



YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Akneson krem. anti.
etki. beli. ve mod.kur.

Yüksek Lisans Tezi

Vildan Beyaz

YILDIZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

38

**AKNESON KREMİNİN ANTİSEPTİK
ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİ VE
MODELİNİN KURULMASI**

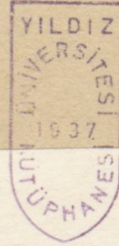
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

KİM. MÜH. Vildan BEYAZ

İstanbul

YILDIZ ÜNİVERSİTESİ
GENEL KİTAPLIĞI

Kot : R 361
Alındığı Yer : 49
Tarih : 23.2.89
Fatura :
Fiatı : 5000 TL
Ayniyat No : 1/3
Kayıt No : 45952
UDC : 54
Ek : 378.242



YILDIZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

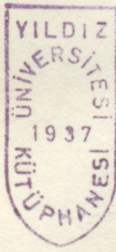


TEŞEKKÜR

AKNESON KREMİNİN ANTİSEPTİK
ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİ VE
MODELİNİN KURULMASI

49

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)



KİM.MÜH. Vildan BEYAZ

İSTANBUL - 1987

TEŞEKKÜR

Tez çalışması olarak bana bu konuyu veren ve çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Bölüm Başkanımız Prof. Dr. Salih DİNCER'e ve tez yöneticim Doç. Dr. Edip BÜYÜKKOCA'ya, teşekkür ederim. Araştırmalarım sırasında yardımlarını gördüğüm Marmara Üniv. Ecz. Fakültesi Prof. Dr. Şükran GEÇGİL'e İstanbul Üniv. Tıp Fakültesi Prof. Dr. Nevzat ÖKE'ye, deneylerimiz için bize labaratuvarında çalışma imkanı veren Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. adına Genel Müdür Yardımcısı Ayhan SUSKUN'a ve bakteriyoloji labaratuvarı çalışmalarımıza yardımcı olan Ecz. Harika ÇAPAN'a teşekkür ederim.

ABSTRACT

ÖZET

Bilindiği gibi Antiseptik madde kullanımı çok eski çağlara dayanmasına karşılık, ultrasonik ve şalama asepsisinin geçmişi çok yenidir. Akupunktur olayının son yıllarda yaygın olmasına rağmen birçok bilim adamı akupunktur asepsinin olabileceği hakkında tereddütlere sahip olabilecek kadar yenidir.

Herhangi bir kold krem altın tüketilerek yapılan özel bir akupunktur işleminden sonra, akupunktur'a etki yapan AKNESON AKUPUNKTUR kremine dönüşmektedir. Adı geçen krem cilde uygulandığında bir iğnelenmenin olduğu hissedilmektedir.

Ezcabaşı Holding A.Ş. İlaç Fabrikası, Bakteriyoloji Laboratuvarında Plate (Delik) metoduna göre Staphylococcus aureus A.T.C.C 6538 ile Staphylococcus albus henalitikus A.T.C.C 286 ve Candida albicans A.T.C.C 1386 suşları için Antiseptik etkinlikleri denenmiştir.

Klinik edüdü İ.Ü. Çapa Tıp Fakültesi Dermatoloji kürsüsünde yaklaşık 11 akneli hasta üzerinde denenmiş ve matematik modeli kurulmuştur.

ABSTRACT

As it is known the use of antiseptic materials dates back to early ages. But the use of ultrasonic laser asepis is a new method. The method of acupuncture has been known and used quite often, but the asepis of acupuncture is so new that many scientists can not find enough evidence to believe that it can be successful.

An ordinary cold creme with the addition of minor amount pure gold, is changed into an Akneson acupuncture creme which can effect acupuncture itself, When so called creme has been used on the skin, it can give the same feeling one can get from acupuncture Staphylococcus aureus A.T.C.C 6538 with Staphylococcus albus hemalitukus A.T.C.C 286 and Candida albicans A.T.C.C 1386. The effect of antiseptics has been observed experimentally at the Bakteriology Laboratory of Eczacıbaşı İlaç San. A.Ş. In the department of dermatology of İ.Ü. Medical School, ilacne has been tested on patients and a mathematical model was estabilished for the results obtained.

2.1. ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTAN MADDELERİN GENEL TANIMI.....	2
2.2. ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTAN MADDELERİN SINIFLANDIRILMASI.....	5
2.2.1. ASİTLER.....	5
2.2.1.1. Borik Asit.....	5
2.2.1.2. Benzoik Asit.....	5
2.2.1.3. Asetik Asit.....	6
2.2.1.4. Mandelik Asit.....	6
2.2.2. ALKOLLER.....	6
2.2.2.1. Etanol.....	6
2.2.2.2. İzopropil Alkol.....	7
2.2.3. ALKALİLER.....	8
2.2.3.1. Tiyosülfat.....	8



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÇİZELGE LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	IX

1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK TARAMASI	2
2.1. ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTAN MADDELERİN GENEL TANIMI	2
2.2. ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTAN MADDELERİN SINIFLANDIRILMASI	5
2.2.1. ASİTLER	5
2.2.1.1. Borik Asit	5
2.2.1.2. Benzoik Asit	5
2.2.1.3. Asetik Asit	6
2.2.1.4. Mandelik Asit	6
2.2.2. ALKALİLER	6
2.2.3. ALKOLLER	6
2.2.3.1. Etil Alkol	7
2.2.3.2. İzopropil Alkol	7
2.2.4. ALDEHİTLER	8
2.2.4.1. Formaldehit	8

	SAYFA
2.2.4.2. Glutaraldehit	8
2.2.5. FENOL VE TÜREVLERİ	9
2.2.5.1. Fenol	9
2.2.5.2. Fenol Türevleri	9
2.2.5.2.1. Krezoller	10
2.2.5.2.2. Hekzaklorofen ...	10
2.2.5.2.3. Resorsinol	12
2.2.5.2.4. Heksilresorsinol.	12
2.2.5.2.5. Metil Parapen ...	12
2.2.6. HALOJENLER VE HALOJENLİ BİLEŞİKLER ..	13
2.2.6.1. İyod	13
2.2.6.2. İyodofor	14
2.2.6.3. Klor ve Hipoklorik Asit	14
2.2.6.4. Sodyum Hipoklorit	15
2.2.6.5. Kloraminler	16
2.2.7. OKSİTLEYİCİ MADDELER	17
2.2.7.1. Hidrojenperoksit	17
2.2.7.2. Potasyum Permanganat	17
2.2.7.3. Sodyum Perborat	17
2.2.7.4. Madensel Peroksitler	17
2.2.7.5. Potasyum Kloratlar	18
2.2.8. AĞIR METALLER	18
2.2.8.1. Civa Bileşikleri	18
2.2.8.2. Gümüş Bileşikleri	19
2.2.9. YÜZÜY AKTİF MADDELER	19
2.2.9.1. Anyonik Sürfaktanlar	20
2.2.9.2. Katyonik Sürfaktanlar	21
2.3. ANTİSEPTİK MADDELERİN ETKİ MEKANİZMASI	25
2.4. ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTAN MADDELERİN ETKİ ŞİDDETİNİN ÖLÇÜLMESİ	26
2.4.1. Fenol İndeksi	26
2.4.1.1. Rideal-Walker Fenol Katsayı- sının Hesaplanması	28

	SAYFA
2.5. DEZENFEKSİYON VE ANTİSEPSİ'Yİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	30
2.5.1. Dezenfektan ve Antiseptik Maddelerin Yoğunluğu	30
2.5.2. Dezenfektan ve Antiseptik Maddelerin Etki Süresi	31
2.5.3. Isı	31
2.5.4. PH derecesi	31
2.5.5. Ağır Metallerin Oligodinamik Etkisi .	31
2.5.6. Mikroorganizmalara Bağlı Etmenler ...	32
2.6. ANTİSEPTİK MADDELERİN ÖZELLİKLERİ	32
2.6.1. Deri İçin Kullanılan Antiseptik Maddelerin Özellikleri	32
2.7. DERİNİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ	33
2.7.1. Epiderma	34
2.7.2. Dermis (Derin Tabaka)	35
2.8. DERİNİN KORUYUCU GÖREVİ	36
2.9. DERİDEN REZORBSİYON	36
2.10. AKNE VULGARİS	37
2.11. MERHEMLERİN TANIMI	39
2.12. MERHEMLERİN SIVAĞLARI	40
2.12.1. Merhem Sıvağlarının Özellikleri ...	40
2.12.2. Merhem Formülasyonunda Sıvağ Seçimi	41
2.12.3. Farmakopelerde Kayıtlı Kold Krem Formülasyonları	42
2.12.4. Akneson Antiseptik Krem	43
2.13. ANTİSEPTİK ETKİ-YAPI ARASINDAKİ İLİŞKİLER .	43
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR	46
3.1. YAPILAN DENEYSEL ÇALIŞMALAR	46
3.1.1. Kremin Antiseptik Etkinliğinin Plate (Delik) Metoduyla belirlenmesi	46

ÇİZELGE LİSTESİ

	SAYFA
3.1.1.1. Çalışmada Kullanılan Malzemeler	46
3.1.2. Nonlineer Regresyon Analizi İle İlgili Örnekli Uygulamalar	50
3.1.3. Akneson Antiseptik Kremin Klinik Etüdleri ve Elde Edilen Verilerle Matematik Modelin Kurulması	60
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR	76
EK I. MATEMATİK MODEL SONUÇLARININ BİLGİSAYAR PROGRAMLARI	78

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.2.6.1.1. Belli konsantrasyonlardaki iyotun bakterisit etkileri.....	14
Çizelge 2.2.2. Literatürlerde Dezenfektan ve Antiseptik olarak kullanılan Maddeler.....	24
Çizelge 2.4.1.2.1. Fenol Katsayısı Deneyi Sonuçları	29
Çizelge 2.13.1. P. Hidroksi Benzoik asit esterlerinin staphylococcus aureus'a karşı bakterisit etkileri ile yağ/su partiyon katsayılarının karşılaştırılması.....	45
Çizelge 3.1.1.1. İnhibisyon zonu sonuçları.....	48
Çizelge 3.1.3.1. Akupunktur etkili Akneson-Antiseptik kremi klinik Etüdleri.....	61
Şekil 3.1.2.1. 30°C'de Absorbansı pH'nın fonksiyonu olarak göstermektedir.	53
Şekil 3.1.2.2. Nitrofenolün aktivitesindeki değişimin grafiğidir.....	58
Şekil 3.1.2.3. İlaçların dengelenmiş çeşitli bölümleri arasındaki biyolojik sistemler.	59
Şekil 3.1.2.1-a-1b 11 Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	62-63
Şekil 3.1.2.2. 1 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	64
Şekil 3.1.2.3. 2 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	65
Şekil 3.1.2.4. 3 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	66
Şekil 3.1.2.5. 4 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	67
Şekil 3.1.2.6. 5 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	68

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.3.1. Bir Antiseptik maddenin etki mekanizmasını gösteren şekil.....	25
Şekil 2.7.1. Derinin Anotomik Yapısı.....	36
Şekil 3.1.1.1. Tryptic soyagar besiyerinde s.albus hemalitakus'un Akneson Antiseptik kremin konulduğu andan 18 saat sonraki oluşan zonları gösteren resim.....	49
Şekil 3.1.1.2. Nutrient Agor besiyerinde S.aureus'un Akneson-Antiseptik kremin konulduğu andan 18 saat sonraki oluşan zonları gösteren resim.....	49
Şekil 3.1.1.3. Nutrient Agor besiyerinde Cb albicans'ın Akneson Antiseptik kremin konulduğu andan 24 saat sonraki oluşan zonları gösteren resim.....	49
Şekil 3.1.2.1. 304nm'de Absorbansı pH'nın fonksiyonu olarak göstermektedir.	53
Şekil 3.1.2.2. Nitrofenolün aktivitesindeki değişiminin grafiğidir.....	58
Şekil 3.1.2.3. İlaçların dengelenmiş çeşitli bölümleri arasındaki biyolojik sistemler.	59
Şekil 3.1.2.1a-1b 11 Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	62-63
Şekil 3.1.2.2. 1 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	64
Şekil 3.1.2.3. 2 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	65
Şekil 3.1.2.4. 3 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	66
Şekil 3.1.2.5. 4 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	67
Şekil 3.1.2.6. 5 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	68

Şekil 3.1.2.7.	6 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	69
Şekil 3.1.2.8.	7 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	70
Şekil 3.1.2.9.	8 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	71
Şekil 3.1.2.10	9 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	72
Şekil 3.1.2.11	10 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	73
Şekil 3.1.2.12	11 nolu Hastanın iyileşme yüzdesinin zamana göre değişimi.....	74

2. KAY GİRİŞ

2.1. Deri canlılarda çok geniş bir alana yayılmış kolay, ca görülen bir dokudur. İnsanlar ciltlerini dış etkilerden korumak, görümünü güzelleştirmek ve tedavi gayesi ile deri ve deri bakımı üzerinde çok uğraşmışlardır.

Esasen; deri dokusuna merhem ve benzeri preparatların uygulanması insanlık tarihi kadar eskidir. Hristiyan, Helenistik çağın Kraliçesi Cleopatra'nın ismi gelecekteki kosmetiğe ve güzelliğe sembol olmuştur. Bunun üzerine kosmetik sadece deneme sanatında kalmayıp yapılan çalışmalar sonucunda kosmetiği bilimle birleştirmeyi başarmışlardır (1).

Romalılar ve daha sonra GALENUS (M.S. II. asır) döneminde merhem ile tedavide büyük gelişmeler oldu. İlk dönemlerde bal, mumlar, hayvansal ve bitkisel yağlar, merhem sıvağı olarak kullanıldı. 1920-1945 yılları arasında hidrojene ve sülfone yağlar, stearik asit ve sodyum stearat, gliserin stearat ve bunların polietilen glikol bileşiklerini merhemlerin formülasyonunda kullanıldı (2).

Bizde bu çalışmamızda kozmetik ile bilimin birleştirilmesinden yola çıkarak antiseptik etkili ve akne tedavisinde kullanılan Akupunktur krem geliştirmiş ve deneysel çalışmaları yapılmıştır.

Antiseptik maddeler, mikroorganizmaların çürüme ve kokusuna olaylarına neden oldukları anlaşıldıktan sonra, bir hastalığı sonucu bu olayların önlenmesinde kullanılmaktadır. Antiseptik madde düşük konsantrasyonlarında üremeyi inhibe eder. Ancak yüksek konsantrasyonlarında mikroorganizmayı öldürebilir.

Antiseptikleri ve dezenfektanları içine alan ve genel olarak mikroorganizmaları öldüren maddeler için Germisid (Germiside) terimi kullanılmaktadır.

2. KAYNAK TARAMASI

2.1. ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTAN MADDELERİN GENEL TANIMI

Dünyada bütün canlılar gibi mikroorganizmalar kendileri için uygun ortamlarda beslenerek çoğalırlar. Bulundukları yerde kendilerine zarar verebilecek çeşitli etkenlere karşı yaşam savaşı vererek soylarını devam ettirir. Bazıları sper oluşturarak dış ortamda yıllarca canlı kalabilir (3).

Antiseptik maddeler mikroorganizmalara uygulandığında preparatın özelliğine ve uygulama yöntemine göre üremelerini önleyerek onları zararsız hale getiren, özellikle canlı dokulara uygulanabilen maddelerdir.

"Antiseptik" kelimesinin Grekçe'de "kokuşmaya karşı" anlamına gelmektedir. Eski çağlarda bu anlamda kullanılması-na karşın şimdiki suslara karşı aktiviteyi belirtir.

1751'de İngilizce'de deniz suyu, mür (bir çeşit sarı sakız) ve asitlerin etkisini tanımlamak için kullanılmıştır. 1860'lı yıllarda Lister araştırmalarıyla birlikte antiseptik kavramı yeni bir boyut kazanmış ve cerrahide petojen mikroorganizmaları yok etmede kullanılan maddeleri kapsamına almıştır.

Antiseptik maddeler, mikroorganizmaların çürüme ve kokuşma olaylarına neden oldukları anlaşılmadan önce, bir rastlantı sonucu bu olayların önlenmesinde kullanılmıştır. Antiseptik madde düşük konsantrasyonlarında üremeyi inhibe eder. Ancak yüksek konsantrasyonlarında mikroorganizmayı öldürebilir.

Antiseptikleri ve dezenfektanları içine alan ve genel olarak mikroorganizmaları öldüren maddeler için Germisid (Germicide) terimi kullanılmaktadır.

Anti septik ve dezenfektanları kesin bir çizgiyle ayırmak olanıksızdır (4).

Dezenfektan madde mikroorganizmaların vejetatif şekillerini öldürür ve bazı bakterilerin spor şekillerine etki edemez. Dezenfektan maddeler hastalık yapan mikropları bertaraf ederse de, her zaman bir sterilizasyon temin edemez. Dezenfektan maddeler dokulara zarar verdiğinden cansız eşyaya tatbik edilir. Bazı dezenfektan maddeler fazla sulandırıldığında veya kısa müddet temas ettirildiğinde mikroorganizmin üremisini durdurucu etki edebilir (3-4).

Genellikle patojen mikroorganizmaları öldürmek veya çoğalmalarını önlemek için vücut yüzeyine yerel olarak kimyasal maddeleri uygulama işlemi Asepsi olarak adlandırılır. Vücut içinde veyahut dışında kısaca canlı dokulara uygulanan bir ilaç bakterilerin üremelerini engeller ki buna bakteriyostatik veyahut öldürür buna da bakterisid denir. Bakteriyostatikte ilaçla temas kesilince mikroplar yeniden hayatlıyetlerini kazanıyorlar, bakterisid etki ise etki irreversibl'dir.

Fungusid; mantarların meydana getirdikleri enfeksiyonlar, virüs; virüslerin sebep oldukları enfeksiyonları tedavi etmek maksadıyla faydanılan ilaçları ifade etmek için kullanılan deyimlerdir (4).

Kullanılan kimyasal yapıllı Antiseptik ve Dezenfektan maddeleri sınıflandırmak için elimizde örneğin tesir mekanizması gibi sağlam bir kriter yok. Bir kısmının hücre proteinini çöktürmek suretiyle etkili olduğu kabul edilebilir.

Yüzeysel aktivite gösteren bir kısım maddelerin antiseptik etkileri hücre membranında permeabilite değişikliğine bağlanır. Bir çoğunun ise hücre için hayati önemi olan enzim sistemlerini inaktive etmek suretiyle antiseptik etki meydana getirdikleri kabul edilir, fakat hangi enzimleri ne şekilde inaktive ettikleri çok defa izah edilemez.

Antiseptik maddeler dezenfektanlardan farklı şekilde uygulandıklarından etkilerinin denemesinde oldukça farklı sorunlarla karşılaşılır. Antiseptikler canlı insan veya hayvan dokusuna uygulanan antibakteriyel veya antifungal etkileri olan preparasyonlar olduklarından etkilerin invitro/invivo denemesi gerekir.

İdeal bir antiseptik infeksiyonlara karşı etkili olduğu halde deriyi tahriş etmemeleri, vücut doku ve hücrelerini tahriş etmemeli aynı zamanda açık yaralara uygulandığında lökositlere toksik etkisi olmamalıdır.

Antiseptiklerin bir kısmı ellerin zedelenmemiş derisine bir kısmı duyarlı olan vücut boşluklarının mukozasına uygulanırken üçüncü bir grupta yaraların tedavisi için kullanılır. İyi bir antiseptik formülasyonu mikroorganizmaların üremesini önlemeli, deri ile temasta veya kan, cerahat, müküs veya tükürük varlığında aktivitesini korumalıdır (5).

Antiseptik maddelerin uygulanmasında; staphylococcus aureus, streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa ve patogen mantarlar gibi mikroorganizmalara karşı minimum letal konsantrasyonları, bakteriyostatik ve fungistatik konsantrasyonları, organik maddelerin bu değerler üzerinde etkisi, etki hızı, nüfuz edebilme yeteneği ve toksitesi incelenebilir(6).

2.2. ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTAN MADDELERİN SINIFLANDIRILMASI

2.2.1. ASİTLER

Organik veya inorganik asitler çok eski zamanlardan beri antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılmaktadır. Aktiviteleri, bazılarında ayrışma sonucu meydana gelen hidrojen iyonlarına, bazılarında ise kimyasal yapıya bağlı özgül bir mekanizmaya aittir.

Antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılan asitlerden en önemlileri aşağıda bildirilmiştir.

2.2.1.1. Borik Asit

Zayıf bir germisid olmasına rağmen sık kullanılır. Bu hususta kullanılan konsantrasyonlarda dokularda önemli bir irritasyona sebep olmamasının rolü vardır. Eski inanışların aksine borik asidin de bazı koşullarda toksik olabildiği, hatta yerel uygulama sonucu deriden emilen borik asidin akut toksikasyonlarına neden olduğu görülmüştür. Bu yüzden gıdaların muhafazası için kullanılmamalıdır. Borik asit suda 5/100 nispetinde erir. %2-4 solusyonu halinde kullanılabilirse de %2'yi geçmemek uygun olur. %10 konsantrasyona kadar pomad halinde kullanılmaktadır(6).

2.2.1.2. Benzoik Asit

Benzoit asit toksik etkisi olmaması yiyeceklerin tadında ve kokusunda bir değişiklik oluşturmaması nedeniyle gıdaların ve içeceklerin saklanması %0,1 konsantrasyonunda kullanılır. Alkali ortamda tuz teşkil ettiğinden aktivitesini kaybeder. Cilt antiseptisi içinde kullanılır.

2.2.1.3. Asetik Asit

Germisid tesirli olup %1 solüsyon halinde bazı hal-
lerde deri antiseptiği olarak kullanılır. %5 den daha yuka-
rı yoğunlukta bakterisit, daha düşük yoğunlukta bakteriyos-
tatiktir. Pratikte yanıkların neden olduğu yaraların temiz-
lenmesinde kullanılabilir (4-2).

2.2.1.4. Mandelik Asit

Sülfonamid ve antibiotiklerin keşfinden evvel idrar
yolları antiseptiği olarak kullanılmıştır. Amonyum veya
sodyum tuzu şeklinde günde 8-12 gr. mide irritasyonunu ön-
lemek için yemeklerden sonra verilir (4).

2.2.2. ALKALİLER

Asitlerden daha az tesirlidir. Tesirleri ayrışma so-
nucu meydana gelen OH^- iyonları ile ilgilidir. En etkili o-
lanlar sodyum ve potasyum hidroksittir, amonyum hidroksit
zayıf tesirlidir. Bilhassa virüslere etkilidir, %1 konsantras-
yonda dezenfeksiyon olarak kullanılır. Germisid olarak kul-
lanılmış olan diğer alkaliler şunlardır: Sodyum bikarbonat,
sodyum karbonat, sodyum fosfat, baryumhidroksil, borax'dır
(6).

2.2.3. ALKOLLER

Alifatik alkoller proteinleri denetüre etmeleri nede-
ni ile germisid etki gösterirler. Alifatik zincirin uzunlu-
ğu arttıkça güçleride artar. Alkollerin etkileri çok çabuk
cilt üzerine tatbik edildiğinde etil alkol sulüsyonu yakla-
şık 2 dakika içerisinde karekter sayısını %90'a yakın nis-
petinde azaltır. Alkollerin antibakteriyel etkileri oldukça

kuvvetlidir. Fakat cilt üzerinde sürüldüğünde buharlaşma sonucu çabuk kayboldukları için etkileri tam olarak gelişmez. Bakteri sporlarını etkilemez.(4-2).

2.2.3.1. Etil Alkol

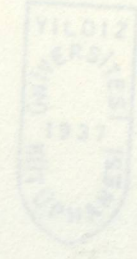
Patojen bakterilerin büyük çoğunluğuna bakterisid etki gösterirken, bazı bakteri türleri alkolde üremesini sürdürür. Kullanım özelliğine göre uygun yoğunlukları değişir. Ülkemizde alkolü injektör, injektör iğnesi ve cerrahi malzemenin sterilâzasyonu için kullananlar vardır. Bu yanlış bir uygulamadır. Spekturum yetersizliği nedeni ile sterilizasyon yapamaz. Geniş PH'de etkilidir. Molekül ağırlığı arttıkça etkiside artar. Etil alkolün, ağırlık itibarı ile % 70lik solüsyonu antiseptik olarak kullanılır.

Yüksek konsantrasyonda etkinliğinin azalması bakteri yüzeyindeki proteinlerin süratli bir şekilde çöktürülmesi sonucu alkolün içeri girmemesi ile açıklanır. Etil alkolde çıplak cilt yüzeyinde kabuk ve koagulum oluşmasına sebep olur. Bu tabakanın altındaki bakteriler alkolün etkisinden kurtulabilirler. Çıplak yüzeyde irritasyona neden olur (6).

2.2.3.2. İzopropil Alkol

İzopropil alkolün etkinliği yaklaşık etil alkolün etkinliği kadardır. Antiseptik olarak % 70lik solüsyonu kullanılır. Etil alkol gibi su ile kolay karışır. Etil alkol-den farklı olarak daha konsantre solüsyonlarıda aynı derecede etkinlik gösterir.

İzopropil alkolün toksisitesi yüksek değildir. % 50 lik solüsyonları halinde de kullanılır (6).



2.2.4. ALDEHİTLER

Aldehitlerin pek çoğu germisid etki gösterirler. Proteinlerin amina gruplarına bağlanmak suretiyle onların yapısını bozarak hücre üzerinde toksik etki yaparlar. Doku üzerindeki toksik etkileri ve dokuyu nüfuz yeteneklerinin az olması nedeniyle antiseptik olarak kullanılmaları tercih edilmez (4)

2.2.4.1. Formaldehit

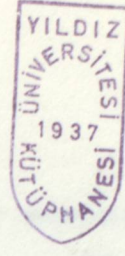
Keskin kokulu gazdır. Gaz halinde koklanırsa solunum yollarında da irritasyon belirtilerine sebep olur. % 40 solüsyon halinde ve Formalin ismi altında kullanılmaktadır. Kuvvetli germisiddi; sporlara da etkilidir. Kuvvetli protein çöktürücü olduğu için ancak alet, eşya, vücut salgılarının dezenfeksiyonunda kullanılabilir.

İlaç fabrikalarında steril çalışılacak odalar içinde formaldehid gazı kullanılır. Odaya formalin gazı püskürtülür veya formalin gazı sevk edilir. Toksik etkilerinden sorumlu olarak organizmadaki metabolizme ürünü olan formik asit kabul edilir (4-6).

2.2.4.2. Glutaraldehit

Virüsler ve bakteri sporları dahil olarak tüm mikro organizmalara formaldehitten daha güçlü etki eder. Ayrıca formaldehite göre az irritandır. Cerrahi aletlere zarar vermez. Pratikte % 70lik izopropil alkoldeki %2lik eriyiği kullanılır.

Bu şekilde hazırlanmış glutaraldehidin sporları öldürülmesi için 10 saat süre gerekir. Kokusu formaldehidin gibi rahatsız edici değildir ve geniş spekturumlu germisiddir (6).



2.2.5. FENOL VE TÜREYLERİ

2.2.5.1. Fenol

Fenol ilk olarak 1967 yılında Joseph Lister tarafından ilk kullanılan antiseptik olduğu gibi tıpta ilk kullanılan sentetik bileşiklerden biri olma özelliğini taşır. Ancak bugün toksik etkisi, özellikle beyin hücrelerine verdiği tahribat dolayısıyla kullanılmamaktadır. Fakat geri kalmış ülkeler de karbolik asid halinde kullanılmaktadır. Bu özelliğinden dolayı fenolün bugün türevleri kullanılmaktadır (5).

Fenol renksiz, karakteristik kokulu, kriztalize bir cisimdir. Kuvvetli protoplazma zehiridir; proteinleri çöktürür. Antiseptik tesiri de bu özelliğine bağlıdır.

Tesirini fiziksel ve kimyasal tabiatlı iki mekanizma ile gösterdiği kabul edilir. Lipofobik hidroksil grubu ile lipofilik benzen halkasını ihtiva ettiğinden, yüzeysel aktivite göstererek hücre hasarına sebep olduğu gibi proteinlerle reaksiyona girip suda erimeyen proteinatlar meydana getirerek proteinleri denatüre eder.

Düşük konsantrasyonlarda bakterisid, yüksek konsantrasyonlarda bakteriyostatik etki gösterirler. Alkali ortamda etkisi azalır. Sporlar ve virüsler üzerine etkisi yoktur. Lokal olarak etki ettiği bölgede damarları daraltır ve lokal aneztesi getirir. Meydana gelen lokal anestezi sinir dokusunun harabiyeti ile ilgilidir. Bu sebepten antipruritik (kaşıntıya karşı) etkisi vardır. Fenolün toksik dozu 12gr olarak tespit edilmiştir (4.6.7).

2.2.5.2. FENOL TÜREVLERİ

Bir çok fenol türevleri endüstride ve klinikte antiseptik olarak kullanılır. Bunların kimyasal yapıları ile

bakterisid aktiviteleri arasında bazı ilgiler mevcuttur. Genel olarak fenol çekirdeğine alkil grupları ve klor gelmesi antiseptik aktiviteyi yükseltir ve alkil grubu n-hexyl olduğu durumda, bileşik maksimum aktiviteye sahiptir. Klor mevcudiyeti ayrıca toksisiteyi artırır. Fenol çekirdeğinde hidroksil gruplarının sayısı çoğaldıkça meydana gelen bileşiklerin suda erime oranları ve aktiviteleride artar. Metil gruplarının mevcudiyeti toksisiteyi azaltır.

Kullanılan fenol türevlerinin antiseptik aktiviteleri fenolünki ile mukayese edilmek sureti ile ifade edilir ve fenol sabitesi veya Rideal-Walker sabitesi şeklinde isimlendirilir.(6).

2.2.5.2.1. Krezoller

Metil fenollerdir, ve izomer bileşiklerdir, aralarındaki fark metil grubuna para, meta, orta pozisyonunda yer almış olmasından ibarettir. Odun katranının distilasyonu ile elde edilirler.

Krezollerin aktiviteleri fenole göre daha yüksek, toksisiteleri daha düşüktür. Ellerin dezenfeksiyonu için % 2 kons ntrasyonda kullanılır. Krezolün sabunlaştırılmış bezir yağı ve diğer bitkisel yağlar içinde % 50 nispetindeki karışımı Lysol diye anılır. Meta, para, orta krezollerin fenol sabiteleri 5 dir (6).

2.2.5.2.2. Hekzaklorofen

İkili fenol halkası ve klor ihtiva eden bir bileşiktir. Beyazı krem renginde, kristal şeklinde bir tozdur. Suda çözünmez, aseton, alkol, eterde çözünür. İrritasyon meydana getirmeyen bir antiseptiktir. % 2-5 konsantrasyon da bilhassa gram pozitif mikroorganizmalara tesirlidir. % 1'e kadar olan konsantrasyonlarda bakteriyostatik ve daha yukarı

konsantrosyonlarda bakterisid etki yapar.

Güçlü germisid etki gösterebilmesi için uzunca bir süre uygulamayı gerektirmesi, sporlara karşı etkisiz olması başlıca sakıncalarıdır. Deriye uygulamada en yüksek etki gücünü elde edebilmesi için en az 2-4 gün uygulamak gerekir.

Hekzaklorofen fenol türevlerinin içinde en güçlü antimikrobiyal etki gösterir. Dokuya en az toksik olan maddedir. Hekzaklorofenin fenol katsayısı *stephyllacoccus aureus*'a karşı 40, *salmonelle typhy*'e karşı 15 dir. Gram negatif bakteriler bu maddeye karşı nispeten rezistanstır. Asit ortamda en fazla germisid etki gösterir, bununla beraber kalevi ortamda etkinliğini korur.

Hekzaklorofen vucüt temizliğinde dermatolojide kullanılan çeşitli antiseptik müstahzarların bileşimine girer, bu müstahzarlar genellikle sabun, sıvı sabun, yağ, krem deterjanlardır.

%3 nispetinde hekzaklorofen içeren sıvı sabundan oluşan müstahzarları suda seyreltmek suretiyle cerrahlar tarafından ameliyottan önce el temizliği için kullanılır. Eller devamlı olarak sabun yerine hekzaklorofenli sabun veya solüsyonu ile yıkanırca cilt üzerinde bakteri sayısını bir kaç günde % 90 dan fazla nisbette azaltır.

Tekrarlanarak uygulanması, ciltte birikmesine yol açar; fakat orada cildin sabunla yıkanması birikmeyi önler. Ciltte birikmesi epidermis ve yağ bezleri hücreleri ile kombine olmasına bağlıdır.

Vucüt hijyeni için çıkartılan dedoran müstahzarlar içinde kullanılır. Özellikle bebeklerde ve prematüsrelerde ciltten kolay absorbe edildiği ve tekrarlanarak cilt üzerinde uygulanması sonucu önemli derecede vucüda girdiği için ciddi sistemik belirtide oluşturduğu saptanmıştır.

Bu nedenle bebeklerin banyosu için heksaklorofenli müstahzarlar kullanılmamalıdır. Diğer dezentekfenlere göre etkisi zayıf ve pahalı olduğu için eşya dezenfeksiyonu için kullanılmalıdır (4.6.7).

2.2.5.2.3. Resorsinol

Özellikleri bakımından fenole benzeyen hidroksilli fenol türevleridir, yalnız aktivitesi düşüktür. Beyazımsı kristel veya toz halindedir. Ekşi, acı lezzettedir. Işık ve havadan etkilenecek pembeleşir. Suda alkolde, eterde, gliserin çözünür. Kloroform, benzende güçlükle çözünür. Işıktan saklanması gerekir.

Fenol sabitesi 0.4 dön Alkollü solüsyonları antiseptik olarak kulak damlalarında kullanılır (4).

2.2.5.2.4. Heksil Resorsinol

Hidroksilli fenoldür. Yalnız aktivitesi fenole oranla daha yüksektir. Dokulara iritan etkisi vardır, cilde tatbik edildiğinde bazı şahularda allerjik etki yapar.

Ağıt antisepsisi ve idrar yolları antiseptiği olarak kullanılır.

2.2.5.2.5. Metil Parapen

Beyaz renkli kokusuz toz halindedir. Tatsız ve ağızda yanıcı etki yapar. Aseton, su, kloroform, eter, propilen glikolde çözünür. Karbon tetra klorürde, benzende az çözünür. Metil parapan da bu reaksiyondur. Serbest iyot moleküllerinin bakteri hücrelerinin protein maddesi ile birleşmesi (direkt) % 0,25-0,05 konsantrasyonu koruyucu olarak kullanılır. Metil parapan kozmatik losyon şeklindeki preparatlarda 0,02 koruyucu olarak kullanılır. (6)

ÇİZELGE 2.2.6.1.1. Belli konsantrasyonlardaki iyotun bakterisit etkileri.

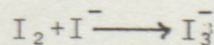
2.2.6. HALOJENLER VE HALOJENLİ BİLEŞİKLER		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538	3
2.2.6.1. İyod	11775	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19582	5

İlk olarak 1873'de kullanılmıştır. Koyumavi renkli kristalize bir maddedir. % 2lik alkoldeki solusyon halinde deri dezenfeksiyonunda sık olarak kullanılır. Suda az erir. Bir çok bakterilere, mentarla etkilidir. Doku içine absorpsiyonu çok kolaydır. Mukozalarda irriten etki yaptığından mukazaların dezenteksiyonun da kullanılmaz. Uygulandığı dokularda iyodür haline geçer, iyodür halinde ise dezenfektan tesir göstermez. İyot normal sıcaklıkta katıdır. Yüksek buhar basıncı vardır ve çabucak süblimleşir.

İyotlu preparatlardan, iyot tentürü; 7 kısım iyod 3 kısım potasyum iyodür, 99 kısım alkol ihtiva eder. İyotlu potasyum iyodür merhemi 10 kısım potasyum iyodür 2 kısım iyor, 8 kısım su ile 80 kısım asilbendli domuz yağını ihtiva eder.

Element şeklindeki iyot mikroorganizmalara ve virüslara karşı güçlü ve çabuk ve öldürücü etkili bir drogdur. 1/200.000 yoğunlukta bakterilerin tüm vejetatif şekillerini 15 dakikada öldürür. Organik maddelerin bulunduğu ortamda iyodun bir bölümü bağlanırsa da bu bağlanma zayıf bir bağlanma olduğu için zamanla serbest hale gelerek etki gösterir.

İyot oldukça reaktiftir. zaten onu etkin bir germijit yapan da bu reaktifliktir. Serbest iyot moleküllerinin bakteri hücresinin protein maddesi ile birleşmesi (direkt halojenasyon) sonucu bakterisit etki gösterir. Ortamda iyodürlerde bulunursa basit bir reaksiyonla bir miktar periodyür (triyyodür) oluşur. Bunun bakterilerin vejetatif ve



ÇİZELGE 2.2.6.1.1. Belli konsantrasyonlardaki iyotun bakterisit etkileri.

Mikroorganizma	A.T.C.C.No	İyot konsantrasyonu (mg/lt) (5 dakika)
Staphylococcus aureus	6538	3
Esterica celi	11775	4
Pseduemunenus aeruginosa	19582	5
Proteus vulgaris	13315	3
Klebsiella pneumonia	10031	5
Serretia marcescens	14756	6
Cendida albicans	2091	3
Aspergillus niger	16404	10

spor şekillerine etkisi çok azdır. Bu nedenle iyotla fazla iyodür eklemekten kaçınmak gerekir. Aksi takdirde tüm serbest iyot, periyodüre çevrilip germisit etkiyi azaltır.

2.2.6.2. İyodofor

İyodun suda çözünen büyük moleküllü maddelere veya katyonik deterjanlara reversibl olarak bağlanması sureti ile oluşturulan ve cilt üzerinde tatbik edildiğinde iyod salıverme sonucu antiseptik özellik gösteren bileşiklerdir.

İyodoforların etkinliği tentürdiyodunkinden daha zayıftır. Yaraya tatbik edildiğinde daha az yanma yapar. % 10 luk povi doniyodun solüsyonu % 1 lik serbest iyod solüsyonuna eşit etkinlik gösterir. Povidon-iyod ise iyodun polivinil pirolidon ile yaptığı kompleks bir bileşiktir (4-6-7-8).

2.2.6.3. Klor ve Hiporlorik Asid

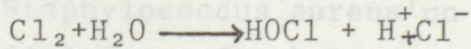
Klor gazı kuvvetli bir sermisiddir. Etkisi konsantrasyon, PH, ısı gibi bir takım faktörlere bağlıdır. Olanca çok düşük konsantrasyonlarda etki gösterir. Ve % 0,0002 konsantrasyonunda bile germisid etkilidir. Alkaliler

organik maddelerle çabuk inaktive olur. Etkisi genellikle glikoz metabolizması ile ilgili enzimleri ve bazı sülfidril ihtiva eden enzimleri inhibe etmek suretiyle gösterdiği kabul edilmektedir.

Aktif klor proteinlerin amino grubunu kloroamin grubuna dönüştürür.

Klor'un asid ve nötr ortamda etkinliği artar. PH 6 daki klorun bakterisit etkisi PH 9'dan 10kez daha güçlüdür. Pratikte klorun kendisini kullanmak çok güçtür. Çünkü gaz şeklindedir. O yüzden hipoklorikasid halinde de kullanımı etkilidir.

Klor günümüzde içme suyunun dezenfeksiyonun da kullanılmaktadır. Aynı zaman da bu dezenfeksiyon yöntemi ekonomiktir. Çelik bombalar için de bulunan klor "Klorinatör" adlı bir araçla suya düzenli olarak karıştırılır. Güçlü bir dezenfektan olan klorun suya karıştırıldığında klorür asidi ve hipoklorik asid meydana gelir.



Staphylacoccus aureus'un klora karşı hassasiyeti vardır. % 3 klor S. aureus'a bakterisit etki gösterir, ve 1 dakikada % 100 öldürür (4.6)

2.2.6.4. Sodyum hipoklorit

Kolaylıkla klor gazı verebilen bir bileşiktir. Suda ki % 0,5lik solüsyonu "Dakin Solüsyonu" ismi verilir. Hipoklorik asidinin stabilitesi çok düşük olduğu için tıpta sodyum tuzu şeklinde kullanılır. Sodyum hipoklorit deride irritan etki bırakır.

Sodyum hipokloritin'in diğerk solüsyonları; % 12'lik konsantrasyonda Javel suyu, % 2'lik konsantrasyonda Labarraque solüsyonudur. Bütün bu solüsyonlar binde 1,5-2 nisbetinde klor içerecek şekilde seyretilir ve bu solüsyon yara bakımında kullanılır (4-6).

2.2.6.5. Kloraminler

Hipokloritlerin mahzurlarına sahip olmadıkları için çok kullanılan organik klor bileşikleridir. Ancak tesirleri yavastır. En çok kullanılanlar; Kloramin -T, Dikloramin -T, ve Halazon 'dır. Kloramin -T hafif klor kokulu, sarımtırak ve kristalize görünümlüdür. Deriye %1-2, mukozalara %0,1-0,2 tatbik edilir.

Dikloramin -T, suda erimediğinden yağdaki solüsyonları kullanılır. Deri için %5, mukozalar için %1-2 konsantrasyonda kullanılır.

Halazon , suyun dezenfeksiyonu için kullanılır. 1lt. suya 4-8 mg. ilave edilerek dezenfeksiyon işlemi yapılır.

Staphylococcus aureus'un kloraminlere karşı hassasiyeti belirlenmiş. Staphylococcus aureus'a 1 dakika süre ile kloraminler uygulandığında %13,9 oranında bakterisit etki gösterir (6)

2.2.7. OKSİTLEYİCİ MADDELER

Oksitleyici maddeler, serbest oksijen verebilen maddelerdir. Bunları hücreleri oksitleyerek germisid etki gösterirler. Başlıcaları:

2.2.7.1. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (oksijenli su) %3'lük konsantrasyonda solusyon halinde kullanılır. Hidrojen peroksit kolaylıkla molekül şeklindeki oksijene ve suya parçalanabilen bileşiktir. Dokulara uygulandığında zayıf germisid etkisi yanında köpürmekle (efervesan etki) oluşturduğu mekanik etki ile daha çok yaraların temizlenmesinde kullanılır. Mekanik etkinin oluşması hücrelerin katalaz enziminin H_2O_2 'i parçalamasıdır.

Oksijenli su yarı yarıya sulandırılarak ağız ve boğaz antiseptiğinde kullanılır. Hidrojen peroksit ayrıca renk giderici (decolorant) ve koku giderici (desodorant) olarak da etki gösterir (6).

2.2.7.2. Potasyum Permanganat

Kristalize görünümlü erguvani renklidir. Antiseptik etkisi ortamda organik materyal bulunması halinde azalır. Bakterisit ve fungusid etkinlik gösterir (6).

2.2.7.3. Sodyum Perborat

Beyaz kristalize bir bileşiktir. Ağız antiseptiğinde %2 solusyon halinde kullanılır. Bazı diş macunlarına da ilave edilmiştir. Sodyum perborat oksijen salıverdiği için H_2O_2 gibi zayıf etki gösterir (6).

2.2.7.4. Madensel Peroksidler

Antiseptik olarak kullanılırlar. Başlıcaları; Sodyum, Magnezyum, Çinko ve Kalsiyum peroksittir. Hidrolize uğradıklarında H_2O_2 verirler. Geri kalan kalevi tabiatlı artıkları

kostik etki gösterirler. Ençok kullanılan çinko peroksittir, dezenfektan ve koku giderici olarak kullanılır (6).

2.2.7.5. Potasyum Kloratlar

Zayıf bir antiseptiktir, genellikle ağız antiseptiğinde %2-4'lük solusyonu gargara şeklinde kullanılır (6).

2.2.8. AĞIR METALLER

Ağır metal tuzların bakteriler için toksik olduğu eskiden beri bilinmektedir. Bu etkilerini genel olarak proteinleri denatüre etmek, bilhassa bazı enzimleri (örneğin -SH grubu içeren) inaktive etmek suretiyle gösterir. Ağır metallerden demir hariç diğerleri antiseptik, tehriş edici, ve kostik tesirlere sahiptir. Bu hususta gümüş, arsenik ve civa daha etkili olup, bakır, nikel, kobaltın etkisi daha zayıftır. Ağır metaller iyonize durum da dezenfektan tesir gösterirler, metal halinde etkileri yoktur. Dolayısıyla iyonize olabilen inorganik tuzlar halinde etkili, iyonize olmayan tuzlar halinde etkisizdir. Ancak iyonizasyonun toksikle ilgisi vardır. Yani iyonize inorganik tuzları toksiktirler, iyonize olmayan organik bileşikleri ise toksik tesirleri yoktur. Sonuçta antiseptik olarak kullanılan ağır metaller toksik tesir meydana getirebilirler (4+6).

2.2.8.1. Civa Bileşikleri

İnorganik tuzlar veya organik bileşikler şeklinde kullanılırlar. Civa bakteriyostatik etki gösterirler. Bakterisit olması için uzun süre bakterilerle temas halinde kalması gerekir. İnorganik civa bileşikleri dokular için çok irritandır, dokulara güç nüfuz eder, sporlara etkileri çok zayıftır, sistemik toksisiteleri yüksektir.

Antiseptik olarak kullanılan başlıca inorganik civa tuzları; civaklorür(süblime), civaoksisianür, sarı civa oksittir, ayrıca salisilat, siyanür ve iyodür tuzları da kullanılabilir.

Başlıca organik civa bileşiklerini ise tiyomersal, nitromersal, fenil civa bileşikleri teşkil eder. Civa ve bileşikleri günümüzde pek kullanılmamaktadır (4).

2.2.8.2. Gümüş Bileşikler

Antiseptik, dezenfektan olarak kullanılır. Fakat bu kullanım sınırlıdır. Gümüş iyonu canlı dokularda bulunan sulfhidril, karboksil, fosfat, amino gibi kimyasal gruplar tepkimeye girerek proteinlerin fizik özelliklerinde bazı değişmelere neden olur. amfoter yapılı sürfaktanlar şeklinde gruplandırılmaktadır.

Gümüş ve diğer ağır metallerin suya temasta suyun güçlü bakterisit etki gösterdiği görülmüştür. Adına oligodinamik etki denen bu özelliğin mekanizması aydınlatılamamıştır. Gümüş nitratın yakıcı (kostik) etkisinden yararlanılarak küçük yaralar tedavi edilir.

Gümüş pikrat ve gümüş laktat da suda kolay iyonize olan ve antiseptik olarak kullanılan diğer gümüş bileşikleridir. Gümüş pikrat, suda ve alkalide çözünür. Candida'lara etkilidir (4-6).

2.2.9. YÜZEY AKTİF MADDELER

Bir sıvının yüzey gerilimini azaltan kimyasal bileşiklere yüzey aktif bileşikler (surfactant'lar) denir.

Mesela ıslanmayan bir zemin üzerine konan bir damla su, burada dağılmadan damla şeklinde yani bir su kitlesi

halinde kalabilir. Yerçekimine karşı gelen bu kohezyon kuvveti suyun yüzey gerilimi olarak ifade edilir. Buna karşılık aynı zemine bir damla sabunlu su konacak olursa, bunun damla halinde kalmayıp yayıldığını ve daha geniş bir bölgeyi ıslattığını görürüz. Öyleyse suya karıştırılan sabun suyun yüzey gerilimini azaltmıştır. Yüzey gerilimin düşmesi ile kimyasal maddeler mikroorganizmalar ile daha kolay ilişki kurarlar ve mikroorganizma yüzeyinde toplanırlar.

Yüzey aktivitesi olan maddeleri kimyasal bünye özelliğine göre 4 gruba ayırabiliriz. Esas olarak bu grup bileşiklerin bünyesinde uzun bir hidrofob (yağda eriyen) grubun sonunda hidrofil (suda eriyen) bir grup vardır.

Yüzey aktif maddeleri yani sürfaktanları; anyonik, katyonik, noniyonik ve amfoter yapıları sürfaktanlar şeklinde gruplandırılmaktadır.

Anyonik ve katyonik sürfaktanları dezenfektan, antiseptik ve temizleyici (deterjan) olarak kullanabiliriz. Noniyonik sürfaktanlar ise (polysorbate 80 gibi) antibakteriyel aktivite göstermezler.

Sürfaktanların germisid etkileri yeterli derecede açıklanmamıştır. Anyonik ve katyonik karakterleri nedeni ile proteinleri denatüre ettikleri, hücre membranının permeabilitesinde değişikliğe sebep oldukları ve bazı enzimleri inhibe ettikleri ileri sürülmektedir. Bu olay ispatlanamamıştır (4-6-7).

2.2.9.1. Anyonik Sürfaktanlar

Bunların hidrofob grupları uzun bir karbon zincirinden, hidrofil grupları ise negatif yüklü; karboksil, sülfat,

Katyonik sürfaktanların antibakteriyel spektrumları geniştir, gram negatif ve gram pozitif bakterilere tesirli-dirler; fakat virüslere tesir etmezler.

Katyonik sürfaktanlar cilt üzerinde ince bir film tabakası oluştururlar ve bu tabakanın dış yüzeyi yüksek an-tibakteriyel bir aktivite göstermekle beraber iç yüzeyinin aktivitesi çok düşüktür. Bu sebepten dolayı film tabakası ile cilt tabakası arasında bakteriler canlı kalabilirler.

Katyonik sürfaktanların germisid etkileri anyonik sürfaktanlara nazaran daha etkilidir. Katyonik deterjanlardan amonyum ve piridinyum tuzla-rı antiseptik ve dezenfektan olarak ilaç, besin ve süt en-düstrisinde kapların temizlenmesinde kullanılır.

Katyonik sürfaktanların diğerk antiseptik ve anyonik sürfaktanlara göre üstünlükleri:

- a) Germisid etkileri iyod, alkol veya formaldehindi-ki kadar olmasa bile çabuk başlar, cilde tatbik edildiğinde benzalkolyumklorür bakteri sayısını 25 dakikada %30 oranında azaltır.
- b) Madeni veya kauçuktan yapılmış cerrahi malzeme ü-zerinde korrozif etkileri yoktur.
- c) Sistemik toksitesi düşüktür. Fazla seyreltik so-lusyonların doku üzerindeki toksik etkisi zayıf-tır. Düşük konsantrasyonlardaki solusyonları etki-lidir.

Başlıca kuaterner amonyum bileşikleri olan katyonik sürfaktanların en önemlisi şunlardır.

2.3. Bir karışım olan alkildimetilbenzilamanyum klorür veya benzalkonyumklorür (Zefiran); setilpiridinyumklorid (Sefrin), Setildimetilamanyum klorür (Tritan) ve mantarlara etkili olan Domitenbromide (Bradosol) ve klorhegzidin'dir.

Bunlar genel olarak suda %10, alkolde ise 1/200-1/1000 konsantrasyonlarda kullanılırlar; ancak maksada göre mesela mukozalara tatbik edildiğinde konsantrasyonlar daha düşük olarak tespit edilir ve bir çoğu 1/30.000'lik konsantrasyonlara kadar etkili olabilirler.

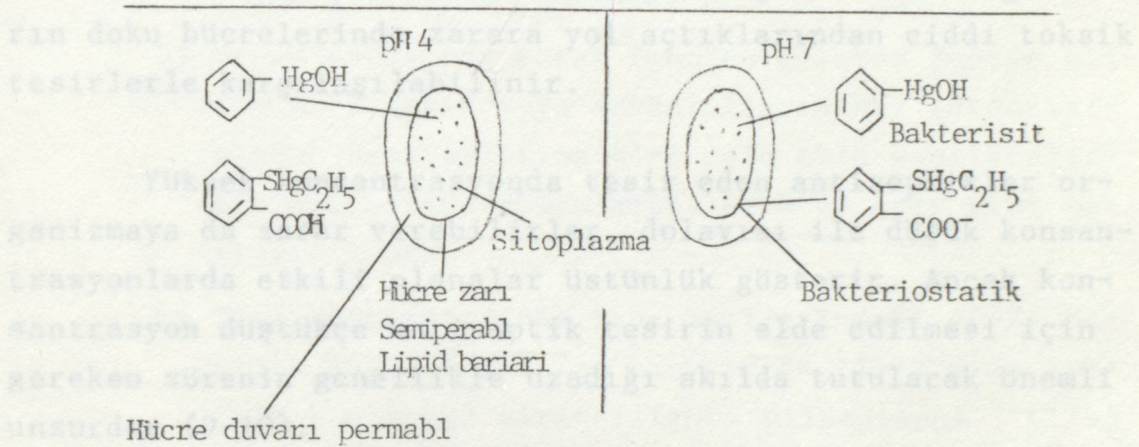
Katyonik sürfaktanlardan ençok kullanılanı alkildimetilbenzalkonyum klorür (Zefiran) dır. Beyaz, sarımsı renk, li, amorf yapıda bir maddedir. Çok acı lezzetli ve aromatik kokuludur. Kuvvetli çalkalandığı zaman köpük oluşturur. Suda, alkolde, asetonla kolay çözünür.

%0,01-0,2 konsantrasyondaki benzalkonyum klorür çözeltisi cilt üzerinde antiseptik olarak kullanılır. Dezenfeksiyon olarakta %0,1'lik konsantrasyonu kullanılır.

Benzalkonyumklorür fareler üzerinde bakterisid etkisi invivo olarak araştırılmış elde edilen sonuçlar insan derisinde elde edilen sonuçlara benzer bulunmuştur (4-6-7-8).

2.3. ANTİSEPTİK MADDELERİN ETKİ MEKANİZMASI

Antiseptik maddeler mikroorganizmaların yapısında bulunan proteinin etki mekanizmasını değiştirerek, denatüre eder. Düşük yüzey gerilimleri hücre gerginliğini arttırmaması ile hücre muhtevasının dağılmasına ve hücre sel metaboliztik işlemlerin karışmasına neden olur.



ŞEKİL 2.3.1. Bir antiseptik maddenin etki mekanizmasını gösteren şekil

Bazı bakterilerin veyetatif şekilleri diğerlerine göre daha dirençli olabilirlerse de bu durumun pratikte büyük önemi yoktur.

Diğer taraftan antiseptik ve dezenfektan ilaçlar canlı hücreler üzerine toksik tesir gösterdiklerine göre, insan doku ve hücrelerinde de zararlı tesirler gösterirler. Antiseptik maddeler gerek lokal olarak tatbik edildikleri doku hücrelerinde gerekse sistemik olarak dağıldıkları organların doku hücrelerinde zarara yol açtıklarından ciddi toksik tesirlerle karşılaşılabilir.

Yüksek konsantrasyonda tesir eden antiseptikler organizmaya da zarar verebilirler, dolayısı ile düşük konsantrasyonlarda etkili olanalar üstünlük gösterir. Ancak konsantrasyon düştükçe antiseptik tesirin elde edilmesi için gereken sürenin genellikle uzadığı akılda tutulacak önemli unsurdur (9-10).

2.4. DEZENFEKTAN VE ANTİSEPTİK MADDELERİN ETKİ ŞİDDETİNİN ÖLÇÜLMESİ.

Bu amaç için geliştirilmiş pek çok yöntem vardır:

2.4.1. Fenol İndeksi

Etki şiddeti bilinmeyen bir dezenfektan veya antiseptik maddenin etkisinin, fenolün bilinen etki şiddeti ile karşılaştırılması temeline dayanır. Bu konu ile ilgili yöntemler arasında en çok Rideal-Walker yöntemi kullanılır. Bu yöntemle test bakterisi olarak Salmonella typhi'nin belirgin bir kökeni olan (S.typhi NTCC 186) kullanılır.

Gram pozitif bakterilerdeki etkinlik hakkında bilgi edinmek için aynı deney Staphylococcus aureus'un bir kökeni

olan (S.aureus NTCC 3750) de kullanılarak yapılabilir. Deney standart koşullarda uygulanır. Kısaca şu şekilde yapılır.

- a) Tüplere 5'er ml olarak fenolün 1/95, 1/100, 1/105, 1/115'lik çözeltileri, etkinliği denenecek antiseptik veya dezenfektanın da düşünülen etkin şiddetine göre çeşitli (Örneğin 1/50, 1/75, 1/100, 1/125, 1/150) dilüsyonları yapılır ve 17-18°C'de su banyosunda tutulur.
- b) Deney esnasında gerek fenolün gerekse deneye alınan antiseptik veya dezenfektanın her sulandırımından besiyerlerine 4'er defa ekim yapılacağından her sulandırımın arkasına 4'er adet sıvı besiyeri konur.
- c) Test bakterilerinin sıvı besiyerindeki 18-24 saatlik kültüründen (su banyosunda 17-18°C'de ısıtılmış olacak) birinci fenol dilüsyonuna (1/95'lik) 0,2 ml kültür konur ve kronometreye basılır. 30 saniye sonra ikinci tüpe (1/100'lük) 0,2 ml ve her 30 sn. de bir sıra ile diğer fenol sulandırım tüplerine aynı 0,2 şer ml kültür konur. 5 tüpe kültür konulduğunda başlangıçtan itibaren 2 dak. geçmiştir.
- d) Her dilüsyondaki fenollü ortamdaki bakterilerden 2.5, 5, 7.5, 10 uncu dakikalarda ayrı besiyerlerine ayrı ekimler yapılarak bu sürenin sonunda fenolün bakterilere olan öldürücü etkisi araştırılacaktır. Ekimler çapı 4 mm olan standart öze ile yapılır. b. sıkkında son şekil yapıldıktan sonra hemen öze alınır ve 30 sn. sonra (başlangıçtan itibaren 2,5 dakika geçmiştir) 1/95'lik fenol tüpünden bir öze alınarak sıvı besiyeri bulunan 1. tüpe ekilir. Bir 30 sn. sonra 1/100'lükten bir öze alınır ve

onun hemen arkasında sıvı besiyeri bulunan 1 nolu tüpe ekim yapılır. Bu işlem 30 sn. aralıklar birer öze ile tekrar edilir. 1/115'lik tüpten ekim yapıldıktan sonra başlangıçtan itibaren 5 dak. geçmiştir. Bu anda tekrar başa dönülür ve 1/95'lik fenol eriyiğinden 2 nolu sıvı besiyeri bulunan tüpe ekim yapılır. 30 sn. aralıklarla bu işlem diğer sulandırımalar içinde yapılır. Bu ekimle de 5 dak.'lık sürede tamamlanır. Ve daha sonra 7,5 ve 10'uncu dak.'lık ekimleri de tamamlanır.

e) Fenollü ekimler tamamlandıktan sonra etkinliği denenecek antiseptik veya dezenfektanın uygun dilüsyonları için aynı deney tekrarlanır.

f) Bu suretle bu işlemlerin sonunda gerek fenolün gerekse antiseptik veya dezenfektanın her dilüsyonuna konulan belli sayıdaki bakterilerin bu eriyiklerde 2.5, 5, 7.5, 10 dak. bekletilmelerinden sonra alınan örnekler besleyici ortamlara aktarılmıştır. Tüm ekimler çalkalanır ve 37°C'de 48 saat üremeye bırakılır. Üreme gösterenler (+), göstermeyenler (-) işaretlenip çizelge haline getirilir.

2.4.1.2. Rideal-Walker Fenol Katsayısının Hesaplanması

Antiseptik veya dezenfektanın ve fenolün hangi dilüsyonlarında 2,5 ve 5 dak. bekletilmiş bakteri kültürlerinde üremenin (+), 7.5 ve 10 dak. bekletilmiş bakteri türlerinin (-) oldukları yazılır. Antiseptik veya dezenfektanın bu nitelikte dilüsyon paydasının, aynı nitelikteki fenol dilüsyon paydasına oranı fenol katsayısıdır.

Antiseptik veya dezenfektanın dilüsyonunda kullanılan sulandırıcıların içinde organik maddelerin bulunması gerektiği ileri sürülmüştür. Bunun içinde sulandırıcı olarak 2 : 5 bir oranı bulunan steril sulandırıcılar kullanılır. Deneyin diğer

Çizelge 2.4.1.2.1.'de $350/95=3,7$) Uygulamada antiseptik veya dezenfektanın bu kat sayısının 20 kat dilüsyonunun uygun sonuç verdiği bildirilmektedir. (Örnekte $20 \times 3,7=74$ yani $1/74$ dilüsyon).

ÇİZELGE 2.4.1.2.1. Fenol Katsayısı Deneyi Sonuçları (12).

	Dilüsyon	Ekim zamanları			
		2,5	5	7,5	10
Denenen	1/250	-	-	-	-
Antiseptik veya	1/300	+	-	-	-
Dezenfekten	1/350	+	+	-	-
	1/400	+	+	+	-
Fenol	1/95	+	+	-	-
	1/100	+	+	+	-
	1/105	+	+	+	+

Dezenfektanların mikroorganizmalara etki mekanizmalarının değişik olması ve zamanla yeni dezenfektanların ortaya çıkması ile fenol katsayısı deneyinin dezenfektan etkinliğinin tayinindeki değeri sınırlı kalmıştır.

Bu nedenle bu deneyde birçok değişiklikler yapılarak uygulanmış olduğu gibi dezenfektanların etkinliğinin araştırılması için yeni yöntemler geliştirilmiştir.

Yapılan en önemli değişikliklerden birisi Chick-Martin deneyidir. Mikroorganizmaların bulundukları ortamın organik maddeler içeren ortamlar oldukları düşünülerek deneyde fenol ve dezenfektanların dilüsyonunda kullanılan sulandırıcıların içinde organik maddelerin bulunması gerektiği ileri sürülmüştür. Bunun içinde sulandırıcı olarak % 5 bira mayası bulunan steril sulandırıcılar kullanılır. Deneyin diğer

kısımları temel olarak ufak tefek değişikliklerle Rideál-Walker deneyi gibidir.

Deri Antiseptiklerinin Denenmesi

El parmakları bir jeloz plak yüzeyine bastırılır. Antiseptiğin önerilen dilüsyonu ile silinir ve 10 dk. beklendikten sonra diğer bir plakla yeniden bastırılır. Üremeye bırakıldıktan sonra 2 plak arasındaki bakteri sayısının karşılaştırılması antiseptiğin etkinliği hakkında bilgi verir (12).

2.5. DEZENFEKSİYON VE ANTİSEPSİYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.

Dezenfeksiyon ve antisepsi kimyasal maddelerle yapılmaktadır. O halde olay kimyasal maddelerle mikroorganizmalar arasındaki ilişkilere bağlı bir olaydır.

Bu ilişki sonucunda mikropların vejetatif şekilleri etkilerini kaybederler, ölürlere ve ortadan kalkarlar. Kimyasal maddelerin mikroplar üzerindeki bu etkisini etkileyen çeşitli etmenler vardır.

2.5.1. Dezenfektan ve Antiseptik Maddelerin Yoğunluğu.

Kimyasal maddelerin dezenfektan yada antiseptik etkileri yoğunlukları arttıkça fazlalaşmaktadır. Yoęunluk arttıkça etkilendikleri mikroorganizma sayısı ve mikroplar üzerindeki zarar verici etkide çoğalır. Birçok kimyasal madde yüksek yoğunlukta ęermisid yani mikrop öldürücü iken daha az yoğunlukta ayrı mikroorganizmalar üzerinde mikrobiyastatiktir. Yoęunluęun artması ile dezenfektan etkinin artması aynı oranda yükselmez. Nihayet belli bir yoğunluktan sonra etki değişmez olur. Bu duruma göre her kimyasal dezenfeksiyon ve antisepsi'nin en iyi etkili olduğu optimal yoğunluk vardır.

Dezenfektan yada antiseptiklerin bu yoğunluklarda kullanılması amaçlanır.

2.5.2. Dezenfektan ve Antiseptik Maddelerin Etki Süresi

Bir kimyasal maddenin mikroorganizmalar üzerine gerekli etkiyi gösterebilmeleri için birlikte olmaları için yeterli bir süreye gereksinim vardır. Bu süre kimyasal maddenin yapısına, ortamın nemine, ısıya, mikroorganizmaların cinsine ve sayısına ve başka etmenlere bağlı olarak kısa yada uzundur.

2.5.3. Sıcaklık

Sıcaklık derecesi arttıkça dezenfektan maddenin içinde eritilmiş yada sulandırılmış olduğu sıvıdaki iyonizasyon miktarı dolayısı ile etkisi de artar. Sıcaklık azaldıkça etkisinde de azalma olur. Sıcaklığın artması ile etkinin artması her dezenfektan ve etkilenen her mikroorganizma için belli bir katsayı oranında artış gösterir.

2.5.4. pH Derecesi

Her dezenfektanın ve antiseptiğin en fazla iyonize olabildiği alt ve üst PH sınırı vardır. Ortamın PH derecesi optimalden ne kadar uzaklaşırsa mikroorganizmaların dezenfektana yada antiseptik maddeye olan dirençleri de o kadar azalacağından etkisi de o nispette artar.

2.5.5. Ağır Metallerin Oligodinamik Etkisi

Gümüş, bakır, altın gibi ağır metaller birlikte bulundukları mikroorganizmaları öldürücü yada üremelerini engelleyici dezenfektan etki yaparlar. Bu etki metallerin ortama yayılan iyonlarının etkisi ile olmaktadır.

2.5.6. Mikroorganizmalara Bağlı Etmenleri

Mikroorganizmaların cinsine göre dezenfektanı ve anti-septiğin etkisi değişik olabildiği gibi onların bulundukları yaşam evresine görede etki ayrımı gösterir. Örneğin vejetatif şekiller daha duyarlı, sporlar daha dirençlidir.

Ayrıca ortamda mikroorganizma sayısı da olumsuz yönde etki göstererek dezenfektan yada, antiseptik maddenin etkili olabilmesi için daha çok ve yoğun miktarlardır (12).

2.6. ANTİSEPTİK MADDELERİN ÖZELLİKLERİ.

İyi bir antiseptik maddenin özelliklerini şöyle açıklayabiliriz.

Mikroorganizmaların üremesini, çoğalmasını, durdurmaktan ziyade öldürmelidir. Geniş bir antibakteriyel spektrumu olmalıdır. Lokal uygulamalarda düşük bir yüzey gerilimi olmalıdır. Vücut sıvıları ile birlikte olursada aktivitesini göstermelidir. Uzun ve sürekli bir etki sağlanmalıdır. Teröptik indeksi geniş olmalı, toksik etki göstermemelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları insidansı düşük olmalıdır. Germisid etkisi çok çabuk gelişmeli, ortamda fazla sayıya da mikroorganizma bulunması etkinliği azaltmamalıdır. Ortamda organik materyalin (eksüda, kan, cerahat, balgam gibi.) bulunması ilacın mikroplar üzerindeki öldürücü etkisini önemli ölçüde azaltmamalıdır. Antimikrobik etkisi temperatur değişiminden etkilenmemelidir. Germisidler düşük sıcaklıkta genellikle daha az etkinlik gösterirler. Kosa gıtmeyen kokuda olmamalı, doku ve eşyalar boyamamalı ayrıca ekonomisinde gözönünde tutulmalıdır.

2.6.1. Deri İçin Kullanılan Antiseptik Maddelerin Özellikleri

Maddeler, yaygın bir biçimde el temizliği ve en önemlisi

derinin ameliyata hazırlanması gibi çeşitli gayelerle kullanılmaktadır.

Antiseptikler örneğin bir hastane ortamında bulunan az zararlı ve çöktür mikroorganizmalar kadar pseudomoras, proteus ve candida türlerin yok edilmesi için önemlidir. Bu maddeler kimyasal yapılarına göre etki alanlarına göre muhtelif şekillerde gruplanır.

Deri üzerinde;

- a) Temiz yaralar,
- b) Temiz fakat kontamine olmuş yaralar
- c) Kirli yaralar şeklinde görülen ve ancak antiseptik maddelerle tedavisi yapılabilecek enjeksiyonlar vardır. Bu yaralar şekillerinde, deri yüzeyinde yüzeysel veya derin tabakalara nüfuz edici bir ilaç ile tedavi yapılır. Ayrıca kontaminasyonda belirlenen gram(+) veya gram(-) mikroorganizmaların türüne uygun antiseptik etkili bir madde seçilmesi gerekir(13).

2.7. DERİNİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Deri yolu ile ilaç uygulaması ve bu yolla kullanılan ilaç şekillerinin tarihçesi insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanlar cilt tedavisi ve cildi hastalıklardan korunmak, ayrıca cilt görünümünü güzelleştirmek için cilt bakımına önem vermişlerdir. Bu yüzden önce derimizi tanımak gerekir.

Deri canlı vücudunun yüzeysel olarak en büyük organı olup, ağırlığının % 16'ını oluşturur. Yetişkin bir kişide 1,72-1,75 m²'lik alan oluşturur. Vücudu dış etkenlere karşı korur. Tabakalar içinde sayısı yerine göre değişen ter ve yağ benzeri, kıl follikülleri, kan damarları ve sinirler vardır. Tırnak ve kıl derinin değişik oluşumlarıdır.

c) Stratum Deri anotomik olarak iki tabakadan meydana gelir (4).

Epiderma (yüzeysel tabaka)

Dermis (Derin tabaka)

- 2.7.1. Epiderma: Derinin en dış kısmındadır. Çok katlı yapıdadır. Deriye uygulanan ilaçların ilk temas ettiği bölgedir. Kalınlığı 0,0005-1,5mm dir. Bu kalınlık vücudun bölgelerine göre değişir. Mesela ayak tabanında 1mm lik kalınlıkta iken yüz derisinde 0,1mm dir. Yüz derisinin çok ince olması kullanılan preparatların emilebilme hızını artırır.

Epiderma tabakası dıştan içe doğru aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi sıralanmıştır.

2.7.2. Dermis (Derin tabaka):

a) Stratum Korneum.

Kalınlığı 0,3mm ile 2-3mm arasında değişir. Deriye dayanıklı keratinize olmuş zamanla dışarı atılan ölü keratinize olmuş ince hücrelerden yapılmıştır. Stratum korneum tabakası sürekli olarak yenilenir. Bu tabakanın iç kısmı vücudun su kaybını önleyici görev yapar. Dış kısmının yabancı maddelerin girişine karşı koyan bir engel doku olduğu bilinmektedir. Stratum korneum tabakası keratinize olmuş hücreleri temel proteini keratin higroskopik özelliktedir. Yeterli derecede su bulunduğu zaman yumuşak ve esnektir. Su derinin dış kısmından gelmekte ve uygun koşullarda atmosferden alınabilmektedir. Bu tabaka iyi bir şekilde nemlendirilirse, bazı ilaçların stratum lucidum tabakasına geçişleri kolaylaşabilir.

b) Stratum Lucidum

Yağımsı görünüşte olup, ince yapıdadır. Zar özelliğinde bir dokudur. Molekül ağırlığı 200-300'ün üzerindeki ilaçların geçişini önemli derecede engeller su geçişini düzenler.

c) Stratum Granulosum

Bu dokunun vücudun çeşitli yerlerindeki kalınlıkları farklıdır. Derinin beyazlığını ve matlığını sağlar.

d) Stratum Spinosum

Tek sıralı hücrelerden yapılmıştır.

e) Stratum Germinativum (Stratum Basilare)

Yeni hücrelerin oluşmasını sağlar. Silindirik biçiminde hücrelerden meydana gelmiştir.

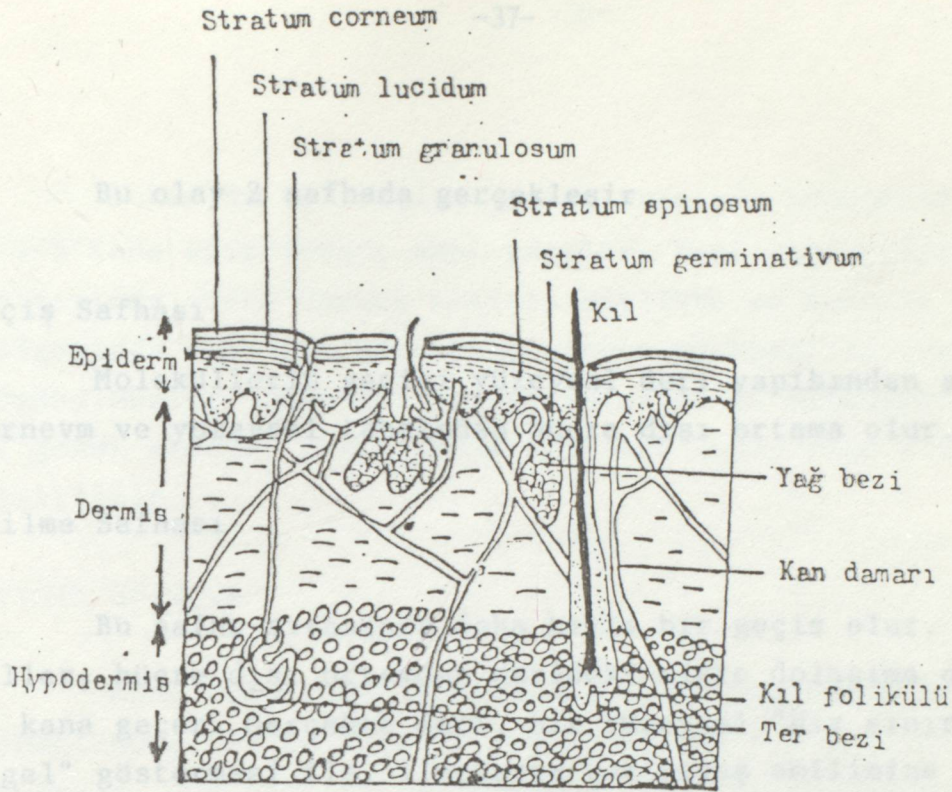
2.7.2. Dermis (Derin tabaka):

Kalınlığı 0,3mm ile 2-3mm arasında değişir. Deriye dayanıklılık ve esneklik verir. Ter, yağ bezleri ve kıl follikülleri kısaca deri duyularına eşit cisimler burada bulunur. Bu tabaka çok fazla damarlı bölgedir. Bu bölgeye ulaşan ilaçların sistemik dolaşıma geçme olasılığı fazladır (15)

Derinin engelleyici özelliğinin hangi tabakadan ileri geldiği kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bu engellerin stratum korneum ve stratum lucidum tabakalarında geldiğinin tahmin edilmektedir.

Stratum korneum tabakasından geçen maddeler dermis veya esas deri dokusuna ulaşır.

Dermis tabakasının altında hipodermis yer alır. Yağlı ve gevşek bir dokudur.



Şekil.2.7.1. Derinin Anotomik Yapısı

2.8. DERİNİN KORUYUCU GÖREVİ

Derinin pH değeri 5.2-6 arasında değişebilir. Derindeki yeterli asidite, yağbezlerinden salgılanan yağ asitleri, özellikle laktik asit ve amoter yapılı amina asitlerle asitlerle oluşur. Derinin asit mentosu denilen bu tabaka bakterisit etki gösterir aynı zamanda enfeksiyonu önler; Derinin asit mentosu vücudun dış etkenlere karşı ilk savunma sistemi olarak kabul edilmektedir.

Bu pH de oluşabilecek ani ve şiddetli değişimler, derinin bakterilere karşı olan engelleyici etkisinde değişimlere neden olabilir.

2.9. DERİDEN REZORBSİYON

Deriden emilme: maddelerin önce deriden ve sonra ekstraselüler ortamdan, kan dolaşımına geçme olayıdır.

Bu olay 2 safhada gerçekleşir

Geçiş Safhası

Moleküllerin geçişi yüzeysel deri yapısından stratum korneum ve yüzeysel tabakadan hücre dışı ortama olur.

Emilme Safhası

Bu safha sırasında daha hızlı bir geçiş olur. Moleküller, hücre dışı ortamdan derideki mikro dolaşıma oradan da kana geçer. Gerçekte deri, bir yüzeysel "Hız sınırlayan engel" göstermesi ile, ilaçların çok yavaş emilimine olarak sağlar. Hızsınırlayan engellin ona işlevi stratum korneumdan kimyasal maddelerin geçişini engellemektedir. Bu görüş çeşitli deneylerle kanıtlanmış bir stratum korneumu alınmış deri, tam deriye oranla çok geçirgendir. Ancak derinin uzun süre suyla teması sabunla yıkama, örtücü pansuman yapılması gibi hallerde stratum korneum tabakası su olarak şişer ve hidrofilik maddelere karşı geçirgenliği artar. Bu durumda hidrofilik ilaçların deriden emilimi kolaylaşır (15).

2.10. AKNE VULGARİS

Akne; bir kıl follikülü ile buna bağlı yağ bezlerinden oluşan pilosebaceus ünitesini çeşitli faktörlerin etkisi ile meydana gelen kronik bir iltihabıdır.

Hastalık çok kez pubertinin (ergenlik çağı) ilk belirtiltileri ile birlikte ortaya çıkar. 13-19 yaş arasında gençlerin %30-50'sinde zaman zaman aline papül ve püstülleri bulunduğu saptanmıştır. Bu yönden düşünülürse bulûğ çağındakilerin akne vulgaris bir bakıma fizyolojik bir olay sayılabilir.

Yukarıda belirtilen yaşlar arasında gençlerin ancak % 4-5'inde ağır formda akne görülür. Deri yağ bezlerinin salgısında ileri derece artışla birlikte ve derinin yağlı bölgesinde olduğu seborenin sonucu ve komplikasyonu gibi düşünülmüştür. Bununla beraber yukarıda da bahsedildiği gibi gerek akneye, gerek sebum artışına sebep olan etkiler çeşitlidir.

Klinik Görünüm

Akne vulgarisin karakteristik ve başlangıç lezyonu komeolondur. Bu keratin ve yağdan oluşan bir folliküller tıkaştır. Ucu gelliküllün ağzından koyu renkte olarak görülür. Diğer belirtiler iltihabi değişiklikler gösteren veya göstermeyen papüller, bu papüller üstünde veya onlardan bağımsız oluşmuş püstüller, derin akne diye adlandırılan ve bazen çapları 2cm'ye kadar varabilen gene iltihaplı veya iltihapsiz nodüller, yağ bezlerinin tıkanması ve ileri derecede genişlemesi ile oluşmuş değişik büyüklükte çok kere iltihaplı kistlerdir. İltihaplı nodül ve kistler oldukça uzun bir süre sonunda rezorbe olabilirler veya dışarıya açılarak içlerindeki yağı keratin, kan ve cerahatten oluşmuş materyali akıtırlar.

Aknenin yağ bezlerinin iyice gelişmesinden sonra ve böyle bezlerin bulunduğu bölgelerde artmış bir sebum salgılanması ile birlikte görüldüğü bir gerçektir. Bununla beraber ileri derecede seboreli fakat aknesiz kişiler pek az değildir.

Yapılan bir deneyde ligid şırıngalarının dermada oldukça şiddetli ve lenfositlerden zengin bir iltihap uyandırdığı, lipidler serbest yağ asitlerinden arındırılıp zerke dilirse iltihabın daha hafif olduğu yalnız başına serbest

yağ asidi zerklerinin ise diğer ikisine oranla en şiddetli reaksiyona sebep olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu olgu akne- de iltihabın başlamasında tıkalı kıl folliküllünün kanal duvarlarında bir yırtılma sonucu, çevredeki dokuya sızan sebum ve özellikle serbest yağ asitlerinin rol oynadığını düşündürmektedir.

Bakteri enfeksiyonların rolünü saptamak bakımından yapılan araştırmalarda lezyonlarda en sık görülen *Cornebacterium* aknes, ve *staphylococcus albus hemalitukustur*. Kistik akne- de kistler içine canlı *cornebacterium acnes* süspansiyonu şırınga edilirse iltihabi durum artmakta aynı şırınga ölü mikroorganizmalarla yapılırsa bir değişiklik olmamaktadır. Bu olgunun nedeni canlı *cornebacterium acnes*'lerin lipaz aktivitelerini gösterilmesi ile açıklanabilmiştir. Bu mikro- organizmalar sebum lipidlerinden hidroliz yolu ile serbest yağ asitleri oluşmasına yol açmakta bunlarda iltihabi cevabı artırmaktadır.

Alınan besinlerin rolü bugün önemini yitirmektedir. Suçlu bulunanlar besinleri alanlarda hiç almıyanlar arasında göze çarpar ayrıcalıklar bulunamamıştı. Ancak bazı kişilerde hastalığı arttırdığı hususundaki gözlemlere dayanarak dermatologlar günümüzde ancak çikolota, yağlı tohumlu kuru yemiş, süt, tereyağ, yağda kızarmış besinleri sınırlı yemelerini öğüt vermektedir (16).

2211. MERHEMLERİN TANIMI

Merhemler, deriye veya mukoz membranlara haricen uygulanmak amacıyla hazırlanmış yarı katı preparatlardır (7)

Merhemler, deriyi örtücü, koruyucu, nüfuz edici olarak kullanılır. Ayrıca yara merhemleri ve antiseptik etkili

merhemlerin formülasyonunda kullanılan sıvağların özelliklerinde farklılıklar vardır. (19).

2.12.2 Merhemlerin istenilen etkiyi gösterebilmesi için, deriden rezorbsiyonuna bağlıdır. Rezorbsiyon için kullanılan sıvağ ve etken maddenin özellikleri ile hazırlama metodunun önemi büyüktür.

Bu olayda:

- a)İlacın konsantrasyonu, etki şiddeti, çözünürlüğü deriden nüfuz kabiliyeti.
- b)Sıvağın nüfuz kabiliyeti özellikleri, etken maddeye karşı durumu ve stabilihesi.
- c)Derinin özelliklerinin (pH, Temperatur yaralı cilt durumu ve geçirgenliği) ovma işlemi, derinin temizliği yanında nemli olmasıda büyük önem taşır.

2.12. MERHEM SIVAĞLARI

Merhem formüllerinde etken madde veya maddeleri taşıyan kısma sıvağ (base, excipient) denir.

Merhem formüllerinin sıvağı, formülün yapısına, hazırlanmış metoduna kullanılış gayesine göre seçilir. Sıvağ tek bir madde veya birden çok maddenin karışımında olabilir (18).

2.12.1. Merhem Sıvağlarının Özellikleri

İyi bir sıvağ şu özelliklerde olmalıdır

- a- Deriye zarar vermemelidir.
- b- Havaya, ışığa genellikle etken maddeye karşı dayanıklı olmalıdır.
- c- Taşıdığı etken maddeyi deriye verebilmelidir.

- d- Kolay yıkanabilir olmalıdır.
- e- Su tutma yeteneği olmalıdır (19).

2.12.2. Merhem Formülasyonunda Sıvağ Seçimi

Merhemler bir veya bir kaç aktif madde ile bir sıvağ kısmından meydana gelir. Sıvağ tek bir maddeden oluşan basit bir sistem veya bir kaç maddeden oluşturduğu karışım bir sistem halindedir.

İlaç üretiminde kullanılan diğer bütün yardımcı maddelerin aksine, merhem sıvağlarının kendi etkileri de vardır. Seçilen merhem sıvağları tedavinin etkili veya etkisiz olmasında önemli rol oynar.

Her merhemde kullanılabilecek ve ideal özelliklere sahip bir merhem sıvağı yoktur.

Sıvağ seçiminde çeşitli faktörler gözönüne alınır.

- a- Uygulama yerinin cinsi (yaralı, hasta veya sağlam deri)
Dermatolojik özellik
- b- Hastalığın durumu
- c- Deri tipi seboreik veya sebostatik
- d- Derinin tabi hali (mukoza veya saçlı deri)
- e- Etken maddenin fiziksel veya fiziko kimyasal özellikleri
(çözünürlük, dağılım özelliği)

Merhem sıvağları fizyolojik geçirgenliğe sahip olmalı, toksik olmamalı, mikroorganizma taşımamalıdır. Kimyasal fiziksel fizikokimyasal açıdan geçimli ve stabil olmalıdır.

2.12.3. Farmokopelerde kayıtlı kold krem formülasyonları

Kendisi emülsiyon olup ayrıca su tutabilen sıvağlardır. Yeni su/yağ emülsiyonu oluştururlar Kold kremler deri üzerine sürüldüğü zaman emülsiyon şekli bozulur, suyunu vermesi sayesinde serinletici bir his verirler.

Kozmetik formülasyonlarda cöl kremlerin geniş kullanılma alanları vardır. Kold kremler Absorbiya sıvağlar grubuna girmektedir. Antiseptik maddeler bu sıvağlardan deriye nüfuz ederek etki gösterir. Deri üzerinde kurudmadıkları için koruyucu etkileri uzun süre devam eder. Genellikle emülsiyon şeklinde hazırlanan formülle deriye daha çok nüfuz eder(19).

a) Beyaz Balmumu	7gr
Balık Nefsi	8gr
Badem Yağı	60gr
Su	25gr
Gül Esansı	0,5gr

krem renkli, gül kokulu yumuşak merhemdir (20).

b) Beyaz Balmumu	17gr
Likit Peratin	45gr
Boraks	1gr
Distile su	37gr

c) Setil este mumu	12,5gr
Beyaz Balmumu	12gr
Likit parefin	56gr
Boraks	500mg
Distile su	19ml

d) Rose Oil

Beyaz Balmumu	18g
Boraks	1g
Badem Yağı	61g
Su	20g
Gülyağı	0,1ml

e) Setil ester mumu

Beyaz Balmumu	125gr
Mineral Yağlar	120gr
Sodyum boraks	560gr
Sodyum boraks	5g
Destile Su	195ml (22).

2.12.4. Akneson Antiseptik Krem

Üzerinde çalıştığımız Akneson Antiseptik krem içeriğinde cold krem muhtevastadır. Yalnız bu fizyolojik işlemle akupunktur edilmiştir. Bu özelliğinden dolayı ergenlik aknelerinin tedavisinde yaptığımız çalışmalarla iyi geldiği tespit edilmiştir. Ve aynı zamanda antiseptiklik etkisi incelenmiştir. Akneson Antiseptik krem uygulandığı Akupunktur özelliği ile deride bir denge kurarak mevcut akneleri kurutmaktadır. Bir yandanda antiseptik özelliğinden dolayı mikropları öldürürken diğer taraftan deriye akne meydana getirmeyecek özellikler kazandırır.

Akneson Antiseptik kremin'de formülasyonu Boraks, Glicerini, Stearin, parafin, vazelin ve özel olarak akupunkture edilmiştir (23)

2.13. ANTİSEPTİK ETKİ-YAPI ARASINDAKİ İLİŞKİLER (24)

Antiseptik etki ile maddenin yapısı arasındaki ilişki araştırmalarında, bileşiminde yalnız para mevkiinde amin grubu içeren bileşiklerin antiseptik etkiye sahip oldukları anlaşılmıştır.

Para mevkiinde bulunan aminin bir hidrojeni yerine herhangi bir grup getirildiği zaman elde olunan bileşikler daha az etkili olmaktadır. Hatta bir aminin bir hidrojeni yerini bir asetil grubu getirmekle elde edilen cisim tamamen antiseptik etkiden uzaklaşır.

Bir ilacın partisyon katsayısı, o ilacın organik çözücü su karışımında çalkalandığında organik çözücü ile suya geçen niceliğinin orantısıdır.

Organik çözücü olarak çeşitli bileşikler kullanılır. Bunlar arasında en çok kullanılanlara, oktanol, heksanol, butanol, zeytinyağı, pamuk yağı, gibi organik bileşiklerdir.

Çok sayıda ilacın biyolojik etkinlikleri, yukarıda tanımlanan partisyon katsayıları ile bağdaştırılabilir. Örneğin; düz zincirli alifatik alkoller, metilden oktile doğru etki gösterirler. Dallanmış zincirli alkoller, düz zincirli alkollerden daha fazla suda çözünürler, daha küçük partisyon katsayısı içerirler.

Dallanmış ve düz zincirli alkoller arasındaki ilişkiyi bir örnekle göstermek mümkündür. Örneğin n-heksil alkol, se-gonder heksil alkolden daha etkilidir.

Düz zincirli alkollerin antibakteriyel etkileri bir maksimumdan geçer.

p-hidroksi benzoik asit esterlerinden oluşturulan bir seri bileşiğin, antibakteriyel etkisi ile partisyon katsayıları arasında bir paralellik kurmak mümkündür. (24)

ÇİZELGE 2.13.1. P.Hidroksi benzoik asit esterlerinin, Staphylacoccus aureus 'a karşı bakterisit etkileri ile yağ/su partisyon katsayıların karşılaştırılması (24).

Ester:	Fermentasyon İnhibisyonu	Staphylacoccus aureus'a karşı bakterisit etki	Yağ/su Partisyon Katsayısı
-metil	3,7	2,6	1.2
-etil	5,3	7.1	3.4
-n.propil	25.0	15.0	13.0
-i.propil	15.0	13.0	7.3
-n.butil	40.0	37.0	17.0
-amil	53.0	-	150.0
-allil	15.0	12.00	7.0
-benzil	69.0	83.00	119.0
-fenol	1.0	1.0	-

3. DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

Deneysel çalışmalarda Akupunktur edilmiş kremın antiseptik etkinliği için (Plate) metoduyla belirlenmiştir. Bu kremın yaklaşık 11 hasta üzerinde 20 ser günlük ortalama 3'er defalık tedavi süreci ve klinik etüdü yapılmıştır.

Alınan sonuçlar üzerinde grafik çizilerek matematik model kurulmuştur.

3.1. YAPILAN DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1.1. Kremın Antiseptik Etkinliğinin Plate Metoduyla Belirlenmesi

3.1.1.1. Çalışmada Kullanılan Malzemeler

Reziyerler:

a) Nutrient Agar - PH = 7 ± 0,1

Pepton 5

Yeast ekstresi 1,5 gr

NaCl 3,5 gr

Dekstrose 1 gr

KHPO₄ 3,68 gr

KH₂PO₄ 1,32 gr

Destile su 1000ml

b) Tryptic Soyagar

Becto-Tryptone 15gr

Bacto-Soytone 5gr

NaCl 5gr

Bacto-Agar 15gr

Destile su 1000ml

3. DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

Deneysel çalışmalarda Akupunktur edilmiş kremin antiseptik etkinliği delik (Plate.) metoduyla belirlenmiştir. Bu kremin yaklaşık 11 hasta üzerinde 20 şer günlük ortalama 3'er defalık tedavi süresi ve klinik etüdü yapılmıştır.

Alınan sonuçlar üzerinde grafik çizilerek matematik model kurulmuştur.

3.1. YAPILAN DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1.1. Kremin Antiseptik Etkinliğinin Plate Metoduyla Belirlenmesi

3.1.1.1. Çalışmada Kullanılan Malzemeler

Besiyerler;

a) Nutrient Agar $\text{PH} = 7 \pm 0,1$

Pepton 5

Yeast ekstrakt 1,5 gr

NaCl 3,5 gr

Dekstroze 1 gr

KHPO_4 3,68 gr

KH_2PO_4 1,32 gr

Destile su 1000ml

b) Tryptic Soyagar

Bacto-Tryptone 15gr

Bacto-Saytone 5gr

NaCl 5gr

Bacto-Agar 15gr

Destile su 1000ml

CİHAZ

Etüv (Heraeus) 37°C ($\pm$ 1°C)

Su banyosu (Elektro-mağ)

Petri kutusu (9cm çapında)

Terazi (metter)

Zon ölçüm cihazı (Fisher-lily)

İşlem

Staphylococcus albus hemalitikus A.T.C.C 286,5ml
Trptic soyagar besiyerine, staphylococcus aureus A.T.C.C.,6538
Candida albicans A.T.C.C 1386 suşları 5 ml. nutrient agar
besiyelerine ekim yapıldı. 37°C etüvde 18 saat bekletildi.
Suşlarımızı. sıvı besiyerlerin de üretmiş olduk.

Kremimizden 1 gram alıp 70°Clik subuharı banyosunda
erittik. Daha sonra 3 adet steril petri içerisine 4'er adet
steril paslanmaz çelik silindirler konur ve 25ml olacak
şekilde bu suşlardan inokulum (mikroplanmış) besiyeri dökü-
lür.

Yarım saatlik bir süre buzdolabında donmaya bırakı-
lır. Donan besiyerlerinden steril şartlar da pens ile silin-
dirler çıkarılır. Oluşan 8mm lik deliklere hazırladığımız
numuneden (erimiş kremden) 0,1mlt olacak şekilde (2şer dam-
la) damlatılır.

37°C lik etüvde 10-18 saat staphylococcus aureus,
staphylococcus albus hemalitukus inkübe (üreme) edilir.
Candida albicans mantar olduğu için inkübe süresi 24 saat-
tir.

Oluşan inhibisyon zonlarının (üremenin durduğu saha-
ların) Fisher-lily Antibiotic Zone-Reader de çapları ölçülür.

ÇİZELGE 3.1.1.1. İnhibisyon zonu sonuçları *

	İnhibisyon zonları (mm)				
Sujlar	1no.delik	2no.delik	3no.delik	4no.delik	Ortalama
Staphylococcus aureus	20.2	21.6	19.8	23.1	6.66
Staphylococcus albus himalitikus	21.8	19.1	22.4	23.2	6.81
Candida albicans	26.8	25.1	21.3	23.4	8.07

* İnhibisyon zonu= $\frac{\text{Zon Çapı(mm)} - \text{Delik çapı(8mm)}}{2}$



ŞEKİL. 3.1.1.1. Tryptic Soyagar besiyerinde *S.albus hemalitukus'* un Akneson Antiseptik kremin konulduğu andan 18 saat sonra oluşan zonları gösteren resim.



ŞEKİL. 3.1.1.2. Nutrient Agar besiyerinde *S.aureus'* un Akneson Antiseptik kremin konulduğu andan 18 saat sonra oluşan zonları gösteren resim.



ŞEKİL. 3.1.1.3. Nutrient Agar besiyerinde *C.albicans'* in Akneson Antiseptik kremin konulduğu andan 24 saat sonra oluşan zonları gösteren resim.

3.1.2. NONLİNEER REGRESYON ANALİZİ

Bir kısım kimyacılar tarafından nonliner regresyon kullanılmaktadır. Fakat kimyada geniş bir şekilde başvurma yolları planlanmıştır. Objektif görünüşü diğer datatitting soruları nonlineer regresyonu uygulayanları çaresiz kılmaktadır.

Nonlinear regresyon nedir? Lineer regresyondan farkı nedir?

Lineer regresyon analizi içindeki katsayıların gözlemlenen özelliklerin lineer fonksiyonuna uyan bir boyutlu veya çok boyutlu (bir değişkenli veya çok değişkenli) bir bağıntıya ait veri takımına (dizisine) en iyi uyan en küçük kareler değerini bulma işlemidir.

En basit lineer regresyon denklemi analizi bir tek parametre içerir ve bir doğru denklemini gösterir. Şu şekilde gösterebiliriz.

$$Y_i = b_0 + b_1 X_i + \epsilon \quad \text{Eşitlik.1.}$$

Bu eşitlikte,

Y_i = i gözleminin (yani i . gözlemin)

bağımlı değişkeninin ölçülen değeri

X_i = i gözlemin bağımsız değişkeninin değeri

b_0 = Y ekseninde eğriyi kesen değer

b_1 = Doğrunun eğimi

ϵ = hata

Nonlinear regresyon analizi parametreleri lineer olmayan bağıntılara ait veri takımlarına uyan en küçük kareler değerini bulma işlemidir.

Buna basit bir örnek verelim.

$$\log (Y_i) = \log (1+aX_i^b) + \epsilon \quad \text{Eşitlik.2.}$$

Eşitlik.2. deki a ve b parametreleri nonlineerdir. Birçok kimyasal ilişkiler nonlineerdir: Buna alışılmış bir örnek asitlerin pH'nın ve PK'nın fonksiyonu olarak iyonize olmuş bölümüdür.

$$\alpha = \left[\frac{1}{10^{PK_a - pH + 1}} \right] \quad \text{Eşitlik.3.}$$

Eğer birtakım fiziksel büyüklükler α ile lineer bağlantılı olsaydı, o zaman gözlemlenen değerler aranan fiziksel büyüklük ve pH olacaktı. Bu durumda PK'a uyması gereken bir parametredir.

Nonlinear durumda en uygun durum nasıl tespit edilir?

Gözlemlenen Y_i 'ler ile X_i 'ye bağlı olarak hesaplananların aralarındaki farkın karelerinin toplamı minimum olacak şekilde ayarlanabilir. Parametrelerin değerleri tanımlanır. Ayarlanabilir parametreler Eşitlik.1. de, b_0, b_1 eşitlik.2.'de a ve b dir.

Matematik olarak bunu ifade edersek; kareleri alınmış farkların toplamını bulmak için bağıntının kısmi türevini alarak sıfıra eşitleyip bu bağıntıları parametreler için çözüme işlemlerini içerir.

Lineer durumlarda b_0 , ve b_1 değerleri tespit edilebilir. Nonlinear eşitliklerin çözümü karmaşıktır. Bu durumda nonlinear bağıntıya en uygununu bulmak için iterative yöntem kullanılmaktadır.

Uygun düşecek parametre değerleri için iyi tahmin edilmiş veri takımları kullanılarak çalışmaya başlanılır.

Gözlemlenen ve hesaplanan Y_i değerleri arasındaki sapma miktarlarının kareleri hesaplanır.

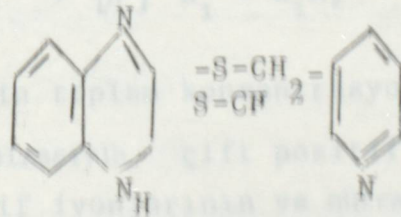
Algoritmalar vasıtasıyla diğer iyi tahmin edilen veri takımı seçilir ve sapmalarının karelerinin toplamı bu değerlerde hesaplanır. Bu işleme önceden tayin edilen kriterin yakınına kadar devam edilir.

Nonlineer regresyon için yapılan 2 temel uygulamayı aşağıdaki tartışma ifade etmektedir.

Birinci uygulama deneysel gözlemlerden moleküllerin fiziksel özelliklerini hesaplamaktır. Örnek olarak dibazik (iki bazlı) maddelerin abzorhans ve pH ölçümlerinden faydalanarak pK_a 'larının hesaplanmasını seçtik. Diğer iki örnek ise ilaç analoglarının fiziksel özellikleri ile biyolojik potansiyelleri arasında kantitatif (nicesel) bağıntı kuran çalışmalarımızdan alınmıştır.

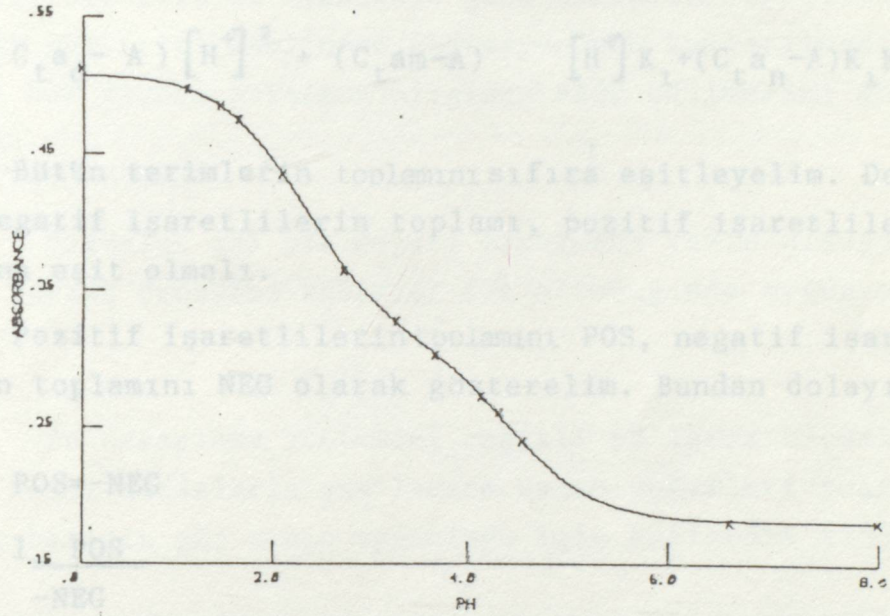
örnek 1) Dibazik maddelerin abzorhansından yararlanarak pK_a 'sının ölçülmesi:

Aşağıdaki bileşenin pK_a 'sını bilmek istiyoruz.



Bu bileşen homayem bir şekilde çözünmektedir. Albert ve Serjeant yönteminde, bileşimin mavi ötesi dağılımı (ultraviyolel spektrumu) tahmin edilen pK_a değerleri yakınında etkimesiz çözelti içinde (katılan maddeyle kimyasal reaksiyon

girmeyen bir madde-buffer solution) çeşitli pH değerlerinde ölçülür.



Şekil 3.1.2.1. 304 nm'de Absorbansı, pH'nın fonksiyonu olarak göstermektedir.

Uydurmaya çalıştığımız ilk nonlinear fonksiyon Albert Serjeant tarafından verilen fonksiyondur.

$$A = \frac{C_t a_d [H^+]^2 + C + a_m [H^+] K_1 + C_t a_n K_1 K_2}{[H^+]^2 + [H^+] K_1 + K_1 K_2} \quad \text{Eşitlik.4.}$$

C_t = Bileşimin toplam konsantrasyonu

a_d, a_m, a_n = Sırasıyla çift pozitif iyon iyonların tek pozitif iyonlarının ve nötral formların absorbtivite-leri.

K_1, K_2 = Birinci ve ikinci dissosiyasyon sabitleri

4 nolu eşitliğin cebirsel ilişkileri çok komplekstir. 3nolu eşitliğin düzenlenmesiyle;

$$A \left[[H^+]^2 + [H^+] K_1 + K_1 K_2 \right] = C_t a_d [H^+] + C_t a_m [H^+]^2 K_1 + C_t a_n K_1 K_2$$

$$0 = (C_t a_d - A) [H^+]^2 + (C_t a_m - A) [H^+] K_1 + (C_t a_n - A) K_1 K_2$$

Bütün terimlerin toplamını sıfıra eşitleyelim. Dolayısıyla negatif işaretlilerin toplamı, pozitif işaretlilerin toplamına eşit olmalı.

Pozitif işaretlilerin toplamını POS, negatif işaretli yerin toplamını NEG olarak gösterelim. Bundan dolayı,

$$POS = -NEG$$

$$1 = \frac{POS}{-NEG}$$

$$0 = \log \left[\frac{POS}{-NEG} \right]$$

$$pH_{\text{hesaplanan}} = \log \frac{POS}{NEG} + pH_{\text{gözlemlenen}}$$

Herbilgi noktasında bağıntıdaki her terimin işaretini kompütür programı test eder.

Aşağıdaki değerler bir veri analizinden hesaplanmıştır.

$$pK_1 = 2,31 \pm 0,02$$

$$pK_2 = 4,45 \pm 0,02$$

$$C_t a_d = 0,508 \pm 0,001$$

$$C_t a_m = 0,315 \pm 0,002$$

Yüksek pH daki ölçümlerden $C_t a_n$ deneysel olarak 0,181 olarak tespit edilmiştir.

sulu bölümdür ki bu ortamdır. Bölüm 4 reseptör (aları) taşımaktadır. Uygun istatistikler şunlardır;

$$R^2 = 0,9997, s = 0,0253, 6 \text{ serbestlik derecesi}$$

Şekil 3.1.2.1. bu uygunluğa göre hesaplanarak çizilmiş eğriyi gösterir. Nonlineer regresyonunun kullanılması verilerden her yönden maksimum bilginin elde edilmesini mümkün kılar.

Uygunluk iki pKa değeri birbirine yakın olduğunda ve az sayıda deneysel noktalar ele alındığında uygun olmaktadır.

Bu hesaplama yöntemini çeşitli pH'larda ölçümlerinden üç bazlı maddelerin pKa'larına uygun değerleri bulmak ve her birinin pKa sınırının uygunluğu için kullandık (25)

Örnek 2) Nitrofenollerin Antibakteriyel Etkileri.

Bileşenlerin kimyasal ve biyolojik özellikleri hakkındaki ilişkileri analiz etme olayı önemlidir.

Özellikle, biyolojik sistemin genel özelliklerinin bir önemi belirlenmiştir. Bu önem veriler lineer serbest enerji tahminlerinin kararlılığı ile bağlantı oluşturmıştır.

Bu tahminler biyolojik sistemin her bir parçasının yapı-aktivite ilişkisi üzerinde yapılabilmektedir. Biyolojik sistem bu şekil bir bağıntı içinde çok kullanışlı aralıklara götürür. Buda verilerin analiz edilmesinde kullanılabılır.

İlaçların dengelenmiş çeşitli bölümleri arasındaki biyolojik sistemlerle ilgili bu şekilde model bağıntılar ilk yayındır. Bu model invitro testlere dayanır. 4. bölüm modeli için türetilen bağıntılar (Şekil 3.1.2.2.) bu makale örneklerindeki verilerin korelasyonunu yansıtır yeterlidir. Bölüm I bakterinin dışında olan

sulu bölümdür ki bu ortamdır. Bölüm 4 reseptör (alıcı) kısmıdır.

Bölüm 1 ve 2 pH'ların karakterine göre özellik kazanır. Bölümlerdeki bağlar arasındaki ilişkiler ve çeşitli analogların su çekimserliği basit lineer serbest enerji tahminlerinden yararlanılarak oktanal-su dağılım katsayısı (P) olarak ölçülmüştür.

Aşağıdaki bağıntı türetilebilir.

$$\log \left(\frac{1}{c} \right) = \log \frac{1+z \frac{\alpha_2}{1-\alpha_2}}{1+z \frac{\alpha_2}{1-\alpha_2} + dp^c + \frac{1}{pb} \frac{a_1}{1-\alpha_1} + \frac{a_2}{1-\alpha_2}} + X$$

Eşitlik 5

α ; iyonize durumda belli pH da bileşenin draksiyonunu gösterir. Konsantrasyonun-logaritmasına bağlı değişkendir. Bileşenin konsantrasyonu C sınırlı biyolojik tepki üretmeye ihtiyaç gösterir. α ve P bağımsız değişkenlerdir. Sonuçta z, a, b, c ve d parametreleri regresyon analizi ile uygun bulundular.

Bu modelde z'in ilacın doğal şekli ile karşılaştırılmış alıcı iyon için relatif eğilimi olduğu gösterilmiştir.

Altı nitrofenol sırasıyla E.coli üzerinde 5.5, 6.5, 7.5 ve 8.5 pHlarında test edilmiştir. Alınan veri noktaları aşağıdaki eşitliğe uymaktadır.

$$\log (1/c) = \log \left[\frac{1+z \frac{\alpha}{1-\alpha}}{1+z \frac{\alpha}{1-\alpha} + dp^c + \frac{1}{1-\alpha}} \right] + X \text{ eşitlik 6}$$

Bu durumda

$$\log (z) = -3.60 \pm 0.17$$

$$c = 4.95 \pm 0.81$$

$$\log (d) = -6.96 \pm 1.61$$

$$x = 5.41 \pm 0.10$$

$$pK_a = 3.26 \pm 0.73$$

Uygun görülen istatistikler şunlardır.

$$R^2 = 0.909, s = 0.209 \text{ ve } n = 24$$

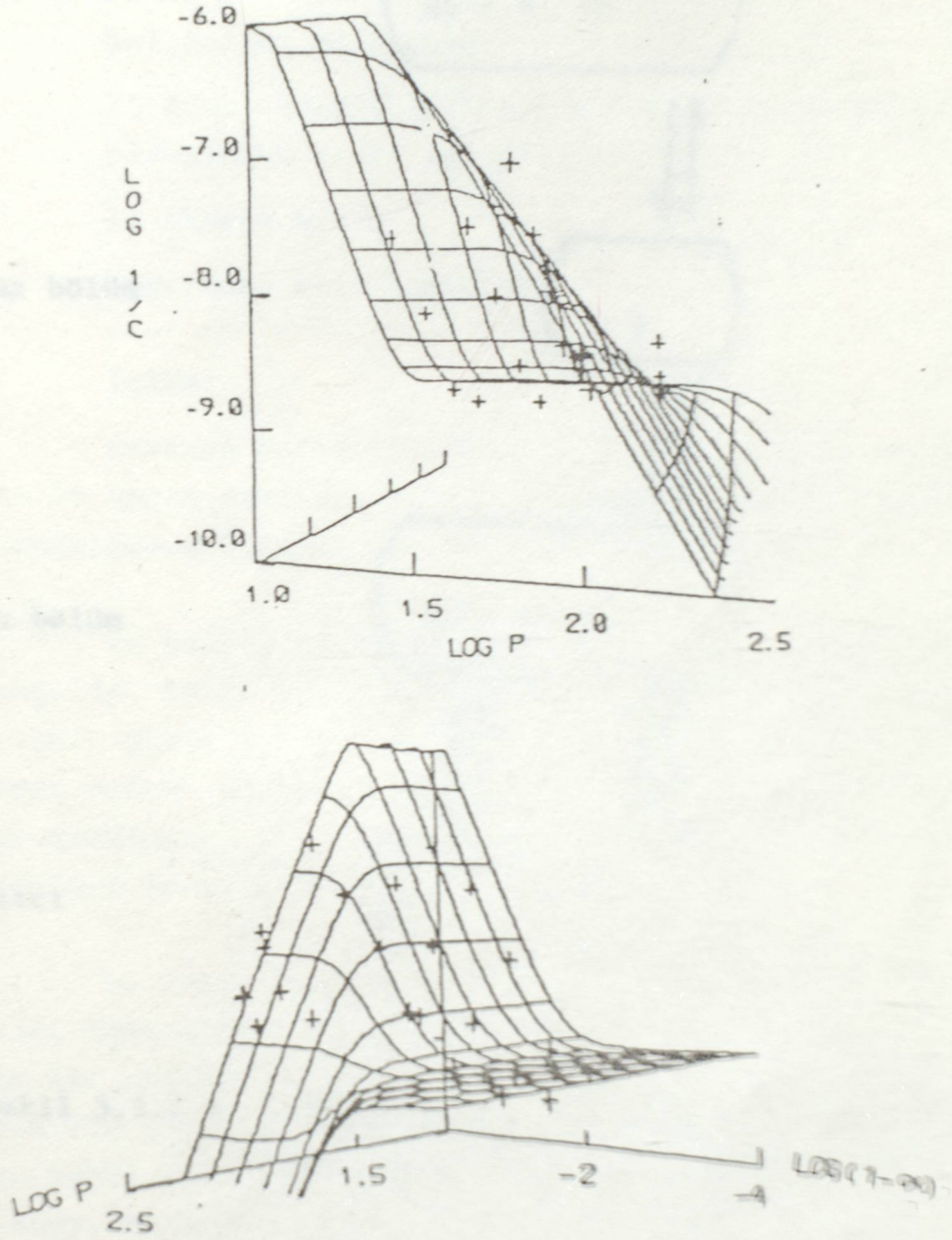
Şekil 3.1.2.2. $\log P$ ve $\log (1-\alpha)$ 'nin fonksiyonu olarak $\log(1/c)$ çizilmiştir.

Paremetreler bu duruma uymaktadır. Bu durumda veriler içinde alıcıya hidrofobik bağlanmada değişken yoktur. Buna rağmen susuz bölümde hidrofobik bağlanmada bir değişken vardır. Sadece bir sulu bölüm (dış ortamın pH(sında) uygun veriyeye ihtiyaç duyar.

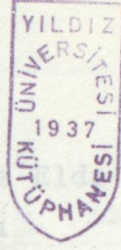
Bu örnekler nonlineer regresyon analizinin bazı kullanım özelliklerini gösterirler.(25)



Şekil 3.1.2.2. Nitrofenolün aktivitesindeki değişiminin grafiğidir.



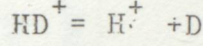
Şekil 3.1.2.2, Nitrofenolün aktivitesindeki değişiminin grafiğidir,



Bölüm

Denge

Sulu bölüm no 1



Kullanılan Malzemeler:

75 kutu Akneson Antiseptik krem (Doç.Dr.Edip HÜYÜKKOCA tarafından temin edildi).

11 Akneli hasta

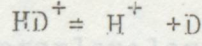
Susuz bölüm

pricoat P-1. Komputer

İşlem:

Akneson Antiseptik krem 20'g günlük üç ayrı kontrolle 11 hasta üzerinde klinik etüdleri yapıldı. Klinik değerlendirmeler Çizelge 3.1.3.1.'de verildi. (26).

Sulu bölüm



Alıcı

HD^+

D

Bu tezde öncelikle zaman ile iyileşme oranının arasındaki değişimin lineer olduğu kabul edildi. Linear duruma göre bir regresyon katsayısı hesaplandı. İkinci olarak ise zaman ile iyileşme oranının nonlineer olduğu kabul edildi.

Şekil 3.1.2.3. İlaçların dengelenmiş çeşitleri bölümleri arasındaki biyolojik sistemler (25).

Bu kabul edildi. Bulunan regresyon katsayılarından nonlineer olan eğrinin uygunluğunun daha fazla olduğu görüldü.

Bu nonlineer eğrilerin denklemleri komputer yardımıyla olarak Ek 1'de gösterildi.

3.1.3. Akneson Antiseptik Kremi Klinik Etüdleri ve Elde Edilen Verilerle Matematik Modelin Kurulması

Kullanılan Malzemeler:

75 kutu Akneson Antiseptik krem (Doç.Dr.Edip BÜYÜKKOCA tarafından temin edildi).

11 Akneli hasta

Appriccoat F-1. Kompüter

İşlem:

Akneson Antiseptik krem 20'şer günlük üç ayrı kontrolle 11 hasta üzerinde klinik etüdleri yapıldı. Klinik değerlendirmeler Çizelge 3.1.3.1.'de verildi (26).

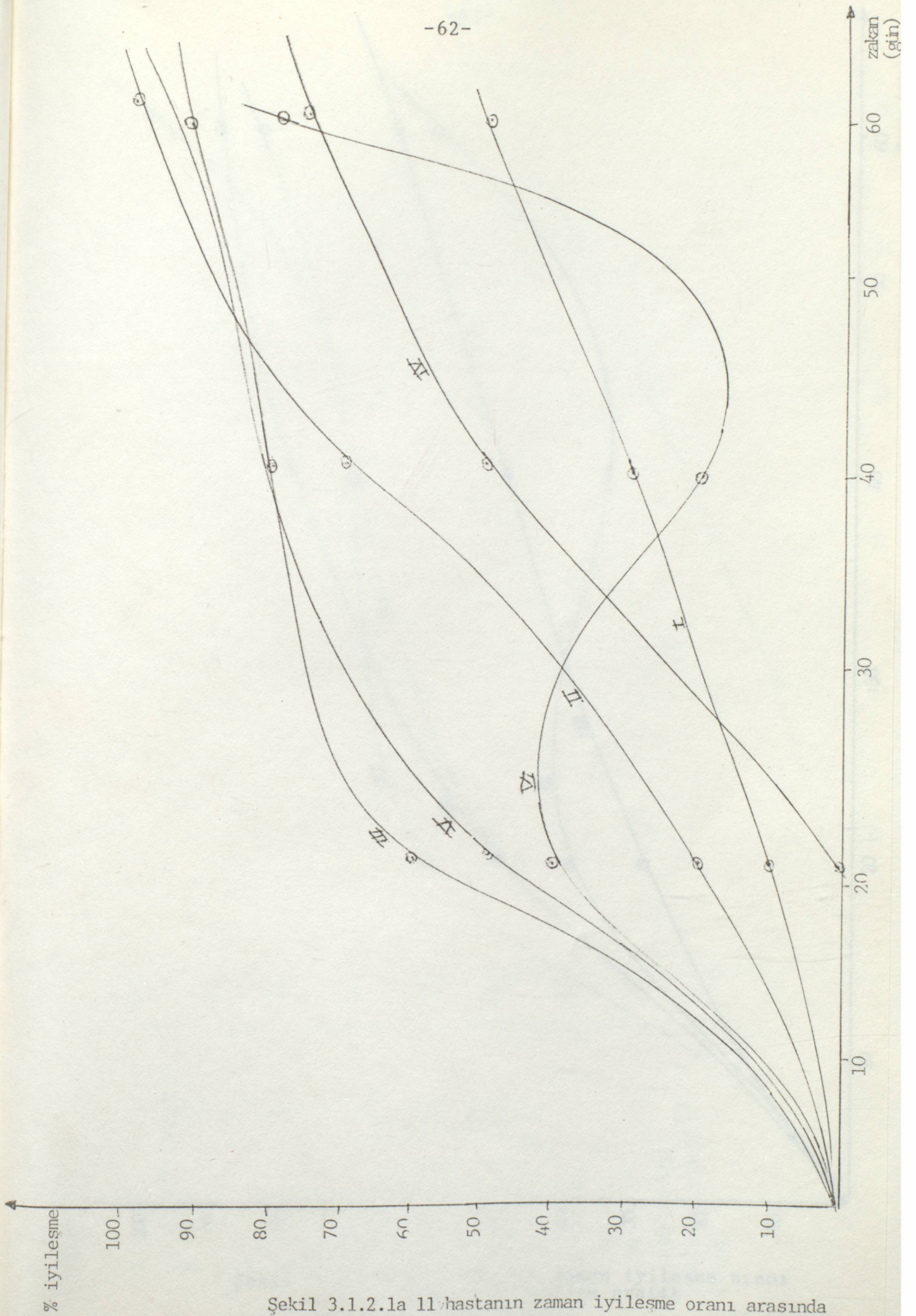
Bu bulgulardan yararlanılarak zaman bağımsız değişken seçilip, yüzde iyileşme oranının, zamana bağlı grafiği çizildi. Şekil 3.1.3.1a-1b'de, elde edilen grafiklerin nonlineer olduğu görüldü. Her bir hasta için zaman-yüzde iyileşme grafikleri ayrı ayrı çizildi. Bu nonlinear eğrilerin denklemleri kurularak katsayıları hesaplandı.

Bu tezde öncelikle zaman ile iyileşme oranının arasındaki değişimin lineer olduğu kabul edildi. Lineer duruma göre bir regresyon katsayısı hesaplandı. İkinci olarak ise zaman ile iyileşme oranı arasındaki değişimin nonlinear olduğu kabul edildi ve buna göre bir regresyon katsayısı hesaplandı. Bulunan regresyon katsayılarından nonlinear olan eğrinin uygunluğunun daha fazla olduğu görüldü.

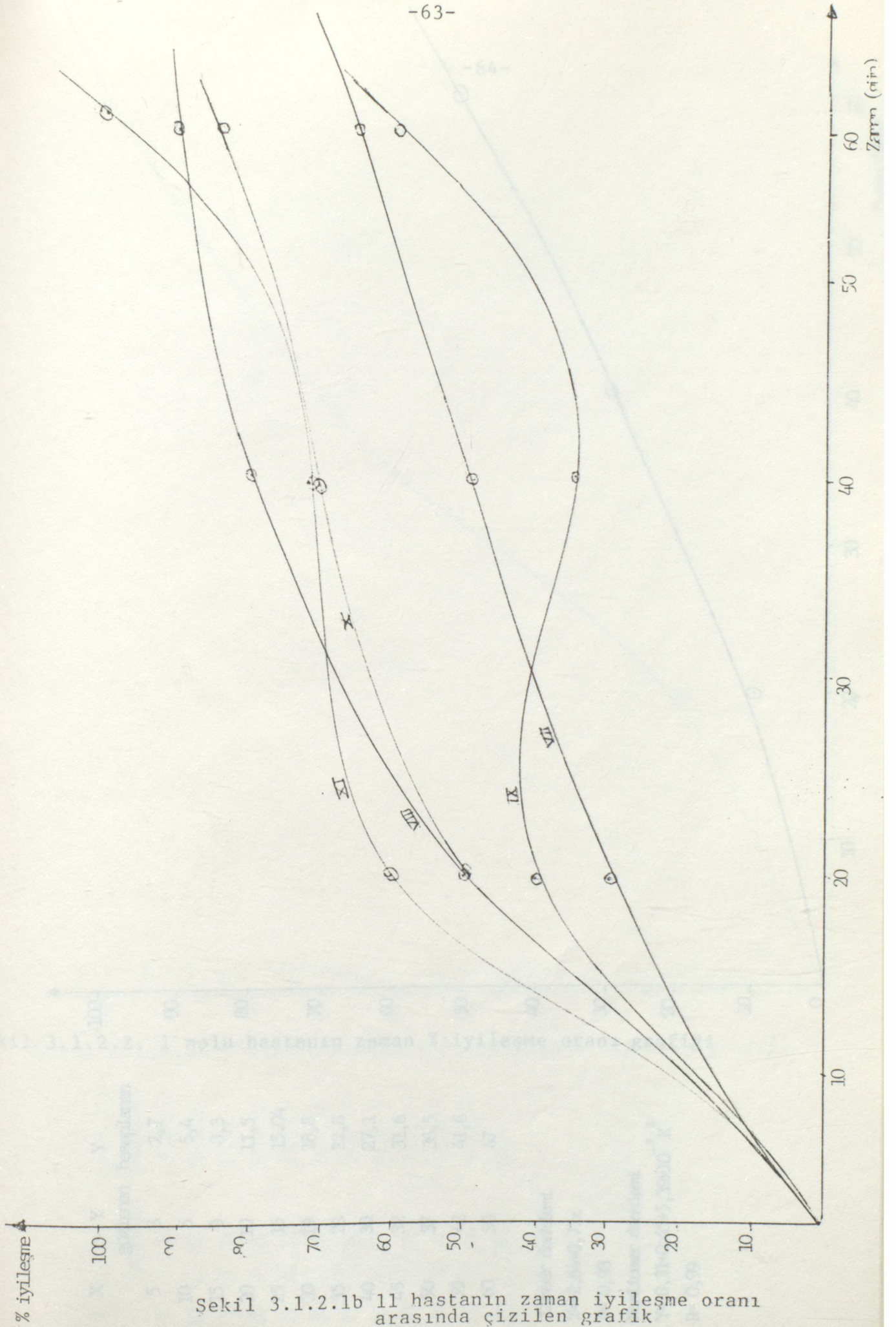
Bu nonlinear eğrilerin denklemleri kompüter çıkışlı olarak Ek I'de gösterildi.

ÇİZELGE 3.1.1.3.1. Klinik Etüdler (26).

İsta No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ne tipi	Püstüllü Hafif çok küçük nedbeler	Papüllü Püstüllü Akne	Püstüllü Akne	Papüllü Püstüllü Akne	Papüllü Püstüllü Akne	Papüllü Püstüllü Akne	Papüllü Püstüllü Akne	Püstüllü Derin Püstüllü Akne	Eritmeli Papüllü Akne ve ufak Komedon	Derin Folikülit tipi Akne	Eritmeli Papüllü Püstüllü Akne
na önce landı çlar	-	-	Savon Capila Antisan krem	Tetralit	-	Tetralit Pudra	Zetion Savon Kapila	Savon Capila Afortin dra je Tetra cap İhtiyal içe ren kremler	Çesitli Tedaviler görmüş yararlanmamış	Tedavi görmüş Yaralanmamış	-
emin gulama kli	Günde 2	Aynı	Aynı	Aynı	Aynı	Aynı	Aynı	Aynı	Aynı	Aynı	Aynı
Kont.	%10 düzelme ve bir kaç dakika içme leme ve yan ma	%20	Bir kaç plis tül kalmış. %60 düzelme	Düzelme Yok Hafif iğneleme ve kızıntı	%50 düzelme	%40 düzelme iğneleme ve yarma	%30 Azalma ve sönme bir kaç dakı- ka yarma	%50 düzelme ve yarma	%40 düzelme	%50 düzelme	%60 düzelme püstüller kaybolmuş eri- tenli papüller azalmış
Kont	%30 düzelme	Aktiflezyon yok çok büyük nedbeler %70 düzelme	%80 düzelme Akne iyileşti Fritonlu tül keler	%50 düzelme	%80 düzelme	%20 akreler de artma	%50 azalmış	%80 düzelme	Biraz (%5) artma	%70 düzelme	%70 düzelme
Kont	%50 düzelme	%100 düzelme	%90 Fritande azalma	%75 düzelme	%95 düzelme	%80 düzelme	%65 azalma	%90 düzelme	%60 düzelme	%85 düzelme	%100 düzelme

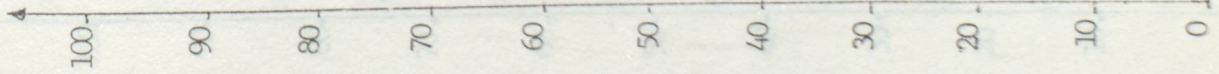


Şekil 3.1.2.1a 11 hastanın zaman iyileşme oranı arasında



Sekil 3.1.2.1b 11 hastanın zaman iyileşme oranı arasında çizilen grafik

%iyileşme



Şekil 3.1.2.2. 1 nolu hastanın zaman %iyileşme oranı grafiği

X	Y	gözlenen	Y	hesaplanan
5	3	2,7		
10	5	5,4		
15	9	8,3		
20	10	11,5		
25	15	15,04		
30	19	18,8		
35	23	22,8		
40	30	27,1		
45	32	31,6		
50	37	36,5		
55	42	41,6		
60	50	47		

Lineer denklemi

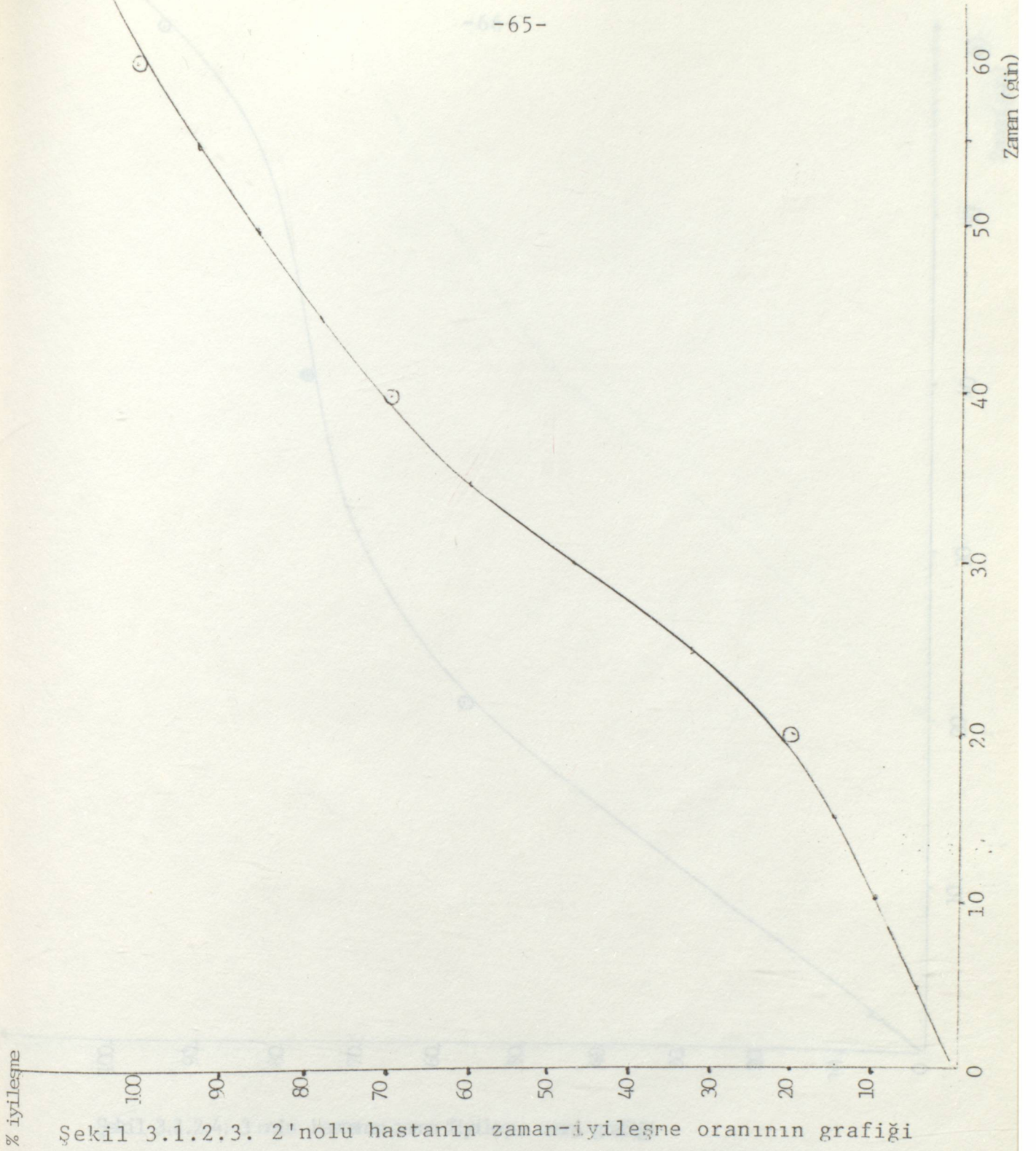
$$Y = -2,64 + 0,77x$$

$$R = 0,98$$

Nonlineer denklemi

$$Y = 0,31 + 0,45x + 5,39 \times 10^{-3} x^2$$

$$R = 0,99$$



Şekil 3.1.2.3. 2'nolu hastanın zaman-iyileşme oranının grafiği

X	Y	gözlenen	Y	hesaplanan
5	6	4,17		
10	13	10,79		
15	16	17,94		
20	20	25,6		
25	32	33,8		
30	39	42,6		
35	52	51,9		
40	67	61,7		
45	76	72,1		
50	83	83,05		
55	94	94,05		
60	100	106,4		

Lineer denklemi

$$Y = -7,81 + 1,8x$$

$$R = 0,97$$

Nonlineer denklemi

$$Y = -1,90 + 1,16x + 1,07 \times 10^{-2} x^2$$

$$R = 0,98$$

% iyileşme

X	Y gözlenen	Y hesaplanan
5	18	17,62
0	29	30,94
5	44	42,85
0	58	53,36
5	68	62,47
0	72	70,18
5	75	76,49
0	78	81,40
5	80	84,91
50	82	87,02
55	87	87,73
60	94	87,043

Lineer denklemi.

$$Y = 18,31 + 1,40x$$

$$R = 0,88$$

Nonlineer denklemi.

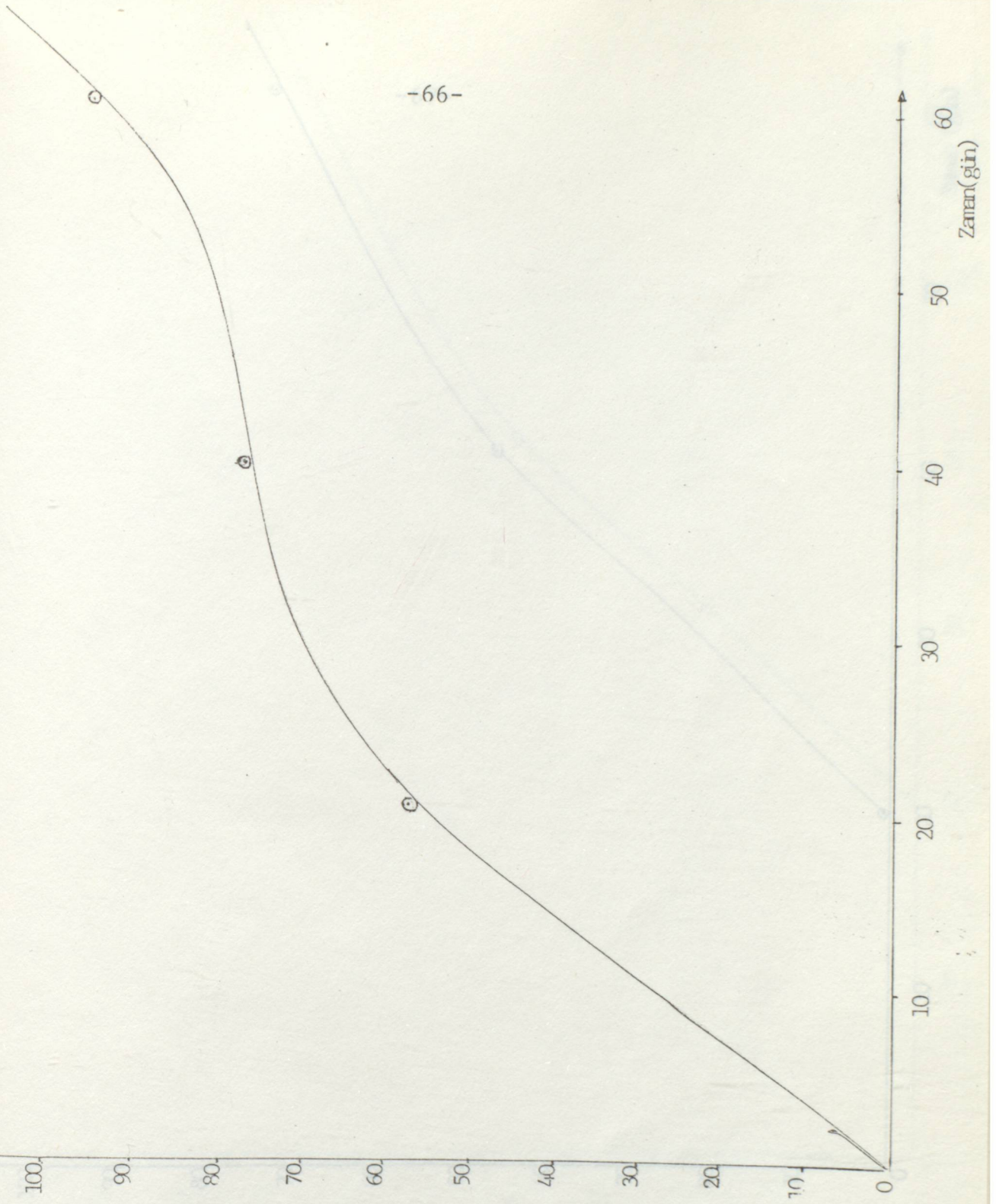
$$Y = 2,91 + 3,00x - 280x \times 10^{-2} x^2$$

$$R = 0,98$$

Şekil 3.1.2.4. 3 mlu hastanın zaman-%iyileşme oranı grafiği

-66-

Zaman(gün)



Y gözlenen	Y hesaplanan
-	-
-	-
-	-
0	11,76
16	18,05
25	25,05
35	32,77
48	41,21
59	50,37
65	61,24
70	70,83
73	82,14

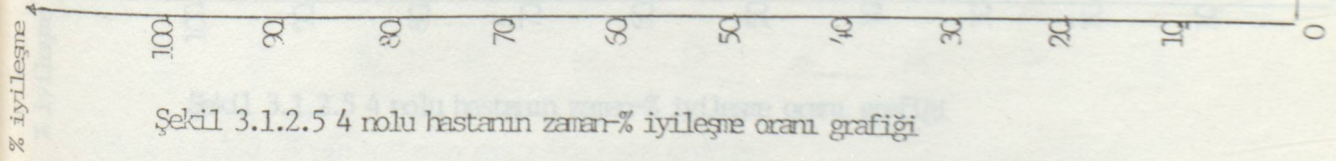
reer durumda
-14,09+14 7

0,93

lineer durumda

-6,20+0,61x+1,43x10⁻² x

0,95



Şekil 3.1.2.5 4 nolu hastanın zaman-% iyileşme oranı grafiği

X	Y gözlenen	Y hesaplanan
5	-	-
10	-	-
15	-	-
20	0	11,76
25	16	18,05
30	25	25,05
35	35	32,77
40	48	41,21
45	59	50,37
50	65	60,24
55	70	70,83
60	73	82,14

Lineer durumda

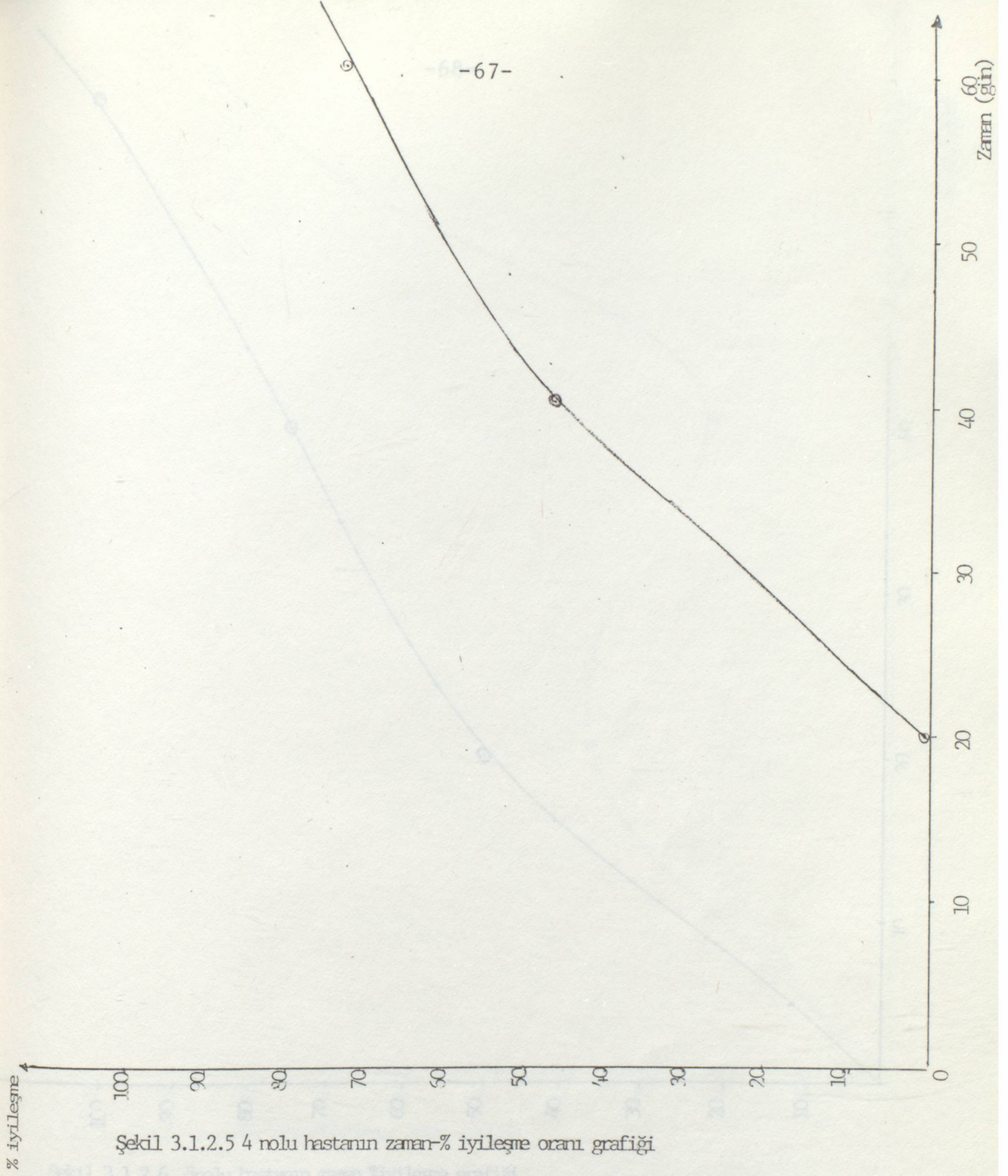
$$Y = -14,09 + 14,7$$

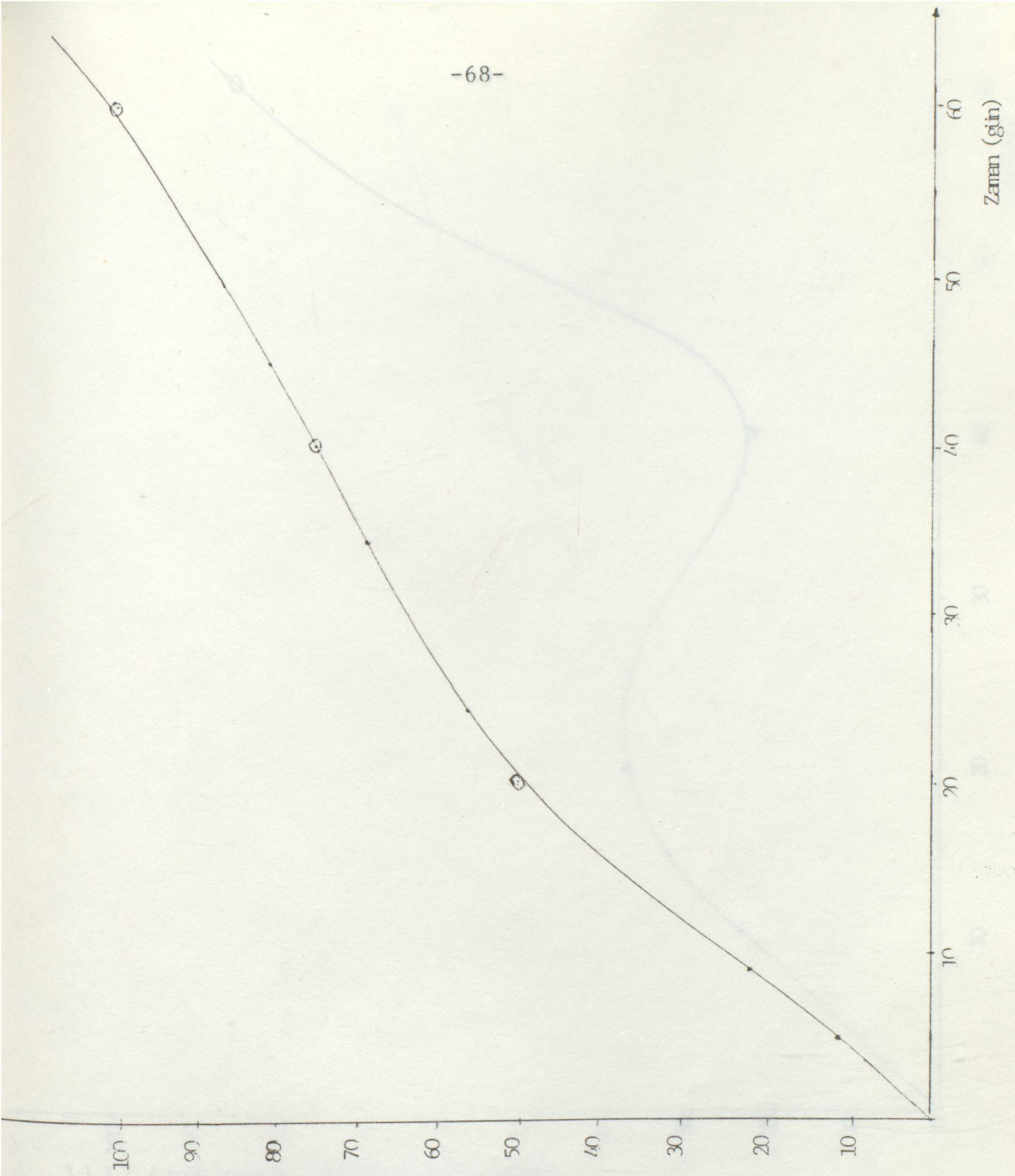
$$R = 0,03$$

Nonlineer durumda

$$Y = -6,20 + 0,61x + 1,43 \times 10^{-2} x^2$$

$$R = 0,95$$





Şekil 3.1.2.6 5nolu hastanın zaman %iyileşme grafiği

X	Y gözlenen	Y hesaplanan
5	12	13,14
10	23	25,48
15	37	36,82
20	50	47,16
25	60	56,50
30	66	64,84
35	72	72,18
40	78	78,52
45	82	83,86
50	84	82,20
55	88	91,54
60	100	93,89

Lineer denklemi

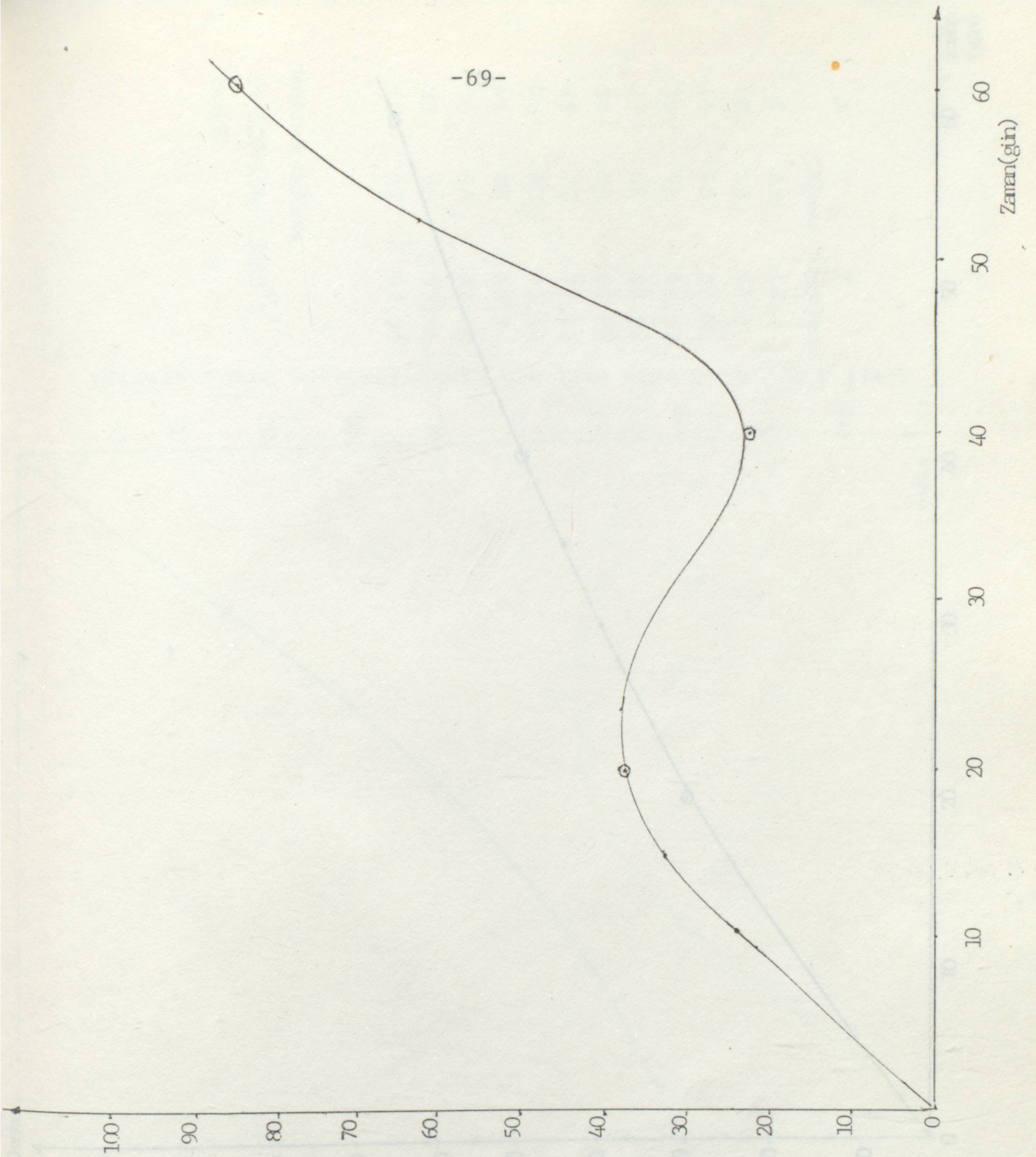
$$Y = 10,8 \cdot 1,56x$$

$$R = 0,949$$

Nonlineer denklemi

$$Y = -0,19x^2 + 2,76x - 1,99x10^{-2}x^2$$

$$R = 0,99$$



3.1.2.7. 6 nolu hastanın zaman-%iyileşme oranı grafiği

X	Y gözlenen	Y hesaplanan
5	14	17,21
10	25	30,48
15	33	36,65
20	38	37,61
25	41	35,27
30	39	31,54
35	33	28,31
40	22	27,49
45	20	30,97
50	39	40,67
55	68	58,48
60	84	86,30

Lineer denklemi

$$Y = 10,31 + 0,82x$$

$$R = 0,54$$

Nonlineer denklemi

$$Y = 15,86 + 0,21x + 0,010x^2$$

$$R = 0,56$$

$$Y = -5,05 + 5,48x - 0,21x^2 + 2,53x10^{-3}x^3$$

$$R = 0,92$$

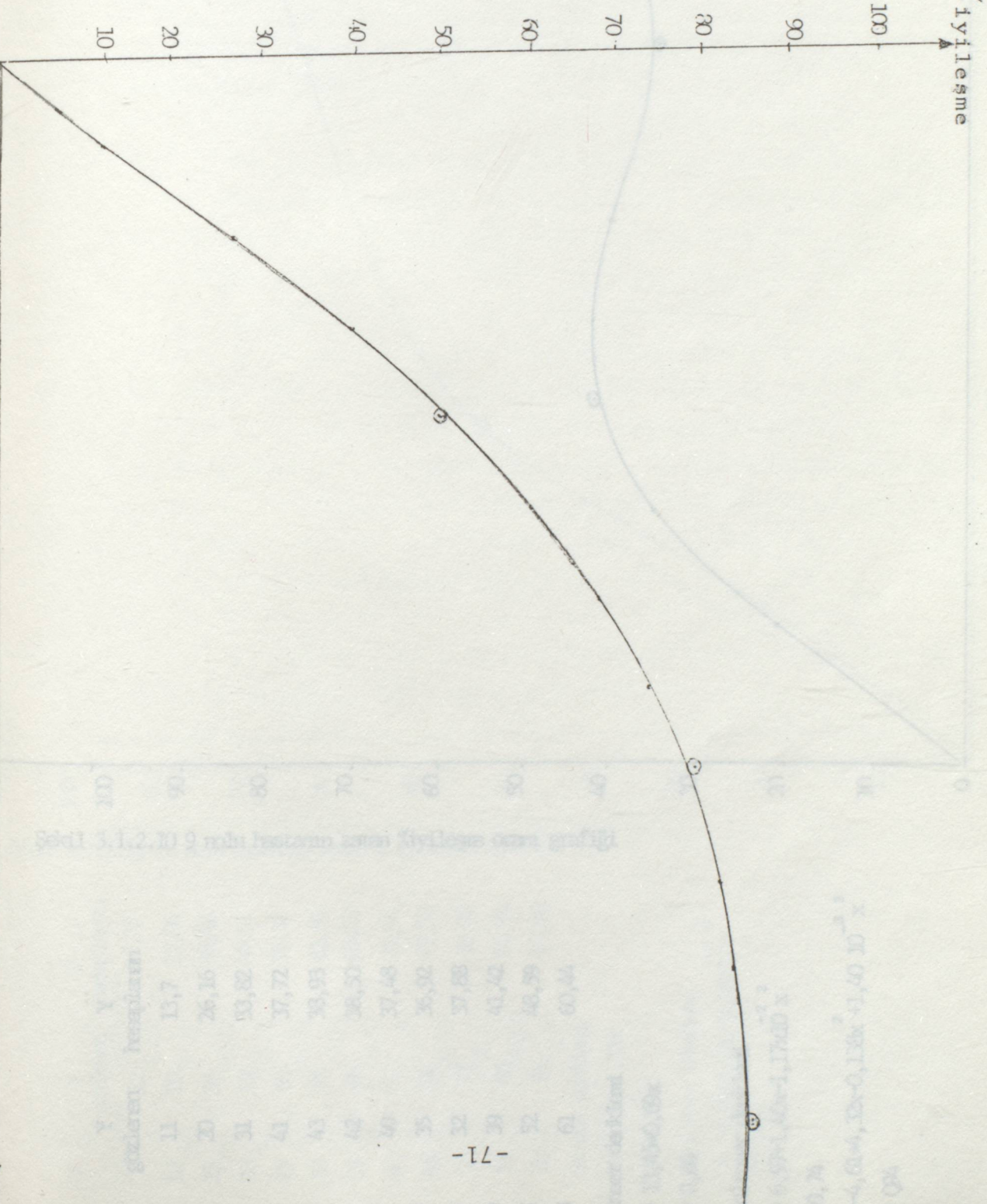
X	Y	Y
	gözlenen	hesaplanan
5	13	14
10	28	27,7
15	40	39,9
20	52	51,07
25	62	60,97
30	69	69,69
35	77	77,21
40	83	83,56
45	88	88,7
50	98	92,68
55	98	95,46
60	97	97,05

Nonlineer denklemi

$$Y = -0,39 + 3,04x - 2,37 \times 10^{-2} x^2$$

$$R = 0,99$$

Şekil 3.1.2.9. 8'olu hastanın zaman-iyileşme oranı grafiği



X	Y gözlenen	Y hesaplanan
5	11	13,7
10	20	26,16
15	31	33,82
20	41	37,72
25	43	38,93
30	42	38,50
35	40	37,48
40	35	36,92
45	32	37,88
50	39	41,42
55	52	48,59
60	61	60,44

Lineer denklemi

$$Y = 13,45 + 0,69x$$

$$R = 0,69$$

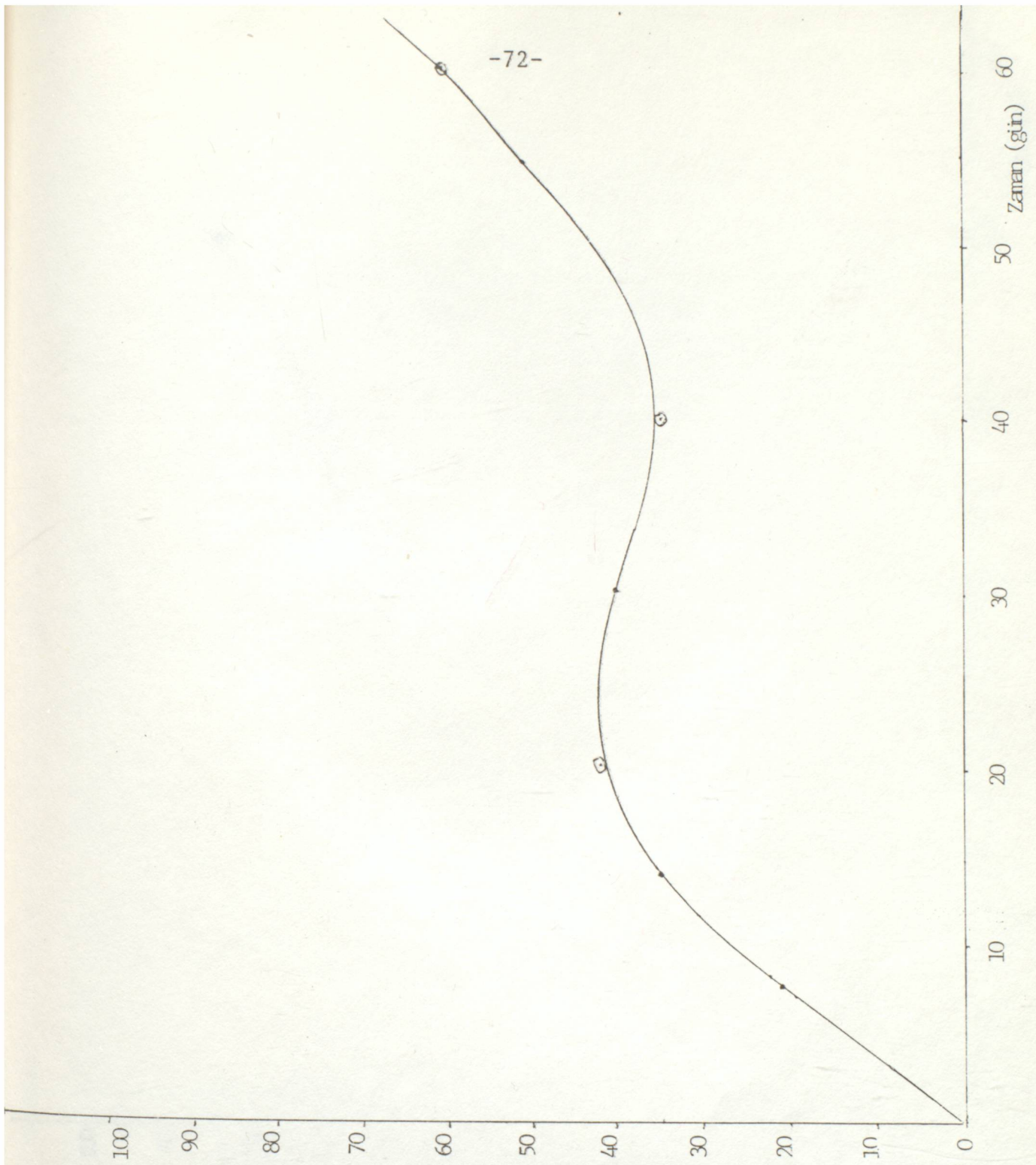
Nonlineer denklemi

$$Y = 6,97 + 1,40x - 1,17 \times 10^{-2} x^2$$

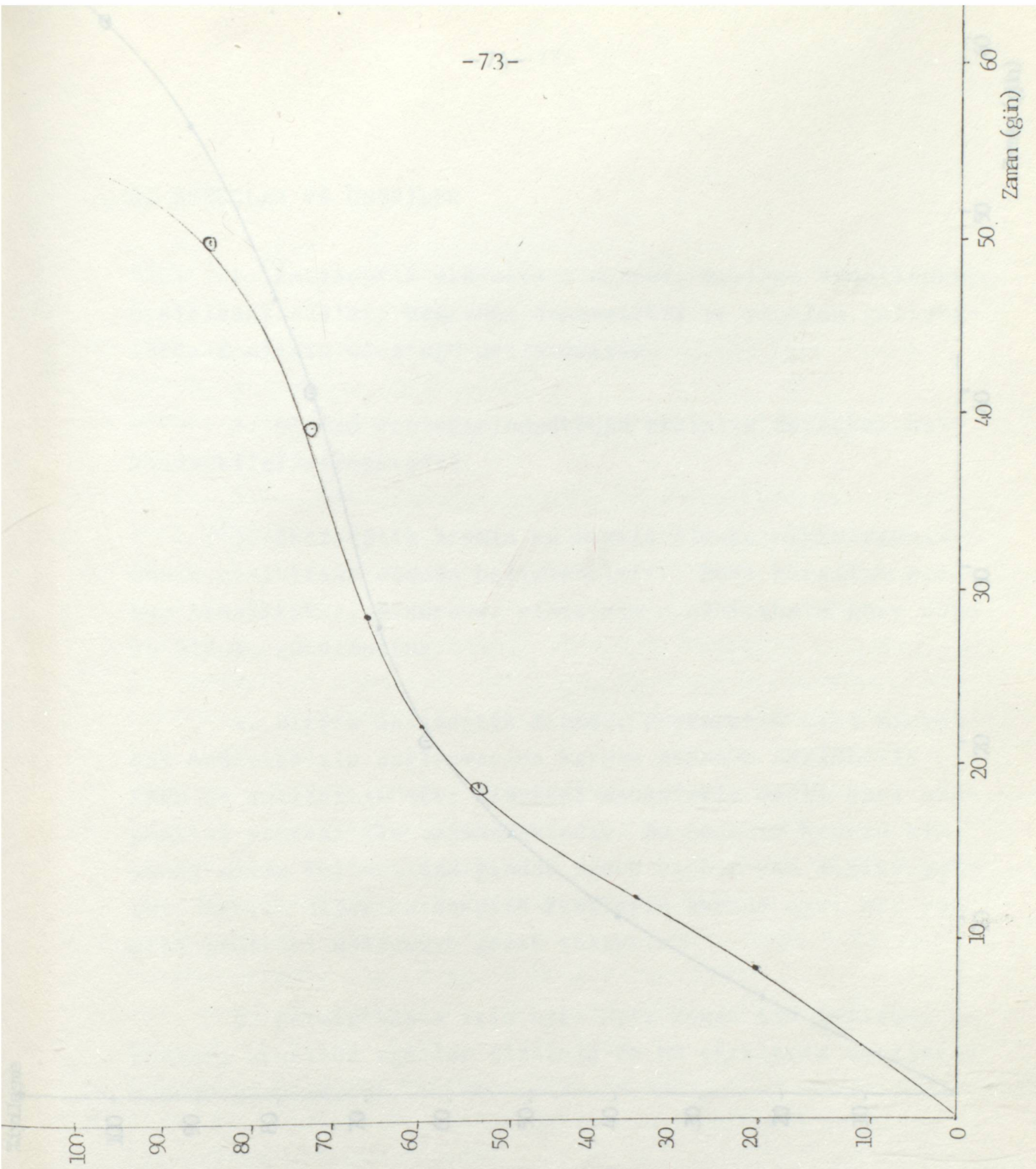
$$R = 0,74$$

$$Y = -4,61 + 4,32x - 0,138x^2 + 1,40 \times 10^{-3} x^3$$

$$R = 0,94$$



Şekil 3.1.2.10 9 nolu hastanın zaman %iyileşme oranı grafiği



Şekil 3.1.2.11 10 nolu hastanın zaman % iyileşme grafiği

X	Y gözlenen	Y hesaplanan
5	11	12,37
10	20	25,04
15	35	36,42
20	52	46,51
25	60	55,31
30	65	62,81
35	68	69,02
40	72	73,94
45	74	77,57
50	77	79,90
55	80	80,94
60	85	80,69

Lineer denklemi.

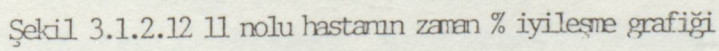
$$Y = 12,62 + 1,37x$$

$$R = 0,89$$

Nonlineer denklemi

$$Y = -1,59 + 2,92x - 2,58 \times 10^{-2} x^2$$

$$R = 0,93$$



Linear denklemi	Nonlinear denklemi
$Y = 22,23 + 1,35x$	$Y = 10,16 + 2,6x - 2,19 \times 10^{-2} x^2$
$R = 0,88$	$R = 0,95$

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Antiseptik etkinlik s.aureus, s.albus hemalitukus, c.albicans suşları üzerinde denenmiştir ve yapılan çalışmalarda zonların oluştuğu gözlenmiştir.

2. Oluşan zonların büyüklüğü etkinlik derecesi hakkında bilgi vermektedir.

3. Antiseptik kremin en etkili olduğu mikroorganizmanın c.albicans olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık s.albus hemalitukus, s.aureus, etkisinin c.albicans'a göre daha az olduğu görülmüştür.

4. Birçok antiseptik kremde, antiseptik etki kimyasal maddeler ile sağlanmasına karşın AKNESON ANTİSEPTİK KREM'de antiseptik etki kimyasal maddelerle değil özel akupunktur yöntemi ile bağlanmaktadır. Bu nedenle kremin kimyasal madde kullanılmadığından ötürü hiçbir yan etkisi yoktur. Ayrıca diğer antiseptik kremlerin aksine ayrı bir yan etki giderici malzemeye gerek yoktur.

5. Herbir hasta için ayrı ayrı zaman ile iyileşme oranları arasında eğriler çizilmiş ve bu eğrilerin nonlinear olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1) Sagarin, E., Cosmetics Science and Technology. Interscience Publishers, Inc., NewYork,1957
- 2) İnan, A. Eski Mısır Tarihi ve Medeniyetleri Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara,1966
- 3) Çetin, E.T., Genel ve Pratik Mikrobiyoloji İsmail Akgün Matbaası, İstanbul,1973
- 4) Çetin, E.T., Dezenfeksiyon-Antisepsi-Sterilizasyon işlemleri ve Hastanede Uygulanışı İst.Tıp Fak.Yayınları İst,1982
- 5) Tavat, S.,Kastorlak, N., Garen, R.,Artunkal, S., Farmakoloji ve Tedavi İsmail Akgün Matbaası İstanbul,1955
- 6) Sunam, G., Genel Farmakoloji Kurtuluş Basımevi İstanbul,1972
- 7) Ferrosan-Fine Chemicals Dicision, Marmara Üniversitesi Ecz. Fakültesi, "İyi Dezenfeksiyon yöntemleri"semineri 9-11 Aralık İstanbul,1986
- 8) Jack, E., Sebben, M.D., J.Dermatol Surgancol,1982
- 9) İzgü, E., Farmasötik Teknoloji ve İlaç sanayinde Organizasyon Uluslararası iyi imalat (E.M.P)-Kontrol (GLP) koşulları Fabrika Çalışma Güvenliği Ankara,1984
- 10) Projessional Guide to Drugs Spring, Hause, Penn Intermed Communciations, Inc. 2 ed. Pennsylvania,1983=
- 11) Remingtons Pharmaceutical Sciences 15th. ed. Easton Mack Publishing Easton Pennsylvania,1975
- 12) Bilgehan, H. Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilmi Ankara,1983
- 13) Alan, F., Kaul, M.S., and Figgis, J., Jawett, M.D. Surgery Gynecology obstetrics,1981
- 14) Bayraktar-Alpmen, G. Kozmetik Preparatlar İstanbul,1965
- 15) Ağabeyoğlu, İ., Ulusoy, İ., Fooad J. Pharm.Sci.1985
- 16) Öke, N., "Medicina Roche" Sayı 38 Temmuz-Ağustos,1977
- 17- The United States pharmacopeia XX, National Formulary XX, Mack Printing Comp. Easton, Pa,1980
- 18) Uygun-Dere, M. Bazı Antiseptik Maddelerin Deri Üzerinden Rezobsiyonunun in vitro olarak araştırılması. Mastır tezi. İstanbul,1986

- 19) İzgü, E., Genel ve Endüstriyel Farmösötük Teknoloji, I
Ankara Üni.Ecz.Fak. yayınları, Ankara,1983
- 20) Türk Kodeksi, İstiklal Matbaacılık ve Gazetecilik Kol.
Ort. 3.Baskı. Ankara,1954
- 21) Martindale, The extra Pharmacopeia,28.Baskı London The
pharmaceutical Press,1982
- 22) Chase, Gennora, Gibson, Granberg, Hervey, King, Martin,
Swinyard, Zink, Remington's Pharmaceutical Sciences
Pennsylvania,1980
- 23) Büyükkoca, E. Özel Görüşme İstanbul,1987
- 24) Noyanalpan, N. Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı
(Yapı-Etik ilişkileri) Ankara,1978
- 25) Martin and Hachbarth. Nonlinear Regression Analysis
Chemometrics Theory and Application, Academic Press,1974
- 26) Öke, N. Özel Görüşme İstanbul,1987

DEFINITION

Y(20), Y(20), A(100), B(20), XBAR(20), YBAR(20), YBAR(20)

Y(1), Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

Y(1), Y(1), Y(1)

EK I.

MATEMATİK MODEL SONUÇLARININ BİLGİSAYAR PROGRAMLARI


```

LINEER REGRESSION
DIMENSION X(20,20),Y(20),A(100),B(20),XBAR(20),YHAT(20),AA(20,20)
DATA NA,NX,M/1,1,13/
WRITE(*,1)NA,NX,M
NN=NA*NX
NE=NN
N2=NN
N=NA
IF(NA) 999,999,20
CONTINUE
DATA X/0.,5.,10.,15.,20.,25.,30.,35.,40.,45.,50.,55.,60.,387*0./
DO 100 I=1,NX
WRITE(*,2)(X(J,I),J=1,M)
CONTINUE
DO 200 K=1,M
X(K,2)=X(K,1)**2
X(K,3)=X(K,1)**3
X(K,5)=X(K,1)*X(K,2)
CONTINUE
DATA Y/0.,11.,20.,31.,41.,43.,42.,40.,35.,32.,39.,52.,61.,7*0./
CALL LINREG (X,Y,NA,M,A,B,XBAR,YHAT,AA,NN)
GOTO 10
FORMAT(BI10)
FORMAT(4E20.8)
FORMAT(4E20.8)
STOP
END
SUBROUTINE LINREG (X,Y,N,M,A,B,XBAR,YHAT,AA,N2)
DIMENSION X(20,20),Y(20),A(100),B(20),XBAR(20),YHAT(20),AA(20,20)
WRITE(*,1)
DO 200 I=1,N
SUMX=0.0
DO 100 J=1,M
SUMX=SUMX+X(J,I)
XBAR(I)=SUMX/FLOAT(M)
SUMY=0.0
DO 300 K=1,M
SUMY=SUMY+Y(K)
YBAR=SUMY/FLOAT(M)
WRITE(*,2)
WRITE(*,3)(II,XBAR(II),II=1,N)
WRITE(*,4) YBAR
KK=1
DO 500 I=1,N
DO 500 J=1,N
SUMA=0.0
SUMB=0.0
DO 400 K=1,M
SUMA=SUMA+(X(K,I)-XBAR(I))*(X(K,J)-XBAR(J))
SUMB=SUMB+(Y(K)-YBAR)*(X(K,I)-XBAR(I))
AA(I,J)=SUMA
A(KK)=SUMA
KK=KK+1
B(I)=SUMB
WRITE(*,5)
DO 555 II=1,N
WRITE(*,6)(AA(II,JJ),JJ=1,N)
WRITE(*,7)
WRITE(*,6)(B(KK),KK=1,N)

```



```

CALL SIMQ(A,B,N2,N)
SUMX=0.0
DO 600 I=1,N
SUMX=SUMX+B(I)*XBAR(I)
AZERO=YBAR-SUMX
WRITE(*,8)
WRITE(*,9) (JJ,B(JJ),JJ=1,N)
WRITE(*,10) AZERO
STEST=0.0
DO 800 J=1,M
SUMS1=0.0
DO 700 K=1,N
SUMS1=SUMS1+B(K)*X(J,K)
YHAT(J)=AZERO+SUMS1
DIFF=(Y(J)-YHAT(J))**2
STEST=STEST+DIFF
SUMST=0.0
DO 900 I=1,M
SUMST=SUMST+(Y(I)-YBAR)**2
SUMSR=SUMST-STEST
RTEST=SUMSR/SUMST
WRITE(*,11)
DO 1000 KK=1,M
WRITE(*,12) KK,Y(KK),KK,YHAT(KK)
WRITE(*,13) SUMST,STEST,RTEST
1 FORMAT(///,10X,'MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM')
2 FORMAT(//,2X,'VARIABLE AVERAGE VALUES')
3 FORMAT(/,2(2X,'XBAR(',I2,') = ',1PE14.7))
4 FORMAT(/,2X,'YBAR= ',1PE14.7)
5 FORMAT(///,10X,'A MATRIX')
6 FORMAT(/,4(2X,E20.8))
7 FORMAT(///,10X,'B MATRIX')
8 FORMAT(///,10X,'VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS')
9 FORMAT(/,2(2X,'AHAT(',I2,') = ',1PE16.8,8X))
0 FORMAT(/,2X,'A ZERO = ',1PE16.8)
1 FORMAT(////,5X,'EXPERIMENTAL VALUES',18X,'REGRESSION VALUES')
2 FORMAT(/,2X,'Y(',I3,') = ',1PE16.8,10X,'YHAT(',I3,') = ',1PE16.8)
3 FORMAT(///,2X,'SUMST=',1PE16.8,/,2X,'S = ',1PE16.8,10X,'R**2 =',
*1PE16.8)
RETURN
END
SUBROUTINE SIMQ(A,B,NS,N)
DIMENSION A(100),B(50)
TOL=0.0
KS=0.0
JJ=-N
DO 65 J=1,N
JY=J+1
JJ=JJ+N+1
BIGA=0
IT=JJ-J
DO 30 I=J,N
IJ=IT+I
IF (ABS(BIGA)-ABS(A(IJ))) 20,30,30

```



```

20 BIGA=A(IJ)
   IMAX=I
30 CONTINUE
   IF (ABS(BIGA)-TOL) 35,35,40
35 KS=1
   RETURN
40 I1=J+N*(J-2)
   IT=IMAX-J
   DO 50 K=J,N
     I1=I1+N
     I2=I1+IT
     SAVE=A(I1)
     A(I1)=A(I2)
     A(I2)=SAVE
50 A(I1)=A(I1)/BIGA
     SAVE=B(IMAX)
     B(IMAX)=B(J)
     B(J)=SAVE/BIGA
     IF (J-N) 55,70,55
55 IQS=N*(J-1)
     DO 65 IX=JY,N
       IXJ=IQS+IX
       IT=J-IX
       DO 60 JX=JY,N
         IXJX=N*(JX-1)+IX
         JJX=IXJX+IT
60 A(IXJX)=A(IXJX)-(A(IXJ)*A(JJX))
55 B(IX)=B(IX)-(B(J)*A(IXJ))
70 NY=N-1
   IT=N*N
   DO 80 J=1,NY
     IA=IT-J
     IB=N-J
     IC=N
     DO 80 K=1,J
       B(IB)=B(IB)-A(IA)*B(IC)
       IA=IA-N
80 IC=IC-1
   RETURN
END

```

EXPERIMENTAL VALUES		REGRESSION VALUES	
Y1	1.1	YHAT1	1.1
Y2	2.2	YHAT2	2.2
Y3	3.3	YHAT3	3.3
Y4	4.4	YHAT4	4.4
Y5	5.5	YHAT5	5.5
Y6	6.6	YHAT6	6.6
Y7	7.7	YHAT7	7.7
Y8	8.8	YHAT8	8.8
Y9	9.9	YHAT9	9.9

B: 1 1 13
 .00000000E+00 .50000000E+01 .10000000E+02 .15000000E+02
 .20000000E+02 .25000000E+02 .30000000E+02 .35000000E+02
 .40000000E+02 .45000000E+02 .50000000E+02 .55000000E+02
 .60000000E+02

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(

YBAR= 2.0692310E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.35400000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 7.78022000E-01

AHAT(

A ZERO = -2.64835200E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00

Y(2)= 3.00000000E+00

Y(3)= 5.00000000E+00

Y(4)= 9.00000000E+00

Y(5)= 1.20000000E+01

Y(6)= 1.50000000E+01

Y(7)= 1.80000000E+01

Y(8)= 2.30000000E+01

Y(9)= 2.70000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -2.64835200E+00

YHAT(2)= 1.24175800E+00

YHAT(3)= 5.13186800E+00

YHAT(4)= 9.02197800E+00

YHAT(5)= 1.29120900E+01

YHAT(6)= 1.68022000E+01

YHAT(7)= 2.06923100E+01

YHAT(8)= 2.45824200E+01

YHAT(9)= 2.84725300E+01

Y(10)= 3.20000000E+01 YHAT(10)= 3.23626400E+01
Y(11)= 3.60000000E+01 YHAT(11)= 3.62527500E+01
Y(12)= 4.20000000E+01 YHAT(12)= 4.01428600E+01
Y(13)= 4.70000000E+01 YHAT(13)= 4.40329700E+01

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 2.79277000E+03
S = 3.85714300E+01 R**2 = 9.86188800E-01
VARIABLE AVERAGE VALUES

YEAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03
YBAR= 2.0512310E+01

A MATRIX

.45500000E+04 .27300000E+06
.27300000E+06 .17631250E+08

B MATRIX

.35400000E+04 .21915000E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

ABAT(1) = 4.54348900E-01 ABAT(2) = 5.39460000E-03
A ZERO = 3.18679300E-01

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
Y(2)= 3.0000000E+00
Y(3)= 5.00000000E+00
Y(4)= 9.0000000E+00
Y(5)= 1.20000000E+01
Y(6)= 1.50000000E+01
Y(7)= 1.80000000E+01
Y(8)= 2.30000000E+01
Y(9)= 2.70000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= 3.13679800E-01
YHAT(2)= 2.72527400E+00
YHAT(3)= 5.40129900E+00
YHAT(4)= 8.3476500E+00
YHAT(5)= 1.15674400E+01
YHAT(6)= 1.50489500E+01
YHAT(7)= 1.88047100E+01
YHAT(8)= 2.28291700E+01
YHAT(9)= 2.7123860E+01

Y(10) =	2	1	13	YHAT(10) =	
	.00000000E+00		.50000000E+01		.10000000E+02
	.20000000E+02		.25000000E+02		.30000000E+02
	.40000000E+02		.45000000E+02		.50000000E+02
	.60000000E+02				.55000000E+02

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 2.0692310E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+06
.27300000E+06	.17631250E+08

B MATRIX

.35400000E+04	.21915000E+06
---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 4.54345900E-01 AHAT(2) = 5.39460200E-03

A ZERO = 3.18679800E-01

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
Y(2)= 3.00000000E+00
Y(3)= 5.00000000E+00
Y(4)= 9.00000000E+00
Y(5)= 1.20000000E+01
Y(6)= 1.50000000E+01
Y(7)= 1.80000000E+01
Y(8)= 2.30000000E+01
Y(9)= 2.70000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= 3.18679800E-01
YHAT(2)= 2.72527400E+00
YHAT(3)= 5.40159900E+00
YHAT(4)= 8.34765300E+00
YHAT(5)= 1.15634400E+01
YHAT(6)= 1.50489500E+01
YHAT(7)= 1.88042000E+01
YHAT(8)= 2.28291700E+01
YHAT(9)= 2.71238800E+01

Y(10)=	3.20000000E+01	YHAT(10)=	3.16883100E+01
Y(11)=	3.60000000E+01	YHAT(11)=	3.65224800E+01
Y(12)=	4.20000000E+01	YHAT(12)=	4.16263700E+01
Y(13)=	4.70000000E+01	YHAT(13)=	4.70000000E+01

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 2.79277000E+03
 S = 2.15784300E+00 R**2 = 9.99227300E-01

INITIAL VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(

YBAR = 4.6384620E+01

A MATRIX

.43500000E+04

B MATRIX

.82200000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

ANAT(1) = 1.80659400E+00

ANAT(

A ZERO = -7.81319400E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00

Y(2)= 6.0000000E+00

Y(3)= 1.20000000E+01

Y(4)= 1.60000000E+01

Y(5)= 2.10000000E+01

Y(6)= 3.00000000E+01

Y(7)= 3.90000000E+01

Y(8)= 3.20000000E+01

Y(9)= 4.70000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -7.81319400E+00

YHAT(2)= 1.21977400E+00

YHAT(3)= 1.02827400E+01

YHAT(4)= 1.52657100E+01

YHAT(5)= 2.81866000E+01

YHAT(6)= 3.73516500E+01

YHAT(7)= 4.63846200E+01

YHAT(8)= 3.54175000E+01

YHAT(9)= 4.44312500E+01

Y(1)=	7.80000000E+01	YHAT(1)=	7.3483200E+01
Y(11)=	1.00000000E+00	YHAT(11)=	8.3514000E+01
Y(12)=	2.00000000E+02	YHAT(12)=	3.00000000E+02
Y(13)=	6.00000000E+02	YHAT(13)=	1.00252400E+02

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(

YBAR= 4.6384620E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.82200010E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.80659400E+00

AHAT(

A ZERO = -7.81319400E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00

Y(2)= 6.00000000E+00

Y(3)= 1.20000000E+01

Y(4)= 1.60000000E+01

Y(5)= 2.10000000E+01

Y(6)= 3.00000000E+01

Y(7)= 3.90000000E+01

Y(8)= 5.20000000E+01

Y(9)= 6.70000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -7.81319400E+00

YHAT(2)= 1.21977400E+00

YHAT(3)= 1.02527400E+01

YHAT(4)= 1.92857100E+01

YHAT(5)= 2.83186800E+01

YHAT(6)= 3.73516500E+01

YHAT(7)= 4.63846200E+01

YHAT(8)= 5.54175800E+01

YHAT(9)= 6.44505500E+01

Y(10)= 7.80000000E+01	YHAT(10)= 7.34835200E+01
Y(11)= 8.80000000E+01	YHAT(11)= 8.25164900E+01
Y(12)= 9.40000000E+01	YHAT(12)= 9.15494500E+01
Y(13)= 1.00000000E+02	YHAT(13)= 1.00582400E+02

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 1.51850800E+04
 S = 3.34879200E+02 R**2 = 9.77946800E-01
 1 AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR = 4.6386620E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+08
.27300000E+08	.17631250E+08

B MATRIX

.82260910E+04	.50663000E+06
---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

ANAL(1) = 1.16164100E+00 ANAL(2) = 1.07492000E-02
 A ZERO = -1.90113100E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= 5.00000000E+00
 Y(2)= 6.00000000E+00
 Y(3)= 1.20000000E+01
 Y(4)= 1.60000000E+01
 Y(5)= 2.10000000E+01
 Y(6)= 3.00000000E+01
 Y(7)= 3.90000000E+01
 Y(8)= 5.20000000E+01
 Y(9)= 6.70000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -1.90113100E+00
 YHAT(2)= 4.17280700E-01
 YHAT(3)= 1.07492100E+01
 YHAT(4)= 1.79420400E+01
 YHAT(5)= 2.50138000E+01
 YHAT(6)= 3.35316000E+01
 YHAT(7)= 4.36223900E+01
 YHAT(8)= 5.19241000E+01
 YHAT(9)= 6.17632600E+01

2	1	13		
.00000000E+00	.50000000E+01	.10000000E+02	.15000000E+02	
.20000000E+02	.25000000E+02	.30000000E+02	.35000000E+02	
.40000000E+02	.45000000E+02	.50000000E+02	.55000000E+02	
.60000000E+02				

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 4.6384620E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+06
.27300000E+06	.17631250E+08

B MATRIX

.82200010E+04	.50665000E+06
---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.16164100E+00

AHAT(2) = 1.07492000E-02

A ZERO = -1.90113100E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
Y(2)= 6.00000000E+00
Y(3)= 1.20000000E+01
Y(4)= 1.60000000E+01
Y(5)= 2.10000000E+01
Y(6)= 3.00000000E+01
Y(7)= 3.90000000E+01
Y(8)= 5.20000000E+01
Y(9)= 6.70000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -1.90113100E+00
YHAT(2)= 4.17580700E+00
YHAT(3)= 1.07902100E+01
YHAT(4)= 1.79420600E+01
YHAT(5)= 2.56313800E+01
YHAT(6)= 3.38581600E+01
YHAT(7)= 4.26223900E+01
YHAT(8)= 5.19241000E+01
YHAT(9)= 6.17632600E+01

Y(10)=	7.80000000E+01	YHAT(10)=	7.21398700E+01
Y(11)=	8.80000000E+01	YHAT(11)=	8.30539500E+01
Y(12)=	9.40000000E+01	YHAT(12)=	9.45054900E+01
Y(13)=	1.00000000E+02	YHAT(13)=	1.06494500E+02

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 1.51850800E+04

S = 1.90301600E+02

R**2 = 9.87467800E-01

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR=

YBAR= 8.305395E+01

B MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.63800000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AKT(1) = 1.4321980E+00

AKAT(

B ZERO = 1.8318660E+02

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)=	1.8000000E+01	YHAT(1)=	1.8000000E+01
Y(2)=	1.8000000E+01	YHAT(2)=	1.8000000E+01
Y(3)=	2.9000000E+01	YHAT(3)=	2.9000000E+01
Y(4)=	4.4000000E+01	YHAT(4)=	4.4000000E+01
Y(5)=	5.8000000E+01	YHAT(5)=	5.8000000E+01
Y(6)=	6.8000000E+01	YHAT(6)=	6.8000000E+01
Y(7)=	7.2000000E+01	YHAT(7)=	7.2000000E+01
Y(8)=	7.5000000E+01	YHAT(8)=	7.5000000E+01
Y(9)=	7.8000000E+01	YHAT(9)=	7.8000000E+01
Y(10)=	8.0000000E+01	YHAT(10)=	8.0000000E+01

$8.20000000E+01$ $YHAT(11) = 8.64265700E+01$
 $1 \quad 8.70000000E+01 \quad 13 \quad YHAT(12) = 7.54793400E+01$
 $.00000000E+00 \quad .50000000E+01 \quad .10000000E+02 \quad .15000000E+02$
 $.20000000E+02 \quad .25000000E+02 \quad .30000000E+02 \quad .35000000E+02$
 $.40000000E+02 \quad .45000000E+02 \quad .50000000E+02 \quad .55000000E+02$
 $.60000000E+02$

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

$XBAR(1) = 3.0000000E+01$ $XBAR($

$YBAR = 6.0384620E+01$

A MATRIX

$.455000000E+04$

B MATRIX

$.638000000E+04$

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

$AHAT(1) = 1.40219800E+00$

$AHAT($

$A \text{ ZERO} = 1.83186800E+01$

EXPERIMENTAL VALUES

$Y(1) = .00000000E+00$

$Y(2) = 1.80000000E+01$

$Y(3) = 2.90000000E+01$

$Y(4) = 4.40000000E+01$

$Y(5) = 5.80000000E+01$

$Y(6) = 6.80000000E+01$

$Y(7) = 7.20000000E+01$

$Y(8) = 7.50000000E+01$

$Y(9) = 7.80000000E+01$

$Y(10) = 8.00000000E+01$

REGRESSION VALUES

$YHAT(1) = 1.83186800E+01$

$YHAT(2) = 2.53296700E+01$

$YHAT(3) = 3.23406600E+01$

$YHAT(4) = 3.93516500E+01$

$YHAT(5) = 4.63626400E+01$

$YHAT(6) = 5.33736300E+01$

$YHAT(7) = 6.03846200E+01$

$YHAT(8) = 6.73956100E+01$

$YHAT(9) = 7.44066000E+01$

$YHAT(10) = 8.14175900E+01$

Y(11)= 8.20000000E+01 YHAT(11)= 8.84285700E+01
 Y(12)= 8.70000000E+01 YHAT(12)= 9.54395600E+01
 Y(13)= 9.40000000E+01 YHAT(13)= 1.02450500E+02

SUMST= 1.01090800E+04
 S = 1.16305500E+03 R**2 = 8.84949400E-01

VARIABLE AVERAGE VALUES

YBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03
 YBAR = 6.9384620E+01

A MATRIX

.45500000E+04 .27300000E+06
 .27300000E+06 .17631250E+08

B MATRIX

.63800000E+04 .34775000E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

BHAT(1) = .30829160E+00 BHAT(2) = -2.80119700E-02
 A ZERO = 2.91209800E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
 Y(2)= 1.8000000E+01
 Y(3)= 2.9000000E+01
 Y(4)= 4.4000000E+01
 Y(5)= 5.6000000E+01
 Y(6)= 6.8000000E+01
 Y(7)= 7.2000000E+01
 Y(8)= 7.5000000E+01
 Y(9)= 7.8000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= 2.91209800E+00
 YHAT(2)= 1.74243800E+01
 YHAT(3)= 3.09406600E+01
 YHAT(4)= 4.28521300E+01
 YHAT(5)= 5.33656300E+01
 YHAT(6)= 6.24775200E+01
 YHAT(7)= 7.01882100E+01
 YHAT(8)= 7.6497500E+01
 YHAT(9)= 8.14073700E+01

2	1	13		
.00000000E+00	.50000000E+01	.10000000E+02	.15000000E+02	
.20000000E+02	.25000000E+02	.30000000E+02	.35000000E+02	
.40000000E+02	.45000000E+02	.50000000E+02	.55000000E+02	
.60000000E+02				

Y(12)= 8.70000000E+01 YHAT(12)= 8.77362700E+01

Y(13)= 8.70439800E+01 YHAT(13)= 8.70439800E+01

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.00000000E+01 XBAR(2) = 1.25000000E+03

YBAR= 6.0384620E+01

A MATRIX

.45500000E+04 .27300000E+06

.27300000E+06 .17631250E+08

B MATRIX

.63800000E+04 .34775000E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 3.08291600E+00

AHAT(2) = -2.80119700E-02

A ZERO = 2.91209800E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00

Y(2)= 1.80000000E+01

Y(3)= 2.90000000E+01

Y(4)= 4.40000000E+01

Y(5)= 5.80000000E+01

Y(6)= 6.80000000E+01

Y(7)= 7.20000000E+01

Y(8)= 7.50000000E+01

Y(9)= 7.80000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= 2.91209800E+00

YHAT(2)= 1.76263800E+01

YHAT(3)= 3.09400600E+01

YHAT(4)= 4.28531500E+01

YHAT(5)= 5.33656300E+01

YHAT(6)= 6.24775200E+01

YHAT(7)= 7.01888100E+01

YHAT(8)= 7.64995000E+01

YHAT(9)= 8.14095900E+01

$Y(10) = 8.00000000E+01$ $YHAT(10) = 8.49190800E+01$
 $Y(11) = 8.20000000E+01$ $YHAT(11) = 8.70279700E+01$
 $Y(12) = 8.70000000E+01$ $YHAT(12) = 8.77362700E+01$
 $Y(13) = 9.40000000E+01$ $YHAT(13) = 8.70439800E+01$

SUMST = 1.01090800E+04

S = 1.81234600E+02

R**2 = 9.82072100E-01

A MATRIX

.45500000E+04

S MATRIX

.57000000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

BHAT(1) = 1.47252800E+00

BHAT(

B ZERO = -1.40989000E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1) = .00000000E+00

YHAT(1) = -1.40989000E+01

Y(2) = .00000000E+00

YHAT(2) = -1.40989000E+01

Y(3) = .00000000E+00

YHAT(3) = -1.40989000E+01

Y(4) = .00000000E+00

YHAT(4) = -1.40989000E+01

Y(5) = .00000000E+00

YHAT(5) = -1.40989000E+01

Y(6) = 1.60000000E+01

YHAT(6) = 8.20439800E+01

Y(7) = 2.50000000E+01

YHAT(7) = 8.70279700E+01

Y(8) = 3.30000000E+01

YHAT(8) = 8.77362700E+01

Y(9) = 4.00000000E+01

YHAT(9) = 8.49190800E+01

Y(10) = 8.00000000E+01

YHAT(10) = 8.49190800E+01

1	1	13		
.00000000E+00	.00000000E+01	.50000000E+01	.10000000E+02	.15000000E+02
.20000000E+02	.20000000E+01	.25000000E+02	.30000000E+02	.35000000E+02
.40000000E+02	.40000000E+01	.45000000E+02	.50000000E+02	.55000000E+02
.60000000E+02				
Y(13) = 7.30000000E+01		YHAT(13) = 7.42527500E+01		

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

SUMST = 1.05849200E+04
 VARIABLE AVERAGE VALUES
 R112 = 9.32074200E-01

XBAR(1) = 3.00000000E+01 XBAR(

YBAR= 3.0076920E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.67000000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.47252800E+00 AHAT(

A ZERO = -1.40989000E+01

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1) = .00000000E+00
 Y(2) = .00000000E+00
 Y(3) = .00000000E+00
 Y(4) = .00000000E+00
 Y(5) = .00000000E+00
 Y(6) = 1.60000000E+01
 Y(7) = 2.50000000E+01
 Y(8) = 3.50000000E+01
 Y(9) = 4.80000000E+01
 Y(10) = 5.90000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1) = -1.40989000E+01
 YHAT(2) = -6.73626600E+00
 YHAT(3) = 6.26372300E-01
 YHAT(4) = 7.98901000E+00
 YHAT(5) = 1.53516500E+01
 YHAT(6) = 2.27142900E+01
 YHAT(7) = 3.00769200E+01
 YHAT(8) = 3.74395600E+01
 YHAT(9) = 4.48022000E+01
 YHAT(10) = 5.21648400E+01

2	1	13		
Y(11)=	6.50000000E+01	.500000	YHAT(11)=	5.95274800E+01
	.20000000E+02	.25000000E+02		.30000000E+02
Y(12)=	7.00000000E+01	.450000	YHAT(12)=	6.68901200E+01
	.60000000E+02			.55000000E+02
Y(13)=	7.30000000E+01		YHAT(13)=	7.42527500E+01

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 1.05849200E+04

S = 7.18989000E+02

R**2 = 9.32074200E-01

VARIABLE 1 - IN RANGE 1 VALUES 13

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2300000E+03

YEAR= 3.0026920E+01

R MATRIX

.45500000E+04 .27300000E+06

.27300000E+06 .17631230E+08

B MATRIX

.67000000E+04 .41995000E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

BHAT(1) = 6.11790800E-01

BHAT(2) = 1.43456100E-02

B ZERO = -6.20851700E+00

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00

YHAT(1)= -6.20851700E+00

Y(2)= .00000000E+00

YHAT(2)= -2.79122200E+00

Y(3)= .00000000E+00

YHAT(3)= 1.24365300E+00

Y(4)= .00000000E+00

YHAT(4)= 6.19500900E+00

Y(5)= .00000000E+00

YHAT(5)= 1.17652300E+01

Y(6)= 1.60000000E+01

YHAT(6)= 1.80517600E+01

Y(7)= 2.50000000E+01

YHAT(7)= 2.30559600E+01

Y(8)= 3.50000000E+01

YHAT(8)= 3.27772600E+01

Y(9)= 4.50000000E+01

YHAT(9)= 4.12158000E+01

2	1	13		
.00000000E+00	.50000000E+01	.10000000E+02	.15000000E+02	
.20000000E+02	.25000000E+02	.30000000E+02	.35000000E+02	
.40000000E+02	.45000000E+02	.50000000E+02	.55000000E+02	
.60000000E+02				

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 3.0076920E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+06
.27300000E+06	.17631250E+08

B MATRIX

.67000000E+04	.41995000E+06
---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 6.11790800E-01 AHAT(2) = 1.43456100E-02

A ZERO = -6.20881700E+00

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= -6.20881700E+00
Y(2)= .00000000E+00	YHAT(2)= -2.79122200E+00
Y(3)= .00000000E+00	YHAT(3)= 1.34365300E+00
Y(4)= .00000000E+00	YHAT(4)= 6.19580900E+00
Y(5)= .00000000E+00	YHAT(5)= 1.17652500E+01
Y(6)= 1.60000000E+01	YHAT(6)= 1.80519600E+01
Y(7)= 2.50000000E+01	YHAT(7)= 2.50559600E+01
Y(8)= 3.50000000E+01	YHAT(8)= 3.27772400E+01
Y(9)= 4.80000000E+01	YHAT(9)= 4.12158000E+01

Y(10)=	5.90000000E+01	YHAT(10)=	5.03716400E+01
Y(11)=	6.50000000E+01	YHAT(11)=	6.02447600E+01
Y(12)=	7.00000000E+01	YHAT(12)=	7.08351600E+01
Y(13)=	7.30000000E+01	YHAT(13)=	8.21428400E+01

SUMST= 1.05849200E+04
 S = 4.61484400E+02 R**2 = 9.56401700E-01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.71350000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

BHAT(1) = 1.56813200E+00 BHAT(2)

A ZERO = 1.08022000E+01

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
 Y(2)= 1.20000000E+01
 Y(3)= 2.30000000E+01
 Y(4)= 3.70000000E+01
 Y(5)= 5.00000000E+01
 Y(6)= 6.00000000E+01
 Y(7)= 6.50000000E+01
 Y(8)= 7.20000000E+01
 Y(9)= 7.80000000E+01
 Y(10)= 8.30000000E+01

YHAT(1)= .00000000E+00
 YHAT(2)= 1.20000000E+01
 YHAT(3)= 2.30000000E+01
 YHAT(4)= 3.70000000E+01
 YHAT(5)= 5.00000000E+01
 YHAT(6)= 6.00000000E+01
 YHAT(7)= 6.50000000E+01
 YHAT(8)= 7.20000000E+01
 YHAT(9)= 7.80000000E+01
 YHAT(10)= 8.30000000E+01

1	1	13		
Y(1) = .00000000E+00	.00000000E+01	.50000000E+01	(1) = .10000000E+02	.15000000E+02
.20000000E+02		.25000000E+02	.30000000E+02	.35000000E+02
Y(2) = .40000000E+02	.00000000E+01	.45000000E+02	(2) = .50000000E+02	.55000000E+02
.60000000E+02				
Y(13) = 1.00000000E+02		YHAT(13) = 1.04890100E+02		

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

SUMST = 1.17896900E+04
 S * = 6.01071200E+02 R1*2 = 9.49017200E-01
 VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.00000000E+01 XBAR(

YBAR= 5.7846150E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.71350000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.56813200E+00 AHAT(

A ZERO = 1.08022000E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1) = .00000000E+00	YHAT(1) = 1.08022000E+01
Y(2) = 1.20000000E+01	YHAT(2) = 1.86428600E+01
Y(3) = 2.30000000E+01	YHAT(3) = 2.64835200E+01
Y(4) = 3.70000000E+01	YHAT(4) = 3.43241700E+01
Y(5) = 5.00000000E+01	YHAT(5) = 4.21648300E+01
Y(6) = 6.00000000E+01	YHAT(6) = 5.00054900E+01
Y(7) = 6.60000000E+01	YHAT(7) = 5.78461500E+01
Y(8) = 7.20000000E+01	YHAT(8) = 6.56868100E+01
Y(9) = 7.80000000E+01	YHAT(9) = 7.35274700E+01
Y(10) = 8.20000000E+01	YHAT(10) = 8.13681300E+01

Y(11)= 8.40000000E+01 YHAT(11)= 8.92087900E+01
Y(12)= 8.80000000E+01 YHAT(12)= 9.70494500E+01
Y(13)= 1.00000000E+02 YHAT(13)= 1.04890100E+02

SUMST= 1.17896900E+04

S = 6.01071400E+02

R**2 = 9.49017200E-01

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+02

YEAR= 5.7846150E+01

A MATRIX

.45500000E+04

.27300000E+04

B MATRIX

.71350000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

BHAT(1) = 2.78013100E+02

BHAT(2) = -1.9991860E-02

A ZERO = -1.9779590E-01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .0000000E+00

YHAT(1)= -1.9779590E-01

Y(2)= 1.2000000E+01

YHAT(2)= 1.5142860E+01

Y(3)= 2.3000000E+01

YHAT(3)= 2.5403520E+01

Y(4)= 3.7000000E+01

YHAT(4)= 3.5624170E+01

Y(5)= 5.0000000E+01

YHAT(5)= 4.7143300E+01

Y(6)= 6.0000000E+01

YHAT(6)= 5.6058900E+01

Y(7)= 6.0000000E+01

YHAT(7)= 5.4846100E+01

Y(8)= 7.2000000E+01

YHAT(8)= 7.2186000E+01

Y(9)= 7.9000000E+01

YHAT(9)= 7.8524700E+01



P

Y(10) =	2	1	13	YHAT(10) =	8.38681300E+01	
	.00000000E+00		.50000000E+01		.10000000E+02	.15000000E+02
Y(11) =	.20000000E+02		.25000000E+02	YHAT(11) =	.30000000E+02	.35000000E+02
	.40000000E+02		.45000000E+02		.50000000E+02	.55000000E+02
Y(12) =	.60000000E+02			YHAT(12) =	9.15494500E+01	
Y(13) =	1.00000000E+02			YHAT(13) =	9.38901200E+01	

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

SUMST = 1.17896900E+04
 VARIABLE AVERAGE VALUES R112 = 9.91469600E-01

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR = 5.7846150E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+06
.27300000E+06	.17631250E+08

B MATRIX

.71350000E+04	.40307500E+06
---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 2.76813100E+00 AHAT(2) = -1.99999800E-02

A ZERO = -1.97795900E-01

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1) =	.00000000E+00
Y(2) =	1.20000000E+01
Y(3) =	2.30000000E+01
Y(4) =	3.70000000E+01
Y(5) =	5.00000000E+01
Y(6) =	6.00000000E+01
Y(7) =	6.60000000E+01
Y(8) =	7.20000000E+01
Y(9) =	7.80000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1) =	-1.97795900E-01
YHAT(2) =	1.31428600E+01
YHAT(3) =	2.54835200E+01
YHAT(4) =	3.68241700E+01
YHAT(5) =	4.71648300E+01
YHAT(6) =	5.65054900E+01
YHAT(7) =	6.48461500E+01
YHAT(8) =	7.21868000E+01
YHAT(9) =	7.85274700E+01

Y(10)= 8.20000000E+01 YHAT(10)= 8.38681300E+01
Y(11)= 8.40000000E+01 YHAT(11)= 8.82088000E+01
Y(12)= 8.80000000E+01 YHAT(12)= 9.15494500E+01
Y(13)= 1.00000000E+02 YHAT(13)= 9.38901200E+01

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 1.17896900E+04
S = 1.00571400E+02 R**2 = 9.91469600E-01
2 1

YEAR(1)= 3.0000000E+01 YEAR(

YEAR= 3.5076920E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.37550000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

BHAT(1)= 6.25274800E-01 BHAT(

A ZERO = 1.03185000E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	BHAT(1)= 1.03185000E+01
Y(2)= 1.40000000E+01	BHAT(2)= 1.44450500E+01
Y(3)= 2.50000000E+01	BHAT(3)= 1.82714300E+01
Y(4)= 3.30000000E+01	BHAT(4)= 2.16978000E+01
Y(5)= 3.80000000E+01	BHAT(5)= 2.48241700E+01
Y(6)= 4.10000000E+01	BHAT(6)= 2.75055500E+01
Y(7)= 3.90000000E+01	BHAT(7)= 3.00782500E+01
Y(8)= 3.50000000E+01	BHAT(8)= 3.24033000E+01
Y(9)= 2.70000000E+01	BHAT(9)= 3.55297000E+01
Y(10)= 2.00000000E+01	BHAT(10)= 3.74526000E+01

P(11)= 3.90000000E+01 YHAT(11)= 5.15824200E+01
 1 1 13
 Y(12)= .00000000E+00 .50000000E+01 .10000000E+02 .15000000E+02
 .20000000E+02 .25000000E+02 .30000000E+02 .35000000E+02
 Y(13)= .40000000E+02 .45000000E+02 .50000000E+02 .55000000E+02
 .60000000E+02

EMST= 5.73492300E+03
 5 = 2. MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM 200E-01
 1

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.00000000E+01 XBAR(

YBAR= 3.5076920E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.37550000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 8.25274800E-01 AHAT(

A ZERO = 1.03186800E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= 1.03186800E+01
Y(2)= 1.40000000E+01	YHAT(2)= 1.44450500E+01
Y(3)= 2.50000000E+01	YHAT(3)= 1.85714300E+01
Y(4)= 3.30000000E+01	YHAT(4)= 2.26978000E+01
Y(5)= 3.80000000E+01	YHAT(5)= 2.68241700E+01
Y(6)= 4.10000000E+01	YHAT(6)= 3.09505500E+01
Y(7)= 3.90000000E+01	YHAT(7)= 3.50769200E+01
Y(8)= 3.30000000E+01	YHAT(8)= 3.92033000E+01
Y(9)= 2.20000000E+01	YHAT(9)= 4.33296700E+01
Y(10)= 2.00000000E+01	YHAT(10)= 4.74560400E+01

Y(11)= 3.90000000E+01 YHAT(11)= 5.15824200E+01
Y(12)= 6.80000000E+01 YHAT(12)= 5.57087900E+01
Y(13)= 8.40000000E+01 YHAT(13)= 5.98351700E+01

SUMST= 5.73492300E+03
S = 2.63601600E+03 REGRESS R**2 = 15.40357200E-01
1

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.5076920E+01
YBAR= 3.5076920E+01

A MATRIX

.43300000E+04 .27300000E+06
.27300000E+06 .37330000E+04

B MATRIX

.37330000E+04 .33790000E-04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

ANAT(1) = 2.19881000E+01 ANAT(2) = 1.50769200E+01
A ZERO = 1.50769200E+01

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= 1.00000000E+00 YHAT(1)= 1.00000000E+00
Y(2)= 1.40000000E+01 YHAT(2)= 1.40000000E+01
Y(3)= 2.50000000E+01 YHAT(3)= 2.50000000E+01
Y(4)= 3.30000000E+01 YHAT(4)= 3.30000000E+01
Y(5)= 3.80000000E+01 YHAT(5)= 3.80000000E+01
Y(6)= 4.10000000E+01 YHAT(6)= 4.10000000E+01
Y(7)= 3.90000000E+01 YHAT(7)= 3.90000000E+01
Y(8)= 3.30000000E+01 YHAT(8)= 3.30000000E+01
Y(9)= 2.20000000E+01 YHAT(9)= 2.20000000E+01

Y(1) =	2	1	13	YHAT(1) =	1.58681200E+01
.00000000E+00			.50000000E+01		.10000000E+02
.20000000E+02			.25000000E+02		.30000000E+02
.40000000E+02			.45000000E+02		.50000000E+02
.60000000E+02					.55000000E+02

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 3.5076920E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+06
.27300000E+06	.17631250E+08

B MATRIX

.37550000E+04	.23792500E+06
---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 2.19881000E-01 AHAT(2) = 1.00899000E-02

A ZERO = 1.58681200E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1) =	.00000000E+00	YHAT(1) =	1.58681200E+01
Y(2) =	1.40000000E+01	YHAT(2) =	1.72197800E+01
Y(3) =	2.50000000E+01	YHAT(3) =	1.90759200E+01
Y(4) =	3.30000000E+01	YHAT(4) =	2.14365700E+01
Y(5) =	3.80000000E+01	YHAT(5) =	2.43017000E+01
Y(6) =	4.10000000E+01	YHAT(6) =	2.76713300E+01
Y(7) =	3.90000000E+01	YHAT(7) =	3.15454600E+01
Y(8) =	3.30000000E+01	YHAT(8) =	3.59240800E+01
Y(9) =	2.20000000E+01	YHAT(9) =	4.08072000E+01

Y(10)= 2.00000000E+01 YHAT(10)= 4.61948100E+01
Y(11)= 3.90000000E+01 YHAT(11)= 5.20869100E+01
Y(12)= 6.80000000E+01 YHAT(12)= 5.84835100E+01
Y(13)= 8.40000000E+01 YHAT(13)= 6.53846100E+01

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 5.73492300E+03
S = 2.50863100E+03 R**2 = 5.62569300E-01
XBAR(1) = 3.00000000E+01 XBAR(2) = 1.25000000E+03
XBAR(3) = 5.85000000E+04
YBAR= 3.50769200E+01

A MATRIX

.45500000E+04 .27300000E+06 .15128750E+08
.27300000E+06 .17431250E+08 .10203370E+10
.15128750E+08 .10203370E+10 .60759970E+11

B MATRIX

.37550000E+04 .23792500E+06 .14437630E+08

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = -5.48316200E+00 AHAT(2) = -2.18183700E-01
AHAT(3) = 2.53804100E-03
A ZERO = -5.05418800E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
Y(2)= 1.40000000E+01
Y(3)= 2.50000000E+01
Y(4)= 3.30000000E+01
Y(5)= 3.90000000E+01
Y(6)= 4.10000000E+01
Y(7)= 3.90000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -5.05418800E+00
YHAT(2)= 1.73187000E+01
YHAT(3)= 3.04881100E+01
YHAT(4)= 3.62528000E+01
YHAT(5)= 3.76157000E+01
YHAT(6)= 3.52794400E+01
YHAT(7)= 3.15454400E+01

3	1	13		
.00000000E+00	.50000000E+01	.10000000E+02	.15000000E+02	
.20000000E+02	.25000000E+02	.30000000E+02	.35000000E+02	
.40000000E+02	.45000000E+02	.50000000E+02	.55000000E+02	
.60000000E+02				

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03
XBAR(3) = 5.8500000E+04 XBAR(4) = 3.5000000E+02
YBAR = 3.5076920E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+06	.15128750E+08
.27300000E+06	.17631250E+08	.10203370E+10
.15128750E+08	.10203370E+10	.60759970E+11

B MATRIX

.37550000E+04	.23792500E+06	.14437630E+08
---------------	---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 5.48216200E+00 AHAT(2) = -2.18153700E-01
AHAT(3) = 2.53604100E-03 AHAT(4) = 3.66528000E+01
A ZERO = -5.05418800E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1) = .00000000E+00
Y(2) = 1.40000000E+01
Y(3) = 2.50000000E+01
Y(4) = 3.30000000E+01
Y(5) = 3.80000000E+01
Y(6) = 4.10000000E+01
Y(7) = 3.90000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1) = -5.05418800E+00
YHAT(2) = 1.72197900E+01
YHAT(3) = 3.04881100E+01
YHAT(4) = 3.66528000E+01
YHAT(5) = 3.76159000E+01
YHAT(6) = 3.52794400E+01
YHAT(7) = 3.15454400E+01

Y(8)= 3.30000000E+01	YHAT(8)= 2.83159400E+01
Y(9)= 2.20000000E+01	YHAT(9)= 2.74929700E+01
Y(10)= 2.00000000E+01	YHAT(10)= 3.09785400E+01
Y(11)= 3.90000000E+01	YHAT(11)= 4.06747500E+01
Y(12)= 6.80000000E+01	YHAT(12)= 5.84835300E+01
Y(13)= 8.40000000E+01	YHAT(13)= 8.63069900E+01

VARIABLE AVERAGE VALUES

SUMST = 5.73492300E+03

S = 4.39149000E+02

3

R**2 = 9.23425500E-01

A MATRIX

.43500000E+04

B MATRIX

.48250000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

ANAL(1) = -1.56043000E+00

ANAL(

A ZERO = 6.88219700E+00

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= 5.80219700E+00
Y(2)= 9.00000000E+00	YHAT(2)= 1.21043900E+01
Y(3)= 1.40000000E+01	YHAT(3)= 1.70000000E+01
Y(4)= 2.30000000E+01	YHAT(4)= 2.20000000E+01
Y(5)= 3.20000000E+01	YHAT(5)= 2.80000000E+01
Y(6)= 3.80000000E+01	YHAT(6)= 3.30000000E+01
Y(7)= 4.40000000E+01	YHAT(7)= 3.80000000E+01
Y(8)= 4.80000000E+01	YHAT(8)= 4.30000000E+01
Y(9)= 5.20000000E+01	YHAT(9)= 4.80000000E+01
Y(10)= 5.60000000E+01	YHAT(10)= 5.30000000E+01


```

Y( 11)=1 5.9000000E+01 13 YHAT( 11)= 5.9000000E+01
.00000000E+00 .50000000E+01 .10000000E+02 .15000000E+02
Y( 12)=2.20000000E+02 .25000000E+02 .30000000E+02 .35000000E+02
.40000000E+02 .45000000E+02 .50000000E+02 .55000000E+02
Y( 13)=6.00000000E+02

```

SUMS= MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

S = 2.10456100E+02 R1X2 = 9.5003170E-01

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(

YBAR= 3.8615380E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.48250000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.06044000E+00 AHAT(

A ZERO = 6.80219700E+00

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= 6.80219700E+00
Y(2)= 9.00000000E+00	YHAT(2)= 1.21043900E+01
Y(3)= 1.60000000E+01	YHAT(3)= 1.74065900E+01
Y(4)= 2.30000000E+01	YHAT(4)= 2.27087900E+01
Y(5)= 3.20000000E+01	YHAT(5)= 2.80109900E+01
Y(6)= 3.80000000E+01	YHAT(6)= 3.33131900E+01
Y(7)= 4.40000000E+01	YHAT(7)= 3.86153800E+01
Y(8)= 4.80000000E+01	YHAT(8)= 4.39175800E+01
Y(9)= 5.20000000E+01	YHAT(9)= 4.92197800E+01
Y(10)= 5.60000000E+01	YHAT(10)= 5.45219800E+01

Y(11)= 5.90000000E+01 13 YHAT(11)= 5.98241800E+01
 Y(12)= 6.10000000E+01 25 YHAT(12)= 6.51263700E+01
 Y(13)= 6.40000000E+01 YHAT(13)= 7.04285700E+01

SUMST= 5.32707700E+03 REGRESSION ALGORITHM
 S = 2.10456100E+02 R**2 = 9.60493100E-01
 1

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+01
 YBAR= 3.8615380E+01

A MATRIX

.45300000E+04 .27300000E+06
 .27300000E+06 .17631250E+06

B MATRIX

.48250000E+04 .27347500E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.82887200E+00 AHAT(2) = -1.2807040E-02
 A ZERO = -2.41764100E-01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= -2.41764100E-01
Y(2)= 9.30000000E+00	YHAT(2)= 2.30281400E+00
Y(3)= 1.60000000E+01	YHAT(3)= 1.77463700E+01
Y(4)= 2.30000000E+01	YHAT(4)= 2.42076700E+01
Y(5)= 3.20000000E+01	YHAT(5)= 3.12127000E+01
Y(6)= 3.80000000E+01	YHAT(6)= 3.57730900E+01
Y(7)= 4.40000000E+01	YHAT(7)= 4.30770000E+01
Y(8)= 4.80000000E+01	YHAT(8)= 4.80770000E+01
Y(9)= 5.20000000E+01	YHAT(9)= 5.40770000E+01

Y(1)=	2.500000E+01	13	YHAT(1)=	5.622800E+01	
	.00000000E+00			.50000000E+01	.15000000E+02
Y(2)=	1.20000000E+02			.25000000E+02	.35000000E+02
	.40000000E+02			.45000000E+02	.55000000E+02
Y(3)=	1.60000000E+01		YHAT(12)=	6.160437E+01	
Y(13)=	6.4000000E+01		YHAT(13)=	6.33846100E+01	

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 5.32707700E+03
 VARIABLE AVERAGE VALUES S112 = 9.9902000E-01

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 3.8615380E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+06
.27300000E+06	.17631250E+08

B MATRIX

.48250000E+04	.27347500E+06
---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.82887200E+00 AHAT(2) = -1.28072000E-02

A ZERO = -2.41764100E-01

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
 Y(2)= 9.00000000E+00
 Y(3)= 1.60000000E+01
 Y(4)= 2.30000000E+01
 Y(5)= 3.20000000E+01
 Y(6)= 3.80000000E+01
 Y(7)= 4.40000000E+01
 Y(8)= 4.80000000E+01
 Y(9)= 5.20000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -2.41764100E-01
 YHAT(2)= 8.58241400E+00
 YHAT(3)= 1.67662300E+01
 YHAT(4)= 2.43096900E+01
 YHAT(5)= 3.12127900E+01
 YHAT(6)= 3.74755200E+01
 YHAT(7)= 4.30979000E+01
 YHAT(8)= 4.80799200E+01
 YHAT(9)= 5.24215700E+01

Y(10)= 5.60000000E+01 YHAT(10)= 5.61228800E+01
Y(11)= 5.90000000E+01 YHAT(11)= 5.91838100E+01
Y(12)= 6.10000000E+01 YHAT(12)= 6.16043900E+01
Y(13)= 6.40000000E+01 YHAT(13)= 6.33846100E+01

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 5.32707700E+03
S = 5.22077500E+00 R**2 = 9.99020000E-01

IBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YEAR= 6.1384620E+01

2 1 13

A MATRIX

.45500000E+04 .27300000E+06
.27300000E+06 .17631250E+08

B MATRIX

.73900000E+04 .41370000E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AMAT(1) = 3.0483500E+08 AMAT(2) = -2.3736240E+02

A ZERO = -3.95584100E-01

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
Y(2)= 1.30000000E+01
Y(3)= 2.80000000E+01
Y(4)= 4.00000000E+01
Y(5)= 5.20000000E+01
Y(6)= 6.20000000E+01
Y(7)= 6.90000000E+01
Y(8)= 7.70000000E+01
Y(9)= 8.30000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -3.95584100E-01
YHAT(2)= 1.42527600E+01
YHAT(3)= 2.77142900E+01
YHAT(4)= 3.99890100E+01
YHAT(5)= 5.10769200E+01
YHAT(6)= 6.09788200E+01
YHAT(7)= 6.96923000E+01
YHAT(8)= 7.72197800E+01
YHAT(9)= 8.35604400E+01

Y(10)= 2.8000000E+01 13 YHAT(10)= 8.6714290E+01
 .0000000E+00 .5000000E+01 .1000000E+02 .1500000E+02
 Y(11)= 2.2000000E+02 .2500000E+02 YHAT(11)= .3000000E+02 .3500000E+02
 .4000000E+02 .4500000E+02 .5000000E+02 .5500000E+02
 Y(12)= .6000000E+02 YHAT(12)= 9.3461550E+01
 Y(13)= 9.7000000E+01 YHAT(13)= 9.7054960E+01

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 1.2713080E+04 R112 = 9.9957130E-01
 VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 6.1384620E+01

A MATRIX

.45500000E+04 .27300000E+06
 .27300000E+06 .17631250E+08

B MATRIX

.73900000E+04 .41370000E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 3.0483500E+00 AHAT(2) = -2.3736240E-02

A ZERO = -3.9558410E-01

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
 Y(2)= 1.30000000E+01
 Y(3)= 2.80000000E+01
 Y(4)= 4.00000000E+01
 Y(5)= 5.20000000E+01
 Y(6)= 6.20000000E+01
 Y(7)= 6.90000000E+01
 Y(8)= 7.70000000E+01
 Y(9)= 8.30000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -3.9558410E-01
 YHAT(2)= 1.4252760E+01
 YHAT(3)= 2.7714290E+01
 YHAT(4)= 3.9989010E+01
 YHAT(5)= 5.1076920E+01
 YHAT(6)= 6.0978020E+01
 YHAT(7)= 6.9692300E+01
 YHAT(8)= 7.7219780E+01
 YHAT(9)= 8.3560440E+01

Y(10)= 8.80000000E+01 YHAT(10)= 8.87142900E+01
Y(11)= 9.30000000E+01 YHAT(11)= 9.26813300E+01
Y(12)= 9.60000000E+01 YHAT(12)= 9.54615500E+01
Y(13)= 9.70000000E+01 YHAT(13)= 9.70549600E+01

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 1.27130800E+04
S = 5.45053400E+00 R**2 = 9.99571300E-01
VAR1 2 = 3.000000E+01 VAR1 13

VAR1 3.4384620E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.31750000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

ANAT(1)= -6.97802200E-01 ANAT(

A ZERO = 1.34505500E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= 1.34505500E+01
Y(2)= 1.10000000E+01	YHAT(2)= 1.69795800E+01
Y(3)= 2.00000000E+01	YHAT(3)= 2.04285700E+01
Y(4)= 3.10000000E+01	YHAT(4)= 2.39173800E+01
Y(5)= 4.10000000E+01	YHAT(5)= 2.74061900E+01
Y(6)= 4.90000000E+01	YHAT(6)= 3.08950000E+01
Y(7)= 4.20000000E+01	YHAT(7)= 3.43846200E+01
Y(8)= 4.00000000E+01	YHAT(8)= 3.78734300E+01
Y(9)= 3.50000000E+01	YHAT(9)= 4.13622400E+01
Y(10)= 3.20000000E+01	YHAT(10)= 4.48510500E+01


```

      1      1      13
Y( 1) = .00000000E+00 .50000000E+01 ( 1) = .10000000E+02 .15000000E+02
      .20000000E+02 .25000000E+02 .30000000E+02 .35000000E+02
Y( 2) = .40000000E+02 .45000000E+02 ( 2) = .50000000E+02 .55000000E+02
      .60000000E+02
Y( 13) = 8.10000000E+01 YHAT( 13) = 5.53186900E+01

```

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

```

SUMST = 3.20107700E+03
S = 9.85553100E+02 R112 = 6.92117700E-01

```

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(

YBAR = 3.4384620E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.31750000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 6.97802200E-01 AHAT(

A ZERO = 1.34505500E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1) = .00000000E+00	YHAT(1) = 1.34505500E+01
Y(2) = 1.10000000E+01	YHAT(2) = 1.69395600E+01
Y(3) = 2.00000000E+01	YHAT(3) = 2.04285700E+01
Y(4) = 3.10000000E+01	YHAT(4) = 2.39175800E+01
Y(5) = 4.10000000E+01	YHAT(5) = 2.74066000E+01
Y(6) = 4.30000000E+01	YHAT(6) = 3.08956100E+01
Y(7) = 4.20000000E+01	YHAT(7) = 3.43846200E+01
Y(8) = 4.00000000E+01	YHAT(8) = 3.78736300E+01
Y(9) = 3.50000000E+01	YHAT(9) = 4.13626400E+01
Y(10) = 3.20000000E+01	YHAT(10) = 4.48516500E+01

Y(11)=2 3.90000000E+01 13 YHAT(11)= 4.83406600E+01
 .00000000E+00 .50000000E+01 .10000000E+02 .15000000E+02
 Y(12)=5.20000000E+01 .25000000E+01 YHAT(12)= 5.18296700E+01 .35000000E+02
 .40000000E+02 .45000000E+02 .50000000E+02 .55000000E+02
 Y(13)=6.10000000E+01 YHAT(13)= 5.53186800E+01

SUMST= 3.20107700E+03 REGRESSION ALGORITHM
 S = 9.85555100E+02 R**2 = 6.92117700E-01

VARIABLE AVERAGE VALUES

YBAR(1) = 3.0000000E+01 YBAR(2) = 1.2500000E+03
 YBAR= 3.4384620E+01

A MATRIX

.43500000E+04 .27300000E+06
 .27300000E+06 .17631250E+08

B MATRIX

.31750000E+04 .17577500E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.40389600E+00 AHAT(2) = -1.1768230E-02
 A ZERO = 2.97892700E+00

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= 4.97892700E+00
Y(2)= 1.10000000E+01	YHAT(2)= 1.37033000E+01
Y(3)= 2.00000000E+01	YHAT(3)= 1.98401600E+01
Y(4)= 3.10000000E+01	YHAT(4)= 2.53061900E+01
Y(5)= 4.10000000E+01	YHAT(5)= 3.05486900E+01
Y(6)= 4.30000000E+01	YHAT(6)= 3.47202800E+01
Y(7)= 4.20000000E+01	YHAT(7)= 3.88014900E+01
Y(8)= 4.00000000E+01	YHAT(8)= 4.16983900E+01
Y(9)= 3.50000000E+01	YHAT(9)= 4.43047000E+01

P
Y(10) = 2 3.2000000E+01 13
.00000000E+00 .50000000E+01 .10000000E+02 .15000000E+02
Y(11) = 2 2.0000000E+02 .25000000E+02 .30000000E+02 .35000000E+02
Y(12) = 2 4.0000000E+02 .45000000E+02 .50000000E+02 .55000000E+02
Y(13) = 2 6.0000000E+02

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 3.4384620E+01

A MATRIX

.45500000E+04 .27300000E+06
.27300000E+06 .17631250E+08

B MATRIX

.31750000E+04 .17577500E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.40389600E+00 AHAT(2) = -1.17682300E-02

A ZERO = 6.97802700E+00

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= 6.97802700E+00
Y(2)= 1.10000000E+01	YHAT(2)= 1.37033000E+01
Y(3)= 2.00000000E+01	YHAT(3)= 1.98401600E+01
Y(4)= 3.10000000E+01	YHAT(4)= 2.53886100E+01
Y(5)= 4.10000000E+01	YHAT(5)= 3.03486500E+01
Y(6)= 4.30000000E+01	YHAT(6)= 3.47202800E+01
Y(7)= 4.20000000E+01	YHAT(7)= 3.85034900E+01
Y(8)= 4.00000000E+01	YHAT(8)= 4.16983000E+01
Y(9)= 3.50000000E+01	YHAT(9)= 4.43047000E+01

Y(10)= 3.20000000E+01 13 YHAT(10)= 4.63226800E+01
 Y(11)= 3.90000000E+01 YHAT(11)= 4.77522500E+01
 Y(12)= 5.20000000E+01 YHAT(12)= 4.85934100E+01
 Y(13)= 6.10000000E+01 YHAT(13)= 4.88461500E+01

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 3.20107700E+03
 S= 8.12267800E+02 R**2 = 7.46251700E-01
 2

XBAR(1)= 3.0000000E+01 XBAR(2)= 1.2500000E+01
 XBAR(3)= 5.8500000E+04 XBAR(4)= 3.4384820E+01

A MATRIX

.48500000E+04 .27300000E+06 .15128750E+08
 .27300000E+06 .17631250E+08 .10203370E+10
 .15128750E+08 .10203370E+10 .60759970E+11

B MATRIX

.31750000E+04 .17577500E+06 .96838750E+07

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1)= 4.32038900E+00 AHAT(2)= -1.3826800E-01
 AHAT(3)= 1.40554000E-03 AHAT(4)=
 A ZERO = -4.61785300E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
 Y(2)= 1.10000000E+01
 Y(3)= 2.00000000E+01
 Y(4)= 3.10000000E+01
 Y(5)= 4.10000000E+01
 Y(6)= 4.30000000E+01
 Y(7)= 4.20000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -4.61785300E+00
 YHAT(2)= 1.37033100E+01
 YHAT(3)= 2.41651000E+01
 YHAT(4)= 3.38218500E+01
 YHAT(5)= 3.77277300E+01
 YHAT(6)= 3.89368900E+01
 YHAT(7)= 3.85034900E+01

Y(8)= 3.0000000E+01 13 YHAT(8)= 3.74816700E+01
 .00000000E+00 .50000000E+01 .10000000E+02 .15000000E+02
 Y(9)= 2.20000000E+02 .25000000E+02 YHAT(9)= .30000000E+02 .35000000E+02
 .40000000E+02 .45000000E+02 .50000000E+02 .55000000E+02
 Y(10)= 1.60000000E+02 YHAT(10)= 3.78894300E+01

Y(11)= 3.90000000E+01 YHAT(11)= 4.14273200E+01

Y(12)= MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM 5.85934100E+01

Y(13)= 6.10000000E+01 YHAT(13)= 6.04418700E+01

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1)= 3.0000000E+01 XBAR(2)= 1.2500000E+03
 XBAR(3)= 5.8500000E+04 XBAR(4)= 1.76397700E+02
 YBAR= 3.4384620E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+06	.15128750E+08
.27300000E+06	.17631250E+08	.10203370E+10
.15128750E+08	.10203370E+10	.60759970E+11

B MATRIX

.31750000E+04	.17577500E+06	.96838750E+07
---------------	---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1)= 4.32038900E+00 AHAT(2)= -1.38266800E-01
 AHAT(3)= 1.40554000E-03 AHAT(4)=
 A ZERO = -4.61765300E+00

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
 Y(2)= 1.10000000E+01
 Y(3)= 2.00000000E+01
 Y(4)= 3.10000000E+01
 Y(5)= 4.10000000E+01
 Y(6)= 4.30000000E+01
 Y(7)= 4.20000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= -4.61765300E+00
 YHAT(2)= 1.37033100E+01
 YHAT(3)= 2.61651000E+01
 YHAT(4)= 3.38218500E+01
 YHAT(5)= 3.77277300E+01
 YHAT(6)= 3.89368900E+01
 YHAT(7)= 3.85034900E+01

Y(8)=	4.00000000E+01	13	YHAT(8)=	3.74816700E+01
Y(9)=	3.50000000E+01	23	YHAT(9)=	3.69256000E+01
Y(10)=	3.20000000E+01	33	YHAT(10)=	3.78894300E+01
Y(11)=	3.90000000E+01	43	YHAT(11)=	4.14273200E+01
Y(12)=	5.20000000E+01	53	YHAT(12)=	4.85934100E+01
Y(13)=	6.10000000E+01	63	YHAT(13)=	6.04418700E+01

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBARI(1) = 3.0000000E+01 XBARI(2) = 3.0000000E+01

SUMST= 3.20107700E+03

S = 1.76587700E+02

R**2 = 9.44834900E-01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.62400000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.3714280E+00

AHAT(2)

A ZERO = 1.2636300E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00

YHAT(1)= 1.2636300E+01

Y(2)= 1.10000000E+01

YHAT(2)= 1.9233200E+01

Y(3)= 2.00000000E+01

YHAT(3)= 2.6340600E+01

Y(4)= 3.50000000E+01

YHAT(4)= 3.3197500E+01

Y(5)= 5.20000000E+01

YHAT(5)= 4.00549500E+01

Y(6)= 6.00000000E+01

YHAT(6)= 4.69120900E+01

Y(7)= 6.50000000E+01

YHAT(7)= 5.37692300E+01

Y(8)= 6.80000000E+01

YHAT(8)= 6.06263700E+01

Y(9)= 7.20000000E+01

YHAT(9)= 6.74835100E+01

Y(10)= 7.40000000E+01

YHAT(10)= 7.43406500E+01

1	13		
.00000000E+00	.50000000E+01	.10000000E+02	.15000000E+02
.20000000E+02	.25000000E+02	.30000000E+02	.35000000E+02
.40000000E+02	.45000000E+02	.50000000E+02	.55000000E+02
.60000000E+02			

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(

YBAR= 5.3769230E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.62400000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.37142800E+00

AHAT(

A ZERO = 1.26263800E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00

YHAT(1)= 1.26263800E+01

Y(2)= 1.10000000E+01

YHAT(2)= 1.94835200E+01

Y(3)= 2.00000000E+01

YHAT(3)= 2.63406600E+01

Y(4)= 3.50000000E+01

YHAT(4)= 3.31978000E+01

Y(5)= 5.20000000E+01

YHAT(5)= 4.00549500E+01

Y(6)= 6.00000000E+01

YHAT(6)= 4.69120900E+01

Y(7)= 6.50000000E+01

YHAT(7)= 5.37692300E+01

Y(8)= 6.80000000E+01

YHAT(8)= 6.06263700E+01

Y(9)= 7.20000000E+01

YHAT(9)= 6.74835200E+01

Y(10)= 7.40000000E+01

YHAT(10)= 7.43406600E+01

Y(11)= 7.70000000E+01 YHAT(11)= 8.11978000E+01
Y(12)= 8.00000000E+01 YHAT(12)= 8.80549500E+01
Y(13)= 8.50000000E+01 YHAT(13)= 9.49120800E+01

SUMST= 9.52830900E+03
S = 9.70593300E+02 R**2 = 8.98135800E-01

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 5.3769230E+01

A MATRIX

.45500000E+04 .27300000E+06
.27300000E+06 .17631250E+08

B MATRIX

.62400000E+04 .34205000E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 2.92267500E+00 AHAT(2) = -2.50341100E-02

A ZERO = -1.59338000E+00

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= -1.59338000E+00
Y(2)= 1.10000000E+01	YHAT(2)= 1.25736400E+01
Y(3)= 2.00000000E+01	YHAT(3)= 2.50479600E+01
Y(4)= 3.50000000E+01	YHAT(4)= 3.64298700E+01
Y(5)= 3.20000000E+01	YHAT(5)= 4.65184700E+01
Y(6)= 4.90000000E+01	YHAT(6)= 5.53146700E+01
Y(7)= 6.50000000E+01	YHAT(7)= 6.28181600E+01
Y(8)= 6.80000000E+01	YHAT(8)= 6.90289600E+01
Y(9)= 7.20000000E+01	YHAT(9)= 7.39470400E+01

Y(1)= 2	7.4000000E+01	13		
	.00000000E+00	.50000000E+01	.10000000E+02	.15000000E+02
Y(11)=	.20000000E+02	.25000000E+02	.30000000E+02	.35000000E+02
	.40000000E+02	.45000000E+02	.50000000E+02	.55000000E+02
Y(12)=	.60000000E+02			

Y(13)= 8.5000000E+01

MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

SUMST= 9.52830900E+03

VARIABLE AVERAGE VALUES

R112 = 9.85914400E-01

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 5.3769230E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+06
.27300000E+06	.17631250E+08

B MATRIX

.62400000E+04	.34205000E+06
---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 2.92267500E+00

AHAT(2) = -2.58541100E-02

A ZERO = -1.59338000E+00

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= -1.59338000E+00
Y(2)= 1.10000000E+01	YHAT(2)= 1.23736400E+01
Y(3)= 2.00000000E+01	YHAT(3)= 2.50479600E+01
Y(4)= 3.50000000E+01	YHAT(4)= 3.64295700E+01
Y(5)= 5.20000000E+01	YHAT(5)= 4.65184700E+01
Y(6)= 6.00000000E+01	YHAT(6)= 5.53146700E+01
Y(7)= 6.50000000E+01	YHAT(7)= 6.28181600E+01
Y(8)= 6.80000000E+01	YHAT(8)= 6.90289600E+01
Y(9)= 7.20000000E+01	YHAT(9)= 7.39470400E+01

Y(10)= 7.40000000E+01 YHAT(10)= 7.75724200E+01
Y(11)= 7.70000000E+01 YHAT(11)= 7.99050900E+01
Y(12)= 8.00000000E+01 YHAT(12)= 8.09450500E+01
Y(13)= 8.50000000E+01 YHAT(13)= 8.06923200E+01

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ANALYSIS

SUMST= 9.52830900E+03
S = 1.34211800E+02 R**2 = 9.85914400E-01

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(

YBAR= 6.2546150E+01

B MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.61800000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

BHAT(1) = 1.35384600E+00

BHAT(

A ZERO = 2.2236770E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= 0.0000000E+00

YHAT(1)= 2.2236770E+01

Y(2)= 2.30000000E+01

YHAT(2)= 2.9230000E+01

Y(3)= 4.00000000E+01

YHAT(3)= 3.57492300E+01

Y(4)= 5.40000000E+01

YHAT(4)= 4.25384600E+01

Y(5)= 6.20000000E+01

YHAT(5)= 4.93675900E+01

Y(6)= 6.50000000E+01

YHAT(6)= 5.40769200E+01

Y(7)= 6.90000000E+01

YHAT(7)= 6.26461500E+01

Y(8)= 7.20000000E+01

YHAT(8)= 6.96157900E+01

Y(9)= 7.70000000E+01

YHAT(9)= 7.83846100E+01

Y(10)= 7.90000000E+01

YHAT(10)= 8.31838500E+01


```

Y( 1)= 1.00000000E+00 13 YHAT( 1)= 8.99230700E+01
.00000000E+00 .50000000E+01 .10000000E+02 .15000000E+02
Y( 2)= 2.00000000E+01 .25000000E+02 YHAT( 2)= 2.90000000E+01 .35000000E+02
.40000000E+02 .45000000E+02 .50000000E+02 .55000000E+02
Y( 3)= 6.00000000E+02 YHAT( 3)= 7.05461500E+02

```

BUNST= MULTIPLE LINEER REGRESSION ALGORITHM

S = 1.05000000E+03 R112 = 8.85173200E-01

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.00000000E+01 XBAR(

YBAR= 6.2846150E+01

A MATRIX

.45500000E+04

B MATRIX

.61600000E+04

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 1.35384600E+00

AHAT(

A ZERO = 2.22307700E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00

YHAT(1)= 2.22307700E+01

Y(2)= 2.30000000E+01

YHAT(2)= 2.90000000E+01

Y(3)= 4.00000000E+01

YHAT(3)= 3.57692300E+01

Y(4)= 5.40000000E+01

YHAT(4)= 4.25384600E+01

Y(5)= 6.20000000E+01

YHAT(5)= 4.93076900E+01

Y(6)= 6.50000000E+01

YHAT(6)= 5.60769200E+01

Y(7)= 6.90000000E+01

YHAT(7)= 6.28461500E+01

Y(8)= 7.20000000E+01

YHAT(8)= 6.96153900E+01

Y(9)= 7.70000000E+01

YHAT(9)= 7.63846100E+01

Y(10)= 7.90000000E+01

YHAT(10)= 8.31538500E+01

Y(11)= 8.50000000E+01 YHAT(11)= 8.99230700E+01
Y(12)= 9.10000000E+01 YHAT(12)= 9.66923100E+01
Y(13)= 1.00000000E+02 YHAT(13)= 1.03461500E+02

SUMST= 9.38969200E+03
S = 1.05000000E+03 R**2 = 8.88175200E-01

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 6.2946150E+01

A MATRIX

.45500000E+04 .27300000E+06
.27300000E+06 .17631250E+08

B MATRIX

.61600000E+04 .34215000E+06

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

BHAT(1) = 2.67012700E+00 BHAT(2) = -2.1430000E-02

A ZERO = 1.01648600E+01

EXPERIMENTAL VALUES

REGRESSION VALUES

Y(1)= .00000000E+00	YHAT(1)= 1.01443600E+01
Y(2)= 2.30000000E+01	YHAT(2)= 2.29670500E+01
Y(3)= 4.00000000E+01	YHAT(3)= 3.46721300E+01
Y(4)= 5.40000000E+01	YHAT(4)= 4.52807200E+01
Y(5)= 6.20000000E+01	YHAT(5)= 5.47922000E+01
Y(6)= 6.50000000E+01	YHAT(6)= 6.32067800E+01
Y(7)= 6.90000000E+01	YHAT(7)= 7.05244500E+01
Y(8)= 7.20000000E+01	YHAT(8)= 7.67452500E+01
Y(9)= 7.70000000E+01	YHAT(9)= 8.19891200E+01

2	1	13		
.00000000E+00	.50000000E+01	.10000000E+02	.15000000E+02	
.20000000E+02	.25000000E+02	.30000000E+02	.35000000E+02	
.40000000E+02	.45000000E+02	.50000000E+02	.55000000E+02	
.60000000E+02				

Y(13)= 1.00000000E+02

MULTIPLE LINEAR REGRESSION ALGORITHM

VARIABLE AVERAGE VALUES

XBAR(1) = 3.0000000E+01 XBAR(2) = 1.2500000E+03

YBAR= 6.2846150E+01

A MATRIX

.45500000E+04	.27300000E+06
.27300000E+06	.17631250E+08

B MATRIX

.61600000E+04	.34215000E+06
---------------	---------------

VALUES OF THE REGRESSION COEFFICIENTS

AHAT(1) = 2.67012700E+00 AHAT(2) = -2.19380200E-02

A ZERO = 1.01648600E+01

EXPERIMENTAL VALUES

Y(1)= .00000000E+00
Y(2)= 2.30000000E+01
Y(3)= 4.00000000E+01
Y(4)= 5.40000000E+01
Y(5)= 6.20000000E+01
Y(6)= 6.50000000E+01
Y(7)= 6.90000000E+01
Y(8)= 7.20000000E+01
Y(9)= 7.70000000E+01

REGRESSION VALUES

YHAT(1)= 1.01648600E+01
YHAT(2)= 2.29670500E+01
YHAT(3)= 3.46723300E+01
YHAT(4)= 4.52807200E+01
YHAT(5)= 5.47922000E+01
YHAT(6)= 6.32067800E+01
YHAT(7)= 7.05244600E+01
YHAT(8)= 7.67452500E+01
YHAT(9)= 8.18691200E+01

Y(10)=	7.90000000E+01	YHAT(10)=	8.58961000E+01
Y(11)=	8.50000000E+01	YHAT(11)=	8.88261800E+01
Y(12)=	9.10000000E+01	YHAT(12)=	9.06593600E+01
Y(13)=	1.00000000E+02	YHAT(13)=	9.13956200E+01

UZGECMIS

SUMST= 9.38969200E+03

S = 4.47800400E+02 R**2 = 9.52309300E-01

1984'te Malatya'da 2. Orta Öğrenimini
İstanbul'da tamamladı. 1981 yılında Yıldız Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümünde Lisans
Öğrenimine başlayarak, 1985 yılında tamamladı. Aynı yıl
Yıldız Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendis-
liğinde Yüksek Lisans'a başladı.



ÖZGEÇMİŞ

1964'te Malatya'da doğdu. İlk ve Orta öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 1981 yılında Yıldız Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümünde Lisans öğrenimine başlayarak, 1985 yılında tamamladı. Aynı yıl Yıldız Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliğinde Yüksek Lisans'a başladı.

