

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TiO₂ ENKAPSÜLE KİTOSAN MİKRO/NANO PARTİKÜL ÇAPI TAHMİNİNDE
YAPAY SİNİR AĞLARI MODELLEME TEKNİKLERİNİN UYGULANMASI

BIYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYSU DEMİR

OCAK 2024

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TiO₂ ENKAPSÜLE KİTOSAN MİKRO/NANO PARTİKÜL ÇAPI TAHMİNİNDE
YAPAY SİNİR AĞLARI MODELLEME TEKNİKLERİNİN UYGULANMASI

BIYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aysu DEMİR

DANIŞMAN: Prof. Dr. R. Seda TIĞLI AYDIN

ZONGULDAK

Ocak 2024

KABUL:

Aysu Demir tarafından hazırlanan “TiO₂ Enkapsüle Kitosan Mikro/Nano Partikül Çapı Tahmininde Yapay Sinir Ağları Modelleme Tekniklerinin Uygulanması” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 15/01/2024

Danışman: Prof. Dr. R. Seda TIĞLI AYDIN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi , Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ceren KAYA

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Veli BAYSAL

Bartın Üniversitesi, Mühendislik, Mimarlık ve Tasarım Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..../..../20....

Prof. Dr. Fikret GÖLGELEYEN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Aysu DEMİR

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TiO₂ ENKAPSÜLE KİTOSAN MİKRO/NANO PARTİKÜL ÇAPI TAHMİNİNDE YAPAY SİNİR AĞLARI MODELLEME TEKNİKLERİNİN UYGULANMASI

Aysu DEMİR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. R. Seda TİĞLİ AYDIN

Ocak 2024, 145 sayfa

Mikropartiküller ve nanopartiküller, biyomedikal alanda hastalıkları teşhis etmek, izlemek, tedavi etmek ve önlemek gibi çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Kitosan, doğal bir polisakkarittir. Son yıllarda kitosan ve türevi biyomateryaller biyoyumluluk ve düşük toksisite gibi özellikleri sayesinde biyomedikal alanda ilgi görmüşlerdir. TiO₂, iyi kimyasal stabilitesi, toksik olmaması, düşük maliyeti ile yüksek fotokatalitik aktivite ve antibakteriyel özellik kazandırma açısından çeşitli avantajlara sahiptir. Doğrusal olmayan çok değişkenli bir modelleme olan yapay sinir ağları (YSA), insan beyninden esinlenilerek geliştirilmiş bilgisayar programlarıdır. YSA'lar daha önceden öğrenilmiş veya sınıflandırılmış bilgileri kullanarak daha sonra hiç görmediği örnekler hakkında tahmin ve bilgi verebilen yapılardır. Bu çalışmada, biyomedikal uygulama alanlarında kullanılan TiO₂ katkılı kitosan mikro/nano partiküllerin antibakteriyel özelliği ve partikül üretiminde proses parametrelerini tanımlayarak partikül boyutunu başarı ile tahmin edebilecek yapay sinir ağı modelinin uygulanabilirliğinin

ÖZET (devam ediyor)

araştırılması amaçlanmıştır. Partiküller iyonik jelasyon mekanizması kullanılarak şırınga damlatma yöntemi ile üretilmiştir. E. Coli ortamında kitosan ve kitosan/TiO₂ nanopartikül varlığında, 6 mm disk çapından (blank disk) sırasıyla, 7.5 mm ve 8 mm disk çapına bir zon oluşumu tespit edilmiştir. Bu durumda, TiO₂ varlığında kitosan nanopartiküllerin antimikrobiyal aktivite gösterebileceği belirlenmiştir. Hesaplaması yapılan tüm gruplardaki partiküllerin (kitosan, kitosan/TiO₂, kitosan-kitosan/TiO₂) test çıktı değeri performans grafiklerinin, yapay sinir ağlarının MLP modelinde iyi uyum gösterdiği belirlenmiştir. MLP modelinde en yüksek R ve R² değerleri (sırasıyla 0.89219 ve 0.8104) kitosan/TiO₂ partikül verilerinden elde edilmiştir. Hesaplaması yapılan tüm gruplardaki beklenen değerlerin performans grafiklerinin, yapay sinir ağlarıyla RBF modelinde tamamıyla uyum gösterdiği anlaşılmıştır (R²=1). Her iki modelin de tüm gruplardaki boyut tahmininde başarılı olduğu, ancak RBF modelinden elde edilen R ve R² değerlerinin daha yüksek ve hata değerlerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kitosan, TiO₂, yapay sinir ağı, MLP, RBF, antimikrobiyal özellik

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

APPLICATION OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS MODELING TECHNIQUES IN MICRO/NANO PARTICLE DIAMETER ESTIMATION OF TiO₂ ENCAPSULATED CHITOSAN

Aysu DEMİR

**Zonguldak Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biomedical Engineering**

Thesis Advisor: Prof. Dr. R. Seda TIĞLI AYDIN

January 2024, 145 pages

Microparticles and nanoparticles are used in the biomedical field for various purposes such as diagnosing, monitoring, treating and preventing diseases. Chitosan is a natural polysaccharide. In recent years, chitosan and its derivative biomaterials have attracted attention in the biomedical field thanks to their properties such as biocompatibility and low toxicity. TiO₂ has various advantages in terms of its good chemical stability, non-toxicity, low cost, high photocatalytic activity and antibacterial properties. Artificial neural networks (ANN), which is a non-linear multivariate modeling, are computer programs inspired by the human brain. ANNs are structures that can provide predictions and information about samples that have never been seen by using previously learned or classified information. In this study, it was aimed to investigate the antibacterial properties of TiO₂-doped chitosan micro/nano particles used in biomedical application areas and the feasibility of an artificial neural network model that can successfully predict the particle size by defining the process parameters in particle production. Particles were produced by syringe dropping method using the ionic gelation mechanism. In the presence of chitosan and chitosan/TiO₂ nanoparticles in E. Coli medium, a zone formation

ABSTRACT (continued)

was detected from 6 mm disc diameter (blank disc) to 7.5 mm and 8 mm disc diameter, respectively. In this case, it was determined that chitosan nanoparticles could show antimicrobial activity in the presence of TiO₂. It was determined that the test output value performance graphs of the particles in all calculated groups (chitosan, chitosan/TiO₂, chitosan-chitosan/TiO₂) showed good fit in the MLP model of the artificial neural networks. In the MLP model, the highest R and R² values (0.89219 and 0.8104, respectively) were obtained from chitosan/TiO₂ particle data. It has been understood that the performance graphs of the expected values in all calculated groups are completely compatible with the artificial neural networks and the RBF model (R²=1). It was determined that both models were successful in size estimation in all groups, but the R and R² values obtained from the RBF model were higher and the error values were lower.

Keywords: Chitosan, TiO₂, artificial neural network, MLP, RBF, antimicrobial property

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın her aşamasında sabır ve hoşgörü ile bilgisini ve tecrübesini paylaşan Sayın Prof. Dr. R. Seda TIĞLI AYDIN'a, yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ceren KAYA'ya ve hayatım boyunca her konuda desteğini hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2021-39971044-04 numaralı BAP projesi kapsamında desteklenmiştir.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL:.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xv
EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ.....	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xix
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
1.1 LİTERATÜR TARAMASI.....	4
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 MİKRO/NANO PARTİKÜLLER.....	7
2.2 ŞİRINGA DAMLATMA YÖNTEMİ.....	9
2.3 KİTOSAN.....	10
2.4 TİTANYUM DİOKSİT (TiO ₂).....	12
2.5 KİTOSAN/TiO ₂ PARTİKÜLLERİ.....	12
2.6 YAPAY SİNİR AĞLARI.....	13
2.6.1 Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP) Modeli.....	15
2.6.2 Radyal Tabanlı Fonksiyon (RBF) Modeli.....	15
BÖLÜM 3 DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	17
3.1 KİTOSAN MİKRO/NANO PARTİKÜLLERİN HAZIRLANMASI.....	17
3.2 TiO ₂ KATKILI KİTOSAN MİKRO/NANO PARTİKÜLLERİN HAZIRLANMASI.....	17
3.3 MİKRO/NANO PARTİKÜLLERİN BOYUT ANALİZİ.....	18
3.4 MİKRO/NANO PARTİKÜLLERİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE TESTİ.....	19
3.5 FTIR-ATR VE XRD ANALİZİ.....	20

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.6 YAPAY SİNİR AĞLARI.....	20
3.6.1 Kitosan Mikro/Nano Partiküllerin Veri Setlerinin Belirlenmesi	20
3.6.2 Kitosan/TiO ₂ Mikro/Nano Partiküllerin Veri Setlerinin Belirlenmesi.....	20
3.6.3 Kitosan-Kitosan/TiO ₂ Mikro/Nano Partiküllerin Veri Setlerinin Belirlenmesi.....	20
3.6.4 Yapay Sinir Ağı Modellemesi	21
3.6.5 Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP) Modeli.....	21
3.6.6 MLP Modelinin Tasarım Faktörleri.....	22
3.6.7 Radyal Tabanlı Fonksiyon (RBF) Modeli	22
3.6.8 RBF Modelinin Tasarım Faktörleri	22
3.6.9 Model Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	22
BÖLÜM 4 BULGULAR.....	25
4.1 KİTOSAN MİKRO/NANO PARTİKÜL ÜRETİMİ VE BOYUT ANALİZİ.....	25
4.2 KİTOSAN/TiO ₂ MİKRO/NANO PARTİKÜL ÜRETİMİ VE BOYUT ANALİZİ	26
4.3 KİTOSAN VE KİTOSAN/TiO ₂ PARTİKÜLLERİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE TESTİ	28
4.4 FTIR-ATR VE XRD ANALİZİ	28
4.5 MLP MODELİ	30
4.5.1 Kitosan Mikro/Nano Partiküllerin Boyut Tahmini	30
4.5.2 Kitosan/TiO ₂ Mikro/Nano Partiküllerin Boyut Tahmini	33
4.5.3 Kitosan-Kitosan/TiO ₂ Mikro/Nano Partiküllerin Boyut Analizi	37
4.6 RBF MODELİ	41
4.6.1 Kitosan Mikro/Nano Partikül Boyut Tahmini	41
4.6.2 Kitosan/TiO ₂ Mikro/Nano Partiküllerin Boyut Tahmini	44
4.6.3 Kitosan-Kitosan/TiO ₂ Mikro/Nano Partiküllerin Boyut Tahmini.....	47
4.7 MLP VE RBF MODELLERİNİN HATA DEĞERLERİ KARŞILAŞTIRMASI.....	50
BÖLÜM 5 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR.....	59
EK AÇIKLAMALAR	65
ÖZGEÇMİŞ	145

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Şırınga damlatma yöntemi şematik gösterimi.....	9
Şekil 2.2 Kitin ve kitosanın kimyasal yapısı	10
Şekil 2.3 Yapay sinir ağı şematik gösterimi.....	13
Şekil 2.4 Radyal tabanlı fonksiyon modeli şematik gösterimi.....	16
Şekil 3.1 Laboratuvarda hazırlanan kitosan partikül çözeltisi.	18
Şekil 4.1 Kitosan partiküllerin optik mikroskop görüntüleri. (a) Kitosan konsantrasyonu 0.75mg/ml, kitosan:TPP oranı 1.5:1, karıştırma hızı 500 rpm. (b) Kitosan konsantrasyonu 0.75mg/ml, kitosan:TPP oranı 1.5:1, karıştırma hızı 500 rpm ImageJ görüntüsü (c) Kitosan konsantrasyonu 0.75 mg/ml kitosan:TPP oranı 1.5:1 karıştırma hızı 250rpm (d) Kitosan konsantrasyonu 0.75 mg/ml kitosan:TPP oranı 1.5:1 karıştırma hızı 250rpm ImageJ görüntüsü (e) Kitosan konsantrasyonu 4.0 mg/ml kitosan:TPP oranı 1:1 karıştırma hızı 500 rpm (f) Kitosan konsantrasyonu 4.0 mg/ml kitosan:TPP oranı 1:1 karıştırma hızı 500 rpm ImageJ görüntüsü.....	26
Şekil 4.2 Kitosan/TiO ₂ partiküllerin optik mikroskop ve Image J görüntüleri. (a) Kitosan konsantrasyonu 0.5 mg/ml, kitosan:TPP oranı 1.5:1, karıştırma hızı 250 rpm.(b) Kitosan konsantrasyonu 0.5 mg/ml, kitosan:TPP oranı 1.5:1, karıştırma hızı 250 rpm Image J görüntüsü (c) Kitosan konsantrasyonu 1.25 mg/ml kitosan:TPP oranı 1:1 karıştırma hızı 750rpm (d) Kitosan konsantrasyonu 1.25 mg/ml kitosan:TPP oranı 1:1 karıştırma hızı 750rpm Image J görüntüsü.	27
Şekil 4.3 Kitosan ve kitosan/TiO ₂ partiküllerin E. Coli ve S. Aureus ortamlarında zon inhibisyon alanları.....	28
Şekil 4.4 Kitosan ve Kitosan/TiO ₂ nanopartiküllerin FTIR spektrumu.	29
Şekil 4.5 Kitosan ve Kitosan/TiO ₂ nanopartiküllerin XRD spektrumu.	29
Şekil 4.6 Kitosan mikro/nano partikül boyutu tahmininde kullanılan MLP modeli nntool fonksiyonu eğitim düzeneği.	30

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
Şekil 4.7 MLP modeli kitosan mikro/nano partikül verileri ile farklı ara katman iterasyon sayılarında R- R^2 grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R^2 (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.	31
Şekil 4.8 MLP modeli yapay sinir ağı regresyon performans grafiği.	32
Şekil 4.9 MLP modelinde kullanılan test verilerinde beklenen ve hesaplanan değerlerinin validasyonu için performans grafiği.	33
Şekil 4.10 Kitosan/ TiO_2 mikro/nano partikül boyut tahmininde kullanılan MLP modeli nntool fonksiyonu eğitim düzeneği.	34
Şekil 4.11 MLP modeli kitosan/ TiO_2 mikro/nano partikül verileri ile farklı ara katman iterasyon sayılarında R- R^2 grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R^2 (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.	35
Şekil 4.12 MLP modeli yapay sinir ağı regresyon performans grafiği.	36
Şekil 4.13 Kitosan/ TiO_2 mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği.	37
Şekil 4.14 Kitosan-Kitosan/ TiO_2 mikro/nano partikül boyut tahmininde kullanılan MLP modeli nntool fonksiyonu eğitim düzeneği.	38
Şekil 4.15 MLP modeli kitosan-kitosan/ TiO_2 mikro/nano partikül verileri ile farklı iterasyon sayılarında R- R^2 grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R^2 (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.	39
Şekil 4.16 MLP modeli yapay sinir ağı regresyon performans grafiği.	40
Şekil 4.17 Kitosan-kitosan/ TiO_2 mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği.	41
Şekil 4.18 RBF modeli kitosan verilerinde R- R^2 grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R^2 (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.	42
Şekil 4.19 Kitosan mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği.	44
Şekil 4.20 RBF modeli Kitosan/ TiO_2 nanopartikül verilerinde R- R^2 grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R^2 (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.	45

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No

Sayfa

Şekil 4.21 Kitosan/TiO ₂ mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği.	47
Şekil 4.22 RBF modeli Kitosan/TiO ₂ nanopartikül verilerinde R- R ² grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R ² (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.	48
Şekil 4.23 Kitosan mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği.	50





ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 4.1 8 nöron ve 750 iterasyon değeriyle elde edilen MLP modelin hata analizi.	32
Çizelge 4.2 4 nöron ve 500 iterasyon değeriyle elde edilen MLP modelin hata analizi.	36
Çizelge 4.3 8 nöron ve 750 iterasyon değeriyle elde edilen MLP modelin hata analizi.	40
Çizelge 4.4 Nöron değeri 1521’de sabit tutularak 0-1.0 aralığında spread sayısına karşılık gelen hata oranları.....	43
Çizelge 4.5 Nöron değeri 202’de sabit tutularak 0-1.0 aralığında spread sayısına karşılık gelen hata oranları.....	46
Çizelge 4.6 Nöron değeri 1723’te sabit tutularak 0-1.0 aralığında spread sayısına karşılık gelen hata oranları.....	49
Çizelge 4.7 Mikro/nano partikül verilerinin MLP ve RBF modellerindeki hata değerleri.	50
Çizelge 5.1 Literatür taraması sonuçları	55



EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
EK A Kitosan Partikülleri Veri Seti	61
EK B Kitosan/TiO ₂ Partikülleri Veri Seti	95
EK C Kitosan-Kitosan/TiO ₂ Partikülleri Veri Seti.....	99





SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

nm	: Nanometre
µm	: Mikrometre
v	: Hacim
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
mm	: Milimetre
cm	: Santimetre
s	: Saniye
CFU	: Koloni oluşturan birim
µL	: Mikrolitre

KISALTMALAR

FTIR-ATR	: Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi
GRNN	: Genelleştirilmiş Regresyon Sinir Ağları
MAE	: Ortak Mutlak Hata
MLP	: Çok Katmanlı Algılayıcı
MSE	: Ortalama Kare Hatası
PDI	: Polidispersite İndeksi
PS	: Ortalama Parçacık Boyutu
R	: Determinasyon Katsayısı
R²	: Korelasyon Katsayısı
RBF	: Radyal Tabanlı Fonksiyon
RMSE	: Kök Ortalama Hatası
UV	: Ultraviyole

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

XRD	: X Işını Kırınımı
YSA	: Yapay Sinir Ağı
ZP	: Yük



BÖLÜM 1

GİRİŞ

Mikropartiküller ve nanopartiküller, çevresel koşullardan etkilenen veya çevreye zarar verebilecek materyallerin korunması açısından oldukça önemli partiküllerdir. Bu özelliklerinden dolayı eczacılık, kozmetik, gıda, biyoteknoloji ve sağlık sektörlerinde çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Kitosan, kitinden üretilen doğal bir polisakkarittir. Alkali koşullar altında katı halde deasetilasyon yoluyla ya da kitin deasetilazın enzimatik hidrolizi ile kullanım ve dağıtım açısından selülozdan sonra ikinci en büyük yenilenebilir biyomateryal olarak kabul edilmektedir (Kravanja et al. 2019). Son yıllarda kitosan ve türevi biyomateryaller, benzersiz biyolojik özelliklerinden dolayı (biyouyumluluğu, mukoza yapışkan özellikleri, biyolojik olarak parçalanabilirliği, düşük toksisitesi) biyomedikal alanda ilgi görmüşlerdir. Bu özellikleri göz önüne alınarak; doku mühendisliğinde, diş hekimliğinde, ilaçların taşıyıcı sistemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Kravanja et al. 2019).

Çoğu biyomalzemenin antibakteriyel özellikte olması uygulama açısından zaruridir. TiO_2 , iyi kimyasal stabilitesi, toksik olmaması, düşük maliyeti ile yüksek fotokatalitik aktivite ve antibakteriyel özellik kazandırma açısından çeşitli avantajlara sahiptir. TiO_2 fotokatalitik özelliği ile oldukça oksidatif bir yüksek reaktif radikal oluşturur ve özellikle UV ışığı ışınlaması altındaki reaktif yapı, kirletici maddeleri tamamen ayrıştırabilir ve ayrıca patojenleri öldürür (Liu et al. 2004, Park et al. 2007). Bu özellik kendi kendini temizleme, dezenfekte etme ve antikanser uygulamaları için kullanılmaktadır (Muangtrairat et al. 2011, Wang et al. 1997).

Kitosan mikro/nano partikül üretiminde literatürde yaygın olarak kullanılan teknikler arasında elektrospreyleme tekniği, emülsifikasyon yöntemi ve şırınga ile damlatma yöntemi olarak bilinmektedir. Genel olarak tüm üretim yöntemlerindeki en büyük zorluklardan biri, çeşitli parametrelerden etkilenen deney koşullarının optimizasyonudur (Soran 2010). Partikül sentezi sırasında kontrol altında tutulan proses parametreleri, elde edilecek olan partikülün boyutunda kesinlik sağlamaktadır ve dolayısıyla prosesin başarısı parametrelere bağlıdır. Bununla birlikte, karmaşık sentez koşulları veya her deneysel değişkenin katkısı, önceki literatür bilgi ve deneyimlerine dayalı olarak deneme yanılma yoluyla belirlenmiştir, bu da değişkenlerin ve

koşulların etkisini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (Specht 1991). Ayrıca, etkin reçete değişkenleri ile ortaya çıkan partikül boyutu arasındaki evrensel ilişkilere ulaşma olasılığı, aşırı kaynak, emek ve para kullanımını zorunlu kılmaktadır (Tao et al. 2021). Bu nedenle, partikül boyutunu tahmin edebilen veya gerekli proses değişkenlerini oluşturabilen matematiksel bir model türeterek istenen boyutlu malzemelerin üretimi için daha verimli ve kontrollü yaklaşımlar gereklidir. Malzeme boyutunun tahmini için ampirik modellerin geliştirilmesi zaman, işçilik ve malzeme maliyetlerini azaltacağından faydalı olacaktır (Derakhshandeh et al 2012, Tao et al. 2021)

Doğrusal olmayan çok değişkenli bir modelleme olan yapay sinir ağları (YSA), tahmin aracı olarak ortaya çıkmış ve geliştirilmiştir. Gerçekten de belirli yapı ve mevcut verilere dayalı öğrenme yeteneği, YSA'ların başarısını ortaya koymaktadır. Doğrusal olmayan haritalama yapısına sahip bir hesaplama yöntemi olan YSA, insan sinir ağına dayalı olarak giriş ve çıktı katmanında farklı birimler alır (Datt 2012, Jha 2007). Aralarındaki ilişkileri keşfetmek ve ilgili çıktıları tahmin etmek için birbirine bağlı birkaç birimden oluşur (Datt 2012). Modelleme, fonksiyonlarda programlanmış karmaşık veri araması kullanılarak belirli bir algorithmada fonksiyonun çıktıya aktarılmasına dayanır (Abraham 2005, Datt 2012, Yadav et al. 2014) YSA'nın belirgin özellikleri, girdiler ve çıktılar arasındaki işlevsel bağımlılığın net olmadığı durumlarda bu yaklaşımı çok faydalı kılmaktadır. Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP), sinir ağlarının araştırılmasında merkezi bir rol oynamıştır. Çalışmalarda, nöronların doğrusal olmayan ve uyarlanabilir tepki özellikleriyle başlamış ve MLP'nin, girdi ve çıktı değişkenleri arasındaki ilişkilerin evrensel bir yaklaşım aracı olduğu keşfedilmiştir (Specht 1991). Bu modelin, hem radyal tabanlı fonksiyon ağlarının (RBF) hem de doğrusal ve doğrusal olmayan regresyon gerçekleştirebilen olasılıksal sinir ağlarının bir genellemesi olduğu belirlenmiştir (Wachowiak et al. 2001). Bu ileri beslemeli ağlar, girdi ve çıktı vektörleri arasındaki herhangi bir keyfi fonksiyona doğrudan eğitim örneklerinden yaklaşabilen temel fonksiyon mimarilerini kullanır ve çok boyutlu interpolasyon için kullanılabilirler (Amiri et al. 2008). YSA'lar, insanlar veya diğer bilgisayar teknikleri tarafından fark edilemeyecek kadar karmaşık olan kalıpları çıkarmak ve eğilimleri tespit etmek için kullanılabilir (Datt 2012). Günümüzde, çok çeşitli sınıflandırma ve tahmin modelleri için çeşitli YSA modelleri ve öğrenme algoritmaları tanınmaktadır. Uzay, trafik, bankacılık, elektronik ve tıp gibi çeşitli bilimsel ve endüstriyel alanlarda, bu nedenle bilinmeyen tüm parametrelerde tanımlayıcı bir yöntem olarak başarıyla bilinmektedir (Katabchi et al. 2017).

Bu çalışmada, biyomedikal uygulama alanlarında kullanılan TiO_2 katkılı kitosan mikro/nanopartiküllerin iyonik jelasyon mekanizması kullanılarak şırınga damlatma yöntemi ile üretiminde, proses parametrelerini tanımlayarak partikül boyutunu başarı ile tahmin edebilecek yapay sinir ağı modelinin uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. YSA uygulamaları, nöronlar arası transfer fonksiyonları ve farklı modellerle öğrenme algoritması kullanılarak toplanan verilerden öğrenebilen birbirine bağlı işlem elemanlarından oluşur. Bu çalışmada, partikül çapını tahmin etmek için çok katmanlı algılayıcı (MLP) ve radyal temel fonksiyon (RBF) modelleri kullanılmıştır. Proses parametreleri (polimer (kitosan) konsantrasyonu, iyonik çapraz bağlayıcı konsantrasyonu, polimer/ iyonik çapraz bağlayıcı oranı, karıştırma hızı giriş katmanları olarak ve ölçülen mikropartikül çapı çıkış olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın literatüre ana katkıları; mikro/nano partikül boyutunun tahmini için proses parametrelerini analiz etmek ve boyutunun tahmininde en doğru modeli belirlemek için farklı YSA modellerini karşılaştırmaktır. Bu anlamda biyomedikal uygulamalarda kullanılabilecek mikro/nanopartiküller ile yapay zekâ modellemelerini kapsayan yenilikçi bir çalışma literatüre kazandırılmıştır.

Tez çalışması kapsamındaki hedefler şu şekilde sıralanabilir:

- Kitosan, kitosan/ TiO_2 mikro/nano partikül oluşumunda etken proses parametrelerinin belirlenmesi ve antimikrobiyal etkinin belirlenmesi,
- Giriş verilerinin sınıflandırılarak test verilerinin elde edilmesi ve çıkış verilerinin elde edilmesi için elde edilen partiküllerin ortalama partikül çaplarının optik mikroskop görüntüleri ile hesaplanması,
- Elde edilen deneysel verilerin eğitim ve eğitim sonrası karşılaştırma için eğitim ve test verilerinin hazırlanması,
- Çok katmanlı ileri beslemeli yapay sinir ağları ve radyal tabanlı fonksiyon ağları modelleri kullanılarak MATLAB uygulamaları ile ortalama kare hatası, kök ortalama hatası, ortak mutlak hata ve regresyon katsayısı değerlerinin belirlenmesi,
- Yapay sinir ağı modellerinin karşılaştırmalı olarak partikül boyutu tahminindeki başarısının değerlendirilmesidir.

1.1 LİTERATÜR TARAMASI

Bugüne kadar, genellikle mikro/nano partikül formülasyonlarının optimize edilmesi için gerekli olan birçok ön çalışmayı YSA modelleri aracılığıyla atlatılması amacıyla partikül boyutunu etkileyen süreç parametrelerini araştırmaya odaklanan çok az çalışma olmuştur (Baharifar and Amani 2016, Bozuyuk vd. 2018, Derakhshandeh et al. 2012, Esmailzadeh et al. 2012, Asadi et al. 2011, Hashad et al. 2016, Shabanzadeh et al. 2013, Shalaby et al 2014, Youshia et al. 2017).

Hashad ve ark., nanopartikül boyutu ve veriminin deneysel çıktıların tahmininde kitosan nanopartiküllerinin formülasyon parametrelerini belirlemek amacıyla YSA'ları kullanmıştır. Kitosan nanopartikülleri, kitosan çözeltisi üzerine TPP çözeltisinin damlacıklar halinde eklenmesiyle oluşturulmuştur. Yapay sinir ağı için giriş parametreleri kitosan konsantrasyonu, (TPP) konsantrasyonu, kitosan: TPP kütle oranı ve çıkış ise partikül boyutu ve zeta potansiyeli olarak belirlenmiştir. Geliştirilen model istatistiksel olarak doğrulanmış ve yüksek tahmin yeteneği sergilemiştir (Hashad et al. 2016).

Baharifar ve Amani albümin yüklü kitosan nanopartikülleri (bir protein ilaç modeli olarak) polielektrolit kompleksleştirme yöntemiyle hazırlamıştır. Eş zamanlı olarak kitosan ve albümin konsantrasyonları, pH ve reaksiyon süresi dahil 4 giriş parametresinin 3 çıkış değeri (boyut, yükleme verimliliği ve sitotoksitesi) üzerindeki etkileri yapay sinir ağları ile belirlenmiştir. Eğitim, test ve görünmeyen verilerin R^2 'si sırasıyla 0.97, 0.95 ve 0.88 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, elde edilen modelin, parametreler arasındaki ilişkiyi tahmin etmek için iyi bir kaliteye sahip olduğunu gösterir (Baharifar and Amani, 2016).

Esmailzadeh-Gharedaghi ve ark., kitosan nanopartiküllerinin partikül boyutu üzerindeki; kitosan konsantrasyonu, tampon pH'ı, sonikasyon genliği ve süresi gibi etkili parametreleri eş zamanlı olarak değerlendirmiş ve modellemiştir. Sonuçlar, dört girdi parametresinin tamamının hazırlanan kitosan nanopartiküllerinin boyutunu etkilediğini göstermiştir. Verilerin YSA ile modellenmesinden sonra, en iyi tahmin modeli, eğitim, test ve doğrulama verileri için sırasıyla 0.87, 0.98 ve 0.82'lik R^2 değerlerini vermiştir. Bu sonuç da tahmin kabiliyetine sahip tatmin edici bir eğitilmiş modele işaret eder (Esmailzadeh et al. 2012).

Uğur Bozuyuk ve ark., PEG zincir uzunluğu ve kitosan/PEG oranının nanopartiküllerin boyutu ve zeta potansiyeli üzerindeki etkisinin sistematik bir analizini sunmuşlardır. Kritik parametrelerin nanopartiküllerin boyutu ve zeta potansiyeli üzerindeki etkisini kesin olarak

tahmin etmek için hem bir yapay sinir ağı (YSA) modeli geliştirmişlerdir hem de üç bağımsız girdi değişkenini (PEG zincir uzunluğu, kitosan/PEG oranı ve çözeltinin pH'ı) kullanarak deneysel karakterizasyon gerçekleştirmişlerdir. YSA modeliyle, farklı deney koşulları altında nanopartiküllerin boyutunu ve zeta potansiyelini tahmin edebilmiş ve ayrıca deneyler yoluyla hücre-nanopartikül yapışma davranışını doğrulamışlardır. Genel olarak bu çalışma, kitosanın PEGilasyonunu, PEGlenmiş kitosan nanopartiküllerinin sentezini kapsamlı bir şekilde sunmakta, boyut ve zeta potansiyeli gibi önemli özellikleri tahmin etmek için YSA modelini bir araç olarak kullanmıştır. YSA modeliyle, farklı deney koşulları altında nanopartiküllerin boyutunu ve zeta potansiyelini tahmin edebilmiştir (Bozuyuk vd. 2018).

Youshia ve ark., polimerik nanopartiküllerin (poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), poli(vinil asetat) (PVAc), PCL) partikül boyutunu tahmin edebilen matematiksel bir model oluşturmayı amaçlayan kapsamlı bir çalışma yayınlamıştır. Partikül boyutunu kontrol eden polimer özellikleri; moleküler ağırlık, hidrofobiklik ve yüzey aktivitesi olarak tanımlamış ve sırasıyla polimer viskozitesi, temas açısı ve arayüzey gerilimi ölçülerek ölçülmüştür. Bu özellikleri girdi olarak, partikül boyutunu ve polidispersite indeksini çıktı olarak içeren yapay sinir ağı kullanılarak bir model oluşturulmuştur. Çıktı olarak partikül boyutu ve polidispersite indeksi ile yapay sinir ağı kullanılarak oluşturulan model, eğitim, doğrulama ve test verileri için sırasıyla %2, %4 ve %6 sapma yüzdesi ile nanopartikül boyutunu başarıyla tahmin etmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında, partikül boyutunu etkileyen polimer özellikleri başarıyla vurgulanmış ve yapay sinir ağlarının, polimerik nanopartiküllerin partikül boyutunu ve çoklu dağılımını tahmin etmede kullanışlılığı doğrulanmıştır (Youshia et al. 2017).

Shalaby ve ark., formülasyon parametrelerini (moleküler ağırlık, polimer/ilaç oranı ve blok sayısı) kullanarak polietilen glikol/polilaktit (PEG/PLA) nanopartikül boyutunu ve noskapin'in oluşan nanopartiküller içinde tutulma etkinliğini tahmin etmek için YSA'lar yürütmüştür. En iyi tahmin modeli eğitim, doğrulama ve test verileri için sırasıyla 0.97838 ve 372.3, 0.96047 ve 54.26 ve 0.95368 ve 478 R^2 ve MSE değerlerini vermiştir. Modelin genel R^2 değeri 0.97833 olarak bulunmuş ve bu sonuç, eğitilen ağın kalitesini ve tahmin yeteneklerini göstermiştir (Shalaby et al. 2014).

Shabanzadeh ve ark., Ag nanopartiküllerin yeşil yöntemle tahmin edilmesi için bir YSA modeli sunmuşlardır. Model, NaOH hacimlerinin, sıcaklığın, stabilizatörün ve AgNO₃ konsantrasyonunun nanopartikül boyutu üzerindeki etkisini açıklamaktadır. Ag nanopartiküllerin boyutunu tahmin etmek için 4 girişli bir YSA modeli sunulmuştur. Modelde,

NaOH hacminin, sıcaklığın, stabilizatör olarak nişastanın ve AgNO₃ konsantrasyonunun nanopartiküllerin boyutu üzerindeki etkisi açıklanmıştır. Modeller, mevcut yazarlar tarafından elde edilen bir dizi veri üzerinde eğitilmiş ve çapraz doğrulama ile test edilmiştir. Model, deneysel verileri tahmin etmede iyi bir performans uyumu göstermiştir (Shabanzadeh et al. 2013).

Asadi ve ark., ilaç taşıyıcı olarak kontrollü boyutta üç bloklu poli(laktit)-poli(etilen glikol)-poli(laktit) (PLA-PEG-PLA)'den yapılmış nanopartiküller hazırlamışlardır. Partikül boyutunu etkileyen faktörleri belirlemek için yapay sinir ağları kullanmışlardır. Bu şekilde PLA-PEG-PLA sentezlenmiş ve farklı koşullar altında nanoçökeltme yoluyla nanopartiküller haline getirilmiştir. Geliştirilen model değerlendirilmiş ve yüksek kalitede olduğu görülmüştür. Model daha sonra polimer konsantrasyonu, ilaç miktarı, solvent oranı ve karıştırma oranı dahil olmak üzere işleme faktörlerinin polimerik nanopartiküllerin partikül boyutu üzerindeki etkilerini araştırmak için kullanılmıştır. Sonuçlar, son partikül boyutu üzerinde etkili olan kritik parametrelerin modellenmesinde ve tanımlanmasında YSA'nın potansiyelini göstermektedir (Asadi et al. 2011).

Derakhshandeh ve ark., frosemid enkapsüle edilmiş aljinat mikropartiküllerin optimum formülasyonu için bir Genelleştirilmiş Regresyon Sinir Ağları (GRNN) ve bir Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP) kullanmış ve GRNN'nin ilaç dağıtım sistemi formülasyonunun optimizasyonu için umut verici olduğunu göstermiştir (Derakhshandeh et al. 2012).

Bu tez çalışmasında, iyonik jelasyon mekanizması ile üretilen kitosan ve kitosan/TiO₂ mikro/nanopartiküllerin boyutlarının tahmini için YSA modellerinin uygulanabilirliği incelenecektir. Uygulanan kitosan konsantrasyonu, TPP konsantrasyonu, kitosan:TPP (w/w) oranı ve karıştırma hızı proses parametreleri giriş katmanları olarak ve ölçülen partikül çapı çıkış olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, ilk kez kitosan ve kitosan/TiO₂ mikro/nano partiküllerin çapını tahmin etmek için çok katmanlı algılayıcı (MLP) ve radyal tabanlı fonksiyon (RBF) modelleri kullanılmıştır. İstenen boyutlu mikro/nano partiküllerin üretiminde daha verimli ve kontrollü yaklaşımların geliştirilmesi için, farklı YSA modelleri karşılaştırmalı olarak kullanılmıştır. Parametrelerin farklı YSA modelleri ile analizi yapılarak karşılaştırmalı olarak mikro/nano partikül boyutu tahminindeki başarısı değerlendirilmiştir.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 MİKRO/NANO PARTİKÜLLER

Nano malzeme, nano obje, bir veya daha fazla dış ölçüsü nano boyutta olan malzemedir (Bruus 2004, Ramsden 2008). Nanoboyutlu malzeme olarak tanımlanan yapılar; nanokristaller, nanopartiküller, nanotüpler, nanoteller, nanoçubuklar veya nano ince filmler gibi farklı sınıflara ayrılmaktadır (Gürmen ve Ebin 2008). Nano ölçeği, maddenin atomdan önceki son basamağıdır. Bir malzemenin her üç boyutu da 100 nm'den küçükse, bu malzeme nanopartikül olarak adlandırılır. Mikropartiküller ise boyutları 1 µm ile 1000 µm arasında değişen mikro taşıyıcılar olarak adlandırılırlar. Mikro yapılar gözle görülemeyen, sadece mikroskop ile görülebilen yapıları ifade eder. Aynı tür malzemeler makro ve mikro boyutta aynı temel özellikleri gösterirler. Bu sayede malzeme teknolojisinde mikro boyutların kullanımı makro boyutlarda istenilen görevler ve verim için, minyatür boyutlarda sistemler geliştirilme avantajı sunar (Ersöz vd. 2018).

Aynı malzemenin nano boyutta sahip olduğu optik, mekanik, elektriksel ve renk gibi özellikleri makro/mikro boyuta göre farklılık, hatta tam tersi bir özellik gösterebilir. Makro boyutta oluşmayan bazı özellikler, nano boyutta ortaya çıkabilir. Bunun nedeni, makro dünyada ölçülerin sürekli olup nano dünyada ise sürekli olmaması ve malzemenin boyutunun küçülmesiyle yüzey alanlarının hacimlerine oranlarının artmasıdır (Bhushan 2017, Hornyak et al. 2009, Nouailhat 2007). Bu durum nanoparçacıkların, büyük parçalara göre reaktiflik, direnç, sertlik ve elektriksel özellik bakımından daha duyarlı olmasını sağlamaktadır. Ayrıca nanoölçekte maddelerin boyutları azaldıkça kuantum etkileri, maddenin optik, elektrik ve manyetik özelliklerini etkileyerek değiştirebilmektedir (Ersöz vd. 2018).

Nanomalzemesler malzeme ve imalatla özellikle kaplama, yüzeyler ve fonksiyonel özellikli yapılar için kullanılmaktadır. Elektronik ve bilişim teknolojileri alanında nano boyutta elektronik devre elemanlarının üretilmesinde kullanılmaktadır ve bu sayede nanoteknoloji ile

Üretilen bilgisayarların günümüz teknolojisi ile üretilen bilgisayarlara nazaran alan başına düşen devre elemanı miktarı daha fazla olması, boyut olarak daha küçük ancak hız ve kapasite olarak daha büyük olması ve daha az enerji harcaması beklenmektedir. Tıp alanında ise hastalıkları teşhis etmek, izlemek, tedavi etmek ve önlemek gibi çeşitli amaçlar için nano ölçekli materyaller ve nano elektronik biyosensörler kullanılmaktadır. Aynı zamanda ilaç salınımı alanında da nanoparçacıklara yüklenmiş ilaçların hastanın vücuduna enjekte edilmesiyle taşınan ilaçlar hasta hücrelere ulaşır ve saēlam hücrelere zarar vermeden hasta hücrelerin yok olmasını saēlarlar. Nanomalzemeler, enerjinin verimli kullanılmasında, depolanmasında ve üretilmesinde uygulama alanları olduēu gibi çevresel kirleticilerin tespit edilmesinde ve temizlenmesinde de uygulamaları vardır. Temiz içme suyu saēlamak, havanın kalitesini artırmak, yeni enerji kaynakları geliştirmek ve aynı zamanda tehlikeli ve toksik maddeleri yaşadığımız çevreden uzaklaştırmak gibi uygulamaları bulunmaktadır. Tekstil alanında ise leke ve kırışıklık önleyici ürünler ile sıvı dökülmelerine karşı dayanıklı ürünler üretilmesini saēlar (Ersöz vd. 2018).

Günümüzde metal, alaşım, seramik ve polimer esaslı malzemelerden veya bunların karışımlarından istenilen özelliklere sahip nanopartiküller çekirdek kabuk, katkılı, sandviç, küresel, çubuk benzeri ve çok yüzlü gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilmektedir (Liveri 2006).

Enkapsülasyon katı, sıvı ve gaz malzemelerin kaplanarak kapsüller içinde tutulması ile bir maddeyi koruyarak, belirli koşullarda ve belirli hızlarda bu maddenin salınmasını saēlayan teknolojidir (Zhu et al. 2009). Enkapsülasyon işleminde kaplama materyali “kabuk, duvar materyali, membran, dış faz, taşıyıcı ve kapsül ajanı”, kaplanan madde ise “iç faz, çekirdek materyal, enkapslant, aktif materyal ve dolgu” gibi isimlerle adlandırılmaktadır (Mahdavi et al. 2014; Tontul 2019)

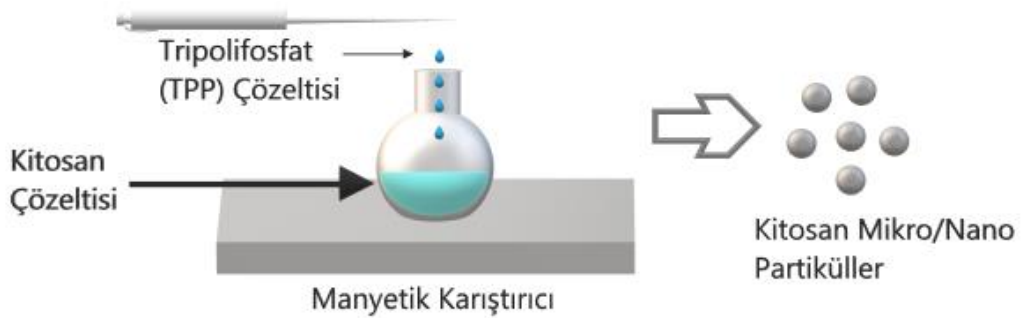
Nanoenkapsülasyon; filmler, katmanlar veya nanodispersiyonlar kullanılarak nanometre leēinde enkapsülasyonu anlamına gelmektedir. Nanokapsüllerin mikrokapsüllere göre çeşitli avantajları vardır. Geniş yüzey alanları, daha yüksek reaktiflik, daha yüksek çözünürlük, gelişmiş biyoyararlılık ve hedefe yönelik salım gibi özellikler nanokapslleri mikro/makro boyuttaki eřdeēerlerinden ayırmaktadır (akır 2020). Partiküllerde boyutun küçültülmesi, nanopartiküllerin yüzey-hacim oranındaki artışa baēlı olarak biyolojik yapışma özelliklerinin gelişmesinin yanında sindirim sistemi boyunca daha uzun süreli kontrollü salıma, bu da biyoaktif moleküllerin biyoyararlılıklarının daha da artmasına imkan tanımaktadır (Chen et al. 2006).

Enkapsülasyon için literatürde püskürtmeli kurutma, emülsiyon oluşturma, iyonik jelasyon gibi birçok yöntem mevcuttur. Bu çalışmada iyonik jelasyon mekanizması şırınga ile damlatma yöntemiyle kullanılmıştır.

2.2 ŞIRINGA DAMLATMA YÖNTEMİ

İyonik jelasyon mekanizması kullanılarak şırınga damlatma yönteminde hazırlanan polimer çözeltisi içerisine sürekli karıştırma altında damlatma ile çapraz bağlayıcı eklenir. İyonik jelasyon yönteminde organik çözücüler, farklı sıcaklık ve pH koşulları kullanılabilir, proses koşulları kontrol edilebilir ve kararlı nano boyutta partiküller oluşturulabilir (Fan et al. 2012, V and Anuradha 2017).

İyonik jelasyon ile kitosan üretiminde genellikle kimyasal bağlayıcıların olası toksisitesini ve diğer olumsuz etkilerini önlemek amacıyla kimyasal çapraz bağlayıcılar yerine kitosan ile elektrostatik etkileşimler sonucu tersinir fiziksel bağlanan çapraz bağlayıcı olan tripolifosfat kullanılır. Bu yöntemde kitosan öncelikle asetik asit çözeltisinde çözülür. Daha sonra tripolifosfat çözeltisi, manyetik karıştırıcıda karıştırılarak pipet veya şırınga yardımıyla asetik asit içindeki kitosan çözeltisine yavaşça eklenir. Bu işlemler sonucunda kitosan nanopartikülleri kendiliğinden oluşur. Şırınga ile damlatma yönteminin şematik gösterimi Şekil 2.1’de verilmiştir.

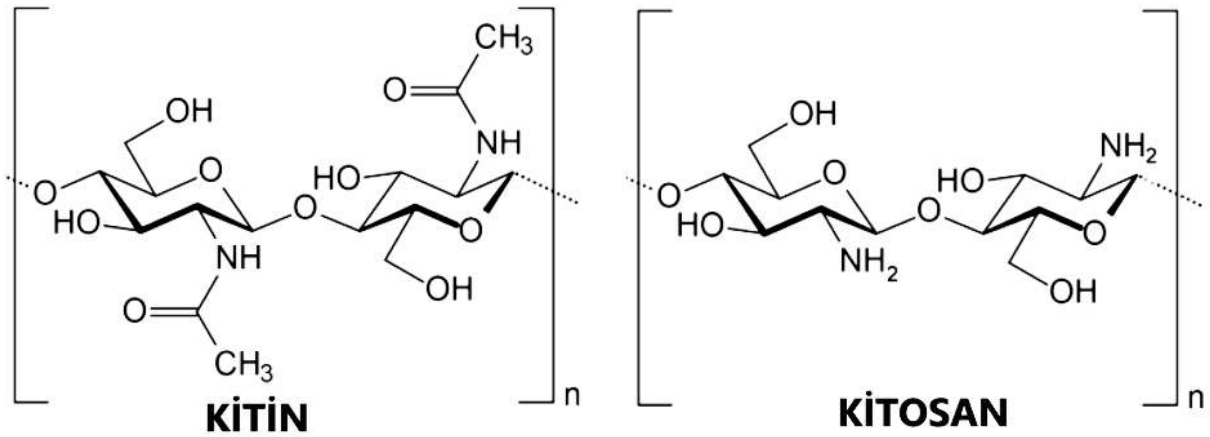


Şekil 2.1 Şırınga damlatma yöntemi şematik gösterimi.

2.3 KİTOSAN

Kitin doğada deniz yosunları, tek hücreliler, selentereler, yumuşakçalar, eklembacaklılar, bakteriler, mantarlar, böcekler ve bazı bitkilerde bulunur. En zengin kitin kaynakları ise; yengeç, karides, ıstakoz ve kerevit kabuklarıdır (Gökçe 2008). Bu yüzden kitin; selülozdan sonra doğada en fazla bulunan ikinci yenilenebilir polimerdir.

Kitosan, kitinin alkali koşullarda (% 40-50'lik sodyum hidroksit, NaOH) 90-150°C'de 4-5 saat süreyle kısmen veya tamamen deasetilasyonu (kimyasal yöntem) ya da kitin deasetilaz enzimi vasıtasıyla enzimatik deasetilasyonu ile elde edilen ve bu nedenle β -(1,4) bağı ile bağlanmış değişen oran ve sayıda D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozaminden oluşan düz zincirli bir kopolimerdir (Şekil 2.2). Bu iki molekülün sayısı ve dizi içerisindeki sırası kitosanın fiziko-kimyasal ve biyolojik özelliklerini belirler. Kitin ve kitosanın ayırımında kesin bir ölçü bulunmamasına karşın kitosan terimi, genellikle deasetilasyon derecesi %50'den fazla olan 2-amino-2-deoksi- β -D-glukopiranoz ve 2-asetamido-2-deoksi- β -D-glukopiranozun kopolimerleri için kullanılmaktadır. Deasetilasyon derecesi, deasetile edilmiş amino grupları (-NH₂) sayısının, asetil-amino grupları (-NH-CO-CH₃) sayısına oranı şeklinde tanımlanmaktadır (Yildirim vd., 2016).



Şekil 2.2 Kitin ve kitosanın kimyasal yapısı (Younes and Rinaudo, 2015).

Kitosanın en önemli avantajı yenilenebilir bir kaynak olması ve çevre dostu doğal bir biyopolimer olmasıdır. Bu özellikleri sayesinde son yıllarda farklı alanlarda araştırmacılar için ilgi çekici bir materyal olmayı sürdürmüştür (Kumar 2000, Peniche et al. 2008).

Kitosan; doğal bir polimerdir, vücutta parçalanabilir, güvenli ve toksik değildir yani biyouyumluluk özelliği gösterir. Memeli ve mikroorganizma hücrelerine bağlanabilme, bağ

dokusu üzerinde rejeneratif aktivite, kemik üreten hücre (osteoblast) oluşumunu hızlandırıcı aktivite, kanamayı durdurucu aktivite, antimikrobiyal aktivite, anti-kanserojen aktivite, anti-kolesterol aktivite, kemik oluşumunu hızlandırıcı aktivite, merkezi sinir sistemini baskılayıcı aktivite ve bağışıklık sistemini uyarıcı aktivite şeklinde sıralanabilecek birçok biyolojik özelliğe sahiptir (Dutta et al. 2003). Bu özellikleri sayesinde kitosan biyomedikal endüstrisinde eczacılık, yara iyileştirme, antikanser tedavi uygulamaları, kemik iyileştirme, ilaç salım sistemleri, kontakt lensler, yapay deri, gen tedavisi için ligand, yapay böbrek membranı, lidit ve kolesterol tutucu araç ve diş uygulamaları gibi alanlarında kullanılmaktadır (Gökçe 2008).

Kitosanın bitkilerde viral enfeksiyona karşı dayanıklılığı tetiklediği, hayvan hücrelerinde viral enfeksiyonu önlediği ve enfekte olmuş mikrobiyal kültürlerde faj enfeksiyonunun gelişimini önlediği belirtilmektedir (Chirkov 2002).

Fiziksel ve moleküler olarak farklı olan kitosanların antibakteriyel etki mekanizmaları da farklılık gösterebilmektedir. Düşük moleküler ağırlıklı suda çözünen kitosan ile ultra nanopartiküler kitosanlar bakteri hücre duvarından geçerek hücre içine girerler ve DNA ile birleşerek mRNA sentezini ve DNA transkripsiyonunu önleyip bakterileri imha ederler (Kim et al. 2003, Sudarshan and Knorr 1992). Yüksek moleküler ağırlıklı kitosanlar ise bakteri hücre yüzeyi ile interaksiyona girip hücre geçirgenliğinin değişmesine neden olarak veya hücre etrafında geçirgen olmayan bir tabaka oluşturup hayati öneme sahip bileşiklerin hücre içerisine taşınmasını önleyerek etki göstermektedirler (Choi et al. 2001, Eaton et al. 2008, Leuba and Stossel 1986).

Kitosanın özellikleri araştırmacılar tarafından oldukça küçük kitosan partikülleri hazırlanarak incelenmiştir. 1990'lı yıllara gelindiğinde kitosan üzerinde boyut küçültme çalışmaları sonucunda mikro ve nano boyutta kitosan elde edilmiştir. Elde edilen partiküllerin özellikleri incelendiğinde viskozite, su bağlama kapasitesi, yağ bağlama kapasitesi gibi özelliklerin partikül boyutunun azalmasıyla daha da iyileştiği görülmüştür. Özellikle kitosanın antimikrobiyal, antifungal, antitümör ve antibakteriyel özelliklerinde artma gözlenmiştir (Qi et al. 2004).

Kitosan nanopartiküllerin sahip oldukları yüzey alanı, deasetillenme sonucu oluşan kitosandan ve mikro boyutta üretilen kitosan partiküllerinden daha yüksektir, böylece; kitosan nanopartiküller daha fazla aktif yüzey alanına sahip olur. Yine, daha fazla yüzey alanına sahip olması kitosanın bağlama kapasitesinin artmasını sağlar. Kitosanın toksik olmaması,

biyoyumlu ve biyobozunur olması özelliklerinin yanı sıra kitosan nanopartiküllerin boyutlarından dolayı sahip olduğu bu özellik, kitosanın ilaç salım sistemlerinde kullanılması sonucunu ortaya çıkarmıştır. Kitosanın nano boyutta kullanılması ilaç yüklü kitosanın kılcal damarlara bile girebilmesini sağlamaktadır, böylelikle; hedeflenmiş ilaç salımı gerçekleştirilebilmektedir. Ayrıca, kitosan boyutunun küçülmesi adsorpsiyon kapasitesini de arttırmaktadır (Gökçe 2008).

2.4 TİTANYUM DİOKSİT (TiO₂)

Titanyum dioksit; doğada en çok bulunan dokuzuncu element olan titanyumun kendiliğinden oksijenle tepkimeye girmiş formudur (Kaida et al. 2004). Titanyum dioksit; yanmaz, beyaz, tatsız ve kokusuz bir yarı iletkenidir (Benedicte et al. 2009). Titanyum dioksit nanopartiküllerinin özellikleri daha önce de bahsettiğimiz nano boyuttaki malzemelerin makro boyuttaki malzemelerden farklı özellik göstermesi sebebiyle titanyum dioksit partiküllerinden farklıdır. TiO₂ nanopartiküller güçlü katalitik aktiviteye sahiptir. Katalitik aktivitedeki bu güç birim kütle başına daha büyük yüzey alanına izin veren daha küçük boyutları sayesinde (Shi et al. 2013). TiO₂ nanopartiküller yüksek stabilite, antikorozif ve fotokatalitik özelliklerinden dolayı bol miktarda üretilmekte ve birçok endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlara boyalar, kaplamalar, plastikler, kağıtlar, mürekkepler, ilaçlar, farmasötikler, gıda ürünleri, kozmetikler, güneş kremleri ve diş macunları örnek olarak verilebilir (Benedicte et al. 2009, Kaida et al. 2004, Wolf et al. 2003). Aynı zamanda, TiO₂ uzun süredir, özellikle kalça ve diz için protez implantların eklemlenmesinde bir bileşen olarak kullanılmaktadır (Jacobs et al. 1991, Sul 2010). TiO₂ nanopartiküller, yarı iletken fotokataliz gibi katalitik reaksiyonlarda, tehlikeli endüstriyel yan ürünlerle kirlenmiş suyun arıtılmasında ve fotoaktif malzeme olarak nanokristal güneş pillerinde kullanılabilir (Ni et al. 2007, Yuan et al. 2010). Nanotıp alanında, TiO₂ nanopartiküller ileri görüntüleme ve nanoterapötiklerde yararlı araçlar olarak araştırılmaktadır (Yuan et al. 2010). TiO₂ nanopartiküller aynı zamanda UV ışık ışınlamı altında antibakteriyel özellikler de göstermektedir (Montazer and Seifollahzadeh 2011, Yuan et al. 2010).

2.5 KİTOSAN/TiO₂ PARTİKÜLLERİ

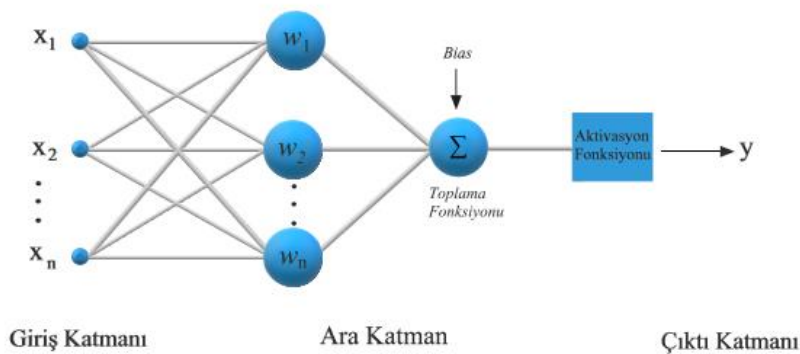
Varshosaz ve ark., sinerjistik etkilerini kullanmak ve glukanzamanın Leishmania parazitleri üzerindeki toksik etkilerini arttırmak için glukantim yüklü kitosan/titanyum dioksit (TiO₂) nanopartiküllerinin nano düzeneklerini tasarlamıştır. Glukantim, kitosan ve TiO₂ nanopartikül

miktarlarının parçacık boyutu, zeta potansiyeli, yükleme verimliliği ve ilacın nano düzeneklerden salınma verimliliği üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Varshosaz et al. 2018).

Al-Nemrawi ve Nimrawi kitosan nanopartiküllerin TiO_2 nanopartiküller ile kimyasal işlevselleştirilmesini incelemiştir. Kitosan nanopartiküller, çapraz bağlayıcı olarak TPP kullanılarak üretilmiştir. Daha sonra kitosan nanopartiküller TiO_2 nanopartiküller ile kimyasal olarak işlevselleştirilmiştir. Ortalama parçacık boyutu (PS), polidispersite indeksi (PDI), yük (ZP) ve kitosan nanopartiküllerin işlevselleştirmeden önce ve sonra fiziksel morfolojisi karakterize edilmiştir. TiO_2 nanopartiküllerin kitosan nanopartiküller üzerinde birikmesi, Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), X-ışını kırınımı (XRD), taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve boya testi kullanılarak araştırılmış ve ölçülmüştür. Son olarak işlevselleştirilmiş kitosan nanopartiküller rodamin ile yüklenmiş ve UV ışığı ile tetiklendikten sonra rodamin salınımı incelenmiştir (Al-Nemrawi and Alnimrawi 2021).

2.6 YAPAY SİNİR AĞLARI

Yapay sinir ağları genel olarak insan beyninin biyolojik sinir yapısını taklit eden ve sinir sensörleri aracılığıyla daha önceden öğrenilmiş veya sınıflandırılmış bilgileri kullanarak daha sonra hiç görmediği örnekler hakkında karar veren, yeni bilgiler türetip üretebilen ve kararlar verebilen bilgisayar programlarıdır. Yapay sinir ağları, örüntü tanıma, sistem teşhisi, robotik, sinyal işleme ve doğrusal olmayan kontrol alanları gibi birçok uygulama alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Keskenler ve Keskenler 2017). Teknik olarak yapay sinir ağının görevi, Şekil 2.3'te gösterildiği gibi kendisine girdi olarak verilen bir dizi veriye yanıt olarak bir sonuç üretmektir. Bunu yapmak için ağ belirli örnekler üzerinde eğitilir. Daha sonra ağ genelleme yapısı karar alabileceği bir düzeye ulaşır. Kazanılan bu beceri daha sonra çıktıları belirler.



Şekil 2.3 Yapay sinir ağı şematik gösterimi.

Yapay Sinir Ağları (YSA), doğrusal olmayan mühendislik problemlerinin çözümünde sınıflandırıcı ve fonksiyon yakınsayıcı olarak kullanılmaktadır. YSA insan beyninin işleme yapısından esinlenilerek, beyin davranışlarının modellenmesiyle geliştirilmiştir. YSA yapay nöronlar ve bu nöronların aralarında meydana gelen katmanlı bağlantılardan oluşmaktadır. Bu katmanlar giriş katmanı, çıktı katmanı ve ara katman olmak üzere temelde üç adettir (Kaya vd. 2018).

Bilgiler giriş katmanından ağa aktarılır, ara katmanlarda işlenerek oradan çıktı katmanına gönderilirler. Veri işleme, ağa verilen veri girişini, ağın ağırlık değerlerini kullanarak çıkışa dönüştürmek anlamına gelir. Ağın girdilere karşı doğru çıktılar üretebilmesi için ağırlıkların doğru değerlere sahip olması gerekir. Doğru ağırlıkları bulma sürecine ağın eğitimi denir. Bu değerler başlangıçta rastgele belirlenir. Daha sonra her bir örnek eğitim sırasında ağa sunuldukça ağırlıklar ağın öğrenme kuralına göre değiştirilir. Daha sonra ağa bir örnek daha gönderilerek ağırlıklar tekrar değiştirilerek en doğru değerler bulunmaya çalışılır. Bu işlemler, ağ eğitim setindeki tüm örnekler için doğru çıktılar üretinceye kadar tekrarlanır. Ağ, test setindeki örneklerle doğru yanıtlar veriyorsa ağ eğitilmiş kabul edilir. Net ağırlıklar belirlendikten sonra her ağırlığın ne anlama geldiği bilinmez. Yapay sinir ağlarına bu nedenle kara kutu benzetmesi yapılabilir. Bireysel ağırlıkların ne anlama geldiği bilinmese de ağın girdilerle ilgili kararlarını bu ağırlıklar yardımıyla verdiği ve ağın zekasının bu ağırlıklarda gizli olduğu söylenebilir. Bir ağ, olay için en doğru sinir ağı modelini seçerek olayı öğrenebilir (Öztemel 2003). Ara katmanda yer alacak olan nöron sayısının seçimi deneme yanılma yoluyla belirlenir ve kurulacak olan ağın performansı açısından önem taşımaktadır (Kaya vd. 2018).

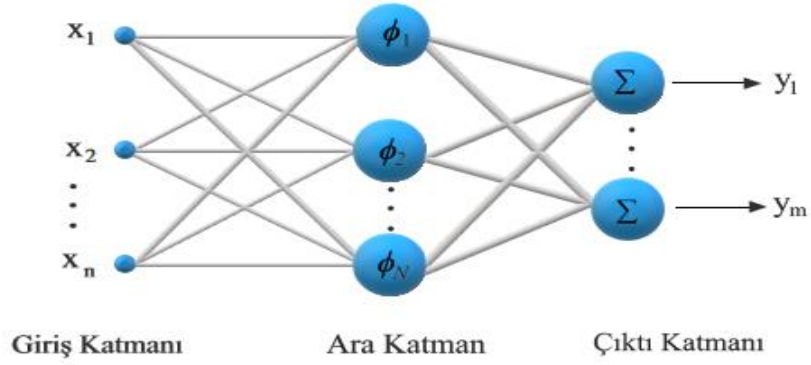
Tek katmanlı algılayıcı modeller doğrusal problemlerin çözümünde yeterlidir fakat doğrusal olmayan problemlerin ve XOR problemlerinin çözümünde yetersiz kalabileceğinden çok katmanlı algılayıcı (MLP) modeller bu problemlerin çözümlerinde sıklıkla kullanılmıştır. Moody ve Darken (1989), çok katmanlı algılayıcılara alternatif olarak radyal tabanlı fonksiyon modelini sunmuştur. RBF modeli de doğrusal ve doğrusal olmayan problemlerin çözümlerinde kullanılabilir (Metin vd. 2020). RBF modelinin MLP'ye oranla daha kısa zamanda eğitilebilmesi ve lokal minimumlara takılmaksızın en iyi çözüme yakınsamaları gibi özelliklerinden dolayı RBF ağları MLP'ye alternatif bir sinir ağı olarak kullanılmaya başlanmıştır (Çuhadar 2013). Bu çalışmada MLP ve RBF modelleri kullanılmış ve karşılaştırılmıştır.

2.6.1 Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP) Modeli

Günümüzde yapay sinir ağlarının en yaygın kullanılan modeli çok katmanlı algılayıcı (MLP) ağlardır. MLP modeli genel YSA mimarisine benzer olarak giriş katmanı, ara katman ve çıktı katmanı olmak üzere 3 katmandan oluşmaktadır. Giriş ve çıktı katmanlarında kaç tane süreç elemanı olması gerektiği probleme göre değişiklik gösterir. Ara katman sayısı ve her ara katmandaki nöron sayısının kaç olması gerektiğini gösteren bir yöntem olmadığından bu sayılar deneme yanılma yolu ile belirlenmektedir. Giriş katmanındaki nöronların her birisi ara katmandaki nöronların hepsine bağlıdır. Onlar da çıktı katmanındaki proses elemanlarının hepsine bağlıdır. Bilgi akışı giriş katmanından ara katmana oradan da çıktı katmanına ileri doğrudur. MLP ağları öğretmen öğrenme stratejilerini kullandığından, eğitim sırasında ağa hem girdiler hem de bu girdilere yanıt olarak ağın üretmesi gereken çıktılar gösterilir. Kullanılan öğrenme kuralının felsefesi, ağın eğitim sırasında ürettiği sonuçlar ile zaman içinde üretmesi gereken (beklenen) sonuçlar arasındaki farkın (hatanın) ağın ağırlıklarına dağıtılarak zaman içinde bu farkın en aza indirgenmesidir. MLP ağlarının eğitim performansını ölçmek için eğitim bittikten sonra ağın eğitim sırasında görmediği örnekler ağa gösterilerek bunlar hakkında ağın kararına bakılır. Eğer ağ görmediği örneklerle doğru cevaplar üretiyorsa o zaman performansı iyidir ve olayı öğrenmiştir denir (Öztemel 2003).

2.6.2 Radyal Tabanlı Fonksiyon (RBF) Modeli

Radyal Tabanlı Yapay Sinir Ağları, biyolojik sinir hücrelerinde görülen etki tepki davranışlarından esinlenilerek 1988 yılında geliştirilmiştir (Broomhead and Lowe 1988). RBF modellerinin eğitimini çok boyutlu uzayda eğri uydurma yaklaşımı olarak görmek mümkündür (Ham and Kostanic 2000). Bu nedenle RBF modelinin eğitim performansı, çıktı vektör uzayındaki verilere en uygun yüzeyi bulma ve dolayısıyla bir interpolasyon problemine dönüşmektedir. RBF modelleri genel YSA mimarisine benzer şekilde giriş katmanı, ara katman ve çıktı katmanı olmak üzere 3 katmandan oluşmaktadır (Şekil 2.4). Ancak, klasik YSA yapılarından farklı olarak RBF'larda, giriş katmanından ara katmana geçişte radyal tabanlı aktivasyon fonksiyonları ve doğrusal olmayan bir kümeleme (cluster) analizi kullanılmaktadır. Ara katman ile çıktı katmanı arasındaki yapı ise diğer YSA türlerinde olduğu gibi işleyişini sürdürmekte olup asıl eğitim burada gerçekleştirilmektedir.



Şekil 2.4 Radyal tabanlı fonksiyon modeli şematik gösterimi.

RBF modellerinde ağıın ürettiği çıktı (y) ise Denklem 2.1 yardımıyla hesaplanabilmektedir.

$$y_i = \sum_{k=1}^N w_{ik} \cdot \phi_k(x, c_k) = \sum_{k=1}^N w_{ik} \phi_k(|x - c_k|_2) \quad i=1, 2, \dots, m \quad (2.1)$$

Burada x , ağıın girdi vektörünü; ϕ_k , radyal tabanlı aktivasyon fonksiyonunu; c_k , girdi vektör uzayının bir alt setinden seçilen radyal tabanlı merkezleri; $\| \cdot \|_2$, girdi vektörünün merkezden ne kadar uzak olduğunun bir ölçütü olan Öklidyen normunu; w_k , çıktı katmanındaki ağırlıkları; N ise gizli katmanda bulunan hücre sayısını göstermektedir.

RBF modellerinde önem arz eden elemanlar; hücre merkezleri, çıktı katmanındaki ağırlıklar ve kullanılan aktivasyon fonksiyonunun yapısıdır. RBF modellerinde aktivasyon fonksiyonu olarak birçok fonksiyon tipi kullanılabilir. RBF modellerinin eğitimi, hücre merkezlerinin bulunması ve çıktı katmanındaki ağırlıkların optimize edilmesi olmak üzere iki aşamada gerçekleşmektedir (Okkan ve Dalkılıç 2012).

BÖLÜM 3

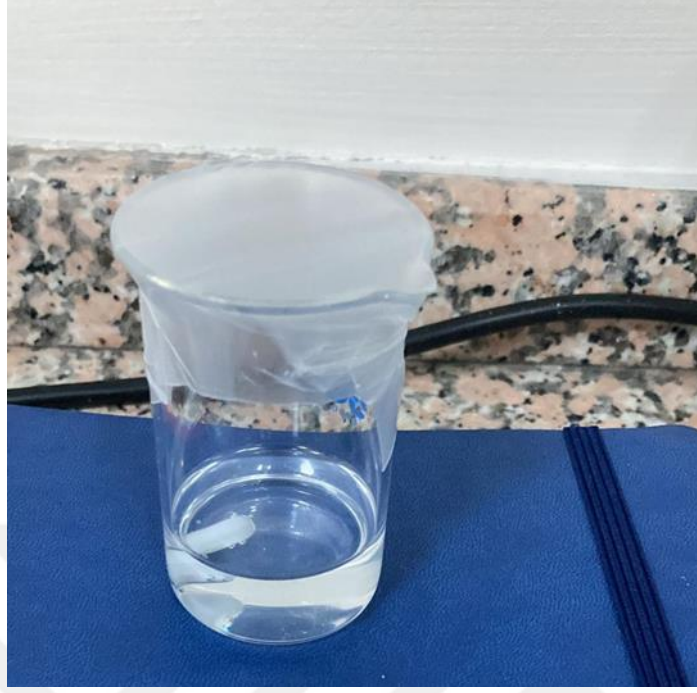
DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1 KİTOSAN MİKRO/NANO PARTİKÜLLERİN HAZIRLANMASI

Kitosan partiküller iyonik jelasyon mekanizması kullanılarak şırınga damlatma yöntemi ile üretilmiştir. %75-85 deasetilasyon derecesine sahip olan kitosan polimer (Medium MW, Sigma-Aldrich) %1 (v/v) asetik asit çözeltisi içerisinde çözünene kadar karıştırılıp 0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.25, 1.50, 2.0, 2.50, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 ve 5.00 mg/ml konsantrasyonlara sahip kitosan jeller elde edilmiştir. Tripolifosfat çözeltisi (TPP, Aldrich) distile su içerisinde 0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.25, 1.50, 2.0, 2.50, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 ve 5.00 mg/ml konsantrasyonlara sahip olacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan kitosan çözeltiler manyetik karıştırıcıda TPP çözeltileri ile (kitosan:TPP) sırasıyla 1:1, 1.5:1 ve 2.0:1 (v/v) oranında karıştırılarak çözeltiler elde edilmiştir. Tüm bu deneysel çalışmaların sonucunda mikro/nano partiküllerin manyetik karıştırıcıda farklı karıştırma hızlarında (250, 500, 750 rpm) formülasyonları yenilenmiştir.

3.2 TiO₂ KATKILI KİTOSAN MİKRO/NANO PARTİKÜLLERİN HAZIRLANMASI

Kitosan/TiO₂ partiküller iyonik jelasyon mekanizması kullanılarak şırınga damlatma yöntemi ile üretilmiştir. Hazırlanan kitosan çözeltilerine 1:10 (v/v) oranında TiO₂ eklenmiştir. Kitosan ve TiO₂ %1 (v/v) asetik asit çözeltisi içerisinde çözünene kadar karıştırılıp 0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.25, 1.50, 2.0, 2.50, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 ve 5.00 mg/ml konsantrasyonlara sahip kitosan/TiO₂ çözeltileri elde edilmiştir. Tripolifosfat çözeltisi (TPP, Aldrich) distile su içerisinde 0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.25, 1.50, 2.0, 2.50, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 ve 5.00 mg/ml konsantrasyonlara sahip olacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan kitosan/TiO₂ çözeltiler manyetik karıştırıcıda TPP çözeltileri ile (kitosan/TiO₂:TPP) sırasıyla 1:1, 1.5:1 ve 2.0:1 (v/v) oranında karıştırılarak çözeltiler elde edilmiştir. Tüm bu deneysel çalışmaların sonucunda mikro/nano partiküllerin manyetik karıştırıcıda farklı karıştırma hızlarında (250, 500, 750 rpm) formülasyonları yenilenmiştir. Hazırlanan çözeltinin görseli Şekil 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1 Laboratuvarda hazırlanan kitosan partikül çözeltisi.

3.3 MİKRO/NANO PARTİKÜLLERİN BOYUT ANALİZİ

Elde edilen tüm partiküller optik mikroskop (Leica 295, Almanya) altında görüntülenmiş ve ImageJ programı ile partikül çapları hesaplanmıştır. Partikül çapları hesaplanırken zamandan tasarruf etmek adına ImageJ programı içinde makro kodu oluşturularak ölçümlerin her birinin hem kısa zamanda tamamlanması hem de değişen görseller için aynı ölçüm parametrelerinin kullanılması sağlanmıştır. Elde edilen mikroskop görüntüsüne ImageJ programında uygulanan işlemler sırasıyla;

Görüntüde bulunan ölçeğe göre ölçüm boyutları ayarlandı. Görüntü daha sonra gerçekleştirilecek olan siyah beyaz formatına geçiş işlemine uygun olması için “Labstack” butonuyla gri renk formatına getirildi. “Subtract background” butonuyla arka plan çıkarıldı. “Bandpass” filtresi uygulanarak partiküllerin daha belirgin görünmesi sağlandı. Partikül analizinin yapılabilmesi için görüntü “Threshold” butonuyla tamamen siyah beyaz haline getirildi. “Median” filtresiyle görüntünün gürültüsü azaltıldı. Son olarak “Analyze Particles” butonu ile partiküllerin alan boyutları ölçüldü. Alan boyutları ölçülen partiküllerin çapları hesaplanarak ortalama çap boyutu bulundu.

Ölçümler için oluşturulan makro kodu;

```
run("Lab Stack");
```

```
run("Subtract Background...", "rolling=12 light slice");
```

```
run("Bandpass Filter...", "filter_large=40 filter_small=3 suppress=None tolerance=5 autoscale saturate");
```

```
setAutoThreshold("Default dark");
```

```
run("Threshold...");
```

```
setAutoThreshold("Mean dark");
```

```
run("Close");
```

```
run("Make Binary", " ");
```

```
run("Fill Holes", "slice");
```

```
run("Median...", "radius=2 slice");
```

```
run("Analyze Particles...", " circularity=0.80-1.00 show=Outlines display clear slice");
```

3.4 MİKRO/NANO PARTİKÜLLERİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE TESTİ

Kitosan ve kitosan/TiO₂ partiküllerin (seçilen en küçük partikül çapına sahip) antimikrobiyal etkisinin belirlenmesi için Gram pozitif *Staphylococcus aureus*'a (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu No.6538) ve Gram-negatif *Escherichia coli*'ye (American Type Culture Collection No.25922) karşı inhibisyon alanları disk difüzyon yöntemi (Aydın Tıǧlı vd., 2016) kullanılarak değerlendirilmiştir. Tryptic Soy Broth, bakteri suşlarının büyütülmesi için (gece boyunca 37°C'de ve aerobik koşullar altında) kullanılmıştır. Daha sonra agar seyreltme yöntemi bakteri suşları ile 37 °C'de (pH = 7.4) 24 saat boyunca değerlendirilmiştir. Nihai bakteri konsantrasyonu yaklaşık olarak 105 CFU/ml olarak ayarlanmıştır. Bakteri suşları ile kaplanmış Tryptic Soy Agar plakalarının ortasına steril diskler yerleştirilmiş ve üzerlerine 10 µL kitosan ve kitosan/TiO₂ partikül çözeltisi damlatılarak 37°C'de (pH=7.4) 24 saat süreyle inkübe edilmiştir. İnhibisyon bölgesinin çapı (D, mm) ölçülmüş ve tüm deneyler üçer defa tekrarlanmıştır.

3.5 FTIR-ATR VE XRD ANALİZİ

Kitosan ve kitosan/TiO₂ yüzey kimyasal yapılarının belirlenmesi için Fourier Transform Infrared-Attenuated Total Reflectance (FTIR-ATR) spektrofotometresi (Bruker IFS 66/S, Almanya) kullanılmıştır. Spektrumlar 500-4000 cm⁻¹ dalga frekansı aralığında kaydedilmiştir. TiO₂ yapıların incelenmesi amacıyla (PANalytical Empyrean diffractometer) marka XRD kullanılmıştır. Sonuçlar 10-90° (2θ) arasında, 0.026°'lik adımlarla (adım başına 93.84 s süre) tarama yapılarak elde edilmiştir.

3.6 YAPAY SİNİR AĞLARI

3.6.1 Kitosan Mikro/Nano Partiküllerin Veri Setlerinin Belirlenmesi

Image-J programında görüntülenen kitosan partiküllerin morfolojik yapıları incelenmiş ve boyut analizleri yapılan mikro/nanopartiküllerin öznitelikleri için eğitim ve test veri setleri oluşturulmuştur. Eğitim ve test veri setlerinde kullanılacak örnek sayıları, genel veri setlerinin (%80 eğitim - %20 test) oranlarında parçalara ayrılarak YSA modeline uygulanmıştır. Çalışma için toplamda 1521 veri mevcuttur ve verilerin %80'i (1217 veri) öğrenme süreci, %20'si (304 veri) test süreci için kullanılmıştır (EK A).

3.6.2 Kitosan/TiO₂ Mikro/Nano Partiküllerin Veri Setlerinin Belirlenmesi

Image-J programında görüntülenen kitosan/TiO₂ partiküllerin morfolojik yapıları incelenmiş ve boyut analizleri yapılan mikro/nanopartiküllerin öznitelikleri için eğitim ve test veri setleri oluşturulmuştur. Eğitim ve test veri setlerinde kullanılacak örnek sayıları, genel veri setlerinin (%80 eğitim - %20 test) oranlarında parçalara ayrılarak YSA modeline uygulanmıştır. Çalışma için toplamda 202 veri mevcuttur ve verilerin %80'i (162 veri) öğrenme süreci, %20'si (40 veri) test süreci için kullanılmıştır (EK B).

3.6.3 Kitosan-Kitosan/TiO₂ Mikro/Nano Partiküllerin Veri Setlerinin Belirlenmesi

Image-J programında görüntülenen kitosan ve kitosan/TiO₂ partiküllerin morfolojik yapıları incelenmiş ve boyut analizleri yapılan mikro/nanopartiküllerin öznitelikleri için eğitim ve test veri setleri oluşturulmuştur. Eğitim ve test veri setlerinde kullanılacak örnek sayıları, genel veri setlerinin (%80 eğitim - %20 test) oranlarında parçalara ayrılarak YSA modeline uygulanmıştır. Çalışma için toplamda 1723 veri mevcuttur ve verilerin %80'i (1723 veri) öğrenme süreci, %20'si (344 veri) test süreci için kullanılmıştır (EK C).

3.6.4 Yapay Sinir Ağı Modellemesi

Kitosan mikro/nano partikülleri için kitosan konsantrasyonu, TPP konsantrasyonu, kitosan:TPP oranı ve karıştırma hızı bağımsız değişkenler olarak 4 adet giriş katmanı ve ölçülen partikül çapı bağımlı değişken olarak 1 adet çıktı katmanı olacak şekilde değerlendirilmiştir. Kitosan/TiO₂ mikro/nano partikülleri için kitosan/TiO₂ konsantrasyonu, TPP konsantrasyonu, kitosan/TiO₂:TPP oranı ve karıştırma hızı bağımsız değişkenler olarak 4 adet giriş katmanı ve ölçülen partikül çapı bağımlı değişken olarak 1 adet çıktı katmanı olacak şekilde değerlendirilmiştir. Kitosan ve kitosan/TiO₂ mikro/nano partiküllerinin toplamı için TiO₂ varlığı, kitosan-kitosan/TiO₂ konsantrasyonu, TPP konsantrasyonu, kitosan-kitosan/TiO₂:TPP oranı ve karıştırma hızı bağımsız değişkenler olarak 5 adet giriş katmanı ve ölçülen partikül çapı bağımlı değişken olarak 1 adet çıktı katmanı olacak şekilde değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada çapraz doğrulama ile YSA performansı değerlendirmesi için hold-out yöntemi kullanılmıştır. Hold-out yöntemi veri setini eğitim verisi ve test verisi olarak adlandırılan iki gruba böler. YSA yalnızca eğitim verisi setini kullanarak ağı eğitimi tamamlar. Ağı eğitimi tamamlandığında YSA, daha önce hiç görmediği test veri setini kullanarak çıkış değerleri için tahminde bulunur. YSA modelinin verimini değerlendirmek için hata oranı ölçülür. Bu yöntem basit bir çapraz doğrulama yöntemi olmakla birlikte hesaplama süresinin azlığı ve değerlendirmesi yüksek bir varyansa sahip olması avantajına sahiptir.

3.6.5 Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP) Modeli

Yapay sinir ağları için MATLAB kullanılarak partikül çapını tahmin etmek için çok katmanlı algılayıcı (MLP) modeli uygulanmıştır. MLP, bazı doğrusal olmayan fonksiyonlar aracılığıyla n girişi, 1 çıkışlara dönüştürür. Ağı çıktısı, çıktı katmanındaki birimlerin eşitlik 3.1'e göre etkinleştirilmesiyle belirlenir.

$$x_0 = f(\sum_h x_h \omega_{ho}) \quad (3.1)$$

Burada $f()$ aktivasyon fonksiyonudur, x_h ara katman düğümünün etkinleştirilmesi ve ω_{ho} ara katman düğümü ile çıktı katmanı düğümü arasındaki ara bağlantıdır. En çok kullanılan aktivasyon fonksiyonu sigmoiddir ve eşitlik 3.2'de verilmiştir.

$$x_0 = \frac{1}{1 + \exp(-\sum_h x_h \omega_{ho})} \quad (3.2)$$

3.6.6 MLP Modelinin Tasarım Faktörleri

Partikül boyut tahminini en yüksek doğrulukta gerçekleştirmek için geliştirilen MLP modelini tasarlarırken veri setinde ve yapay sinir ağı uygulama aşamasında; normalizasyon, nöron sayısının belirlenmesi, aktivasyon fonksiyonu seçimi, eğitim fonksiyonu seçimi ve iterasyon sayısı çalışılan faktörler arasındadır. Verilerin normalizasyon işlemi gerçekleştirilerek veriler [0,1] aralığında düzenlenmiştir. Nöron sayısı 4-40 aralığında değiştirilerek MLP modelinin başarımı araştırılmıştır. Modelde 1 ara katman kullanılmıştır. Eğitim fonksiyonu Levenberg-Marquardt, aktivasyon fonksiyonu ise ara katman ve çıktı katmanı için tanjant sigmoid (tansig) olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar 500, 750, 1000 iterasyon sayılarında yenilenmiştir.

3.6.7 Radyal Tabanlı Fonksiyon (RBF) Modeli

RBF modelinde radyal olarak simetrik tabanlı fonksiyon, gizli düğümlerin aktivasyon fonksiyonları olarak kullanılır. Yayılma sabiti (spread) temel olarak Gauss fonksiyon formülüdür. Yayılma sabiti ağ yapısında deneme-yanılma yolu ile belirlenir. Modelin performans hedefi 0'dır.

3.6.8 RBF Modelinin Tasarım Faktörleri

Nano partikül boyut tahminini en yüksek doğrulukta gerçekleştirmek için geliştirilen RBF modelini tasarlarırken veri setinde ve yapay sinir ağı uygulama aşamasında; nöron sayısının belirlenmesi ve yayılma (spread) sayısı çalışılan bazı faktörler arasındadır. Spread sayısı 0-1.0 aralığında çalışılarak, nöron sayısı maksimum değere ulaşılana kadar değiştirilmiştir.

3.6.9 Model Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Test ve eğitim veri setlerinden elde edilecek sonuçlar, ortalama kare hatası (MSE), kök ortalama hatası (RMSE), ortak mutlak hata (MAE), regresyon ve korelasyon katsayısı parametreleri ile eşitlik 3.3, eşitlik 3.4 ve eşitlik 3.5'e göre hesaplanmıştır. Burada n: örnek sayısı, y_i : tahmin edilen model çıkışı, $\hat{y}_i$: gerçek (beklenen) çıkıştır.

$$MSE = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n} \quad (3.3)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad (3.4)$$

$$MAE = \frac{\sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i|}{n} \quad (3.5)$$



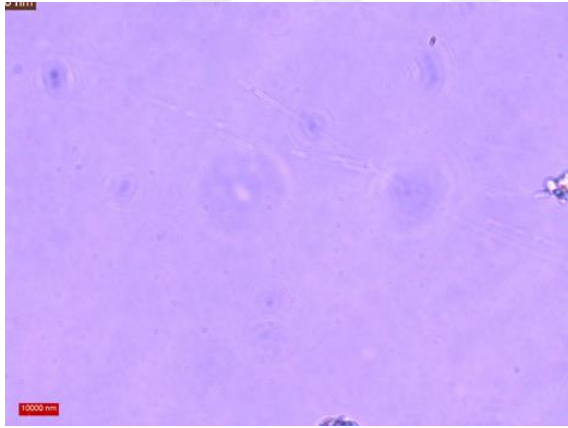


BÖLÜM 4

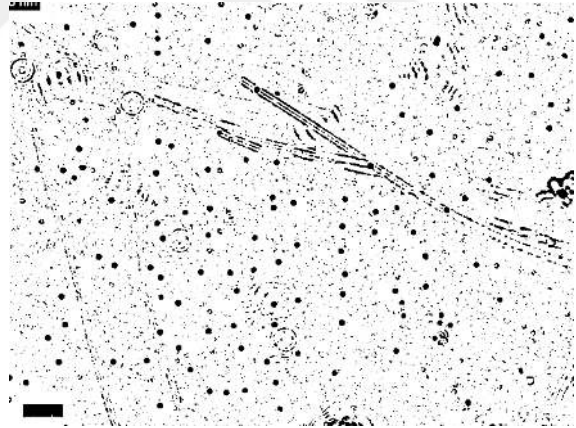
BULGULAR

4.1 KİTOSAN MİKRO/NANO PARTİKÜL ÜRETİMİ VE BOYUT ANALİZİ

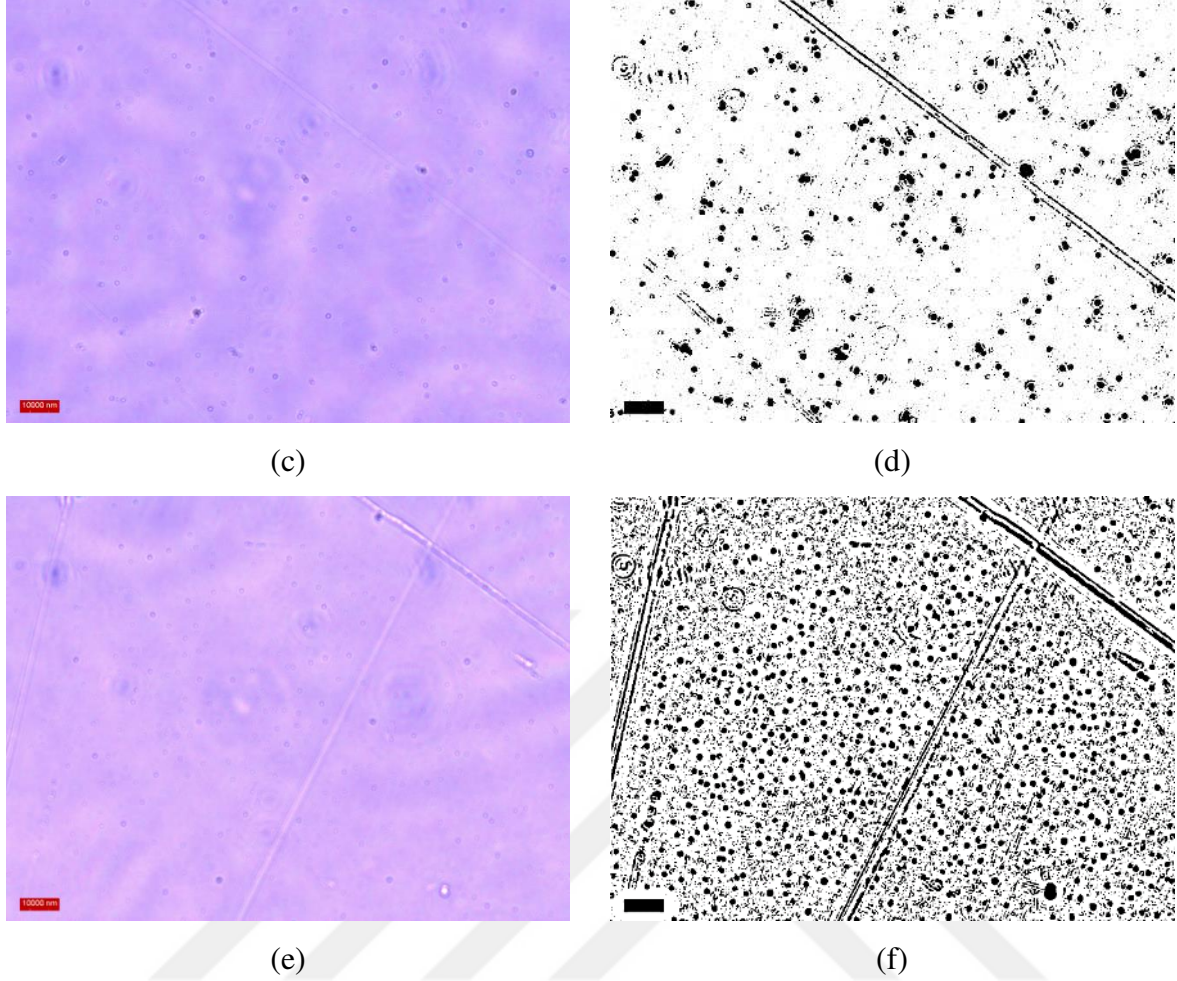
Şekil 4.1’de kitosan partiküllerin optik mikroskop görüntüleri verilmiştir. Şekil 4.1’den de anlaşıldığı gibi kitosan partiküller başarılı bir şekilde üretilmiştir. ImageJ programı ile partikül boyutları hesaplanan kitosan partiküllerin en küçük partikül boyutu 322.3 nm çapında olup 250rpm karıştırma hızı, 1.5:1 (v/v) kitosan:TPP oranı, 0.75mg/ml kitosan konsantrasyonu ve 5.0 mg/ml TPP konsantrasyonu parametreleri ile hazırlanmıştır (Şekil 1c). Kitosan partiküllerin en büyük partikül boyutu 1217.4 nm çapında olup 500 rpm karıştırma hızı, 1:1 (v/v) kitosan:TPP oranı, 1 mg/ml kitosan konsantrasyonu ve 4.0 mg/ml TPP konsantrasyonu parametreleri ile hazırlanmıştır (Şekil 1d). Elde edilen partiküllerden veri setleri hazırlanarak tüm modellemeler bu partiküller üzerinden çalışılmıştır.



(a)



(b)

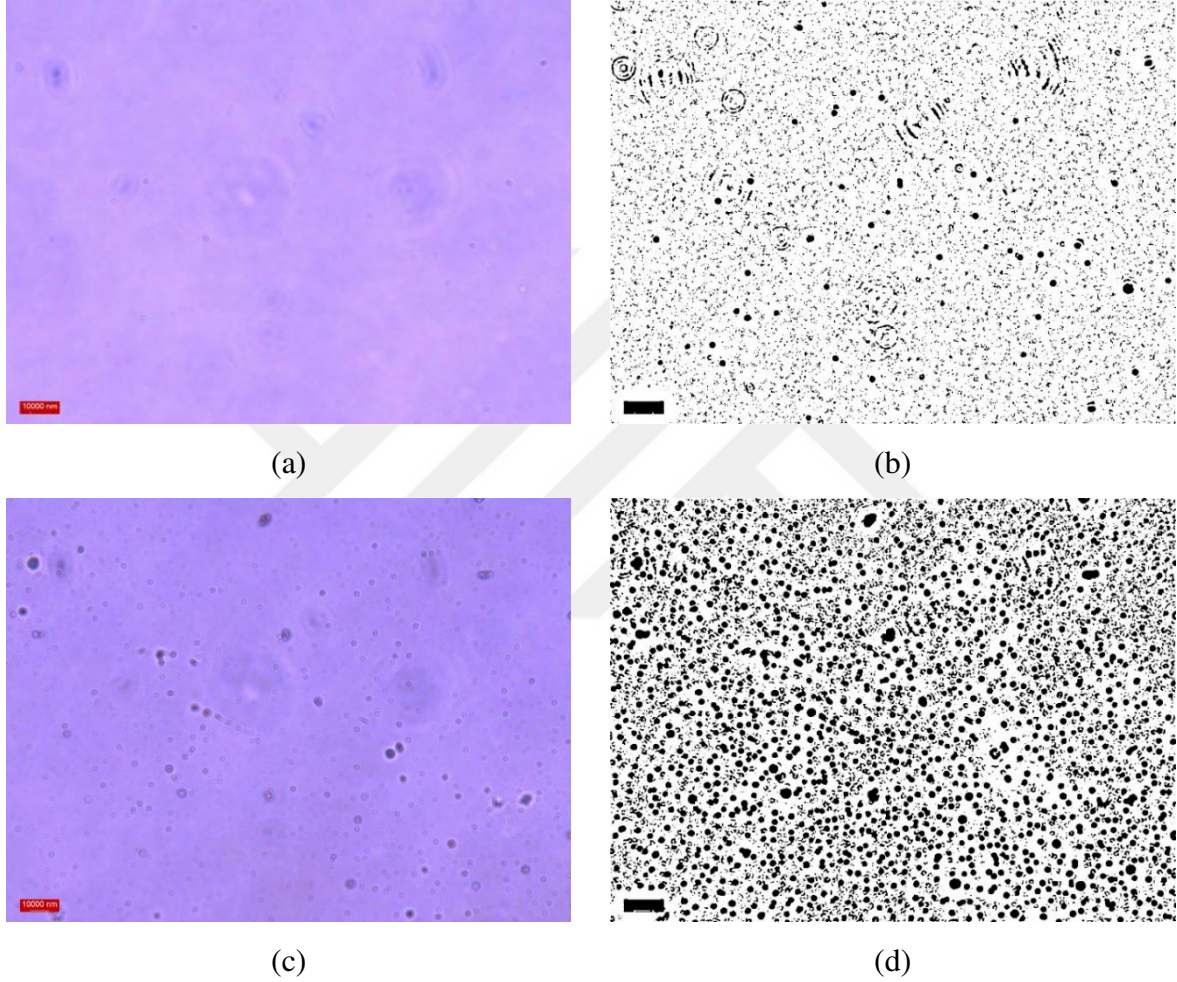


Şekil 4.1 Kitosan partiküllerin optik mikroskop görüntüleri. (a) Kitosan konsantrasyonu 0.75mg/ml, kitosan:TPP oranı 1.5:1, karıştırma hızı 500 rpm. (b) Kitosan konsantrasyonu 0.75mg/ml, kitosan:TPP oranı 1.5:1, karıştırma hızı 500 rpm ImageJ görüntüsü (c) Kitosan konsantrasyonu 0.75 mg/ml kitosan:TPP oranı 1.5:1 karıştırma hızı 250rpm (d) Kitosan konsantrasyonu 0.75 mg/ml kitosan:TPP oranı 1.5:1 karıştırma hızı 250rpm ImageJ görüntüsü (e) Kitosan konsantrasyonu 4.0 mg/ml kitosan:TPP oranı 1:1 karıştırma hızı 500 rpm (f) Kitosan konsantrasyonu 4.0 mg/ml kitosan:TPP oranı 1:1 karıştırma hızı 500 rpm ImageJ görüntüsü.

4.2 KİTOSAN/TiO₂ MİKRO/NANO PARTİKÜL ÜRETİMİ VE BOYUT ANALİZİ

Daha önce çalışılan kitosan partiküllerin boyutlarından yola çıkılarak en küçük boyuta sahip partiküllerin parametreleri belirlenmiştir. Kitosan/TiO₂ mikro/nano partiküller kitosan/TiO₂ çözeltisi ve TPP ile iyonotropik jelasyon yöntemiyle toplamda 202 adet çözelti formunda elde edilmiştir. Mikroskop altında alınan 202 adet görüntü ile partiküllerin ortalama çapları Image J programı ile hesaplanmıştır. Şekil 4.2’de kitosan/TiO₂ partiküllerin optik mikroskop görüntüleri verilmiştir. Şekil 4.2’den de anlaşıldığı gibi kitosan/TiO₂ partiküller başarılı bir şekilde üretilmiştir. ImageJ programı ile partikül boyutları hesaplanan kitosan/TiO₂ partiküllerin en küçük partikül boyutu 427.3 nm çapında olup 250rpm karıştırma hızı, 1.5:1

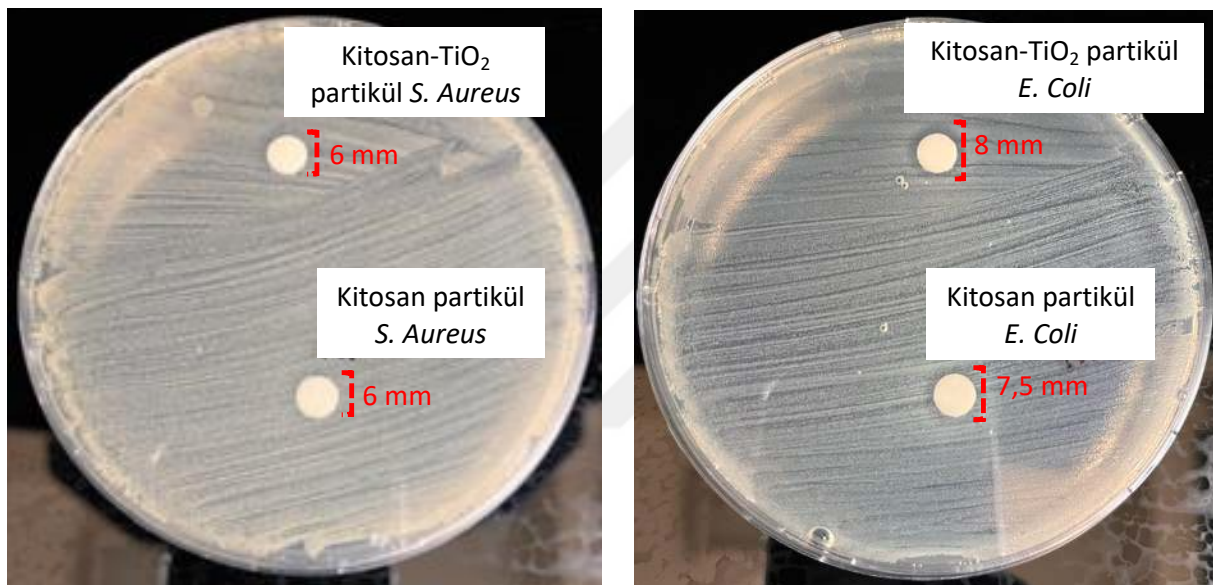
(v/v) kitosan:TPP oranı, 0.5mg/ml kitosan konsantrasyonu ve 0.5 mg/ml TPP konsantrasyonu parametreleri ile hazırlanmıştır (Şekil 4.2 a-b). Kitosan partiküllerin en büyük partikül boyutu 1137.2 nm çapında olup 750 rpm karıştırma hızı, 1:1 (v/v) kitosan:TPP oranı, 1.25 mg/ml kitosan konsantrasyonu ve 0.25 mg/ml TPP konsantrasyonu parametreleri ile hazırlanmıştır (Şekil 4.2 c-d). Elde edilen partiküllerden veri setleri hazırlanarak tüm modellemeler bu partiküller üzerinden çalışılmıştır.



Şekil 4.2 Kitosan/TiO₂ partiküllerin optik mikroskop ve Image J görüntüleri. (a) Kitosan konsantrasyonu 0.5 mg/ml, kitosan:TPP oranı 1.5:1, karıştırma hızı 250 rpm.(b) Kitosan konsantrasyonu 0.5 mg/ml, kitosan:TPP oranı 1.5:1, karıştırma hızı 250 rpm Image J görüntüsü (c) Kitosan konsantrasyonu 1.25 mg/ml kitosan:TPP oranı 1:1 karıştırma hızı 750rpm (d) Kitosan konsantrasyonu 1.25 mg/ml kitosan:TPP oranı 1:1 karıştırma hızı 750rpm Image J görüntüsü.

4.3 KİTOSAN VE KİTOSAN/TiO₂ PARTİKÜLLERİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE TESTİ

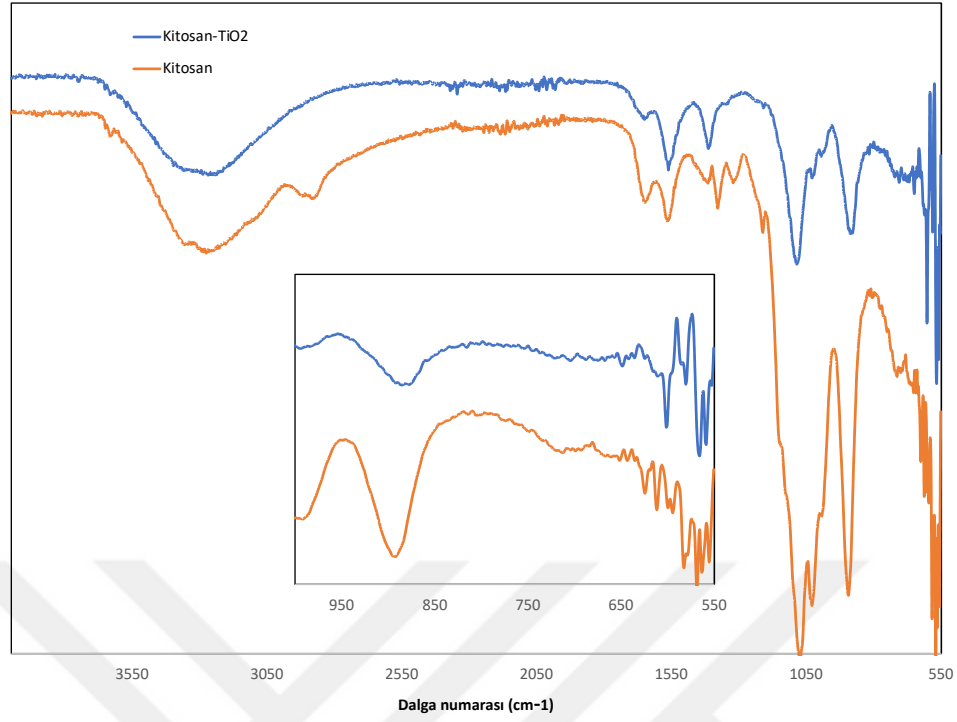
Kitosan ve kitosan/TiO₂ partiküllerin antimikrobiyal etkisinin belirlenmesi için Gram pozitif *Staphylococcus aureus*'a (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu No.6538) ve Gram-negatif *Escherichia coli*'ye (American Type Culture Collection No.25922) karşı gösterdikleri inhibisyon alanları Şekil 4.3'te verilmiştir. Kitosan ve kitosan/TiO₂ partiküller *S. Aureus* bakteri tipine karşı belirgin zon oluşturmamıştır. *E. Coli* ortamında kitosan ve kitosan/TiO₂ nanopartikül varlığında, 6 mm disk çapından (blank disk) sırasıyla, 7.5 mm ve 8 mm disk çapına bir zon oluşumu tespit edilmiştir.



Şekil 4.3 Kitosan ve kitosan/TiO₂ partiküllerin *E. Coli* ve *S. Aureus* ortamlarında zon inhibisyon alanları.

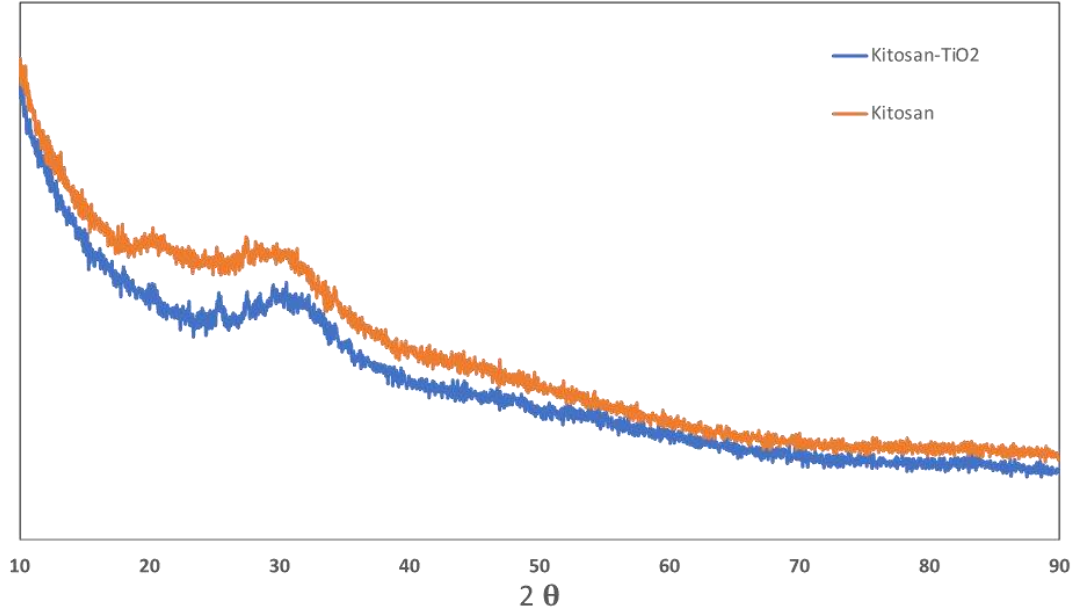
4.4 FTIR-ATR VE XRD ANALİZİ

Şekil 4.4'te FTIR spektrumlarından da anlaşılabacağı gibi ~601 cm⁻¹ dalga numarasındaki pik Ti-O bandını göstermekte ve nanopartiküldeki TiO₂'in varlığını işaret etmektedir.



Şekil 4.4 Kitosan ve Kitosan/TiO₂ nanopartiküllerin FTIR spektrumu.

Şekil 4.5'te XRD spektrumlarından da anlaşılacağı gibi 25 derecede görülen pik nanopartiküldeki TiO₂'in varlığını işaret etmektedir.



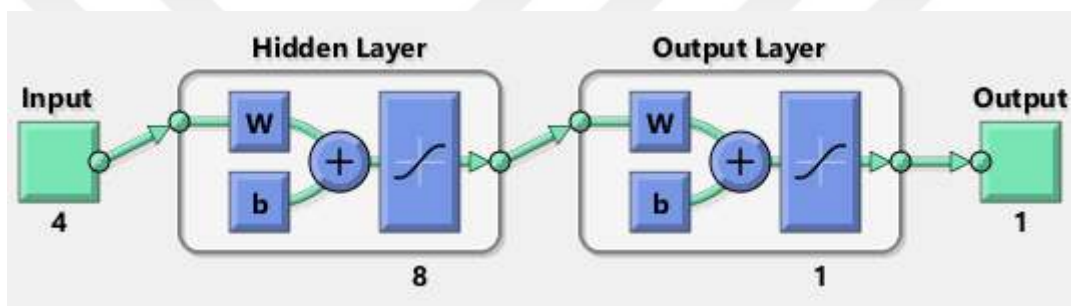
Şekil 4.5 Kitosan ve Kitosan/TiO₂ nanopartiküllerin XRD spektrumu.

4.5 MLP MODELİ

4.5.1 Kitosan Mikro/Nano Partiküllerin Boyut Tahmini

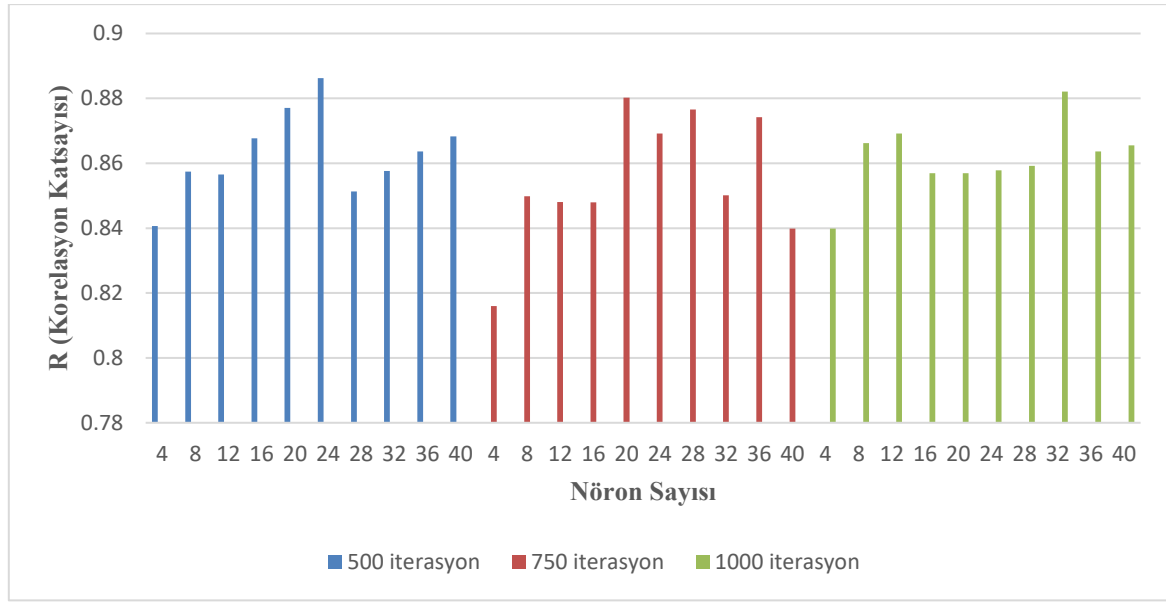
Kitosan mikro/nano partikül boyut tahmini için ImageJ programıyla hesaplanan boyut verilerinin %80'i veri öğrenme süreci, %20'si test süreci için kullanılmış ve veriler normalize edilmiştir. Modelde 1 ara katman kullanılmıştır ve öncelikle en iyi çalışan aktivasyon fonksiyonu tanjant sigmoid (tansig) olarak belirlenmiş sonra eğitimler tamamlanmıştır.

Kitosan mikro/nano partikül boyut tahmininde kullanılan MLP modeli nntool fonksiyonu eğitim düzeneği 4 giriş koşulu (Kitosan konsantrasyonu, TPP konsantrasyonu, Kitosan:TPP oranı, karıştırma hızı) çalışılarak Şekil 4.6'da verilmiştir.

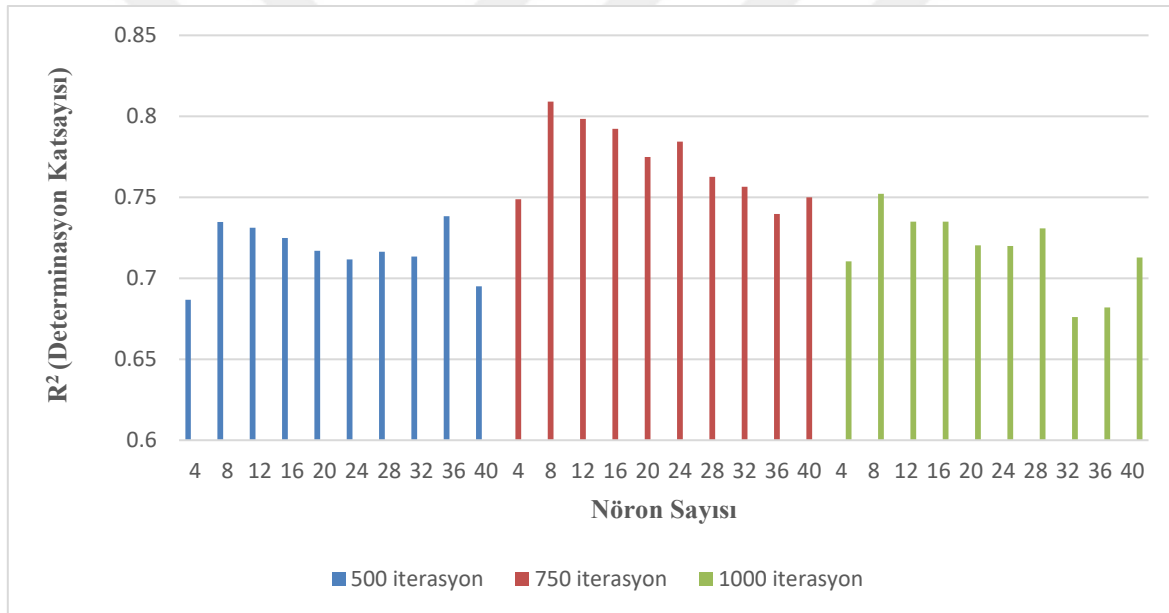


Şekil 4.6 Kitosan mikro/nano partikül boyutu tahmininde kullanılan MLP modeli nntool fonksiyonu eğitim düzeneği.

İterasyon sayısına (500, 750 ve 1000) bağlı olarak değişen ara katman nöron sayılarında (4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 ve 40) korelasyon katsayısı (R^2) ve determinasyon katsayısı (R) değerleri hesaplanmış ve Şekil 2'de grafik halinde sunulmuştur. Genel olarak en yüksek R^2 ve R değerlerin 750 iterasyon sayısında elde edildiği görülmekle beraber nöron sayısının değişimi ile katsayılarda değişimler ortaya çıkmaktadır. MLP modeli kitosan mikro/nano partikül verileri ile farklı nöron sayılarında R- R^2 grafiği şekil 4.7'de verilmiştir.



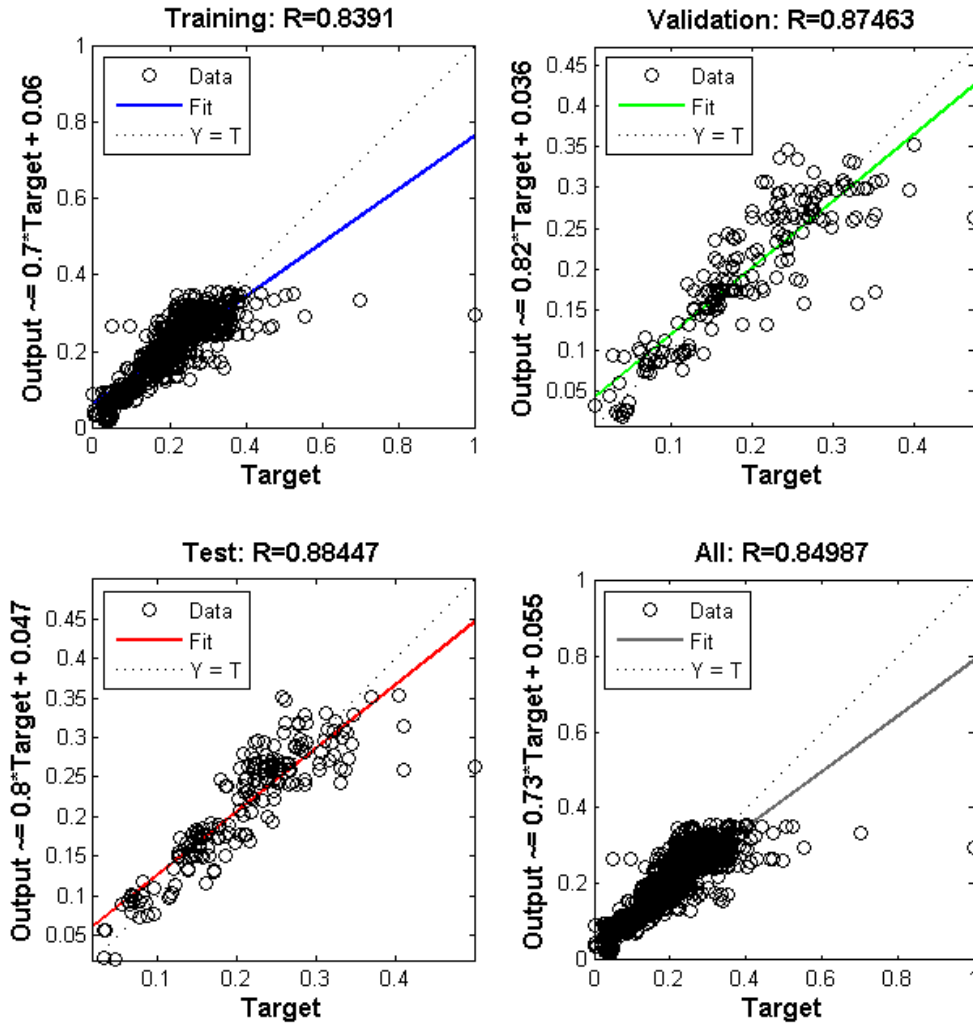
(a)



(b)

Şekil 4.7 MLP modeli kitosan mikro/nano partikül verileri ile farklı ara katman iterasyon sayılarında R- R^2 grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R^2 (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.

İterasyon sayısı 500, 750 ve 1000 iken ara katman nöron sayısı 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 ve 40 olarak sırasıyla değiştirilerek yapılan hesaplamalar sonucunda regresyon değerleri test, eğitim, validasyon ve hepsi olmak üzere belirlenmiştir. Şekil 4.8’de kitosan nanopartikül boyut tahmini için MLP modeli yapay sinir ağı regresyon performans grafiği verilmiştir. Regresyon değeri eğitim için 0.8391 doğrulama için 0.87463, test için 0.88447 ve hepsi için 0.84987’dir.



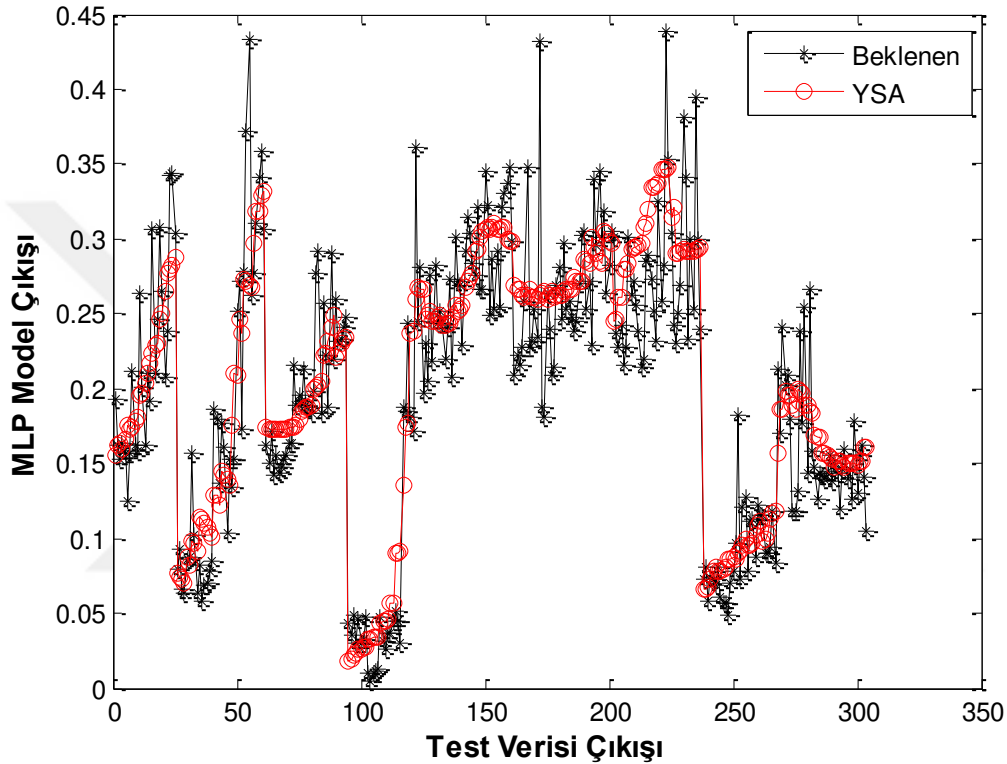
Şekil 4.8 MLP modeli yapay sinir ağı regresyon performans grafiği.

Ara katman nöron sayılarında yapılan denemeler sonucunda hata analizi denklem (3.3- 3.4- 3.5)'e göre hesaplanmış olup en düşük MSE ve en yüksek R^2 değeri 8 nöron ve 750 iterasyon değeriyle elde edilmiştir. Çizelge 4.1'de elde edilen sonuçlar verilmektedir.

Çizelge 4.1 8 nöron ve 750 iterasyon değeriyle elde edilen MLP modelin hata analizi.

Hata Değerleri	Çok katmanlı Algılayıcı (MLP)
MSE	0.0016
MAE	0.0306
RMSE	0.0402
R^2	0.8091
R	0.84987

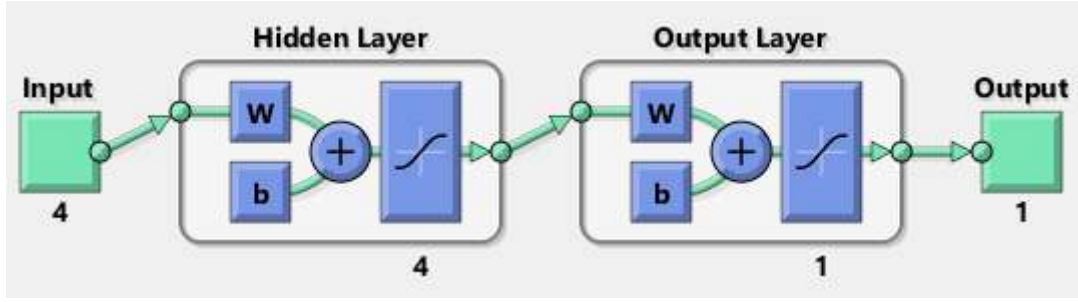
MLP modelinde kullanılan test verilerinde beklenen ve hesaplanan değerlerinin validasyonu için performans grafiği Şekil 4.9’da verilmiştir. Test verilerinin MLP modelindeki hesaplamalar sonucunda oldukça uyumlu performans göstermesi modelin validasyonuna bir kanıt olarak sunulabilir. Sonuç olarak, hesaplaması yapılan kitosan mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği, yapay sinir ağlarıyla MLP modelinde uyum gösterdiği anlaşılmıştır.



Şekil 4.9 MLP modelinde kullanılan test verilerinde beklenen ve hesaplanan değerlerinin validasyonu için performans grafiği.

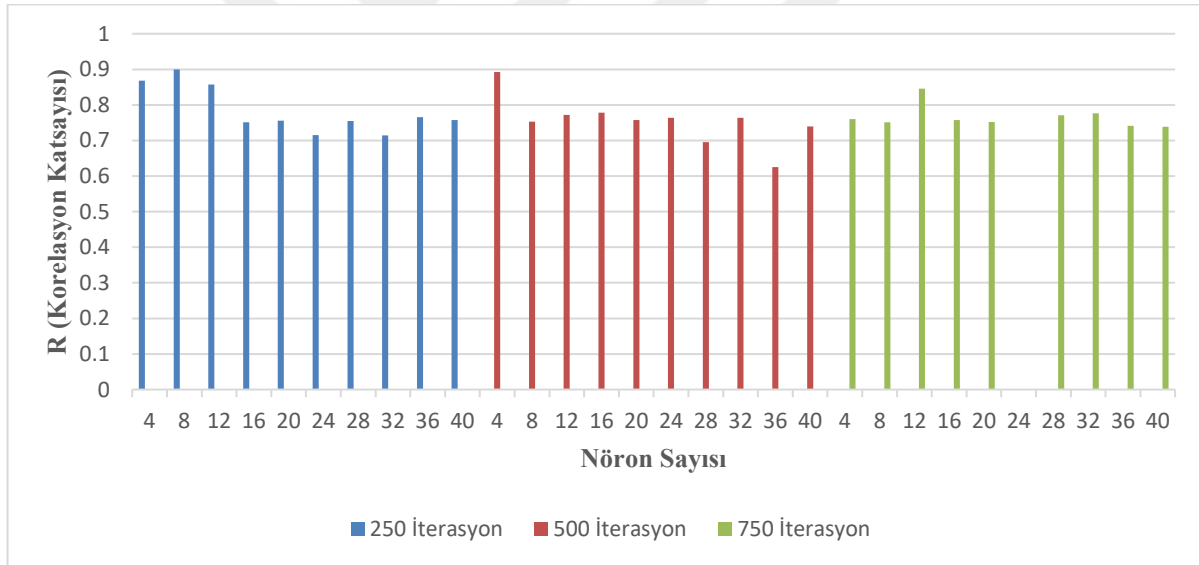
4.5.2 Kitosan/TiO₂ Mikro/Nano Partiküllerin Boyut Tahmini

Kitosan nanopartikül boyut tahmini için ImageJ programıyla hesaplanan boyut verilerinin %80’i veri öğrenme süreci, %20’si test süreci için kullanılmış ve veriler normalize edilmiştir. Modelde 1 ara katman kullanılmıştır ve öncelikle en iyi çalışan aktivasyon fonksiyonu tanjant sigmoid (tansig) olarak belirlenmiş sonra eğitimler tamamlanmıştır. Kitosan/TiO₂ mikro/nano partikül boyut tahmininde kullanılan MLP modeli nntool fonksiyonu eğitim düzeneği 4 giriş koşulu (Kitosan konsantrasyonu, TPP konsantrasyonu, Kitosan:TPP oranı, karıştırma hızı) çalışılarak Şekil 4.10’da verilmiştir.

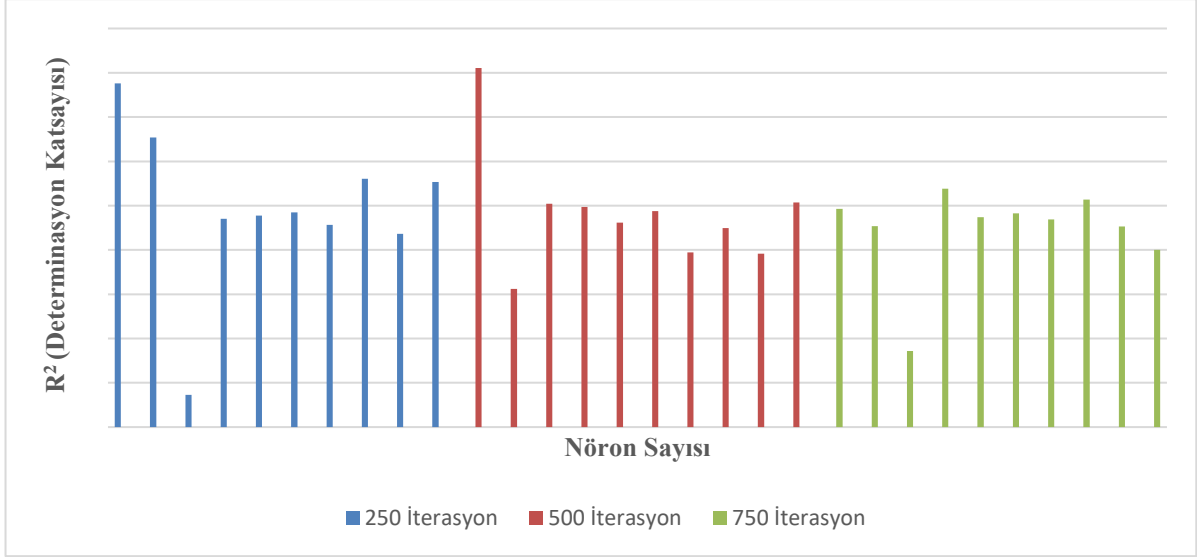


Şekil 4.10 Kitosan/ TiO₂ mikro/nano partikül boyut tahmininde kullanılan MLP modeli nntool fonksiyonu eğitim düzeneği.

İterasyon sayısına (250, 500, 750) bağlı olarak değişen ara katman nöron sayılarında (4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 ve 40) korelasyon katsayısı (R^2) ve determinasyon katsayısı (R) değerleri hesaplanmış ve Şekil 4.11’de grafik halinde sunulmuştur. Genel olarak en yüksek R^2 ve R değerlerinin 500 iterasyon sayısında elde edildiği görülmekle beraber nöron sayısının değişimi ile katsayılarda değişimler ortaya çıkmaktadır.



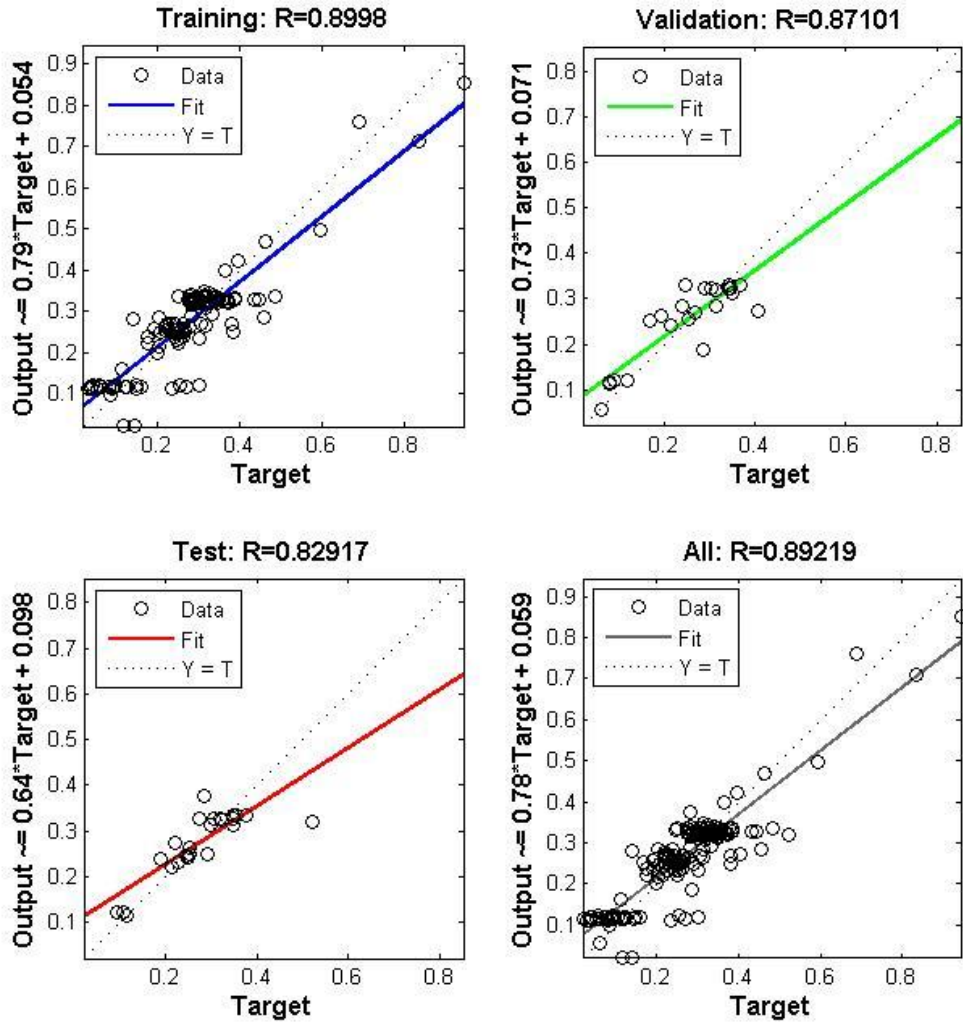
(a)



(b)

Şekil 4.11 MLP modeli kitosan/TiO₂ mikro/nano partikül verileri ile farklı ara katman iterasyon sayılarında R- R² grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R² (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.

İterasyon sayısı 250, 500 ve 750 iken ara katman nöron sayısı 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 ve 40 olarak sırasıyla değiştirilerek yapılan hesaplamalar sonucunda regresyon değerleri test, eğitim, validasyon ve hepsi olmak üzere belirlenmiştir. Şekil 4.12’de nanopartikül boyut tahmini için MLP modeli yapay sinir ağı regresyon performans grafiği verilmiştir. Regresyon değeri eğitim için 0.8998, doğrulama için 0.87101 test için 0.82917 ve hepsi için 0.89219’dur.



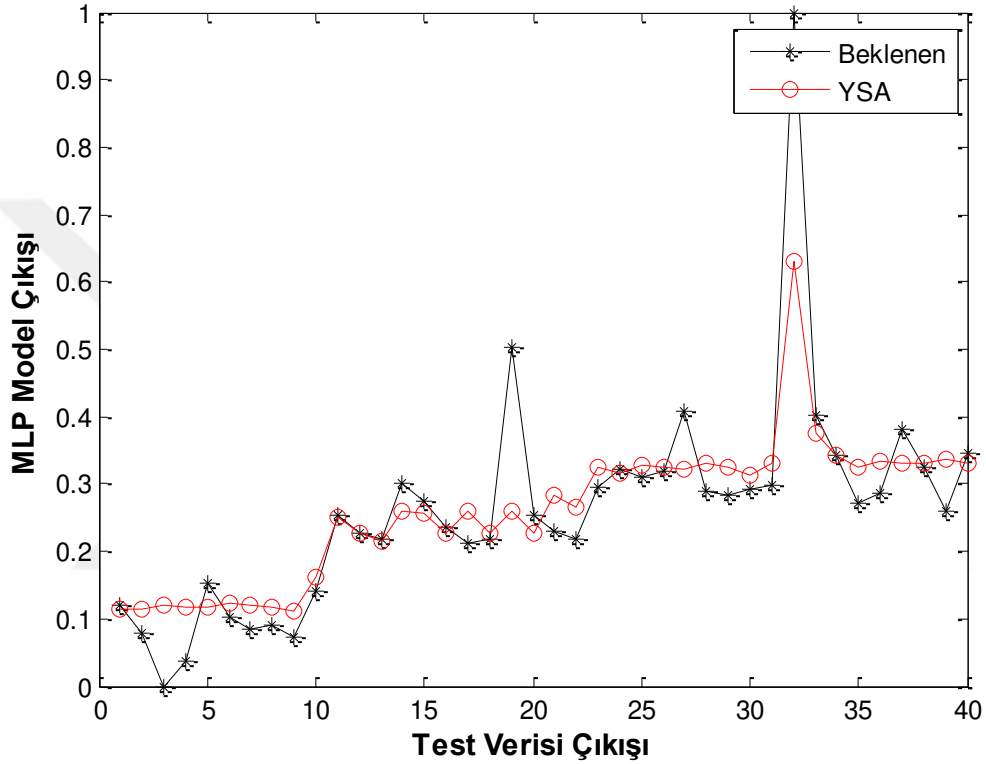
Şekil 4.12 MLP modeli yapay sinir ağı regresyon performans grafiği.

Ara katman nöron sayılarında yapılan denemeler sonucunda hata analizi denklem (3.3- 3.4- 3.5)'e göre hesaplanmış olup en düşük MSE ve en yüksek R^2 değeri 4 nöron ve 500 iterasyon değeriyle elde edilmiştir. Çizelge 4.2'de elde edilen sonuçlar verilmektedir.

Çizelge 4.2 4 nöron ve 500 iterasyon değeriyle elde edilen MLP modelin hata analizi.

Hata Değerleri	Çok katmanlı Algılayıcı (MLP)
MSE	0.0065
MAE	0.0462
RMSE	0.0809
R^2	0.8104
R	0.8921

MLP modelinde kullanılan test verilerinde beklenen ve hesaplanan değerlerinin validasyonu için performans grafiği Şekil 4.13’de verilmiştir. Test verilerinin MLP modelindeki hesaplamalar sonucunda oldukça uyumlu performans göstermesi modelin validasyonuna bir kanıt olarak sunulabilir. Sonuç olarak, hesaplaması yapılan kitosan/TiO₂ mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği, yapay sinir ağlarıyla MLP modelinde uyum gösterdiği anlaşılmıştır.

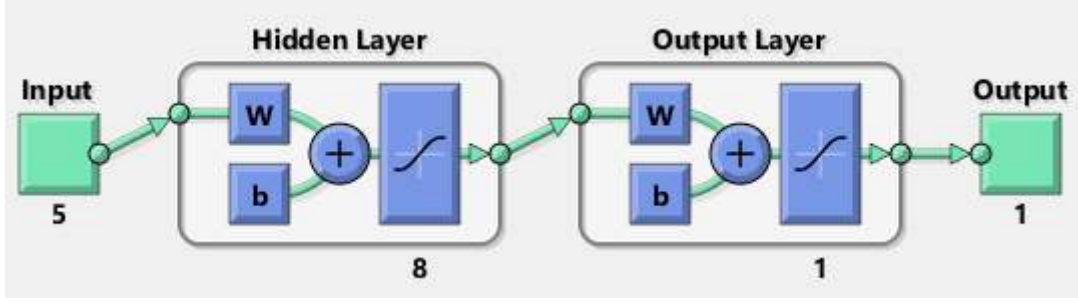


Şekil 4.13 Kitosan/TiO₂ mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği.

4.5.3 Kitosan-Kitosan/TiO₂ Mikro/Nano Partiküllerin Boyut Analizi

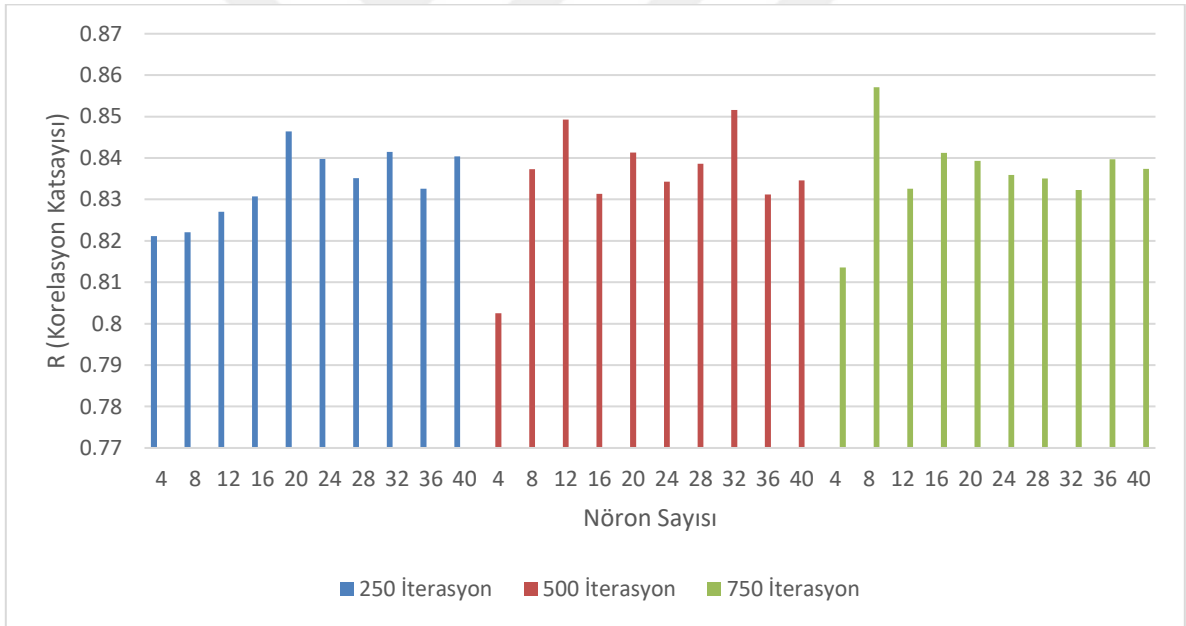
Kitosan/TiO₂ mikro/nano partikül boyut tahmini için ImageJ programıyla hesaplanan boyut verilerinin %80’i veri öğrenme süreci, %20’si test süreci için kullanılmış ve veriler normalize edilmiştir. Modelde 1 ara katman kullanılmıştır ve öncelikle en iyi çalışan aktivasyon fonksiyonu tanjant sigmoid (tansig) olarak belirlenmiş sonra eğitimler tamamlanmıştır.

Kitosan-Kitosan/ TiO₂ mikro/nano partikül boyut tahmininde kullanılan MLP modeli nntool fonksiyonu eğitim düzeneği 5 giriş koşulu (Kitosan konsantrasyonu, TPP konsantrasyonu, Kitosan:TPP oranı, karıştırma hızı, TiO₂ varlığı) çalışılarak Şekil 4.14’te verilmiştir.

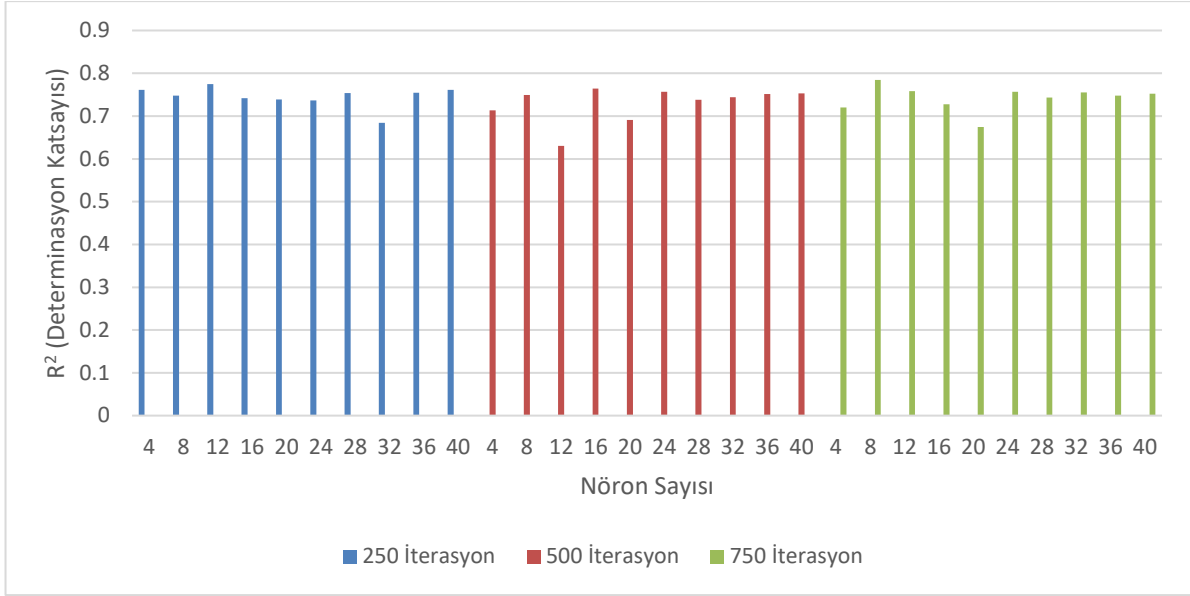


Şekil 4.14 Kitosan-Kitosan/ TiO₂ mikro/nano partikül boyut tahmininde kullanılan MLP modeli nntool fonksiyonu eğitim düzeneği.

İterasyon sayısına (500, 750 ve 1000) bağlı olarak değişen ara katman nöron sayılarında (4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 ve 40) korelasyon katsayısı (R^2) ve determinasyon katsayısı (R) değerleri hesaplanmış ve Şekil 4.15'te grafik halinde sunulmuştur. Genel olarak en yüksek R^2 ve R değerlerin 750 iterasyon sayısında elde edildiği görülmekle beraber nöron sayısının değişimi ile katsayılarda değişimler ortaya çıkmaktadır.



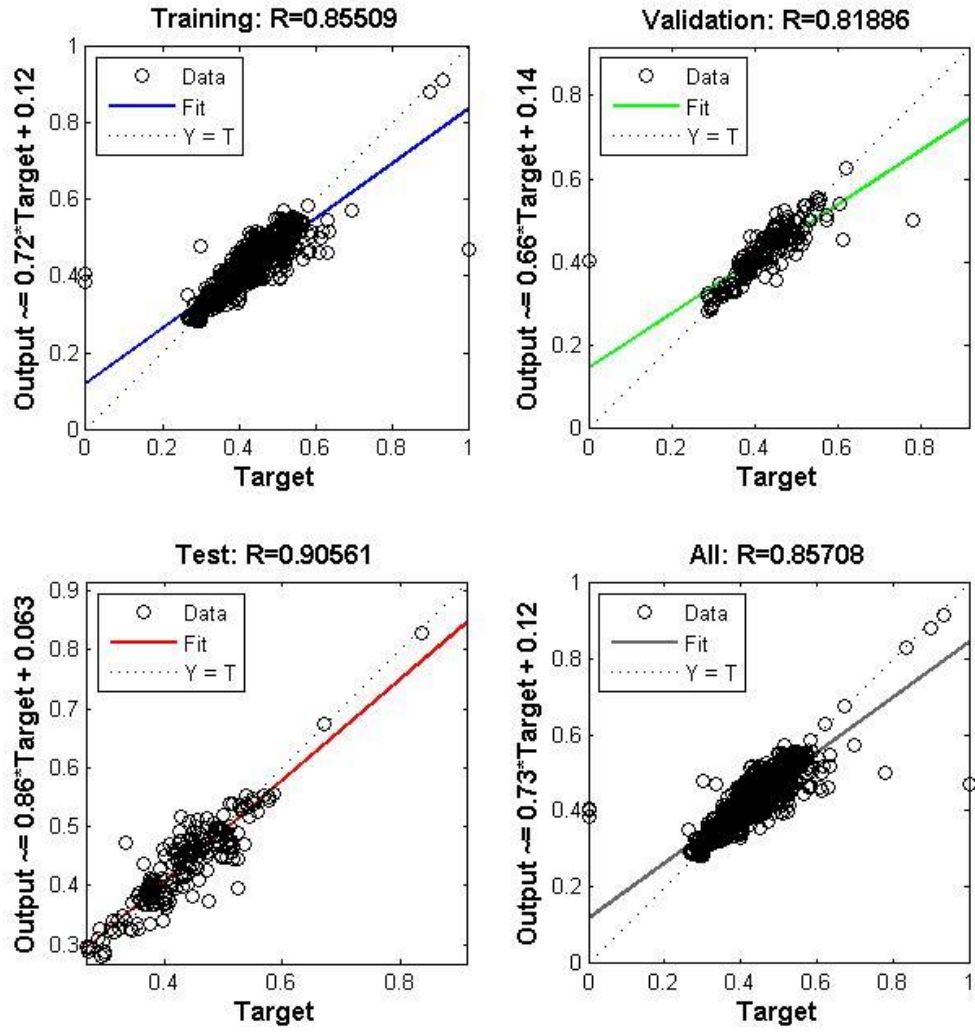
(a)



(b)

Şekil 4.15 MLP modeli kitosan-kitosan/ TiO₂ mikro/nano partikül verileri ile farklı iterasyon sayılarında R- R² grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R² (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.

İterasyon sayısı 250, 500 ve 750 iken ara katman nöron sayısı 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 ve 40 olarak sırasıyla değiştirilerek yapılan hesaplamalar sonucunda regresyon değerleri test, eğitim, validasyon ve hepsi olmak üzere belirlenmiştir. Şekil 4.16’da nanopartikül boyut tahmini için MLP modeli yapay sinir ağı regresyon performans grafiği verilmiştir. Regresyon değeri eğitim için 0.85509, doğrulama için 0.81886, test için 0.90561 ve hepsi için 0.85708’dir.



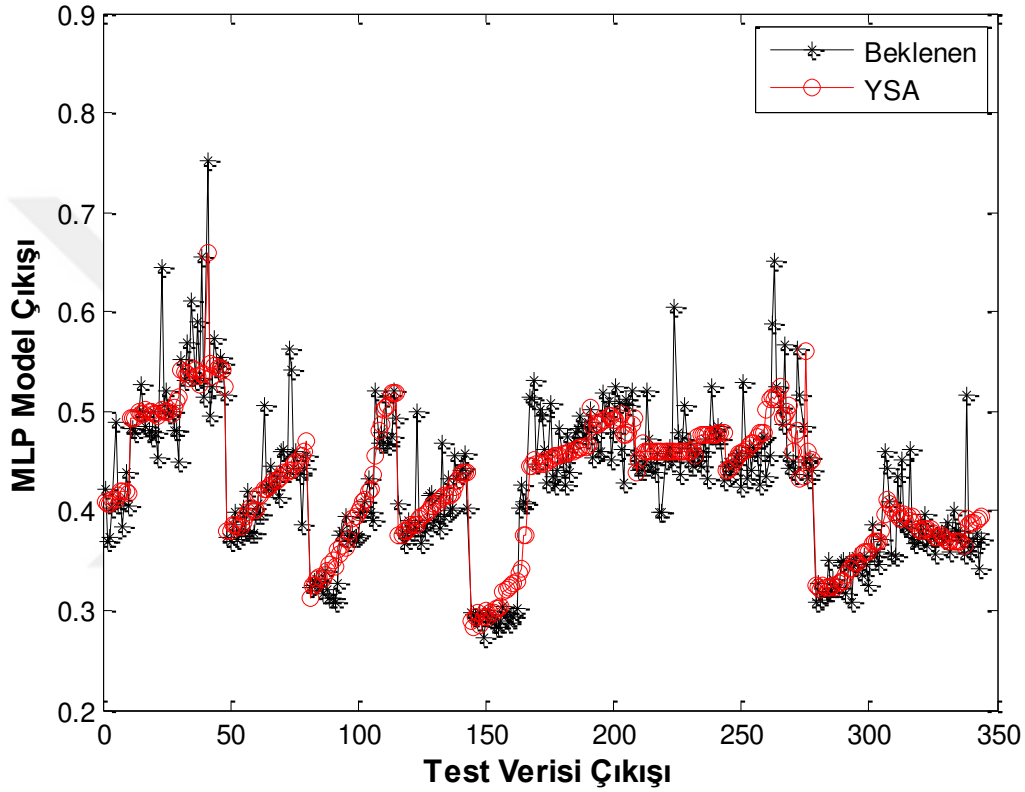
Şekil 4.16 MLP modeli yapay sinir ağı regresyon performans grafiği.

Ara katman nöron sayılarında yapılan denemeler sonucunda hata analizi denklem (3.3- 3.4- 3.5)’e göre hesaplanmış olup en düşük MSE ve en yüksek R^2 değeri 8 nöron ve 750 iterasyon değeriyle elde edilmiştir. Çizelge 4.3’te elde edilen sonuçlar verilmektedir.

Çizelge 4.3 8 nöron ve 750 iterasyon değeriyle elde edilen MLP modelin hata analizi.

Hata Değerleri	Çok katmanlı Algılayıcı (MLP)
MSE	0.0012
MAE	0.0239
RMSE	0.0347
R^2	0.7845
R	0.85708

MLP modelinde kullanılan test verilerinde beklenen ve hesaplanan değerlerinin validasyonu için performans grafiği Şekil 4.17’de verilmiştir. Test verilerinin MLP modelindeki hesaplamalar sonucunda oldukça uyumlu performans göstermesi modelin validasyonuna bir kanıt olarak sunulabilir. Sonuç olarak, hesaplaması yapılan kitosan-kitosan/TiO₂ mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği, yapay sinir ağlarıyla MLP modelinde uyum gösterdiği anlaşılmıştır.



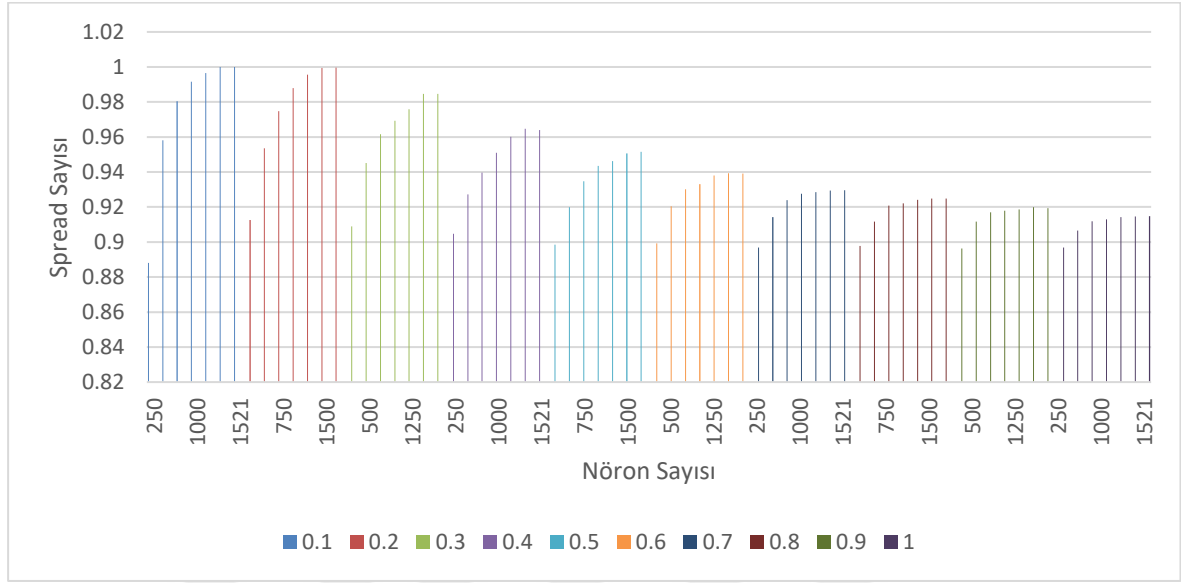
Şekil 4.17 Kitosan-kitosan/TiO₂ mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği.

4.6 RBF MODELİ

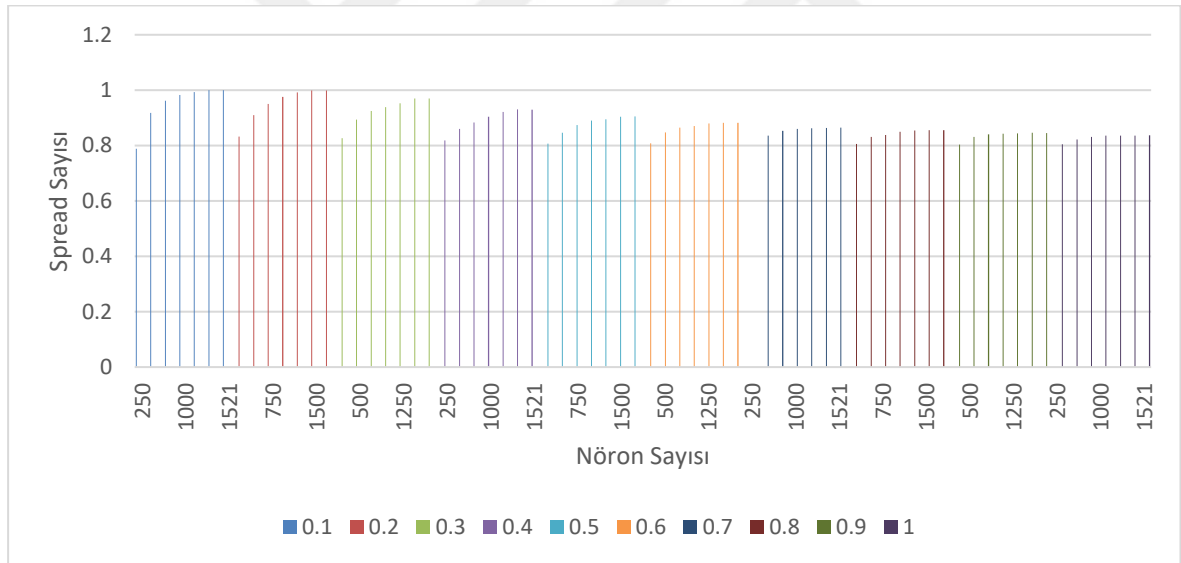
4.6.1 Kitosan Mikro/Nano Partikül Boyut Tahmini

Kitosan mikro/nano partikül boyut tahmini için optik mikroskop görüntülerinden ImageJ programıyla hesaplanan mikro/nano partikül boyut verileri kullanılarak nöron sayısının belirlenmesi amacı ile R ve R² hesaplamaları yapılmıştır. Değişen nöron sayılarında (250, 500, 750, 1000, 1250, 1500, 1521) korelasyon katsayısı (R) ve determinasyon katsayısı (R²) değerleri Şekil 4.18’de grafik halinde sunulmuştur. Hesaplamalar sonucunda maksimum R ve R² değerleri 1521 nöron değerinde elde edilmiştir. Hesaplamalar sonucunda nöron sayısının

veri seti sayısına yaklaşması ile R ve R^2 katsayılarının maksimum noktaya ulaştığı belirlenmiştir.



(a)



(b)

Şekil 4.18 RBF modeli kitosan verilerinde R- R^2 grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R^2 (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.

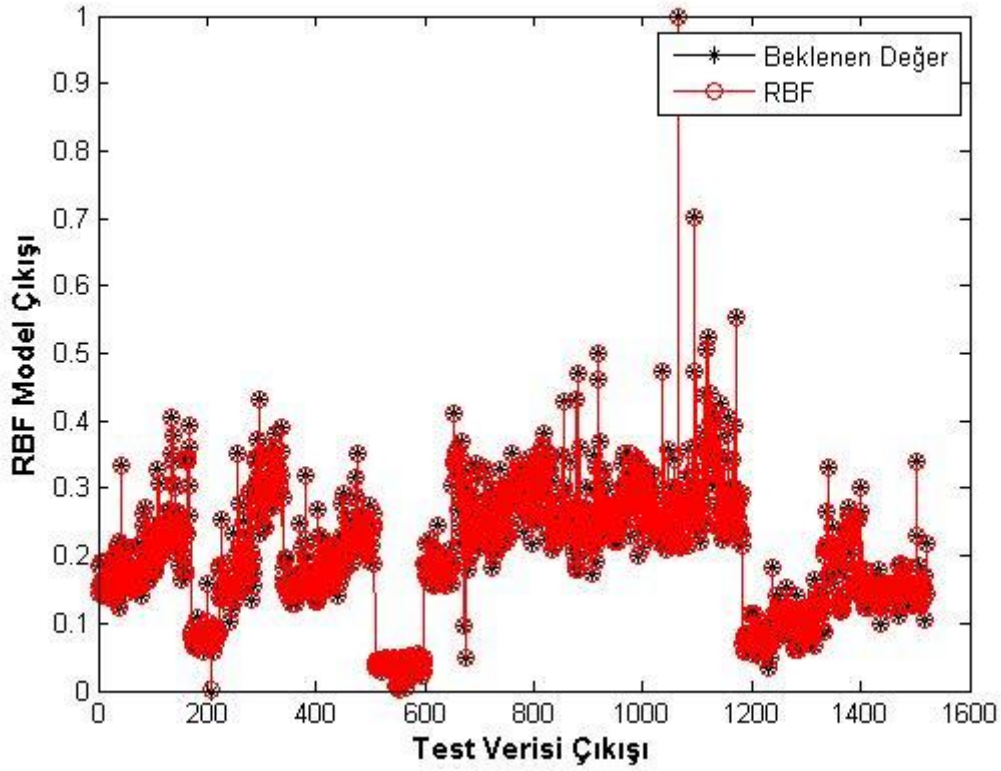
Maksimum noktada aynı nöron sayısında spread sayısının etkisi incelenmiştir. Çizelge 4.4'te nöron değeri 1521'de sabit tutularak 0-1.0 aralığında spread sayısına karşılık gelen hata oranları verilmiştir. Spread sayısı arttıkça aynı nöron sayısında R ve R^2 değerleri maksimuma ulaşırken hata oranının arttığı belirlenmiştir. Dolayısıyla bundan sonraki tüm hesaplamalar R ve R^2

değerlerinin maksimum noktaya ulaştığı durumdaki 0.1 spread sayısında sabit tutularak devam ettirilmiştir.

Çizelge 4.4 Nöron değeri 1521’de sabit tutularak 0-1.0 aralığında spread sayısına karşılık gelen hata oranları.

Spread Sayısı	MAE	MSE	RMSE	R ²
0.1	4.70E-12	2.93E-22	1.71E+04	1
0.2	7.22E-04	5.67E-06	2.38E-03	0.999340286
0.3	0.008525311	0.000259623	0.016112833	0.969641663
0.4	0.013830131	0.000605815	0.024613319	0.929152609
0.5	0.016983331	0.000809141	0.02844541	0.905375901
0.6	0.019610076	0.001011053	0.031797059	0.881761906
0.7	0.021093204	0.001161815	0.034085411	0.864130939
0.8	0.022074263	0.001238597	0.035193707	0.855151652
0.9	0.023000125	0.001325071	0.03640152	0.845038951
1.0	0.023963442	0.001395535	0.037356861	0.836798459

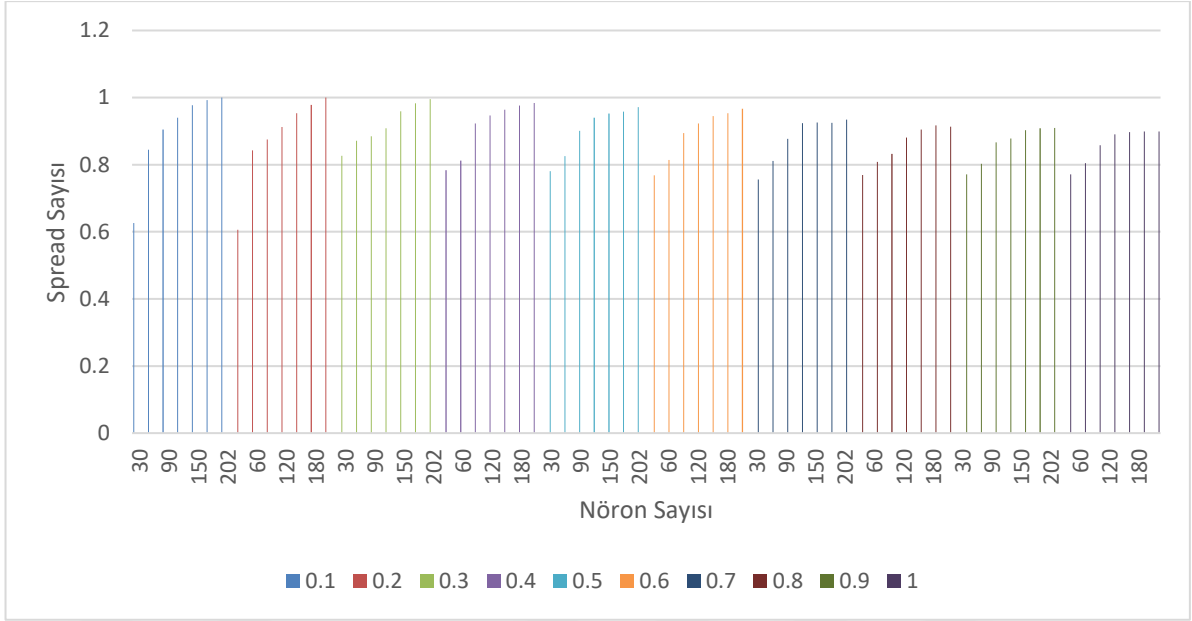
RBF modelinde kullanılan test verilerinde beklenen ve hesaplanan değerlerinin validasyonu için performans grafiği Şekil 4.19’da verilmiştir. Test verilerinin RBF modelindeki hesaplamalar sonucunda son derece uyumlu performans göstermesi modelin validasyonuna bir kanıt olarak sunulabilir. Sonuç olarak, hesaplaması yapılan kitosan mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği, yapay sinir ağlarıyla RBF modelinde tamamıyla uyum gösterdiği anlaşılmıştır.



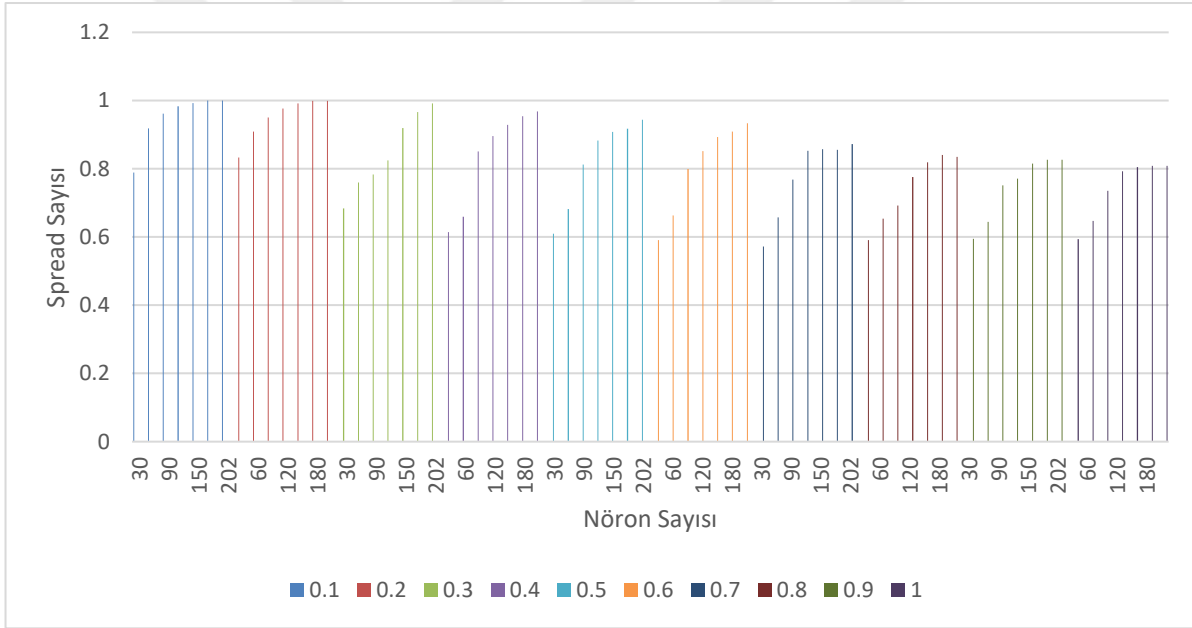
Şekil 4.19 Kitosan mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği.

4.6.2 Kitosan/TiO₂ Mikro/Nano Partiküllerin Boyut Tahmini

Kitosan/TiO₂ mikro/nano partikül boyut tahmini için optik mikroskop görüntülerinden ImageJ programıyla hesaplanan mikro/nano partikül boyut verileri kullanılarak nöron sayısının belirlenmesi amacı ile R ve R² hesaplamaları yapılmıştır. Değişen nöron sayılarında (30, 60, 90, 120, 150, 180, 202) korelasyon katsayısı (R) ve determinasyon katsayısı (R²) değerleri Şekil 4.20’de grafik halinde sunulmuştur. Hesaplamalar sonucunda maksimum R ve R² değerleri 202 nöron değerinde elde edilmiştir. Hesaplamalar sonucunda nöron sayısının veri seti sayısına yaklaşması ile R ve R² katsayılarının maksimum noktaya ulaştığı belirlenmiştir.



(a)



(b)

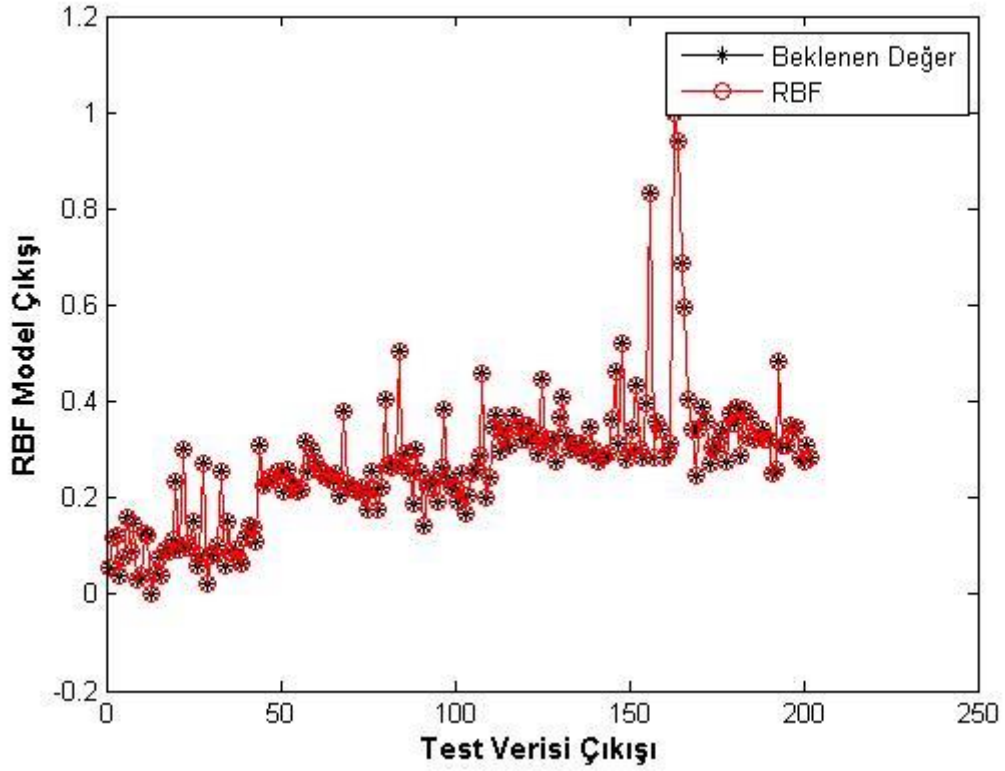
Şekil 4.20 RBF modeli Kitosan/TiO₂ nanopartikül verilerinde R- R² grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R² (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.

Maksimum noktada aynı nöron sayısında spread sayısının etkisi incelenmiştir. Çizelge 4.5'te nöron değeri 202'de sabit tutularak 0-1.0 aralığında spread sayısına karşılık gelen hata oranları verilmiştir. Spread sayısı arttıkça aynı nöron sayısında R ve R² değerleri maksimuma ulaşırken hata oranının arttığı belirlenmiştir.

Çizelge 4.5 Nöron değeri 202’de sabit tutularak 0-1.0 aralığında spread sayısına karşılık gelen hata oranları.

Spread Sayısı	MAE	MSE	RMSE	R ²
0.1	4.72E-13	4.93E-11	7.02E-13	1
0.2	6.98E-06	7.75E-11	8.80E-06	1
0.3	0.005823171	1.63E-04	0.012753544	0.991157225
0.4	0.011971915	5.89E-04	0.024279107	0.967952646
0.5	0.018338042	0.001039869	0.032247004	0.943466545
0.6	0.021800703	0.001218182	0.034902457	0.933772436
0.7	0.030255264	0.002351609	0.048493391	0.872152608
0.8	0.033160859	0.003041983	0.055154176	0.834619778
0.9	0.035565284	0.003193704	0.056512862	0.826371356
1.0	0.037363045	0.003525049	0.059372126	0.808357436

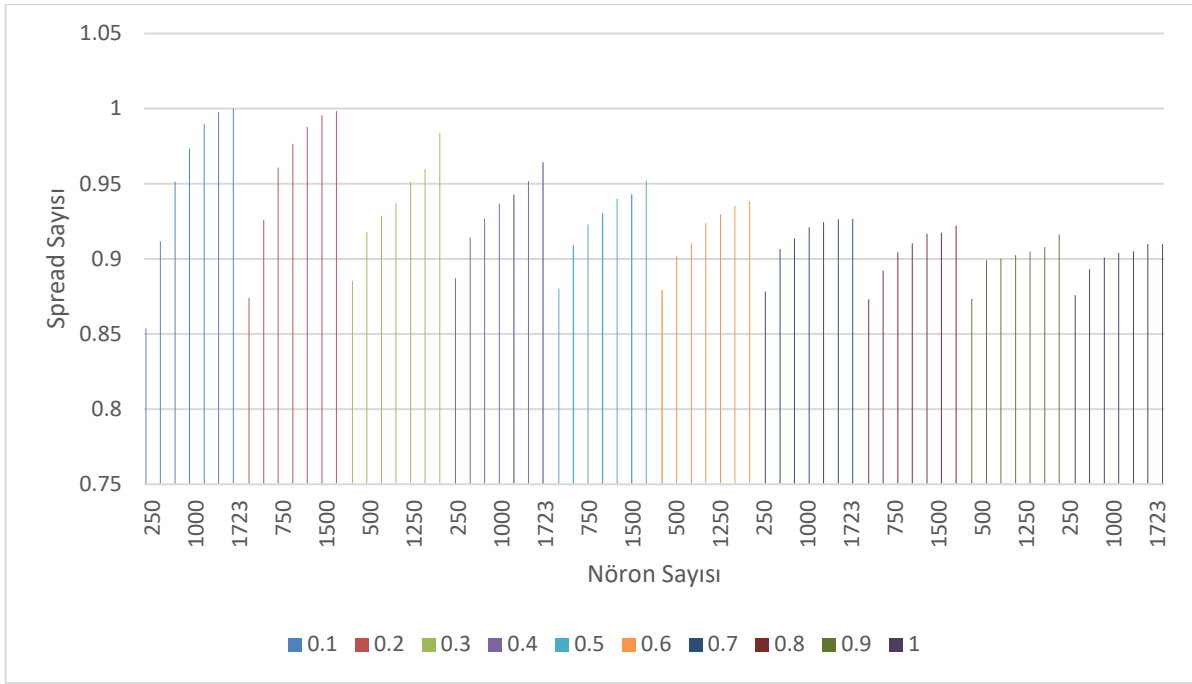
RBF modelinde kullanılan test verilerinde beklenen ve hesaplanan değerlerinin validasyonu için performans grafiği Şekil 4.21’de verilmiştir. Test verilerinin RBF modelindeki hesaplamalar soncunda son derece uyumlu performans göstermesi modelin validasyonuna bir kanıt olarak sunulabilir. Sonuç olarak, hesaplaması yapılan kitosan/TiO₂ mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği, yapay sinir ağlarıyla RBF modelinde tamamıyla uyum gösterdiği anlaşılmıştır.



Şekil 4.21 Kitosan/TiO₂ mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği.

4.6.3 Kitosan-Kitosan/TiO₂ Mikro/Nano Partiküllerin Boyut Tahmini

Kitosan ve Kitosan/TiO₂ nano partikül boyut tahmini için optik mikroskop görüntülerinden ImageJ programıyla hesaplanan nano partikül boyut verileri kullanılarak nöron sayısının belirlenmesi amacı ile R ve R² hesaplamaları yapılmıştır. Değişen nöron sayılarında (250, 500, 750, 1000, 1250, 1500, 1723) korelasyon katsayısı (R) ve determinasyon katsayısı (R²) değerleri Şekil 4.22’de grafik halinde sunulmuştur. Hesaplamalar sonucunda maksimum R ve R² değerleri 1723 nöron değerinde elde edilmiştir.



(a)



(b)

Şekil 4.22 RBF modeli Kitosan/TiO₂ nanopartikül verilerinde R- R² grafiği. (a) R (Korelasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği. (b) R² (Determinasyon Katsayısı)- nöron sayısı grafiği.

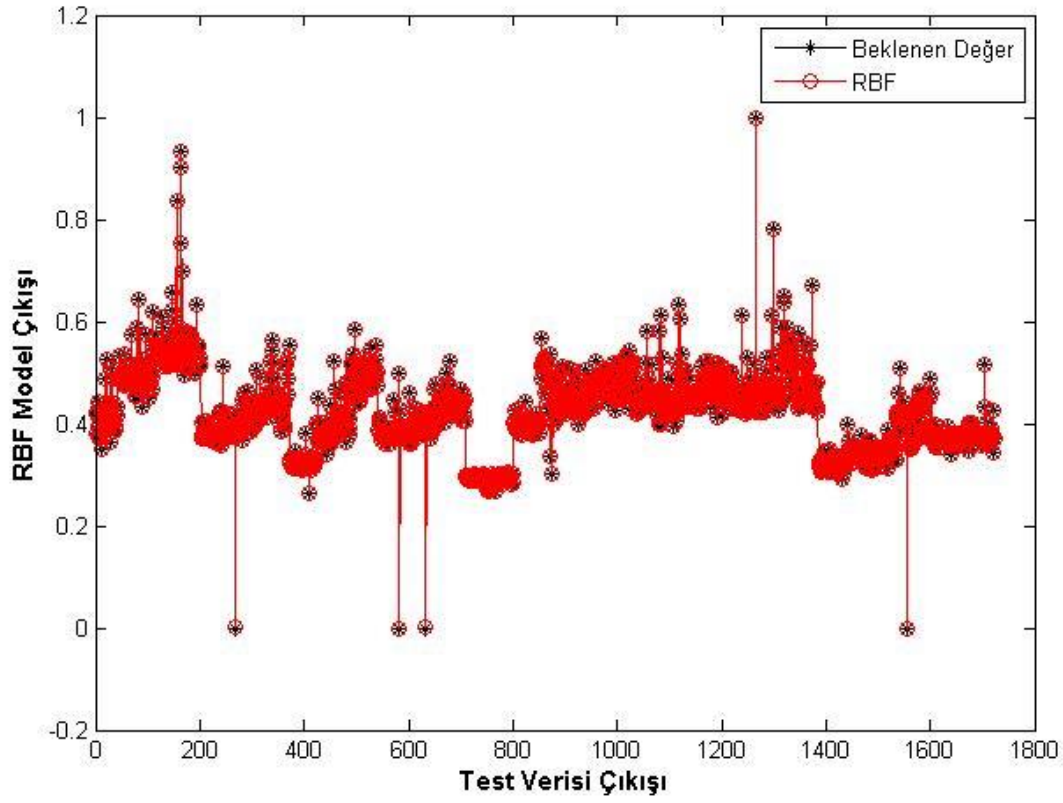
Maksimum noktada aynı nöron sayısında spread sayısının etkisi incelenmiştir. Çizelge 4.6’da nöron değeri 1723’te sabit tutularak 0-1.0 aralığında spread sayısına karşılık gelen hata oranları

verilmiştir. Spread sayısı arttıkça aynı nöron sayısında R ve R^2 değerleri maksimuma ulaşırken hata oranının arttığı belirlenmiştir.

Çizelge 4.6 Nöron değeri 1723'te sabit tutularak 0-1.0 aralığında spread sayısına karşılık gelen hata oranları.

Spread Sayısı	MAE	MSE	RMSE	R^2
0.1	6.60E-12	6.55E-22	2.56E-11	1
0.2	9.77E-04	2.05E-05	4.53E-03	0.996662391
0.3	0.007099647	1.97E-04	0.0140485	0.967870113
0.4	0.011180562	4.31E-04	0.020767799	0.929784947
0.5	0.013633864	5.75E-04	0.02398858	0.906317524
0.6	0.015725566	7.34E-04	0.027084848	0.880573126
0.7	0.017290338	8.70E-04	0.029493318	0.858389148
0.8	0.017873643	9.21E-04	0.030354022	0.850003284
0.9	0.018917205	9.86E-04	0.031404751	0.83943903
1.0	0.019437089	0.001056175	0.032498842	0.828056782

RBF modelinde kullanılan test verilerinde beklenen ve hesaplanan değerlerinin validasyonu için performans grafiği Şekil 4.23'te verilmiştir. Test verilerinin RBF modelindeki hesaplamalar sonucunda son derece uyumlu performans göstermesi modelin validasyonuna bir kanıt olarak sunulabilir. Sonuç olarak, hesaplaması yapılan kitosan mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği, yapay sinir ağlarıyla RBF modelinde tamamıyla uyum gösterdiği anlaşılmıştır.



Şekil 4.23 Kitosan mikro/nano partiküllerin beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiği.

4.7 MLP VE RBF MODELLERİNİN HATA DEĞERLERİ KARŞILAŞTIRMASI

Yapılan tüm hesaplamalar sonucunda MLP ve RBF modelleri sonucu elde edilen hata verileri Çizelge 4.7’de verilmiştir. Çizelge 4.7’den de anlaşılabacağı gibi en yüksek R ve R^2 değerleri RBF modeli sonucunda elde edilmiştir. Bununla beraber MAE, MSE ve RMSE hata değerleri MLP modeli ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.7 Mikro/nano partikül verilerinin MLP ve RBF modellerindeki hata değerleri.

Kitosan Hata Değerleri	MLP	RBF
MAE	0.0016	4.70E-12
MSE	0.0306	2.93E-22
RMSE	0.0402	1.71E-04
R^2	0.8091	1

Çizelge 4.7 (devam ediyor)

R	0.84987	1
Kitosan/TiO₂ Hata Değerleri	MLP	RBF
MAE	0.0065	4.72E-13
MSE	0.0462	4.93E-11
RMSE	0.0809	7.02E-13
R ²	0.8104	1
R	0.8921	1
Kitosan ve Kitosan/TiO₂ Hata Değerleri	MLP	RBF
MAE	0.0012	6.60E-12
MSE	0.0239	6.55E-22
RMSE	0.0347	2.56E-11
R ²	0.7845	1
R	0.85708	1



BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında elde edilen bulgular sonucunda genel sonuçlar aşağıda verilmiştir.

- İyonik jelasyon yöntemiyle farklı parametreler altında üretilen kitosan mikro/nano partiküller optik mikroskopta görüntülenmiş ve boyutları ImageJ programı ile hesaplanmıştır. Kitosan partiküllerin ölçülen en küçük partikül boyutu 322.3 nm çapında olup 250rpm karıştırma hızı, 1.5:1 (v/v) kitosan:TPP oranı, 0.75mg/ml kitosan konsantrasyonu ve 5.0 mg/ml TPP konsantrasyonu parametreleri ile hazırlanmıştır. Ölçülen en büyük partikül boyutu ise 1217.4 nm çapında olup 500 rpm karıştırma hızı, 1:1 (v/v) kitosan:TPP oranı, 1 mg/ml kitosan konsantrasyonu ve 4.0 mg/ml TPP konsantrasyonu parametreleri ile hazırlanmıştır
- İyonik jelasyon yöntemiyle farklı parametreler altında üretilen kitosan/TiO₂ mikro/nano partiküller optik mikroskopta görüntülenmiş ve boyutları ImageJ programı ile hesaplanmıştır. Kitosan/TiO₂ partiküllerin ölçülen en küçük partikül boyutu 427.3 nm çapında olup 250rpm karıştırma hızı, 1.5:1 (v/v) kitosan:TPP oranı, 0.5mg/ml kitosan konsantrasyonu ve 0.5 mg/ml TPP konsantrasyonu parametreleri ile hazırlanmıştır. Ölçülen en büyük partikül boyutu ise 1137.2 nm çapında olup 750 rpm karıştırma hızı, 1:1 (v/v) kitosan:TPP oranı, 1.25 mg/ml kitosan konsantrasyonu ve 0.25 mg/ml TPP konsantrasyonu parametreleri ile hazırlanmıştır.
- Kitosan ve kitosan/TiO₂ partiküller S. Aureus bakteri tipine karşı belirgin zon oluşturmamıştır. E. Coli ortamında kitosan ve kitosan/TiO₂ nanopartikül varlığında, 6 mm disk çapından (blank disk) sırasıyla, 7.5 mm ve 8 mm disk çapına bir zon olduğu tespit edilmiştir. Bu da TiO₂ varlığında kitosan nanopartiküllerin antimikrobiyal aktivite gösterebileceğini belirtir.
- Optik mikroskop görüntülerinden elde edilen kitosan ve kitosan/TiO₂ partikül çapı verileriyle veri setleri hazırlanarak iki farklı YSA modeli kullanılmıştır. Partikül boyut tahmininde kullanılan MLP modeli nntool fonksiyonu eğitim düzenekleri kitosan

partikülleri ve kitosan TiO_2 partikülleri için 4 giriş koşulu (kitosan konsantrasyonu, TPP konsantrasyonu, kitosan:TPP kütle oranı ve karıştırma hızı), kitosan-kitosan/ TiO_2 partikülleri için 5 giriş koşulu (kitosan konsantrasyonu, TPP konsantrasyonu, kitosan:TPP kütle oranı, karıştırma hızı ve TiO_2 varlığı) ve her ikisi için de tek çıkış (partikül boyutu) çalışılarak kullanılmıştır.

- MLP modelinde farklı iterasyon ve nöron sayılarıyla aktivasyon fonksiyonları karşılaştırılarak regresyon (R) ve determinasyon (R^2) katsayısı değerleri hesaplanmıştır. Kitosan verileriyle yapılan denemeler sonucunda elde edilen en iyi değerler 8 nöron ve 750 iterasyon sayısında elde edilmiştir. Regresyon değeri eğitim için 0.8391 doğrulama için 0.87463 test için 0.88447 ve hepsi için 0.84987'dir.
- MLP modelinde kitosan/ TiO_2 partikül verileriyle yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen en yüksek R ve R^2 değerleri 4 nöron sayısında elde edilmiştir. 4 nöron ve 500 iterasyonda regresyon değeri eğitim için 0.8998, doğrulama için 0.87101 test için 0.82917 ve hepsi için 0.89219'dur.
- MLP modelinde kitosan-kitosan/ TiO_2 partikül verileriyle yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen en yüksek R ve R^2 değerleri 8 nöron sayısında elde edilmiştir. 8 nöron ve 750 iterasyonda regresyon değeri eğitim için 0.85509, doğrulama için 0.81886, test için 0.90561 ve hepsi için 0.85708'dir.
- MLP modelinde en yüksek $R=0.89219$ ve $R^2=0.8104$ değerleri TiO_2 /kitosan partikül verilerinden elde edilmiştir.
- Hesaplaması yapılan tüm gruplardaki test çıktı değerlerin performans grafikleri, yapay sinir ağlarıyla MLP modelinde iyi uyum gösterdiği belirlenmiştir.
- RBF modelinde kitosan partikül verileriyle yapılan hesaplamalar sonucunda maksimum R ve R^2 değerleri 1521 nöron değerinden sonra elde edilmiştir.
- Spread sayısı arttıkça aynı nöron sayısında R ve R^2 değerleri maksimuma ulaşırken hata oranının arttığı belirlenmiştir. Tüm hesaplamalar R ve R^2 değerlerinin maksimum noktaya ulaştığı durumdaki 0.1 spread sayısında sabit tutularak devam ettirilmiştir.
- RBF modelinde kitosan/ TiO_2 partikül verileriyle yapılan hesaplamalar sonucunda maksimum R ve R^2 değerleri 202 nöron değerinden sonra elde edilmiştir.

- RBF modelinde kitosan ve kitosan/TiO₂ nanofiber verileriyle yapılan hesaplamalar sonucunda maksimum R ve R² değerleri 1723 nöron değerinden sonra elde edilmiştir.
- Hesaplaması yapılan tüm gruptaki (kitosan, kitosan/TiO₂, kitosan-kitosan/TiO₂ partiküller) beklenen (gerçek) değerlerin performans grafiklerinin, yapay sinir ağlarıyla RBF modelinde tamamıyla uyum gösterdiği anlaşılmıştır (R² $\approx$ 1).
- Her iki modelin de tüm gruptaki boyut tahmininde başarılı olduğu, ancak RBF modelinden elde edilen R ve R² değerlerinin daha yüksek ve hata değerlerinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir.
- Tez çalışmasından elde edilen sonuçlar çerçevesinde nanofiber çapı tahmininde YSA modellerinden MLP ve RBF modelinin yanı sıra başka modellerin de çalışılabileceği öngörülmüştür.
- Çizelge 5.1’de literatür taraması kısmında bahsedilen çalışmaların sonuçları verilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen MLP modelinde en iyi tahmin grubunun verdiği sonuçlarda regresyon değeri eğitim için 0.8998, doğrulama için 0.87101 test için 0.82917 ve hepsi için 0.89219’dur. R² değeri 0.8104 olarak elde edilmiştir. RMSE, MSE ve MAE değerleri sırasıyla 0.0809, 0.0462, 0.0065 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ve çizelge 5.1’de verilen değerler karşılaştırıldığında R ve R² değerlerinin model tahmini için yeterli değerler olduğu görülmekle beraber RMSE, MSE ve MAE için elde edilen değerlerin daha düşük olduğu dolayısıyla modelin hata yüzdesinin daha düşük olduğu söylenebilir.

Çizelge 5.1 Literatür taraması sonuçları.

Çalışma İsmi	Sonuçlar
Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles: Optimization of formulation parameters for improving process yield at a novel pH using artificial neural networks	Model, eğitim, test ve doğrulama verileri için sırasıyla 0.9997 ve 3.651, 0.969 ve 1.693 ve 0.9987 ve 6.501 R ² ve RMSE değerlerini gösterdi. Modelin genel R ² değeri 0.9965 idi ve bu da modelin yüksek öngörülebilirliğine işaret etmiştir.

Size, Loading Efficiency, and Cytotoxicity of Albumin-Loaded Chitosan Nanoparticles: An Artificial Neural Networks Study	Eğitim, test ve görünmeyen verilerin R^2 'si sırasıyla 0.97, 0.95 ve 0.88 olarak elde edilmiştir. Bu sonuç, elde edilen modelin, parametreler arasındaki ilişkiyi tahmin etmek için iyi bir kaliteye sahip olduğunu göstermiştir.
Effects of processing parameters on particle size of ultrasound prepared chitosan nanoparticles: An Artificial Neural Networks Study	Verilerin YSA ile modellenmesinden sonra, en iyi tahmin modeli, eğitim, test ve doğrulama verileri için sırasıyla 0.87, 0.98 ve 0.82'lik R^2 değerlerini vermiştir. Bu sonuç da tahmin kabiliyetine sahip tatmin edici bir eğitilmiş modele işaret etmiştir.
Deep Insight into PEGylation of Bioadhesive Chitosan Nanoparticles: Sensitivity Study for the Key Parameters Through Artificial Neural Network Model	R^2 değerleri eğitim ve test verileri için sırasıyla 0.8734 ve 0.7869 olarak hesaplandı. Bu değerler, oluşturulan modelin diğer grupların ileri tahminleri için yeterli olduğunu belgelemiştir.
Artificial neural network based particle size prediction of polymeric nanoparticles	Eğitim doğrulama ve test için R^2 değerleri sırasıyla 0,994 0,995 0.966 ve tüm veriler için 0.981. RMSE değerleri sırasıyla 6.770, 15.964, 11.939, 10.282. Kurulan model, görülen veriler ve test verileri için çok iyi tahmin yetenekleri göstermiştir.
Determination of factors controlling the particle size and entrapment efficiency of noscapine in PEG/PLA nanoparticles using artificial neural networks	En iyi tahmin modeli eğitim, doğrulama ve test verileri için sırasıyla 0.97838 ve 372.3, 0.96047 ve 54.26 ve 0.95368 ve 478 R^2 ve MSE değerlerini vermiştir. Modelin genel R^2 değeri 0.97833 olarak bulunmuş ve bu sonuç, eğitilen ağın kalitesini ve tahmin yeteneklerini göstermiştir.

Application of artificial neural network (ANN) for the prediction of size of silver nanoparticles prepared by green method	Veri seti YSA tarafından modellenmiştir ve en iyi tahmin modeli, eğitim verileri, doğrulama verileri ve test verileri için sırasıyla 0.9839, 0.9778 ve 0.9787 R^2 değerlerini vermiştir. Bu sonuç uygun tahmin yeteneğine sahip kaliteli bir eğitilmiş modele işaret etmiştir.
Preparation of biodegradable nanoparticles of tri-block PLA-PEG-PLA copolymer and determination of factors controlling the particle size using artificial neural network	En iyi tahmin modeli, eğitim, test ve doğrulama verileri için sırasıyla 0.9863 ve 60.75, 0.9446 ve 69.96 ve 0.9434 ve 175.45 R^2 ve MSE değerlerini vermiştir. Bu durum sonuç tahmin kabiliyetine sahip kaliteli eğitilmiş bir modele işaret etmiştir.



KAYNAKLAR

- Abraham A** (2005) Artificial neural networks. *Handbook of measuring system design*, Synedham P H and Thorn R (Ed), ISBN: 0-470-02143-8, John Wiley & Sons, Ltd., e-book, 901–908.
- Al-Nemrawi N and Alnimrawi S** (2021) A novel formulation of chitosan nanoparticles functionalized with titanium dioxide nanoparticles. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 12, 402.
- Amiri M, Saeb S, Yazdanpanah M J and Seyyedsalehi S A** (2008) Analysis of the dynamical behavior of a feedback auto-associative memory. *Neurocomputing*, 71(4), 486-494.
- Baharifar H and Amani A** (2016) Size, Loading Efficiency, and Cytotoxicity of Albumin-Loaded Chitosan Nanoparticles: An Artificial Neural Networks Study. *Journal of pharmaceutical sciences*, 106.
- Benedicte T, Reliene R, Westbrook A, Solaimani P and Schiestl R** (2009) Titanium Dioxide Nanoparticles Induce DNA Damage and Genetic Instability In vivo in Mice. *Cancer research*, 69, 8784-8789.
- Bhushan B** (2017) *Springer handbook of nanotechnology*. Springer.
- Bozuyuk U, Doğan N O ve Kizilel S** (2018) Deep Insight into PEGylation of Bioadhesive Chitosan Nanoparticles: Sensitivity Study for the Key Parameters Through Artificial Neural Network Model. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(40), 33945-33955.
- Broomhead D S and Lowe D** (1988) Multivariable Functional Interpolation and Adaptive Networks. *Complex Syst.*, 2.
- Bruus H** (2004) *Introduction to nanotechnology*. Department of Micro and Nanotechnology, Technical University of Denmark.
- Chen L, Remondetto G E and Subirade M** (2006) Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems. *Trends in Food Science & Technology*, 17(5), 272-283.
- Chirkov S N** (2002) The Antiviral Activity of Chitosan (Review). *Applied Biochemistry and Microbiology*, 38(1), 1-8.
- Choi B K, Kim K Y, Yoo Y J, Oh S J, Choi J H and Kim C Y** (2001) In vitro antimicrobial activity of a chitoooligosaccharide mixture against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Streptococcus mutans*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 18(6), 553-557.
- Çakır M A** (2020) *Timol yüklü kitosan nanopartiküllerinin optimizasyonu ve karakterizasyonu*. Yıldız Teknik Üniversitesi.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Çuhadar M** (2013) Türkiye'ye Yönelik Dış Turizm Talebinin Mlp, Rbf Ve Tdnn Yapay Sinir Ağı Mimarileri İle Modellenmesi Ve Tahmini: Karşılaştırmalı Bir Analiz. *Yaşar Üniversitesi E-Dergisi*, 8(31), 5274-5295.
- Datt G** (2012) An evolutionary approach: analysis of artificial neural networks. *Int J Emerg Technol Adv Eng*, 2(1), 160-164.
- Derakhshandeh K, Hamed Z, Karimi M, Amiri M and Ahmadi F** (2012) Formulation optimization of low bioavailable drug loaded alginate microparticles using artificial neural networks. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, 1, 49-59.
- Dutta P, Dutta J and Tripathi V** (2003) Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. *J Sci Indus Res*, 63.
- Eaton P, Fernandes J C, Pereira E, Pintado M E and Xavier Malcata F** (2008) Atomic force microscopy study of the antibacterial effects of chitosans on Escherichia coli and Staphylococcus aureus. *Ultramicroscopy*, 108(10), 1128-1134.
- Ersöz M, Işıtan A, ve Balaban M** (2018) *Nanoteknoloji 1: Nanoteknolojinin temelleri*. Pamukkale Üniversitesi Yayınları.
- Esmailzadeh E, Faramarzi M, Amini M A, Rouholamini Najafabadi A, Rezayat M and Amani A** (2012) Effects of processing parameters on particle size of ultrasound prepared chitosan nanoparticles: An Artificial Neural Networks Study. *Pharmaceutical development and technology*, 17, 638-647.
- Fan W, Yan W, Xu Z and Ni H** (2012) Formation mechanism of monodisperse, low molecular weight chitosan nanoparticles by ionic gelation technique. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 90, 21-27.
- Gökçe Y** (2008) Kitosan nanoparçacıklarının sentezi. *Yüksek Lisans Tezi*. Ankara Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Ankara, 81 s.
- Gürmen S ve Ebin B** (2008) Nanopartiküller ve Üretim Yöntemleri. *Metallurji Dergisi*, 150, 31-38.
- H Asadi K, Rostamizadeh D S and Hamidi M** (2011) Preparation of biodegradable nanoparticles of tri-block PLA-PEG-PLA copolymer and determination of factors controlling the particle size using artificial neural network. *Journal of Microencapsulation*, 28(5), 406-416.
- Ham F M and Kostanic I** (2000) *Principles of neurocomputing for science and engineering*. McGraw-Hill Higher Education.
- Hashad R A, Ishak R A H, Fahmy S, Mansour S and Geneidi A S** (2016) Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles: Optimization of formulation parameters for improving process yield at a novel pH using artificial neural networks. *International Journal of Biological Macromolecules*, 86, 50-58.
- Hornyak L, Moore J, Tibbals H F and Dutta J** (2009) *Fundamentals of Nanotechnology*.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Jacobs J J, Skipor A K, Black J, Urban R M and Galante J O** (1991) Release and excretion of metal in patients who have a total hip-replacement component made of titanium-base alloy. *JBJS*, 73(10).
- Jha G K** (2007) Artificial neural networks and its applications. *IARI, New Delhi*.
- Kaida T, Kobayashi K, Adachi M and Suzuki F** (2004) Optical characteristics of titanium oxide interference film and the film laminated with oxides and their applications for cosmetics. *Journal of cosmetic science*, 55(2), 219—220.
- Kaya C, ErKaymaz O, Ayar O ve Ozer M** (2018) Impact of hybrid neural network on the early diagnosis of diabetic retinopathy disease from video-oculography signals. *Chaos Solitons & Fractals*, 114, 164-174.
- Keskenler M F ve Keskenler E F** (2017) Geçmişten Günümüze Yapay Sinir Ağları ve Tarihçesi. *Takvim-i Vekayi*, 5(2), 8-18.
- Ketabchi N, Naghibzadeh M, Adabi M, Esnaashari S S and Faridi-Majidi R** (2017) Preparation and optimization of chitosan/polyethylene oxide nanofiber diameter using artificial neural networks. *Neural Computing and Applications*, 28(11), 3131-3143.
- Kim J Y, Lee J K, Lee T S and Park W H** (2003) Synthesis of chitooligosaccharide derivative with quaternary ammonium group and its antimicrobial activity against *Streptococcus mutans*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 32(1), 23-27.
- Kravanja G, Primožič M, Knez Ž and Leitgeb M** (2019) Chitosan-Based (Nano)Materials for Novel Biomedical Applications. *Molecules*, 24, 1960.
- Kumar M** (2000) A Review of Chitin and Chitosan Applications. *Reactive and Functional Polymers*, 46, 1-27.
- Leuba J L and Stossel P** (1986) Chitosan and Other Polyamines: Antifungal Activity and Interaction with Biological Membranes. İçinde C. and G. G. W. Muzzarelli Riccardo and Jeuniaux (Ed.), *Chitin in Nature and Technology* (ss. 215-222). Springer US.
- Liu Z, Quan X, Fu H, Li X and Yang K** (2004) Effect of embedded-silica on microstructure and photocatalytic activity of titania prepared by ultrasound-assisted hydrolysis. *Applied Catalysis B: Environmental*, 52(1), 33-40.
- Liveri V** (2006) *Controlled Synthesis of Nanoparticles in Microheterogeneous Systems*.
- Mahdavi S, Jafari S, Ghorbani M and Assadpoor E** (2014) Spray-Drying Microencapsulation of Anthocyanins by Natural Biopolymers: A Review. *Drying Technology*, 32.
- Metin N, Karadağ K ve Terzioğlu M K** (2020) MLP/RBF Ağ Mimarileriyle Hibrit MGARCH-ANN Model Performans Karşılaştırması: Petrol Fiyat Oynaklığı. *Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 78-93.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Montazer M and Seifollahzadeh S** (2011) Enhanced Self-cleaning, Antibacterial and UV Protection Properties of Nano TiO₂ Treated Textile through Enzymatic Pretreatment. *Photochemistry and photobiology*, 87, 877-883.
- Muangtrairat N, Rachpech V and Sikong L** (2011) Photocatalytic and Antibacterial Properties of TiO₂ Composite Thin Films Coated on 304 Stainless Steel Substrate Synthesized at Low Temperature. *Advanced Materials Research*, 214, 444-449.
- Ni M, Leung M K H, Leung D and Sumathy K** (2007) A Review and Recent Developments in Photocatalytic Water-Splitting Using TiO₂ for Hydrogen Production. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 11, 401-425.
- Nouailhat A** (2007) *An Introduction to Nanoscience and Nanotechnology*. John Wilwy and Sons Inc, Hoboken, USA.
- N R Sudarshan, D G H, Knorr D** (1992) Antibacterial action of chitosan. *Food Biotechnology*, 6(3), 257-272.
- Okkan U ve Dalkılıç H** (2012) Radyal Tabanlı Yapay Sinir Ağları ile Kemer Barajı Aylık Akımlarının Modellenmesi. *Teknik Dergi*, 23(112), 5957-5966.
- Öztemel E** (2003) *Yapay Sinir Ağları*.
- Park J, Bauer S, Mark K and Schmuki P** (2007) Nanosize and Vitality: TiO₂ Nanotube Diameter Directs Cell Fate. *Nano letters*, 7, 1686-1691.
- Peniche C, Argüelles-Monal W and Goycoolea F M** (2008) Chapter 25 - Chitin and Chitosan: Major Sources, Properties and Applications. İçinde M. N. Belgacem & A. Gandini (Ed.), *Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources* (ss. 517-542). Elsevier.
- Qi L, Xu Z, Jiang X, Hu C and Zou X** (2004) Preparation and antibacterial activity of chitosan nanoparticles. *Carbohydrate Research*, 339(16), 2693-2700.
- Ramsden J** (2008) *Essentials of nanotechnology*. BookBoon.
- Shabanzadeh P, Norazaksenu, Kamyar S, Ismail F and Mohaghehtabar M** (2013) Application of artificial neural network (ANN) for the prediction of size of silver nanoparticles prepared by green method. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 8, 541-549.
- Shalaby K, Soliman M, Casettari L, Bonacucina G, Cespi M, Palmieri G, Sammour O and Shamy A** (2014) Determination of factors controlling the particle size and entrapment efficiency of nescapine in PEG/PLA nanoparticles using artificial neural networks. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 4953.
- Shi H, Magaye R, Castranova V and Zhao J** (2013) Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Particle and Fibre Toxicology*, 10(1), 15.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Soran Z** (2010) BMP-6 yüklü aljinat mikroküreler ve kitosan doku iskeleleri ile periodontal doku mühendisliği. *Yüksek Lisans Tezi*. Hacettepe Üniversitesi.
- Specht D F** (1991) A general regression neural network. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 2(6), 568-576.
- Sul Y T** (2010) Electrochemical growth behavior, surface properties, and enhanced in vivo bone response of TiO₂ nanotubes on microstructured surfaces of blasted, screw-shaped titanium implants. *International journal of nanomedicine*, 5, 87-100.
- Tao H, Wu T, Aldeghi M, Wu T C, Aspuru Guzik A and Kumacheva E** (2021) Nanoparticle synthesis assisted by machine learning. *Nature Reviews Materials*, 6(8), 701-716.
- Tıǧlı Aydın R S, Kaynak G ve Gümüşderelioğlu M** (2016) Salinomycin encapsulated nanoparticles as a targeting vehicle for glioblastoma cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 104(2), 455-464.
- Tontul İ** (2019) Nanoencapsulation Techniques in Food Industry. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 7(2), 220-233.
- V S and Anuradha V** (2017) Microencapsulation and Nanoencapsulation: A Review. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9.
- Varshosaz J, Arbabi B, Pestehchian N, Saberi S and Delavari M** (2018) Chitosan-titanium dioxide-glucan time nanoassemblies effects on promastigote and amastigote of *Leishmania major*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 212-221.
- Wachowiak M P, Elmaghraby A S, Smolikova R and Zurada J M** (2001) Generalized regression neural networks for biomedical image interpolation. *IJCNN'01. International Joint Conference on Neural Networks. Proceedings (Cat. No. 01CH37222)*, 3, 2133-2138.
- Wang R, Hashimoto K, Fujishima A, Chikuni M, Kojima E, Kitamura A, Shimohigoshi M and Watanabe T** (1997) Light-induced amphiphilic surfaces. *Nature*, 388(6641), 431-432.
- Wolf R, Matz H, Orion E and Lipozencić J** (2003) Sunscreens - The ultimate cosmetic. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*, 11, 158-162.
- Yadav J, Yadav M and Jain A** (2014) Artificial neural network. *Int J Sci Res Educ*, 1(06), 108-118.
- Yıldırım Z, Öncül N ve Yıldırım M** (2016) Kitosan ve Antimikrobiyal Özellikleri. *Niğde Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 5(1).
- Younes I and Rinaudo M** (2015) Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications. *Marine Drugs*, 13, 1133-1174.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Youshia J, Ali M E and Lamprecht A** (2017) Artificial neural network based particle size prediction of polymeric nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 119, 333-342.
- Yuan Y, Ding J, Xu J, Deng J and Guo J** (2010) TiO(2) Nanoparticles Co-Doped with Silver and Nitrogen for Antibacterial Application. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 10, 4868-4874.
- Zhu H, Wang X, Li Y, Wang Z, Yang F and Yang X** (2009) Microwave synthesis of fluorescent carbon nanoparticles with electrochemiluminescence properties. *Chemical communications*, 34, 5118-5120.



EK AÇIKLAMALAR

EK A: Kitosan Partikülleri Veri Seti

Karıştırma Hızı (rpm)	Kitosan:TPP Oranı (v/v)	Kitosan Konsantrasyonu (mg/ml)	TPP Konsantrasyonu (mg/ml)	Partikül Çapı (nm)
250	1	0.25	0.25	452.478
250	1	0.25	0.5	461.2884
250	1	0.25	0.75	489.4832
250	1	0.25	1	468.3188
250	1	0.25	1.25	494.8308
250	1	0.25	1.5	453.3569
250	1	0.25	2	457.0593
250	1	0.25	2.5	449.8473
250	1	0.25	3	453.1743
250	1	0.25	3.5	468.257
250	1	0.25	4	468.1273
250	1	0.25	4.5	459.5141
250	1	0.25	5	493.1442
250	1	0.5	0.25	470.4768
250	1	0.5	0.5	469.2549
250	1	0.5	0.75	456.715
250	1	0.5	1	486.2563
250	1	0.5	1.25	466.7377
250	1	0.5	1.5	458.9104
250	1	0.5	2	453.2404
250	1	0.5	2.5	459.2384
250	1	0.5	3	462.7523
250	1	0.5	3.5	454.6717
250	1	0.5	4	446.7278
250	1	0.5	4.5	483.6938
250	1	0.5	5	456.58
250	1	0.75	0.25	443.7814
250	1	0.75	0.5	461.1516
250	1	0.75	0.75	459.1347
250	1	0.75	1	466.7492
250	1	0.75	1.25	499.8273
250	1	0.75	1.5	444.8529
250	1	0.75	2	503.3932
250	1	0.75	2.5	515.8766

250	1	0.75	3	451.5217
250	1	0.75	3.5	437.8163
250	1	0.75	4	461.3658
250	1	0.75	4.5	433.9157
250	1	0.75	5	490.7128
250	1	1	0.25	519.526
250	1	1	0.5	464.5703
250	1	1	0.75	469.8071
250	1	1	1	621.5821
250	1	1	1.25	462.4369
250	1	1	1.5	459.0939
250	1	1	2	511.2889
250	1	1	2.5	497.1192
250	1	1	3	495.9865
250	1	1	3.5	468.0898
250	1	1	4	451.8
250	1	1	4.5	471.2396
250	1	1	5	470.9449
250	1	1.25	0.25	488.0413
250	1	1.25	0.5	467.8408
250	1	1.25	0.75	512.1375
250	1	1.25	1	481.095
250	1	1.25	1.25	479.4767
250	1	1.25	1.5	483.7734
250	1	1.25	2	496.8173
250	1	1.25	2.5	463.7623
250	1	1.25	3	455.6595
250	1	1.25	3.5	472.7082
250	1	1.25	4	465.8645
250	1	1.25	4.5	469.0844
250	1	1.25	5	455.3415
250	1	1.5	0.25	0
250	1	1.5	0.5	459.6994
250	1	1.5	0.75	455.6716
250	1	1.5	1	481.8583
250	1	1.5	1.25	514.5841
250	1	1.5	1.5	486.4597
250	1	1.5	2	458.7443
250	1	1.5	2.5	473.0162
250	1	1.5	3	460.3645
250	1	1.5	3.5	481.9458
250	1	1.5	4	464.8285
250	1	1.5	4.5	471.6226
250	1	1.5	5	484.5448
250	1	2	0.25	448.7321

250	1	2	0.5	463.3237
250	1	2	0.75	542.267
250	1	2	1	506.1662
250	1	2	1.25	520.942
250	1	2	1.5	558.6803
250	1	2	2	502.7381
250	1	2	2.5	507.2696
250	1	2	3	534.0533
250	1	2	3.5	564.6151
250	1	2	4	484.6243
250	1	2	4.5	467.8026
250	1	2	5	501.8981
250	1	2.5	0.25	495.8298
250	1	2.5	0.5	527.3778
250	1	2.5	0.75	483.4157
250	1	2.5	1	469.2163
250	1	2.5	1.25	500.3255
250	1	2.5	1.5	518.2091
250	1	2.5	2	483.9848
250	1	2.5	2.5	533.5561
250	1	2.5	3	510.4097
250	1	2.5	3.5	540.6641
250	1	2.5	4	530.9502
250	1	2.5	4.5	481.9803
250	1	2.5	5	479.8248
250	1	3	0.25	523.9824
250	1	3	0.5	483.7849
250	1	3	0.75	614.9744
250	1	3	1	493.447
250	1	3	1.25	516.3165
250	1	3	1.5	495.3059
250	1	3	2	501.7903
250	1	3	2.5	531.1473
250	1	3	3	503.3106
250	1	3	3.5	596.8207
250	1	3	4	518.6318
250	1	3	4.5	542.0554
250	1	3	5	509.2883
250	1	3.5	0.25	519.075
250	1	3.5	0.5	513.5872
250	1	3.5	0.75	510.0383
250	1	3.5	1	543.0138
250	1	3.5	1.25	527.7557
250	1	3.5	1.5	511.0132
250	1	3.5	2	539.5625

250	1	3.5	2.5	503.7152
250	1	3.5	3	537.3037
250	1	3.5	3.5	531.2138
250	1	3.5	4	559.0811
250	1	3.5	4.5	528.4585
250	1	3.5	5	540.4882
250	1	4	0.25	536.3161
250	1	4	0.5	562.0536
250	1	4	0.75	551.0793
250	1	4	1	534.3861
250	1	4	1.25	637.0602
250	1	4	1.5	684.3411
250	1	4	2	660.1377
250	1	4	2.5	597.8803
250	1	4	3	627.358
250	1	4	3.5	593.183
250	1	4	4	559.8617
250	1	4	4.5	538.8374
250	1	4	5	560.0967
250	1	4.5	0.25	539.0846
250	1	4.5	0.5	513.3203
250	1	4.5	0.75	532.2966
250	1	4.5	1	559.0973
250	1	4.5	1.25	524.754
250	1	4.5	1.5	487.6888
250	1	4.5	2	525.9824
250	1	4.5	2.5	540.7451
250	1	4.5	3	469.8131
250	1	4.5	3.5	507.8837
250	1	4.5	4	547.3441
250	1	4.5	4.5	539.7794
250	1	4.5	5	501.9689
250	1	5	0.25	535.2134
250	1	5	0.5	524.9825
250	1	5	0.75	474.3312
250	1	5	1	484.1809
250	1	5	1.25	535.7237
250	1	5	1.5	531.2087
250	1	5	2	629.4175
250	1	5	2.5	626.0146
250	1	5	3	630.7209
250	1	5	3.5	555.1675
250	1	5	4	594.7618
250	1	5	4.5	644.7417
250	1	5	5	674.6076

250	1.5	0.25	0.25	393.593
250	1.5	0.25	0.5	393.4545
250	1.5	0.25	0.75	400.0827
250	1.5	0.25	1	390.3822
250	1.5	0.25	1.25	382.5232
250	1.5	0.25	1.5	405.3301
250	1.5	0.25	2	391.6472
250	1.5	0.25	2.5	381.8213
250	1.5	0.25	3	395.3589
250	1.5	0.25	3.5	379.2407
250	1.5	0.25	4	396.3946
250	1.5	0.25	4.5	419.8226
250	1.5	0.25	5	396.2532
250	1.5	0.5	0.25	399.2463
250	1.5	0.5	0.5	390.5271
250	1.5	0.5	0.75	395.1463
250	1.5	0.5	1	399.741
250	1.5	0.5	1.25	401.4978
250	1.5	0.5	1.5	400.2119
250	1.5	0.5	2	399.2329
250	1.5	0.5	2.5	404.6243
250	1.5	0.5	3	401.0746
250	1.5	0.5	3.5	395.4855
250	1.5	0.5	4	381.5698
250	1.5	0.5	4.5	375.0612
250	1.5	0.5	5	408.1486
250	1.5	0.75	0.25	395.9099
250	1.5	0.75	0.5	386.2645
250	1.5	0.75	0.75	395.6645
250	1.5	0.75	1	378.9425
250	1.5	0.75	1.25	463.3936
250	1.5	0.75	1.5	413.7807
250	1.5	0.75	2	395.1402
250	1.5	0.75	2.5	391.3118
250	1.5	0.75	3	378.6065
250	1.5	0.75	3.5	379.2589
250	1.5	0.75	4	390.011
250	1.5	0.75	4.5	380.8931
250	1.5	0.75	5	322.394
250	1.5	1	0.25	396.1628
250	1.5	1	0.5	392.2311
250	1.5	1	0.75	374.2313
250	1.5	1	1	410.015
250	1.5	1	1.25	393.1667
250	1.5	1	1.5	383.8877

250	1.5	1	2	400.9984
250	1.5	1	2.5	385.0974
250	1.5	1	3	405.3235
250	1.5	1	3.5	397.983
250	1.5	1	4	392.0796
250	1.5	1	4.5	403.5469
250	1.5	1	5	397.75
250	1.5	1.25	0.25	489.2367
250	1.5	1.25	0.5	483.7134
250	1.5	1.25	0.75	445.2276
250	1.5	1.25	1	548.6706
250	1.5	1.25	1.25	443.7112
250	1.5	1.25	1.5	457.7805
250	1.5	1.25	2	458.0644
250	1.5	1.25	2.5	445.0451
250	1.5	1.25	3	490.311
250	1.5	1.25	3.5	463.1329
250	1.5	1.25	4	450.2039
250	1.5	1.25	4.5	452.4442
250	1.5	1.25	5	467.3529
250	1.5	1.5	0.25	450.5956
250	1.5	1.5	0.5	480.5032
250	1.5	1.5	0.75	444.817
250	1.5	1.5	1	466.2324
250	1.5	1.5	1.25	452.3404
250	1.5	1.5	1.5	463.6254
250	1.5	1.5	2	414.9216
250	1.5	1.5	2.5	449.9684
250	1.5	1.5	3	446.5714
250	1.5	1.5	3.5	458.6765
250	1.5	1.5	4	430.1789
250	1.5	1.5	4.5	456.5726
250	1.5	1.5	5	491.6157
250	1.5	2	0.25	461.9104
250	1.5	2	0.5	531.1324
250	1.5	2	0.75	464.3897
250	1.5	2	1	501.9095
250	1.5	2	1.25	442.4918
250	1.5	2	1.5	464.9698
250	1.5	2	2	459.8706
250	1.5	2	2.5	454.2026
250	1.5	2	3	637.8114
250	1.5	2	3.5	456.6834
250	1.5	2	4	570.5422
250	1.5	2	4.5	486.1616

250	1.5	2	5	453.8591
250	1.5	2.5	0.25	514.7486
250	1.5	2.5	0.5	486.2044
250	1.5	2.5	0.75	501.1576
250	1.5	2.5	1	508.2755
250	1.5	2.5	1.25	498.0864
250	1.5	2.5	1.5	459.6009
250	1.5	2.5	2	547.2942
250	1.5	2.5	2.5	505.5492
250	1.5	2.5	3	525.5889
250	1.5	2.5	3.5	485.1843
250	1.5	2.5	4	488.603
250	1.5	2.5	4.5	479.9724
250	1.5	2.5	5	500.8628
250	1.5	3	0.25	566.1957
250	1.5	3	0.5	488.499
250	1.5	3	0.75	498.4622
250	1.5	3	1	477.0345
250	1.5	3	1.25	586.7896
250	1.5	3	1.5	475.8036
250	1.5	3	2	444.4798
250	1.5	3	2.5	508.2191
250	1.5	3	3	586.1656
250	1.5	3	3.5	507.1371
250	1.5	3	4	477.2676
250	1.5	3	4.5	461.4499
250	1.5	3	5	495.855
250	1.5	3.5	0.25	590.6765
250	1.5	3.5	0.5	632.4991
250	1.5	3.5	0.75	596.7928
250	1.5	3.5	1	626.9663
250	1.5	3.5	1.25	582.9169
250	1.5	3.5	1.5	571.9707
250	1.5	3.5	2	654.8449
250	1.5	3.5	2.5	604.7684
250	1.5	3.5	3	529.9156
250	1.5	3.5	3.5	709.7942
250	1.5	3.5	4	557.6508
250	1.5	3.5	4.5	553.1044
250	1.5	3.5	5	637.7036
250	1.5	4	0.25	602.9868
250	1.5	4	0.5	594.576
250	1.5	4	0.75	587.6709
250	1.5	4	1	540.4071
250	1.5	4	1.25	575.7526

250	1.5	4	1.5	570.0397
250	1.5	4	2	540.0332
250	1.5	4	2.5	588.8296
250	1.5	4	3	581.4895
250	1.5	4	3.5	587.6658
250	1.5	4	4	561.5006
250	1.5	4	4.5	577.459
250	1.5	4	5	583.7847
250	1.5	4.5	0.25	644.5527
250	1.5	4.5	0.5	580.6768
250	1.5	4.5	0.75	636.5678
250	1.5	4.5	1	599.986
250	1.5	4.5	1.25	628.1649
250	1.5	4.5	1.5	569.979
250	1.5	4.5	2	622.3981
250	1.5	4.5	2.5	593.8148
250	1.5	4.5	3	627.3384
250	1.5	4.5	3.5	634.8302
250	1.5	4.5	4	612.4819
250	1.5	4.5	4.5	616.1861
250	1.5	4.5	5	568.3809
250	1.5	5	0.25	643.8008
250	1.5	5	0.5	664.5541
250	1.5	5	0.75	577.6729
250	1.5	5	1	632.6017
250	1.5	5	1.25	601.4896
250	1.5	5	1.5	610.306
250	1.5	5	2	614.6491
250	1.5	5	2.5	592.6787
250	1.5	5	3	596.9984
250	1.5	5	3.5	672.6801
250	1.5	5	4	639.2547
250	1.5	5	4.5	608.2848
250	1.5	5	5	608.7167
250	2	0.25	0.25	471.6576
250	2	0.25	0.5	577.4823
250	2	0.25	0.75	462.3911
250	2	0.25	1	484.5795
250	2	0.25	1.25	500.0991
250	2	0.25	1.5	495.3225
250	2	0.25	2	458.8872
250	2	0.25	2.5	459.721
250	2	0.25	3	447.6768
250	2	0.25	3.5	457.4033
250	2	0.25	4	467.2585

250	2	0.25	4.5	455.9575
250	2	0.25	5	452.0154
250	2	0.5	0.25	459.1389
250	2	0.5	0.5	456.8316
250	2	0.5	0.75	436.6656
250	2	0.5	1	475.394
250	2	0.5	1.25	449.2543
250	2	0.5	1.5	464.528
250	2	0.5	2	450.689
250	2	0.5	2.5	475.1524
250	2	0.5	3	461.1925
250	2	0.5	3.5	454.432
250	2	0.5	4	462.4879
250	2	0.5	4.5	463.036
250	2	0.5	5	437.0222
250	2	0.75	0.25	451.1774
250	2	0.75	0.5	461.84
250	2	0.75	0.75	454.3381
250	2	0.75	1	454.2241
250	2	0.75	1.25	544.4276
250	2	0.75	1.5	457.674
250	2	0.75	2	460.2075
250	2	0.75	2.5	450.2913
250	2	0.75	3	513.5574
250	2	0.75	3.5	459.5025
250	2	0.75	4	479.5152
250	2	0.75	4.5	472.629
250	2	0.75	5	455.8624
250	2	1	0.25	475.8406
250	2	1	0.5	521.9333
250	2	1	0.75	607.1383
250	2	1	1	0
250	2	1	1.25	496.0634
250	2	1	1.5	461.985
250	2	1	2	472.6983
250	2	1	2.5	469.0055
250	2	1	3	468.34
250	2	1	3.5	468.34
250	2	1	4	481.2001
250	2	1	4.5	478.7555
250	2	1	5	478.0855
250	2	1.25	0.25	479.9307
250	2	1.25	0.5	459.7171
250	2	1.25	0.75	470.5272
250	2	1.25	1	453.4786

250	2	1.25	1.25	467.2028
250	2	1.25	1.5	465.8844
250	2	1.25	2	472.7761
250	2	1.25	2.5	442.9362
250	2	1.25	3	440.4068
250	2	1.25	3.5	447.2019
250	2	1.25	4	562.1048
250	2	1.25	4.5	468.4317
250	2	1.25	5	461.1308
250	2	1.5	0.25	439.3711
250	2	1.5	0.5	458.0583
250	2	1.5	0.75	528.808
250	2	1.5	1	453.9384
250	2	1.5	1.25	459.8443
250	2	1.5	1.5	469.2689
250	2	1.5	2	515.7444
250	2	1.5	2.5	490.0276
250	2	1.5	3	523.6331
250	2	1.5	3.5	499.111
250	2	1.5	4	491.0085
250	2	1.5	4.5	481.3111
250	2	1.5	5	495.1672
250	2	2	0.25	510.0582
250	2	2	0.5	457.2282
250	2	2	0.75	481.1543
250	2	2	1	474.4337
250	2	2	1.25	469.8654
250	2	2	1.5	504.5416
250	2	2	2	513.0409
250	2	2	2.5	492.5775
250	2	2	3	513.8276
250	2	2	3.5	457.9028
250	2	2	4	505.4062
250	2	2	4.5	509.4325
250	2	2	5	497.0206
250	2	2.5	0.25	494.2832
250	2	2.5	0.5	0
250	2	2.5	0.75	488.8506
250	2	2.5	1	469.9843
250	2	2.5	1.25	463.5579
250	2	2.5	1.5	473.3847
250	2	2.5	2	481.9535
250	2	2.5	2.5	513.5981
250	2	2.5	3	491.3034
250	2	2.5	3.5	490.4572

250	2	2.5	4	449.4178
250	2	2.5	4.5	486.5441
250	2	2.5	5	492.2723
250	2	3	0.25	500.0712
250	2	3	0.5	496.3863
250	2	3	0.75	465.7288
250	2	3	1	528.5018
250	2	3	1.25	472.1671
250	2	3	1.5	570.1433
250	2	3	2	583.2864
250	2	3	2.5	507.8642
250	2	3	3	481.0904
250	2	3	3.5	525.2185
250	2	3	4	486.6059
250	2	3	4.5	508.5411
250	2	3	5	490.9477
250	2	3.5	0.25	552.8469
250	2	3.5	0.5	519.847
250	2	3.5	0.75	507.8792
250	2	3.5	1	520.8187
250	2	3.5	1.25	505.951
250	2	3.5	1.5	541.3778
250	2	3.5	2	526.103
250	2	3.5	2.5	526.2643
250	2	3.5	3	534.7598
250	2	3.5	3.5	525.6964
250	2	3.5	4	512.988
250	2	3.5	4.5	490.1248
250	2	3.5	5	543.655
250	2	4	0.25	507.2706
250	2	4	0.5	553.221
250	2	4	0.75	521.3296
250	2	4	1	605.9246
250	2	4	1.25	582.0764
250	2	4	1.5	535.1331
250	2	4	2	524.5023
250	2	4	2.5	575.4259
250	2	4	3	636.8118
250	2	4	3.5	518.5073
250	2	4	4	520.0449
250	2	4	4.5	527.7642
250	2	4	5	555.1593
250	2	4.5	0.25	555.1242
250	2	4.5	0.5	531.1372
250	2	4.5	0.75	504.192

250	2	4.5	1	544.1121
250	2	4.5	1.25	527.0815
250	2	4.5	1.5	518.8565
250	2	4.5	2	529.5191
250	2	4.5	2.5	551.102
250	2	4.5	3	515.1268
250	2	4.5	3.5	522.9433
250	2	4.5	4	509.5542
250	2	4.5	4.5	531.4545
250	2	4.5	5	503.6147
250	2	5	0.25	517.5561
250	2	5	0.5	502.988
250	2	5	0.75	536.9731
250	2	5	1	568.7926
250	2	5	1.25	548.8468
250	2	5	1.5	492.4629
250	2	5	2	537.6235
250	2	5	2.5	529.0581
250	2	5	3	514.0947
250	2	5	3.5	538.3977
250	2	5	4	556.5137
250	2	5	4.5	491.4577
250	2	5	5	544.4219
750	1	0.25	0.25	361.5853
750	1	0.25	0.5	359.7526
750	1	0.25	0.75	353.4781
750	1	0.25	1	358.0194
750	1	0.25	1.25	362.31
750	1	0.25	1.5	354.203
750	1	0.25	2	360.9452
750	1	0.25	2.5	352.5465
750	1	0.25	3	363.2711
750	1	0.25	3.5	362.8318
750	1	0.25	4	362.5536
750	1	0.25	4.5	348.7627
750	1	0.25	5	355.2322
750	1	0.5	0.25	356.3999
750	1	0.5	0.5	363.9065
750	1	0.5	0.75	358.8988
750	1	0.5	1	359.7023
750	1	0.5	1.25	351.9957
750	1	0.5	1.5	365.5805
750	1	0.5	2	362.888
750	1	0.5	2.5	358.2928
750	1	0.5	3	360.3989

750	1	0.5	3.5	356.3807
750	1	0.5	4	351.9436
750	1	0.5	4.5	349.6202
750	1	0.5	5	355.2412
750	1	0.75	0.25	351.6472
750	1	0.75	0.5	363.5789
750	1	0.75	0.75	364.3578
750	1	0.75	1	361.6053
750	1	0.75	1.25	362.1618
750	1	0.75	1.5	349.5084
750	1	0.75	2	359.4054
750	1	0.75	2.5	365.4382
750	1	0.75	3	351.4753
750	1	0.75	3.5	356.9073
750	1	0.75	4	364.5965
750	1	0.75	4.5	364.6522
750	1	0.75	5	344.1338
750	1	1	0.25	328.8773
750	1	1	0.5	327.9437
750	1	1	0.75	330.8718
750	1	1	1	326.7308
750	1	1	1.25	327.0688
750	1	1	1.5	324.0764
750	1	1	2	331.6915
750	1	1	2.5	329.7361
750	1	1	3	332.4539
750	1	1	3.5	333.7288
750	1	1	4	329.9113
750	1	1	4.5	357.8372
750	1	1	5	366.0997
750	1	1.25	0.25	364.3574
750	1	1.25	0.5	353.7863
750	1	1.25	0.75	359.4461
750	1	1.25	1	356.99
750	1	1.25	1.25	338.0022
750	1	1.25	1.5	326.0154
750	1	1.25	2	360.8226
750	1	1.25	2.5	350.7902
750	1	1.25	3	363.8509
750	1	1.25	3.5	344.146
750	1	1.25	4	345.5293
750	1	1.25	4.5	369.2422
750	1	1.25	5	354.7839
750	1	1.5	0.25	366.0666
750	1	1.5	0.5	350.3595

750	1	1.5	0.75	365.7156
750	1	1.5	1	355.822
750	1	1.5	1.25	363.5094
750	1	1.5	1.5	362.1381
750	1	1.5	2	352.8937
750	1	1.5	2.5	343.0451
750	1	1.5	3	348.9179
750	1	1.5	3.5	355.096
750	1	1.5	4	360.3131
750	1	1.5	4.5	352.1089
750	1	1.5	5	355.9469
750	1	2	0.25	349.569
750	1	2	0.5	359.1444
750	1	2	0.75	370.7447
750	1	2	1	368.1499
750	1	2	1.25	362.305
750	1	2	1.5	362.4431
750	1	2	2	349.2319
750	1	2	2.5	350.8677
750	1	2	3	360.209
750	1	2	3.5	342.685
750	1	2	4	358.6284
750	1	2	4.5	367.1936
750	1	2	5	347.588
750	1	2.5	0.25	490.9857
750	1	2.5	0.5	488.7504
750	1	2.5	0.75	475.5986
750	1	2.5	1	489.799
750	1	2.5	1.25	517.6064
750	1	2.5	1.5	484.0824
750	1	2.5	2	472.4196
750	1	2.5	2.5	476.1952
750	1	2.5	3	523.0247
750	1	2.5	3.5	465.1427
750	1	2.5	4	490.6455
750	1	2.5	4.5	490.3541
750	1	2.5	5	515.2627
750	1	3	0.25	489.2441
750	1	3	0.5	487.8003
750	1	3	0.75	498.747
750	1	3	1	461.5007
750	1	3	1.25	496.0541
750	1	3	1.5	508.9698
750	1	3	2	488.3809
750	1	3	2.5	475.9163

750	1	3	3	476.3872
750	1	3	3.5	506.3887
750	1	3	4	469.4615
750	1	3	4.5	541.0899
750	1	3	5	495.8495
750	1	3.5	0.25	464.8579
750	1	3.5	0.5	474.9697
750	1	3.5	0.75	481.7826
750	1	3.5	1	471.9307
750	1	3.5	1.25	502.772
750	1	3.5	1.5	478.9809
750	1	3.5	2	474.815
750	1	3.5	2.5	489.102
750	1	3.5	3	498.7221
750	1	3.5	3.5	483.6536
750	1	3.5	4	481.8952
750	1	3.5	4.5	464.5871
750	1	3.5	5	461.1407
750	1	4	0.25	484.133
750	1	4	0.5	481.4861
750	1	4	0.75	476.1289
750	1	4	1	468.6608
750	1	4	1.25	490.4338
750	1	4	1.5	481.2765
750	1	4	2	509.0894
750	1	4	2.5	492.4743
750	1	4	3	488.0415
750	1	4	3.5	479.7618
750	1	4	4	464.5746
750	1	4	4.5	488.6306
750	1	4	5	487.7183
750	1	4.5	0.25	594.0389
750	1	4.5	0.5	690.5042
750	1	4.5	0.75	626.9944
750	1	4.5	1	624.3768
750	1	4.5	1.25	629.0629
750	1	4.5	1.5	639.9972
750	1	4.5	2	605.485
750	1	4.5	2.5	638.6273
750	1	4.5	3	645.6137
750	1	4.5	3.5	562.3402
750	1	4.5	4	625.8627
750	1	4.5	4.5	611.543
750	1	4.5	5	633.2057
750	1	5	0.25	577.8381

750	1	5	0.5	541.6744
750	1	5	0.75	521.9747
750	1	5	1	516.2144
750	1	5	1.25	573.7633
750	1	5	1.5	652.7131
750	1	5	2	498.3573
750	1	5	2.5	408.187
750	1	5	3	595.6144
750	1	5	3.5	588.7137
750	1	5	4	366.7313
750	1	5	4.5	539.0606
750	1	5	5	589.7662
750	1.5	0.25	0.25	483.365
750	1.5	0.25	0.5	529.0501
750	1.5	0.25	0.75	543.372
750	1.5	0.25	1	525.2887
750	1.5	0.25	1.25	611.6931
750	1.5	0.25	1.5	498.8028
750	1.5	0.25	2	526.6816
750	1.5	0.25	2.5	505.4773
750	1.5	0.25	3	616.3384
750	1.5	0.25	3.5	602.6891
750	1.5	0.25	4	580.0349
750	1.5	0.25	4.5	558.5215
750	1.5	0.25	5	569.4371
750	1.5	0.5	0.25	526.1086
750	1.5	0.5	0.5	563.1996
750	1.5	0.5	0.75	543.2047
750	1.5	0.5	1	623.6107
750	1.5	0.5	1.25	557.2806
750	1.5	0.5	1.5	515.7244
750	1.5	0.5	2	517.6035
750	1.5	0.5	2.5	525.6637
750	1.5	0.5	3	522.1267
750	1.5	0.5	3.5	544.0544
750	1.5	0.5	4	539.6653
750	1.5	0.5	4.5	511.7912
750	1.5	0.5	5	524.211
750	1.5	0.75	0.25	568.1143
750	1.5	0.75	0.5	548.7071
750	1.5	0.75	0.75	524.8078
750	1.5	0.75	1	550.0429
750	1.5	0.75	1.25	605.7943
750	1.5	0.75	1.5	618.1595
750	1.5	0.75	2	548.4523

750	1.5	0.75	2.5	575.2776
750	1.5	0.75	3	529.7336
750	1.5	0.75	3.5	613.1707
750	1.5	0.75	4	540.2234
750	1.5	0.75	4.5	533.5755
750	1.5	0.75	5	547.9453
750	1.5	1	0.25	540.7164
750	1.5	1	0.5	518.6084
750	1.5	1	0.75	549.0722
750	1.5	1	1	538.3928
750	1.5	1	1.25	526.6846
750	1.5	1	1.5	566.5947
750	1.5	1	2	534.5965
750	1.5	1	2.5	484.8175
750	1.5	1	3	519.5127
750	1.5	1	3.5	508.0517
750	1.5	1	4	497.9703
750	1.5	1	4.5	517.5447
750	1.5	1	5	588.6239
750	1.5	1.25	0.25	535.8803
750	1.5	1.25	0.5	535.9515
750	1.5	1.25	0.75	577.3626
750	1.5	1.25	1	551.9181
750	1.5	1.25	1.25	510.6581
750	1.5	1.25	1.5	510.5434
750	1.5	1.25	2	588.5866
750	1.5	1.25	2.5	614.9629
750	1.5	1.25	3	545.9383
750	1.5	1.25	3.5	537.7142
750	1.5	1.25	4	545.9083
750	1.5	1.25	4.5	521.0617
750	1.5	1.25	5	592.3251
750	1.5	1.5	0.25	583.422
750	1.5	1.5	0.5	520.6946
750	1.5	1.5	0.75	565.6875
750	1.5	1.5	1	518.3457
750	1.5	1.5	1.25	576.5627
750	1.5	1.5	1.5	562.8496
750	1.5	1.5	2	532.8936
750	1.5	1.5	2.5	527.0351
750	1.5	1.5	3	550.0908
750	1.5	1.5	3.5	570.9423
750	1.5	1.5	4	569.7468
750	1.5	1.5	4.5	522.3411
750	1.5	1.5	5	569.2695

750	1.5	2	0.25	582.9381
750	1.5	2	0.5	535.2004
750	1.5	2	0.75	588.6487
750	1.5	2	1	636.1642
750	1.5	2	1.25	603.4774
750	1.5	2	1.5	569.5065
750	1.5	2	2	565.123
750	1.5	2	2.5	594.1351
750	1.5	2	3	591.3061
750	1.5	2	3.5	576.0489
750	1.5	2	4	591.1468
750	1.5	2	4.5	594.4394
750	1.5	2	5	578.7504
750	1.5	2.5	0.25	603.0296
750	1.5	2.5	0.5	599.6414
750	1.5	2.5	0.75	604.1893
750	1.5	2.5	1	621.2456
750	1.5	2.5	1.25	598.2724
750	1.5	2.5	1.5	615.389
750	1.5	2.5	2	569.4864
750	1.5	2.5	2.5	609.6895
750	1.5	2.5	3	613.7992
750	1.5	2.5	3.5	614.9731
750	1.5	2.5	4	594.5627
750	1.5	2.5	4.5	552.1558
750	1.5	2.5	5	572.7468
750	1.5	3	0.25	534.7736
750	1.5	3	0.5	582.2766
750	1.5	3	0.75	560.2491
750	1.5	3	1	580.8817
750	1.5	3	1.25	557.4851
750	1.5	3	1.5	616.4782
750	1.5	3	2	607.671
750	1.5	3	2.5	560.8081
750	1.5	3	3	606.0438
750	1.5	3	3.5	609.1948
750	1.5	3	4	631.5853
750	1.5	3	4.5	611.1033
750	1.5	3	5	602.1933
750	1.5	3.5	0.25	559.3706
750	1.5	3.5	0.5	517.1626
750	1.5	3.5	0.75	545.1833
750	1.5	3.5	1	626.2916
750	1.5	3.5	1.25	554.0531
750	1.5	3.5	1.5	558.7411

750	1.5	3.5	2	578.4817
750	1.5	3.5	2.5	609.593
750	1.5	3.5	3	601.9951
750	1.5	3.5	3.5	604.582
750	1.5	3.5	4	621.7401
750	1.5	3.5	4.5	549.3804
750	1.5	3.5	5	592.8608
750	1.5	4	0.25	583.4201
750	1.5	4	0.5	549.5806
750	1.5	4	0.75	637.6608
750	1.5	4	1	609.2422
750	1.5	4	1.25	617.6422
750	1.5	4	1.5	555.6454
750	1.5	4	2	545.1473
750	1.5	4	2.5	633.6908
750	1.5	4	3	646.7301
750	1.5	4	3.5	563.3329
750	1.5	4	4	611.4127
750	1.5	4	4.5	589.6595
750	1.5	4	5	644.4574
750	1.5	4.5	0.25	663.1193
750	1.5	4.5	0.5	579.8705
750	1.5	4.5	0.75	521.6063
750	1.5	4.5	1	624.4787
750	1.5	4.5	1.25	619.6872
750	1.5	4.5	1.5	616.9723
750	1.5	4.5	2	636.0001
750	1.5	4.5	2.5	628.5834
750	1.5	4.5	3	633.9468
750	1.5	4.5	3.5	589.7163
750	1.5	4.5	4	617.1257
750	1.5	4.5	4.5	555.3435
750	1.5	4.5	5	599.9087
750	1.5	5	0.25	508.923
750	1.5	5	0.5	531.2307
750	1.5	5	0.75	543.3012
750	1.5	5	1	567.6171
750	1.5	5	1.25	521.6048
750	1.5	5	1.5	515.9983
750	1.5	5	2	544.9779
750	1.5	5	2.5	535.2951
750	1.5	5	3	537.4704
750	1.5	5	3.5	517.9208
750	1.5	5	4	548.7463
750	1.5	5	4.5	525.8634

750	1.5	5	5	536.2187
750	2	0.25	0.25	546.0482
750	2	0.25	0.5	539.5453
750	2	0.25	0.75	540.3589
750	2	0.25	1	563.2501
750	2	0.25	1.25	541.5635
750	2	0.25	1.5	553.5564
750	2	0.25	2	633.2305
750	2	0.25	2.5	574.6916
750	2	0.25	3	706.9384
750	2	0.25	3.5	574.4276
750	2	0.25	4	525.7312
750	2	0.25	4.5	594.4272
750	2	0.25	5	539.6735
750	2	0.5	0.25	559.3479
750	2	0.5	0.5	580.1466
750	2	0.5	0.75	531.9485
750	2	0.5	1	529.8464
750	2	0.5	1.25	530.6975
750	2	0.5	1.5	548.6335
750	2	0.5	2	541.8731
750	2	0.5	2.5	627.6465
750	2	0.5	3	544.2231
750	2	0.5	3.5	534.8411
750	2	0.5	4	530.9875
750	2	0.5	4.5	546.2577
750	2	0.5	5	516.4941
750	2	0.75	0.25	532.1965
750	2	0.75	0.5	566.0534
750	2	0.75	0.75	556.3638
750	2	0.75	1	505.5593
750	2	0.75	1.25	553.8347
750	2	0.75	1.5	484.1586
750	2	0.75	2	709.0839
750	2	0.75	2.5	490.0328
750	2	0.75	3	563.5409
750	2	0.75	3.5	484.299
750	2	0.75	4	743.1818
750	2	0.75	4.5	561.4856
750	2	0.75	5	644.0831
750	2	1	0.25	543.511
750	2	1	0.5	531.7232
750	2	1	0.75	550.2624
750	2	1	1	558.8732
750	2	1	1.25	531.3862

750	2	1	1.5	546.6275
750	2	1	2	501.7953
750	2	1	2.5	533.048
750	2	1	3	564.1194
750	2	1	3.5	524.0448
750	2	1	4	540.6159
750	2	1	4.5	592.2088
750	2	1	5	557.8818
750	2	1.25	0.25	557.851
750	2	1.25	0.5	513.0036
750	2	1.25	0.75	521.7106
750	2	1.25	1	547.9031
750	2	1.25	1.25	548.9438
750	2	1.25	1.5	540.3397
750	2	1.25	2	537.3963
750	2	1.25	2.5	513.9182
750	2	1.25	3	478.7196
750	2	1.25	3.5	509.7909
750	2	1.25	4	522.2872
750	2	1.25	4.5	517.72
750	2	1.25	5	589.7371
750	2	1.5	0.25	633.234
750	2	1.5	0.5	527.1127
750	2	1.5	0.75	494.594
750	2	1.5	1	619.1384
750	2	1.5	1.25	514.5409
750	2	1.5	1.5	524.6002
750	2	1.5	2	769.4691
750	2	1.5	2.5	563.4796
750	2	1.5	3	736.3346
750	2	1.5	3.5	542.4646
750	2	1.5	4	653.5759
750	2	1.5	4.5	582.8212
750	2	1.5	5	613.9806
750	2	2	0.25	562.547
750	2	2	0.5	530.3928
750	2	2	0.75	573.6454
750	2	2	1	563.9902
750	2	2	1.25	598.8376
750	2	2	1.5	542.6115
750	2	2	2	615.5326
750	2	2	2.5	547.9725
750	2	2	3	527.4649
750	2	2	3.5	549.3926
750	2	2	4	568.7798

750	2	2	4.5	587.9888
750	2	2	5	530.0962
750	2	2.5	0.25	548.6682
750	2	2.5	0.5	553.1964
750	2	2.5	0.75	549.8838
750	2	2.5	1	541.2839
750	2	2.5	1.25	545.7696
750	2	2.5	1.5	554.382
750	2	2.5	2	553.3619
750	2	2.5	2.5	540.2343
750	2	2.5	3	553.4927
750	2	2.5	3.5	560.5402
750	2	2.5	4	543.8561
750	2	2.5	4.5	520.6216
750	2	2.5	5	522.3639
750	2	3	0.25	535.4658
750	2	3	0.5	542.4053
750	2	3	0.75	533.5517
750	2	3	1	557.6968
750	2	3	1.25	532.0683
750	2	3	1.5	570.1985
750	2	3	2	520.7782
750	2	3	2.5	568.3432
750	2	3	3	546.9655
750	2	3	3.5	541.6249
750	2	3	4	622.7629
750	2	3	4.5	564.9691
750	2	3	5	592.5539
750	2	3.5	0.25	571.7433
750	2	3.5	0.5	598.5391
750	2	3.5	0.75	635.8969
750	2	3.5	1	595.2896
750	2	3.5	1.25	560.3205
750	2	3.5	1.5	548.7355
750	2	3.5	2	565.4747
750	2	3.5	2.5	574.8708
750	2	3.5	3	604.0561
750	2	3.5	3.5	566.8441
750	2	3.5	4	595.8815
750	2	3.5	4.5	562.1094
750	2	3.5	5	574.7471
750	2	4	0.25	527.1768
750	2	4	0.5	637.7517
750	2	4	0.75	624.6063
750	2	4	1	600.0802

750	2	4	1.25	587.2863
750	2	4	1.5	609.3862
750	2	4	2	565.7043
750	2	4	2.5	626.3913
750	2	4	3	573.7402
750	2	4	3.5	586.6474
750	2	4	4	571.0846
750	2	4	4.5	567.5196
750	2	4	5	631.7557
750	2	4.5	0.25	574.9007
750	2	4.5	0.5	500.9056
750	2	4.5	0.75	626.9422
750	2	4.5	1	532.2793
750	2	4.5	1.25	566.9525
750	2	4.5	1.5	571.0136
750	2	4.5	2	607.0259
750	2	4.5	2.5	591.4463
750	2	4.5	3	538.1333
750	2	4.5	3.5	512.1076
750	2	4.5	4	611.449
750	2	4.5	4.5	621.3132
750	2	4.5	5	543.7257
750	2	5	0.25	612.9576
750	2	5	0.5	589.1064
750	2	5	0.75	607.4149
750	2	5	1	552.2215
750	2	5	1.25	557.8915
750	2	5	1.5	600.7959
750	2	5	2	540.4563
750	2	5	2.5	577.5091
750	2	5	3	575.0344
750	2	5	3.5	595.5305
750	2	5	4	524.3395
750	2	5	4.5	609.2276
750	2	5	5	592.7815
500	1	0.25	0.25	542.2836
500	1	0.25	0.5	555.9341
500	1	0.25	0.75	559.9594
500	1	0.25	1	609.2596
500	1	0.25	1.25	577.5868
500	1	0.25	1.5	536.0016
500	1	0.25	2	546.8108
500	1	0.25	2.5	538.4022
500	1	0.25	3	543.4436
500	1	0.25	3.5	532.5314

500	1	0.25	4	591.7283
500	1	0.25	4.5	521.998
500	1	0.25	5	534.4854
500	1	0.5	0.25	544.3541
500	1	0.5	0.5	559.4023
500	1	0.5	0.75	555.3559
500	1	0.5	1	517.6552
500	1	0.5	1.25	526.5475
500	1	0.5	1.5	539.312
500	1	0.5	2	534.2221
500	1	0.5	2.5	536.3018
500	1	0.5	3	554.9275
500	1	0.5	3.5	745.0972
500	1	0.5	4	553.4992
500	1	0.5	4.5	554.7258
500	1	0.5	5	542.6536
500	1	0.75	0.25	570.0733
500	1	0.75	0.5	556.8662
500	1	0.75	0.75	534.7746
500	1	0.75	1	509.0559
500	1	0.75	1.25	517.651
500	1	0.75	1.5	515.5841
500	1	0.75	2	643.6898
500	1	0.75	2.5	526.6668
500	1	0.75	3	527.657
500	1	0.75	3.5	585.8264
500	1	0.75	4	525.1348
500	1	0.75	4.5	519.5504
500	1	0.75	5	592.2567
500	1	1	0.25	530.6675
500	1	1	0.5	565.6275
500	1	1	0.75	557.4187
500	1	1	1	565.3775
500	1	1	1.25	551.1438
500	1	1	1.5	628.2938
500	1	1	2	578.8098
500	1	1	2.5	535.3999
500	1	1	3	565.2971
500	1	1	3.5	554.6608
500	1	1	4	1217.415
500	1	1	4.5	514.5991
500	1	1	5	539.5779
500	1	1.25	0.25	589.9593
500	1	1.25	0.5	550.236
500	1	1.25	0.75	553.6577

500	1	1.25	1	513.3073
500	1	1.25	1.25	522.1472
500	1	1.25	1.5	519.5826
500	1	1.25	2	515.1481
500	1	1.25	2.5	530.7304
500	1	1.25	3	518.0044
500	1	1.25	3.5	553.2981
500	1	1.25	4	575.1763
500	1	1.25	4.5	577.4094
500	1	1.25	5	606.2264
500	1	1.5	0.25	557.5046
500	1	1.5	0.5	587.6218
500	1	1.5	0.75	516.0436
500	1	1.5	1	582.6595
500	1	1.5	1.25	642.6523
500	1	1.5	1.5	557.6632
500	1	1.5	2	581.9038
500	1	1.5	2.5	556.6784
500	1	1.5	3	580.7012
500	1	1.5	3.5	545.2586
500	1	1.5	4	553.5856
500	1	1.5	4.5	612.8235
500	1	1.5	5	544.6588
500	1	2	0.25	746.7189
500	1	2	0.5	582.7175
500	1	2	0.75	566.9805
500	1	2	1	950.7452
500	1	2	1.25	547.8947
500	1	2	1.5	648.6248
500	1	2	2	552.3583
500	1	2	2.5	530.0829
500	1	2	3	538.8131
500	1	2	3.5	531.233
500	1	2	4	613.1287
500	1	2	4.5	592.6059
500	1	2	5	559.5269
500	1	2.5	0.25	559.427
500	1	2.5	0.5	519.7819
500	1	2.5	0.75	553.5103
500	1	2.5	1	555.6555
500	1	2.5	1.25	575.4568
500	1	2.5	1.5	714.6173
500	1	2.5	2	549.2903
500	1	2.5	2.5	665.617
500	1	2.5	3	541.5051

500	1	2.5	3.5	640.7107
500	1	2.5	4	637.9096
500	1	2.5	4.5	658.7522
500	1	2.5	5	774.2788
500	1	3	0.25	791.5114
500	1	3	0.5	551.9873
500	1	3	0.75	635.0658
500	1	3	1	652.6074
500	1	3	1.25	640.1209
500	1	3	1.5	717.2917
500	1	3	2	680.3366
500	1	3	2.5	637.2742
500	1	3	3	684.7734
500	1	3	3.5	597.3807
500	1	3	4	643.5853
500	1	3	4.5	612.3058
500	1	3	5	679.9901
500	1	3.5	0.25	640.6212
500	1	3.5	0.5	557.3845
500	1	3.5	0.75	557.8295
500	1	3.5	1	593.9666
500	1	3.5	1.25	689.7
500	1	3.5	1.5	571.1077
500	1	3.5	2	553.3039
500	1	3.5	2.5	570.0894
500	1	3.5	3	539.3522
500	1	3.5	3.5	538.913
500	1	3.5	4	659.644
500	1	3.5	4.5	704.7142
500	1	3.5	5	522.2876
500	1	4	0.25	554.1655
500	1	4	0.5	543.8598
500	1	4	0.75	533.4705
500	1	4	1	562.0805
500	1	4	1.25	528.4076
500	1	4	1.5	546.8758
500	1	4	2	630.5724
500	1	4	2.5	563.2459
500	1	4	3	562.2843
500	1	4	3.5	544.7321
500	1	4	4	532.1459
500	1	4	4.5	684.0679
500	1	4	5	663.1885
500	1	4.5	0.25	627.6552
500	1	4.5	0.5	531.3217

500	1	4.5	0.75	544.1177
500	1	4.5	1	590.7734
500	1	4.5	1.25	556.9101
500	1	4.5	1.5	628.0053
500	1	4.5	2	629.2692
500	1	4.5	2.5	549.1413
500	1	4.5	3	550.5606
500	1	4.5	3.5	675.3804
500	1	4.5	4	526.5213
500	1	4.5	4.5	591.1009
500	1	4.5	5	581.2046
500	1	5	0.25	818.5529
500	1	5	0.5	554.7832
500	1	5	0.75	561.4901
500	1	5	1	552.9328
500	1	5	1.25	521.1089
500	1	5	1.5	532.7994
500	1	5	2	580.3887
500	1	5	2.5	532.5784
500	1	5	3	536.3399
500	1	5	3.5	577.1399
500	1	5	4	585.1447
500	1	5	4.5	515.2938
500	1	5	5	528.5336
500	1.5	0.25	0.25	385.6958
500	1.5	0.25	0.5	387.801
500	1.5	0.25	0.75	395.1138
500	1.5	0.25	1	374.0483
500	1.5	0.25	1.25	373.8214
500	1.5	0.25	1.5	373.5205
500	1.5	0.25	2	399.1778
500	1.5	0.25	2.5	398.6951
500	1.5	0.25	3	385.3583
500	1.5	0.25	3.5	389.1037
500	1.5	0.25	4	397.8052
500	1.5	0.25	4.5	377.1984
500	1.5	0.25	5	423.5751
500	1.5	0.5	0.25	392.2544
500	1.5	0.5	0.5	388.594
500	1.5	0.5	0.75	386.0444
500	1.5	0.5	1	386.061
500	1.5	0.5	1.25	371.3939
500	1.5	0.5	1.5	422.0545
500	1.5	0.5	2	389.3345
500	1.5	0.5	2.5	425.4673

500	1.5	0.5	3	387.1636
500	1.5	0.5	3.5	396.922
500	1.5	0.5	4	396.3345
500	1.5	0.5	4.5	383.5408
500	1.5	0.5	5	384.2219
500	1.5	0.75	0.25	394.7717
500	1.5	0.75	0.5	377.273
500	1.5	0.75	0.75	372.8584
500	1.5	0.75	1	396.2494
500	1.5	0.75	1.25	373.3444
500	1.5	0.75	1.5	404.2383
500	1.5	0.75	2	385.677
500	1.5	0.75	2.5	398.0813
500	1.5	0.75	3	403.3366
500	1.5	0.75	3.5	397.3215
500	1.5	0.75	4	366.3319
500	1.5	0.75	4.5	385.6796
500	1.5	0.75	5	392.4689
500	1.5	1	0.25	395.6658
500	1.5	1	0.5	384.9037
500	1.5	1	0.75	377.5262
500	1.5	1	1	393.2158
500	1.5	1	1.25	409.0327
500	1.5	1	1.5	394.1708
500	1.5	1	2	388.1523
500	1.5	1	2.5	353.0226
500	1.5	1	3	384.5566
500	1.5	1	3.5	387.355
500	1.5	1	4	366.2039
500	1.5	1	4.5	395.3637
500	1.5	1	5	384.4137
500	1.5	1.25	0.25	395.0845
500	1.5	1.25	0.5	412.757
500	1.5	1.25	0.75	485.599
500	1.5	1.25	1	421.2047
500	1.5	1.25	1.25	419.3432
500	1.5	1.25	1.5	387.3064
500	1.5	1.25	2	419.2683
500	1.5	1.25	2.5	404.2683
500	1.5	1.25	3	447.3894
500	1.5	1.25	3.5	431.0488
500	1.5	1.25	4	424.7886
500	1.5	1.25	4.5	402.8878
500	1.5	1.25	5	436.1567
500	1.5	1.5	0.25	392.8447

500	1.5	1.5	0.5	421.6944
500	1.5	1.5	0.75	415.004
500	1.5	1.5	1	423.6927
500	1.5	1.5	1.25	416.0409
500	1.5	1.5	1.5	423.1918
500	1.5	1.5	2	424.4811
500	1.5	1.5	2.5	426.8788
500	1.5	1.5	3	426.9898
500	1.5	1.5	3.5	428.2179
500	1.5	1.5	4	404.9976
500	1.5	1.5	4.5	422.9791
500	1.5	1.5	5	427.7774
500	1.5	2	0.25	400.6189
500	1.5	2	0.5	412.592
500	1.5	2	0.75	431.9512
500	1.5	2	1	459.3479
500	1.5	2	1.25	424.445
500	1.5	2	1.5	391.7756
500	1.5	2	2	426.5549
500	1.5	2	2.5	403.4711
500	1.5	2	3	432.1675
500	1.5	2	3.5	408.6875
500	1.5	2	4	426.3699
500	1.5	2	4.5	386.9937
500	1.5	2	5	386.2057
500	1.5	2.5	0.25	398.4407
500	1.5	2.5	0.5	408.0066
500	1.5	2.5	0.75	377.9083
500	1.5	2.5	1	413.2072
500	1.5	2.5	1.25	423.2732
500	1.5	2.5	1.5	426.6304
500	1.5	2.5	2	447.8593
500	1.5	2.5	2.5	448.73
500	1.5	2.5	3	425.6783
500	1.5	2.5	3.5	402.7434
500	1.5	2.5	4	381.8062
500	1.5	2.5	4.5	376.4104
500	1.5	2.5	5	397.3363
500	1.5	3	0.25	425.1081
500	1.5	3	0.5	410.7177
500	1.5	3	0.75	382.7531
500	1.5	3	1	382.3562
500	1.5	3	1.25	422.4549
500	1.5	3	1.5	432.3596
500	1.5	3	2	428.619

500	1.5	3	2.5	413.1066
500	1.5	3	3	411.7061
500	1.5	3	3.5	393.3538
500	1.5	3	4	403.1612
500	1.5	3	4.5	417.6375
500	1.5	3	5	431.4028
500	1.5	3.5	0.25	405.5257
500	1.5	3.5	0.5	408.7876
500	1.5	3.5	0.75	426.8038
500	1.5	3.5	1	385.9035
500	1.5	3.5	1.25	406.2669
500	1.5	3.5	1.5	413.8676
500	1.5	3.5	2	431.4762
500	1.5	3.5	2.5	420.235
500	1.5	3.5	3	384.1652
500	1.5	3.5	3.5	427.9775
500	1.5	3.5	4	395.3529
500	1.5	3.5	4.5	407.3468
500	1.5	3.5	5	397.0138
500	1.5	4	0.25	425.312
500	1.5	4	0.5	470.4921
500	1.5	4	0.75	381.0455
500	1.5	4	1	432.0593
500	1.5	4	1.25	442.6458
500	1.5	4	1.5	452.9781
500	1.5	4	2	445.9232
500	1.5	4	2.5	435.4605
500	1.5	4	3	431.9231
500	1.5	4	3.5	420.1693
500	1.5	4	4	446.0181
500	1.5	4	4.5	436.3297
500	1.5	4	5	436.0482
500	1.5	4.5	0.25	451.8767
500	1.5	4.5	0.5	454.0854
500	1.5	4.5	0.75	435.4497
500	1.5	4.5	1	423.6972
500	1.5	4.5	1.25	402.9616
500	1.5	4.5	1.5	400.0649
500	1.5	4.5	2	502.4476
500	1.5	4.5	2.5	512.5951
500	1.5	4.5	3	510.216
500	1.5	4.5	3.5	513.2152
500	1.5	4.5	4	559.3911
500	1.5	4.5	4.5	518.3607
500	1.5	4.5	5	618.4066

500	1.5	5	0.25	516.2623
500	1.5	5	0.5	478.3742
500	1.5	5	0.75	474.2232
500	1.5	5	1	475.6539
500	1.5	5	1.25	476.1158
500	1.5	5	1.5	465.3689
500	1.5	5	2	505.6916
500	1.5	5	2.5	538.5886
500	1.5	5	3	512.1461
500	1.5	5	3.5	511.1021
500	1.5	5	4	515.8442
500	1.5	5	4.5	509.9156
500	1.5	5	5	499.4757
500	2	0.25	0.25	0
500	2	0.25	0.5	514.6476
500	2	0.25	0.75	497.1067
500	2	0.25	1	509.2599
500	2	0.25	1.25	482.6833
500	2	0.25	1.5	456.1509
500	2	0.25	2	440.8997
500	2	0.25	2.5	435.1551
500	2	0.25	3	427.5899
500	2	0.25	3.5	428.7398
500	2	0.25	4	442.1773
500	2	0.25	4.5	435.9571
500	2	0.25	5	430.54
500	2	0.5	0.25	439.6876
500	2	0.5	0.5	449.2961
500	2	0.5	0.75	493.7919
500	2	0.5	1	536.1687
500	2	0.5	1.25	481.3216
500	2	0.5	1.5	520.8148
500	2	0.5	2	489.7202
500	2	0.5	2.5	519.2719
500	2	0.5	3	501.9859
500	2	0.5	3.5	528.6953
500	2	0.5	4	564.9191
500	2	0.5	4.5	554.8113
500	2	0.5	5	527.865
500	2	0.75	0.25	535.4511
500	2	0.75	0.5	508.7973
500	2	0.75	0.75	527.7731
500	2	0.75	1	548.6728
500	2	0.75	1.25	527.0932
500	2	0.75	1.5	543.8524

500	2	0.75	2	538.5865
500	2	0.75	2.5	538.8882
500	2	0.75	3	463.234
500	2	0.75	3.5	475.8864
500	2	0.75	4	550.3186
500	2	0.75	4.5	460.0096
500	2	0.75	5	460.0096
500	2	1	0.25	467.3612
500	2	1	0.5	450.9906
500	2	1	0.75	466.263
500	2	1	1	482.451
500	2	1	1.25	464.189
500	2	1	1.5	549.1792
500	2	1	2	453.3094
500	2	1	2.5	592.5193
500	2	1	3	459.7314
500	2	1	3.5	561.0905
500	2	1	4	482.7224
500	2	1	4.5	463.9024
500	2	1	5	446.4341
500	2	1.25	0.25	454.2804
500	2	1.25	0.5	482.8776
500	2	1.25	0.75	431.4847
500	2	1.25	1	439.0125
500	2	1.25	1.25	435.2557
500	2	1.25	1.5	454.6729
500	2	1.25	2	448.12
500	2	1.25	2.5	463.6432
500	2	1.25	3	447.8781
500	2	1.25	3.5	458.6041
500	2	1.25	4	450.5036
500	2	1.25	4.5	449.0795
500	2	1.25	5	432.1942
500	2	1.5	0.25	449.4393
500	2	1.5	0.5	448.0926
500	2	1.5	0.75	446.7771
500	2	1.5	1	447.2407
500	2	1.5	1.25	446.4215
500	2	1.5	1.5	452.1323
500	2	1.5	2	443.8247
500	2	1.5	2.5	456.7918
500	2	1.5	3	451.0003
500	2	1.5	3.5	461.839
500	2	1.5	4	451.4913
500	2	1.5	4.5	469.8361

500	2	1.5	5	454.0286
500	2	2	0.25	454.5082
500	2	2	0.5	482.64
500	2	2	0.75	445.6019
500	2	2	1	434.9303
500	2	2	1.25	453.7383
500	2	2	1.5	436.1967
500	2	2	2	411.9645
500	2	2	2.5	463.0703
500	2	2	3	452.3704
500	2	2	3.5	447.0068
500	2	2	4	461.4845
500	2	2	4.5	435.2778
500	2	2	5	456.9034
500	2	2.5	0.25	451.8812
500	2	2.5	0.5	463.6989
500	2	2.5	0.75	459.5266
500	2	2.5	1	450.9875
500	2	2.5	1.25	429.3611
500	2	2.5	1.5	464.7537
500	2	2.5	2	464.7855
500	2	2.5	2.5	437.5633
500	2	2.5	3	452.1978
500	2	2.5	3.5	463.6146
500	2	2.5	4	448.8419
500	2	2.5	4.5	452.9152
500	2	2.5	5	464.8983
500	2	3	0.25	457.7432
500	2	3	0.5	447.2335
500	2	3	0.75	459.364
500	2	3	1	460.2199
500	2	3	1.25	447.4788
500	2	3	1.5	453.5462
500	2	3	2	461.1602
500	2	3	2.5	450.6948
500	2	3	3	435.6751
500	2	3	3.5	443.5324
500	2	3	4	462.179
500	2	3	4.5	452.9675
500	2	3	5	456.3389
500	2	3.5	0.25	421.3942
500	2	3.5	0.5	488.8552
500	2	3.5	0.75	467.6835
500	2	3.5	1	470.7846
500	2	3.5	1.25	490.1645

500	2	3.5	1.5	481.6365
500	2	3.5	2	460.9098
500	2	3.5	2.5	472.4731
500	2	3.5	3	472.0488
500	2	3.5	3.5	436.4273
500	2	3.5	4	488.9613
500	2	3.5	4.5	438.3418
500	2	3.5	5	460.005
500	2	4	0.25	438.147
500	2	4	0.5	455.0995
500	2	4	0.75	461.8062
500	2	4	1	468.1076
500	2	4	1.25	468.0106
500	2	4	1.5	462.0051
500	2	4	2	462.424
500	2	4	2.5	454.558
500	2	4	3	453.2682
500	2	4	3.5	454.0766
500	2	4	4	455.5112
500	2	4	4.5	449.3594
500	2	4	5	435.2357
500	2	4.5	0.25	450.128
500	2	4.5	0.5	461.6125
500	2	4.5	0.75	458.7926
500	2	4.5	1	462.318
500	2	4.5	1.25	447.4888
500	2	4.5	1.5	465.7308
500	2	4.5	2	627.7238
500	2	4.5	2.5	528.0277
500	2	4.5	3	465.1229
500	2	4.5	3.5	449.7975
500	2	4.5	4	487.9518
500	2	4.5	4.5	440.9199
500	2	4.5	5	446.0481
500	2	5	0.25	436.2444
500	2	5	0.5	448.2829
500	2	5	0.75	456.6614
500	2	5	1	445.9925
500	2	5	1.25	440.0121
500	2	5	1.5	463.6314
500	2	5	2	462.938
500	2	5	2.5	474.4868
500	2	5	3	460.0917
500	2	5	3.5	416.6311
500	2	5	4	460.0027

500	2	5	4.5	516.952
500	2	5	5	452.0056



EK B: Kitosan/TiO₂ Partikülleri Veri Seti

Karıştırma Hızı (rpm)	Kitosan:TPP Oranı (v/v)	Kitosan Konsantrasyonu (mg/ml)	TPP Konsantrasyonu (mg/ml)	Partikül Çapı (nm)
250	1.5	0.25	0.25	465.8776
250	1.5	0.25	0.5	511.9864
250	1.5	0.25	1	514.005
250	1.5	0.25	1.25	455.9382
250	1.5	0.25	2	482.2905
250	1.5	0.25	2.5	541.4143
250	1.5	0.25	3	490.1887
250	1.5	0.25	3.5	531.4709
250	1.5	0.25	4	449.4858
250	1.5	0.25	5	454.6764
250	1.5	0.25	0.75	517.142
250	1.5	0.5	0.25	512.6078
250	1.5	0.5	0.5	427.3397
250	1.5	0.5	0.75	457.4509
250	1.5	0.5	1	482.9453
250	1.5	0.5	1.5	454.0678
250	1.5	0.5	2	493.0745
250	1.5	0.5	3.5	490.8668
250	1.5	0.5	4	508.1655
250	1.5	0.5	4.5	594.1737
250	1.5	0.75	0.25	492.485
250	1.5	0.75	0.5	641.0112
250	1.5	0.75	0.75	502.6796
250	1.5	0.75	1	495.5587
250	1.5	0.75	2	534.9981
250	1.5	0.75	2.5	470.2394
250	1.5	0.75	3	484.786
250	1.5	0.75	3.5	619.6193
250	1.5	0.75	4	442.1088
250	1.5	0.75	4.5	484.8413
250	1.5	0.75	5	487.395
250	1.5	1	0.25	500.3393
250	1.5	1	0.5	608.4317
250	1.5	1	0.75	468.3143
250	1.5	1	1.25	533.1934
250	1.5	1	1.5	487.5921
250	1.5	1	2.5	492.1481
250	1.5	1	3.5	478.5891
250	1.5	1	4	472.1529
250	1.5	1	5	510.1773

250	1	1.5	0.25	528.3867
250	2	1	1	526.5358
250	2	2.5	0.5	506.4315
500	2	0.25	0.25	647.7425
500	1.5	0.25	0.25	588.1474
500	1.5	0.25	0.5	594.8303
500	1.5	0.25	0.75	599.117
500	1.5	0.25	1	596.9388
500	1.5	0.25	1.25	607.9808
500	1.5	0.25	1.5	601.5576
500	1.5	0.25	2	579.4551
500	1.5	0.25	2.5	612.6943
500	1.5	0.25	3	588.7582
500	1.5	0.25	3.5	587.9739
500	1.5	0.25	4	579.253
500	1.5	0.25	4.5	582.1327
500	1.5	0.5	0.25	651.5528
500	1.5	0.5	0.5	607.5628
500	1.5	0.5	0.75	640.9233
500	1.5	0.5	1	623.1681
500	1.5	0.5	1.25	610.1126
500	1.5	0.5	2	607.1735
500	1.5	0.5	3	600.7028
500	1.5	0.5	3.5	603.4766
500	1.5	0.5	4	594.867
500	1.5	0.5	4.5	605.6449
500	1.5	0.5	5	572.2162
500	1.5	0.75	0.25	697.9443
500	1.5	0.75	0.5	591.3738
500	1.5	0.75	0.75	584.4912
500	1.5	0.75	1	583.0796
500	1.5	0.75	1.25	577.3817
500	1.5	0.75	2	583.7645
500	1.5	0.75	2.5	575.1604
500	1.5	0.75	3.5	553.2687
500	1.5	0.75	4	608.9508
500	1.5	0.75	4.5	581.471
500	1.5	0.75	5	552.7175
500	1.5	1	0.25	583.7738
500	1.5	1	0.5	715.1129
500	1.5	1	0.75	616.6498
500	1.5	1	1	612.7607
500	1.5	1	1.5	624.0728
500	1.5	1	2	784.917
500	1.5	1	2.5	615.7925

500	1.5	1	3	633.4636
500	1.5	1	3.5	604.5038
500	1.5	1	4	562.5384
500	1.5	1	4.5	641.1632
500	1.5	1	5	608.2476
500	1.5	1.25	0.25	527.7788
500	1.5	1.25	1.5	584.2413
500	1.5	1.5	0.25	590.2953
500	1.5	2	1.5	596.7241
500	1.5	2	4.5	564.1721
500	1.5	2	5	613.2318
500	1.5	2.5	0.25	698.7009
500	1.5	2.5	0.75	599.2316
500	1.5	2.5	4	585.5054
500	1.5	2.5	4.5	582.463
500	1.5	2.5	5	565.4632
500	1.5	3	0.75	606.5913
500	1.5	3	1	546.5014
500	1.5	3	3.5	571.6494
500	1.5	3.5	1	604.5086
500	1.5	3.5	3	611.0133
500	1.5	3.5	4	630.6159
500	1.5	3.5	5	751.7468
500	1.5	4	0.75	569.2601
500	1.5	4.5	1.5	600.2451
750	1	0.25	0.25	673.3683
750	1	0.25	0.5	691.6549
750	1	0.25	0.75	637.7152
750	1	0.25	1	660.9224
750	1	0.25	1.25	672.9142
750	1	0.25	1.5	646.6116
750	1	0.25	2	691.3456
750	1	0.25	2.5	672.8859
750	1	0.25	3	655.9974
750	1	0.25	3.5	675.6498
750	1	0.25	4	674.7711
750	1	0.25	4.5	653.2562
750	1	0.25	5	663.3117
750	1	0.5	0.25	633.5456
750	1	0.5	0.5	742.6152
750	1	0.5	0.75	647.1168
750	1	0.5	1	656.4604
750	1	0.5	1.25	654.5659
750	1	0.5	1.5	623.2229
750	1	0.5	2	689.0514

750	1	0.5	2.5	717.4743
750	1	0.5	3	660.2039
750	1	0.5	3.5	639.959
750	1	0.5	4	644.8603
750	1	0.5	4.5	649.2255
750	1	0.5	5	650.1691
750	1	0.75	0.25	632.8059
750	1	0.75	0.5	634.512
750	1	0.75	0.75	673.2337
750	1	0.75	1	639.7098
750	1	0.75	1.25	622.6948
750	1	0.75	1.5	627.7486
750	1	0.75	2	632.1257
750	1	0.75	2.5	635.1261
750	1	0.75	3	686.3247
750	1	0.75	3.5	756.3518
750	1	0.75	4	648.6605
750	1	0.75	4.5	798.4032
750	1	0.75	5	627.1367
750	1	1	0.25	638.3086
750	1	1	0.5	670.3881
750	1	1	0.75	734.6227
750	1	1	1	641.9584
750	1	1	1.25	628.1025
750	1	1	1.5	708.6779
750	1	1	2	1018.878
750	1	1	2.5	628.5768
750	1	1	3	681.8713
750	1	1	3.5	669.3524
750	1	1	4	630.1708
750	1	1	4.5	637.8134
750	1	1	5	650.5883
750	1	1.25	0.25	1137.263
750	1	1.25	0.5	1095.963
750	1	1.25	0.75	916.4135
750	1	1.25	1	849.5306
750	1	1.25	1.25	713.5792
750	1	1.25	1.5	669.7996
750	1	1.25	2	602.0655
750	1	1.25	2.5	670.9604
750	1	1.25	3	701.4699
750	1	1.25	3.5	681.1113
750	1	1.25	4	621.0949
750	1	1.25	4.5	643.1199
750	1	1.25	5	639.1918

750	1	1.5	0.25	658.4007
750	1	1.5	0.5	669.5444
750	1	1.5	0.75	623.2249
750	1	1.5	1	694.1076
750	1	1.5	1.25	679.2576
750	1	1.5	1.5	701.8077
750	1	1.5	2	631.1938
750	1	1.5	2.5	698.2861
750	1	1.5	3	657.5077
750	1	1.5	3.5	687.5417
750	1	1.5	4	655.2583
750	1	1.5	4.5	657.3452
750	1	1.5	5	670.1132
750	1	2	0.25	656.4912
750	1	2	0.5	655.5702
750	1	2	0.75	605.9435
750	1	2	1	612.2258
750	1	2	1.25	770.7549
750	1	2	1.5	645.642
750	1	2	2	648.093
750	1	2	2.5	675.1885
750	1	2	3	668.1128
750	1	2	3.5	673.5869
750	1	2	4	628.3611
750	1	2	4.5	622.7945
750	1	2	5	645.6064
750	1	5	4	628.4261

EK C: Kitosan-Kitosan/TiO₂ Partikülleri Veri Seti

TiO ₂ Varlığı	Karıştırma Hızı (rpm)	Kitosan:TP P Oranı (v/v)	Kitosan Konsantrasyonu (mg/ml)	TPP Konsantrasyonu (mg/ml)	Partikül Çapı (nm)
1	250	1.5	0.25	0.25	465.8776
1	250	1.5	0.25	0.5	511.9864
1	250	1.5	0.25	1	514.005
1	250	1.5	0.25	1.25	455.9382
1	250	1.5	0.25	2	482.2905
1	250	1.5	0.25	2.5	541.4143
1	250	1.5	0.25	3	490.1887
1	250	1.5	0.25	3.5	531.4709
1	250	1.5	0.25	4	449.4858
1	250	1.5	0.25	5	454.6764
1	250	1.5	0.25	0.75	517.142

1	250	1.5	0.5	0.25	512.6078
1	250	1.5	0.5	0.5	427.3397
1	250	1.5	0.5	0.75	457.4509
1	250	1.5	0.5	1	482.9453
1	250	1.5	0.5	1.5	454.0678
1	250	1.5	0.5	2	493.0745
1	250	1.5	0.5	3.5	490.8668
1	250	1.5	0.5	4	508.1655
1	250	1.5	0.5	4.5	594.1737
1	250	1.5	0.75	0.25	492.485
1	250	1.5	0.75	0.5	641.0112
1	250	1.5	0.75	0.75	502.6796
1	250	1.5	0.75	1	495.5587
1	250	1.5	0.75	2	534.9981
1	250	1.5	0.75	2.5	470.2394
1	250	1.5	0.75	3	484.786
1	250	1.5	0.75	3.5	619.6193
1	250	1.5	0.75	4	442.1088
1	250	1.5	0.75	4.5	484.8413
1	250	1.5	0.75	5	487.395
1	250	1.5	1	0.25	500.3393
1	250	1.5	1	0.5	608.4317
1	250	1.5	1	0.75	468.3143
1	250	1.5	1	1.25	533.1934
1	250	1.5	1	1.5	487.5921
1	250	1.5	1	2.5	492.1481
1	250	1.5	1	3.5	478.5891
1	250	1.5	1	4	472.1529
1	250	1.5	1	5	510.1773
1	250	1	1.5	0.25	528.3867
1	250	2	1	1	526.5358
1	250	2	2.5	0.5	506.4315
1	500	2	0.25	0.25	647.7425
1	500	1.5	0.25	0.25	588.1474
1	500	1.5	0.25	0.5	594.8303
1	500	1.5	0.25	0.75	599.117
1	500	1.5	0.25	1	596.9388
1	500	1.5	0.25	1.25	607.9808
1	500	1.5	0.25	1.5	601.5576
1	500	1.5	0.25	2	579.4551
1	500	1.5	0.25	2.5	612.6943
1	500	1.5	0.25	3	588.7582
1	500	1.5	0.25	3.5	587.9739
1	500	1.5	0.25	4	579.253
1	500	1.5	0.25	4.5	582.1327

1	500	1.5	0.5	0.25	651.5528
1	500	1.5	0.5	0.5	607.5628
1	500	1.5	0.5	0.75	640.9233
1	500	1.5	0.5	1	623.1681
1	500	1.5	0.5	1.25	610.1126
1	500	1.5	0.5	2	607.1735
1	500	1.5	0.5	3	600.7028
1	500	1.5	0.5	3.5	603.4766
1	500	1.5	0.5	4	594.867
1	500	1.5	0.5	4.5	605.6449
1	500	1.5	0.5	5	572.2162
1	500	1.5	0.75	0.25	697.9443
1	500	1.5	0.75	0.5	591.3738
1	500	1.5	0.75	0.75	584.4912
1	500	1.5	0.75	1	583.0796
1	500	1.5	0.75	1.25	577.3817
1	500	1.5	0.75	2	583.7645
1	500	1.5	0.75	2.5	575.1604
1	500	1.5	0.75	3.5	553.2687
1	500	1.5	0.75	4	608.9508
1	500	1.5	0.75	4.5	581.471
1	500	1.5	0.75	5	552.7175
1	500	1.5	1	0.25	583.7738
1	500	1.5	1	0.5	715.1129
1	500	1.5	1	0.75	616.6498
1	500	1.5	1	1	612.7607
1	500	1.5	1	1.5	624.0728
1	500	1.5	1	2	784.917
1	500	1.5	1	2.5	615.7925
1	500	1.5	1	3	633.4636
1	500	1.5	1	3.5	604.5038
1	500	1.5	1	4	562.5384
1	500	1.5	1	4.5	641.1632
1	500	1.5	1	5	608.2476
1	500	1.5	1.25	0.25	527.7788
1	500	1.5	1.25	1.5	584.2413
1	500	1.5	1.5	0.25	590.2953
1	500	1.5	2	1.5	596.7241
1	500	1.5	2	4.5	564.1721
1	500	1.5	2	5	613.2318
1	500	1.5	2.5	0.25	698.7009
1	500	1.5	2.5	0.75	599.2316
1	500	1.5	2.5	4	585.5054
1	500	1.5	2.5	4.5	582.463
1	500	1.5	2.5	5	565.4632

1	500	1.5	3	0.75	606.5913
1	500	1.5	3	1	546.5014
1	500	1.5	3	3.5	571.6494
1	500	1.5	3.5	1	604.5086
1	500	1.5	3.5	3	611.0133
1	500	1.5	3.5	4	630.6159
1	500	1.5	3.5	5	751.7468
1	500	1.5	4	0.75	569.2601
1	500	1.5	4.5	1.5	600.2451
1	750	1	0.25	0.25	673.3683
1	750	1	0.25	0.5	691.6549
1	750	1	0.25	0.75	637.7152
1	750	1	0.25	1	660.9224
1	750	1	0.25	1.25	672.9142
1	750	1	0.25	1.5	646.6116
1	750	1	0.25	2	691.3456
1	750	1	0.25	2.5	672.8859
1	750	1	0.25	3	655.9974
1	750	1	0.25	3.5	675.6498
1	750	1	0.25	4	674.7711
1	750	1	0.25	4.5	653.2562
1	750	1	0.25	5	663.3117
1	750	1	0.5	0.25	633.5456
1	750	1	0.5	0.5	742.6152
1	750	1	0.5	0.75	647.1168
1	750	1	0.5	1	656.4604
1	750	1	0.5	1.25	654.5659
1	750	1	0.5	1.5	623.2229
1	750	1	0.5	2	689.0514
1	750	1	0.5	2.5	717.4743
1	750	1	0.5	3	660.2039
1	750	1	0.5	3.5	639.959
1	750	1	0.5	4	644.8603
1	750	1	0.5	4.5	649.2255
1	750	1	0.5	5	650.1691
1	750	1	0.75	0.25	632.8059
1	750	1	0.75	0.5	634.512
1	750	1	0.75	0.75	673.2337
1	750	1	0.75	1	639.7098
1	750	1	0.75	1.25	622.6948
1	750	1	0.75	1.5	627.7486
1	750	1	0.75	2	632.1257
1	750	1	0.75	2.5	635.1261
1	750	1	0.75	3	686.3247
1	750	1	0.75	3.5	756.3518

1	750	1	0.75	4	648.6605
1	750	1	0.75	4.5	798.4032
1	750	1	0.75	5	627.1367
1	750	1	1	0.25	638.3086
1	750	1	1	0.5	670.3881
1	750	1	1	0.75	734.6227
1	750	1	1	1	641.9584
1	750	1	1	1.25	628.1025
1	750	1	1	1.5	708.6779
1	750	1	1	2	1018.878
1	750	1	1	2.5	628.5768
1	750	1	1	3	681.8713
1	750	1	1	3.5	669.3524
1	750	1	1	4	630.1708
1	750	1	1	4.5	637.8134
1	750	1	1	5	650.5883
1	750	1	1.25	0.25	1137.263
1	750	1	1.25	0.5	1095.963
1	750	1	1.25	0.75	916.4135
1	750	1	1.25	1	849.5306
1	750	1	1.25	1.25	713.5792
1	750	1	1.25	1.5	669.7996
1	750	1	1.25	2	602.0655
1	750	1	1.25	2.5	670.9604
1	750	1	1.25	3	701.4699
1	750	1	1.25	3.5	681.1113
1	750	1	1.25	4	621.0949
1	750	1	1.25	4.5	643.1199
1	750	1	1.25	5	639.1918
1	750	1	1.5	0.25	658.4007
1	750	1	1.5	0.5	669.5444
1	750	1	1.5	0.75	623.2249
1	750	1	1.5	1	694.1076
1	750	1	1.5	1.25	679.2576
1	750	1	1.5	1.5	701.8077
1	750	1	1.5	2	631.1938
1	750	1	1.5	2.5	698.2861
1	750	1	1.5	3	657.5077
1	750	1	1.5	3.5	687.5417
1	750	1	1.5	4	655.2583
1	750	1	1.5	4.5	657.3452
1	750	1	1.5	5	670.1132
1	750	1	2	0.25	656.4912
1	750	1	2	0.5	655.5702
1	750	1	2	0.75	605.9435

1	750	1	2	1	612.2258
1	750	1	2	1.25	770.7549
1	750	1	2	1.5	645.642
1	750	1	2	2	648.093
1	750	1	2	2.5	675.1885
1	750	1	2	3	668.1128
1	750	1	2	3.5	673.5869
1	750	1	2	4	628.3611
1	750	1	2	4.5	622.7945
1	750	1	2	5	645.6064
1	750	1	5	4	628.4261
0	250	1	0.25	0.25	452.478
0	250	1	0.25	0.5	461.2884
0	250	1	0.25	0.75	489.4832
0	250	1	0.25	1	468.3188
0	250	1	0.25	1.25	494.8308
0	250	1	0.25	1.5	453.3569
0	250	1	0.25	2	457.0593
0	250	1	0.25	2.5	449.8473
0	250	1	0.25	3	453.1743
0	250	1	0.25	3.5	468.257
0	250	1	0.25	4	468.1273
0	250	1	0.25	4.5	459.5141
0	250	1	0.25	5	493.1442
0	250	1	0.5	0.25	470.4768
0	250	1	0.5	0.5	469.2549
0	250	1	0.5	0.75	456.715
0	250	1	0.5	1	486.2563
0	250	1	0.5	1.25	466.7377
0	250	1	0.5	1.5	458.9104
0	250	1	0.5	2	453.2404
0	250	1	0.5	2.5	459.2384
0	250	1	0.5	3	462.7523
0	250	1	0.5	3.5	454.6717
0	250	1	0.5	4	446.7278
0	250	1	0.5	4.5	483.6938
0	250	1	0.5	5	456.58
0	250	1	0.75	0.25	443.7814
0	250	1	0.75	0.5	461.1516
0	250	1	0.75	0.75	459.1347
0	250	1	0.75	1	466.7492
0	250	1	0.75	1.25	499.8273
0	250	1	0.75	1.5	444.8529
0	250	1	0.75	2	503.3932
0	250	1	0.75	2.5	515.8766

0	250	1	0.75	3	451.5217
0	250	1	0.75	3.5	437.8163
0	250	1	0.75	4	461.3658
0	250	1	0.75	4.5	433.9157
0	250	1	0.75	5	490.7128
0	250	1	1	0.25	519.526
0	250	1	1	0.5	464.5703
0	250	1	1	0.75	469.8071
0	250	1	1	1	621.5821
0	250	1	1	1.25	462.4369
0	250	1	1	1.5	459.0939
0	250	1	1	2	511.2889
0	250	1	1	2.5	497.1192
0	250	1	1	3	495.9865
0	250	1	1	3.5	468.0898
0	250	1	1	4	451.8
0	250	1	1	4.5	471.2396
0	250	1	1	5	470.9449
0	250	1	1.25	0.25	488.0413
0	250	1	1.25	0.5	467.8408
0	250	1	1.25	0.75	512.1375
0	250	1	1.25	1	481.095
0	250	1	1.25	1.25	479.4767
0	250	1	1.25	1.5	483.7734
0	250	1	1.25	2	496.8173
0	250	1	1.25	2.5	463.7623
0	250	1	1.25	3	455.6595
0	250	1	1.25	3.5	472.7082
0	250	1	1.25	4	465.8645
0	250	1	1.25	4.5	469.0844
0	250	1	1.25	5	455.3415
0	250	1	1.5	0.25	0
0	250	1	1.5	0.5	459.6994
0	250	1	1.5	0.75	455.6716
0	250	1	1.5	1	481.8583
0	250	1	1.5	1.25	514.5841
0	250	1	1.5	1.5	486.4597
0	250	1	1.5	2	458.7443
0	250	1	1.5	2.5	473.0162
0	250	1	1.5	3	460.3645
0	250	1	1.5	3.5	481.9458
0	250	1	1.5	4	464.8285
0	250	1	1.5	4.5	471.6226
0	250	1	1.5	5	484.5448
0	250	1	2	0.25	448.7321

0	250	1	2	0.5	463.3237
0	250	1	2	0.75	542.267
0	250	1	2	1	506.1662
0	250	1	2	1.25	520.942
0	250	1	2	1.5	558.6803
0	250	1	2	2	502.7381
0	250	1	2	2.5	507.2696
0	250	1	2	3	534.0533
0	250	1	2	3.5	564.6151
0	250	1	2	4	484.6243
0	250	1	2	4.5	467.8026
0	250	1	2	5	501.8981
0	250	1	2.5	0.25	495.8298
0	250	1	2.5	0.5	527.3778
0	250	1	2.5	0.75	483.4157
0	250	1	2.5	1	469.2163
0	250	1	2.5	1.25	500.3255
0	250	1	2.5	1.5	518.2091
0	250	1	2.5	2	483.9848
0	250	1	2.5	2.5	533.5561
0	250	1	2.5	3	510.4097
0	250	1	2.5	3.5	540.6641
0	250	1	2.5	4	530.9502
0	250	1	2.5	4.5	481.9803
0	250	1	2.5	5	479.8248
0	250	1	3	0.25	523.9824
0	250	1	3	0.5	483.7849
0	250	1	3	0.75	614.9744
0	250	1	3	1	493.447
0	250	1	3	1.25	516.3165
0	250	1	3	1.5	495.3059
0	250	1	3	2	501.7903
0	250	1	3	2.5	531.1473
0	250	1	3	3	503.3106
0	250	1	3	3.5	596.8207
0	250	1	3	4	518.6318
0	250	1	3	4.5	542.0554
0	250	1	3	5	509.2883
0	250	1	3.5	0.25	519.075
0	250	1	3.5	0.5	513.5872
0	250	1	3.5	0.75	510.0383
0	250	1	3.5	1	543.0138
0	250	1	3.5	1.25	527.7557
0	250	1	3.5	1.5	511.0132
0	250	1	3.5	2	539.5625

0	250	1	3.5	2.5	503.7152
0	250	1	3.5	3	537.3037
0	250	1	3.5	3.5	531.2138
0	250	1	3.5	4	559.0811
0	250	1	3.5	4.5	528.4585
0	250	1	3.5	5	540.4882
0	250	1	4	0.25	536.3161
0	250	1	4	0.5	562.0536
0	250	1	4	0.75	551.0793
0	250	1	4	1	534.3861
0	250	1	4	1.25	637.0602
0	250	1	4	1.5	684.3411
0	250	1	4	2	660.1377
0	250	1	4	2.5	597.8803
0	250	1	4	3	627.358
0	250	1	4	3.5	593.183
0	250	1	4	4	559.8617
0	250	1	4	4.5	538.8374
0	250	1	4	5	560.0967
0	250	1	4.5	0.25	539.0846
0	250	1	4.5	0.5	513.3203
0	250	1	4.5	0.75	532.2966
0	250	1	4.5	1	559.0973
0	250	1	4.5	1.25	524.754
0	250	1	4.5	1.5	487.6888
0	250	1	4.5	2	525.9824
0	250	1	4.5	2.5	540.7451
0	250	1	4.5	3	469.8131
0	250	1	4.5	3.5	507.8837
0	250	1	4.5	4	547.3441
0	250	1	4.5	4.5	539.7794
0	250	1	4.5	5	501.9689
0	250	1	5	0.25	535.2134
0	250	1	5	0.5	524.9825
0	250	1	5	0.75	474.3312
0	250	1	5	1	484.1809
0	250	1	5	1.25	535.7237
0	250	1	5	1.5	531.2087
0	250	1	5	2	629.4175
0	250	1	5	2.5	626.0146
0	250	1	5	3	630.7209
0	250	1	5	3.5	555.1675
0	250	1	5	4	594.7618
0	250	1	5	4.5	644.7417
0	250	1	5	5	674.6076

0	250	1.5	0.25	0.25	393.593
0	250	1.5	0.25	0.5	393.4545
0	250	1.5	0.25	0.75	400.0827
0	250	1.5	0.25	1	390.3822
0	250	1.5	0.25	1.25	382.5232
0	250	1.5	0.25	1.5	405.3301
0	250	1.5	0.25	2	391.6472
0	250	1.5	0.25	2.5	381.8213
0	250	1.5	0.25	3	395.3589
0	250	1.5	0.25	3.5	379.2407
0	250	1.5	0.25	4	396.3946
0	250	1.5	0.25	4.5	419.8226
0	250	1.5	0.25	5	396.2532
0	250	1.5	0.5	0.25	399.2463
0	250	1.5	0.5	0.5	390.5271
0	250	1.5	0.5	0.75	395.1463
0	250	1.5	0.5	1	399.741
0	250	1.5	0.5	1.25	401.4978
0	250	1.5	0.5	1.5	400.2119
0	250	1.5	0.5	2	399.2329
0	250	1.5	0.5	2.5	404.6243
0	250	1.5	0.5	3	401.0746
0	250	1.5	0.5	3.5	395.4855
0	250	1.5	0.5	4	381.5698
0	250	1.5	0.5	4.5	375.0612
0	250	1.5	0.5	5	408.1486
0	250	1.5	0.75	0.25	395.9099
0	250	1.5	0.75	0.5	386.2645
0	250	1.5	0.75	0.75	395.6645
0	250	1.5	0.75	1	378.9425
0	250	1.5	0.75	1.25	463.3936
0	250	1.5	0.75	1.5	413.7807
0	250	1.5	0.75	2	395.1402
0	250	1.5	0.75	2.5	391.3118
0	250	1.5	0.75	3	378.6065
0	250	1.5	0.75	3.5	379.2589
0	250	1.5	0.75	4	390.011
0	250	1.5	0.75	4.5	380.8931
0	250	1.5	0.75	5	322.394
0	250	1.5	1	0.25	396.1628
0	250	1.5	1	0.5	392.2311
0	250	1.5	1	0.75	374.2313
0	250	1.5	1	1	410.015
0	250	1.5	1	1.25	393.1667
0	250	1.5	1	1.5	383.8877

0	250	1.5	1	2	400.9984
0	250	1.5	1	2.5	385.0974
0	250	1.5	1	3	405.3235
0	250	1.5	1	3.5	397.983
0	250	1.5	1	4	392.0796
0	250	1.5	1	4.5	403.5469
0	250	1.5	1	5	397.75
0	250	1.5	1.25	0.25	489.2367
0	250	1.5	1.25	0.5	483.7134
0	250	1.5	1.25	0.75	445.2276
0	250	1.5	1.25	1	548.6706
0	250	1.5	1.25	1.25	443.7112
0	250	1.5	1.25	1.5	457.7805
0	250	1.5	1.25	2	458.0644
0	250	1.5	1.25	2.5	445.0451
0	250	1.5	1.25	3	490.311
0	250	1.5	1.25	3.5	463.1329
0	250	1.5	1.25	4	450.2039
0	250	1.5	1.25	4.5	452.4442
0	250	1.5	1.25	5	467.3529
0	250	1.5	1.5	0.25	450.5956
0	250	1.5	1.5	0.5	480.5032
0	250	1.5	1.5	0.75	444.817
0	250	1.5	1.5	1	466.2324
0	250	1.5	1.5	1.25	452.3404
0	250	1.5	1.5	1.5	463.6254
0	250	1.5	1.5	2	414.9216
0	250	1.5	1.5	2.5	449.9684
0	250	1.5	1.5	3	446.5714
0	250	1.5	1.5	3.5	458.6765
0	250	1.5	1.5	4	430.1789
0	250	1.5	1.5	4.5	456.5726
0	250	1.5	1.5	5	491.6157
0	250	1.5	2	0.25	461.9104
0	250	1.5	2	0.5	531.1324
0	250	1.5	2	0.75	464.3897
0	250	1.5	2	1	501.9095
0	250	1.5	2	1.25	442.4918
0	250	1.5	2	1.5	464.9698
0	250	1.5	2	2	459.8706
0	250	1.5	2	2.5	454.2026
0	250	1.5	2	3	637.8114
0	250	1.5	2	3.5	456.6834
0	250	1.5	2	4	570.5422
0	250	1.5	2	4.5	486.1616

0	250	1.5	2	5	453.8591
0	250	1.5	2.5	0.25	514.7486
0	250	1.5	2.5	0.5	486.2044
0	250	1.5	2.5	0.75	501.1576
0	250	1.5	2.5	1	508.2755
0	250	1.5	2.5	1.25	498.0864
0	250	1.5	2.5	1.5	459.6009
0	250	1.5	2.5	2	547.2942
0	250	1.5	2.5	2.5	505.5492
0	250	1.5	2.5	3	525.5889
0	250	1.5	2.5	3.5	485.1843
0	250	1.5	2.5	4	488.603
0	250	1.5	2.5	4.5	479.9724
0	250	1.5	2.5	5	500.8628
0	250	1.5	3	0.25	566.1957
0	250	1.5	3	0.5	488.499
0	250	1.5	3	0.75	498.4622
0	250	1.5	3	1	477.0345
0	250	1.5	3	1.25	586.7896
0	250	1.5	3	1.5	475.8036
0	250	1.5	3	2	444.4798
0	250	1.5	3	2.5	508.2191
0	250	1.5	3	3	586.1656
0	250	1.5	3	3.5	507.1371
0	250	1.5	3	4	477.2676
0	250	1.5	3	4.5	461.4499
0	250	1.5	3	5	495.855
0	250	1.5	3.5	0.25	590.6765
0	250	1.5	3.5	0.5	632.4991
0	250	1.5	3.5	0.75	596.7928
0	250	1.5	3.5	1	626.9663
0	250	1.5	3.5	1.25	582.9169
0	250	1.5	3.5	1.5	571.9707
0	250	1.5	3.5	2	654.8449
0	250	1.5	3.5	2.5	604.7684
0	250	1.5	3.5	3	529.9156
0	250	1.5	3.5	3.5	709.7942
0	250	1.5	3.5	4	557.6508
0	250	1.5	3.5	4.5	553.1044
0	250	1.5	3.5	5	637.7036
0	250	1.5	4	0.25	602.9868
0	250	1.5	4	0.5	594.576
0	250	1.5	4	0.75	587.6709
0	250	1.5	4	1	540.4071
0	250	1.5	4	1.25	575.7526

0	250	1.5	4	1.5	570.0397
0	250	1.5	4	2	540.0332
0	250	1.5	4	2.5	588.8296
0	250	1.5	4	3	581.4895
0	250	1.5	4	3.5	587.6658
0	250	1.5	4	4	561.5006
0	250	1.5	4	4.5	577.459
0	250	1.5	4	5	583.7847
0	250	1.5	4.5	0.25	644.5527
0	250	1.5	4.5	0.5	580.6768
0	250	1.5	4.5	0.75	636.5678
0	250	1.5	4.5	1	599.986
0	250	1.5	4.5	1.25	628.1649
0	250	1.5	4.5	1.5	569.979
0	250	1.5	4.5	2	622.3981
0	250	1.5	4.5	2.5	593.8148
0	250	1.5	4.5	3	627.3384
0	250	1.5	4.5	3.5	634.8302
0	250	1.5	4.5	4	612.4819
0	250	1.5	4.5	4.5	616.1861
0	250	1.5	4.5	5	568.3809
0	250	1.5	5	0.25	643.8008
0	250	1.5	5	0.5	664.5541
0	250	1.5	5	0.75	577.6729
0	250	1.5	5	1	632.6017
0	250	1.5	5	1.25	601.4896
0	250	1.5	5	1.5	610.306
0	250	1.5	5	2	614.6491
0	250	1.5	5	2.5	592.6787
0	250	1.5	5	3	596.9984
0	250	1.5	5	3.5	672.6801
0	250	1.5	5	4	639.2547
0	250	1.5	5	4.5	608.2848
0	250	1.5	5	5	608.7167
0	250	2	0.25	0.25	471.6576
0	250	2	0.25	0.5	577.4823
0	250	2	0.25	0.75	462.3911
0	250	2	0.25	1	484.5795
0	250	2	0.25	1.25	500.0991
0	250	2	0.25	1.5	495.3225
0	250	2	0.25	2	458.8872
0	250	2	0.25	2.5	459.721
0	250	2	0.25	3	447.6768
0	250	2	0.25	3.5	457.4033
0	250	2	0.25	4	467.2585

0	250	2	0.25	4.5	455.9575
0	250	2	0.25	5	452.0154
0	250	2	0.5	0.25	459.1389
0	250	2	0.5	0.5	456.8316
0	250	2	0.5	0.75	436.6656
0	250	2	0.5	1	475.394
0	250	2	0.5	1.25	449.2543
0	250	2	0.5	1.5	464.528
0	250	2	0.5	2	450.689
0	250	2	0.5	2.5	475.1524
0	250	2	0.5	3	461.1925
0	250	2	0.5	3.5	454.432
0	250	2	0.5	4	462.4879
0	250	2	0.5	4.5	463.036
0	250	2	0.5	5	437.0222
0	250	2	0.75	0.25	451.1774
0	250	2	0.75	0.5	461.84
0	250	2	0.75	0.75	454.3381
0	250	2	0.75	1	454.2241
0	250	2	0.75	1.25	544.4276
0	250	2	0.75	1.5	457.674
0	250	2	0.75	2	460.2075
0	250	2	0.75	2.5	450.2913
0	250	2	0.75	3	513.5574
0	250	2	0.75	3.5	459.5025
0	250	2	0.75	4	479.5152
0	250	2	0.75	4.5	472.629
0	250	2	0.75	5	455.8624
0	250	2	1	0.25	475.8406
0	250	2	1	0.5	521.9333
0	250	2	1	0.75	607.1383
0	250	2	1	1	0
0	250	2	1	1.25	496.0634
0	250	2	1	1.5	461.985
0	250	2	1	2	472.6983
0	250	2	1	2.5	469.0055
0	250	2	1	3	468.34
0	250	2	1	3.5	468.34
0	250	2	1	4	481.2001
0	250	2	1	4.5	478.7555
0	250	2	1	5	478.0855
0	250	2	1.25	0.25	479.9307
0	250	2	1.25	0.5	459.7171
0	250	2	1.25	0.75	470.5272
0	250	2	1.25	1	453.4786

0	250	2	1.25	1.25	467.2028
0	250	2	1.25	1.5	465.8844
0	250	2	1.25	2	472.7761
0	250	2	1.25	2.5	442.9362
0	250	2	1.25	3	440.4068
0	250	2	1.25	3.5	447.2019
0	250	2	1.25	4	562.1048
0	250	2	1.25	4.5	468.4317
0	250	2	1.25	5	461.1308
0	250	2	1.5	0.25	439.3711
0	250	2	1.5	0.5	458.0583
0	250	2	1.5	0.75	528.808
0	250	2	1.5	1	453.9384
0	250	2	1.5	1.25	459.8443
0	250	2	1.5	1.5	469.2689
0	250	2	1.5	2	515.7444
0	250	2	1.5	2.5	490.0276
0	250	2	1.5	3	523.6331
0	250	2	1.5	3.5	499.111
0	250	2	1.5	4	491.0085
0	250	2	1.5	4.5	481.3111
0	250	2	1.5	5	495.1672
0	250	2	2	0.25	510.0582
0	250	2	2	0.5	457.2282
0	250	2	2	0.75	481.1543
0	250	2	2	1	474.4337
0	250	2	2	1.25	469.8654
0	250	2	2	1.5	504.5416
0	250	2	2	2	513.0409
0	250	2	2	2.5	492.5775
0	250	2	2	3	513.8276
0	250	2	2	3.5	457.9028
0	250	2	2	4	505.4062
0	250	2	2	4.5	509.4325
0	250	2	2	5	497.0206
0	250	2	2.5	0.25	494.2832
0	250	2	2.5	0.5	0
0	250	2	2.5	0.75	488.8506
0	250	2	2.5	1	469.9843
0	250	2	2.5	1.25	463.5579
0	250	2	2.5	1.5	473.3847
0	250	2	2.5	2	481.9535
0	250	2	2.5	2.5	513.5981
0	250	2	2.5	3	491.3034
0	250	2	2.5	3.5	490.4572

0	250	2	2.5	4	449.4178
0	250	2	2.5	4.5	486.5441
0	250	2	2.5	5	492.2723
0	250	2	3	0.25	500.0712
0	250	2	3	0.5	496.3863
0	250	2	3	0.75	465.7288
0	250	2	3	1	528.5018
0	250	2	3	1.25	472.1671
0	250	2	3	1.5	570.1433
0	250	2	3	2	583.2864
0	250	2	3	2.5	507.8642
0	250	2	3	3	481.0904
0	250	2	3	3.5	525.2185
0	250	2	3	4	486.6059
0	250	2	3	4.5	508.5411
0	250	2	3	5	490.9477
0	250	2	3.5	0.25	552.8469
0	250	2	3.5	0.5	519.847
0	250	2	3.5	0.75	507.8792
0	250	2	3.5	1	520.8187
0	250	2	3.5	1.25	505.951
0	250	2	3.5	1.5	541.3778
0	250	2	3.5	2	526.103
0	250	2	3.5	2.5	526.2643
0	250	2	3.5	3	534.7598
0	250	2	3.5	3.5	525.6964
0	250	2	3.5	4	512.988
0	250	2	3.5	4.5	490.1248
0	250	2	3.5	5	543.655
0	250	2	4	0.25	507.2706
0	250	2	4	0.5	553.221
0	250	2	4	0.75	521.3296
0	250	2	4	1	605.9246
0	250	2	4	1.25	582.0764
0	250	2	4	1.5	535.1331
0	250	2	4	2	524.5023
0	250	2	4	2.5	575.4259
0	250	2	4	3	636.8118
0	250	2	4	3.5	518.5073
0	250	2	4	4	520.0449
0	250	2	4	4.5	527.7642
0	250	2	4	5	555.1593
0	250	2	4.5	0.25	555.1242
0	250	2	4.5	0.5	531.1372
0	250	2	4.5	0.75	504.192

0	250	2	4.5	1	544.1121
0	250	2	4.5	1.25	527.0815
0	250	2	4.5	1.5	518.8565
0	250	2	4.5	2	529.5191
0	250	2	4.5	2.5	551.102
0	250	2	4.5	3	515.1268
0	250	2	4.5	3.5	522.9433
0	250	2	4.5	4	509.5542
0	250	2	4.5	4.5	531.4545
0	250	2	4.5	5	503.6147
0	250	2	5	0.25	517.5561
0	250	2	5	0.5	502.988
0	250	2	5	0.75	536.9731
0	250	2	5	1	568.7926
0	250	2	5	1.25	548.8468
0	250	2	5	1.5	492.4629
0	250	2	5	2	537.6235
0	250	2	5	2.5	529.0581
0	250	2	5	3	514.0947
0	250	2	5	3.5	538.3977
0	250	2	5	4	556.5137
0	250	2	5	4.5	491.4577
0	250	2	5	5	544.4219
0	750	1	0.25	0.25	361.5853
0	750	1	0.25	0.5	359.7526
0	750	1	0.25	0.75	353.4781
0	750	1	0.25	1	358.0194
0	750	1	0.25	1.25	362.31
0	750	1	0.25	1.5	354.203
0	750	1	0.25	2	360.9452
0	750	1	0.25	2.5	352.5465
0	750	1	0.25	3	363.2711
0	750	1	0.25	3.5	362.8318
0	750	1	0.25	4	362.5536
0	750	1	0.25	4.5	348.7627
0	750	1	0.25	5	355.2322
0	750	1	0.5	0.25	356.3999
0	750	1	0.5	0.5	363.9065
0	750	1	0.5	0.75	358.8988
0	750	1	0.5	1	359.7023
0	750	1	0.5	1.25	351.9957
0	750	1	0.5	1.5	365.5805
0	750	1	0.5	2	362.888
0	750	1	0.5	2.5	358.2928
0	750	1	0.5	3	360.3989

0	750	1	0.5	3.5	356.3807
0	750	1	0.5	4	351.9436
0	750	1	0.5	4.5	349.6202
0	750	1	0.5	5	355.2412
0	750	1	0.75	0.25	351.6472
0	750	1	0.75	0.5	363.5789
0	750	1	0.75	0.75	364.3578
0	750	1	0.75	1	361.6053
0	750	1	0.75	1.25	362.1618
0	750	1	0.75	1.5	349.5084
0	750	1	0.75	2	359.4054
0	750	1	0.75	2.5	365.4382
0	750	1	0.75	3	351.4753
0	750	1	0.75	3.5	356.9073
0	750	1	0.75	4	364.5965
0	750	1	0.75	4.5	364.6522
0	750	1	0.75	5	344.1338
0	750	1	1	0.25	328.8773
0	750	1	1	0.5	327.9437
0	750	1	1	0.75	330.8718
0	750	1	1	1	326.7308
0	750	1	1	1.25	327.0688
0	750	1	1	1.5	324.0764
0	750	1	1	2	331.6915
0	750	1	1	2.5	329.7361
0	750	1	1	3	332.4539
0	750	1	1	3.5	333.7288
0	750	1	1	4	329.9113
0	750	1	1	4.5	357.8372
0	750	1	1	5	366.0997
0	750	1	1.25	0.25	364.3574
0	750	1	1.25	0.5	353.7863
0	750	1	1.25	0.75	359.4461
0	750	1	1.25	1	356.99
0	750	1	1.25	1.25	338.0022
0	750	1	1.25	1.5	326.0154
0	750	1	1.25	2	360.8226
0	750	1	1.25	2.5	350.7902
0	750	1	1.25	3	363.8509
0	750	1	1.25	3.5	344.146
0	750	1	1.25	4	345.5293
0	750	1	1.25	4.5	369.2422
0	750	1	1.25	5	354.7839
0	750	1	1.5	0.25	366.0666
0	750	1	1.5	0.5	350.3595

0	750	1	1.5	0.75	365.7156
0	750	1	1.5	1	355.822
0	750	1	1.5	1.25	363.5094
0	750	1	1.5	1.5	362.1381
0	750	1	1.5	2	352.8937
0	750	1	1.5	2.5	343.0451
0	750	1	1.5	3	348.9179
0	750	1	1.5	3.5	355.096
0	750	1	1.5	4	360.3131
0	750	1	1.5	4.5	352.1089
0	750	1	1.5	5	355.9469
0	750	1	2	0.25	349.569
0	750	1	2	0.5	359.1444
0	750	1	2	0.75	370.7447
0	750	1	2	1	368.1499
0	750	1	2	1.25	362.305
0	750	1	2	1.5	362.4431
0	750	1	2	2	349.2319
0	750	1	2	2.5	350.8677
0	750	1	2	3	360.209
0	750	1	2	3.5	342.685
0	750	1	2	4	358.6284
0	750	1	2	4.5	367.1936
0	750	1	2	5	347.588
0	750	1	2.5	0.25	490.9857
0	750	1	2.5	0.5	488.7504
0	750	1	2.5	0.75	475.5986
0	750	1	2.5	1	489.799
0	750	1	2.5	1.25	517.6064
0	750	1	2.5	1.5	484.0824
0	750	1	2.5	2	472.4196
0	750	1	2.5	2.5	476.1952
0	750	1	2.5	3	523.0247
0	750	1	2.5	3.5	465.1427
0	750	1	2.5	4	490.6455
0	750	1	2.5	4.5	490.3541
0	750	1	2.5	5	515.2627
0	750	1	3	0.25	489.2441
0	750	1	3	0.5	487.8003
0	750	1	3	0.75	498.747
0	750	1	3	1	461.5007
0	750	1	3	1.25	496.0541
0	750	1	3	1.5	508.9698
0	750	1	3	2	488.3809
0	750	1	3	2.5	475.9163

0	750	1	3	3	476.3872
0	750	1	3	3.5	506.3887
0	750	1	3	4	469.4615
0	750	1	3	4.5	541.0899
0	750	1	3	5	495.8495
0	750	1	3.5	0.25	464.8579
0	750	1	3.5	0.5	474.9697
0	750	1	3.5	0.75	481.7826
0	750	1	3.5	1	471.9307
0	750	1	3.5	1.25	502.772
0	750	1	3.5	1.5	478.9809
0	750	1	3.5	2	474.815
0	750	1	3.5	2.5	489.102
0	750	1	3.5	3	498.7221
0	750	1	3.5	3.5	483.6536
0	750	1	3.5	4	481.8952
0	750	1	3.5	4.5	464.5871
0	750	1	3.5	5	461.1407
0	750	1	4	0.25	484.133
0	750	1	4	0.5	481.4861
0	750	1	4	0.75	476.1289
0	750	1	4	1	468.6608
0	750	1	4	1.25	490.4338
0	750	1	4	1.5	481.2765
0	750	1	4	2	509.0894
0	750	1	4	2.5	492.4743
0	750	1	4	3	488.0415
0	750	1	4	3.5	479.7618
0	750	1	4	4	464.5746
0	750	1	4	4.5	488.6306
0	750	1	4	5	487.7183
0	750	1	4.5	0.25	594.0389
0	750	1	4.5	0.5	690.5042
0	750	1	4.5	0.75	626.9944
0	750	1	4.5	1	624.3768
0	750	1	4.5	1.25	629.0629
0	750	1	4.5	1.5	639.9972
0	750	1	4.5	2	605.485
0	750	1	4.5	2.5	638.6273
0	750	1	4.5	3	645.6137
0	750	1	4.5	3.5	562.3402
0	750	1	4.5	4	625.8627
0	750	1	4.5	4.5	611.543
0	750	1	4.5	5	633.2057
0	750	1	5	0.25	577.8381

0	750	1	5	0.5	541.6744
0	750	1	5	0.75	521.9747
0	750	1	5	1	516.2144
0	750	1	5	1.25	573.7633
0	750	1	5	1.5	652.7131
0	750	1	5	2	498.3573
0	750	1	5	2.5	408.187
0	750	1	5	3	595.6144
0	750	1	5	3.5	588.7137
0	750	1	5	4	366.7313
0	750	1	5	4.5	539.0606
0	750	1	5	5	589.7662
0	750	1.5	0.25	0.25	483.365
0	750	1.5	0.25	0.5	529.0501
0	750	1.5	0.25	0.75	543.372
0	750	1.5	0.25	1	525.2887
0	750	1.5	0.25	1.25	611.6931
0	750	1.5	0.25	1.5	498.8028
0	750	1.5	0.25	2	526.6816
0	750	1.5	0.25	2.5	505.4773
0	750	1.5	0.25	3	616.3384
0	750	1.5	0.25	3.5	602.6891
0	750	1.5	0.25	4	580.0349
0	750	1.5	0.25	4.5	558.5215
0	750	1.5	0.25	5	569.4371
0	750	1.5	0.5	0.25	526.1086
0	750	1.5	0.5	0.5	563.1996
0	750	1.5	0.5	0.75	543.2047
0	750	1.5	0.5	1	623.6107
0	750	1.5	0.5	1.25	557.2806
0	750	1.5	0.5	1.5	515.7244
0	750	1.5	0.5	2	517.6035
0	750	1.5	0.5	2.5	525.6637
0	750	1.5	0.5	3	522.1267
0	750	1.5	0.5	3.5	544.0544
0	750	1.5	0.5	4	539.6653
0	750	1.5	0.5	4.5	511.7912
0	750	1.5	0.5	5	524.211
0	750	1.5	0.75	0.25	568.1143
0	750	1.5	0.75	0.5	548.7071
0	750	1.5	0.75	0.75	524.8078
0	750	1.5	0.75	1	550.0429
0	750	1.5	0.75	1.25	605.7943
0	750	1.5	0.75	1.5	618.1595
0	750	1.5	0.75	2	548.4523

0	750	1.5	0.75	2.5	575.2776
0	750	1.5	0.75	3	529.7336
0	750	1.5	0.75	3.5	613.1707
0	750	1.5	0.75	4	540.2234
0	750	1.5	0.75	4.5	533.5755
0	750	1.5	0.75	5	547.9453
0	750	1.5	1	0.25	540.7164
0	750	1.5	1	0.5	518.6084
0	750	1.5	1	0.75	549.0722
0	750	1.5	1	1	538.3928
0	750	1.5	1	1.25	526.6846
0	750	1.5	1	1.5	566.5947
0	750	1.5	1	2	534.5965
0	750	1.5	1	2.5	484.8175
0	750	1.5	1	3	519.5127
0	750	1.5	1	3.5	508.0517
0	750	1.5	1	4	497.9703
0	750	1.5	1	4.5	517.5447
0	750	1.5	1	5	588.6239
0	750	1.5	1.25	0.25	535.8803
0	750	1.5	1.25	0.5	535.9515
0	750	1.5	1.25	0.75	577.3626
0	750	1.5	1.25	1	551.9181
0	750	1.5	1.25	1.25	510.6581
0	750	1.5	1.25	1.5	510.5434
0	750	1.5	1.25	2	588.5866
0	750	1.5	1.25	2.5	614.9629
0	750	1.5	1.25	3	545.9383
0	750	1.5	1.25	3.5	537.7142
0	750	1.5	1.25	4	545.9083
0	750	1.5	1.25	4.5	521.0617
0	750	1.5	1.25	5	592.3251
0	750	1.5	1.5	0.25	583.422
0	750	1.5	1.5	0.5	520.6946
0	750	1.5	1.5	0.75	565.6875
0	750	1.5	1.5	1	518.3457
0	750	1.5	1.5	1.25	576.5627
0	750	1.5	1.5	1.5	562.8496
0	750	1.5	1.5	2	532.8936
0	750	1.5	1.5	2.5	527.0351
0	750	1.5	1.5	3	550.0908
0	750	1.5	1.5	3.5	570.9423
0	750	1.5	1.5	4	569.7468
0	750	1.5	1.5	4.5	522.3411
0	750	1.5	1.5	5	569.2695

0	750	1.5	2	0.25	582.9381
0	750	1.5	2	0.5	535.2004
0	750	1.5	2	0.75	588.6487
0	750	1.5	2	1	636.1642
0	750	1.5	2	1.25	603.4774
0	750	1.5	2	1.5	569.5065
0	750	1.5	2	2	565.123
0	750	1.5	2	2.5	594.1351
0	750	1.5	2	3	591.3061
0	750	1.5	2	3.5	576.0489
0	750	1.5	2	4	591.1468
0	750	1.5	2	4.5	594.4394
0	750	1.5	2	5	578.7504
0	750	1.5	2.5	0.25	603.0296
0	750	1.5	2.5	0.5	599.6414
0	750	1.5	2.5	0.75	604.1893
0	750	1.5	2.5	1	621.2456
0	750	1.5	2.5	1.25	598.2724
0	750	1.5	2.5	1.5	615.389
0	750	1.5	2.5	2	569.4864
0	750	1.5	2.5	2.5	609.6895
0	750	1.5	2.5	3	613.7992
0	750	1.5	2.5	3.5	614.9731
0	750	1.5	2.5	4	594.5627
0	750	1.5	2.5	4.5	552.1558
0	750	1.5	2.5	5	572.7468
0	750	1.5	3	0.25	534.7736
0	750	1.5	3	0.5	582.2766
0	750	1.5	3	0.75	560.2491
0	750	1.5	3	1	580.8817
0	750	1.5	3	1.25	557.4851
0	750	1.5	3	1.5	616.4782
0	750	1.5	3	2	607.671
0	750	1.5	3	2.5	560.8081
0	750	1.5	3	3	606.0438
0	750	1.5	3	3.5	609.1948
0	750	1.5	3	4	631.5853
0	750	1.5	3	4.5	611.1033
0	750	1.5	3	5	602.1933
0	750	1.5	3.5	0.25	559.3706
0	750	1.5	3.5	0.5	517.1626
0	750	1.5	3.5	0.75	545.1833
0	750	1.5	3.5	1	626.2916
0	750	1.5	3.5	1.25	554.0531
0	750	1.5	3.5	1.5	558.7411

0	750	1.5	3.5	2	578.4817
0	750	1.5	3.5	2.5	609.593
0	750	1.5	3.5	3	601.9951
0	750	1.5	3.5	3.5	604.582
0	750	1.5	3.5	4	621.7401
0	750	1.5	3.5	4.5	549.3804
0	750	1.5	3.5	5	592.8608
0	750	1.5	4	0.25	583.4201
0	750	1.5	4	0.5	549.5806
0	750	1.5	4	0.75	637.6608
0	750	1.5	4	1	609.2422
0	750	1.5	4	1.25	617.6422
0	750	1.5	4	1.5	555.6454
0	750	1.5	4	2	545.1473
0	750	1.5	4	2.5	633.6908
0	750	1.5	4	3	646.7301
0	750	1.5	4	3.5	563.3329
0	750	1.5	4	4	611.4127
0	750	1.5	4	4.5	589.6595
0	750	1.5	4	5	644.4574
0	750	1.5	4.5	0.25	663.1193
0	750	1.5	4.5	0.5	579.8705
0	750	1.5	4.5	0.75	521.6063
0	750	1.5	4.5	1	624.4787
0	750	1.5	4.5	1.25	619.6872
0	750	1.5	4.5	1.5	616.9723
0	750	1.5	4.5	2	636.0001
0	750	1.5	4.5	2.5	628.5834
0	750	1.5	4.5	3	633.9468
0	750	1.5	4.5	3.5	589.7163
0	750	1.5	4.5	4	617.1257
0	750	1.5	4.5	4.5	555.3435
0	750	1.5	4.5	5	599.9087
0	750	1.5	5	0.25	508.923
0	750	1.5	5	0.5	531.2307
0	750	1.5	5	0.75	543.3012
0	750	1.5	5	1	567.6171
0	750	1.5	5	1.25	521.6048
0	750	1.5	5	1.5	515.9983
0	750	1.5	5	2	544.9779
0	750	1.5	5	2.5	535.2951
0	750	1.5	5	3	537.4704
0	750	1.5	5	3.5	517.9208
0	750	1.5	5	4	548.7463
0	750	1.5	5	4.5	525.8634

0	750	1.5	5	5	536.2187
0	750	2	0.25	0.25	546.0482
0	750	2	0.25	0.5	539.5453
0	750	2	0.25	0.75	540.3589
0	750	2	0.25	1	563.2501
0	750	2	0.25	1.25	541.5635
0	750	2	0.25	1.5	553.5564
0	750	2	0.25	2	633.2305
0	750	2	0.25	2.5	574.6916
0	750	2	0.25	3	706.9384
0	750	2	0.25	3.5	574.4276
0	750	2	0.25	4	525.7312
0	750	2	0.25	4.5	594.4272
0	750	2	0.25	5	539.6735
0	750	2	0.5	0.25	559.3479
0	750	2	0.5	0.5	580.1466
0	750	2	0.5	0.75	531.9485
0	750	2	0.5	1	529.8464
0	750	2	0.5	1.25	530.6975
0	750	2	0.5	1.5	548.6335
0	750	2	0.5	2	541.8731
0	750	2	0.5	2.5	627.6465
0	750	2	0.5	3	544.2231
0	750	2	0.5	3.5	534.8411
0	750	2	0.5	4	530.9875
0	750	2	0.5	4.5	546.2577
0	750	2	0.5	5	516.4941
0	750	2	0.75	0.25	532.1965
0	750	2	0.75	0.5	566.0534
0	750	2	0.75	0.75	556.3638
0	750	2	0.75	1	505.5593
0	750	2	0.75	1.25	553.8347
0	750	2	0.75	1.5	484.1586
0	750	2	0.75	2	709.0839
0	750	2	0.75	2.5	490.0328
0	750	2	0.75	3	563.5409
0	750	2	0.75	3.5	484.299
0	750	2	0.75	4	743.1818
0	750	2	0.75	4.5	561.4856
0	750	2	0.75	5	644.0831
0	750	2	1	0.25	543.511
0	750	2	1	0.5	531.7232
0	750	2	1	0.75	550.2624
0	750	2	1	1	558.8732
0	750	2	1	1.25	531.3862

0	750	2	1	1.5	546.6275
0	750	2	1	2	501.7953
0	750	2	1	2.5	533.048
0	750	2	1	3	564.1194
0	750	2	1	3.5	524.0448
0	750	2	1	4	540.6159
0	750	2	1	4.5	592.2088
0	750	2	1	5	557.8818
0	750	2	1.25	0.25	557.851
0	750	2	1.25	0.5	513.0036
0	750	2	1.25	0.75	521.7106
0	750	2	1.25	1	547.9031
0	750	2	1.25	1.25	548.9438
0	750	2	1.25	1.5	540.3397
0	750	2	1.25	2	537.3963
0	750	2	1.25	2.5	513.9182
0	750	2	1.25	3	478.7196
0	750	2	1.25	3.5	509.7909
0	750	2	1.25	4	522.2872
0	750	2	1.25	4.5	517.72
0	750	2	1.25	5	589.7371
0	750	2	1.5	0.25	633.234
0	750	2	1.5	0.5	527.1127
0	750	2	1.5	0.75	494.594
0	750	2	1.5	1	619.1384
0	750	2	1.5	1.25	514.5409
0	750	2	1.5	1.5	524.6002
0	750	2	1.5	2	769.4691
0	750	2	1.5	2.5	563.4796
0	750	2	1.5	3	736.3346
0	750	2	1.5	3.5	542.4646
0	750	2	1.5	4	653.5759
0	750	2	1.5	4.5	582.8212
0	750	2	1.5	5	613.9806
0	750	2	2	0.25	562.547
0	750	2	2	0.5	530.3928
0	750	2	2	0.75	573.6454
0	750	2	2	1	563.9902
0	750	2	2	1.25	598.8376
0	750	2	2	1.5	542.6115
0	750	2	2	2	615.5326
0	750	2	2	2.5	547.9725
0	750	2	2	3	527.4649
0	750	2	2	3.5	549.3926
0	750	2	2	4	568.7798

0	750	2	2	4.5	587.9888
0	750	2	2	5	530.0962
0	750	2	2.5	0.25	548.6682
0	750	2	2.5	0.5	553.1964
0	750	2	2.5	0.75	549.8838
0	750	2	2.5	1	541.2839
0	750	2	2.5	1.25	545.7696
0	750	2	2.5	1.5	554.382
0	750	2	2.5	2	553.3619
0	750	2	2.5	2.5	540.2343
0	750	2	2.5	3	553.4927
0	750	2	2.5	3.5	560.5402
0	750	2	2.5	4	543.8561
0	750	2	2.5	4.5	520.6216
0	750	2	2.5	5	522.3639
0	750	2	3	0.25	535.4658
0	750	2	3	0.5	542.4053
0	750	2	3	0.75	533.5517
0	750	2	3	1	557.6968
0	750	2	3	1.25	532.0683
0	750	2	3	1.5	570.1985
0	750	2	3	2	520.7782
0	750	2	3	2.5	568.3432
0	750	2	3	3	546.9655
0	750	2	3	3.5	541.6249
0	750	2	3	4	622.7629
0	750	2	3	4.5	564.9691
0	750	2	3	5	592.5539
0	750	2	3.5	0.25	571.7433
0	750	2	3.5	0.5	598.5391
0	750	2	3.5	0.75	635.8969
0	750	2	3.5	1	595.2896
0	750	2	3.5	1.25	560.3205
0	750	2	3.5	1.5	548.7355
0	750	2	3.5	2	565.4747
0	750	2	3.5	2.5	574.8708
0	750	2	3.5	3	604.0561
0	750	2	3.5	3.5	566.8441
0	750	2	3.5	4	595.8815
0	750	2	3.5	4.5	562.1094
0	750	2	3.5	5	574.7471
0	750	2	4	0.25	527.1768
0	750	2	4	0.5	637.7517
0	750	2	4	0.75	624.6063
0	750	2	4	1	600.0802

0	750	2	4	1.25	587.2863
0	750	2	4	1.5	609.3862
0	750	2	4	2	565.7043
0	750	2	4	2.5	626.3913
0	750	2	4	3	573.7402
0	750	2	4	3.5	586.6474
0	750	2	4	4	571.0846
0	750	2	4	4.5	567.5196
0	750	2	4	5	631.7557
0	750	2	4.5	0.25	574.9007
0	750	2	4.5	0.5	500.9056
0	750	2	4.5	0.75	626.9422
0	750	2	4.5	1	532.2793
0	750	2	4.5	1.25	566.9525
0	750	2	4.5	1.5	571.0136
0	750	2	4.5	2	607.0259
0	750	2	4.5	2.5	591.4463
0	750	2	4.5	3	538.1333
0	750	2	4.5	3.5	512.1076
0	750	2	4.5	4	611.449
0	750	2	4.5	4.5	621.3132
0	750	2	4.5	5	543.7257
0	750	2	5	0.25	612.9576
0	750	2	5	0.5	589.1064
0	750	2	5	0.75	607.4149
0	750	2	5	1	552.2215
0	750	2	5	1.25	557.8915
0	750	2	5	1.5	600.7959
0	750	2	5	2	540.4563
0	750	2	5	2.5	577.5091
0	750	2	5	3	575.0344
0	750	2	5	3.5	595.5305
0	750	2	5	4	524.3395
0	750	2	5	4.5	609.2276
0	750	2	5	5	592.7815
0	500	1	0.25	0.25	542.2836
0	500	1	0.25	0.5	555.9341
0	500	1	0.25	0.75	559.9594
0	500	1	0.25	1	609.2596
0	500	1	0.25	1.25	577.5868
0	500	1	0.25	1.5	536.0016
0	500	1	0.25	2	546.8108
0	500	1	0.25	2.5	538.4022
0	500	1	0.25	3	543.4436
0	500	1	0.25	3.5	532.5314

0	500	1	0.25	4	591.7283
0	500	1	0.25	4.5	521.998
0	500	1	0.25	5	534.4854
0	500	1	0.5	0.25	544.3541
0	500	1	0.5	0.5	559.4023
0	500	1	0.5	0.75	555.3559
0	500	1	0.5	1	517.6552
0	500	1	0.5	1.25	526.5475
0	500	1	0.5	1.5	539.312
0	500	1	0.5	2	534.2221
0	500	1	0.5	2.5	536.3018
0	500	1	0.5	3	554.9275
0	500	1	0.5	3.5	745.0972
0	500	1	0.5	4	553.4992
0	500	1	0.5	4.5	554.7258
0	500	1	0.5	5	542.6536
0	500	1	0.75	0.25	570.0733
0	500	1	0.75	0.5	556.8662
0	500	1	0.75	0.75	534.7746
0	500	1	0.75	1	509.0559
0	500	1	0.75	1.25	517.651
0	500	1	0.75	1.5	515.5841
0	500	1	0.75	2	643.6898
0	500	1	0.75	2.5	526.6668
0	500	1	0.75	3	527.657
0	500	1	0.75	3.5	585.8264
0	500	1	0.75	4	525.1348
0	500	1	0.75	4.5	519.5504
0	500	1	0.75	5	592.2567
0	500	1	1	0.25	530.6675
0	500	1	1	0.5	565.6275
0	500	1	1	0.75	557.4187
0	500	1	1	1	565.3775
0	500	1	1	1.25	551.1438
0	500	1	1	1.5	628.2938
0	500	1	1	2	578.8098
0	500	1	1	2.5	535.3999
0	500	1	1	3	565.2971
0	500	1	1	3.5	554.6608
0	500	1	1	4	1217.415
0	500	1	1	4.5	514.5991
0	500	1	1	5	539.5779
0	500	1	1.25	0.25	589.9593
0	500	1	1.25	0.5	550.236
0	500	1	1.25	0.75	553.6577

0	500	1	1.25	1	513.3073
0	500	1	1.25	1.25	522.1472
0	500	1	1.25	1.5	519.5826
0	500	1	1.25	2	515.1481
0	500	1	1.25	2.5	530.7304
0	500	1	1.25	3	518.0044
0	500	1	1.25	3.5	553.2981
0	500	1	1.25	4	575.1763
0	500	1	1.25	4.5	577.4094
0	500	1	1.25	5	606.2264
0	500	1	1.5	0.25	557.5046
0	500	1	1.5	0.5	587.6218
0	500	1	1.5	0.75	516.0436
0	500	1	1.5	1	582.6595
0	500	1	1.5	1.25	642.6523
0	500	1	1.5	1.5	557.6632
0	500	1	1.5	2	581.9038
0	500	1	1.5	2.5	556.6784
0	500	1	1.5	3	580.7012
0	500	1	1.5	3.5	545.2586
0	500	1	1.5	4	553.5856
0	500	1	1.5	4.5	612.8235
0	500	1	1.5	5	544.6588
0	500	1	2	0.25	746.7189
0	500	1	2	0.5	582.7175
0	500	1	2	0.75	566.9805
0	500	1	2	1	950.7452
0	500	1	2	1.25	547.8947
0	500	1	2	1.5	648.6248
0	500	1	2	2	552.3583
0	500	1	2	2.5	530.0829
0	500	1	2	3	538.8131
0	500	1	2	3.5	531.233
0	500	1	2	4	613.1287
0	500	1	2	4.5	592.6059
0	500	1	2	5	559.5269
0	500	1	2.5	0.25	559.427
0	500	1	2.5	0.5	519.7819
0	500	1	2.5	0.75	553.5103
0	500	1	2.5	1	555.6555
0	500	1	2.5	1.25	575.4568
0	500	1	2.5	1.5	714.6173
0	500	1	2.5	2	549.2903
0	500	1	2.5	2.5	665.617
0	500	1	2.5	3	541.5051

0	500	1	2.5	3.5	640.7107
0	500	1	2.5	4	637.9096
0	500	1	2.5	4.5	658.7522
0	500	1	2.5	5	774.2788
0	500	1	3	0.25	791.5114
0	500	1	3	0.5	551.9873
0	500	1	3	0.75	635.0658
0	500	1	3	1	652.6074
0	500	1	3	1.25	640.1209
0	500	1	3	1.5	717.2917
0	500	1	3	2	680.3366
0	500	1	3	2.5	637.2742
0	500	1	3	3	684.7734
0	500	1	3	3.5	597.3807
0	500	1	3	4	643.5853
0	500	1	3	4.5	612.3058
0	500	1	3	5	679.9901
0	500	1	3.5	0.25	640.6212
0	500	1	3.5	0.5	557.3845
0	500	1	3.5	0.75	557.8295
0	500	1	3.5	1	593.9666
0	500	1	3.5	1.25	689.7
0	500	1	3.5	1.5	571.1077
0	500	1	3.5	2	553.3039
0	500	1	3.5	2.5	570.0894
0	500	1	3.5	3	539.3522
0	500	1	3.5	3.5	538.913
0	500	1	3.5	4	659.644
0	500	1	3.5	4.5	704.7142
0	500	1	3.5	5	522.2876
0	500	1	4	0.25	554.1655
0	500	1	4	0.5	543.8598
0	500	1	4	0.75	533.4705
0	500	1	4	1	562.0805
0	500	1	4	1.25	528.4076
0	500	1	4	1.5	546.8758
0	500	1	4	2	630.5724
0	500	1	4	2.5	563.2459
0	500	1	4	3	562.2843
0	500	1	4	3.5	544.7321
0	500	1	4	4	532.1459
0	500	1	4	4.5	684.0679
0	500	1	4	5	663.1885
0	500	1	4.5	0.25	627.6552
0	500	1	4.5	0.5	531.3217

0	500	1	4.5	0.75	544.1177
0	500	1	4.5	1	590.7734
0	500	1	4.5	1.25	556.9101
0	500	1	4.5	1.5	628.0053
0	500	1	4.5	2	629.2692
0	500	1	4.5	2.5	549.1413
0	500	1	4.5	3	550.5606
0	500	1	4.5	3.5	675.3804
0	500	1	4.5	4	526.5213
0	500	1	4.5	4.5	591.1009
0	500	1	4.5	5	581.2046
0	500	1	5	0.25	818.5529
0	500	1	5	0.5	554.7832
0	500	1	5	0.75	561.4901
0	500	1	5	1	552.9328
0	500	1	5	1.25	521.1089
0	500	1	5	1.5	532.7994
0	500	1	5	2	580.3887
0	500	1	5	2.5	532.5784
0	500	1	5	3	536.3399
0	500	1	5	3.5	577.1399
0	500	1	5	4	585.1447
0	500	1	5	4.5	515.2938
0	500	1	5	5	528.5336
0	500	1.5	0.25	0.25	385.6958
0	500	1.5	0.25	0.5	387.801
0	500	1.5	0.25	0.75	395.1138
0	500	1.5	0.25	1	374.0483
0	500	1.5	0.25	1.25	373.8214
0	500	1.5	0.25	1.5	373.5205
0	500	1.5	0.25	2	399.1778
0	500	1.5	0.25	2.5	398.6951
0	500	1.5	0.25	3	385.3583
0	500	1.5	0.25	3.5	389.1037
0	500	1.5	0.25	4	397.8052
0	500	1.5	0.25	4.5	377.1984
0	500	1.5	0.25	5	423.5751
0	500	1.5	0.5	0.25	392.2544
0	500	1.5	0.5	0.5	388.594
0	500	1.5	0.5	0.75	386.0444
0	500	1.5	0.5	1	386.061
0	500	1.5	0.5	1.25	371.3939
0	500	1.5	0.5	1.5	422.0545
0	500	1.5	0.5	2	389.3345
0	500	1.5	0.5	2.5	425.4673

0	500	1.5	0.5	3	387.1636
0	500	1.5	0.5	3.5	396.922
0	500	1.5	0.5	4	396.3345
0	500	1.5	0.5	4.5	383.5408
0	500	1.5	0.5	5	384.2219
0	500	1.5	0.75	0.25	394.7717
0	500	1.5	0.75	0.5	377.273
0	500	1.5	0.75	0.75	372.8584
0	500	1.5	0.75	1	396.2494
0	500	1.5	0.75	1.25	373.3444
0	500	1.5	0.75	1.5	404.2383
0	500	1.5	0.75	2	385.677
0	500	1.5	0.75	2.5	398.0813
0	500	1.5	0.75	3	403.3366
0	500	1.5	0.75	3.5	397.3215
0	500	1.5	0.75	4	366.3319
0	500	1.5	0.75	4.5	385.6796
0	500	1.5	0.75	5	392.4689
0	500	1.5	1	0.25	395.6658
0	500	1.5	1	0.5	384.9037
0	500	1.5	1	0.75	377.5262
0	500	1.5	1	1	393.2158
0	500	1.5	1	1.25	409.0327
0	500	1.5	1	1.5	394.1708
0	500	1.5	1	2	388.1523
0	500	1.5	1	2.5	353.0226
0	500	1.5	1	3	384.5566
0	500	1.5	1	3.5	387.355
0	500	1.5	1	4	366.2039
0	500	1.5	1	4.5	395.3637
0	500	1.5	1	5	384.4137
0	500	1.5	1.25	0.25	395.0845
0	500	1.5	1.25	0.5	412.757
0	500	1.5	1.25	0.75	485.599
0	500	1.5	1.25	1	421.2047
0	500	1.5	1.25	1.25	419.3432
0	500	1.5	1.25	1.5	387.3064
0	500	1.5	1.25	2	419.2683
0	500	1.5	1.25	2.5	404.2683
0	500	1.5	1.25	3	447.3894
0	500	1.5	1.25	3.5	431.0488
0	500	1.5	1.25	4	424.7886
0	500	1.5	1.25	4.5	402.8878
0	500	1.5	1.25	5	436.1567
0	500	1.5	1.5	0.25	392.8447

0	500	1.5	1.5	0.5	421.6944
0	500	1.5	1.5	0.75	415.004
0	500	1.5	1.5	1	423.6927
0	500	1.5	1.5	1.25	416.0409
0	500	1.5	1.5	1.5	423.1918
0	500	1.5	1.5	2	424.4811
0	500	1.5	1.5	2.5	426.8788
0	500	1.5	1.5	3	426.9898
0	500	1.5	1.5	3.5	428.2179
0	500	1.5	1.5	4	404.9976
0	500	1.5	1.5	4.5	422.9791
0	500	1.5	1.5	5	427.7774
0	500	1.5	2	0.25	400.6189
0	500	1.5	2	0.5	412.592
0	500	1.5	2	0.75	431.9512
0	500	1.5	2	1	459.3479
0	500	1.5	2	1.25	424.445
0	500	1.5	2	1.5	391.7756
0	500	1.5	2	2	426.5549
0	500	1.5	2	2.5	403.4711
0	500	1.5	2	3	432.1675
0	500	1.5	2	3.5	408.6875
0	500	1.5	2	4	426.3699
0	500	1.5	2	4.5	386.9937
0	500	1.5	2	5	386.2057
0	500	1.5	2.5	0.25	398.4407
0	500	1.5	2.5	0.5	408.0066
0	500	1.5	2.5	0.75	377.9083
0	500	1.5	2.5	1	413.2072
0	500	1.5	2.5	1.25	423.2732
0	500	1.5	2.5	1.5	426.6304
0	500	1.5	2.5	2	447.8593
0	500	1.5	2.5	2.5	448.73
0	500	1.5	2.5	3	425.6783
0	500	1.5	2.5	3.5	402.7434
0	500	1.5	2.5	4	381.8062
0	500	1.5	2.5	4.5	376.4104
0	500	1.5	2.5	5	397.3363
0	500	1.5	3	0.25	425.1081
0	500	1.5	3	0.5	410.7177
0	500	1.5	3	0.75	382.7531
0	500	1.5	3	1	382.3562
0	500	1.5	3	1.25	422.4549
0	500	1.5	3	1.5	432.3596
0	500	1.5	3	2	428.619

0	500	1.5	3	2.5	413.1066
0	500	1.5	3	3	411.7061
0	500	1.5	3	3.5	393.3538
0	500	1.5	3	4	403.1612
0	500	1.5	3	4.5	417.6375
0	500	1.5	3	5	431.4028
0	500	1.5	3.5	0.25	405.5257
0	500	1.5	3.5	0.5	408.7876
0	500	1.5	3.5	0.75	426.8038
0	500	1.5	3.5	1	385.9035
0	500	1.5	3.5	1.25	406.2669
0	500	1.5	3.5	1.5	413.8676
0	500	1.5	3.5	2	431.4762
0	500	1.5	3.5	2.5	420.235
0	500	1.5	3.5	3	384.1652
0	500	1.5	3.5	3.5	427.9775
0	500	1.5	3.5	4	395.3529
0	500	1.5	3.5	4.5	407.3468
0	500	1.5	3.5	5	397.0138
0	500	1.5	4	0.25	425.312
0	500	1.5	4	0.5	470.4921
0	500	1.5	4	0.75	381.0455
0	500	1.5	4	1	432.0593
0	500	1.5	4	1.25	442.6458
0	500	1.5	4	1.5	452.9781
0	500	1.5	4	2	445.9232
0	500	1.5	4	2.5	435.4605
0	500	1.5	4	3	431.9231
0	500	1.5	4	3.5	420.1693
0	500	1.5	4	4	446.0181
0	500	1.5	4	4.5	436.3297
0	500	1.5	4	5	436.0482
0	500	1.5	4.5	0.25	451.8767
0	500	1.5	4.5	0.5	454.0854
0	500	1.5	4.5	0.75	435.4497
0	500	1.5	4.5	1	423.6972
0	500	1.5	4.5	1.25	402.9616
0	500	1.5	4.5	1.5	400.0649
0	500	1.5	4.5	2	502.4476
0	500	1.5	4.5	2.5	512.5951
0	500	1.5	4.5	3	510.216
0	500	1.5	4.5	3.5	513.2152
0	500	1.5	4.5	4	559.3911
0	500	1.5	4.5	4.5	518.3607
0	500	1.5	4.5	5	618.4066

0	500	1.5	5	0.25	516.2623
0	500	1.5	5	0.5	478.3742
0	500	1.5	5	0.75	474.2232
0	500	1.5	5	1	475.6539
0	500	1.5	5	1.25	476.1158
0	500	1.5	5	1.5	465.3689
0	500	1.5	5	2	505.6916
0	500	1.5	5	2.5	538.5886
0	500	1.5	5	3	512.1461
0	500	1.5	5	3.5	511.1021
0	500	1.5	5	4	515.8442
0	500	1.5	5	4.5	509.9156
0	500	1.5	5	5	499.4757
0	500	2	0.25	0.25	0
0	500	2	0.25	0.5	514.6476
0	500	2	0.25	0.75	497.1067
0	500	2	0.25	1	509.2599
0	500	2	0.25	1.25	482.6833
0	500	2	0.25	1.5	456.1509
0	500	2	0.25	2	440.8997
0	500	2	0.25	2.5	435.1551
0	500	2	0.25	3	427.5899
0	500	2	0.25	3.5	428.7398
0	500	2	0.25	4	442.1773
0	500	2	0.25	4.5	435.9571
0	500	2	0.25	5	430.54
0	500	2	0.5	0.25	439.6876
0	500	2	0.5	0.5	449.2961
0	500	2	0.5	0.75	493.7919
0	500	2	0.5	1	536.1687
0	500	2	0.5	1.25	481.3216
0	500	2	0.5	1.5	520.8148
0	500	2	0.5	2	489.7202
0	500	2	0.5	2.5	519.2719
0	500	2	0.5	3	501.9859
0	500	2	0.5	3.5	528.6953
0	500	2	0.5	4	564.9191
0	500	2	0.5	4.5	554.8113
0	500	2	0.5	5	527.865
0	500	2	0.75	0.25	535.4511
0	500	2	0.75	0.5	508.7973
0	500	2	0.75	0.75	527.7731
0	500	2	0.75	1	548.6728
0	500	2	0.75	1.25	527.0932
0	500	2	0.75	1.5	543.8524

0	500	2	0.75	2	538.5865
0	500	2	0.75	2.5	538.8882
0	500	2	0.75	3	463.234
0	500	2	0.75	3.5	475.8864
0	500	2	0.75	4	550.3186
0	500	2	0.75	4.5	460.0096
0	500	2	0.75	5	460.0096
0	500	2	1	0.25	467.3612
0	500	2	1	0.5	450.9906
0	500	2	1	0.75	466.263
0	500	2	1	1	482.451
0	500	2	1	1.25	464.189
0	500	2	1	1.5	549.1792
0	500	2	1	2	453.3094
0	500	2	1	2.5	592.5193
0	500	2	1	3	459.7314
0	500	2	1	3.5	561.0905
0	500	2	1	4	482.7224
0	500	2	1	4.5	463.9024
0	500	2	1	5	446.4341
0	500	2	1.25	0.25	454.2804
0	500	2	1.25	0.5	482.8776
0	500	2	1.25	0.75	431.4847
0	500	2	1.25	1	439.0125
0	500	2	1.25	1.25	435.2557
0	500	2	1.25	1.5	454.6729
0	500	2	1.25	2	448.12
0	500	2	1.25	2.5	463.6432
0	500	2	1.25	3	447.8781
0	500	2	1.25	3.5	458.6041
0	500	2	1.25	4	450.5036
0	500	2	1.25	4.5	449.0795
0	500	2	1.25	5	432.1942
0	500	2	1.5	0.25	449.4393
0	500	2	1.5	0.5	448.0926
0	500	2	1.5	0.75	446.7771
0	500	2	1.5	1	447.2407
0	500	2	1.5	1.25	446.4215
0	500	2	1.5	1.5	452.1323
0	500	2	1.5	2	443.8247
0	500	2	1.5	2.5	456.7918
0	500	2	1.5	3	451.0003
0	500	2	1.5	3.5	461.839
0	500	2	1.5	4	451.4913
0	500	2	1.5	4.5	469.8361

0	500	2	1.5	5	454.0286
0	500	2	2	0.25	454.5082
0	500	2	2	0.5	482.64
0	500	2	2	0.75	445.6019
0	500	2	2	1	434.9303
0	500	2	2	1.25	453.7383
0	500	2	2	1.5	436.1967
0	500	2	2	2	411.9645
0	500	2	2	2.5	463.0703
0	500	2	2	3	452.3704
0	500	2	2	3.5	447.0068
0	500	2	2	4	461.4845
0	500	2	2	4.5	435.2778
0	500	2	2	5	456.9034
0	500	2	2.5	0.25	451.8812
0	500	2	2.5	0.5	463.6989
0	500	2	2.5	0.75	459.5266
0	500	2	2.5	1	450.9875
0	500	2	2.5	1.25	429.3611
0	500	2	2.5	1.5	464.7537
0	500	2	2.5	2	464.7855
0	500	2	2.5	2.5	437.5633
0	500	2	2.5	3	452.1978
0	500	2	2.5	3.5	463.6146
0	500	2	2.5	4	448.8419
0	500	2	2.5	4.5	452.9152
0	500	2	2.5	5	464.8983
0	500	2	3	0.25	457.7432
0	500	2	3	0.5	447.2335
0	500	2	3	0.75	459.364
0	500	2	3	1	460.2199
0	500	2	3	1.25	447.4788
0	500	2	3	1.5	453.5462
0	500	2	3	2	461.1602
0	500	2	3	2.5	450.6948
0	500	2	3	3	435.6751
0	500	2	3	3.5	443.5324
0	500	2	3	4	462.179
0	500	2	3	4.5	452.9675
0	500	2	3	5	456.3389
0	500	2	3.5	0.25	421.3942
0	500	2	3.5	0.5	488.8552
0	500	2	3.5	0.75	467.6835
0	500	2	3.5	1	470.7846
0	500	2	3.5	1.25	490.1645

0	500	2	3.5	1.5	481.6365
0	500	2	3.5	2	460.9098
0	500	2	3.5	2.5	472.4731
0	500	2	3.5	3	472.0488
0	500	2	3.5	3.5	436.4273
0	500	2	3.5	4	488.9613
0	500	2	3.5	4.5	438.3418
0	500	2	3.5	5	460.005
0	500	2	4	0.25	438.147
0	500	2	4	0.5	455.0995
0	500	2	4	0.75	461.8062
0	500	2	4	1	468.1076
0	500	2	4	1.25	468.0106
0	500	2	4	1.5	462.0051
0	500	2	4	2	462.424
0	500	2	4	2.5	454.558
0	500	2	4	3	453.2682
0	500	2	4	3.5	454.0766
0	500	2	4	4	455.5112
0	500	2	4	4.5	449.3594
0	500	2	4	5	435.2357
0	500	2	4.5	0.25	450.128
0	500	2	4.5	0.5	461.6125
0	500	2	4.5	0.75	458.7926
0	500	2	4.5	1	462.318
0	500	2	4.5	1.25	447.4888
0	500	2	4.5	1.5	465.7308
0	500	2	4.5	2	627.7238
0	500	2	4.5	2.5	528.0277
0	500	2	4.5	3	465.1229
0	500	2	4.5	3.5	449.7975
0	500	2	4.5	4	487.9518
0	500	2	4.5	4.5	440.9199
0	500	2	4.5	5	446.0481
0	500	2	5	0.25	436.2444
0	500	2	5	0.5	448.2829
0	500	2	5	0.75	456.6614
0	500	2	5	1	445.9925
0	500	2	5	1.25	440.0121
0	500	2	5	1.5	463.6314
0	500	2	5	2	462.938
0	500	2	5	2.5	474.4868
0	500	2	5	3	460.0917
0	500	2	5	3.5	416.6311
0	500	2	5	4	460.0027

0	500	2	5	4.5	516.952
0	500	2	5	5	452.0056





ÖZGEÇMİŞ

Aysu DEMİR ilk ve orta öğretimini Sabancı Ortakları ve Çalışanları İlköğretim/Ortaöğretim Okulu'nda tamamladı. Lise eğitimini 2012-2016 yılları arasında Şehit Özcan Kan Fen Lisesi'nde tamamladı. 2016-2020 yılları arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği bölümünde lisans eğitimini tamamladı. 2020 yılında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.