Flynn [23], oktanol – su partisyonu katsayısı ve moleküler ağırlığa dayalı deri geçirgenlik tahmininin basit bir algoritmasını ortaya koymuştur.

Çizelge 3.1. Flynn'nin deriden geçiş katsayısının oktanol – su partisyonu katsayısı ve moleküler ağırlığı ilişkisi

	Düşük molekül ağırlığında (MW<150)	Yüksek molekül ağırlığında (MW>150)
LogP<0.5	Logk _p = -3	Logk _p = -5
0.5≤ LogP≤3.0	Logk _p = LogP -3.5	
0.5≤ LogP≤3.5		Logk _p = LogP- 5.5
LogP>3	Logk _p = -0.5	
LogP >3.5		Logk _p = -1.5

Potts ve Guy [24], Flynn'in çözünürlük- difüzyon modeline dayalı olarak deriden geçiş katsayısını analiz etmiş ve aşağıdaki denklem ortaya çıkarmıştır:

$$\text{Logk}_p = -6.3 + 0.71 \cdot \text{Log Poct/W} - 0.0061 \cdot \text{MW} \quad (r^2=0.67, n=97) \quad [3.8]$$

Burada Logk_p deriden geçiş katsayısı, LogPoct/w oktanol – su partisyonu katsayısı ve MW moleküler ağırlıktır.

Bütün bu açıklamalara ilave olarak uygulama için deriden geçiş katsayısının belirlenmesinde ve molekül yapılarının tayininde kullanılan molekül yapı formülleri aşağıda kısaca açıklanmıştır.

-Basit molekül yapı formülleri;

A. Basit Formül: Basit formül, bir bileşik içerisindeki çeşitli elemanların sayı bakımından oranını tamsayılar halinde gösterir. Elementlerin molekül yapısı içerisindeki yüzde miktarları, atom ağırlıklarına bölünerek gram/atom miktarı bulunur. Bu miktarların en küçüğü birim kabul edilerek, diğerleri birim kabul edilen bu değere bölünür. Elde edilen bu sonuçlar belirli bir sayı ile çarpılarak tam sayı olarak bileşik içerisindeki atomların sayı bakımından oranı bulunur.

$$C: 39,93/12,01=3,33/3,33=1$$

$$H: 6,72/1,008=6,66/ 3,33=2$$

$$O:53,3/16,00=3,33/3,33=1$$

Bileşiğin basit formülü CH_2O olarak bulunmuş olur [25].

B. Molekül formülü: Bir bileşiği meydana getiren çeşitli elementlerin atomlarının gerçek sayısını gösterir. Molekül formülünü bulmak için bileşiğin molekül ağırlığı ve basit formülünün bilinmesi gerekir [25].

Molekül formülü: $(CH_2O)_n$ dir. Burada $n = \text{Bileşiğin molekül ağırlığı} / \text{Basit formül ağırlığı}$ dir.

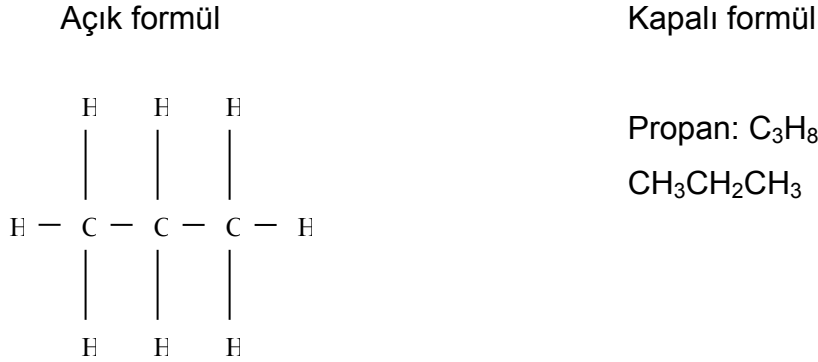
Yukarıda verilen bileşiğin molekül ağırlığı 180 ise:

$$\text{Molekül formülü} (CH_2O)_n \quad n = 180/30,028 = 6 \text{ dir.}$$

Molekül formülü şu şekilde olmaktadır; $C_6H_{12}O_6$

C. Açık(Yapı formülü)/Kapalı formül: Açık formül, bir bileşiğin atomlarının birbirlerine nasıl bağlandığını gösterir. Kapalı formül, açık formülün basit ve

daha uygun olarak gösterimidir. Bu formülde atoma bağlı n tane benzer grup parantez içinde yazılır. Parantezin sağ alt yanına n konulur.



Şekil 3.2. Propan kimyasal maddesinin açık ve kapalı formülleri

Şunu belirtmek gerekir ki, bir bileşiğin kapalı formülünü bilmek bu kimyasal yapıyı bilmek için yeterli olmamaktadır. Bileşik içerisindeki atomların birbirleri ile etkileşimlerinin bilinmesine ihtiyaç vardır. Yani atomlar arasındaki bağlar da önem taşımaktadır.

Başlıca kimyasal yapı sınıfları; burada genel olarak bazı kimyasal yapı sınıfları verilmiştir [25-26].

Uygulamada seçilen molekülü oluşturan parametreler bir kimyasal yapı için temel fikir vermeye yeterli olmaktadır. Özellikle bulunan kimyasal yapının hangi kimyasal yapı formunda olduğunu anlaşılmasını sağlar.

- Alkanlar: Basit bir tanımlamayla yalnız karbon ve hidrojenden oluşan bileşiklerdir. Bazı alkanlar, metan, etan, propan, butan, pentan, oktan, hekzandır.

- Alkenler Ve Alkinler: İki karbon arasında çift bağ bulunduranlara alkenler , iki karbon arasında üç bağ bulunduranlara ise alkinler denilir. Etilen, 1,2-

dikloretan, propilen, 2-metilpropilen, buten alkenlere örnek olarak gösterilebilir. Asetilen, propin, 2-Butin, 2-Pentin alkinlere örnektir.

- Aromatik Hidrikarbonlar: Aromatik hidrokarbonlar benzenden (C_6H_6) türeyen halkalı bileşiklerdir. Aromatik hidrokarbonlar, maden kömürü koka çevrilirken yan ürün olarak oluşan siyah, yapışkan ve zift görünüşlü kömür katranlarında bulunur. Çoğu bu şekilde elde edilen bu bileşikler ilaçların, boyaların, plastiklerin, patlayıcı maddelerin, böcek öldürücülerinin ve bir çok maddenin elde edilmesinde kullanılır. o-Bromtoluen, p-nitrotoluen, 2,4-dinitrobenzoik asit, fenol örnek olarak sayılabilir.

- Organik Halojen Bileşikler: I, Cl, Br, F atomlarının yer aldığı bileşiklerdir. Bir çok endüstri alanında kullanılmaktadır. Özellikle bazıları sprey tenekelerinde itici güç, buz dolaplarında soğutucu, kuru temizleyici ve yangın söndürücü olarak kullanılmaktadır. 1-Klor-8-brom naftalin, neopentil klorür, metil klorür, kloroform örnek olarak gösterilebilir.

- Alkoller, Fenoller, Eterler: Tek bağlı oksijen atomu taşıyan bileşiklerdir. Alkoller, eterler ve fenoller mikrop öldürücü, antifriz, anestezi olarak kullanıldıkları gibi, çeşitli ilaç ve plastiklerin yapılmasında da kullanılmaktadırlar. Örnek olarak P-Bromfenol, Pentaklorfenol, Etil alkol, Karbinol sayılabilir.

-Aldehidler ve Ketonlar: aldehidler ve ketonlar grubu $\text{---} \overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}} \text{---}$ özelliği taşıyan bileşiklerdir. Aldehit ve ketonlar özellikle kozmetik sektöründe çok sık kullanılırlar. Bunlara örnek, Formaldehid, Asetaldehid, Dimetil Keton, Difenil keton gösterilebilir.

-Karboksilli Asitler: Yapılarında karboksil grubu, $\text{---} \overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}} \text{---} \text{OH}$ bulunduran bileşiklere karboksilli asitler denilir. Formik asit, Asetik asit, n-butil asit, Benzoik asit bu gruba örnek gösterilebilir.

Burada sadece bazı kimyasal yapı sınıflarından söz edildi. Uygulamada veri olarak alınan kimyasal maddeler belirli bir sınıflandırılmaya gidilmemiş sadece bunlar arasından rasgele olarak seçilmiştir. Kimyasal maddelerin bütün bu kimyasal sınıfları temsil etmesi amaçlanmıştır.

4. OPTİMİZASYON PROBLEMLERİNİN ÇÖZÜM TEKNİKLERİ VE GENETİK ALGORİTMA

Optimizasyon temel bir tanımlama ile verilen kısıtlar altında en iyi çözümün bulunması işidir. Optimizasyon problemlerinin çözümü belirli sınırlamaları sağlayacak şekilde matematiksel ifadelere veya kurallara dayanan algoritmalarla mümkün olmaktadır. Tüm optimizasyon problemlerinin çözümünde etkin bir metot yoktur ve kullanılan metotlar gerçek çözümü bulmayı garanti etmezler. Ancak kabul edilebilir hızda kabul edilebilir ölçüde en iyi çözümün bulunmasında genel olarak başarılıdırlar.

Optimizasyon problemlerinin çeşitli sınıflandırılması yapılmıştır. Ancak genel kabul gören sınıflandırmaya göre [27];

- Amaç fonksiyonunun, parametrelerle ilgili herhangi bir sınırlama olmaksızın minimizasyonu veya maksimizasyonu, *sınırlamasız optimizasyon*,
- Parametrelerle ilgili sınırlamanın veya sınırlamaların olduğu optimizasyon problemi ise *sınırlamalı optimizasyon*,
- Amaç fonksiyonunun ve parametrelerin lineer olup olmamalarına göre, bir optimizasyon problemi *lineer optimizasyon*,
- Amaç fonksiyonu veya parametreler nonlineer ise *nonlineer optimizasyon*,
- Ayrık niceliklerin optimal olarak düzenlenmesi, gruplanması veya seçilmesi problemi *ayrık optimizasyon*,
- Tasarım değişkenlerinin alacağı değerler sürekli değerler ise bu tür problemlere *sürekli optimizasyon* problemi denir.

Bir optimizasyon veya matematiksel programlama problemi,
 n değişkenli $x = (x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_n)$, (x_i : i.değişkenin değerini göstermektedir)
 şartlarına göre, $z = f(x)$ fonksiyonunu minimize eden

$$x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} \text{ çözümünün bulunması işleminden oluşur [28].}$$

Optimizasyon problemlerinin çözümünde farklı teknikler kullanılmaktadır. Bu teknikler çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilir. Çizege 4.1’de optimizasyon tekniklerinin sınıflandırılması gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Optimizasyon tekniklerine örnekler [27-28]

Matematiksel Programlama Teknikleri	Stokastik Süreç Teknikleri	Yapay Zeka Optimizasyon Teknikleri
Klasik Analiz	İstatistiksel Karar Teorisi	Genetik Algoritma
Doğrusal Olmayan Programlama	Markow Süreçleri	Tavlama Benzetim
Doğrusal Programlama	Yenilenme Teorisi	Tabu Araştırması
Dinamik Programlama	Benzetim Metodu	Karınca Koloni Algoritması
Oyunlar Teorisi	Güvenilirlik Teorisi	Diferansiyel Gelişim Algoritması
Kareli Programlama		Yapay Bağışıklık Algoritması

Yapay Zeka Optimizasyon Teknikler: Optimizasyon problemlerinin çözümüne yönelik yapay zeka optimizasyon teknikleri meta sezgisel araştırma teknikleri olarak da bilinmektedir. Bu algoritmalar herhangi bir çözümü gerçekleştirmek veya hedefe varmak için çeşitli alternatif hareketlerden etkili olanlara karar vermek amacı ile tanımlanan kriterler veya bilgisayar metotlarıdır. Kesin çözüm yöntemleri ile çözüm sağlanabilen problem büyüklüklerinin kısıtlı

olması ve ihtiyaç duyulan hesap sürelerinin büyüklüğü araştırmacıları daha büyük problemler için en iyi çözüm olmasa da “iyi” bir çözüme süratle ulaşan metotlar üzerinde çalışmaya yöneltmiştir. Yapay zeka optimizasyon algoritmalarının uygulama sonuçları aynı zamanda kesin çözüm metotları için bir alt veya üst sınır oluşturmaları nedeni ile de önemlidir. Bu tür çözüm algoritmaları kesin çözümü garanti etmezler ancak amaca uygun bir çözümü bulmayı garanti edebilirler.

Uygulama sonuçları göstermektedir ki yapay zeka optimizasyon algoritmaları probleme bağımlı algoritmalar. Yani bir problemde başarılı olurken diğer bir problem için aynı şekilde başarılı olmayabilirler. Yapay zeka optimizasyon algoritmaların başlıcaları; yapay ısıt işlem algoritmaları, genetik algoritmalar, tabu araştırma algoritmaları sayılabilir [29].

Yapay ısıt işlem algoritması: Tavlama benzetimi yöntemi olarak da literatürde geçen yapay ısıt işlem algoritmaları, ilk karşılaşılan daha iyi çözümü kabul ederek en iyi arama metotlarının temelinde bir değişik uygulamadır. Her adımda daha iyi bir noktaya gitmeyi hedefleyen gradyan ile arama yönteminden farklı olarak, bu algoritmanın en önemli dezavantajı, süreç içinde giderek azalan bir olasılıkla daha kötü bir çözümü bulmaya neden olabilir.

Genetik algoritma: Genetik algoritmalar Holland tarafından biyolojik evrim sürecinden hareketle önerilmiştir. Burada tanıtılan diğer iki metottan farklı olarak, genetik algoritma tek bir çözüm yerine aynı anda birden fazla sayıda çözümü değerlendirir. Bu özellik, genetik algoritmanın paralel arama özelliği olarak nitelendirilir. Problem çözümü genlerden oluşan bir kromozom ile ifade edilir.

Tabu arama: Tabu tanımlayarak arama temelinde bir çözümün çevresinde yerel en iyi çözümü arayan gradyan yönteminin (*best fit strategy*) bir uyarlamasıdır. Algoritmanın bir yerel eniyi çözümden ayrıldıktan hemen

sonra tekrar aynı yerel eniyi çözüme yönlendirilmesi için algoritmanın attığı son adımlar tabu ilan edilir. Tabu listesi dinamiklidir. Her yeni bir eleman tabu listesine girdiğinde, tabu listesinde en çok kalmış olan eleman liste dışına çıkarılır. Bu şekilde algoritmaya bir hafıza kazandırılmış olur.

Genetik algoritma, klasik optimizasyon metotlarından daha etkili ve çözüm yaklaşımında yapılacak küçük değişikliklerle ilerlemesinden dolayı da daha esneklerdir. Bu sebeple, genetik algoritma araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bilindiği üzere optimizasyondaki temel amaç optimal bir noktaya ulaşabilmek, daha doğrusu mümkün oldukça yaklaşımdır. Bunu gerçekleştirmek için bilinen pek çok klasik yöntem vardır. Bu yöntemlerin başarısı optimal noktaya ulaşmış olup olmadığı veya ne kadar ulaşabildikleri ile ölçülür. Genetik algoritmalar (GA), klasik optimizasyon algoritmalarından dört temel noktada ayrılır [30]:

- (i) GA, parametrelerin kendileri ile değil, parametre takımının kodlanmış bir haliyle uğraşır.
- (ii) GA, aramaya tek bir noktada değil, bir nokta ailesinden başlarlar. Dolayısıyla yerel bir optimuma takılmadan çalışabilirler.
- (iii) GA, amaç fonksiyonunun (objective function) türevlerini ve bir takım ek bilgileri değil, doğrudan amaç fonksiyonunun kendisini kullanır.
- (iv) GA'da deterministik değil rastlantısal geçiş kuralları kullanılır.

4.1. Genetik Algoritmalar

Genetik algoritmalar J.Holland tarafından bulunmuş ve genetik biliminin temelleri üzerine kurulan bir araştırma tekniği olarak ortaya atılmıştır. Klasik bir tanımlamayla biyolojik bir sistemin çevresine uyumunda kullandığı yöntemin örneklemevidir. Evrim teorisinin temelinde bulunan bireyin hayatta

kalması için kendi kendisini değiştirerek ortama uygun hale gelmesi ve bu süreç içerisinde yeni populasyonlara, bu özelliklerle birlikte yeni özelliklerin oluşumu ile daha uygun hale gelmesi olarak tanımlanabilir. Genetik algoritma bireylerden oluşan bir populasyon üzerinde işlemektedir. Populasyon problemin olası çözümlerini temsil eden bireylerden oluşmaktadır. Problemin olası çözümlerinin başlangıç populasyonu ile başlanarak bundan daha iyi çözümler oluşturulmasına çalışılır. Populasyon, zaman içerisinde değişir, ancak aynı sayıda elemana sahiptir [31]. Genetik algoritmanın genel yapısı içerisinde populasyon içerisindeki her çözüme diğer çözümler ile karşılaştırıldığında ne kadar iyi bir çözüm olduğunu gösteren bir uyum değeri atanır. Doğal hayatta uyum değeri bireyin veya organizmanın yaşayabilmek için mücadele ederken ne kadar başarılı olduğunu gösterir. Uyum değeri ne kadar büyükse bireyin veya organizmanın, sonraki nesilde yaşama şansı ve özelliklerini sonraki nesillere taşıma şansı o kadar fazla olur.

Genetik algoritma populasyonu geliştirerek en uygun bireyin oluşturulmasını hedeflemektedir. Bunu sağlamak için uyum değeri yüksek bireylerle, popülasyondaki diğer bireyler eşleşerek üreme fırsatı(reproduction) verilir. Böylece bir önceki neslin bazı özelliklerini taşıyan yeni bireyler meydana getirir. Popülasyondaki düşük uyumlu bireylerin, gelecek nesillerde temsil edilme şansları azdır. Bu nedenle yok olurlar. Mevcut neslin en iyi bireylerini seçip, yeni bireyler elde edilerek yeni bir populasyon yaratılır. Yeni nesil önceki neslin iyi bireylerinin sahip olduğu özelliklerin büyük bir kısmını taşır. Böylece nesiller boyu iyi özellikler popülasyona taşınır. Araştırma tekniği olarak genetik algoritmada bir benzetimle daha uygun bireylerin eşleşmesi sağlanarak arama uzayının en uygun bölümleri incelenir. Eğer genetik algoritma iyi düzenlenirse populasyon optimal çözüme yakınsar [32]. Genetik algoritmalar genel olarak optimizasyon problemlerinde başarılıdır. Bir optimizasyon problemi için GA oluşturmada ilk adım, aday çözümlerin oluşturulmasıdır. Basit bir genetik algoritmada aday çözümler aynı sayıda elemandan bir bit dizisi formunda oluşturulur. Genetik algoritma içerisinde problemin çözüm uzayı kromozomlardan oluşur ve bu kromozomlardan

diziler ya da vektörler olarak söz edilir. Her bir kromozomda belirtilen değişkenlere genler, genin olası değerlerine alleller ve değişkenlerin kromozom içerisindeki yerlerine lokus denilir [33]. Basit problemlerde değişkenin kromozom üzerindeki yerleri genellikle önemsizdir. Ancak karmaşık problemlerde önemli olmaktadır.

4.2. Basit Bir Genetik Algoritmanın Yapısı

Genetik algoritma iteratif ve stokastik bir süreçtir. Başlangıç popülasyonunun rasgele oluşturulması ve en iyi çözüme kadar algoritmanın devam ettirilmesi genetik algoritmanın temel özelliklerinden biridir.

Ünlü matematikçi J. Hadmard "Gerek matematikte, gerek başka alanlarda buluş ve icatlar farklı alanlardan düşüncelerin bir araya gelmesiyle gerçekleşir" demiştir [34]. Bu söz Genetik Algoritmaların nasıl doğduğunu özetlediği gibi temel çalışma ilkesini de açıklamıştır. Aşağıda genetik algoritmanın yapısı genel hatları ile verilmektedir [27].

Adım1. Çözümlerin bir başlangıç popülasyonunu oluştur.

Adım2. Popülasyonundaki her çözümün uygunluk değerlerini hesapla.

Adım3. Durdurma kriteri sağlıyorsa araştırmayı durdur.

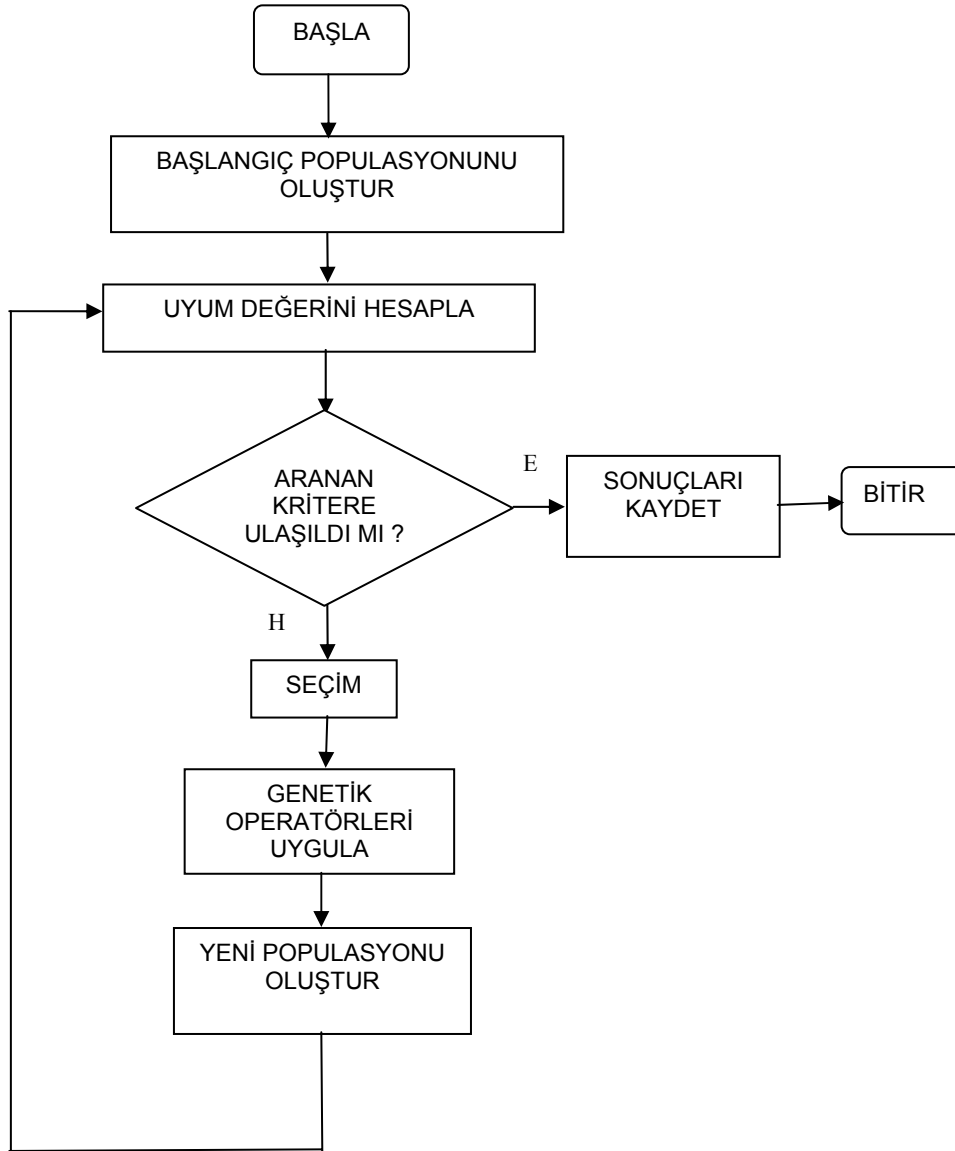
Yoksa aşağıdaki adımları gerçekleştir.

3.1. Tabii seleksiyon işlemini uygula.

3.2. Başlangıç popülasyonunu değiştirmek için genetik algoritma operatörlerini uygula.

Adım 4. Adım 2 ye git şeklindedir.

Bir problemin çözümü için kullanılan GA'nın akış şeması Şekil 4.1 de verilmiştir.



Şekil 4.1.Genetik algoritmanın akış şeması

4.2.1. Kromozomların temsili (Kodlama)

Genetik algorithmada ilk adım problemi oluşturan değişkenlerin kromozomları oluşturan her bir gende kodlanmasıdır. Oluşturulan kromozom, belirli bir çözüm hakkında tüm bilgileri taşır. Kodlama mekanizması, problemin

değişkenlerinin yapısına bağlıdır ve yöntemi performansı için önem taşır. Kodlamanın çeşitli yolları vardır. En yaygın kullanılan kodlama ikili kodlamadır. Basit bir genetik algoritma, ikili dizilerden oluşan bir populasyon üzerinde çalışır. Burada kromozomlar, 0'lar ve 1'lerden oluşan dizilerdir. Her parametre için n bit kullanılır. n , her parametre için farklı olabilir [35].

Kromozomların kodlanmasında, tamsayı dizisi yada kurallar dizisi olarak çeşitli gösterim biçimleri vardır. Genetik algoritmanın her işletilmesinde, popülasyondaki dizilerin bir değerlendirme fonksiyonu yardımıyla uygunluk değeri hesaplanır. Uygunluk fonksiyonu, kromozomları problemin parametreleri haline getirmekte ve bunlara göre hesaplama yapmaktadır. Genellikle genetik algoritmaların başarısı bu fonksiyonun verimli ve hassas olmasına bağlıdır. Genetik algortmada bağımsız parametrelerin kromozomlar içinde kodlanması gerekmektedir [36].

4.2.2. Başlangıç popülasyonunun oluşturulması

Genetik algoritmanın uygulanmasında ilk adım, kromozomların bir başlangıç popülasyonunun oluşturulmasıdır. Olası çözümlerin kodlandığı bir çözüm grubu oluşturulur. Çözüm grubuna biyolojideki benzerliği nedeniyle popülasyon, çözümlerin kodları da kromozom olarak adlandırılır. Bu adıma popülasyonda bulunan birey sayısını belirleyerek başlanır. Bu sayı için bir standart yoktur. Genel olarak önerilen 100-300 aralığında bir büyüklüktür. Büyüklük seçiminde yapılan işlemlerin karmaşıklığı ve aramanın derinliği önemlidir. Popülasyon bu işlemten sonra rasgele oluşturulur [37].

Uygulama çalışmalarında başlangıç popülasyonunu oluşturma yöntemleri genelde farklılık göstermektedir. Başlangıç popülasyonu çoğunlukla rasgele olarak oluşturulur. Ancak, özellikle problemle ilgili başlangıçta bazı çözümler tahmin edilebiliyorsa başlangıç popülasyonu bu çözümler kullanılarak da oluşturulabilir. Optimizasyon problemlerinde, rasgelelik, uygun olmayan

çözümlere neden olabilir. Bu durumdan kaçınmak için genellikle incelenen probleme özgü sezgisel yöntemlerden yararlanılır [27].

4.2.3. Uyum değeri

Çözümlerin değerlendirilmesinde kullanılan teknik genetik algoritmanın performansında oldukça etkilidir. Bir problemin çözümünde genetik algoritma kullanılacaksa bir uyum fonksiyonuna veya amaç fonksiyonuna ihtiyaç vardır. Genetik algoritmanın temelinde her kromozomun ne kadar iyi olduğu araştırılır. Kromozomların ne kadar iyi olduğunu bulan fonksiyona uygunluk fonksiyonu denir. Bu fonksiyon işletilerek kromozomların uygunluklarının bulunmasına ise hesaplama (evaluation) adı verilir [38].

Bir çok problemde uyum fonksiyonuna karar vermek kolaydır. Uyum fonksiyonu ile problemde maksimum değer bulunmak istenirse (ki bu tür problemlere kar veya yarar fonksiyonu denilebilir), tüm x çözümleri için $f(x) \geq 0$ bilinirse

$$f(\hat{x}) = \max f(x) \quad (4.1)$$

eşitliğini sağlayan $\hat{x}$ değeri aranmaktadır.

Bazı problemlerde uyum fonksiyonu maliyet veya hata fonksiyonu olabilmektedir. Yani uyum değerlerinin minimum olması beklenir. İstenilen

$$f(\hat{x}) = \min f(x) \quad (4.2)$$

eşitliğini sağlayan $\hat{x}$ değerinin bulunmasıdır. Uyum değerlerine bağlı olarak problem minimizasyon problemi ise düşük, maksimizasyon problemi ise yüksek uygunluk değeri aranır.

4.2.4. Seçim

Seçim, bireylerin üreme için seçildiği bir işlemdir. Oluşturulan populasyon içerisinde aday çözümlerin oluşturulmasında kullanılan bir süreçtir. Sonraki kuşak için yavru meydana getirecek bireylerin nasıl seçileceği ve her bir bireyin kaç tane yavruya sahip olacağı belirlenmelidir [39]. Sonraki kuşak için yavru meydana getirecek bireyler ile üreme havuzu adı verilen bir ara populasyon yaratılır. Daha sonra üreme için havuzdan rasgele bireyler seçilir. Seçim yöntemi olarak geliştirilmiş birçok yöntem bulunmakla beraber, rulet tekerleği (Ranking Scheme) yöntemi, turnuva seçim (Tournament Scheme) ve elitist seçim yöntemleri en yaygın kullanılanlardır. Çoğullama (reproduction) ile başlangıç popülasyonu oluşturulduktan sonra yeni popülasyonun oluşturulabilmesi için seçim yöntemine karar verilmesi gerekmekte ve yüksek uyuma sahip bireylerin seçilme olasılığı daha fazla olmaktadır. Burada yüksek uyuma sahip bireyin bir sonraki kuşağa kopyalanması hedeflenmiştir [40].

Bir sonraki nesile aktarılacak bireyleri uyum değerine göre seçen yöntemler, uyuma orantılı seçim yöntemleri olarak adlandırılır [41].

Uyuma orantılı seçimde her i birey için P_i seçilme olasılığı;

$$P_i = \frac{f_i}{\sum_{i=1}^N f_i} \quad (4.3)$$

Şeklinde bulunur. Burada f_i , i . bireyin uyum değerini;

$\sum_{i=1}^N f_i$, populasyonun toplam uyumunu göstermektedir. Uyuma orantılı

seçim planındaki f_i uyum değerine sahip bir bireye, $\frac{f_i}{f}$ adet yavru verilir.

Burada , $\bar{f} = \frac{\sum_{i=1}^N f_i}{N}$ populasyonun ortalama uyum değeridir. Ortalamanın üstünde uyum değerine sahip bir bireye birden fazla yavru verilir. Bu yöntemler tüm uyum değerleri sıfırdan büyükse işleyecektir [41].

Rulet tekerleği yöntemi

Rulet tekerleği seçimi; yerine koyarak stokastik örnekleme olarak da adlandırılır [42]. İlk defa Holland tarafından ortaya çıkarılmıştır. Öncelikle Eş. 4.3 yardımıyla her bir bireyin P_i seçilme olasılığı hesaplanır. Bu sayılar bir tabloda tutulur. Tablodaki olasılık değerleri birbirine eklenerek rasgele bir sayıya kadar ilerlenir. Bu rasgele sayıya ulaşıldığında ya da geçildiğinde son eklenen sayının ait olduğu birey seçilmiş olur. Bu işlem N kez tekrarlanır. Bu yöntem rulet tekerleği ismi, bir daireyi ,bireylerin uyum değerlerine orantılı olarak dilimleyip çevrildiğinde elde edilecek sonuçların benzeşimi olduğu için verilmiştir.

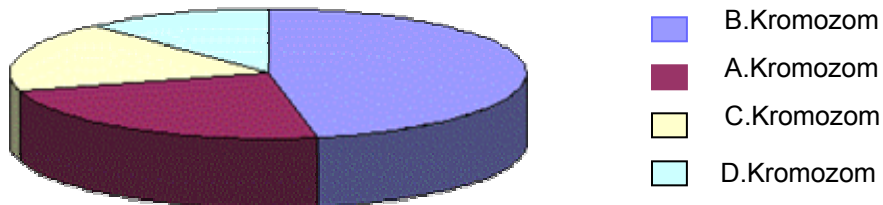
Populasyon genişliği=4

A için üyelik değeri=3

B için üyelik değeri=6

C için üyelik değeri=2

D için üyelik değeri=2



Şekil 4.2. Rulet tekerleği ve bireylerin yüzde oranları

Rulet tekerleğinde bir bireye pay edilen yavru sayısı, beklenen yavru sayısından önemli ölçüde farklı olabilir. İterasyon sayısı arttıkça hata olasılığı da artmaktadır. Pay edilen yavru sayısı, sadece çok büyük populasyonlar için beklenen yavru sayısına yaklaşmaktadır [43]. Rulet tekerleği seçiminde bu örnekleme hatası nedeniyle arama tahmin edilenin farklı yönlerde devam etmektedir. Bu ise algoritmanın olası yerel optimuma zamansız yakınsamasına neden olmaktadır [41].

Turnuva seçim yöntemi

Turnuva seçim yöntemi, sıralama seçim yöntemine benzer. Ancak işlemsel olarak daha verimli olup, uygulamaya daha yatkındır. Turnuva seçiminde, populasyondan yerine koyarak yada yerine koymadan rasgele t birey seçilir. t büyüklüğüne turnuva genişliği denilir. Bu gruptaki en iyi birey yeni popülasyona kopyalanır bu işlem N kez yinelenir. Seçilen turnuva genişliğinin fazla olması yöntemin seçicilik baskısını artırır [44]. Turnuvalarda çoğunlukla t=2 alınır ve ikili turnuva olarak adlandırılır [40].

Stokastik turnuva seçimi

Bu yöntemde seçim olasılıkları hesaplanır ve rulet tekerleği yardımıyla ard arda birey çiftleri belirlenir. Bir çift belirlendikten sonra, yüksek uyuma sahip olanı alınarak yeni popülasyona dahil edilir ve diğer çift seçilir. Süreç popülasyon tamamlanana kadar sürer [42].

Bireyler sahip oldukları uyum değerlerine göre ,

$f(x_1) \leq f(x_2) \leq \dots \leq f(x_N)$ şeklinde sıralanırsa, turnuva seçimiyle j. bireyi seçilme olasılığı

$$P_j = N^{-t} \{f^t - (f-1)^t\} \quad j \in \{1, \dots, N\} \quad (4.4)$$

olur.

Aynı uyum değerine sahip bireyler için bu formül geçersizdir [40].

Elitist seçim yöntemi

İlk olarak De Jong tarafından önerilmiştir [39]. Bu yöntem, popülasyonun en iyi bir yada iki bireyini koruyup, popülasyonun geri kalan elemanlarını uyuma orantılı seçim yöntemlerinden birini kullanarak yeni bireyler ile değiştirir. Böylece en iyi bireylerin yaşaması sağlanır [33]. Yöntemin avantajı en iyi uyum değerine sahip bireyin örnekleme hatasını ya da genetik operatörlerin kullanılması ile kaybolmasını önlemektir.

4.2.5. Genetik operatörler

Seçim işlemi problemin çözümü ile ilgili bilgi verebilir. Ancak kesin bir çözüme götürmez. Seçim işlemi popülasyon büyüklüğüne ulaşıncaya kadar devam eder ve seçilen her birey, üreme havuzuna alınırlar. Seçilen bireyler yeni neslin ebeveynleridir. Çözüme ulaşmayı sağlayacak yeni bireyler, bu aşamada genetik operatörler yardımıyla elde edilirler. Yeni çözümler yaratmada görev alan iki önemli genetik operatör vardır. Bunlar çaprazlama ve mutasyondur.

Çaprazlama

Genetik algoritmaya dayalı çoğu uygulamada en önemli operatör çaprazlamadır. Çaprazlamanın, bireylerdeki iyi özellikleri birleştirerek daha iyi çözümler yaratması beklenir. Literatürde en çok kullanılan çaprazlama operatörleri, tek nokta çaprazlama, iki nokta çaprazlama, çok nokta çaprazlama ve üniform çaprazlamadır.

Tek nokta çaprazlama

Basit genetik algoritma'nın kullandığı en basit çaprazlama türüdür. Öncelikle tüm populasyon rasgele eşlenerek olası ataları içeren $\frac{N}{2}$ küme elde edilir.

P_c çaprazlama olasılığı yardımıyla çaprazlama uygulanacak çözüm çiftleri belirlenir. Çoğunlukla 0.6 ile 1 arasında bir P_c olasılığı kullanılmaktadır [45]. Eğer $[0,1]$ aralığında rasgele seçilen bir sayı P_c den küçük ise o çiftte çaprazlama uygulanır. Diğer taraftan bu çözümler populasyonda değişmeden kalır. Her yeni populasyonda yaklaşık olarak $P_c N$ bireye çaprazlama uygulanır [46].

Çaprazlama için seçilen iki kromozom alındığında;

1101110010

1011011101

Öncelikle 1 ile $n-1$ arasında bir tamsayı rasgele seçilir(çaprazlama noktası). Bu nokta 6 olsun bu nokta şekil 4.3'de / ile gösterilmiştir. Daha sonra çaprazlama noktasından sonraki iki alt dizi atlar yer değiştirilerek, yavru adı verilen yeni çözüm elde edilir.

110111/0010(I.ata)	1101111101 (I.yavru)
101101/1101(II.ata)	1011010010 (II.yavru)

Şekil 4.3.Tek nokta çaprazlama

Birinci ve ikinci yavru, her iki atasından farklı olma eğimindedir, ancak iki atanın bazı özellikleri korunur. Eğer her iki atada yüksek uyuma sahipse, yavrudan en az birinin atalardan daha iyi olma şansı yüksektir. Böyle bir durum olursa seçim bu yavruların üremelerini, aksi halde yok olmalarını destekleyecektir. Çaprazlama ile, tümü ya da çoğu düşük uyuma sahip yavrularda yaratılabilir. Bu olasılığı da ortadan kaldırmak için P_c çaprazlama

olasılığından yararlanılır. Çaprazlama olmadan, hiçbir ilerleme belirtisi olmayacağında P_c genellikle yüksektir.

İki nokta çaprazlama

İki nokta çaprazlamada, iki çaprazlama noktası vardır ve bu iki nokta arasında kalan alt dizilerin değiştirilmesiyle iki yeni yavru elde edilir [41]. Şekil 4.4'de 0010011010 ve 1110010001 dizilerine iki nokta çaprazlamanın uygulanışı gösterilmektedir. Burada da çaprazlama noktaları, 1 ile n-1 arasından rasgele seçilmektedir.

110/111/0010	(I.ata)	1101011101 (I.yavru)
101/101/1101	(II.ata)	1011110010 (II.yavru)

Şekil 4.4. İki nokta çaprazlama

Çok nokta çaprazlama

Çok nokta çaprazlama, iki nokta çaprazlamanın bir uzantısıdır. Her bir çözüm, k çaprazlama noktası ile k parçaya ayrılır. Bir atlanarak elde edilen allel blokları çiftler arasında değiştirilerek yavru elde edilir [43].

De Jong, çok nokta çaprazlama operatörlerini test edip, daha fazla alt dizi değiştirildiğinde performansın gerilediği sonucuna varmıştır. İlerlemeyi sürdürmek için bazı değişiklikler kazandırmak önemlidir. Ancak, çok fazla değişim yapmak, bir çözümün iyi özelliklerine karar verme olasılığını yükseltmektedir. Bazı araştırmacılar ise, çok nokta çaprazlamanın kromozomlardaki bazı iyi özelliklerinin birleştirilmesinin uygun olacağını düşünmektedirler. Bu nedenle, mevcut çözümlerdeki iyi özelliklerin işletilmesi ve yeni özelliklerin kazanılması arasındaki denge, etkin bir GA araması için çok önemlidir [47].

Üniform çaprazlama

Üniform çaprazlamada iki ata veriliğinde, birinci yavrunun her geni, rasgele olarak yaratılan bir çaprazlama maskesi uyarınca birinci veya ikinci atanın karşılık gelen genin kopyalanmasıyla yaratılır. Çaprazlama maskesinde 1, o genin birinci atadan kopyalanacağını, 0 ise o genin ikinci atadan kopyalanacağını ifade eder.

Rasgele yaratılan

1001011100

çaprazlama maskesi uyarınca,

0010011010 ve 1110010001

atalarına üniform çaprazlamanın uygulanması Şekil 4.5 de gösterilmektedir.

I ata : 0010011010	II. ata: 1110010001
Çaprazlama maskesi 1001011100	
<u>I yavru: 0110011001</u>	

Şekil 4.5. Üniform çaprazlama

Bir çok gerçek uygulama için, probleme özel çözüm gösterimleri ve çaprazlama operatörleri geliştirilmiştir. Bu esneklik GA' ların avantajlarından biridir.

Çaprazlama ile oluşan yavrular popülasyonda olmayan bilgileri alamazlar. Örneğin; mevcut popülasyonun tüm elemanları, dizinin 1. pozisyonunda 1

içeriyorsa, çaprazlama bu pozisyonda 0 olan bir bireyi hiçbir zaman yaratamaz [48].

Son yıllardaki, GA literatürleri çeşitli teknikleri karşılaştırmıştır. Özellikle, tek nokta ve iki nokta çaprazlama ile tek nokta ve üniform çaprazlama karşılaştırılmaktadır.

Üniform çaprazlama bitlerin pozisyonlarını gözetmeksizin değiştirmektedir. Ancak yüksek bozucu yapı sık sık sorun olmaktadır. Tek nokta ve iki nokta çaprazlama, populasyon homojen olduğunda aramaya daha da yardımcı olmaktadır [49-50].

Populasyon büyüklüğü ile çaprazlama türü arasında etkileşim bulunmaktadır. Deneysel sonuçlar, üniform çaprazlamanın küçük populasyonlar için, iki nokta çaprazlamanın ise büyük populasyonlar için daha iyi olduğunu göstermektedir. Üniform çaprazlamanın bozuculuğu, küçük populasyonlarda oldukça keşifsel bir arama yapmaya yardımcı olmaktadır. Büyük populasyonlarda var olan çeşitlilik keşif gereksinimini azaltmakta ve iki nokta çaprazlamayı daha uygun kılmaktadır [43].

Mutasyon

Genetik algoritmalarda bir diğer operatör olan mutasyon oluşan yeni çözümlerin önceki çözümü kopyalamasını önlemek ve sonuca daha hızlı ulaşmak amacıyla kullanılmaktadır [51]. Örneğin, ikili bir kodlamanın kullanıldığı bir dizide mutasyon operatörü ile rastgele olarak seçilen eleman değeri 1 ise 0, 0 ise 1 olarak değiştirilerek yeni bir dizi elde edilir. Mutasyon operatörü olarak, ele alınan problemin yapısına göre en uygun olan aşağıdakilerden biri seçilir.

- Ters çevirme: Ters çevirmede, kromozomdan rasgele iki pozisyon seçilir ve iki ucu arasında ters çevirilir.

- Ekleme: Eklemede ise rasgele bir parka seçilir ve rasgele bir yere yerleştirilir.
- Yer değişikliği: Yer değişikliği mutasyonunda, rasgele bir alt dizi seçilir ve rasgele bir yere yerleştirilir.
- Karşılıklı değişim: Karşılıklı değişim mutasyonunda, rasgele seçilen iki genin yerleri değiştirilir.

Şekil 4.6.'da 101011101 dizisinin üçüncü genin mutasyona uğradığı durumu göstermektedir.

Ata	101011101
Yavru	100011101

Şekil 4.6. Mutasyon

Mutasyon, kaybolan genetik materyalin yeniden elde edilmesini sağlayan bir operatördür. Böylece populasyon içerisinde çeşitlilik sağlanır. Örneğin, populasyondaki her çözümün belirli bir bit değeri 0 ise ne kadar çaprazlama yapılsa yapılsın aynı bit için değeri 1 olan çözüm meydana gelmeyecektir [35]. Mutasyonun yararlı değişimler yerine yararsız hatta bozucu değişimler yaratabilme olasılığı da vardır. GA' larda her çözümün her bitinin mutasyondan etkilenme olasılığı vardır. Bu olasılık P_m ile gösterilir. Populasyondaki her dizinin her bir biti için 0 ile 1 arasında bir r rasgele sayısı yaratılır. Eğer $r < P_m$ ise ilgili bit değişkenliğe uğrar. P_m mutasyon olasılığı küçük bir olasılıktır. Genellikle $P_m \in [0.001, 0.01]$ dir. Sonuçta yaklaşık olarak her iterasyonda $P_m N$ adet mutasyon gerçekleşir. Yüksek mutasyon oranı GA daki aramanın rasgele aramaya eşdeğer olmasına neden olduğundan mutasyon olasılığının düşük olması tercih edilir [46].

Belirli sayıda çaprazlama ve mutasyon gerçekleştikten sonra, yeni popülasyondaki her bir dizinin uyumunun ölçülmesiyle başlayan süreç yinelenir. Kabul edilebilir bir çözüm bulunana kadar ya da önceden belirlenen kuşak sayısı kadar işleyiş sürer [51]. GA' lar stokastik olduğundan performansları işleyişten işleyişe değişebilmektedir. Bu nedenle tek bir işleyiş yerine birkaç işleyiş üzerinden elde edilen ortalama performans daha doğru bir göstergedir [41].

Farklı çaprazlama ve mutasyon türleri ile bu iki operatörün önemi konusunda literatür çok geniştir. Çaprazlama ile nispeten iyi olduğu gösterilen dizilerin birleşmeleri sağlanır. Seçme ve çaprazlama beraber yeni çözümler arasa bile hızlı yakınsamaya neden olurlar. Faydalı genetik materyalin kaybolma tehlikesi nedeniyle mutasyon gereklidir. Çeşitliliği yeniden kazandırmak ve aramanın yavaşlamasını önlemek için bit mutasyonlarına gerek vardır. Bununla birlikte, mutasyon olasılıkları küçük olmalıdır. Aksi halde arama rasgele yürüyüşe dönüşebilir [47].

4.3. Genetik Algoritmanın İşleyişi (Şema Teoremi)

GA'nın çalışmasını açıklamaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan en çok bilineni şema (schemaya da schemata) kuramıdır. Holland, GA larda yüksek uyuma sahip bölgelerin nasıl bulunduğunu açıklayabilmek için şema kavramından faydalanmıştır [52]. Şema, belirli pozisyonlarda benzerlikleri olan dizileri tanımlamaya yarayan benzerlik modelidir. $\{0,1,*\}$ alfabesini ele alalım. * sembolü, dikkate alınmayan ya da değeri değişken kart olarak adlandırılır. Böylece şema 0,1 ve * sembollerinden oluşan bir dizidir. * sembolü, hiçbir zaman GA tarafından işletilmez. Sadece, diziler arasındaki benzerlikleri ortaya koyabilmemizi sağlayan gösterimsel bir araçtır. Beş biti olan dizileri ele alalım **000 şeması, son üç pozisyonunda 0 olan dizileri temsil eder.

Bunlar, 00000,10000,01000,11000 dizilerdir. Benzer biçimde, $1*00*$ şemasının, 10000,10001,11000 ve 11001 dizilerini temsil ettiği veya eşlediği söylenebilir. ***** şeması beş bite sahip tüm dizileri temsil eder. Bir şema tarafından temsil edilen her bir diziye o şemanın örneği denir.

Bir şemanın sabit pozisyonları, 0 veya 1 in yer aldığı pozisyonlardır. $1*00*$ şemasında sabit pozisyonlar, 1., 3. ve 4. pozisyonlardır [43].

Bir H şemasının derecesi, sabit pozisyonların sayısıdır ve $o(H)$ ile gösterilir. $**000$ şemanın derecesi 3 tür.derece, bir şemanın belirginliğini gösterir. Örneğin, 10 bit'e sahip olan ;

$$H_1=***001*110$$

$$H_2=****00**0*$$

$$H_3=11101**001$$

Şemaları, $o(H_1)=6$, $o(H_2)=3$ ve $o(H_3)=8$ derecelerine sahiptir. Burada H_3 şeması en belirgin olanıdır. Bir şemanın derecesi mutasyona rağmen yaşama olasılığını hesaplarırken yararlı olmaktadır [44].

H şemasını tanımlayan uzunluğu, birinci ve sonuncu sabit pozisyonlar arasındaki uzaklıktır ve $l(H)$ ile gösterilir. Örneğin $l(H_1)=10-4=6$, $l(H_2)=9-5=4$ ve $l(H_3)=10-1=9$ olur. Tek sabit pozisyon sahip bir şemanın uzunluğu sıfırdır. Şemanın tanımlanan uzunluğu, çaprazlamaya rağmen şemanın yaşama olasılığını hesaplamada faydalıdır.

Bir şemanın ortalama uyumu, o şemanın örneklerinin ortalama uyumuna eşittir n uzunluğuna sahip bir bit dizisi 2^n farklı şemanın örneğidir. Örneğin, 11 dizisi $**, *1, 1*$ ve 11 şemalarının bir örneğidir [53]. Bu nedenle N diziye sahip bir populasyon 2^n ve $N2^n$ arasında farklı şema içerir. Eğer populasyondaki tüm diziler özdeş ise 2^n ve tüm diziler farklı ise $N2^n$ şema olacaktır. Bu nedenle, herhangi bir kuşakta GA populasyondaki N dizinin

uyumunu değerlendirirken, gerçekte kapalı olarak daha fazla sayıda şemanın ortalama uyumunu tahmin edebilmektedir. Buna kapalı paralellik adı verilir [52].

Şemalar ve özellikleri, dizi benzerliklerini ele almada ve sınıflamada önemli gösterimsel araçlardır. Bu özellikler, popülasyondaki şemalarda üreme ve genetik operatörlerin net etkisini incelemeye yardımcı olmaktadır. Popülasyondaki şemalar üzerinde, üreme, çaprazlama ve mutasyon ayrı ayrı ve bileşik etkisi aşağıda incelenecektir.

Yardımcı Teorem 1: atanın sahip olduğu uyuma göre seçildiği yeniden üretim planına göre, $t+1$ zamanında H şemasının örneklerinin beklenen sayısı,

$$E(H, t+1) = \frac{f(h, t)}{\overline{f(H, t)}} N(H, t) \quad (4.5)$$

biçimindedir.

Burada, $f(H, t)$, t zamanında H şemasının ortalama uyum değeri ; $N(H, t)$, t zamanında H şemasının örnekleme sayısı; $\overline{f(H, t)}$, t zamanında popülasyonun ortalama uyum değeridir.

H şeması tarafından eşlenen bir dizi için, tek bir dizi seçimi yapıldığında bu dizinin seçilme olasılığı ;

$$\frac{f_i}{\sum_{j=1}^N f_j} \text{ dir.} \quad (4.6)$$

T zamanında H şeması tarafından eşlenen dizilerin sayısı $N(H, t)$ ve yapılan dizi seçimlerinin sayısı N olduğundan,

$$E(H,t+1) = N(H,t)N \frac{f(H,t)}{\sum_{j=1}^N f_j} \quad (4.7)$$

yazılabilir. Tüm popülasyonun t zamanındaki ortalama uyumu,

$$\overline{f(t)} = \frac{\sum_{j=1}^N f_j}{N} \text{ olduğundan;} \quad (4.8)$$

$$E(H,t+1) = \frac{f(H,t)}{f(H,t)} N(H,t) \text{ olarak elde edilir.} \quad (4.9)$$

Yardımcı teorem 2: $l(H)$ tanımlayan uzunluğuna sahip H şemasına P_c olasılığı ile t zamanında çaprazlama uygulanırsa, t+1 zamanında H şemasının temsil edilme olasılığı,

$$P(H,t+1) \geq 1 - \frac{P_c l(H)}{n-1} (1 - P[H,t]) \text{ biçimindedir.} \quad (4.10)$$

Burada n kromozomun uzunluğudur.

İspat: H şemasının çaprazlama operatöründen zarar görme olasılığı, P_c çaprazlama olasılığı ile çaprazlama noktasının şemanın tanımlayan uzunluğu içerisine düşme olasılığı olan

$$\frac{l(H)}{n-1} \text{ in çarpımıdır.} \quad (4.11)$$

Eğer ikinci ata H'nin bir örneği ise, çaprazlama noktası nerede yer alırsa alsın, H şeması bozulmaz.

Buradan, H şemanın çaprazlamadan zarar görmesi olasılığı,

$$1 - \frac{P_c l(H)}{n-1} (1 - P[H, t]) \text{ olarak yazılabilir.} \quad (4.12)$$

Bu bir alt sınırdır. Çünkü, H' ve H'' gibi iki farklı şemanın çaprazlanması sonucunda da $t+1$ zamanında H şemasının ortaya çıkma olasılığı vardır.

Yardımcı Teorem 3: t zamanında $o(H)$ dereceli H şemasına P_m olasılığı ile mutasyon uygulandığında, $t+1$ zamanında popülasyonda H şemasının temsil edilme olasılığı,

$$P(H, t+1) \geq 1 - P_m o(H) \text{ biçimindedir.} \quad (4.13)$$

İspat: Mutasyonun H şemasına zarar vermemesi olasılığı,

$$(1 - P_m)^{o(H)} \text{ dir. } P_m < 1 \text{ için,} \\ (1 - P_m)^{o(H)} \geq 1 - P_m o(H) \text{ şeklinde yazılabilir.}$$

Bu sonuçlar birleştirilirse “Şema Teoremi” elde edilir.

Teorem 1 (Şema teoremi): $o(H)$ derecesi ve $l(H)$ tanımlayan uzunluğuna sahip H şemasının, t zamanında ortalama uyumu $f(H, t)$ ve t zamanında tüm popülasyonun ortalama uyumu $\bar{f}(t)$ iken, $t+1$ zamanında H şemasını temsil eden örneklerin beklenen sayısı,

$$E(H, t+1) \geq \left\{ 1 - \frac{P_c l(H)}{n-1} (1 - P[H, t]) - P_m o(H) \right\} \frac{f(H, t)}{\bar{f}(t)} N(H, t) \quad (4.14)$$

olarak verilebilir [33]. Çoğu çalışmada, şema teoreminin bu formül,

$$N(H,t+1) \geq \left\{ 1 - \frac{P_c l(H)}{n-1} - P_m o(H) \right\} \frac{f(H,t)}{\bar{f}(t)} N(H,t)$$

biçiminde verilmektedir [43-54-55].

Şema teoremi ilk olarak Holland tarafından GA'ların temel teoremi olarak verilmiştir [43].

Şema teoremi kısa düşük dereceli ve ortalamanın üzerinde uyuma sahip şemaların GA'nın sonraki kuşaklarda üstel olarak artan sayıda örnekler elde edileceği biçiminde yorumlanabilir. Çünkü zarar gören ve uyum yönünden ortalamanın üzerinde kalan bu şemaların örneklerinin sayısı, her kuşakta

$\frac{f(H,t)}{\bar{f}(t)}$ faktörü kadar artmaktadır [39].

Kısa, düşük dereceli ve ortalamanın üzerinde uyuma sahip şemalara, yapı parçaları (Buildings Blocks) adı verilir. GA, bu şemaların birleştirilmesi ile optimale yakın performans aramaktadır. Buna yapı parçaları hipotezi (Buildings Blocks Hypothesis) denir [44].

Şema teoremi, önemli bir sonuç olmasına rağmen, bazı ideal koşullar altında elde edilmiştir. Dizi gösterimi ve genetik operatörler Holland'ın kullandığından farklı olabilir. Yapı parçaları hipotezi bir çok durumda güvenilir bulunmasına rağmen, bu hipotezde dizi gösterimlerine ve genetik operatörlere dayanmaktadır. Bu hipotezin sağlanmadığı problemleri bulmak zor değildir. Bu tür problemlere aldatıcı problemler adı verilir. Buna rağmen bu teori, basit genetik algoritmaların işleyişi için temel dayanaktır [47].

4.4. Genetik Algoritma Uygulamaları

GA literatürü çok sayıda başarılı uygulamayı içermektedir. Ancak, GA'ların başarılı olmadığı bir çok durum da vardır. Bir uygulama verildiğinde, GA'nın

kullanılabilecek iyi bir yöntem olup olmadığına nasıl karar verilebilir? Bir çok araştırmacı, aşağıdaki görüşleri paylaşmasına rağmen ciddi bir açıklama yoktur [39]. Eğer arama yapılacak uzay büyükse, oldukça düzgün ve tek tepeli olmadığı biliniyorsa, iyi kavranılmadı ise, veya uyum fonksiyonu gürültülü ise(noise) (yani aynı kromozoma her değerlendirilişinde farklı değerler veriyorsa), GA zayıf yöntemlerden daha başarılı olma veya onlarla rekabet edebilme şansına sahip olur.

GA uygulamaları üç ana grupta toplanabilir. Bunların ilki deneysel uygulamalardır; mevcut diğer optimizasyon algoritmalarına karşı genetik algoritmanın üstünlüğünü ispat etmek amacı ile belirli problemlerin çözümünü bulmak için genetik algoritmanın kullanıldığı çalışmalardır. Bunlara örnek Gezgin Satıcı Problemi, Grafik Bölme Problemi gösterilebilir. İkinci grup pratik uygulamalardır; genetik algoritmanın endüstri ve diğer gerçek problemlerin çözümlerinde kullanıldığı uygulamalardır. Çizelge Problemleri, Nümerik Optimizasyon Problemleri, Görüntü İşleme Uygulamaları bu gruba örnektir. Son grup ise sınıflandırıcı sistemler uygulamalarını içermektedir. Bu sınıf genetik algoritmaların bilgi çıkarılması amacı ile kullanıldığı çalışmaları içermektedir. Üçüncü grup uygulamaları ise bir uzman sistemin bilgi tabanını oluşturan kuralları elde etmek için genetik algoritmanın kullanıldığı uygulamalardır [27].

5. DERİDEN EN İYİ GEÇEN KİMYASAL MADDELERİN ÖZELLİKLERİNİN GENETİK ALGORİTMA İLE HESAPLANMASI

Kimyasal maddelerin molekül yapılarını belirleyen parametreler ile deriden geçiş katsayıları ilişkili bir özellik göstermektedir. Bu sebepten dolayı parametreler arasındaki değişimlerin matematiksel modelinin çıkarılması mümkün olmaktadır. Klasik optimizasyon tekniklerinin yanı sıra yapay zeka optimizasyon tekniklerinden genetik algoritmanın uygulanması ile problem çözümü gerçekleştirilmektedir. Genetik algoritma, kimyasal maddelerin molekül yapılarının optimize edilmesinde ve özellikle deriden geçiş katsayılarının karşılaştırılmasında ve en uygununun bulunmasında yeni bir yaklaşım getirmektedir.

Genetik algoritma deriden en iyi geçişi sağlayan kimyasal maddelerin tespitinde rasgele belirlenen 100 kimyasal madde üzerinden değerlendirilmiştir. Tasarımda, başlangıç popülasyonunun büyüklüğü (genişliği) kullanıcıya bırakılmış ve esnek tutulmuştur. Başlangıç popülasyonunu oluşturan kromozomların her bir geni, molekülü oluşturan parametreleri temsil etmektedir. Kromozomların kodlanma işleminde tamsayı kodlama biçimi seçilmiştir. Bir sonraki nesile seçim işleminde rulet tekerleği ve en kötü bireylerin yerine en iyilerini yaz seçim metodu kullanılmıştır. İterasyonlarda seçim ve çaprazlama operatörleri program içerisinde esnek bırakılmıştır.

5.1. Formülasyon

Uygulamada kimyasal maddelerin deriden geçişini bulmak için deriden geçiş katsayısı ($\text{Log}k_p$) baz alınmıştır. Deriden geçiş katsayısını bulmada kullanılan parametreleri bilinen, geçiş katsayı aralıkları belirlenmiş ve seçilen kimyasal maddeler arasından $\text{Log}k_p$ ye göre deriden en iyi geçişi sağlayan maddenin bulunması amaçlanmaktadır.

5.1.1. Problemin genel tanımı

Farmakolojide, kozmetikte ve organik tarım endüstrilerinde kimyasal maddelerin deriden geçiş özelliklerinin bilinmesine ihtiyaç duyulmaktadır. En uygun çözüm; mümkün olan en çok sayıda kimyasal maddeler arasında belirlenen parametrelerle deriden en iyi geçeni bulmaktır. Deriden geçiş değerleri ile kimyasal maddelerin değerlendirilmesi hem kullanıcılar açısından hem de yan madde olarak diğer ilaç yapılarında kullanılması açısından önem göstermektedir. Hem toksin riski hem de klinik etkilerin tahmini açısından deriden geçiş oranı önemli olmaktadır. Kozmetikte örnek olarak bir ürünün UV ışınlarını minimum edici karakteristiğinin belirlenebilmesi için ürünün deriden geçiş özelliklerinin de tespit edilmesi gerekmektedir. O yüzden ki; ilaç tasarımında molekül yapılarının belirlenmesinde deriden geçiş özelliği önemlidir [8].

Kimyasalların deriden geçiş oranlarının bulunması üzerine literatürde birçok çalışma yapılmış, deriden geçiş katsayısı ($\text{Log}k_p$) ile kimyasal maddelerin değişik özellikleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bunlardan bazıları; deriden geçiş katsayısı ($\text{Log}k_p$)- $\text{Log}P_{\text{oct/w}}$, $\text{Log}k_p$ -molekül ağırlığı (MW) ve $\text{Log}k_p$ -molekül yapısı ile arasındaki ilişkilerdir.

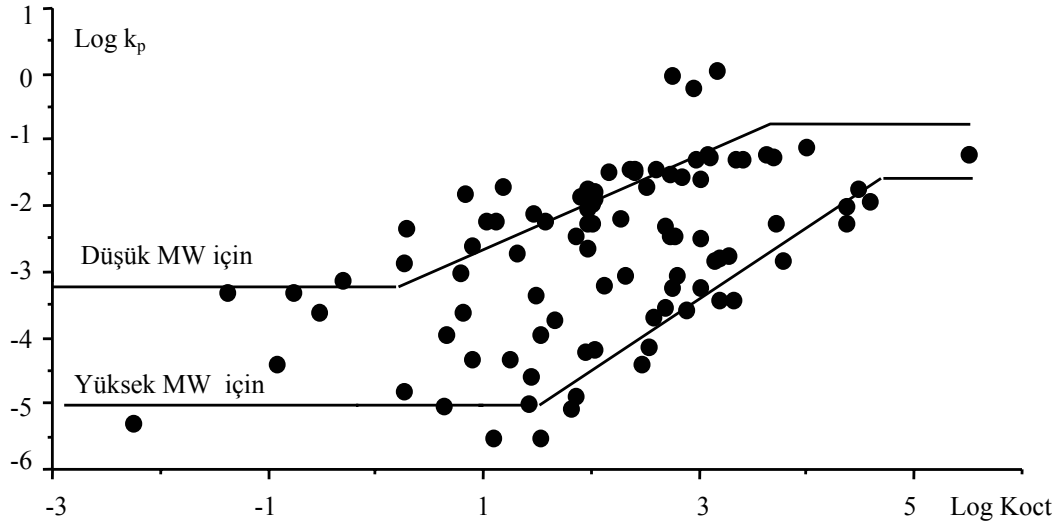
- $\text{Log}k_p$ ile molekül yapısı içerisindeki kimyasalların toplam yerel yükleri arasındaki ilişki – [56]

$$\text{Log}k_p = 1,52 - 2,42\text{SHC} + 1,44\text{SOC} - 2,50\text{SNCC} - 1,96\text{SHaIC} + 1,60\text{SNC} - 9,10 \sqrt[3]{1/\text{MW}} \quad (5.1)$$

- Deriden geçiş katsayısı ($\text{Log}k_p$)- $\text{Log}P_{\text{oct}}$ arasındaki ilişki-[56]

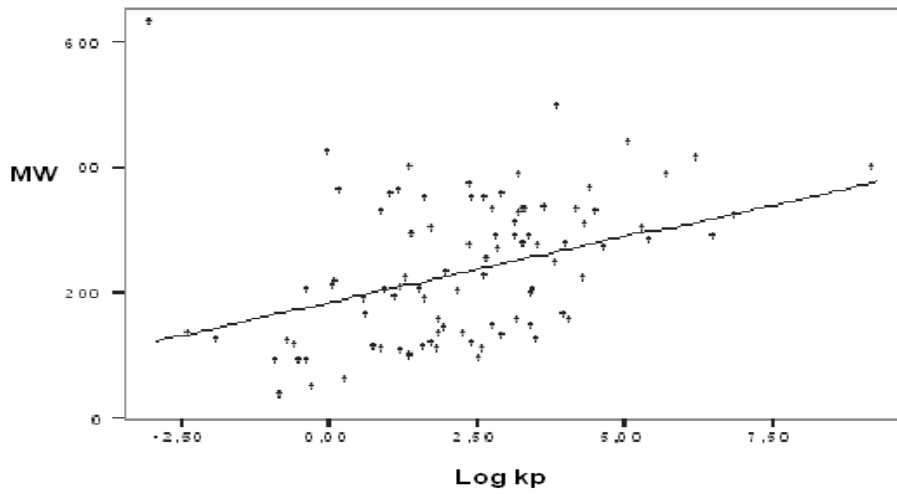
$$\text{Log}k_p = - 6,3 + 0,73\text{Log } K_{\text{oct}} - 0,0061 \text{ MW} \quad (5.2)$$

Bu çalışmalar neticesinde molekül ağırlığı ile geçiş katsayısı arasında doğrusal olmayan bir ilişki olduğu saptanmıştır [57].



Şekil 5.1. Molekül ağırlığı ile $\text{Log } k_p$ arasındaki ilişki

$\text{Log } k_p$ ile MW ağırlığı arasındaki ilişki bu çalışmada veri olarak alınan 100 kimyasal maddenin molekül ağırlığı ve $\text{Log } k_p$ arasında Şekil 5.2 de gösterilmiştir. Bu ilişki program kullanıcısı kontrol parametresi olarak kullanabilmektedir.



Şekil 5.2. Uygulama için seçilen kimyasal maddelerin molekül ağırlığı ile $\text{Log } k_p$ arasındaki ilişki

Oluşturulan optimizasyon modeli için gerekli girdiler aşağıda sıralanmıştır;

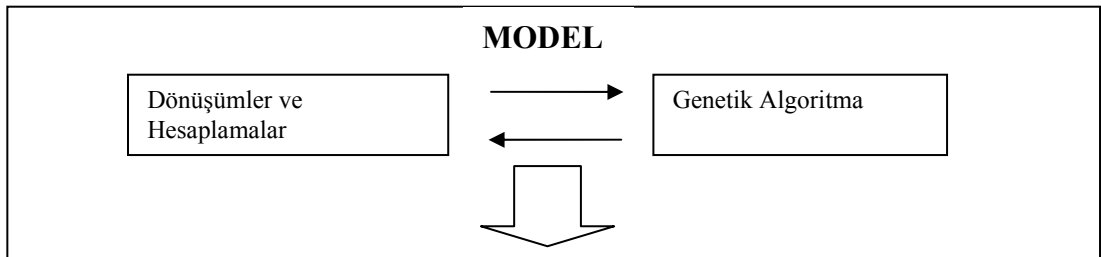
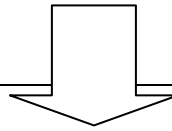
- Seçilen kimyasal madde molekül verileri ve analiz parametreleri
- Optimizasyon verileri
- Genetik algoritma (GA) parametreleri

Model sonucundaki çıktılar ise;

- Kimyasal maddenin molekül yapısı
- Deriden geçiş katsayısının tespiti
- Seçilen kimyasal maddeler arasındaki istenilen özellikte deriden geçişi sağlayan kimyasal madde

Model girdi ve çıktılarının şematik gösterimi Şekil 5.3. de verilmiştir. Model içerisindeki $\text{Log}k_p$ aralığı hassasiyete göre değişebilmektedir. Girdiler içerisindeki kimyasal madde molekül verileri, kimyasal maddenin molekül yapısının bulunmasında kullanılmaktadır. Model içerisindeki “Dönüşümler ve Hesaplamalar” kısmı GA kodlarının veya verilerin birbirleri arasında uygun forma dönüştürülmesi ve uygunluk değerinin hesaplanmasını içermektedir. Girdilerde GA parametreleri ise Bölüm 5.2 de açıklanmaktadır.

SEÇİLEN MOLEKÜL VERİLERİ	OPTİMİZASYON VERİLERİ	GA PARAMETRELERİ
- Molekül ağırlığı - Moleküldeki H atomu sayısı - Moleküldeki Aromatik halka sayısı - Moleküldeki OH sayısı - Moleküldeki N atomu sayısı - Moleküldeki C atomu sayısı - Moleküldeki Aromatik olmayan halka sayısı - Moleküldeki O atomu sayısı - Moleküldeki Halojen atomu sayısı (I,Br,F,Cl) - Moleküldeki S atomu sayısı	-Kimyasal maddenin deriden geçiş katsayısı - Deriden geçiş aralığı -Molekül yapı formülü	-Populasyon büyüklüğü - Gen sayısı - Seçim Operatörü - Çaprazlama operatörü - Uygunluk değeri



Şekil 5.3. Problem modeli girdi ve çıktıları

5.1.2. Yapılan kabuller

Deriden en iyi geçen kimyasal maddenin genetik algoritma ile bulunmasında bazı kabuller yapılmıştır.

- Deriden en iyi geçişi bulmada kimyasal maddelerin $\text{Log}K_p$ katsayıları değerlendirilmektedir.
- Kimyasal maddenin molekül yapısının belirlenmesinde dokuz parametre ele alınmaktadır.
- Molekül yapısının belirlenmesinde kullanılacak parametreler $\text{Log}K_p$ hesaplanmasında da kullanılacaktır.
- Geçiş katsayı aralığı istenirse değiştirilebilmektedir.
- Kullanılan kimyasal miktarı veya oranı çalışmada dikkate alınmamaktadır. Kimyasal maddenin miktarı/oranı analizden bağımsızdır.
- Algoritmada bilesenler.dat ile rasgele seçilen kimyasal maddelerin tamamı, her bir kimyasalın molekül yapısını bulmada incelenecek parametreler ve geçiş katsayısı hesaplanmasında kullanılacak parametreler içermektedir

Hazırlanan bilgisayar programı esnek bir yapıya sahip olduğu için yukarıda düşünülen kabuller bilgisayar programı içerisinde rahatlıkla değiştirilebilmektedir.

5.2. Genetik Algoritmanın Uygulanması

Problemin tanımlanması ve yapılan kabuller sonrasında parametrelerin genetik algortmada nasıl tanımlanacağı bu bölümde açıklanmaktadır.

5.2.1. Dizilerin-kromozom oluşturulması (Bireylerin tanımlanması)

Problemin çözümünde aranan parametre, deriden geçişi belirleyen $\text{Log}K_p$ katsayılarının bulunmasıdır. Bulunan geçiş katsayıları ile deriden en iyi geçen değerlendirilmesidir. GA'da parametreler dizi-kromozom şeklinde

tanımlanmaktadır. Populasyon veya yığın birçok sayıda kromozomdan oluşur. Bir kromozomun (bireyin- dizinin) GA'da nasıl tanımlandığı büyük önem taşır. Bu tanımlama çözüm uzayının sınırlarını ve olasılık sayısını etkiler.

Kromozomun kodlanmasının çeşitli yolları vardır. En yaygın kodlama ikili kodlamadır. Basit genetik algoritma ikili kodlama ile belirlenen kromozomlardan oluşan bir populasyon üzerinde çalışır. Problemin parametrelerine göre kodlama çeşitlilik gösterir. Diğer kodlama çeşitleri ise tamsayı kodlama, gray kodlama, kurallar dizisi şeklinde olabilmektedir. Uygulamada parametreleri tamsayı şeklinde kodlanması uygun görülmüştür. Kromozomların sayısının ne olacağı yani çözüm uzayının belirlenmesi için yapılan kabuller Tablo 5.1'de gösterilmektedir. Tablo 5.1'de yer alan De Jong'un kabul görülen parametre değerleri üzerinde uygulama yapılmıştır [27].

Çizelge 5.1. Genetik algoritma için önerilen kontrol parametre değerleri

Kontrol Parameteleri	De Jong	Shaffer	Grefenstette
Populasyon büyüklüğü	50-100	20-30	30
Çaprazlama oranı	0,60	0,75-0,95	0,95
Mutasyon oranı	0,001	0,005-0,01	0,01

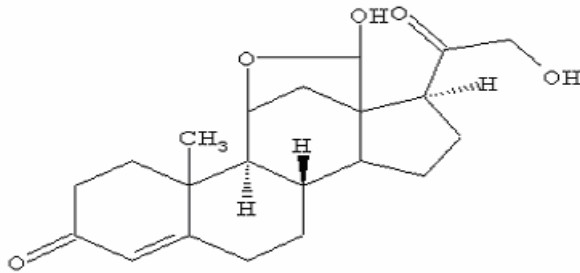
Çalışmada kullanılan her bir kromozom (birey- dizi) geçiş katsayı hesaplamasında kullanılan parametreler kadar gen içermektedir. Bir kimyasal madde bir kromozomda temsil edileceğinden populasyon büyüklüğü kullanılan kimyasal maddenin sayısı kadar olmaktadır.

Veri tabanını oluşturulurken seçilen kimyasal maddenin belirlenmesinde dokuz parametre kabul edilmiştir. Örnek olarak aldosterone kimyasal maddesinin kapalı formülü ve molekül yapısı ile bu dokuz parametre şu şekilde belirlenmiştir.

Aldosterone

Kapalı Formül $C_{21}H_{28}O_5$

Molekül Yapısı ;



Şekil 5.4. Aldosterone molekül yapısı

Çizelge 5.2. Veri olarak alınan molekül yapısını oluşturan parametrelerin gösterimi

Molekül	MW	H	Ar.Halka	OH	N	S	C	Ar.Olm.Halka	O	Halojen
Aldosterone	360.4	28	1	2	0	0	21	3	5	0
Amobarbital	226.3	18	0	0	2	0	11	1	3	0
Atropine	289.3	23	1	1	1	0	21	0	3	0

.....

.....

.....

.....

N: 100

Problem içerisindeki parametrelerin kromozom olarak temsili;

Dokuz genden oluşan

n= 1. kromozom

28	1	2	0	0	21	3	5	0
----	---	---	---	---	----	---	---	---

n= 2. kromozom

18	0	0	2	0	11	1	3	0
----	---	---	---	---	----	---	---	---

.....

.....

n=N

Şekil 5.5. Parametrelerin kromozom üzerinde gösterimi

N, populasyon büyüklüğünü (genişliğini) göstermektedir. Veri olarak 100 kimyasal madde ele alındığında populasyon büyüklüğü 100 olmaktadır.

Bir kromozom içerisindeki her bir gen, her bir kimyasal madde için $\text{Log}k_p$ katsayılarının bulunmasında ve molekül yapısı tespitinde kullanılacak dokuz parametreyi içermektedir. Bir kromozom oluşturulurken bütün bu parametreler genlerde temsil edilmesi gerekmektedir.

Kromozom üzerinde genlerde temsil edilen molekül parametreleri;

H: Hidrojen atomu sayısı

Arhalka: Aromatik halka sayısı

OH: OH sayısı

N: Azot atomu sayısı

S: Kükürt atomu sayısı

C: Karbon atomu sayısı

Ar.Olm.Halka: Aromatik olmayan halka sayısı

O: Oksijen atomu sayısı

Halojen: Halojen atom sayısı

5.2.2. Uygunluk fonksiyonunun hesaplanması

Genetik algoritma, evrim teorisinin temelini oluşturan “En dayanıklı, çevreye en çok uyum sağlayan birey yaşar” prensibine göre işlemektedir. Ortama uyum sağlayan bireyler yaşar ve bu bireylerden yeni bireyler oluşur. Populasyon (Yığın) devamlı olarak iyi özellikteki genleri bulundurmaya çalışır. GA’da farklı bireylerdeki iyi özelliklerin, çaprazlama sonucu oluşacak yeni bireylere aktarılacağı böylece en iyi çözüme doğru ilerleneceği temel alınmıştır. Çaprazlama sonucunda iyi bireylerden kötü bireyler de elde edilebilir. Kötü bireyler uygunluklarına göre değerlendirilip popülasyondan atılır ve nesil devam eder. GA’nın popülasyondaki hangi bireyin ortama uygun olduğu, iyi özellikler taşıdığını anlayabilmesi için matematiksel bir fonksiyona ihtiyacı vardır. Bir bireyin aranan çözüme ne kadar uygun yada yakın olduğunu o bireyin “uygunluk değeri” belirler [33-42].

Bu çalışmada $\text{Log}k_p$ bağımlı değişkeni üzerinde; molekül yapısını oluşturan parametrelerden aromatik halka sayısı, hidrojen sayısı, OH sayısı, N sayısı, S sayısı, C sayısı, aromatik olmayan halka sayısı, O sayısı, ve halojen atomu sayısı değişkenlerinin etkisi incelenmiş, değişkenlerin ayrı ayrı ve birlikte $\text{Log}k_p$ üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çizelge 5.3.’de incelenen değişkenlerin $\text{Log}k_p$ ’yi belirlemesine ilişkin stepwise regresyon analizi sonuçları verilmektedir.

Çizelge 5.3. Log_{k_p}'nin bulunmasına yönelik stepwise çoklu regresyon analizi sonuçları [58]

Değişken	B	SH _B	β	t	P	İkili r	Kısmi r
Sabit	,316	,279		1,130	,261		
Aromatik halka sayısı	,342	,210	,133	1,627	,107	,437	,166
Nsayısı	-,669	,100	-,437	-6,679	,000	-,221	-,569
Csayısı	,247	,034	,848	7,261	,000	,380	,601
OHsayısı	-,517	,098	-,351	-5,287	,000	-,189	-,481
Halojen atom Sayısı	,570	,109	,340	5,230	,000	,376	,477
Aromatik olmayan halka sayısı	-,449	,152	-,306	-2,949	,004	,063	-,292
R= 0.807, R ² =0.652 F= 28.988, P=0.000							

Çizelge 5.3.'de bağımsız değişkenlerle, bağımlı değişken arasındaki ikili ve kısmi korelasyonlar incelendiğinde; N sayısı, OH sayısı ve aromatik olmayan halka sayısı değişkenleri ile Log_{k_p} arasında negatif bir ilişki olduğu gözlenmektedir. Yani negatif korelasyon; N sayısı, OH sayısı ve aromatik olmayan halka sayısı arttıkça deriden geçiş katsayısının (Log_{k_p}) azaldığını göstermektedir. İlişki düzeyleri açısından, negatif ilişki içeren değişkenlere yönelik ikili ve kısmi korelasyonlar incelendiğinde; N sayısı ile Log_{k_p} arasında düşük düzeyde bir ilişkinin olduğu (r=0.22), ancak diğer değişkenlerin etkisi kontrol edildiğinde ilişki düzeyinin arttığı ve r= 0.57 olarak hesaplandığı görülmektedir. Aynı şekilde OH sayısı ile Log_{k_p} arasında da yine düşük düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (r=0.19). Bununla birlikte diğer değişkenler kontrol altına alındığında ilişkinin düzeyi artmakta ve orta düzey bir ilişkiye dönüşmektedir (r=0.48). Ayrıca aromatik olmayan halka sayısı değişkeni ile Log_{k_p} arasında önemsiz bir ilişki gözlenirken (r=0.06), diğer değişkenlerin etkisi arındırıldığında, ilişki düzeyi negatif etki yapmakta ve düşük düzey bir ilişki oluşmaktadır (r=0.29).

Diğer taraftan; aromatik halka sayısı, C sayısı ve halojen atom sayısı değişkenleri ile $\text{Log}K_p$ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu gözlenmektedir. Buradaki pozitif korelasyon; aromatik halka sayısı, C sayısı ve halojen atom sayısı artışının $\text{Log}K_p$ 'yi artırdığı anlamına gelmektedir. Aromatik halka sayısı, değişkeninin etkisi diğer değişkenlerle birlikte daha yüksek iken ($r=0.437$), diğer değişkenlerin etkisinden arındırıldığında tek başına etkisi azalmaktadır ($r=0.17$) C sayısı ve halojen atom sayısı değişkenlerinin ise diğer değişkenler sabit tutulduğunda etkisi artmaktadır. Bununla birlikte ilişki düzeyleri değerlendirildiğinde hem diğer değişkenlerle hem de tek başına orta düzeyde bir ilişki oluşturduğu söylenebilir.

Çizelge 5.3. regresyon modeli anlamlılık açısından incelendiğinde; değişkenlerin $\text{Log} K_p$ ile yüksek sayılabilecek bir düzeyde ve anlamlı bir ilişki verdiği görülmektedir ($R=0.807$, $R^2=0.652$, $p<0.001$). Yapılan aşamalı regresyon analizine göre incelenen 9 değişkenden ilişkisiz bulunan 3 değişken atıldığında (H sayısı, S sayısı ve O sayısı) kalan 6 değişkeninin birlikte, $\text{Log}K_p$ 'ye ilişkin toplam varyansın % 65'ini açıklamaktadır. Buna göre incelenen 9 değişkenden 6'sının birlikte $\text{Log}K_p$ üzerinde etkili olduğu ve $\text{Log}K_p$ 'nin oldukça önemli bir bölümünü açıkladığı söylenebilir. $\text{Log}K_p$ 'nin açıklanamayan yaklaşık % 34.8'lik bölümünde ise başka değişkenlerin etkisi olduğu anlaşılmaktadır.

Standardize edilmiş regresyon katsayısına (β) göre, bağımlı değişkenlerin $\text{Log}K_p$ üzerindeki göreceli önem sırası; (1) C sayısı, (2) N sayısı, (3) OH sayısı, (4) halojen atom sayısı, (5) aromatik olmayan halka sayısı ve (6) aromatik halka sayısı şeklinde sıralanmaktadır. Regresyon katsayılarının anlamlılığına ilişkin t-testi sonuçları incelendiğinde; yalnızca aromatik halka değişkeninin $\text{Log}K_p$ 'nin anlamlı bir bağımlı değişkeni olmadığı, diğer değişkenlerin ise anlamlı bir bağımlı değişken olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak; $\text{Log}k_p$ üzerinde etkisi incelenen 9 değişkenden en fazla etkili olan 6'sı birlikte $\text{Log}k_p$ 'nin % 65'ini açıklamaktadır. Regresyon analizi sonucuna göre $\text{Log}k_p$ 'ye ilişkin matematiksel model şu şekildedir.

$$\text{Log}k_p = ,316\text{Sabit} + ,342\text{Arohalsayısı} - ,669\text{Nsayısı} + ,247\text{Csayısı} - ,517\text{OHsayısı} + ,570\text{Halats} - ,449\text{Nonasayısı} \quad (5.3)$$

Bu çalışmada uygunluk değerleri tek bir regresyon şeklinde tanımlanmaya çalışılmıştır. Problemden aranan çözüm deriden en iyi geçen en uygun kimyasalın bulunması ve molekül yapısının tespiti. Bu amaçtan faydalanılarak belirlenen denklem ile uygunluk değeri hesaplanabilir.

Uygunluk değerleri her bir kromozom (birey- dizi) için tek tek hesaplanır. Bu bireyler birbirleriyle karşılaştırılarak uygunluk değeri istenilen aralıktaki veya en yüksek/düşük olan bireyler seçilir, genetik operatörler işletilir. Oluşan yeni popülasyondaki kromozomların uygunluk değerleri tekrar hesaplanır ve süreç istenilen süre ve iterasyon sayısı kadar devam ettirilir. Bilgisayar programındaki işlemler arasında, uygunluk değerlerinin hesaplanması en uzun süreyi almaktadır.

5.2.3. Seçme operatörü

Kodlamaya karar verilip başlangıç popülasyonu oluşturulduktan sonra yeni popülasyona geçebilmek için seçimin nasıl yapılacağı belirlenmelidir. İstenilen uyuma sahip bireyler daha büyük bir olasılıkla seçilmelidir. Genetik algoritmada çeşitli seçim planları önerilmiştir. Deriden en iyi geçen kimyasal maddenin tespiti için yapılan genetik algoritma uygulamasında rulet tekerleği yöntemi ve en kötülerin yerine en iyilerin yazılması yöntemi (Elitizm) kullanılmaktadır. Buradaki amaç iki farklı seçim yönteminin kullanıcıya alternatif sunması ve tüm popülasyon büyüklüğündeki kromozomların örneklenmesidir.

Rulet tekerleği metodunda popülasyondaki tüm kromozomların uygunluk değerleri toplanır. Daha sonra popülasyondaki bireylerin uygunlukları toplam uygunluk değerine bölünür. Elde edilen sonuca göre kromozom seçilme olasılığı belirlenir. Seçilme olasılığı, belirlenen bu sayıdan büyük olanlar üreme havuzuna alınır ve diğer genetik operatörler uygulanmak üzere bekletilir. Rulet seçimi eğer uyumluluk çok fazla değişiyorsa sorun çıkartabilir [59]. Bu çalışmada molekül parametrelerine göre uyumluluk çok fazla değişiklik göstermediğinden rulet tekerleği seçim yöntemi kullanılmıştır. Uygulama için belirlenen diğer bir seçim metodu olan elitizmde ise en uygun bireyleri kopyalayarak bir sonraki nesile aktarılması işlemini yapar. İstenilen sayıda kromozomun bir sonraki nesile kopyalanması işlemini yapan basit bir işlemdir. Buna rağmen popülasyon büyüklüğünün korunmasını sağlayan önemli bir operatördür.

5.2.4. Çaprazlama

Çaprazlama operatörünün uygulanması ile yeni nesile iyi özelliklerin taşınması amaçlanmaktadır. Çaprazlamada önemli olan P_c çaprazlama olasılığıdır. Popülasyon büyüklüğüne bağlı olarak De Jong'un kabullerine göre 50-100 arasındaki popülasyon genişliğinde çaprazlama olasılığı 0.60 kabul edilmiştir. Çalışmada popülasyon genişliği 100 olarak kabul edildiğinden, çaprazlama oranı (P_c) 0.60 olarak hesaplanmaktadır. Çaprazlama genetik algoritmaya dayalı çalışmalarda en önemli operatördür. Çaprazlama ile kromozomlardaki iyi özellikler birleştirilerek daha iyi çözümler yaratması beklenir. Çaprazlama tek nokta, iki nokta ve üniform çaprazlama olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar küçük popülasyonlar için üniform çaprazlamayı, büyük popülasyonlar için tek ve iki nokta çaprazlamanın olumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir. Büyük popülasyonlarda var olan çeşitlilik daha fazla çeşitlilik gereksinimini azalttığından iki nokta çaprazlamayı uygun kılmaktadır.

Tek nokta çaprazlama

I. Ata "Aldosterone"

1	2	0	0	21	3	5	0
---	---	---	---	----	---	---	---

II. Ata "Amobarbital"

0	0	2	0	11	1	3	0
---	---	---	---	----	---	---	---

I. Yavru

1	2	0	0	11	1	3	0
---	---	---	---	----	---	---	---

II. Yavru

0	0	2	0	21	3	5	0
---	---	---	---	----	---	---	---

Şekil 5.6. İki kromozom arasında tek nokta çaprazlama

İki nokta çaprazlama

I. Ata "Aldosterone"

1	2	0	0	21	3	5	0
---	---	---	---	----	---	---	---

II. Ata "Amobarbital"

0	0	2	0	11	1	3	0
---	---	---	---	----	---	---	---

I. Yavru

1	2	2	0	11	1	5	0
---	---	---	---	----	---	---	---

II. Yavru

0	0	0	0	21	3	3	0
---	---	---	---	----	---	---	---

Şekil 5.7. İki kromozom arasında iki nokta çaprazlama

Üniform çaprazlama

Üniform çaprazlamada rasgele belirlenen çaprazlama maskesi uyarınca I. Veya II. Atanın karşılık gelen eninin kopyalanmasıyla oluşturulur. Çaprazla

maskesindeki 1, o genin birinci atada kopyalanacağını, 0 ise ikinci atadan kopyalanacağını ifade eder.

Rasgele oluşturulan çaprazlama maskesi;

0	1	1	0	0	1	1	1
---	---	---	---	---	---	---	---

I. Ata "Aldosterone"

1	2	0	0	21	3	5	0
---	---	---	---	----	---	---	---

II. Ata "Amobarbital"

0	0	2	0	11	1	3	0
---	---	---	---	----	---	---	---

Yavru

0	2	0	0	11	3	5	0
---	---	---	---	----	---	---	---

Şekil 5.8. İki kromozom arasında üniform çaprazlama

5.2.5. Mutasyon

Mutasyon kromozomdaki bir yada daha fazla genin değerlerinde değişiklik yapılmasıdır. Genetik algoritmada her çözümün her geninin mutasyondan etkilenme olasılığı vardır. Buna da mutasyon olasılığı denir. Yine büyük populasyon genişliğinde De Jong'un 0,001 mutasyon olasılığı kullanılmaktadır. Bu çalışmada, bağımsız parametrelerden oluşan kromozom üzerinde mutasyon operatörü uygulanmamış ve mutasyon olasılığı 0 alınmıştır. Şekil 5.9'da verilen örnekte genlerin temsili tamsayı şeklinde alındığından çaprazlama genlerin birbirleri ile yer değiştirmesi sonucu mutasyon uygulanmıştır. Ancak ata da karbon sayısının temsil edildiği 5. gen ile aromatik halka sayısının temsil edildiği 2. gen yer değiştirildiğinde mümkün olmayacak bir kimyasal yapı oluşmaktadır. Bu yüzden ki, mutasyon operatörü uygulamada yer almamaktadır.

Ata "Aldosterone"

1	<u>2</u>	0	0	<u>21</u>	3	5	0
---	----------	---	---	-----------	---	---	---

Yavru

1	<u>21</u>	0	0	<u>2</u>	3	5	0
---	-----------	---	---	----------	---	---	---

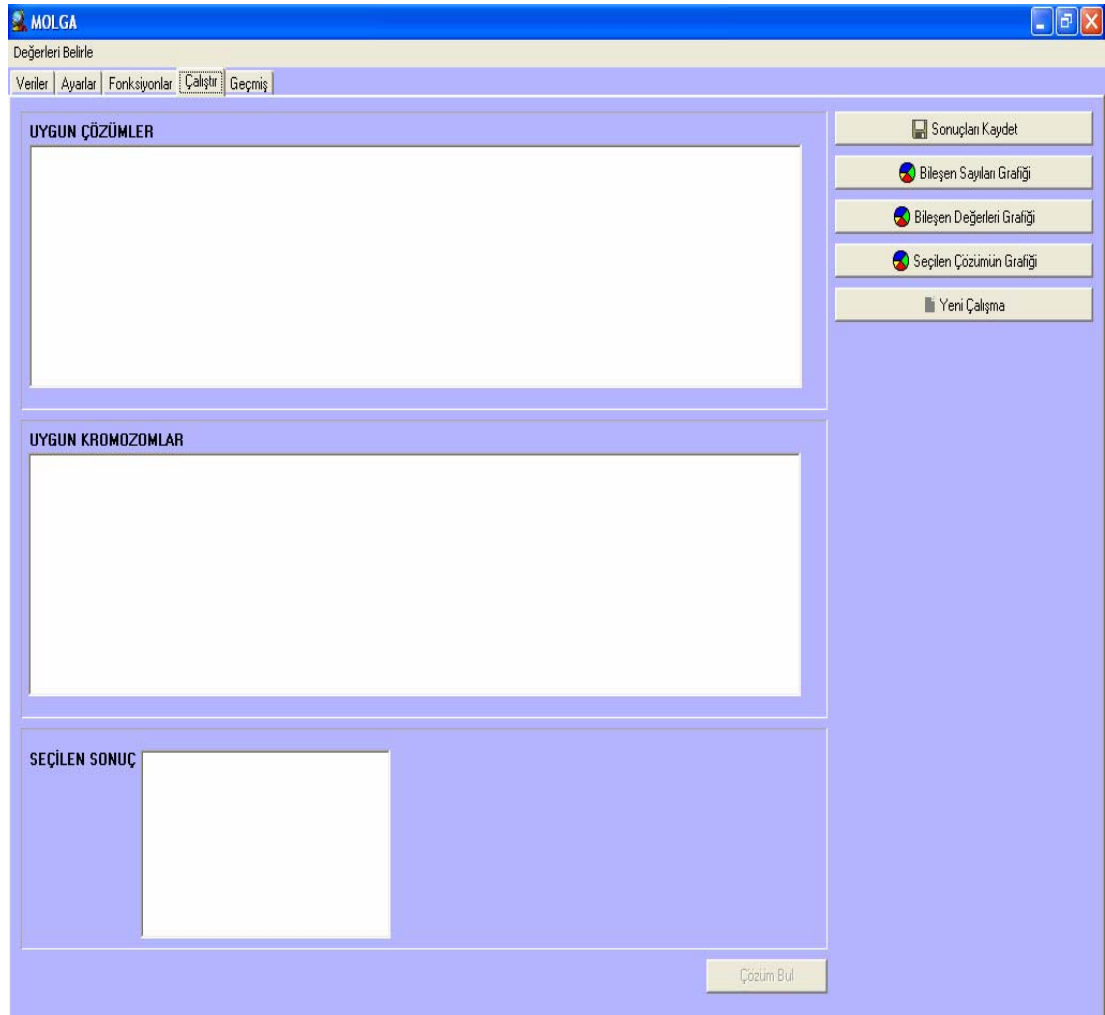
Şekil 5.9. Kromozomdaki genlere uygulanan mutasyon

5.2.6. Durdurma kriteri

Genetik algoritma iteratif bir süreç olduğu için bu tekrarlamanın ne zaman biteceği generasyon sayısı ile belirlenmelidir. Program işlediğinde, ne kadar yavrunun oluşacağı kontrol parametresi olarak belirlenmesi gerekmektedir. Bu uygulamada generasyon sayısı 50-100'e kadar iteratif işletilebilir olduğu gözlemlenmiştir. İterasyon sayısının belirlenmesi ve izlenmesi ilerleyen bölümlerde test edilmiştir.

6. “MOLGA” PROGRAM YAPISI

Genetik algoritma kullanılarak önceki bölümde söz edilen formülizasyona göre, görsel programlama dili olan Delphi 7.0 ile MOLGA programı oluşturulmuştur. MOLGA programında başlangıç popülasyonu, rasgele seçilen 100 kimyasal maddenin molekül parametreleri ile belirlenmiştir. Program kullanıcı etkileşimli bir yapıya sahiptir. Bu bölümde program hakkında genel bilgi verilmekte ve menüler tanıtılmaktadır.

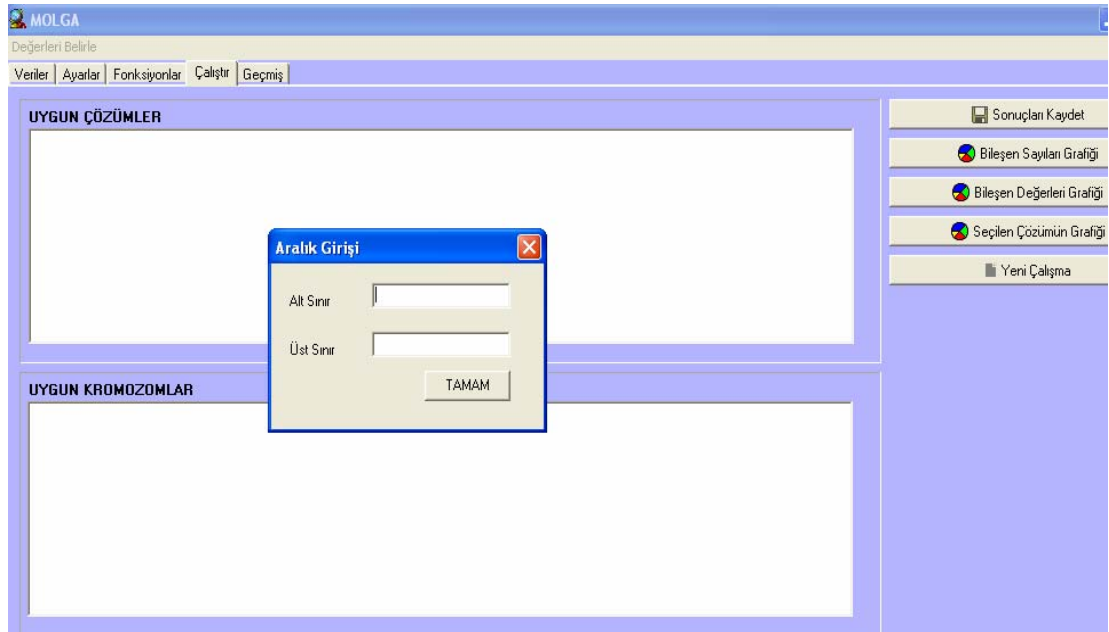


Şekil 6.1.MOLGA programı çalıştırma menüsü görüntüsü

MOLGA program menüleri

Çalıştır: Programın çalıştırıldığı penceredir. Uygun çözümler, uygun kromozomlar ve seçilen sonuç bu menüde yer almaktadır. Uygun çözümlerde, kullanıcının belirlediği Log_kp hassasiyet aralığına göre genetik algoritma sonuçları gösterilmektedir. İterasyon sayısı, alt ve üst sınır, kromozom sayısı, gen sayısını ve genlerin hangi parametreyi gösterdiğini buradan takip etmek mümkündür. Uygun kromozomlarda ve uygun çözümlerde bulunan kromozomların gösterimi bulunmaktadır. Seçilen sonuçta, kullanıcı hangi deriden geçiş katsayısını seçti ise ona ait kimyasal maddenin molekül yapısını buradan görebilmektedir. Kimyasal maddenin molekülünü oluşturan her parametre belirlenebilmektedir.

Değerleri Belirle: Aranılan kimyasal maddenin kullanım amacına göre aralığının tayinini belirleyen menüdür. Burada kullanıcı tarafından hassasiyet aralığı alt sınır ve üst sınır olarak girilmekte ondalık sayı ile de belirlenebilmektedir. Deriden geçiş katsayısının maksimum veya minimum olması sonuçların değerlendirilmesinde bulunabilmektedir.



Şekil 6.2. MOLGA programı değerleri belirle menüsü görüntüsü

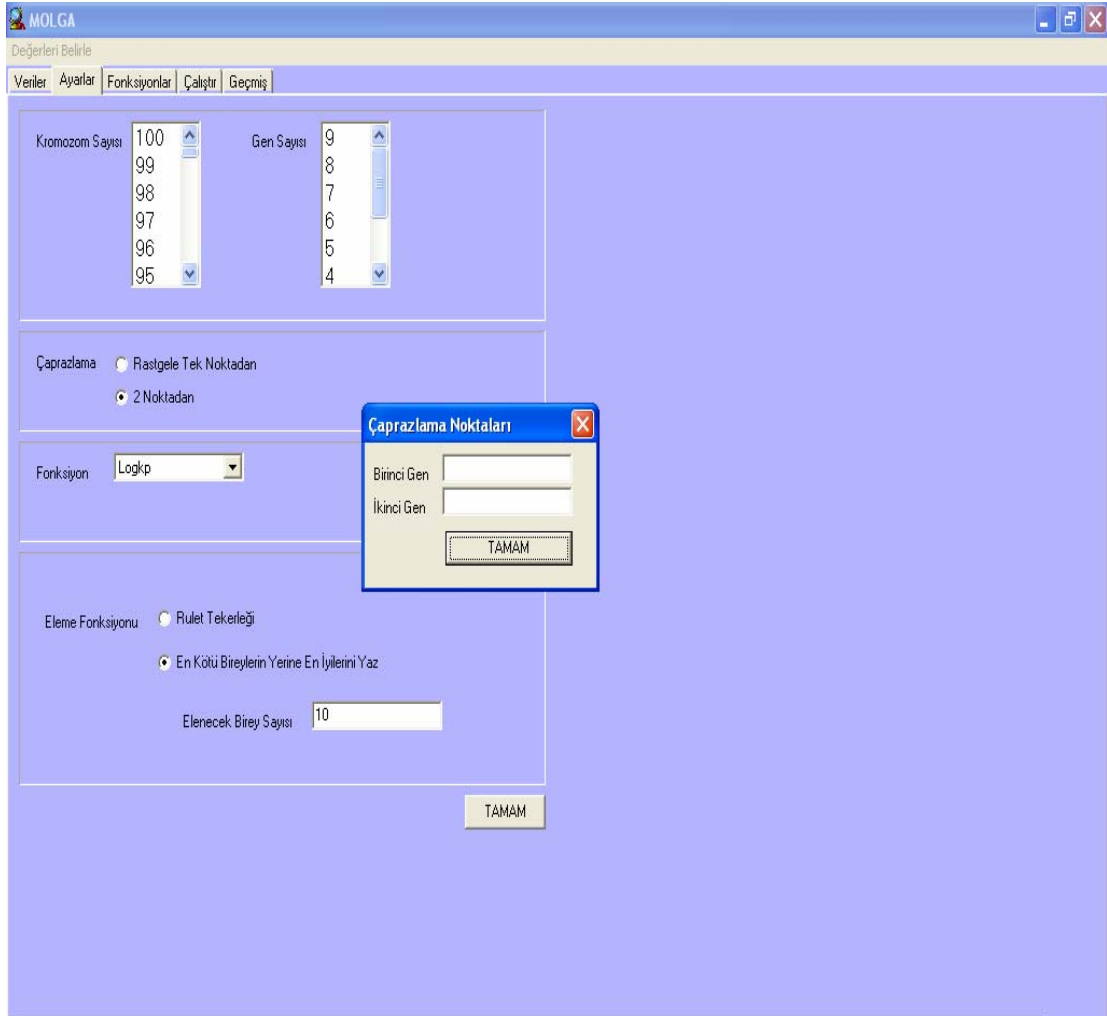
Veriler: Veri olarak rasgele seçilen kimyasal maddelerin molekül yapısını belirleyen 9 parametre değerleri yer almaktadır. Veriler üzerinde değişiklik yapılabilmektedir. Kayıt silme, kayıt ekleme, değişikliği iptal etme ve kaydetme gibi esneklik mümkün olabilmektedir. Populasyon büyüklüğünü oluşturan 100 veri ve her bir veri bir kromozomu temsil ettiğinden kromozom üzerindeki genlerdeki kullanıcının isteğine göre değiştirilebilmektedir.

	Aromatik Halka Sayısı	Hidrojen Sayısı	OH Sayısı	Azot Sayısı	Kükürt Sayısı	Karbon Sayısı	Aromatik Olmayan Halka Sayısı	Oksijen Sayısı	Halojen Atom Sayısı
00	28	02	00	00	00	21	05	05	00
00	18	00	02	00	00	11	01	03	00
01	23	01	01	00	00	17	02	03	00
00	12	00	02	00	00	08	01	03	00
01	08	01	00	00	00	07	00	01	00
01	03	01	00	00	00	06	00	01	03
01	15	00	01	00	00	11	00	02	00
00	06	02	00	00	00	04	00	04	00
00	06	00	00	00	00	04	01	02	00
00	08	01	00	00	00	04	00	02	00
02	11	01	00	00	00	13	00	01	01
01	01	01	00	00	00	06	01	01	05
01	09	01	00	00	00	08	00	01	01
02	19	00	02	00	00	16	00	00	01
01	21	01	01	00	00	18	04	03	00
00	30	02	00	00	00	21	04	04	00
00	30	01	00	00	00	21	04	03	00
00	30	02	00	00	00	21	04	04	00
00	28	02	00	00	00	21	04	05	00
01	08	01	00	00	00	07	00	01	00
03	08	02	00	00	00	08	01	03	00
01	18	02	00	00	00	22	00	04	00
00	22	01	00	00	00	10	00	01	00
01	08	00	00	01	00	12	00	03	02
00	21	00	03	00	00	10	01	01	00
01	15	01	01	00	00	10	00	01	00
01	24	02	00	00	00	18	03	02	00
01	24	03	00	00	00	18	03	03	00
01	22	01	00	00	00	18	03	02	00
00	06	01	00	00	00	02	00	01	00
00	10	01	00	00	00	04	00	02	00
01	12	00	00	00	00	09	00	00	00

Şekil 6.3. MOLGA programı veriler menüsü görüntüsü

Ayarlar: Bu menü genetik algoritmanın özelliklerini ve operatörlerini gösteren menüdür. Başlangıç populasyonunu oluşturan kromozomların sayısı, kromozom üzerindeki genlerin sayıları bu menü de yer almaktadır. Yine yeni bireylerin oluşturulmasında hangi atanın seçileceğine karar veren seçim operatörleri burada belirlenmektedir. Çaprazlama operatör seçimi, genetik

algoritmanın işleyişinde önemli olan uyum fonksiyonu da ayarlardan belirlenmektedir.



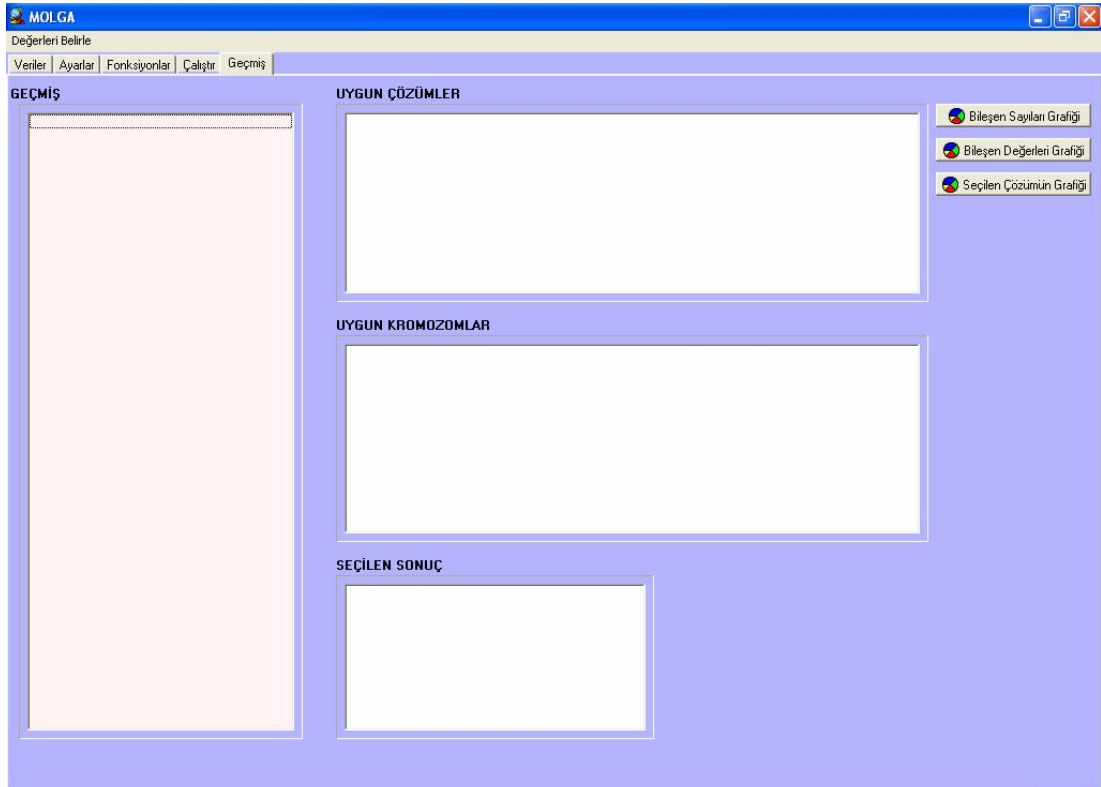
Şekil 6.4. MOLGA programı ayarlar menüsü görüntüsü

Fonksiyon: Uyum değerlerinin belirlenmesinde kullanılacak regresyon denklemi yer almaktadır. Kullanıcıya esnek bırakılmıştır ve değiştirilebilmektedir.



Şekil 6.5. MOLGA programı fonksiyon menüsü görüntüsü

Geçmiş: Seçilen her aralığın sonucu kaydedilip, buradan takip edilebilmektedir.



Şekil 6.6. MOLGA programı uygulama sonuçlarını kaydetme menüsü görüntüsü

MOLGA programı ayrıca deriden geçiş katsayıları ile parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine imkan tanımaktadır. Bileşen sayıları grafiği, bileşen değerleri grafiği ve seçilen çözümün grafiği program içerisinde yer almaktadır. Bu grafikler histogram grafiği olarak tercih edilmiştir.

6.1. MOLGA ile Çözüm

Bu bölümde örneklerle program çalıştırılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Başlangıç popülasyonu olarak belirlenen kimyasal maddelerin $\text{Log}K_p$ değerleri $-2,93 \leq \text{Log}K_p \leq 9,3$ arasındadır.

Programın çalıştırılmasındaki ilk adım, kullanıcının istediği $\text{Log}K_p$ değerine göre aralık belirlenmesidir. Öncelikle iki örnek üzerinde program çalıştırılmış ve bulunan değerler karşılaştırılmıştır.

I. Aralık Tercihi

Alt sınır: -1,5

Üst sınır: -1



II. Aralık Tercihi

Alt sınır: 7

Üst sınır: 9



Şekil 6.7. Programda negatif ve pozitif aralık girişi gösterimi

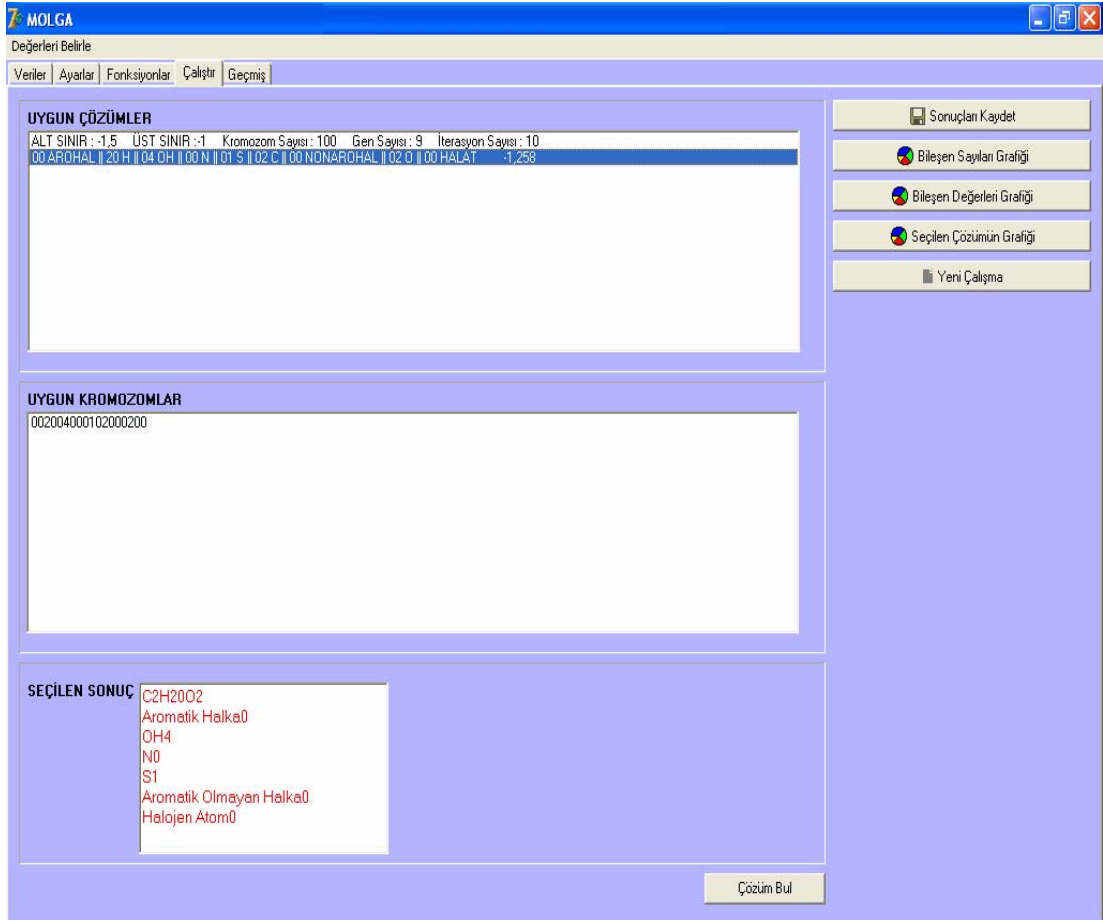
Tercih edilen her iki aralıkta da kullanılan başlangıç popülasyon sayısı ve kromozomları oluşturan gen sayıları eşit olarak alınmıştır. Diğer kullanıcı esnekliğine bağlı kısımlarda her iki aralık için eşit tutulmuş bir sonraki örnekte aynı aralık tahminleri için farklı kriterler denenmiştir. Bunun yapılmasındaki amaç örnekler arasındaki farklılıkları belirlemektir.

Şekil 6.7’de verilen aralıklar için farklı ve ortak olan kriterler şu şekildedir:

Çizelge 6.1.MOLGA programında seçilen örnek uygulama kriterleri

Farklılık	I. Aralık Tercihi	II. Aralık Tercihi
Aralık Değerleri	Alt sınır: -1,5 Üst sınır: -1	Alt sınır: 7 Üst sınır:9
Ortak	I. Aralık Tercihi	II. Aralık Tercihi
Başlangıç Popülasyon Büyüklüğü (Kromozom Sayısı)	100	100
Gen Sayısı	9	9
Çaprazlama	Rasgele Tek Nokta	Rasgele Tek Nokta
Eleme Fonksiyonu	Rulet Tekerleği	Rulet Tekerleği

Bu kriterlere göre program çalıştırıldığında belirgin özellik iterasyon sayısının her iki örnek için farklılık göstermesidir. MOLGA programında farklı aralıklara ve farklı genetik operatörlere göre iterasyon sayılarının değerlendirilmesi bölüm 6.2’de açıklanmaktadır.



Şekil 6.8. I. tercih edilen aralık için sonuç ekran görüntüsü

Burada I. tercihe göre iterasyon sayısı 10 olarak belirlenmiştir. Tercih edilen aralık için bir kimyasal madde molekül yapısı ($C_2H_{20}O_2$) ortaya çıkmıştır.

$\text{Log}K_p$ değeri -1,258

$C_2H_{20}O_2$ (C sayısı 2)

Aromatik Halka 0

OH 4

N 0

S 1

Aromatik Olmayan Halka 0

Halojen Atom 0

molekül yapısında olan bu kimyasal madde tayin edilmiştir. Ancak kimyasal maddenin molekül yapısının belirlenmesi için istatistiksel analize göre dikkate alınması gereken parametreler C sayısı, OH sayısı, Aromatik halka sayısı, N sayısı, Halojen atom sayısı(I, Br, F, Cl) ve Aromatik olmayan halka sayısıdır. Belirlenen Log_{k_p} değerine göre kimyasal maddelerin molekül yapılarının tespiti bu parametrelere göre olacaktır.

II. tercihe göre bulunan sonuçta ise iterasyon sayısı 18 olarak belirlenmiştir. Tercih edilen aralık için bir kimyasal madde molekül yapısı (C₂₉H₆O₄) ortaya çıkmıştır.

Log_{k_p} değeri 7,821,

C₂₉H₆O₄ (C sayısı **29**)

Aromatik Halka **1**

OH **0**

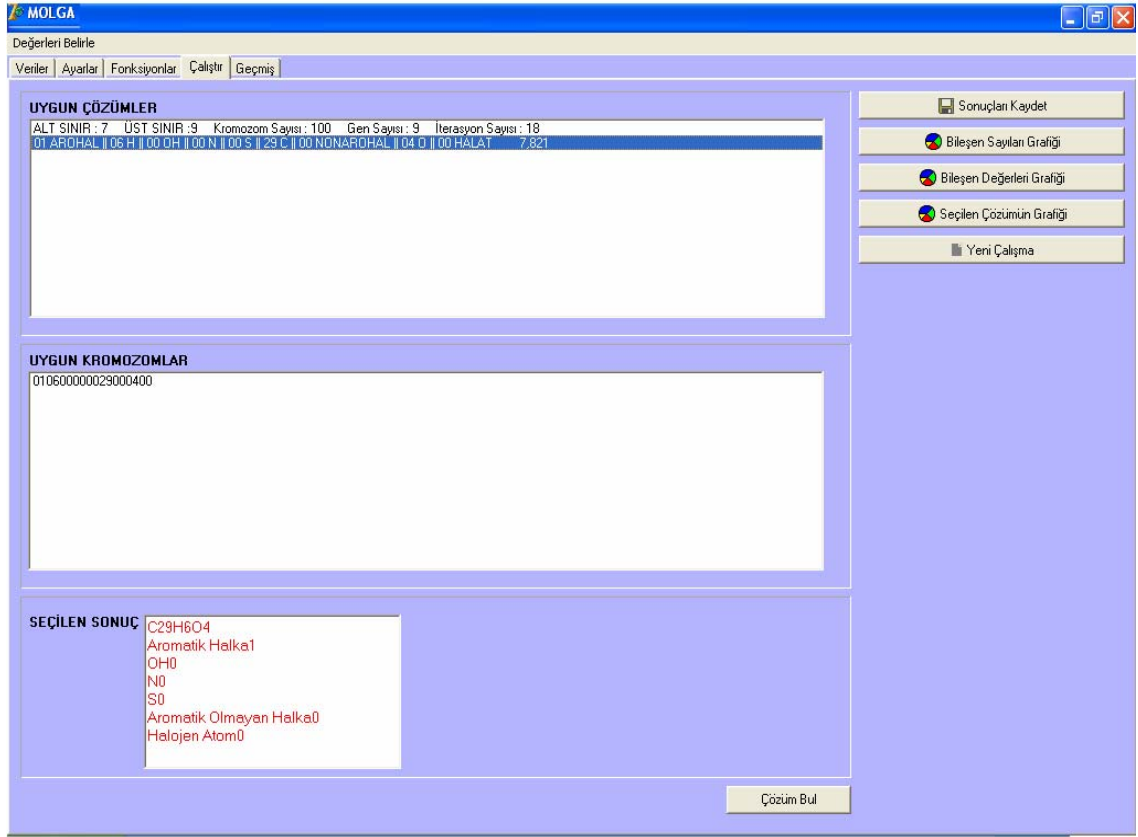
N **0**

S**0**

Aromatik Olmayan Halka **0**

Halojen Atom **0**

molekül yapısında olan bir kimyasal madde bulunmuştur.



Şekil 6.9. II. tercih edilen aralık için sonuç ekran görüntüsü

Bu iki örnekte kullanıcı sadece $\text{Log}k_p$ hassasiyet aralığını farklı girmiştir. Tercih ettiği hassasiyete göre $\text{Log}k_p$ değerine 1. örnek için 10. iterasyonda ikinci örnek için 18. iterasyonda ulaşmıştır. Örneklerde bulunan kimyasal maddelerin kapalı formülünün bulunması ve bu formülün hangi kimyasal maddeye ait olduğunun tesbit edilmesi gerekmektedir. Rasgele seçilen 100 kimyasal maddeyi oluşturan molekül parametrelerinin veri olarak kullanılıp analiz edildiğinde bulunan regresyon denkleminde $\text{Log}k_p$ katsayısını Hidrojen(H), Oksijen(O), Kükürt(S) etkilememektedir. Bu yüzden sonucun değerlendirilmesinde, bulunan kimyasal maddenin, denklemde etkili olan diğer parametreleri sağlaması durumunda, H, O ve S sayıları ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden sonuç değerlendirilirken H, O ve S sayıları molekülün kapalı formülü içerisinde x, y ve z olarak kodlanmıştır. Bu iki örneğe göre S sadece I. uygulamadaki sonucun molekül yapısı içerisinde yer almamaktadır.

Çizelge 6.2. Her iki örnek için sonuç değerlendirilmesi

I . Tercih Edilen Aralık Sonucu		II.Tercih Edilen Aralık Sonucu	
$C_2H_xO_y$		$C_{29}H_xO_y$	
Aromatik Halka 0	Aromatik Hidrokarbon özellği yok	Aromatik Halka 1	Aromatik Hidrokarbon özellği var
OH 4	Asit ve türevi	OH 0	Asit ve türevi değil
N 0	Azot özellği yok	N 0	Azot özellği yok
Aromatik Olmayan Halka 0	Heterosiklik bileşik özellği yok	Aromatik Olmayan Halka 0	Heterosiklik bileşik özellği yok
Halojen Atom 0	Organik halojen değil	Halojen Atom 0	Organik halojen değil

Bu örneklerde kullanıcı iki farklı aralık tercih ederek, genetik algoritmanın işleyiş özelliklerini iki örnek içinde değiştirmemiştir.

Yeni bir uygulama ile tek bir aralık tercih edilerek genetik algoritmanın operatörlerinden seçim işlemi ve çaprazlama operatörü farklı olarak seçilmiştir. Bu uygulama için $\text{Log}k_p$ aralığı alt sınır için 2 ve üst sınır ise 2,75 tercih edildi. $2 \leq \text{Log}k_p \leq 2,75$

Aynı aralıktaki farklı genetik operatör kriterleri ile MOLGA program sonuçlarının gösterilmesi açısından bu uygulama gösterilmektedir.

Çizelge 6.3. MOLGA programında seçilen örnek uygulama kriterleri

Ortak	I. Tercihi	II. Tercihi
Aralık Değerleri	Alt sınır: 2 Üst sınır: 2,75	Alt sınır: 2 Üst sınır:2,75
Farklılık	I. Tercihi	II. Tercihi
Çaprazlama	Rasgele Tek Nokta Çaprazlama	İki Nokta Çaprazlama
Eleme Fonksiyonu	Rulet Tekerleği	En kötü bireyler yerine en iyileri Yaz

MOLGA

Değerleri Belirle

Veriler Ayarlar Fonksiyonlar Çalıştır Geçmiş

Aralık Girişi

Alt Sınır: 2

Üst Sınır: 2,75

TAMAM

Azot Sayısı	Kükürt Sayısı	Karbon Sayısı	Aromatik Sayısı
00	01	13	00
00	00	11	00
02	01	10	00
00	00	02	00
03	00	15	00
01	00	21	02
00	00	04	00
02	02	06	00
00	00	28	04
01	23	01	03
00	11	00	05
01	29	00	01
01	01	00	01

Şekil 6.10. Yeni örnek değer belirleme gösterimi

Tercih edilen bu aralığa bağlı olarak ilk uygulama için, çaprazlama rasgele tek noktadan ve seçim operatörü rulet tekerleği olarak seçilmiştir.

MOLGA

Değerleri Belirle

Veriler Ayarlar Fonksiyonlar Çalıştır Geçmiş

Kromozom Sayısı: 100
 99
 98
 97
 96
 95

Gen Sayısı: 9
 8
 7
 6
 5
 4

Çaprazlama: ☒ Rastgele Tek Noktadan
☐ 2 Noktadan

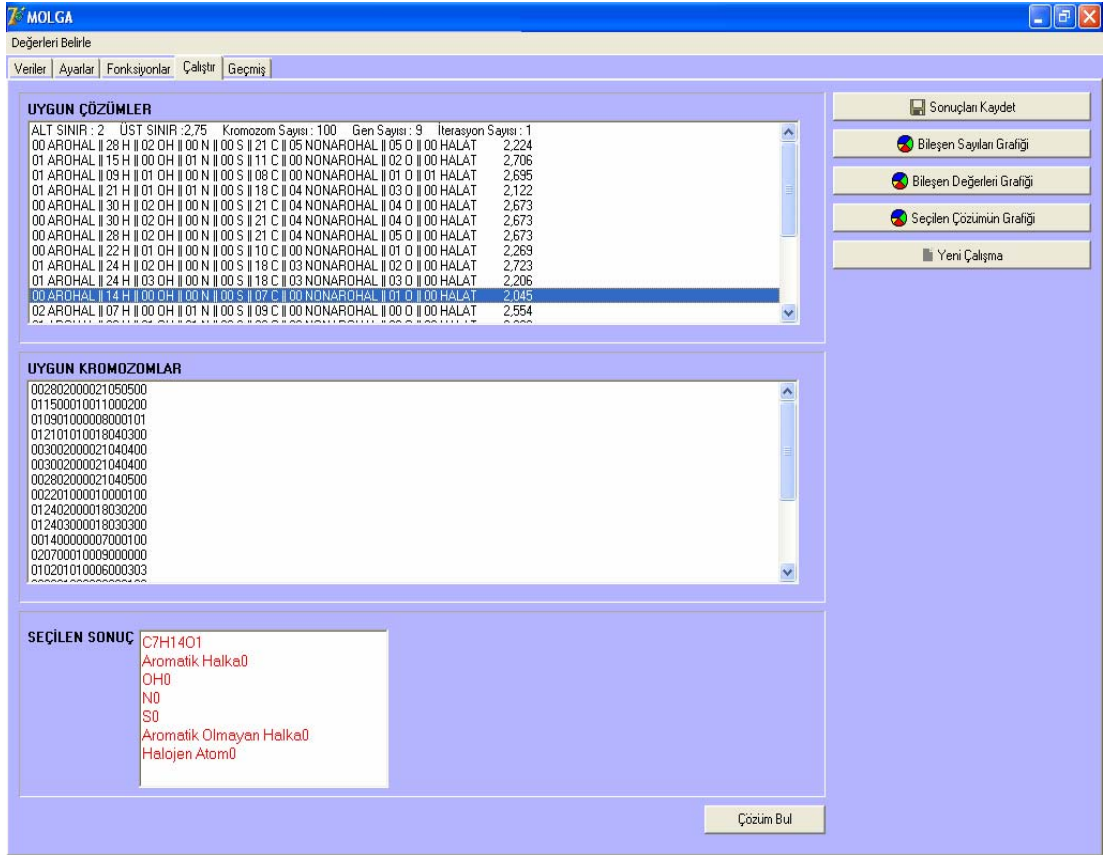
Fonksiyon: Logkp

Eleme Fonksiyonu: ☒ Rulet Tekerleği
☐ En Kötü Bireylerin Yerine En İyilerini Yaz

TAMAM

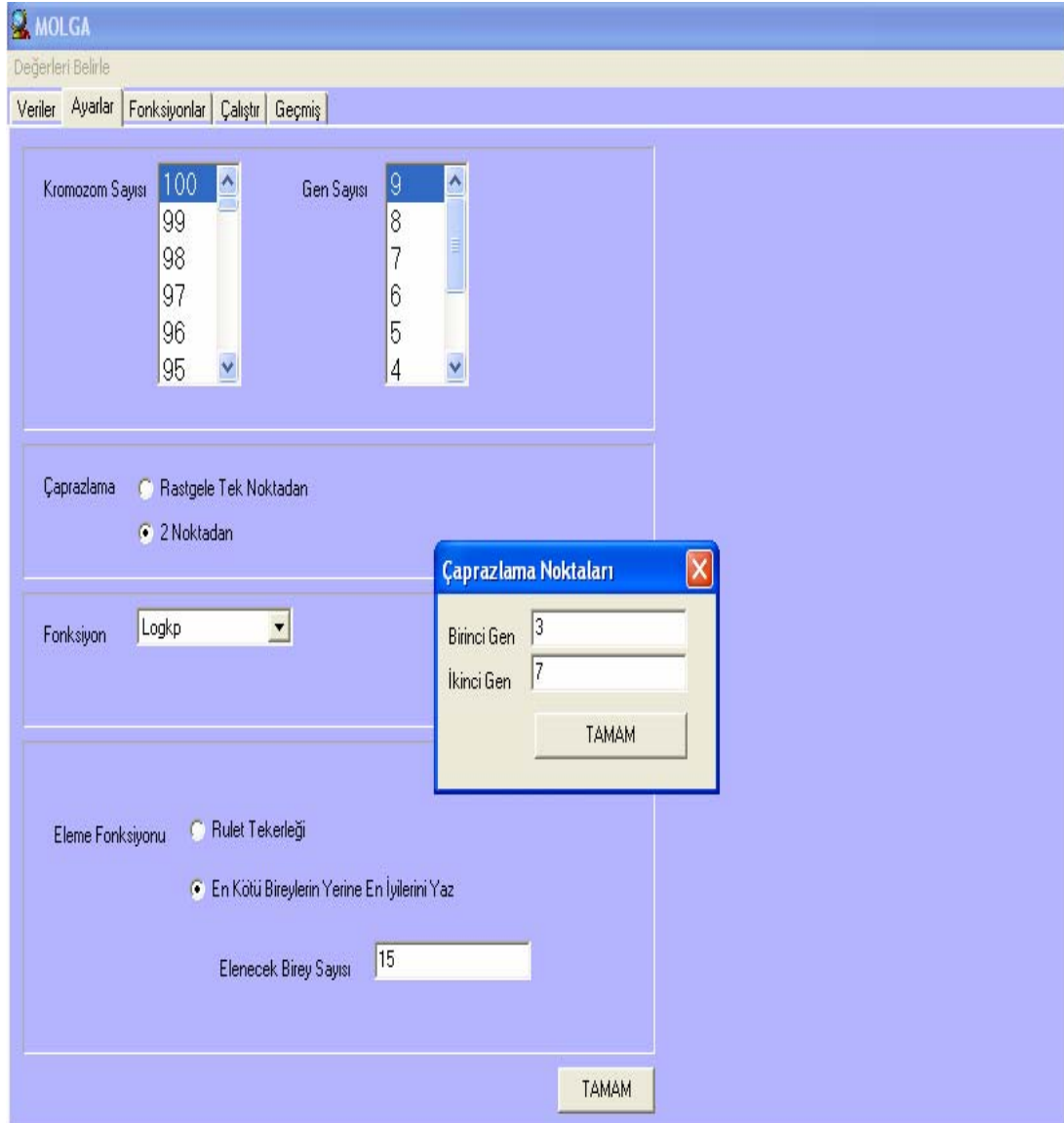
Şekil 6.11. Yeni örnek için I. tercih edilen GA operatörlerinin gösterimi

Sağlanan bu kriterlere göre program çalıştırıldığında sonuçlar tek iterasyonda bulunmaktadır. Başlangıçta tercih edilen deriden geçiş aralığına göre Şekil 6,12’de görülen 21 adet sonuç bulunmuştur. Bu 21 adet sonuç istenilen aralığa girmektedir. Kullanıcı bu sonuçları değerlendirerek maksimum veya minimum deriden geçiş değerini belirleyen kimyasal maddeyi seçebilmektedir veya kullanacağı yere göre kimyasal maddelerin molekül yapılarına bakarak tercih yapabilmektedir.



Şekil 6.12. Girilen aralık için sonuç ekran görüntüsü

Program içerisinde kullanıcıya aynı aralıkta farklı genetik operatörlerle işlem yapabilme esnekliği sağlanmaktadır. Bu durumu açıklayabilmek amacıyla bir önceki örnekte “rulet tekerleği” yerine “en kötü 15 birey yerine en iyilerini yaz” seçeneği, “tek nokta çaprazlama” yerine “iki nokta çaprazlama” tercih edilerek süreç tekrarlanmaktadır. Bu süreçte kromozomlar üzerindeki çaprazlama noktaları birinci gen için 3. gen, ikinci gen için 7. gen seçilmiştir. Bu durumu açıklayan örnek program görüntüsü Şekil 6.13’de gösterilmektedir.



Şekil 6.13. II. tercih edilen GA operatörlerinin gösterimi

MOLGA programı içerisindeki ayarlar menüsünde bulunan başlangıç popülasyon büyüklüğü (Kromozom sayısı) ve kromozom üzerinde parametreleri temsil eden gen sayısı sabit tutulmuş ve değiştirilmemiştir.

MOLGA

Değerleri Belirle

Veriler | Ayarlar | Fonksiyonlar | Çalıştır | Geçmiş

UYGUN ÇÖZÜMLER

00 AROHAL 28 H 02 OH 00 N 00 S 21 C 04 NONAROHAL 05 O 00 HALAT	2.357
01 AROHAL 24 H 02 OH 00 N 00 S 18 C 03 NONAROHAL 02 O 00 HALAT	2.407
01 AROHAL 12 H 00 OH 00 N 00 S 09 C 00 NONAROHAL 00 O 00 HALAT	2.565
02 AROHAL 07 H 00 OH 01 N 00 S 09 C 00 NONAROHAL 00 O 00 HALAT	2.238
01 AROHAL 02 H 01 OH 01 N 00 S 06 C 00 NONAROHAL 03 O 03 HALAT	2.372
01 AROHAL 21 H 01 OH 01 N 00 S 17 C 02 NONAROHAL 04 O 00 HALAT	2.457
01 AROHAL 08 H 00 OH 00 N 00 S 08 C 00 NONAROHAL 00 O 00 HALAT	2.318
00 AROHAL 28 H 01 OH 00 N 00 S 19 C 04 NONAROHAL 02 O 00 HALAT	2.38
01 AROHAL 14 H 01 OH 00 N 00 S 10 C 00 NONAROHAL 01 O 00 HALAT	2.295
01 AROHAL 08 H 00 OH 00 N 00 S 07 C 00 NONAROHAL 00 O 00 HALAT	2.071
01 AROHAL 11 H 01 OH 00 N 00 S 11 C 00 NONAROHAL 03 O 00 HALAT	2.542
00 AROHAL 36 H 04 OH 00 N 00 S 21 C 01 NONAROHAL 05 O 00 HALAT	2.67
01 AROHAL 14 H 01 OH 00 N 00 S 10 C 00 NONAROHAL 01 O 00 HALAT	2.295

UYGUN KROMOZOMLAR

012301010017020300
011500010011000200
010901000008000101
003002000021040400
003002000021040400
002802000021040500
012402000018030200
011200000009000000
020700010009000000
010201010006000303
012101010017020400
010800000008000000
002801000019040200

SEÇİLEN SONUÇ

C10H14O1
Aromatik Halka1
OH1
N0
S0
Aromatik Olmayan Halka0
Halojen Atom0

Sonuçları Kaydet
Bileşen Sayıları Grafiği
Bileşen Değerleri Grafiği
Seçilen Çözümün Grafiği
Yeni Çalışma

Çözüm Bul

Şekil 6.14. Girilen aralık için II.tercihe göre sonuç ekran görüntüsü

Aynı aralık için farklı iki genetik algoritma uygulama sonuçları değerlendirildiğinde, I. uygulamada 21 adet kimyasal madde bulunmuştur. Bu aralıkta maksimum deriden geçiş değeri $\text{Log}k_p=2,723$, minimum deriden geçiş değeri $\text{Log}k_p=2,022$ olmaktadır. II.uygulamada ise 18 adet kimyasal madde bulunmuş , bu uygulama için maksimum deriden geçiş değeri $\text{Log}k_p=2,67$ minimum deriden geçiş değeri $\text{Log}k_p=2,071$ olmaktadır.

6.2. MOLGA Programı ile (Durdurma Kriterinin) İterasyon Sayılarının Değerlendirilmesi

MOLGA programının oluşturulmasındaki amaç, özellikle ilaç sektörü, kozmetik sektörü ve tarım sektörü olmak üzere benzer sektörlerde kullanılan kimyasal maddelerin molekül yapılarının ve deriden geçiş katsayılarının genetik algoritma kullanılarak bulunmasıdır. Kimyasal maddelerin deriden geçiş değerlerinin bilinmesi sektörlerde kullanıldıkları ürüne göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıktan dolayı tasarlanan MOLGA programı genetik algoritmanın işleyişi açısından değerlendirildiğinde, program her çalıştığında iterasyon sayısındaki değişimler ve bu değişimlerin hangi koşullara bağlı olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Böylece hangi aralıklarda hangi genetik algoritma operatörleri iterasyon sayısını etkilemektedir sorusu bu çalışmanın bir başka amacını oluşturmaktadır.

İterasyon sayısının belirlenmesi için 10 farklı aralık (Çizelge 6.5) ve 4 tercih ile (Çizelge 6.4) uygulama yapılmıştır. Hem aynı aralık için farklı genetik algoritma operatörleri ile hem de farklı aralıklarda aynı operatörler kullanılarak iterasyon sayısı belirlenmiştir.

Çizelge 6.4. MOLGA programının sunduğu GA operatör alternatifleri

Aynı aralık farklı GA operatörleri	I.Tercih: Rasgele tek noktadan Rulet tekerleği
	II.Tercih: Rasgele tek noktadan En kötü bireyler yerine en iyilerini yaz
	III.Tercih: İki nokta çaprazlama Rulet tekerleği
	IV.Tercih: İki nokta çaprazlama En kötü bireyler yerine en iyilerini yaz

Bu operatörlerden iki nokta çaprazlamada birinci gen kromozom üzerindeki 1.gen, ikinci gen de kromozom üzerindeki 5. gen ve seçim için kullanılacak

en kötü bireylerin yerine en iyilerini yaz operatörü için 5 kötü birey tercih edilmiştir.

Çizelge 6.5. Uygulama için girilen deriden geçiş aralıkları

Farklı aralık aynı GA operatörleri	1.Uygulama: $7 \leq \text{Log}k_p \leq 8$
	2.Uygulama: $1 \leq \text{Log}k_p \leq 2$
	3.Uygulama: $0,5 \leq \text{Log}k_p \leq 1$
	4.Uygulama: $-2 \leq \text{Log}k_p \leq -2,5$
	5.Uygulama: $-1 \leq \text{Log}k_p \leq 2$
	6.Uygulama: $-1 \leq \text{Log}k_p \leq -1,5$
	7.Uygulama: $0,5 \leq \text{Log}k_p \leq 0$
	8.Uygulama: $5 \leq \text{Log}k_p \leq 5,5$
	9.Uygulama: $5,5 \leq \text{Log}k_p \leq 7$
	10.Uygulama: $-4 \leq \text{Log}k_p \leq -5$

Bu çalışma ile ilgili iterasyon sayıları Çizelge 6.6'da verilmiştir.

Çizelge 6.6. Uygulamada bulunan iterasyon sayıları

Farklı aralık aynı GA operatörleri için iterasyon		Aynı aralık farklı GA operatörleri için iterasyon sayısı			
		I.Tercih	II.Tercih	III.Tercih	IV.Tercih
	1.Uygulama	18	-	100	-
	2.Uygulama	1	1	1	1
	3.Uygulama	1	1	1	1
	4.Uygulama	100	-	100	-
	5.Uygulama	1	1	1	1
	6.Uygulama	10	-	4	-
	7.Uygulama	1	1	1	1
	8.Uygulama	1	1	1	1
	9.Uygulama	1	1	1	1
	10.Uygulama	23	-	100	-

Çizelge 6.6 incelendiğinde, istenilen deriden geçiş değeri aralığına göre belirli bir değerin üzerinde ve negatif değerler için iterasyon sayıları artmaktadır. Negatif ve pozitif yüksek değerler için iterasyon II.ve IV. tercihlerde işlememektedir. Özellikle Genetik operatörlerden II tercihte yer alan, rasgele tek nokta çaprazlama ve en kötü bireylerin yerine en iyilerini yaz eleme operatörü ile IV. tercihte bulunan iki nokta çaprazlama ve en kötü bireylerin yerine en iyilerini yaz eleme operatörü birlikte kullanıldığında bazı aralıklar için sonuç vermemektedir.Yani iterasyon gerçekleşmemektedir.

Genel olarak literatürde yer alan deriden geçiş değerlerinin bulunduğu aralıklar, program içerisinde tek iterasyonda bulunabilmektedir. Sadece genetik algoritma operatörleri değiştirildiğinde iterasyon sayısında farklılık görülmektedir.

6.3. MOLGA Programının Grafik Özelliği

MOLGA programı ayrıca deriden geçiş katsayıları ile parametreler arasındaki ilişkinin grafiksel olarak değerlendirilmesine de imkan tanımaktadır. MOLGA’da sunulan grafiksel özellikler, bileşen sayıları grafiği, bileşen değerleri grafiği ve seçilen çözümün grafiğidir. Bu grafikler histogram grafiği olarak gösterilmektedir.

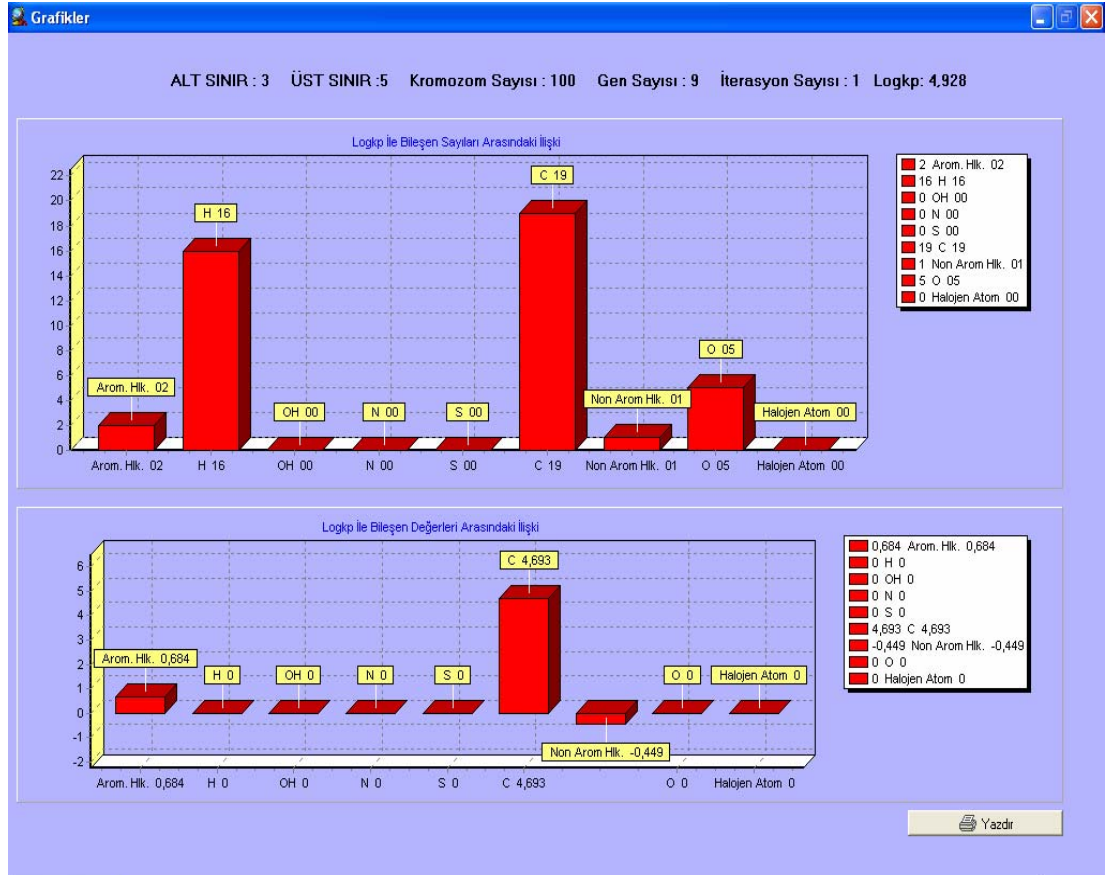
Alt sınırı 3, üst sınırı da 5 olarak belirlenen maksimum deriden geçiş değerine sahip kimyasal yapının bulunmasına yönelik yapılan örnek uygulamada bileşenler arasındaki ilişkinin ve deriden geçiş katsayısı ($\text{Log}k_p$) ile bileşenler arasındaki ilişkinin gösterildiği grafikler şu şekildedir:

Bu aralık için belirlenen yapının maksimum deriden geçiş değeri 4,928 dir.



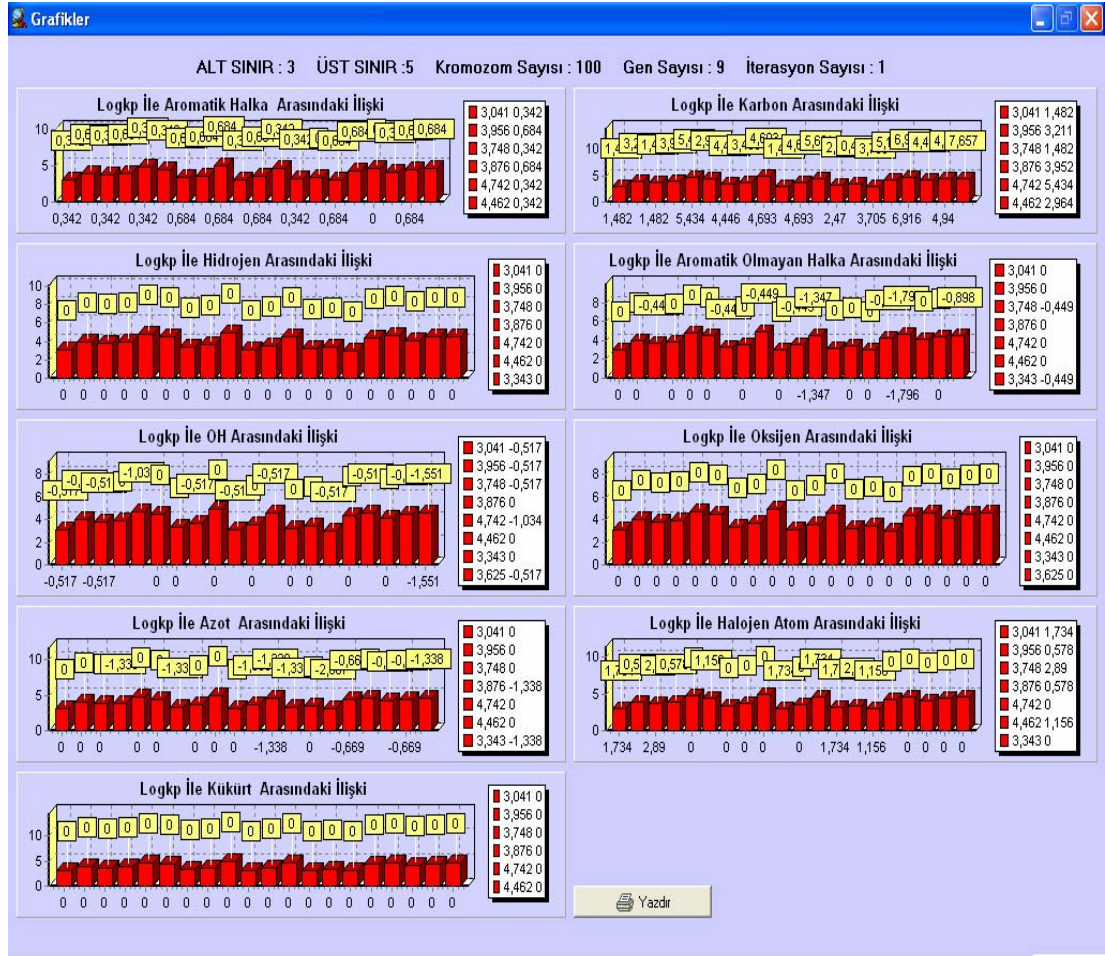
Şekil 6.15. Verilen aralıkta bulunan tüm parametre katsayıları ile deriden geçiş değerleri(Logkp) arasındaki ilişki

Verilen aralık için grafikler değerlendirildiğinde, Şekil 6.15 için, bulunan kimyasal maddelerin aromatik halka sayılarının, hidrojen sayılarının, oksijen sayılarının, karbon sayılarının, halojen atom sayılarının, aromatik olmayan halka sayılarının, azot sayılarının ve kükürt sayılarının Logkp'lerine olan etkileri görülmektedir. Örneğin ilk kimyasal 1 aromatik halkaya, sonrakiler 2, 1, 2, 1, 1, 2.....olarak değişmektedir.



Şekil 6.16. Girilen aralık için bulunan maksimum deriden geçiş değerinin molekül yapısının Log_{k_p} ile ilişkisi

Maksimum değer olan 4.928'in ait olduğu kimyasal maddenin molekül yapısını oluşturan parametrelerin hem katsayılarının, hem de regresyon denklemi içerisindeki değerleri Şekil 6.16'da görülebilmektedir. Bu grafikte parametrelerden aromatik halka değerinin deriden geçiş katsayısına etkisi 0,684 olduğu görülmektedir. Deriden geçiş katsayısını bu sonuç için aromatik halka sayısı, karbon sayısı ve aromatik olmayan halka sayısı parametreleri etkilemektedir.



Şekil 6.17. Verilen aralıkta bulunan tüm kimyasal maddelerin molekül parametrelerinin uygunluk fonksiyonundaki(Logk_p) değerlerini gösterir

Bu aralık için, bulunan tüm kimyasal maddelerin molekül parametrelerinin uygunluk fonksiyonu olarak kullandığımız regresyon denklemi içerisindeki değerleri Şekil 6.17’den izlenebilmektedir. Örnek olarak grafikte, 0,342 ile gösterilen kimyasal maddeler 1 aromatik halkaya sahiptir ve Logk_p yi bu değer kadar etkilemektedir. Hidrojen, oksijen ve kükürt deriden geçiş değeri için etkili olmamaktadır.

6.4. MOLGA Program Sonuçlarının ACD/LogP Programında Test Edilmesi

MOLGA programının test edilmesi ve sonuçların değerlendirilmesi için literatürde yer alan çalışmalardaki deriden geçiş katsayıları ile MOLGA program sonuçları karşılaştırılmıştır. Kimyasal maddelerin molekül yapılarının çizimi için eczacılık ve kimya sektöründe sıkça kullanılan ACD/LogP programından yararlanılmıştır.

Öncelikle literatürden elde edilen deriden geçiş katsayıları MOLGA programında bulunmaya çalışılmıştır. Bulunan katsayıların ait olduğu molekül yapısı ile literatürde deriden geçiş katsayısına sahip molekül yapıları ACD/LogP programı ile karşılaştırılmıştır.

6.4.1. Literatür

Kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayılarının bilinmesinin önemine rağmen literatürde belirlenmiş sınırlı sayıda kimyasal maddenin deriden geçiş katsayısına ulaşılmıştır. Çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen molekül parametreleri bilinen kimyasal maddeler için matematiksel bir modele rastlanmamıştır. MOLGA program sonuçlarının test edilmesi amacıyla bilinen katsayılar değerlendirilmiştir. Çizelge 6.7’de deneylerle ve modelleme ile bulunan bazı kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayıları verilmektedir. Çizelgede görüldüğü gibi bir kimyasal madde için farklı deriden geçiş katsayıları bulunabilmektedir. Uygulama bu kimyasal maddeler ile değerlendirilecektir.

Çizelge 6.7. Literatürde yer alan kimyasal maddeler ve Log_{k_p} [60-61]

	Log _{k_p} (I)	Log _{k_p} (II)	Log _{k_p} (III)	Log _{k_p} (IV)
Acetaldehyde	-3,15	-2,68	-3,14	-3,11
Diethanolamine	-4,38	-4,21	-4,12	-4,40
Phenol	-2,00	-2,26	-2,25	-2,22
Acrylic acid	-3,05	-2,90	-2,91	-2,85
<i>N,N</i> -Dimethyl aniline	-1,70	-1,82	-1,82	-1,92
Isoamyl alcohol	-2,00	-2,25	-2,43	-2,36
<i>o</i> -Toluidine	-1,44	-2,44	-2,44	-2,22

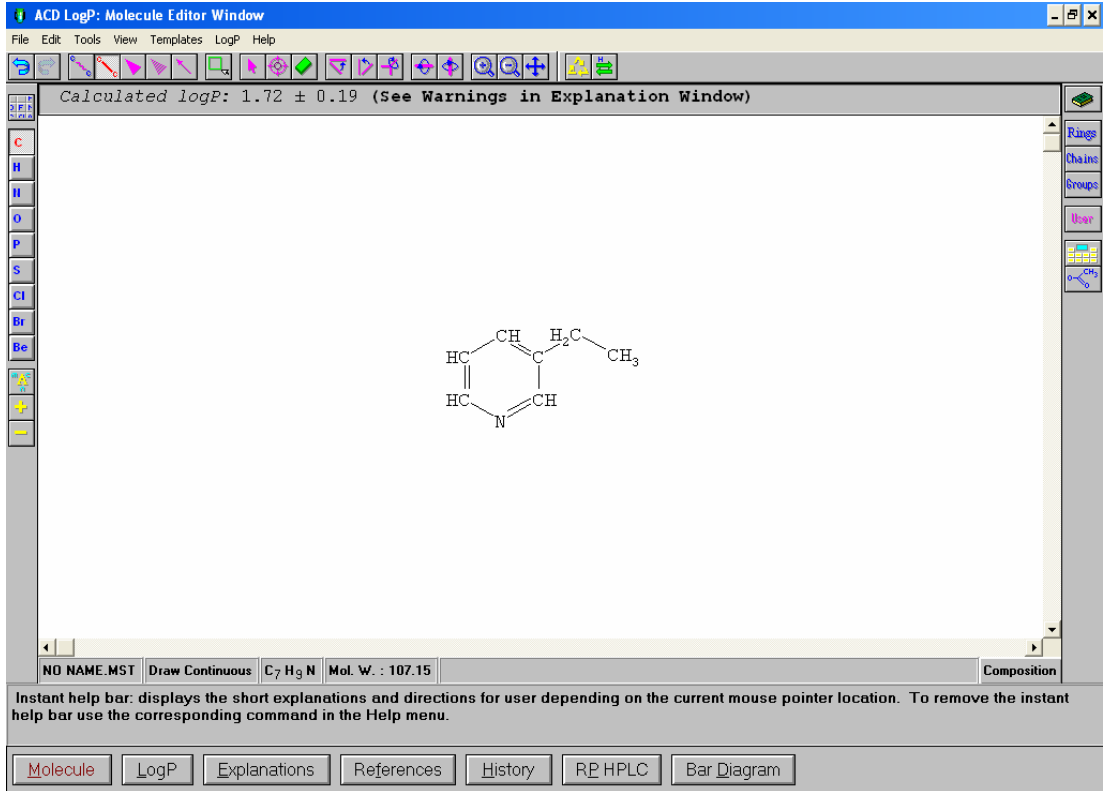
(a)

Linalool	5,38
Terpineol	7,53
Carvacrol	10,31

(b)

6.4.2. ACD/LogP programı

Literatürden elde edilen kimyasal maddelerin molekül yapılarının çizimi için ACD/LogP programından yararlanılmıştır. Kimyasal yapıların çizimi için ACD/MolDraw menüsünü içermektedir. Bu menüde molekülü oluşturan parametrelerin tümüne rastlamak mümkündür. Ayrıca molekül yapılarının kolayca ve pratik bir şekilde çizimini sağlayan ACD/Dictionary ve ACD/Tautomers uygulamaları da yer almaktadır. Deneylerle ve araştırmalar sonucunda elde edilen 5000'in üzerinde kimyasal yapı bulunmaktadır. Kimyasal maddelerin partisyen katsayılarının hesaplanması bu programla mümkün olmaktadır. Şekil 6.18'de ACD/LogP programının görüntüsü verilmiştir.



Şekil 6.18. ACD/LogP programındaki kütüphanede yer alan bir kimyasal maddenin molekül yapısının görüntüsü

6.4.3. MOLGA ve ACD/LogP Program Sonuçları

MOLGA programında bulunan deriden geçiş katsayılarını ve molekül yapılarını test etmek amacıyla Çizelge 6.6 verilen deriden geçiş katsayılarından *N,N*-Dimethyl aniline kimyasal yapısının deriden geçiş katsayısı MOLGA programında aranmıştır. MOLGA programının işletilmesinde aralıklar ve genetik operatörler rasgele seçilmiştir. Buna göre ;

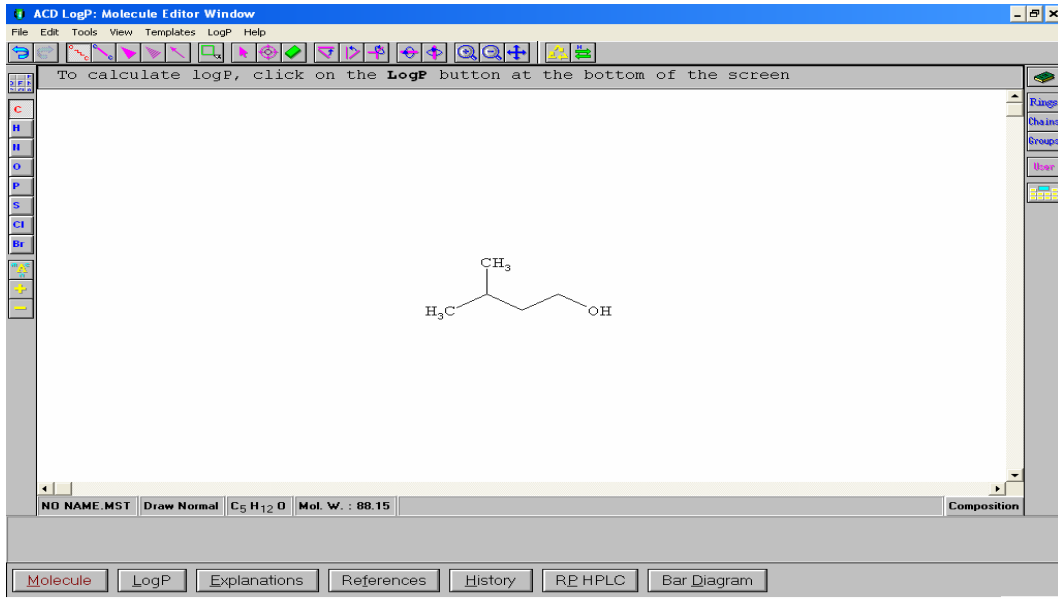
Çizelge 6.8. MOLGA ve ACD/LogP program sonuçları

No	MOLGA (Log _{k_p})	Molekül Yapısı(MOLGA)	Literatürdeki kimyasal madde	Literatür (Log _{k_p})	Molekül Yapısı (ACD/LogP)
1	-1,91	C ₂₉ H _x N ₈ O _y /Aro.Halka1/ Aro.Olm.Halka4/ OH5	N,N-Dimethyl aniline	-1,92	C ₁₆ H ₁₇ NO/ Aro.Halka2
2	-3,43	C ₉ H _x O _y /OH9/ Aro.Halka1/ Aro.Olm.Halka3	Acetaldehyde	-3,15	C ₁₅ H ₂₂ O ₆ / OH6/Aro.Halka1/ Aro.Olm.Halka1
3	-4,56	C ₁₁ H _x N ₈ O _y /OH5/ Aro.Halka1	Diethanolamine	-4,38	C ₄ H ₁₁ NO ₂ /OH2
4	-2,22	C ₂₉ H _x N ₈ O _y /Aro.Halka1/ OH5/ Aro.Olm.Halka4	Phenol Blue	-2,00	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O/ Aro.Halka2/ OH2
5	-3,12	C ₈ H _x O _y /OH9/ Aro.Olm.Halka1	Acrylic acid	-3,05	C ₃ H ₄ O ₂ /OH2
6	-1,82	CH _x O _y /OH4	Isoamyl alcohol	-2,00	C ₅ H ₁₂ O/OH1
7	-1,67	C ₄ H _x N ₅ O _y / Aro.Halka2	o-Toluidine	-1,44	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ / Aro.Halka2
8	4,74	C ₂₂ H _x O _y /OH2/ Aro.Halka1	Linalool	5,38	C ₁₀ H ₁₈ O/OH1
9	7,50	C ₂₉ H _x O _y /Aro.Halka1	Terpineol	7,53	C ₁₀ H ₁₈ O/ OH1/ Aro.Halka1
10	0,84	C ₁₁ H _x NO _y /Aro.Halka1 OH3	Control-om	0,85	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ / OH4/ Aro.Halka2

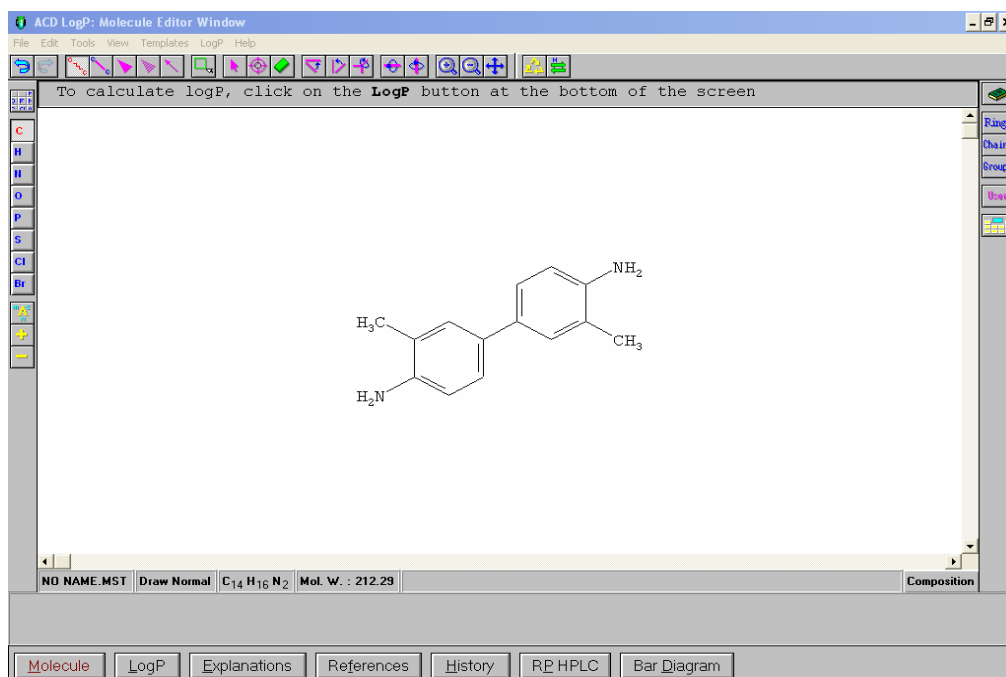
MOLGA programında belirlenen kimyasal maddelerin molekül yapılarına göre program içerisinde uygunluk değerinin belirlenmesinde kullandığımız parametrelerden hidrojen, kükürt ve oksijen'in katsayıları bulunan molekül yapılarını ve deriden geçiş katsayısını etkilemediğinden , x ve y olarak gösterilmiştir. Bu gösterimle hidrojen ve oksijen sayıları kullanıcı tarafından belirlenebilmektedir. Deriden geçiş katsayısının tesbiti ve molekül yapılarının bulunmasına yönelik kullanılan MOLGA programı ile literatürdeki deriden geçiş katsayılarının ait olduğu molekül yapıları ACD/LogP programı içerisindeki kimyasal maddelerin kütüphanesinden bulunmuştur.

Yukarıdaki tabloda test etmek amacı ile seçilen kimyasal maddelerden bazılarının her iki program içerisinde gösterimi aşağıda adım adım sunulmaktadır.

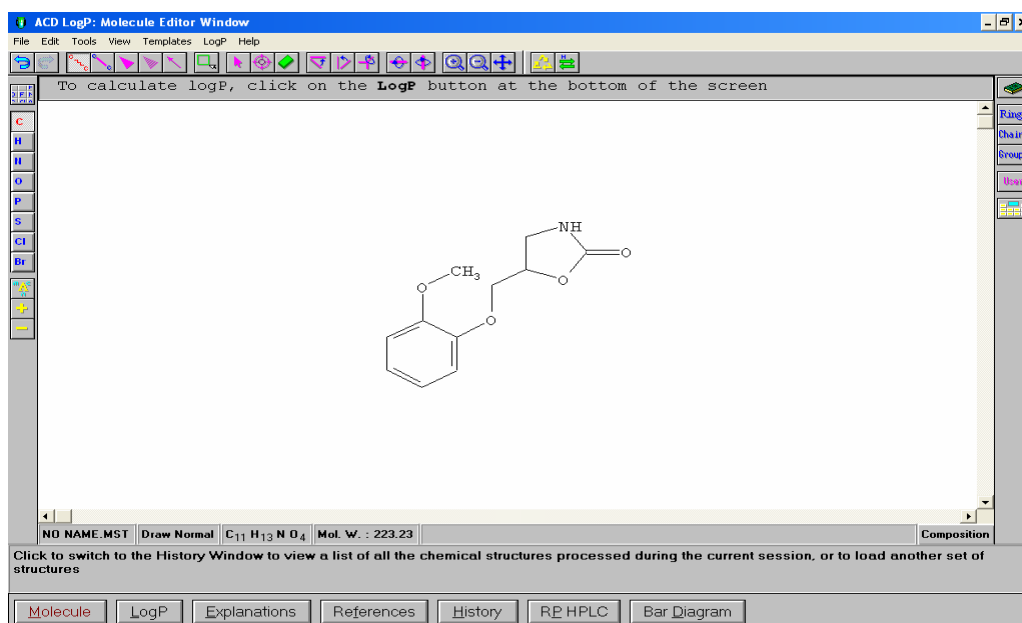
Adım 1: Literatürde yer alan Isoamyl alcohol, o-Toluidine ve control-om kimyasallarının gösterimi ACD/LogP programında yapılmıştır. Böylece molekül parametrelerinin belirlenmesi sağlanmıştır.



Şekil 6.19. Isoamyl alcohol'ün molekül yapısının ACD/LogP programında gösterimi



Şekil 6.20. o-Toluidine'in molekül yapısının ACD/LogP programında gösterimi



Şekil 6.21. Control-om'un molekül yapısının ACD/LogP programında gösterimi

Çizelge 6.9. Gösterim için seçilen kimyasal maddeler

No	Kimyasal Madde	Literatür (Log _{k_p})	Molekül Yapısı (ACD/LogP)
6	Isoamyl alcohol	-2,00	C ₅ H ₁₂ O/OH1
7	o-Toluidine	-1,44	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ / Aro.Halka2
10	Control-om	0,85	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ /OH4/ Aro.Halka2

Adım 2: MOLGA programına göre,

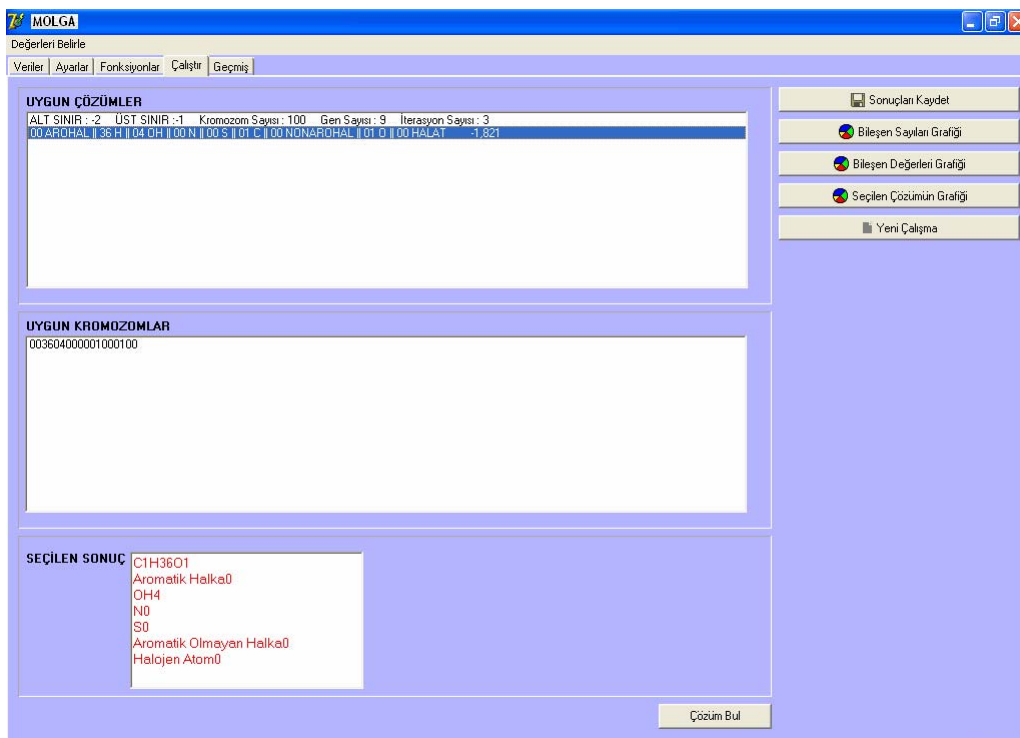
Isoamyl alcohol için;

Aralık girişi; alt sınır -2 üst sınır -1

Genetik operatörler ise rulet tekerleği ve tek nokta çaprazlama olarak verildiğinde çıkan sonuçlardan -1,82 olarak bulunan deriden geçiş katsayısının sahip olduğu kimyasal maddenin molekül özelliklerini 1 tane Karbon sayısı ve 4 tane OH sayısı içermektedir.

Çizelge 6.10. Isoamyl alcohol'ün MOLGA sonuçları

No	Kimyasal Madde	MOLGA (Log _{k_p})	Molekül Yapısı (MOLGA)
6	<u>Isoamyl alcohol</u>	-1,82	CH _x O _y /OH4



Şekil 6.22. MOLGA programında Log_{k_p} ve molekül yapısının gösterimi (Isoamyl alcohol)

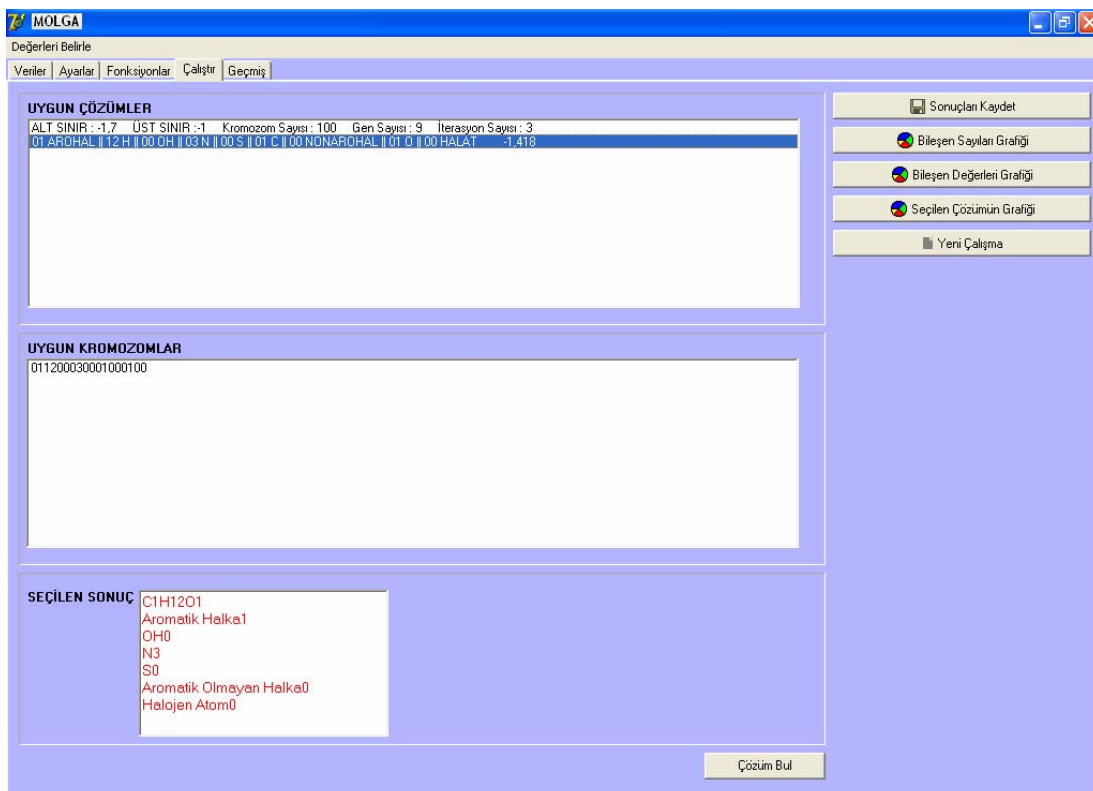
o-Toluidine için;

Aralık girişi; alt sınır -1,7 üst sınır -1

Genetik operatörler ise rulet tekerleği ve tek nokta çaprazlama olarak verildiğinde çıkan sonuçlardan -1,41 olarak bulunan deriden geçiş katsayısının sahip olduğu kimyasal maddenin molekül özelliklerini 1 tane Karbon sayısı, 3 tane Azot sayısı ve 1 tane Aromatik halka içermektedir.

Çizelge 6.11. *o*-Toluidine'in MOLGA sonuçları

No	Kimyasal Madde	MOLGA(Log _{k_p})	Molekül Yapısı (MOLGA)
7	<u><i>o</i>-Toluidine</u>	-1,41	CH _x N ₃ O _y /Aro.Halka1



Şekil 6.23. MOLGA programında Log_{k_p} ve molekül yapısının gösterimi (o-Toluidine)

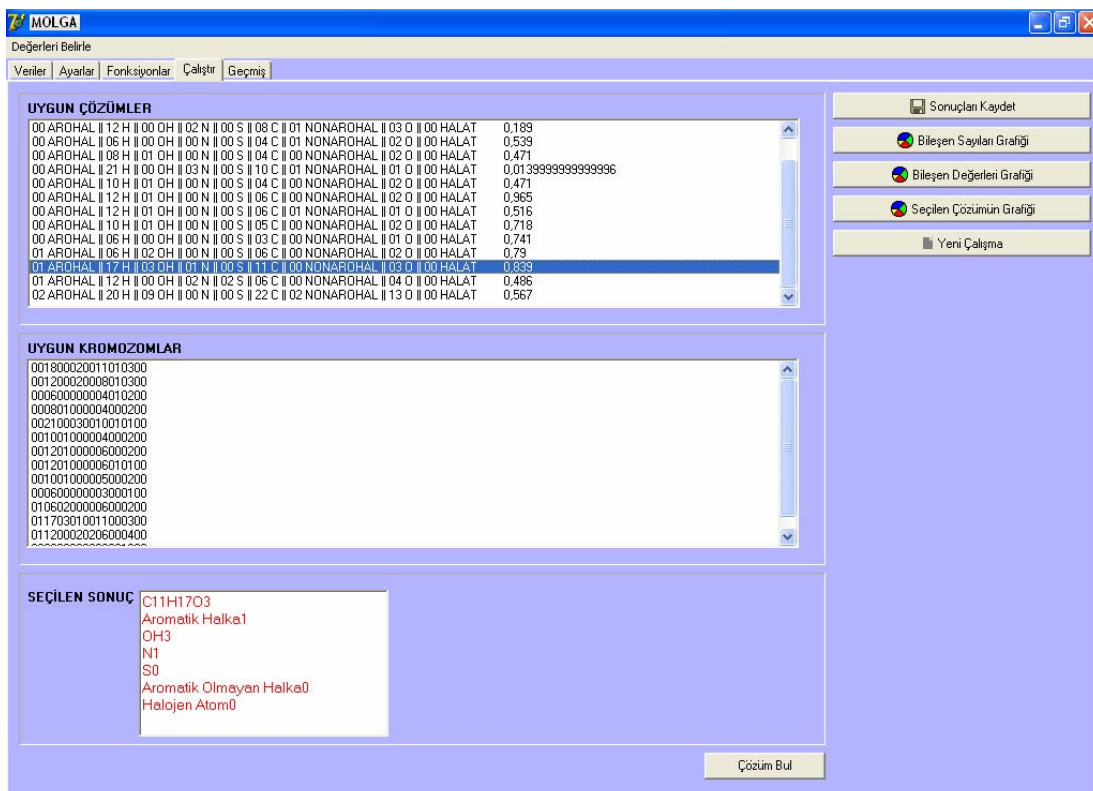
Control-om için;

Aralık girişi; alt sınır 0 üst sınır 1

Genetik operatörler ise rulet tekerleği ve tek nokta çaprazlama olarak verildiğinde çıkan sonuçlardan 0.83 olarak bulunan deriden geçiş katsayısının sahip olduğu kimyasal maddenin molekül özelliklerini 11 tane Karbon sayısı, 1 tane Azot sayısı, 3 tane OH sayısı ve 1 tane Aromatik halka içermektedir.

Çizelge 6.12. Control-om'un MOLGA sonuçları

No	Kimyasal Madde	MOLGA(Log _{k_p})	Molekül Yapısı (MOLGA)
10	<u>Control-om</u>	0,84	C ₁₁ H _x NO _y / Aro. Halka1 OH3



Şekil 6.24. MOLGA programında Log_p ve molekül yapısının gösterimi (Control-om)

MOLGA program sonuçlarında yer alan molekül yapıları ve deriden geçiş katsayılarının literatürde bulunan kimyasal maddelerin molekül yapıları ve deriden geçiş katsayıları ile karşılaştırıldığında çok önemli farklılıklar görülmemektedir. Literatürde bulunan kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayıları arasında da farklılıklar görülmektedir. Bunun yanında MOLGA programında kullanılan uygunluk fonksiyonunun belirlenmesinde, incelenen 9 parametreden 6'sının, birlikte Log_p üzerinde etkili olduğu ve Log_p 'nin oldukça önemli bir bölümünü açıkladığı, Log_p 'nin açıklanamayan yaklaşık % 34.8'lik bölümünde ise başka değişkenlerin etkisi olduğu anlaşılmaktadır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda genetik algoritma, karmaşık optimizasyon problemlerinin çözümünde kullanılmakta ve olumlu sonuçlar verdiği görülmektedir. Uygulamalar klasik optimizasyon tekniklerinin kullanılmasının yetersiz olduğu durumlarda yeni arayışları beraberinde getirmiş ve araştırmacılar bu yönde çalışmalarını sürdürmüşlerdir. Genetik algoritma ise bu çalışmaların bir neticesi olarak ortaya atılmıştır.

Karmaşık problemlerin çözümüne yeni teknikler geliştiren yapay zeka, hem kullanım teknikleri açısından hem de optimizasyon algoritmaları açısından araştırmalarda sık başvurulan bir uygulama alanı olmuştur. Organik olmayan bir sistem olan yapay zeka , insan düşünüş ve davranış biçiminin bir benzetim modelidir. Bu sebeple, geliştirilen yapay zeka teknikleri de , insanın ve çevrenin davranışlarını modelleyerek problem çözmeyi amaçlamıştır, bunlara örnek göstermek gerekirse, bulanık mantık, problem çözümünde dilsel ifadeleri kullanmış, yapay ısıtma işlem algoritması, metallerin ısıtılması sonucundaki yapı değişimini model almış ve yapay sinir ağları, beyin nöronlarını kullanmış ve uygulamada seçilen genetik algoritma doğal olayları modelleyen bir optimizasyon tekniği olarak ortaya çıkmıştır.

Genel olarak klasik optimizasyon tekniklerinden farklı olarak geliştirilen yapay zeka optimizasyon algoritmaları, uygulamalarda olumlu sonuçlar vermesine karşın, dezavantajları olduğu da görülmektedir. Ve araştırmacılar bu dezavantajları giderecek yeni çalışmalar yapmaktadırlar. Yapılan bu yeni araştırmalar yine yapay zeka tekniklerinde olduğu gibi modellemeler üzerinde geliştirilmiştir. Karınca koloni algoritmaları, diferansiyel gelişim algoritmaları bunlara örnektir. Optimizasyon problemlerinde kullanılan klasik tekniklerde amaç fonksiyonunun ve problem parametrelerinin matematiksel olarak ifade edilmesine karşın yapay zeka optimizasyon algoritmalarında bu tür bir kısıt bulunmamaktadır. Bu da problem çözümü için bir avantaj sağlamaktadır.

Araştırmacılar bu esnekliği kullanarak en uygun çözüme hızlı ve kabul edilebilir ölçüde ulaşabilmektedirler.

Genetik algoritmanın her disiplin içerisinde optimizasyon problemlerinin çözümünde kullanıldığı görülmektedir. Gezgin satıcı problemleri, çizelgeleme problemleri, görüntü işleme, yerleşim problemleri ve finans problemleri en sık kullanılan problemlerdir. Bu örnekleri arttırmak mümkündür.

Bu tez çalışmasında, eczacılık ve kimya sektörü için deriden geçiş katsayısının ve ait olduğu kimyasal yapının bulunmasına yönelik MOLGA programı oluşturulmuştur. MOLGA programının oluşturulmasında Delphi 7.0 görsel programlama dili kullanılmış ve kullanıcı etkileşimli bir program oluşturulmuştur.

MOLGA programı bir optimizasyon probleminin çözümüne yönelik hazırlanmıştır. Öncelikle optimizasyon problemi belirlenmiş ve çözüm tekniği olarak meta sezgisel veya yapay zeka optimizasyon algoritması olarak bilinen genetik aloritmadan yararlanılmıştır.

Bilim ve bilimin getirdiğin teknolojik gelişmeler insan ve insan hayatına ne kadar yararlı olursa o kadar önemli olmaktadır. İnsan sağlığı ve ekolojik sistem düşünüldüğünde ilaç ve kimya sektöründe kullanılan kimyasal maddelerin deriden geçiş katsayıları ve içerdiği molekül parametrelerinin bilinmesi önemli olmaktadır. Bu çalışma sonuçları açısından bu yöndeki araştırmalara yeni bir yaklaşım getirmektedir. İleriki çalışmalar için esin kaynağı olacaktır.

Her disiplinde karşılaşılan optimizasyon problemlerinin çözüm teknikleri geçmişten günümüze kadar araştırılmış yeni yaklaşımlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Özellikle son yıllarda her alanda duyulmaya başlanan yapay zeka optimizasyon algoritmaları bu yaklaşımlara örnek teşkil etmektedir. Öyle ki bu yöndeki çalışmalar gerek üniversiteler tarafından oluşturulan araştırma

grupları ile gerekse yeni tekniklerin geliştirilmesi için ayrılan bütçelerle dikkat çekmektedir. AB tarafından finans edilen yapay zeka optimizasyon algoritmalarından genetik algoritmanın ve ilişkili tekniklerin geliştirilmesi için EVONET isimli bir bütçe oluşturulmuştur.

Literatürde kimya ve eczacılık alanında optimizasyon problemlerinin çözümünde yapay zeka optimizasyon algoritmalarının uygulamalarına rastlamak mümkündür. Bu çalışmada bunlara ek olarak bir genetik algoritma uygulaması yapılmıştır.

Çalışmada öncelikle genetik algoritmanın uygulanacağı problem alanı tespit edilmiştir. Bu yapılırken literatür çalışmalarından yola çıkılarak deriden geçiş katsayısının belirlenmesi çalışmalar incelenmiştir. Bu çalışmalar genellikle laboratuvar ortamında belirlenen deriden geçiş katsayılarının farklı molekül parametreleri ile bulunmasına yönelik olduğu görülmüştür.

Kimyasal maddelerin deriden geçişi insan sağlığına etkilerinden dolayı önemlidir. Bir kimyasal madde ilaç ve kozmetik alanında kullanılıyorsa deriden geçişinin fazla olması istenir buna karşın tarım ilaçlarında, boya sektöründe ve tekstilde kullanılıyorsa deriden geçişin minimum olması beklenir. Bu etkilerden dolayı kimyasal maddelerin deriden geçişini belirleyen çeşitli kriterler sunulmuştur. Bunlar, kimyasal maddelerin çözünübilirlik, iyonlaşma, dağılabilme v.s. özelliği olarak sayılabilir. Bu özellikler deriden geçiş katsayısının bulunmasında önemli olmaktadır. Bir kimyasal maddenin molekül yapısını oluşturan parametreler bu kriterlerin belirlenmesi açısından fikir vermektedir. Bu uygulamada , bu kriterlerin temelini oluşturan molekül parametreleri deriden geçişi belirlemede baz alınmıştır. MOLGA sonuçları değerlendirilirken, bu kriterlerinde sonuca etkisi incelendiğinde , bulunan sonuçlar daha rasyonel olacaktır.

Uygulama için deriden geçiş katsayısının belirlenmesi problemi tespit edildikten sonra , bu problemin çözümünün önemi açıklanmıştır. Deriden

geçen kimyasal maddelerin sınıflandırılması yapılarak zararları ve yararlarından bahsedilmiştir.

Kimyasal maddelerin karakteristiklerini belirleyen birçok parametre vardır. Ancak uygulamada sadece 9 parametre alınmıştır. MOLGA programı oluşturulurken veri olarak literatürde bulunan deriden geçiş katsayıları bilinen kimyasal maddeler belirlenmiş, bunlardan 100 tanesi kullanılmıştır. Bu kimyasal maddelerin molekül yapıları belirlenerek, deriden geçiş katsayısının hesaplanmasında kullanılacak 9 parametre ayrı ayrı değerlendirilmiş ve veri olarak alınmıştır. Bu kimyasal maddelerin molekül ağırlığı kontrol parametresi olarak çalışma içerisinde yer almıştır.

Optimizasyon problemlerinde önemli olan amaç fonksiyonu, genetik algortmada uygunluk fonksiyonu olarak ele alınır ve problem çözümünün temelini oluşturur. Çalışmada veri olarak rasgele seçilen 100 kimyasal maddenin parametrelerinin deriden geçişe etkisi SPSS 11.0 de analiz edilmiş, regresyon denklemi bulunmuştur. Bu denklem uygunluk değeri olarak kullanılmıştır.

Genetik algoritmanın işleyişi başlangıç populasyonu ile başlar. Literatürden rasgele seçilen 100 veri başlangıç populasyonunu oluşturmuştur. Başlangıç populasyonuna genetik operatörler uygulandığında, kullanıcı tarafından istenilen deriden geçiş aralığına göre sonuçlar hesaplanmakta ve bu deriden geçiş katsayısının ait olduğu molekül yapıları ortaya çıkmıştır. Literatürde bilinen deriden geçiş katsayıları ve MOLGA programı ile bulunan katsayıların karşılaştırılması için ACD/LogP molekül çizim programından yararlanılmıştır.

MOLGA programının avantajlarından ve dezavantajlarından söz edilebilir. Programın hızlı olması, herhangi bir deneye ihtiyaç duyulmaması ve bulunması istenilen molekül yapıları hakkında kısa bilgi vermesi MOLGA'nın avantajları arasında sayılabilir. Bu avantajların yanında program sonuçları içerisinde bazı molekül yapılarının anlamsız çıkması ve çıkan sonuçların

değerlendirilmesinde uzman kişilerin yorumlarının olması gerekliliği de dezavantajları arasında sayılabilir [62].

Sonuç olarak şu yorumlar yapılabilir;

Bu tez çalışması ile bulunan molekül yapılarının modifikasyonuna ihtiyaç vardır. Bu da yeni bir çalışma konusu olmaktadır.

Bu tez çalışmasında kullanılan molekül parametrelerinin dışında , kimyasal maddelerin başka özellikleri seçilerek MOLGA programı kullanılabilir. Literatürde değişik parametreler ve istatistiksel yöntemlerle bulunan deriden geçiş katsayısı MOLGA programı kullanılarak hesaplanabilir, program bu tür uygulamalara açıktır.

Literatürde deriden geçiş katsayısının hesaplanmasına yönelik uygulanan klasik optimizasyon yöntemlerine ve istatistiksel paket programlara alternatif olarak genetik algoritma kullanılabilir.

Amaca uygun olarak bulunan kimyasal maddelerin modifikasyonu ile bu kimyasalların kullanıldıkları sektörde ürün haline dönüştürülmesi daha hızlı ve daha az maliyetli olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Guy, R.H. and Hadgraft, J., "Transdermal drug delivery : A perspective", ***Journal of Computational Chemistry***, 4: 237-251 (1987).
2. Ledger, P.W., Gale, R. and Yum, S.I., "Transdermal drug delivery systems, Pharmacology of the skin", ed., Mukhtar, H., ***CRC Press Inc.***, Florida, 73-85 (1992).
3. Illgen, K. and Others, "Simulated Molekuler Evolution in A Full Combinatorial Library", ***Chemistry&Biology***, 7: 433-441 (2000).
4. Hou, T. and Xu, X., "A New Molecular Simulation Software Package-Peking University Drug Design System (PKUDDS) for Structure-Based Drug Design", ***Journal of Molecular Graphics and Modelling***, 19: 455-465 (2001).
5. Kian, J., Goh, M., and Foster, A., "Evolution Molecules for Drug Disang Using Genetic Algorithms", ***Proc. Int. Conf. on Genetic and Evol. Comp. (GECCO)***, Morgan Kaufmann, 33-42 (2000).
6. Keser, M. and Stupp, S.I., "A Genetic Algorithm for Conformational Search of Organic Molecules: Implications for Materials Chemistry", ***Computers Methods in Applied Mechanics and Engineering***, 186: 373-385 (2000).
7. Jones, G., "Genetic and Evolutionary Algorithms", ***Encyclopedia of Computational Chemistry***. Wiley, Chichester, 4: 1-9 (1998).
8. Pugh, W.J. and Hardgraft, J. "Ab Initio Prediction of Human Skin Permeability Coefficients", ***International Journal of Pharmaceutics***, 1-16 (1993).
9. Guy, R.H. and Hadgraft, J., "Transdermal drug delivery: The ground rules and emerging", ***Pharmaceutics. Int.***, France 6:112-116 (1985).
10. Katz, M., and Poulsen, B. J., "Absorption of drugs through the skin, In Handbook of Experimental Pharmacology", (ed. Broie, B. B. and Gillette, J. R.), ***Springer-Verlag, Berlin***, 27: 103-174 (1971).
11. Çevre Bakanlığı, "Tehlikeli Kimyasallar Yönetmeliği", ***Resmi Gazete***, Yayımlandığı Resmi Gazete Sayısı : 21634 (1993).
12. İnternet: Zehirli Kimyasallar, In Britannica, <http://www.-eb.com:180/cgi-bin/g?DocF=micro/79/88html> (2000).

13. A. K. Desem, Temmuz 22, "Ağır Metaller ve Kanserler", **Lefke Gazetesi**, 9: 8 (2001).
14. İnternet: İnsan Sağlığına Zararlı Olan Kimyasal Maddeler, <http://www.kimyaevi.org/dokgoster.asp?dosya=100401000>, (2005).
15. Kaya, M., "Çevre Sağlığı: İnsanların Toksinlere Maruz Kalma Yolları Nelerdir?", **Osmangazi Üniversitesi, Teknoloji Araştırma Merkezi (TEKAM) Raporu**, Eskişehir, 25-28, (2000).
16. İnternet: Antioksidan, <http://sourtimes.org/show.asp?t=antioksidan>, (2004).
17. Flynn, G. L., "Physicochemical determinants of skin absorption, In Principles of route-to-route extrapolation for risk assessment", (ed. **Gerrity, T. R., Henry, C. J.**), **Elsevier Science Publishing Co., Inc.**, New York, 93-127 (1990).
18. Lynch, D. H. and Roberts, L. K., "Immunology of the skin, In Topical Drug Delivery Formulations, (eds. Osborne, D. W., Amann, A. H.), **Marcel Dekker Inc.**, New York, U.S.A., 12: 87-108 (1990).
19. Monteiro, N. A., "Comparative anatomy, physiology and biochemistry of mammalian skin, In Dermal and ocular toxicology: Fundamentals and methods", Hopson, D. W., **CRC Press Inc.**, U.S.A., 3-71 (1991).
20. B. W. Kemppainen, W. G. Reifenhath, Methods for skin Absorption, **CRC Press**, Boston, 25-28 (1990).
21. Bucks, D. A. W., "Skin structure and metabolism: relevance to the design of cutaneous therapeutics", **Pharm. Research**, 1: 148-153 (1984).
22. Yamashita F., Hashida M., "Mechanistic and Empirical Modelling of Skin Permeation of Drugs", **Advanced Drug Delivery Reviews**, 55:1185-1199 (2003).
23. Flynn, G. L., "Physicochemical determinant of skin absorption", in G. T. R. C. J. (Ed.), **Principle of Route-to-route Extrapolation in Risk Assessment**, Elsevier, NY, 93-127 (1990).
24. Potts, R. O., Guy, R. H., "Predicting skin Permeability", **Pharmaceutics Research**, 9:663-669 (1992).
25. Okay G., "Organik Kimya", **Gazi Üniversitesi Yayınları**, Ankara, 76: 4-11 (1985).

26. İkizler A., "Organik Kimyaya Giriş", **K.T.Ü.Yayınevi**, 38-213 (1988).
27. Karaboğa, D., "Yapay Zeka Optimizasyon Algoritmaları", **Atlas Yayınevi**, İstanbul, 75-112 (2004).
28. Bal H., "Optimizasyon Teknikleri", **Gazi Üniversitesi Yayınları**, Ankara, 3-7 (1995).
29. G. Ulusoy, "Proje Planlamada Kaynak Kısıtlı Çizelgeleme", **Sabancı Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Dergisi**, 8:23-29 (2002).
30. M. Oğuz, ve S.Akbaş , "Genetik Algoritmalar", Bitirme Tezi, **YTÜ Endüstri Mühendisliği**, İstanbul, (1997).
31. Murty, K.G., "Operation Research Deterministic Optimal Models", **Prentice Hall**, NJ, 581-587 (1995).
32. Beasley, D., Bull,D.R., Martin,R.R., , "An Overview of Genetic Algorithm:Part1-Fundamentals", **Univ. of Michigan**, 15: 2 258-269 (1993).
33. Reeves,C., "Modern Heuristic Methods for Combinational Problems", **Blackwell Scientific Publications**, Oxford,320-328 (1993).
34. Alander, J.T., "An Indexed Bibliography of Genetic Algorithms", **Dept. Of Information Technical and Production Economics**, Univ. of Vaasa, Report Series, 94-101 (1997).
35. Bridges, C.L, Goldberg,D.E., "An Analıysis of Reproduction and in A Binary Coded Genetic Algorithm", **Proceedings of the Second International Conference on Genetic Algorithms**, Cambrige, MA,9-13 (1987).
36. Davis, L., "Handbook of Genetic Agorithms", **Van Nostrand Reinhold**, NY, 385-392. (1991).
37. Koza, J. R., "Genetik Programming:On the Programming of Computers by Means Of Natural Selection", **MIT Pres**, Cambridge (1992).
38. Painton, L. And Campbell, J., "Genetic Algorithms in Operation of System Reliabilit", **IEEE Transactions on Reliability**,44 172-178 (2000).
39. Mitchell, M., "An Introduction to Genetic Algorithms", **MIT Pres**, Massachusetts, 205-213 (1996).

40. Blicle T., Thiele, L., "A Comparasion of Selection Schemes Used in Genetic Algorithms", **TIK-Report**, 11: 2nd Edition (1995).
41. Tomassini, M., , Evolutionary Algorithms, Lecture Notes in Computer Science, **Springer- Verlag**, Berlin, 19-47 (1996).
42. Goldberg, D.E., "Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning", **Addison-Wesley, Reading**, MA, 412-415 (1989).
43. Srinivas, M., Patnaik, L.M., "Genetic Algorithms: A Survey, **Evolutionary Computation**, 27:6 17-26 (1994).
44. Michalewicz, Z., "Genetic Algorithms+Data Structures=Evolutions Programs", **Springer-Verlag**, Berlin, 340-353 (1994).
45. Man, K.F., Tang, K.S, Kwong, S., "Genetic Algorithms: Concepts and Applications", **IEEE Transactions on Industrial Electronics**, 43:5 519-533 (1995).
46. Grefenstette, J.J., "Optimization of Control Parameters for Genetic Algorithm", **IEEE Transactions on Systems and Cybernetics**, 16:1, 122-128 (1986).
47. Tomassini, M., "A Survey of Genetic Algorithms", **Annual Reviews of Computational Physics**, 3: 87-118 (1995).
48. Odetayo, M.O, , "Knowledge Acquisition and Adaptation: Genetic Approach", **Expert Systems**, 12:1 3-13 (1995).
49. Beasley, D., Bull, D.R., Martin, R.R., "An overview of Genetic Algorithms: Part1-Fundementals", **Evolutionary Computation.**, 15:4, 170-181 (1993).
50. Goldberg, D.E., Deb, K., "A Comparative Analysis of Selection Schemes Used in Genetic Algorithms", Foundation of Genetic Algorithms, **Morgan Kaufmann Pub.**, 69-93 (1991).
51. Sutton, P., Boyden, S., "Genetic Algorithms-A General Search Prosedur", **American Journal of Pysics**, 62:6 549-552 (1994).
52. Forrest, S., "Genetic Algorithms: Priciples of Naturel Selection", **Applied to Computation Science**, 261: 872-878 (1993).
53. Holland, J., Genetic Algorithms, **Scientific American**, 267:1 44-50 (1992).

54. Liepins, G.E., Hillard, M.R., "Genetic Algorithms: Foundation and Applications", ***Annals of Operations Research***, 21: 31-58 (1989).
55. Bridges, C.L., Goldberg, D.E., "An Analysis of Reproduction and in a Binary Coded Genetic Algorithm", ***Proceeding of the Second International Conference on G.A.***, MIT, MA, 9-13 (1987).
56. Degim, I.T., " Physicochemical determinats of skin penetration", PHD Thesis, ***University of Wales College of Cardiff, The School of Pharmacy***, (1996).
57. Roberts, M. S., Pugh, W. J., Hadgraft, J. and Degim, T., "Relationship between H-bonding of penetrants to stratum corneum lipids and diffusion within the stratum corneum", ***In Prediction of Percutaneous Penetration***, STS Publishing, 4a: C10 (1995).
58. Coşkun A.ve Arıcı N., "Deriden En İyi Geçiş Sağlayan Kimyasal Maddelerin Özelliklerinin Genetik Algoritma Kullanılarak Hesaplanması", ***Politeknik Dergisi***, (2006)
59. Potter, T. And Bossamaier, T., "Solving vehicle routing problems with genetic algorithms", ***IEEE International Conference on Evolutionary Computation***, CEC'03, 2:1029-1035 (2003).
60. Frasch, H. F., Landsittel D.P., "Regarding The Sources of Data Analyzed with Quantitative Structure–Skin Permeability Relationship Methods (Commentary on 'Investigation of The Mechanism of Flux Across Human Skin in Vitro by Quantitative Structure–Permeability Relationships')", ***European Journal of Pharmaceutical Sciences***, 15: 399-403 (2002).
61. H.K. Vaddi , P.C. Ho , Y.W. Chan , S.Y. Chana , "Terpenes in Ethanol: Haloperidol Permeation and Partition Through Human Skin and Stratum Corneum Changes", ***Journal of Controlled Release***, 81: 121-133 (2002).
62. Coşkun A. and others, "Molecular Structures of Potential Transdermal Permeants using Genetic Algorithm", ***PPP Tenth International Perspectives in Percutaneous Penetration Conference***, Vol:10a (2006)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : COŞKUN, Aysun
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 26.10.1972 ,Niğde
 Telefon : 0 (312) 212 67 67
 Faks : 0 (312) 212 77 63
 e-mail : aysunc@gazi.edu.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi Bilgisayar Eğitimi Bölümü	1999
Lisans	ADÜ. İ.İ.B.F/ İktisat Bölümü	1997
Lise	Cumhuriyet Lisesi	1989

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
1998-	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Uluslar Arası Dergiler

1. Aysun Coşkun ve diğerleri, Defining The Possible Molecular Structure Of The Drug To Be Penetrated Through Skin Layers Using Genetic Algorithm,(in press), Journal of CCAD

Ulusal Dergiler

1. Aysun Coşkun, Bulanık Mantık İle Klima Denetim Sistem Tasarımı, Zonguldak Karaelmas Üniv.Teknoloji Dergisi, Eylül 2006 (basımda)

2. Aysun Coşkun, Bir Optimizasyon Yöntemi: Genetik Algoritma “Molga Programı İle İterasyon Sayılarının Değerlendirilmesi, G.Ü.Endüstriyel Sanatlar Eğitim Fakültesi Dergisi, Mayıs 2006 (basımda)
3. Aysun Coşkun ve Nursal Arıcı, Deriden En İyi Geçiş Sağlayan Kimyasal Maddelerin Özelliklerinin Genetik Algoritma Kullanılarak Hesaplanması, Politeknik Dergisi, Temmuz 2006 (basımda)

Ulusal Sempozyumlar

1. Aysun Coşkun, Bilgisayar Teknolojilerindeki Gelişmelerin Öğretmenlik Mesleğine Etkileri, Akademik Bilişim’05, 2-4 Şubat 2005, Gaziantep
2. Aysun Coşkun, Çizelgeleme Problemlerinin Genetik Algoritma İle Çözümü, Bilimde Modern Yöntemler Sempozyumu(BUMAT) 2005, Kocaeli
3. Aysun Coşkun, E-Ticarete Yaklaşım Araştırması, IV Bilgi Teknolojileri Sempozyumu- Akademik Bilişim’06, 8-12 Şubat 2006, Denizli

Uluslararası Sempozyumlar

1. Aysun Coşkun and others, Molecular Structures of Potential Transdermal Permeants using Genetic Algorithm, PPP Tenth International Perspectives in Percutaneous Penetration Conference, Vol:10a, April 2006, France,

Üye Olduğu Kurum

TÜBAV(Türkiye Bilim Araştırma Vakfı)