

**T.C.
ISPARTA UYGULAMALI BİLİMLER ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**VALPROİK ASİT KULLANAN EPİLEPSİ HASTALARININ
NEFES ANALİZİ**

Merve ÇELİK

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Hatice AKMAN**

ISPARTA - 2025



© 2025 [Merve ÇELİK]

ETİK BEYANI

Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak ve bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın hazırladığım bu tez çalışmasında;

Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, tezime ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

30/04/2025

Merve ÇELİK

.....

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Nefes Analiz Yöntemleri.....	7
1.1.1. Analitik yöntemler	7
1.1.2. Optik yöntemler	8
1.1.2.1. Kavite destekli absorpsiyon spektroskopisi (CEAS)	8
1.1.2.2. Lazer Absorpsiyon spektroskopisi (LAS).....	8
1.1.2.3. Fotoakustik spektroskopi (PAS)	9
1.1.2.4. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR)	9
1.1.2.5. Raman spektroskopisi	9
1.1.2.6. Ayarlanabilir Diyot Lazer Absorpsiyon Spektroskopisi (TDLAS)	9
1.1.3. Elektronik yöntemler.....	9
2. KAYNAK ÖZETLERİ	14
3. MATERYAL VE YÖNTEM	18
3.1. Yapay Zeka Destekli Nefes Analizi.....	20
3.1.1. BME 688 evaluation board ile nefes numunelerinin incelenmesi	23
3.1.2. Class settings (Sınıf ayarları) ekranı	26
3.2. ECSense Amonyak Sensörü ile Nefes Amonyak Analizi.....	26
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	29
4.1. BME 688 Evaluation Board ile Nefes Numunelerinin Analiz Sonuçları	29
4.2. ECSense Amonyak Sensörü ile Nefes Amonyak Analiz Sonuçları.....	32
4.3. Korelasyon Analizi.....	35
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ	47

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

VALPROİK ASİT KULLANAN EPİLEPSİ HASTALARININ NEFES ANALİZİ

Merve ÇELİK

Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hatice AKMAN

Valproik asit (VPA) çok yaygın kullanılan bir antiepileptik ilaçtır, ancak yüksek kan amonyak seviyelerine (hiperammonemi) yol açabilmektedir. Kullanılmaması durumunda ise, epileptik aktiviteler artmakta ve hasta sağlığı kötüye gitmektedir. Hastanın ilaç kullanım durumu ve yan etkilerinin takibi için, 2 yönlü takip planlanmıştır.

15 sağlıklı kontrol birey ve 21 VPA tedavisi gören epilepsi hastası ve diğer ilaçları kullanan 25 katılımcı üzerinde Bosch BME688 metal-oksit sensör dizisi ve makine öğrenimi temelli “elektronik burun” yaklaşımı ile nefes test numuneleri alınarak, test uygulanmıştır. Katılımcıların nefes örneklerinden elde edilen uçucu organik bileşik (VOC) profilleri, yapay zeka algoritması ile işlenerek VPA kullanan hasta grubunun sağlıklı kontrollerden ayırt edilmesi hedeflenmiştir. Model, çapraz doğrulama sonucu %83 sınıflandırma doğruluğu ve F1 skoru 0.76 elde ederek yüksek ayırt edicilik göstermiştir.

Ek olarak, ilacın yan etkisi olan kan amonyak seviyesinin yükselmesi ECSense elektrokimyasal sensörü ile 15 sağlıklı kontrol birey ve 10 VPA tedavisi gören epilepsi hastasının, kan VPA, kan amonyak ve nefes amonyak konsantrasyonları ölçülmüştür. İstatistiksel analizler, VPA kullanan hastalardaki kan amonyak seviyelerinin (medyan ~80 µg/dL), sağlıklı kontrollerde gözlenen seviyelerden (medyan ~30 µg/dL) anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur ($p<0.001$). Benzer şekilde, nefes amonyak seviyeleri de VPA grubunda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Önemli bir bulgu olarak, nefes ve kan amonyak seviyeleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon ($r=+0.75$) saptanmıştır.

Pilot çalışma niteliğinde olan bu çalışma sonucunda elde edilen bulgular ile nefes analizinin VPA tedavisinin kullanım takibinin ve metabolik etkilerinin invaziv olmayan bir yöntemle takibinin mümkün olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Valproik asit, Epilepsi, Nefes analizi

2025, 47 sayfa

ABSTRACT

Master's Thesis

EPILEPSY PATIENTS ON VALPROIC ACID BREATH ANALYSIS

Merve ÇELİK

**Isparta University of Applied Sciences
The Institute of Graduate Education
Department of Biomedical Engineering**

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Hatice AKMAN

Valproic acid (VPA) is a widely used antiepileptic drug, but it can cause high blood ammonia levels (hyperammonemia). If not used, epileptic activity increases and the patient's health deteriorates. A two-way follow-up plan has been designed to monitor the patient's medication use and side effects.

Breath test samples were collected from 15 healthy control individuals, 21 epilepsy patients receiving VPA treatment, and 25 participants using other medications using the Bosch BME688 metal-oxide sensor array and a machine learning-based “electronic nose” approach. The volatile organic compound (VOC) profiles obtained from the participants' breath samples were processed using an artificial intelligence algorithm to distinguish the group of patients using VPA from the healthy controls. The model demonstrated high discriminative power, achieving 83% classification accuracy and an F1 score of 0.76 through cross-validation.

Additionally, the side effect of the medication, elevated blood ammonia levels, was measured using the ECSense electrochemical sensor in 15 healthy controls and 10 epilepsy patients receiving VPA treatment, along with blood VPA, blood ammonia, and breath ammonia concentrations. Statistical analyses revealed that blood ammonia levels in VPA-treated patients (median ~80 µg/dL) were significantly higher than those observed in healthy controls (median ~30 µg/dL) ($p < 0.001$). Similarly, breath ammonia levels were also significantly higher in the VPA group compared to controls ($p < 0.001$). An important finding was the strong positive correlation ($r = +0.75$) between breath and blood ammonia levels.

The findings of this pilot study suggest that breath analysis can serve as a non-invasive method for monitoring the use and metabolic effects of VPA treatment.

Key Words: Valproic acid, Epilepsy, Breath analysis

2025, 47 pages

TEŞEKKÜR

Tezimin y¼r¼t¼lmesinde desteğini ve emeğini hiğbir zaman esirgemeyen tez danıŐmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice AKMAN'a, ęalıŐma süresince bana desteklerinden dolayı Sayın Hüseyin AKMAN'a teŐekk¼rlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Merve ÇELİK
ISPARTA, 2025



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Valproik asit moleküler yapısı	2
Şekil 3.1. Kan amonyak, kan VPA ve nefes amonyak seviyeleri arasındaki ilişki....	19
Şekil 3.2. Yapay zeka destekli nefes analizi sensörleri ile nefesten kullanılan ilaca göre nefesin ayırt edilebilirliğinin araştırılması	20
Şekil 3.3. BME688 gaz sensörünün çok yönlü algılama yeteneği.....	20
Şekil 3.4. Sensörler ile veri araştırma aşaması.....	22
Şekil 3.6. BME AI studio programı ile nefes numunelerinin toplanması	23
Şekil 3.7. VPA kullanan hastaların nefes analizi için algoritma eğitimi grafiği.....	23
Şekil 3.8. Verilerin gruplandırılması.....	25
Şekil 3.9. EC Sense sensöründen veri alımı için Python ile geliştirilen algoritma....	28
Şekil 4.1. Verilerin eğitilmesi	29
Şekil 4.2. BME AI studio programı ile yapılan nefes analizleri sınıflandırılması.....	31
Şekil 4.3. Nefes amonyak analizi için hastanın üfleme ile oluşan grafik.....	33
Şekil 4.4. Sağlıklı kontroller ve VPA tedavisi alan epilepsi hastaları arasındaki kan amonyakını ($\mu\text{g/dL}$) karşılaştıran violin grafiği.....	34
Şekil 4.5. VPA'lı epilepsi hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki nefes amonyağını (ppb) karşılaştıran violin grafiği	35
Şekil 4.6. Anahtar değişkenler arasındaki korelasyon ısı haritası (Pearson's r)	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1. Valproik asit molekülünün özellikleri.....	2
Çizelge 2.1. Nefes amonyak çalışmaları	14
Çizelge 2.2. Nefes amonyak ve kan amonyak düzeylerini karşılaştıran seçilmiş çalışmalar	17
Çizelge 3.1. Nefes numunesi alınan kişilerin demografik yapıları	25
Çizelge 3.2. Nefes numunesi alınan kişilerin demografik yapıları	27
Çizelge 3.3. Ec Sense sensör modülü teknik özellikleri	27
Çizelge 4.1. Elde edilen bulguların literatür ile karşılaştırmalı analizi.....	38



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µg/mL	Mikrogram/mililitre
AED	Antiepileptik İlaçlar
AEİ	Antiepileptik İlaç
BME AI	Bosch Microelectromechanical Artificial Intelligence
BME688	Bosch Microelectromechanical Environmental Sensor
BUN	Blood Urea Nitrogen
CEAS	Kavite Destekli Absorpsiyon Spektroskopisi
CNT	Karbon Nanotüpleri
CPS	Karbamoil Fosfat Sentetazı
CW-CRDS	Sürekli Dalga Kavite Halka Aşağı Spektroskopisi
dk	Dakika
F	Kadın
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi
LAS	Lazer Absorpsiyon Spektroskopisi
M	Erkek
mg	Miligram
mg/kg	Milligram per Kilogram
MOS	Metal Oksit Yarıiletken
MOX	Metal oksit
NMDA	N metil D aspartat reseptörü
PAS	Fotoakustik spektroskopi
ppb	Parts Per Billion
ppm	Parts Per Million
PTR-MS	Proton Transfer Reaksiyon-Kütle Spektrometrisi
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirus-2
SD	Standart Sapma
SIFT-MS	Seçilmiş İyon Akış Tüpü Kütle Spektrometresi
TDLAS	Ayarlanabilir Diyot Lazer Absorpsiyon Spektroskopisi
vd.	Ve diğerleri
VOC	Volatile Organic Compounds
VPA	Valproik asit

1. GİRİŞ

Epilepsi, beyinde meydana gelen, çoğunlukla epileptik nöbetler adı verilen tekrarlayan ve öngörülemeyen kesintilerle seyreden, beyin normal işlevlerinin bozulmasına neden olan bir rahatsızlıktır (Fisher vd., 2005).

Epilepsi, genel nüfusun %1'ini etkileyen yaygın bir nörolojik bozukluktur. Beyindeki nöronların ani ve anormal deşarjlarından kaynaklanır ve tekrarlayıcı olabilmektedir. Tüm ırklardaki erkeklerde ve kadınlarda eşit derecede görülmektedir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir, ancak vakaların %30'unda çocukluk ve ergenlikte başlar; 65 yaşın üzerinde de görülmektedir (Genç vd., 2013).

Epilepsinin toplumsal ve bireysel yükü, nöbetlerin ötesine geçerek damgalanma, yaşam kalitesinde azalma ve depresyon ve anksiyete gibi komorbiditeleri de kapsamaktadır (Thijs vd., 2019).

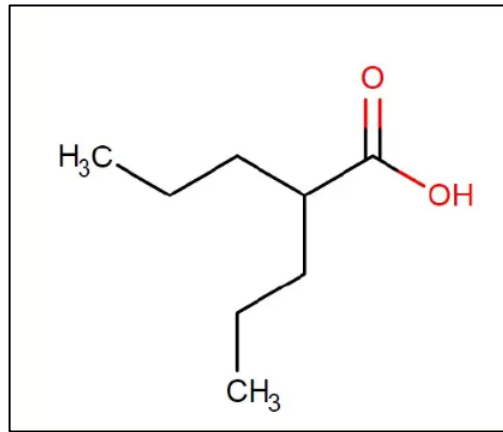
Epilepsi yaş, cinsiyet veya etnik sınır tanımaz ve tüm demografik gruplarda farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Bazı bireyler tedavi yoluyla nöbet kontrolü sağlayabilirken, yaklaşık %30'u ilaca dirençli epilepsiden mustarıptir ve bu da gelişmiş terapötik ve tanısal müdahalelere olan ihtiyacı vurgulamaktadır (Reddy, 2020).

Antiepileptik ilaç seçiminde nöbet tipi, epilepsi sendromu hastanın yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri dikkate alınmaktadır (Abou-Khalil, 2019; Kanner ve Bicchi, 2022).

Epilepsi, birçok farklı risk faktörü ve güçlü genetik yatkınlıkla ilişkili karmaşık bir semptom yelpazesidir ve tek bir ifade veya nedene indirgenemez. Son gelişmeler arasında, nöbetleri tespit etmek için kullanılan cihazların klinik kullanımı ve duyarlı sinir uyarımı gibi yeni nöromodülasyon teknikleri bulunmaktadır. Bu gelişmeler, epilepsi hastalarının yaşam kalitesini artırmak ve nöbetlerin sıklığını azaltmak amacıyla yapılan araştırmaların bir sonucudur. Ancak, her bireyin epilepsi deneyimi farklıdır ve tedavi yöntemleri kişiselleştirilmelidir (Thijs vd., 2019).

Şu anda epilepsi tedavisi için FDA onaylı 26 anti epileptik ilaç (AEİ) bulunmaktadır ve bunların 24'ü fokal epilepsi ve 9'u jeneralize epilepsi için benzer etkinliğe sahiptir (Kanner ve Bicchi, 2022). Anti epileptik ilaçlar, voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke etmek ve GABA inhibisyonunu güçlendirmek de dahil olmak üzere nöbetleri bastırmak için çeşitli moleküler hedefler üzerinde hareket etmektedirler (Reddy, 2020). Kısmi ve jeneralize başlangıçlı nöbetler için birinci basamak ajanlar arasında karbamazepin, fenitoin ve valproat bulunur (Reddy, 2020). 1993 yılından bu yana, felbamat, gabapentin ve lamotrijin de dahil olmak üzere on yeni ilaç piyasaya girmiştir (McCabe, 2000).

VPA, epilepsi ve bazı nörolojik bozuklukların tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Bipolar bozukluk ve migren gibi tedavilerde de ayrıca etkilidir (Ghodke-Puranik vd., 2013). İlaç, merkezi sinir sistemindeki kimyasal sinyalleri düzenleyerek epileptik nöbetlerin sıklığını azaltır ve bipolar bozuklukta mani ve depresyon ataklarının şiddetini kontrol altına alır. VPA, farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Bunlar arasında GABA (gamma-aminobutyric acid) düzeylerini artırarak nöronal inhibitör etkisini güçlendirmesi, voltaj-gated sodyum kanallarını bloke etmesi ve nöronal membranların lipid yapısını değiştirmesi yer almaktadır (Zhu vd., 2017). VPA moleküler yapısı Şekil 1.1'de, molekül özellikleri Çizelge 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Valproik asit moleküler yapısı

Çizelge 1.1. Valproik asit molekünün özellikleri

CAS numarası	99-66-1
Weight	144.2114
Kimyasal Formülü	C ₆ H ₁₂ O ₂
IUPAC Name	2-propylpentanoic acid

Valproik asit, Depakene, Depakote ve Depakote ER dahil olmak üzere yaygın formülasyonlarla farklı isimler altında pazarlanmaktadır. Tegretol, öncelikle epilepsi, nöropatik ağrı ve bipolar bozukluğu tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır ve etken maddesi karbamazepindir (Wiffen vd., 2014).

Keppra'nın aktif bileşeni, epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülsan bir ilaç olan levetirasetamdır. Genellikle kısmi başlangıçlı nöbetleri, miyoklonik nöbetleri ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetleri yönetmek için reçete edilir (Kumar vd., 2023). Lamictal'in etken maddesi lamotrijin, öncelikle epilepsi ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan antikonvülsan bir ilaçtır. Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili nöbetleri kısmi başlangıçlı nöbetleri, jeneralize tonik-klonik nöbetleri kontrol etmede etkilidir. Ek olarak, lamotrijin, duygudurum ataklarının ortaya çıkmasını geciktirmek için bipolar bozukluk için bir idame tedavisi olarak kullanılır (Kanner vd., 2009).

VPA ile tedaviye başlangıç dozu genellikle hastanın yaşına, kilosuna göre başlangıçta daha düşük dozlarla genellikle günde 10-15 mg/kg arasında olup doz yavaşça artırılır. Çocuklarda ve gençlerde bu miktar değişir. VPA'nın terapötik etkinliği ile ilgili mide bulantısı baş dönmesi, baş ağrısı, kusma, kilo artışı, saç dökülmesi ve uyku bozuklukları, karın ağrısı nadiren de olsa karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar, pankreatit gibi ciddi yan etkiler gözlenebilir (Sztajnkrzyca vd., 2002; Zhang vd., 2014; Heers vd., 2018). VPA'nın diğer antiepileptik ilaçlarla karşılaştırıldığında nörolojik yan etkileri (sedasyon, dengesizlik, bilişsel işlevlerde bozulma gibi) genellikle daha azdır. Nadir görülen ölümcül karaciğer yetmezliği insidansı, yüksek riskli hasta gruplarında VPA kullanımının sınırlanmasıyla önemli ölçüde azaltılmıştır. Ayrıca, VPA nöral tüp defektleri riskini %1 ila 2 arasında artırabileceği bilinmektedir (Yüce, 2009).

VPA tedavisi, epilepsi ve diğer rahatsızlıkları olan hastalarda artmış hiperamonyemi riski ile ilişkilidir. Çalışmalar, %20.4 ila %60.4 arasında değişen insidans oranlarını bildirmiştir (Tesen vd., 2017; McMorris vd., 2021). Hiperamonyemi riski doza bağlıdır ve daha yüksek VPA dozları ve plazma konsantrasyonları, artan amonyak seviyeleri ile ilişkilidir (Tseng vd., 2014). Riski artırabilecek faktörler arasında kadın cinsiyet, eş zamanlı antidepresan kullanımı, karaciğer enzimini indükleyen antiepileptik ilaçlar ve antipsikotikler yer almaktadır (Tseng vd., 2014; Tesen vd.,

2017). VPA'nın neden olduğu hiperamonyemi vakalarının çoğu asemptomatik olsa da, bazı hastalarda bulantı, yorgunluk ve zihinsel durum değişikliği gibi semptomlar görülebilir (Tseng vd., 2014). Altta yatan üre döngüsü bozuklukları olan hastalar, VPA ile tedavi edildiğinde şiddetli hiperamonyemiye özellikle duyarlıdır (Batshaw vd., 1982). Özellikle risk faktörleri olan veya semptom gösteren hastalarda amonyak seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir (Batshaw vd., 1982; Tesen vd., 2017).

Yüksek kan amonyak seviyeleri ile karakterize edilen hiperamonyemi, özellikle gelişmekte olan beyinlerde merkezi sinir sistemi için önemli riskler oluşturmaktadır (Cagnon vd., 2007). Kortikal atrofi, ventriküler genişleme ve demiyelinizasyon dahil olmak üzere geri dönüşü olmayan hasara yol açarak bilişsel bozukluk, nöbetler ve serebral palsy ile sonuçlanabilir (Braissant vd., 2013). Klinik belirtiler 60 µmol/L'nin üzerindeki konsantrasyonlarda ortaya çıkar ve koma ve ölüme kadar ilerleyebilir (Cohn vd., 2004).

Amonyanın nörotoksitesisi çok yönlüdür ve amino asit yollarını, nörotransmitter sistemlerini, serebral enerji metabolizmasını ve oksidatif stresi etkiler (Walker, 2014). Nedenleri arasında üre döngüsündeki genetik kusurlar, organik asidemiler ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yer almaktadır (Cohn vd., 2004). Son araştırmalar iyon kanalı özelliğine sahip bir glutamat reseptörü olan NMDA (N metil D aspartat reseptörü), nitrik oksit inhibitörleri ve kreatin gibi potansiyel nöroprotektif stratejileri araştırmıştır (Braissant vd., 2013). Gelişmiş görüntüleme teknikleri, hiperamonyemi ile ilişkili nörobiyokimyasal değişikliklere dair anlayışımızı geliştirmektedir ve bu koruyucu yaklaşımların etkinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir (Braissant vd., 2013).

VPA'nın çoklu etki mekanizmasına sahip olması ve genellikle kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olması nedeniyle pediatrik epilepside kullanılmaktadır. Doz gereksinimleri oldukça değişkendir; yetişkinlerde bile ortalama dozda 10 kat farklılık gözlemlenebilir (Blanco Serrano vd., 1999).

100 µg/mL'yi aşan VPA düzeyleri hafif bilinç bozukluğundan koma ve ölüme kadar değişen ciddi sağlık sorunlarına sebep olduğu oldukça fazla vakada gözlemlenmiştir (Arslanköylü vd., 2017).

Kapsül formu dışında yapılan bir araştırmada, VPA enjeksiyon uygulama hızı 20 mg/dakika olarak belirtilmiştir. 33 ila 555 mg/dakika arasında enjeksiyon uygulandığında ilacın iyi tolere edildiği ve ciddi yan etkilerin nadir görüldüğu belirtilmiştir. Ayrıca, yalnızca farklı etmenler varlığında, VPA'nın hipotansiyona sebep olduğu vurgulanmıştır (Limdi vd., 2000).

VPA etkili bir antiepileptik ilaçtır, ancak pediatrik hastalarda kullanımı önemli olmakla beraber, metabolik ve endokrin etkilerle ilişkilidir. Kronik VPA tedavisi çocuklarda kilo alımına, obeziteye ve metabolik sendroma yol açabilmektedir (Belcastro vd., 2013; Carmona-Vázquez vd., 2015). Bu etkilere genellikle hiperinsülinemi, insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar eşlik etmektedir (Belcastro vd., 2013). VPA farmakokinetiğini etkileyen faktörler arasında vücut ağırlığı, doz, yaş ve eşlik eden ilaçlar yer almaktadır (Methaneethorn, 2018).

Tedavi sonuçlarını iyileştirmek için, pediatrik epilepside ilaç ve doz seçiminde farmakokinetik-farmakodinamik ilkeleri ve modelleme tekniklerini içeren daha kişiselleştirilmiş yaklaşımlara ihtiyaç vardır (Van Dijkman vd., 2016). Ayrıca yeni bir yöntem olarak nefes analiz yöntemi, ilaç kullanımını planlamasına eklenebilir.

Bu ilaçlar, nöronal ateşlemeyi engelleyen bir nörotransmitter olan gama-aminobütirik asidin (GABA) aktivitesini artırarak beyin aktivitesini stabilize etmeye yardımcı olur. Yetişkinler için tipik dozlar daha düşük seviyelerde başlar (genellikle günde 10-15 mg/kg) ve terapötik yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak kademeli olarak artırılır. Valproik asit bazlı ilaçlar etkili olmakla birlikte, potansiyel teratojenik etkileri nedeniyle özellikle hamilelik sırasında bazı riskler taşır, bu nedenle mümkünse doğurganlık çağındaki kadınlar için alternatifler önerilir. Ek olarak, yaygın yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlık, titreme ve kilo alımı bulunurken, karaciğer toksisitesi ve pankreatit gibi nadir ancak ciddi yan etkiler sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından dikkatli bir şekilde izlenmeyi gerektirir.

Ortaya çıkan kanıtlar, AED'lerin metabolik süreçleri etkileyebileceğini ve potansiyel olarak ekshalasyondaki amonyak seviyelerini etkileyebileceğini göstermektedir. Nefes analizi, fizyolojik ve patolojik durumları izlemek için invaziv olmayan bir yöntem olarak öne çıkmıştır. Ekshalasyonda tespit edilen uçucu organik bileşikler

arasında amonyak (NH₃), hepatik ensefalopati ve böbrek disfonksiyonu gibi nitrojen metabolizmasını içeren bozukluklar için önemli bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. Nöronal uyarılabilirliği hedef alan antiepileptik ilaçlar (AED'ler), amonyak üretimi ve temizlenmesini etkileyebilecek metabolik değişikliklerde rol oynamaktadır. Bu inceleme, mevcut çalışmalardan elde edilen kanıtları birleştirerek AED tedavisi ile nefes amonyak seviyeleri arasındaki ilişkiyi açıklamayı amaçlamaktadır.

AED'ler, bazıları azot dengesi ve amonyak üretimiyle yakından bağlantılı olan çok çeşitli metabolik yolları etkiler. Valproik asidin (VPA) üre döngüsüne müdahale ettiği ve duyarlı bireylerde hiperamonyemiye yol açtığı bilinmektedir. Benzer şekilde, topiramet ve karbamazepin gibi diğer AED'ler, karaciğer ve böbrek üzerindeki etkileri yoluyla amonyak seviyelerini dolaylı olarak etkileyebilir. Aşağıda bazı epileptik ilaçların nefes amonyak seviyeleri üzerindeki etkileri verilmiştir:

Valproik Asit: Birkaç çalışma, VPA tedavisi gören hastalarda nefes amonyak seviyelerinin yükseldiğini ve bunun üre döngüsü üzerindeki iyi belgelenmiş etkisiyle ilişkili olduğunu bildirmektedir (Takeoka vd., 2001).

Karbamazepin: nöbet önleyici etkinliği ve kalıcılık oranlarındaki değişkenliği değerlendirerek epilepsi tedavisindeki etkinliğini etkileyen faktörleri vurgulamaktadır (Olaciregui-Dague vd., 2022).

Levetiracetam: Daha az çalışılmış olmasına rağmen, ön bulgular sınırlı hepatik metabolizması nedeniyle nefes amonyak üzerinde minimal etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Contreras-García vd., 2022).

AED'lerin nefes amonyak üzerindeki etkisini anlamak, terapötik stratejileri optimize etmek ve olası yan etkileri belirlemek için çok önemlidir. Nefes amonyakının izlenmesi, hiperamonyeminin erken tespiti için invaziv olmayan bir araç görevi görebilir ve doz ayarlamalarına rehberlik edebilir. Antiepileptik ilaçların metabolik yollar üzerinde çeşitli etkileri vardır ve bunlardan bazıları amonyak dinamiklerini önemli ölçüde değiştirir.

Çalışmamızda, VPA kullanan hastalarda hiperamonyeminin önüne geçmek amacı ile nefesteki amonyağın takibi amaçlı taşınabilir ve anlık sonuç verebilen nefes analiz cihazı geliştirilmiştir. Bu amaçla, VPA kullanan epilepsi hastalarından, VPA dışında farklı ilaç kullanan epilepsi hastalarından ve sağlıklı kontrol grubundan nefesler alınarak incelenmiştir.

Nefes analizi çalışmaları nefeste bulunan uçucu organik bileşenlerin ölçülmesi ile hastalıkların teşhis ve takibi, akılcı ilaç kullanım amacı ile yürütülmektedir. Nefes testleri, biyokimyasal değişiklikleri anlamak için ayrıca önemlidir.

1.1. Nefes Analiz Yöntemleri

Nefes analiz yöntemleri analitik yöntemler, optik yöntemler ve elektronik olmak üzere aşağıda üç ana başlık altında verilmiştir.

1.1.1. Analitik yöntemler

Nefes analizi laboratuvarlarında genellikle gaz kromatografisi gibi teknikler kullanılarak nefeste bulunan bileşenleri ayırıştırarak kimyasal analiz cihazları ile yapılmaktadır. En yaygın kullanılan yöntemler;

1. Gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS)
2. Proton Transfer Reaksiyon-Kütle Spektrometrisi (PTR-MS)
3. Seçilmiş İyon Akış Tüpü Kütle Spektrometresi (SIFT-MS)'dir.

GC-MS, nefes analizinde kullanıldığında, nefeste bulunan organik bileşenleri ayırmak ve tanımlamak için iki aşamalı bir süreç kullanır. Nefeste mevcut bileşenler, başlangıçta gaz kromatografisi aracılığıyla ayırıştırılır ve ardından kütle spektrometrisi ile tanımlanıp nicelendirilen GC-MS yöntemiyle analiz edilir. Bu teknik, nefes analizinde organik bileşenlerin hassas ve kapsamlı tespitini mümkün kılar. Yapı analizi ve miktar tayininde kullanılır (Li vd., 2014).

PTR-MS, gaz fazındaki organik bileşenlerin hızlı ve hassas analizini gerçekleştirir. Bu süreç, proton transferi yoluyla analitlerin iyonizasyonunu sağlar. İyonlar, kütle

spektrometresinde ayrıştırılır ve analiz edilir. PTR-MS, düşük konsantrasyonlarda bile yüksek hassasiyet sunar ve gerçek zamanlı izleme imkânı sunar. Genellikle çevre izleme, endüstriyel süreçler ve tıbbi uygulamalarda, sağlık, çevre ve gıda analizlerinde kullanılır (Blake vd., 2009).

SIFT-MS, gaz fazındaki maddeleri hızlı ve hassas bir şekilde analiz eder. Proton transfer reaksiyonları ile analitler iyonize edilir ve iyonlar kütle spektrometresinde ayrılarak tanımlanır. SIFT-MS, düşük konsantrasyonlarda yüksek hassasiyet sağlar ve gerçek zamanlı izleme imkânı sunar. Bu teknoloji, genellikle hava kalitesi izleme, endüstriyel kontrol ve çevre analizlerinde kullanılır (Roberts vd., 2022).

1.1.2. Optik yöntemler

Optik yöntemler, yüksek hassasiyetleri, non-invaziv yapıları ve gerçek zamanlı tespit yetenekleri nedeniyle nefes analizinde umut verici teknikler olarak ortaya çıkmıştır. Aşağıda bu alanda yaygın olarak kullanılan bazı temel optik yöntemler yer almaktadır:

1.1.2.1. Kavite destekli absorpsiyon spektroskopisi (CEAS)

CEAS, ışığı optik bir boşlukta hapsederek zayıf optik sinyalleri güçlendirmektedir. Özellikle insan nefesindeki eser gazların tespitinde etkili olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada, CEAS'ın özel bir formu olan Sürekli Dalga Kavite Halka Aşağı Spektroskopisi (CW-CRDS), böbrek hastalıkları için bir biyobelirteç olarak ekshale edilen amonyak ölçmek için kullanılmıştır (Henderson vd., 2018).

1.1.2.2. Lazer Absorpsiyon spektroskopisi (LAS)

Bu yöntemde, orta kızılötesi veya yakın kızılötesi bölgedeki gaz moleküllerinin belirli soğurma çizgilerini hedeflemek için ayarlanabilir lazerler kullanılmaktadır. Liang vd. (2022), yaptıkları bir çalışmada, ultra hassas geniş bant spektroskopisi kullanarak, SARS-CoV-2'yi nefes havasında bulunan biyobelirteçler aracılığıyla tespit etmektedir (Liang vd., 2022).

1.1.2.3. Fotoakustik spektroskopi (PAS)

PAS yönteminde, modüle edilmiş lazer ışığının gaz ortamından geçirilmesi ile, lazer ve gaz moleküllerinin etkileşime girmesinden oluşan sesin hassas bir şekilde ölçülmesi yöntemine dayanır. Seçiciliği yüksek bir yöntemdir. Farklı bir PAS tasarımı olan, Quartz-Enhanced PAS, kompakt tasarımı nedeniyle eser gaz analizi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Petersen vd., 2017).

1.1.2.4. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR)

FTIR, kızılötesi spektrumlarını analiz ederek birden fazla gaz bileşenini aynı anda tespit ederek miktar tayini yapmaktadır. Laurila vd. (2005) yılında yaptığı çalışmada, solunum yolu enfeksiyonları ve metabolik bozuklukların tanımlanması için kullanılmıştır.

1.1.2.5. Raman spektroskopisi

Raman spektroskopisi, moleküler titreşimleri analiz etmek için ışığın elastik olmayan saçılımından yararlanarak gaz moleküllerinin parmak izleri şeklinde nitelendirir. Literatürde yer alan bir yöntemde, oksidatif stresin bir belirteci olan etilenin nefeste tespiti bu yöntemle geliştirilmiştir (Tanabe vd., 2019).

1.1.2.6. Ayarlanabilir diyot lazer absorpsiyon spektroskopisi (TDLAS)

TDLAS, belirli gaz moleküllerinin yüksek çözünürlüklü tespiti için dar hat genişlikli lazerler kullanır. TDLAS sistemleri, hasta solunumunu izlemek için yoğun bakım ünitelerinde uygulanmaktadır (Lewicki vd., 2013).

1.1.3. Elektronik yöntemler

Gaz sensörleri ve elektronik bileşenler kullanılarak geliştirilen gaz analiz cihazlarıdır. Bu cihazlar, anlık sonuçları gösterebilmektedir, taşınabilir sistemlerdir ve hastanın kliniğe gelmeden analiz yapılmasını sağlarlar.

Elektronik yöntemlerde kullanılan en yaygın gaz sensörleri;

- Elektrokimyasal Sensörler
- Metal Oksit Yarıiletken (MOS) Sensörler
- Katalitik Sensörler
- Optik Sensörler
- Ultrasonik Gaz Sensörleridir.

Elektrokimyasal sensörler, endüstriler arasında çeşitli uygulamalarla güçlü analitik araçlar olarak ortaya çıkmıştır. Bu sensörler çeşitli analitlerin tespitinde düşük maliyet, kolaylık ve yüksek hassasiyet gibi avantajlar sunmaktadır (Baranwal vd., 2022).

Voltaj, akım ve empedans gibi farklı sinyaller üzerinde algılanan madde değişikliği sebep olur ve bu sinyallerin ölçülmesi ile sensörler çok yönlü algılama yetenekleri sağlarlar (Baranwal vd., 2022). Elektrokimyasal sensörler çevresel izleme, gıda ve tarım endüstrileri ile biyomedikal uygulamalarda kullanım alanı bulmuştur (Stradiotto vd., 2003; Rahman vd., 2017). Son gelişmeler arasında, vücut sıvılarındaki elektrolitlerin ve metabolitlerin gerçek zamanlı izlenmesi için giyilebilir non-invaziv sensörlerin geliştirilmesi, kişisel sağlık ve spor alanlarında olanaklar yaratılması yer almaktadır (Bandodkar vd., 2014). Nanomalzemelerin entegrasyonu sensör performansını daha da artırmıştır (Baranwal vd., 2022). Devam eden araştırma ve yeniliklerle birlikte, elektrokimyasal sensörlerin analitik kimyada giderek daha önemli bir rol oynaması ve birçok alanda çok çeşitli algılama ihtiyaçları için çözümler sunması beklenmektedir (Bandodkar vd., 2014; Rahman vd., 2017).

Metal oksit yarı iletkenler (MOS), hassasiyetleri, kararlılıkları ve düşük maliyetleri nedeniyle gaz algılama uygulamaları için umut verici malzemeler olarak ortaya çıkmıştır (Goel vd., 2023).

Bu sensörler, iletkenliklerini etkileyen MOS yüzeyinde gaz molekülü adsorpsiyonu prensibine göre çalışır (Isaac vd., 2022). Sensör performansını artırmak için araştırmacılar, yüzey alanını ve gözenekliliğini artırmak, böylece hassasiyeti artırmak ve algılama limitlerini düşürmek için MOS'ları nano yapılandırmaya odaklanmıştır (Isaac vd., 2022).

Farklı hedef gazlar için algılama özelliklerini optimize etmek için çeşitli sentez yöntemleri, morfolojiler ve bileşimler araştırılmıştır (Şerban ve Enesca, 2020). Son gelişmeler, yapısal kararlılığı ve algılama performansını sağlamak için yüksek verimli tarama tekniklerini ve malzeme-sensör entegrasyonunu içermektedir (Zhang vd., 2017). İlerlemeye rağmen, aynı anda mükemmel seçicilik, düşük güç tüketimi, hızlı tepki/iyileşme oranları ve düşük nem bağımlılığı elde etme konusunda zorluklar devam etmektedir (Zhang vd., 2017). Devam eden araştırmalar, bu sorunları ele almayı ve MOS tabanlı gaz sensörlerinin tıbbi teşhis ve zorlu ortam izleme gibi alanlardaki uygulamalarını genişletmeyi amaçlamaktadır (Zhang vd., 2017).

Katalitik sensörler yanıcı gazların ve patlayıcı ortamların tespitinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sensörler tipik olarak yüzeylerindeki analitlerin katalitik oksidasyonu sırasında açığa çıkan ısıyı ölçerek çalışır (Miller, 2001). Son gelişmeler daha düşük sıcaklıklarda sensör performansını iyileştirmeye odaklanmıştır. Ru-HZSM₅ zeolit katalizörleri, düşük sıcaklıklarda H₂ ve CO gibi yanıcı gazlar için yüksek aktivite ve seçicilik göstererek düşük güç tüketimli sensörler için potansiyel sunmaktadır (Wu vd., 2021).

Elektrik alanları, Al₂O₃ destekleri üzerinde gaz absorpsiyonunu artırarak ve oksidasyon reaksiyonlarını teşvik ederek katalitik sensör hassasiyetini artırmaktadır. Bu, sensör stabilitesini ve uzun ömürlülüğünü artırabilecek daha düşük çalışma sıcaklıklarına izin vermektedir (Tong vd., 2006). Bununla birlikte, silikonlar ve sülfür bileşikleri gibi katalizör zehirleri, etkilerini azaltmak için çeşitli yaklaşımlar mevcut olsa da, uzun süreli sensör çalışması için bir zorluk olmaya devam etmektedir (Miller, 2001).

Optik sensörler, geleneksel algılama sistemlerine göre sahip oldukları sayısız avantaj nedeniyle çeşitli alanlarda önem kazanmıştır. Bu sensörler küçük boyut, daha uzun kullanım ömrü, elektromanyetik girişime karşı bağışıklık ve yüksek hassasiyet sunmaktadır (Sabri vd., 2013). Çevresel izleme, sağlık, havacılık ve endüstriyel süreçlerde uygulama alanı bulmaktadırlar (Ahuja vd., 2012). Özellikle fiber optik sensörler, geniş mesafeler, aşırı ortamlar ve sağlık izleme için çok yönlü izleme çözümleri oluşturmak için kullanılabilir niteliktedir (Pendão vd., 2022).

Ultrasonik sensörler, çeşitli endüstrilerde gaz algılama ve analizi için umut verici bir teknoloji olarak ortaya çıkmıştır. Bu sensörler temassız ölçüm, gerçek zamanlı algılama ve farklı gazlara uyarlanabilirlik gibi avantajlar sunmaktadır (Singh vd., 2023).

Ultrasonik yöntemler gaz akışını, moleküler ağırlığı, yoğunluğu ve enerji içeriğini ölçebilir, bu da onları flaregas izleme, doğal gazın saklama transferi ve ikili ve çok bileşenli gazların analizi uygulamaları için uygun hale getirir (Jacobson, 2008). Bu teknoloji gıda, kimya ve ilaç endüstrilerinde proses izleme amacıyla başarıyla uygulanmıştır (Hauptmann vd., 2002).

Son gelişmeler arasında yüksek performanslı, düşük maliyetli gaz algılama çözümleri için akustik empedans kullanımı (Singh vd., 2023) ve sıvı kolonlarda gaz tutma profillerinin ölçümü (Rahiman vd., 2010) yer almaktadır. Ultrasonik sensörler geniş basınç aralığı özellikleri, çift yönlü akış ölçümü ve müdahaleci olmayan kurulum seçenekleri sunarak gazla ilgili çeşitli ölçümler ve analizler için giderek daha popüler hale gelmektedir (Jacobson, 2008).

Gaz sensörleri kullanılarak yapılan nefes analizi, hastalık teşhisi ve sağlık takibi için non-invaziv yaklaşım sunmaktadır (Tisch vd., 2014; di Natale vd., 2014). Çeşitli nefes biyobelirteçlerine karşı yüksek hassasiyet gösteren WO_3 gibi yarı iletken metal oksitler de dahil olmak üzere çeşitli algılama teknolojileri araştırılmıştır (Staerz vd., 2016).

Nanomateriyal tabanlı sensörler, özellikle de karbon nanotüpleri (CNT'ler) kullananlar, hassas kimyasal-elektriksel transdüksiyon yetenekleri ve işlevselleştirme seçenekleri nedeniyle taşınabilir nefes testi cihazları için potansiyel adaylar olarak ortaya çıkmıştır (Ellis vd., 2016).

Son gelişmeler, bağımsız sensörler, sensör dizileri ve entegre GC-sensör sistemleri kullanılarak özel nefes testi uygulamalarının oluşturulmasına yol açmıştır (Tisch vd., 2014). Klinik olarak uygulanabilir cihazlara doğru ilerleme kaydedilmiş olsa da, bu sensörlerin nefes analizine uygulanmasında, gelişmiş hassasiyet ve seçicilik ihtiyacı da dahil olmak üzere zorluklar devam etmektedir (Ellis vd., 2016).

Nefeste açığa çıkan çok sayıda moleköl için, çeşitli sensörlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Şu an spesifik gazlara odaklanan hassas gaz sensörleri sayısı, nefeste açığa çıkan tüm molekülleri saptamak için yeterli değildir. VOC sensörleri ile yapılan ölçümlerde ise, tüm VOC molekülleri toplu halde ölçülmektedir. Tek bir moleköl miktarının saptanması VOC sensörleri ile mümkün değildir.

Kimyasal sensörlerdeki son gelişmeler, non-invaziv hastalık teşhisi için nefes analizindeki uygulamalarını genişletmiştir. Metal oksit gaz sensörleri taşınabilirlik, düşük güç tüketimi ve maliyet etkinliği gibi avantajlar sunmaktadır (Yang vd., 2021). Bu sensörler, dışarı verilen nefeste aseton, nitrik oksit ve amonyak gibi çeşitli biyobelirteçleri tespit edebilmektedir (Yang vd., 2021).

İlerlemeye rağmen, klinik uygulamalar için nefes analizi tekniklerinin doğruluğunu ve güvenilirliğini artırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Nefes analizi kullanarak erken hastalık teşhisi ve izleme potansiyeli, mevcut sınırlamaların üstesinden gelmek için devam eden çabalarla birlikte umut verici olmaya devam etmektedir (Lagopati vd., 2023; Stewart vd., 2024).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Nefes amonyak analizi, çeşitli tıbbi durumların teşhisi ve izlenmesi için ümit verici bir non-invaziv biyobelirteç görevi görür. Aşağıdaki Çizelge 2.1, 20 çalışmadan elde edilen verilere dayanarak sağlıklı bireylerde ve farklı hastalıkları olan hastalarda ölçülen nefes amonyak seviyelerini özetlemektedir.

Çizelge 2.1. Nefes amonyak çalışmaları

Çalışma	Katılımcı Grubu	Nefes Amonyak Seviyesi (ppb)	Ölçüm Yöntemi
Narasimhan vd. (2001)	Sağlıklı	180-610	Lazer Tabanlı Sensör
	Kronik Böbrek Hastaları	710-10400	
Neri vd. (2013)	Sağlıklı	400 ± 100	İyon Hareketlilik Spektrometresi
	Hemodiyaliz Hastaları	746 ± 280	
Kwak vd. (2016)	Sağlıklı	420 ± 120	Gaz Kromatografisi - Kütle Spektrometresi
	Kronik Böbrek Hastalığı Hastaları	770 ± 280	
Smith vd. (2014)	Sağlıklı	190-1130	Proton Transfer Reaksiyonu Kütle Spektrometresi
	Karaciğer Hastaları	300-2100	
Contreras-García vd. (2022)	Sağlıklı	330 ± 120	Gaz Kromatografisi
	Üremik Hastalar	750 ± 250	
Wang vd. (2009)	Sağlıklı	450 ± 150	İyon Hareketlilik Spektrometresi
	Diyabetik Hastalar	850 ± 300	
Henderson vd. (2018)	Sağlıklı	200-800	Lazer Tabanlı Sensör
	Böbrek Hastaları	600-1500	
Kwak vd. (2019)	Sağlıklı	310 ± 90	Gaz Kromatografisi - Kütle Spektrometresi
	Mide Hastalığı Olanlar	580 ± 210	
Kwak vd. (2009)	Sağlıklı	350 ± 100	Gaz Kromatografisi - Kütle Spektrometresi
	Ülseratif Kolit Hastaları	650 ± 220	
Smith vd. (2008)	Sağlıklı	250-750	Proton Transfer Reaksiyonu Kütle Spektrometresi
	Astım Hastaları	500-1200	

Kan amonyağı ile nefes amonyak seviyeleri arasındaki ilişki, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve karaciğer sirozu gibi rahatsızlıklarla ilgili olarak çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Yüksek kan amonyak seviyeleri, genellikle karaciğerin amonyağı üreye dönüştürme yeteneğinin tehlikeye girdiği hepatik disfonksiyonla ilişkilidir. KBH’de,

bozulmuş böbrek fonksiyonu, ağız boşluğunda amonyağa hidrolize olabilen üre birikimine yol açarak potansiyel olarak nefes amonyak seviyelerini artırır (İnci vd., 2017). Örneğin, van Heeswijk vd. (2004), hemodiyaliz sırasında nefes amonyak konsantrasyonlarının azaldığını ve buna bağlı kreatinin seviyelerindeki düşümlere paralel olduğunu bildirmiştir. Bu, nefes amonyak takibinin diyaliz etkinliğinin gerçek zamanlı bir göstergesi olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir (Özdemir, 2024).

Ancak, kan ve nefes amonyak seviyeleri arasındaki korelasyon her zaman basit olmadığı, Spacek vd. (2015)'nin yaptıkları çalışmada, sirozlu hastaların kan amonyak seviyelerinin yükseldiğini ancak nefes amonyak konsantrasyonlarının bu artışı tutarlı bir şekilde yansıtmadığını bulmuştur. Çalışma, oral amonyak üretimi ve bireysel metabolik farklılıklar gibi faktörlerin nefes amonyak okumalarını etkileyebileceğini ve kan amonyak seviyeleriyle doğrudan korelasyonları karmaşıklatabileceğini ileri sürmektedir (Çoban, 2013).

Ek olarak, Lefferts ve Castell (2022) tarafından yapılan bir inceleme, nefes amonyak analizinin karmaşıklığını vurgulayarak, invaziv olmayan teşhisler için umut vaat ederken, ölçüm doğruluğunu sağlama ve nem ve sensör özgüllüğü gibi değişkenleri hesaba katmada zorlukların devam ettiğini belirtmektedir (Lefferts vd., 2022).

Özetle, özellikle böbrek ve karaciğer rahatsızlıklarında kan ve nefes amonyak seviyeleri arasında bir ilişkiyi destekleyen kanıtlar olsa da, korelasyon çeşitli fizyolojik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Nefes amonyak ölçüm tekniklerini standartlaştırmak ve klinik etkilerini tam olarak anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Valproik asit (VPA), metabolizması hem β -oksidasyon hem de ω -oksidasyon yollarını içeren bir antiepileptik ilaçtır (Kagawa ve Fujita, 2002). VPA'nın yüksek konsantrasyonları vücutta hiperamonyemi olarak bilinen bir durum olan artan amonyak seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu fenomen, özellikle VPA kaynaklı toksisite bağlamında önemlidir (Spacek vd., 2015).

Çalışmalar, VPA konsantrasyonları arttıkça amonyak seviyelerinde de buna karşılık gelen bir artış olduğunu göstermiştir. Özellikle, tükürük amonyak ölçümleri, plazma ölçümlerine kıyasla VPA konsantrasyonlarıyla daha güçlü bir korelasyon göstermiştir ($R^2=0.4577$), bu da tükürük değerlendirmelerinin VPA kaynaklı hiperamonyeminin daha hassas bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (Brannelly ve Castell, 2016). Bu süreçteki önemli bir metabolit, ω -oksidasyon yolunun bir ürünü olan 4-en VPA'dır (van Heeswijk vd., 2004).

Daha yüksek VPA konsantrasyonları, 4-en VPA oluşumunun artmasına yol açar. Bu metabolit, hiperamonyeminin gelişiminde rol oynar. 4-en VPA birikiminin, VPA metabolizmasını ω -oksidasyona doğru kaydıran ve toksik metabolitlerin üretimine yol açan bozulmuş β -oksidasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu metabolitler, amonyak detoksifikasyonundan sorumlu üre döngüsündeki ilk enzim olan karbamoil fosfat sentetazı (CPS) inhibe edebilir (Spacek vd., 2015).

CPS'nin inhibisyonu, üre döngüsünü bozarak kan dolaşımında amonyak birikmesine yol açar. Özetle, yüksek VPA konsantrasyonları, bozulmuş β -oksidasyon nedeniyle 4-en VPA üretiminin artmasına yol açabilir (van Heeswijk vd., 2004). Bu metabolitin birikmesi CPS'yi inhibe ederek hiperamonyemiye neden olabilir.

Tükürük amonyak ölçümleri, plazma ölçümlerine kıyasla VPA konsantrasyonlarıyla daha güçlü bir korelasyon göstermiştir. Bu da tükürük değerlendirmelerinin VPA kaynaklı hiperamonyeminin daha hassas bir göstergesi olabileceğini göstermektedir (Brannelly ve Castell, 2016).

Çizelge 2.2. Nefes amonyak ve kan amonyak düzeylerini karşılaştıran seçilmiş çalışmalar

Çalışma	Katılımcılar	Kan NH ₃ Aralığı (µg/dL)	Nefes NH ₃ Aralığı (ppb)	Temel Bulgular
Smith vd. (2017)	50 sağlıklı birey	15–40	50–200	Nefes ve kan NH ₃ arasında orta düzeyde korelasyon bulunduğu rapor edilmiştir.
Wang vd. (2019)	20 karaciğer sirozu hastası	80–150	300–1000	Karaciğer yetmezliği olan hastalarda nefes NH ₃ seviyelerinin belirgin biçimde yüksek olduğu gözlemlenmiştir.
Deng vd. (2020)	10 sağlıklı gönüllü (tekrarlı ölçüm)	25–65	120–400	Gün içi ve günler arası ölçümlerde nefes ve kan NH ₃ arasında anlamlı ilişki görüldüğü rapor edilmiştir.
Kim vd. (2021)	30 karaciğer hastası	50–120	200–800	Hastalığın şiddetine paralel olarak nefesteki amonyak düzeylerinde de artış eğilimi tespit edilmiştir.

Çizelge 2.2, genel olarak, kan ve nefes NH₃ seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Sağlıklı bireylerde bu seviyeler daha düşükken, karaciğer hastalığı olan bireylerde belirgin şekilde yükselmektedir. Çalışmaların bulguları, nefes NH₃ seviyelerinin karaciğer fonksiyon bozukluklarının tespiti ve takibinde potansiyel bir biyolojik gösterge olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma, VPA tedavisi gören epilepsi hastalarında nefes analizinin potansiyelini iki farklı yaklaşımla araştırmayı amaçlamıştır. **İlk yaklaşımda**, Bosch Sensortec Evaluation Kit Board BME688 ve yapay zeka algoritmaları kullanılarak, VPA kullanan hastaların genel nefes profillerinin (VOC parmak izleri) sağlıklı kontrollerden ve farklı anti-epileptik ilaçlar (Levetiracetam, Karbamazepin) kullanan hastalardan ayırt edilip edilemeyeceği incelenmiştir. Bu yaklaşım, VPA kullanımına özgü olası nefes örüntülerini belirlemeyi hedeflemiştir. **İkinci yaklaşımda ise**, spesifik bir biyobelirteç olan amonyağa odaklanılmıştır. ECSense elektrokimyasal amonyak sensörü kullanılarak VPA kullanan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde nefes amonyak seviyeleri kantitatif olarak ölçülmüş ve bu seviyelerin, VPA tedavisinin bilinen bir yan etkisi olan hiperamonyeminin göstergesi olan kan amonyak seviyeleri ve kan VPA seviyeleri ile korelasyonu araştırılmıştır. Bu iki yaklaşım, nefes analizinin hem genel örüntü tanıma hem de spesifik biyobelirteç takibi potansiyelini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır.

Çalışma kapsamında VPA kullanan hastaların kan amonyak seviyeleri de incelenerek, nefes analizi bulguları ile klinik veriler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışma kapsamında elektronik tabanlı hassas gaz sensörlerinin tıbbi teşhis uygulamalarında kullanılabilirliğini araştırmak adına pilot bir çalışma gerçekleştirilmiştir. BME AI-Studio yazılımı aracılığıyla yapay zeka tabanlı algoritmalar ile nefes analizinde kullanılmıştır.

Nefes amonyağı (breath ammonia), kandaki amonyak seviyelerine dair bir gösterge olabileceği uzun süredir öngörülen ve araştırılan non-invaziv bir parametredir. Nefes ve kan amonyak düzeyleri arasındaki ilişki genellikle pozitif bir korelasyon göstermektedir; ancak bu korelasyon birçok biyolojik, çevresel ve teknik faktörden etkilenir. Klinik kullanım açısından, nefes amonyağı ölçümleri aşağıdaki durumlarda potansiyel değer taşımaktadır:

Standart bir “nefes amonyağı test protokolü”nün kabulü için ileri düzey çok merkezli ve geniş hasta popülasyonlarını içeren klinik çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç

duyulmaktadır. Teknolojideki gelişmeler, özellikle sensör duyarlılığının artması ve ölçüm sonuçlarının kalibrasyon problemlerinin giderilmesi yönündeki çalışmalar, nefes analizi yöntemlerinin yakın gelecekte daha yaygın kullanımına olanak tanıyabilir. Mevcut durumda kan amonyak ölçümü hastanelerde yapılmaktadır. Nefes amonyak seviyesi ile, kan amonyak seviyesi arasındaki korelasyon için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu bağlamda, Ecsense sensörü ile kan amonyak seviyesi ile nefes amonyak seviyesi arasındaki ilişki incelenmiştir.

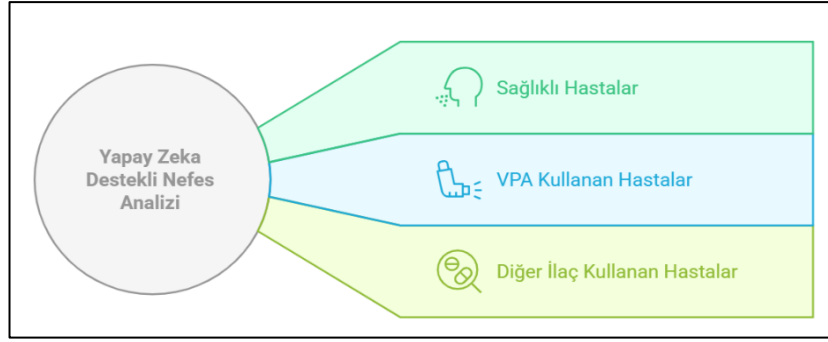
Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji A.B.D. gelen epilepsi hastalarından seçilmiştir. Özellikle VPA kullanan hastaların kan amonyak seviyesinin yüksek olması sebebi ile VPA kullanan hastaların kan amonyak seviyeleri Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Hastanesinde analiz edilmiştir. Nefes analizi için çalışmamızda iki farklı yöntem kullanılmıştır.

- 1) Kan amonyak seviyeleri, kan VPA seviyeleri ve nefes amonyak seviyelerinin karşılaştırılması (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kan amonyak, kan VPA ve nefes amonyak seviyeleri arasındaki ilişki

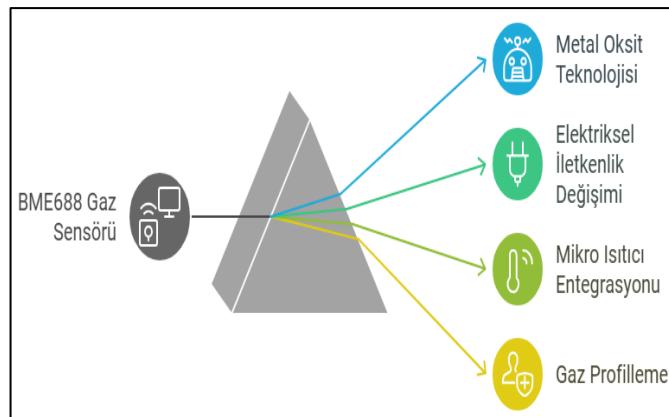
- 2) Yapay zeka yazılımına sahip, BME 688 kiti ile sağlıklı ve VPA kullanan epilepsi hastalarının ve farklı ilaç kullanan epilepsi hastalarının nefeslerinin ayırt edilebilirliğinin karşılaştırılması (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Yapay zeka destekli nefes analizi sensörleri ile nefesten kullanılan ilaca göre nefesin ayırt edilebilirliğinin araştırılması

3.1. Yapay Zeka Destekli Nefes Analizi

BME688 gaz sensörü, nefeste açığa çıkan uçucu organik bileşenleri ppb mertebelerinde hassas bir şekilde ölçebilmektedir. Teknolojik olarak, çeşitli gazları algılamak ve ayırt etmek için gelişmiş metal oksit (MOX) sensör teknolojisini kullanılmaktadır. BME688, uçucu organik bileşikler ve diğer gazlarla reaksiyona giren ince bir metal oksit katmanına sahiptir. Bir gaz yüzeye etkileşime girdiğinde, metal oksit filminin elektriksel iletkenliğini değiştiren bir kimyasal reaksiyona neden olmaktadır. BME688, MOX katmanının sıcaklığını kontrol etmek için entegre bir mikro ısıtıcı kullanılır. Farklı gazlar belirli sıcaklık aralıklarında tepki verir ve sensörün her gaz için farklı direnç desenleri oluşturmasına olanak tanımaktadır. BME688, çeşitli sıcaklık ayarları arasında geçiş yaparak farklı gaz bileşimleri için benzersiz direnç profilleri başka bir ifade ile "elektronik parmak izleri" oluşturmaktadır (Şekil 3.3). Bu profiller daha sonra gazları tanımlamak ve ayırt etmek için kullanılmaktadır (Bosch Sensortec, 2024).



Şekil 3.3. BME688 gaz sensörünün çok yönlü algılama yeteneği

Bosch BME688 sensörü, ham gaz direnci ölçümlerini doğrudan “VOC indeksi” gibi anlamlı hava kalitesi parametrelerine dönüştürmek için Bosch Sensortec Environmental Cluster (BSEC) kütüphanesinde yer alan özel bir gömülü makine öğrenimi tabanlı algoritma kullanır. Bu algoritmanın temel özellikleri şunlardır:

- Sıcaklık, nem ve barometrik basınç sensörlerinden gelen verileri gaz direnci okumalarıyla birleştirerek, ortamdaki uçucu organik bileşik (VOC) değişimlerini daha doğru tespit etmektedir.
- Ortam koşullarındaki uzun süreli değişimleri (drift) modelleyerek sensörün uzun vadeli kararlılığını korumaktadır. Bu sayede kısa süreli VOC artışlarını gerçek sinyal, yavaş eğilimleri ise temel kayma (drift) olarak ayırmaktadır.
- Gaz sinyallerinin zamana bağlı iniş-çıkış karakteristiklerini izler; ani yükselmeleri VOC salınımı olarak algılamaktadır, yavaş değişimleri ise ortam temel koşulları değişikliği olarak yorumlamaktadır.
- Geliştirme kiti, gömülü bir yapay zeka modeli içermektedir. Bu model, farklı VOC türlerinin sensör çıkışlarına etkilerini ayırt edebilecek şekilde kalibre edilmiştir.
- Ham gaz direnci verilerini “VOC Index” gibi standartlaştırılmış birimlere dönüştürmektedir.

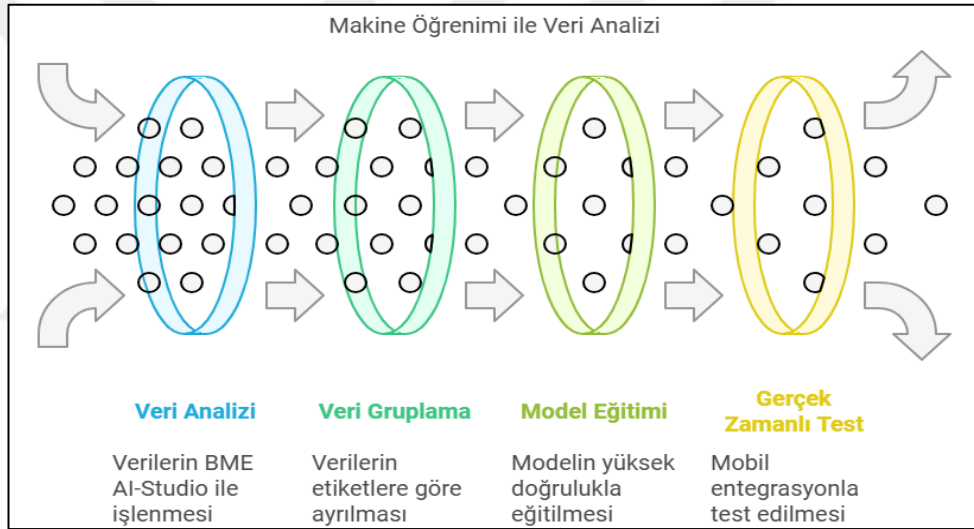
BME688 veri işleme, karmaşık dışsal etmenlerin (nem, sıcaklık, basınç) etkilerini azaltarak, yalnızca gerçek VOC salınımlarını ölçen hassas bir sensör dizisidir .

BME688, direnç profillerini analiz etmek için makine öğrenimi algoritmalarını kullanan BME AI-Studio yazılımıyla entegre olmaktadır. Yazılım, karmaşık gaz karışımlarını yüksek hassasiyetle sınıflandırmak ve ölçmek için modelleri eğitmektedir.

Çalışmada kullanılan geliştirme kiti, çeşitli yapılandırmalarla aynı anda çalışabilen sekiz adede kadar BME688 sensörü içermektedir. Bu çoklu sensör yaklaşımı, daha iyi algılama doğruluğu ve verimliliği için kapsamlı veri toplamayı mümkün kılmaktadır. Gaz algılamaya ek olarak, BME688 sıcaklık, nem ve basınç gibi çevresel parametreleri ölçmektedir. Bu faktörler, yanlış okumaları azaltmak ve sonuçların güvenilirliğini artırmak için gaz analizi sırasında dikkate alınmaktadır.

MOX sensör teknolojisi, sıcaklık profili ve makine öğreniminin bu kombinasyonu, BME688'in hava kalitesi izleme, endüstriyel güvenlik ve çevre araştırması gibi çok çeşitli uygulamalar için gazları etkili bir şekilde algılamasını ve ayırt etmesini sağlamaktadır.

Bosch Sensortec'in BME688 sensörü, sıcaklık, basınç, nem ve gaz bileşiminin hassas ölçümlerini sağlayan birden fazla mikro sensörü bir araya getirir. Makine öğrenimini kullanarak sensör, gazların elektronik parmak izlerini sağlar ve bu da onu belirli gaz bileşimlerini tespit etmek için uygun hale getirir (Şekil 3.4). BME688 kiti, performansı ve güç tüketimini optimize etmek için eş zamanlı çoklu yapılandırma testine izin veren sekiz sensör içerir.

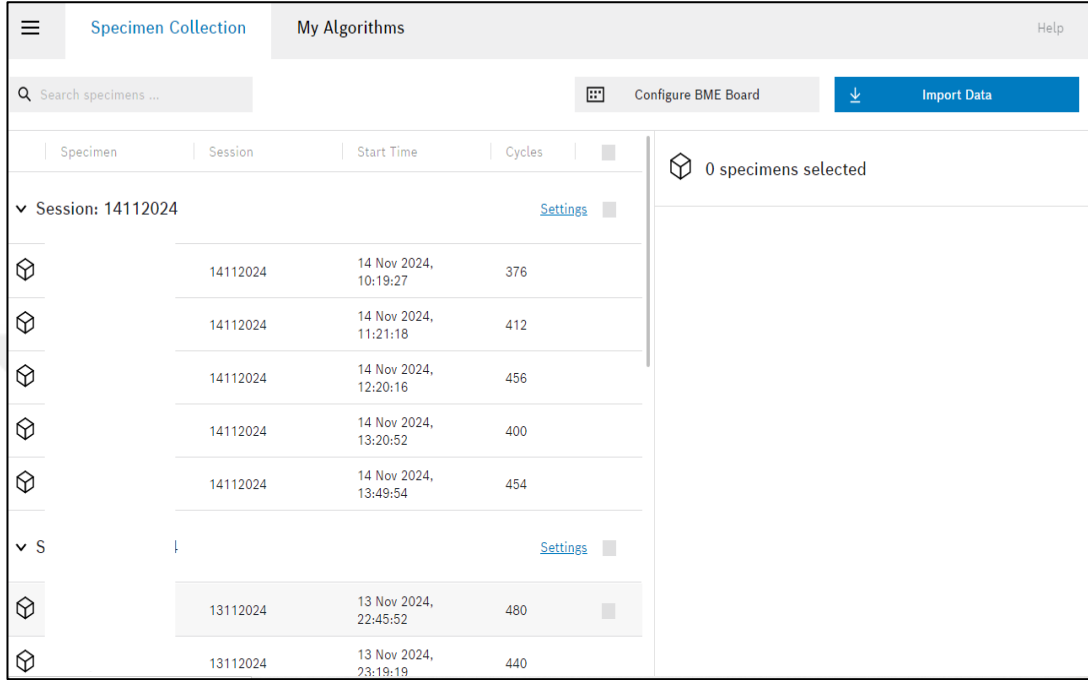


Şekil 3.4. Sensörler ile veri araştırma aşaması

BME AI-Studio yazılımıyla entegre edilen BME688 gaz sensörü, nefes amonyak seviyelerini ölçmek için etkili ve güvenilir bir araç olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışma, VPA tedavisi gören hastalarda hiperamonyemi için invaziv olmayan izleme teknikleri üzerine gelecekteki araştırmalar için bir temel oluşturmaktadır.

3.1.1. BME 688 evaluation board ile nefes numunelerinin incelenmesi

Nefes torbası içerisinde bulunan sensör modülü, BME AI Studio yazılım programı ile alınmıştır. Veriler Şekil 3.6’da görüldüğü gibi toplanarak kaydedilmiştir.

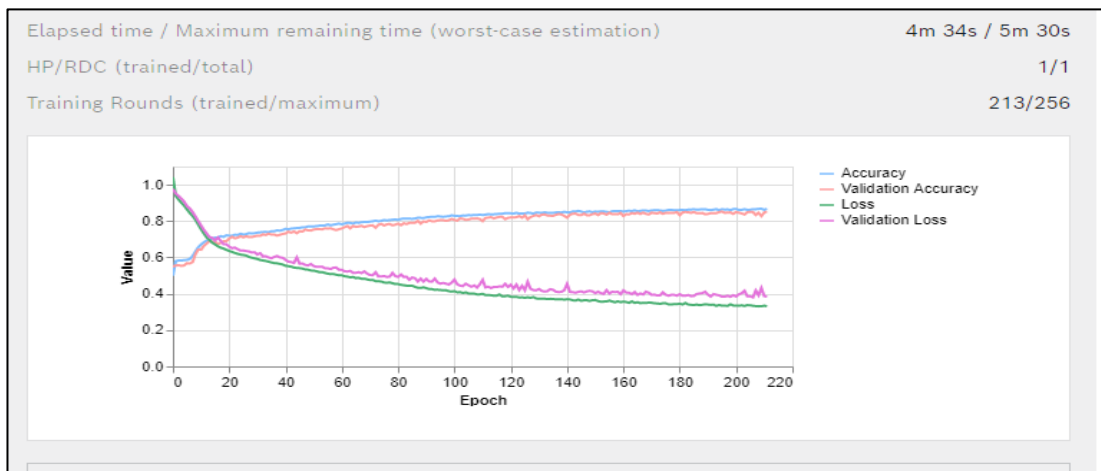


The screenshot shows the BME AI Studio software interface. The top navigation bar includes 'Specimen Collection' and 'My Algorithms'. A search bar for specimens is visible. Below the navigation, there is a table of specimen collection data. The table has columns for 'Specimen', 'Session', 'Start Time', and 'Cycles'. The data is organized into sessions, with the first session being '14112024' and the second being '13112024'. Each session contains multiple rows of specimen data with their respective start times and cycle counts.

Specimen	Session	Start Time	Cycles
	Session: 14112024		
	14112024	14 Nov 2024, 10:19:27	376
	14112024	14 Nov 2024, 11:21:18	412
	14112024	14 Nov 2024, 12:20:16	456
	14112024	14 Nov 2024, 13:20:52	400
	14112024	14 Nov 2024, 13:49:54	454
	Session: 13112024		
	13112024	13 Nov 2024, 22:45:52	480
	13112024	13 Nov 2024, 23:19:19	440

Şekil 3.6. BME AI studio programı ile nefes numunelerinin toplanması

Aşağıdaki Şekil 3.7’de, VPA (Valproik Asit) kullanan hastaların nefes analizi için geliştirilen makine öğrenimi modelinin eğitim sürecine ait performans metrikleri gösterilmektedir.



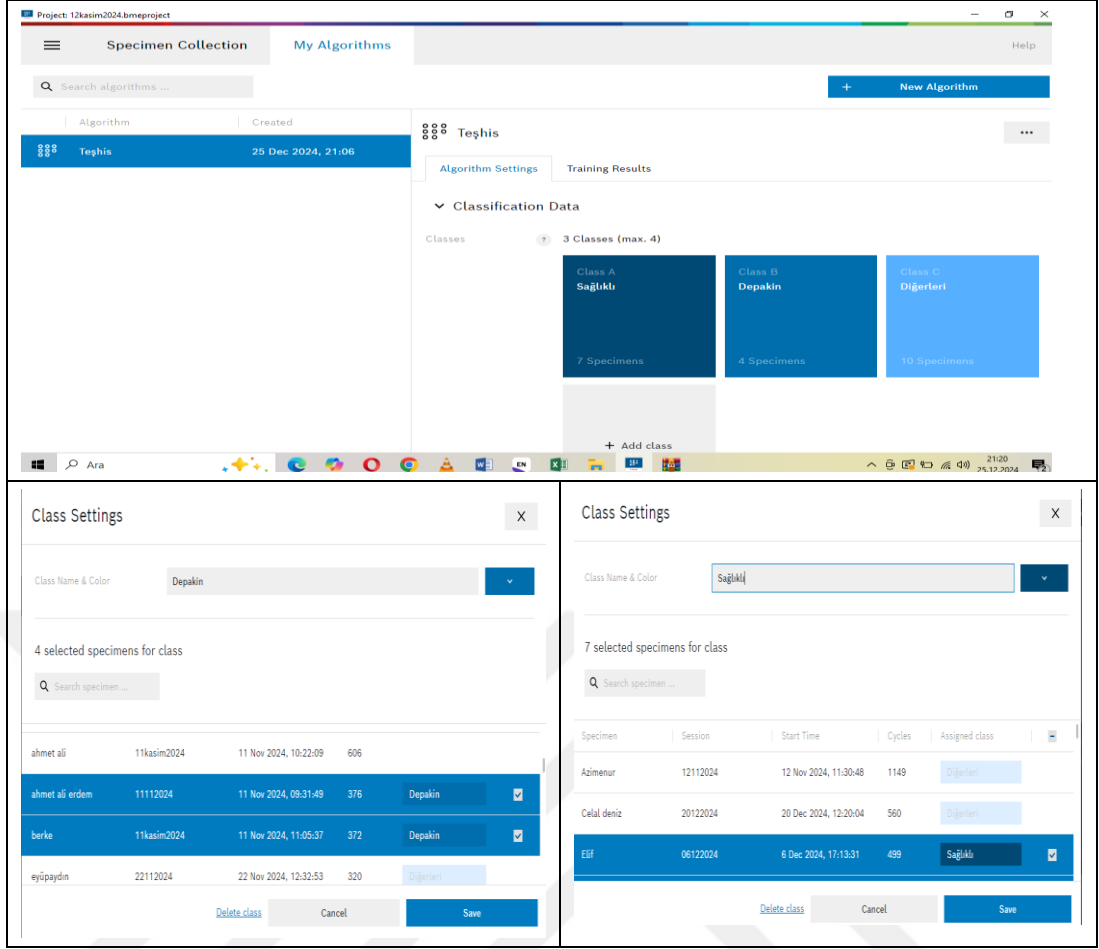
Şekil 3.7. VPA kullanan hastaların nefes analizi için algoritma eğitimi grafiği

Şekil 3.7'deki grafikte modelin eğitim doğruluğu (Accuracy), doğrulama doğruluğu (Validation Accuracy), eğitim kaybı (Loss), ve doğrulama kaybı (Validation Loss) değerlerinin eğitim dönemleri (Epoch) boyunca nasıl değiştiği sunulmaktadır. Mavi ve kırmızı çizgiler sırasıyla eğitim doğruluğu ve doğrulama doğruluğunu temsil etmektedir. İlk dönemlerde hızlı bir artış gözlemlenmekte, ardından doğruluk değerleri yaklaşık 0.75 civarında sabitlenerek modelin öğrenme sürecinin istikrara ulaştığını göstermektedir. Sistemde eğitim doğruluğu doğrulama doğruluğuna oldukça yakın seyretmektedir, bu da modelin aşırı öğrenme (overfitting) eğiliminin düşük olduğunu göstermektedir.

Yeşil ve mor çizgiler ise; sırasıyla eğitim kaybı ve doğrulama kaybını göstermektedir. İlk dönemlerde kayıplar hızla azalmıştır. Doğrulama kaybının eğitim kaybına yakın seyretmesi, modelin genelleme kabiliyetinin iyi olduğunu göstermektedir.

Eğitim için verilen nefes numunesi, 213 iterasyon ile sensörlere tanıtılmıştır. Sonuçlar, modelin VPA kullanan hastaların nefes analizine yönelik başarılı bir şekilde öğrenim gerçekleştirdiğini ve aşırı uyum göstermediğini (overfitting riskinin düşük olduğunu) işaret etmektedir. Grafik, modelin performansının tatmin edici seviyeye ulaştığını ve doğrulama sonuçlarının güvenilir olduğunu göstermektedir.

Ardından veriler specimen collection kısmında toplanarak her hasta için ayrı ayrı yaş, hastanın kilosu, hastanın kullandığı ilaçlar data şeklinde girilmiştir. Veriler Class adı altında Şekil 3.8'de olduğu üzere gruplandırılmıştır. Bu şekilde, bir "Teşhis" algoritmasının genel ayarlarını ve sınıflandırma verilerini göstermektedir.



Şekil 3.8. Verilerin gruplandırılması

Veriler Class adı altında Şekil 3.8’de olduğu üzere gruplandırılmıştır. Bu çalışmada üç ana sınıf oluşturulmuştur: Class A (Sağlıklı Kontroller, n=15), Class B (VPA/Depakin kullanan hastalar, n=21) ve Class C (Diğer Antiepileptik İlaçları Kullanan Hastalar). Class C, Levetiracetam (n=9) ve Karbamazepin (n=16) kullanan toplam 25 hastadan oluşmaktadır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Nefes numunesi alınan kişilerin demografik yapıları

	BMI (T)	Yaş	Kişi Sayısı
Sağlıklı	23.7 Ort SD: 3.4	41.8 Ort. SD: 22.1	15 7 F 8 M
VPA kullanan epilepsi hastası	23.9 Ort SD: 3.88	38.8 Ort. SD: 20.5	21 2 F 8 M
Levetiracetam	22.37 Ort SD: 3.5	38,75 Ort. SD: 21.1	9 4 F 5 M
Karmazepin	21.5 Ort SD: 2.4	42.2 Ort. SD: 22.1	16 3 F 13 M

(F: Kadın, M: Erkek, SD: Standart Sapma)

Veri kümelerinden elde edilen bilgilere göre yapay zeka destekli sensör kitinde teşhis etmek için algoritma sensör kiti üzerinde oluşturulmaktadır. Kullanıcı, algoritma üzerinde değişiklik yapabilmekte veya yeni bir algoritma ekleyebilmektedir.

3.1.2. Class settings (Sınıf ayarları) ekranı

Bu ekran, seçilen "Depakin" sınıfına ait örnekleri görüntülemek ve düzenlemek için kullanılmaktadır.

3.2. ECSense Amonyak Sensörü ile Nefes Amonyak Analizi

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji A.B.D. gelen epilepsi hastalarından nefes ve kan örnekleri alınarak yapılmıştır.

Numune toplanacak kişilerden en az 6 saat öncesinden yemek yememesi istenmiştir. Aç karına nefesler alınmıştır. Katılımcıların bu protokole uyumu sözlü olarak teyit edilmiştir. Hastaların ilaç alımı sonrası bir saat sonrasında nefes vermeleri istenmiştir. Nefes örnekleri, nefes torbası ile alınması durumunda, 20 dk. kadar nefes torbasında bekletildikten sonra analiz edilmiştir. Bu bekleme süresinin amonyak konsantrasyonu üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmış ve ilk yarım saat molekül düzeylerinde değişiklik olmadığı görülmüştür.

Çalışma, VPA tedavisi gören epilepsi hastalarına karşı sağlıklı kontrollerde hem kan hem de nefes amonyağını incelemiştir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri aşağıda verildiği gibidir:

1. VPA içeren ilaç kullanan epilepsi hastaları.
2. Farklı ilaç kullanan epilepsi hastaları.
3. 18 ila 65 yaş arası.
4. Amonyak metabolizmasını etkileyebilecek eş zamanlı metabolik veya renal rahatsızlıkları olmayan hastalar.
5. 18 ila 65 yaş arası farklı bir rahatsızlığı olmayan sağlıklı kontrol grubu (Çizelge 3.2).

Nefes Numunesi Toplama:

1. Numune toplanacak kişilerden en az 6 saat öncesinden yemek yemesi istenmiştir. Aç karına nefesler alınmıştır.

2. Hastaların ilaç alımı sonrası bir saat sonrasında nefes vermeleri istenmiştir.
3. Nefes örnekleri, 30 dk. kadar nefes torbasında durabilmektedir. 30 dakika içinde nefes numuneleri, gaz sensörleri ile incelenmiştir.

Çizelge 3.2. Nefes numunesi alınan kişilerin demografik yapıları (BME 688 geliştirme kartı ile)

	BMI (T)	Yaş	Kişi Sayısı
Sağlıklı	23.7 Ort SD: 3.4	41.8 Ort. SD: 22.1	15 7 F 8 M
VPA kullanan epilepsi hastası	23.9 Ort SD: 3.88	41.8 Ort. SD: 22.5	10 2 F 8 M

(F: Kadın, M: Erkek SD: Standart Sapma)

Ecsense amonyak sensörü, çeşitli ortamlarda amonyak (NH₃)'nin hassas bir şekilde algılanması ve ölçülmesi için tasarlanmış yüksek performanslı bir sensör modülüdür.

Sensör, çok düşük parça başına milyar (ppb) ila parça başına milyon (ppm) aralıklarında amonyak konsantrasyonlarını algılayabilir ve hassas uygulamalar için doğru ölçümler sağlar.

Amonyak seviyelerinin hızlı bir şekilde algılanmasını sağlayarak gerçek zamanlı izleme ve dinamik ortamlar için uygundur. Küçük formda olması, taşınabilir ve sabit gaz algılama sistemlerine kolay entegrasyon sağlamaktadır.

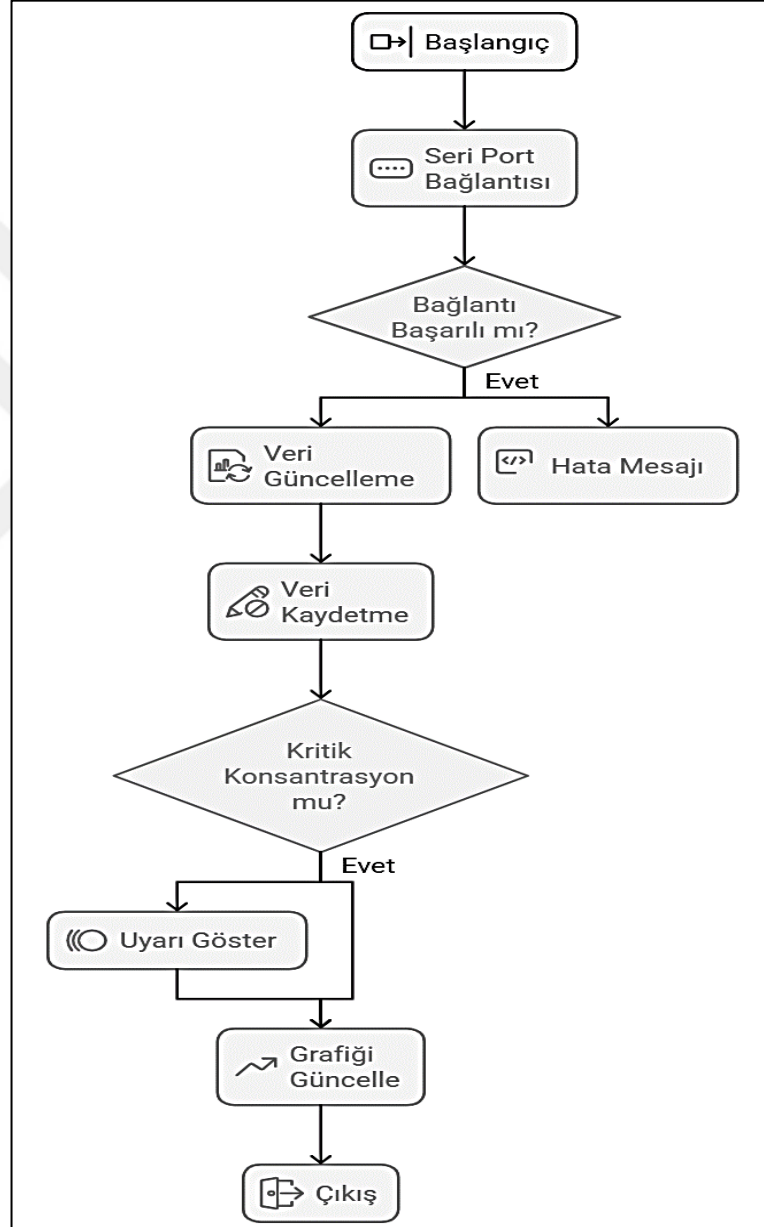
Sensör, minimum enerji gereksinimiyle çalışmaktadır ve bu da onu pille çalışan ve taşınabilir cihazlar için ideal hale getirmektedir.

Genellikle -20°C ile +50°C arasında geniş bir sıcaklık aralığında etkili bir şekilde çalışır ve çeşitli çevre koşullarında kullanılmasına olanak tanımaktadır (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Ec Sense sensör modülü teknik özellikleri

Parametre	Değer
Gaz Tespit Edildi	Amonyak (NH ₃)
Algılama Aralığı	0.1 ppm ila 100 ppm (veya belirtildiği gibi)
Hassasiyet	NH ₃ 'ye karşı yüksek hassasiyet
Tepki Süresi (t90)	30 saniye
Çalışma Gerilimi	Tipik olarak 3.3V ila 5V
Güç Tüketimi	Düşük (yapılandırmaya bağlıdır)
Çalışma Sıcaklığı	-20°C ila +50°C
Çalışma Nemi	0 ila %90 bağıl nem (yoğuşmasız)
Sensör Çıkışı	Analog veya dijital (modele bağlı olarak)
Kalibrasyon	Fabrika kalibrasyonlu; kullanıcı kalibrasyonu mümkün
Ömür boyu	Tipik olarak 2-5 yıl
Boyut	Kompakt; modele göre değişir

Düzenli kalibrasyon için test gazları test edilmekte ve yazılım üzerinden değerler güncellenmektedir. Sensörün aşırı neme veya aşındırıcı ortamlara maruz bırakılmaktan kaçınılmalıdır. Sensör modülünden verileri almak için python kodu geliştirilmiştir. Geliştirilen algoritma Şekil 3.9’da gösterilmiştir. Kalibrasyon için saf azot gazı, 1 ppm azot gazı ve amonyak gazı karışımı ve 500 ppb azot gazı ve amonyak gaz karışımı kullanılmıştır.

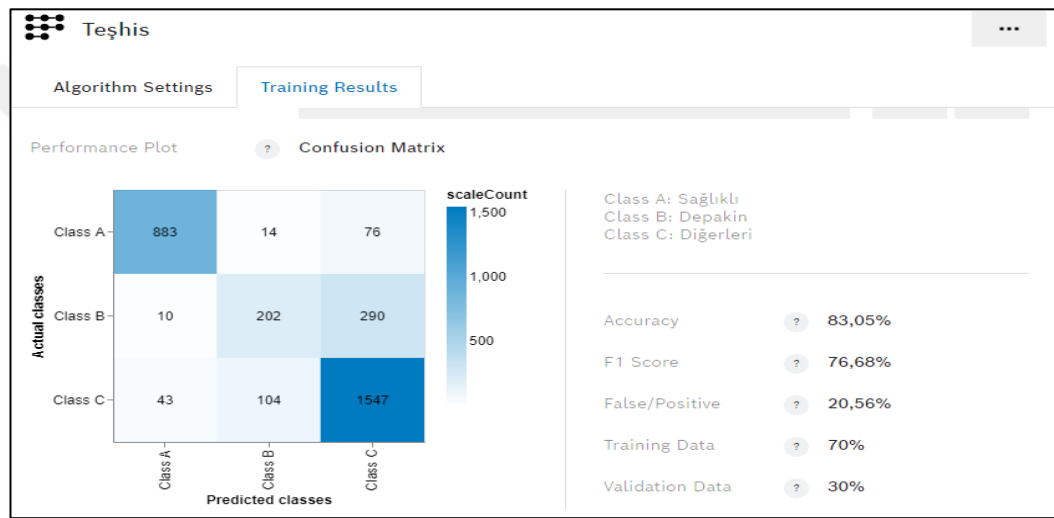


Şekil 3.9. EC Sense sensöründen veri alımı için Python ile geliştirilen algoritma

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. BME 688 Evaluation Board ile Nefes Numunelerinin Analiz Sonuçları

BME 688 Evaluation Board sistemi ilk defa tarafımızca, sağlık verilerini işleyerek hasta teşhisi için bir makine öğrenimi modeli eğitmek amacıyla kullanılmıştır. Yeni bir yöntemdir. Sistem ile kullanıcılar, farklı sınıflara ait örnekleri sisteme yükleyerek analiz gerçekleştirebilmekte ve modelin doğruluğunu artırmak için sınıfları güncelleyebilmektedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Verilerin eğitilmesi

Model, %83 doğruluk oranı ile iyi bir performans sergilemektedir. Ancak, F1 skorunun %76 olması ve 20 yanlış tahmin bulunması, modelin bazı sınıflarda iyileştirmeye ihtiyaç duyabileceğini göstermektedir.

Modelin genel doğruluk oranı %83 olup, modelin tüm sınıflandırma görevlerinde oldukça başarılı olduğunu göstermektedir. Ancak, doğruluk tek başına modelin performansını değerlendirmek için yeterli değildir; sınıf dağılımı ve yanlış sınıflandırmalar da dikkate alınmalıdır.

F1 skoru, hassasiyet ve duyarlılığı dengeleyen bir metriktir. %76'lık değer, modelin dengeli bir performans sergilediğini göstermektedir. Bu değer, modelin sınıflandırma performansında yanlış pozitif ve yanlış negatiflerin varlığına işaret edebilir.

Model, eğitim aşamasında veri setinin büyük bir kısmını görerek öğrenmiştir. Yeterli çeşitlilik ve dengeli örnekler içermesi modelin iyi genelleme yapmasını sağlayabilir.

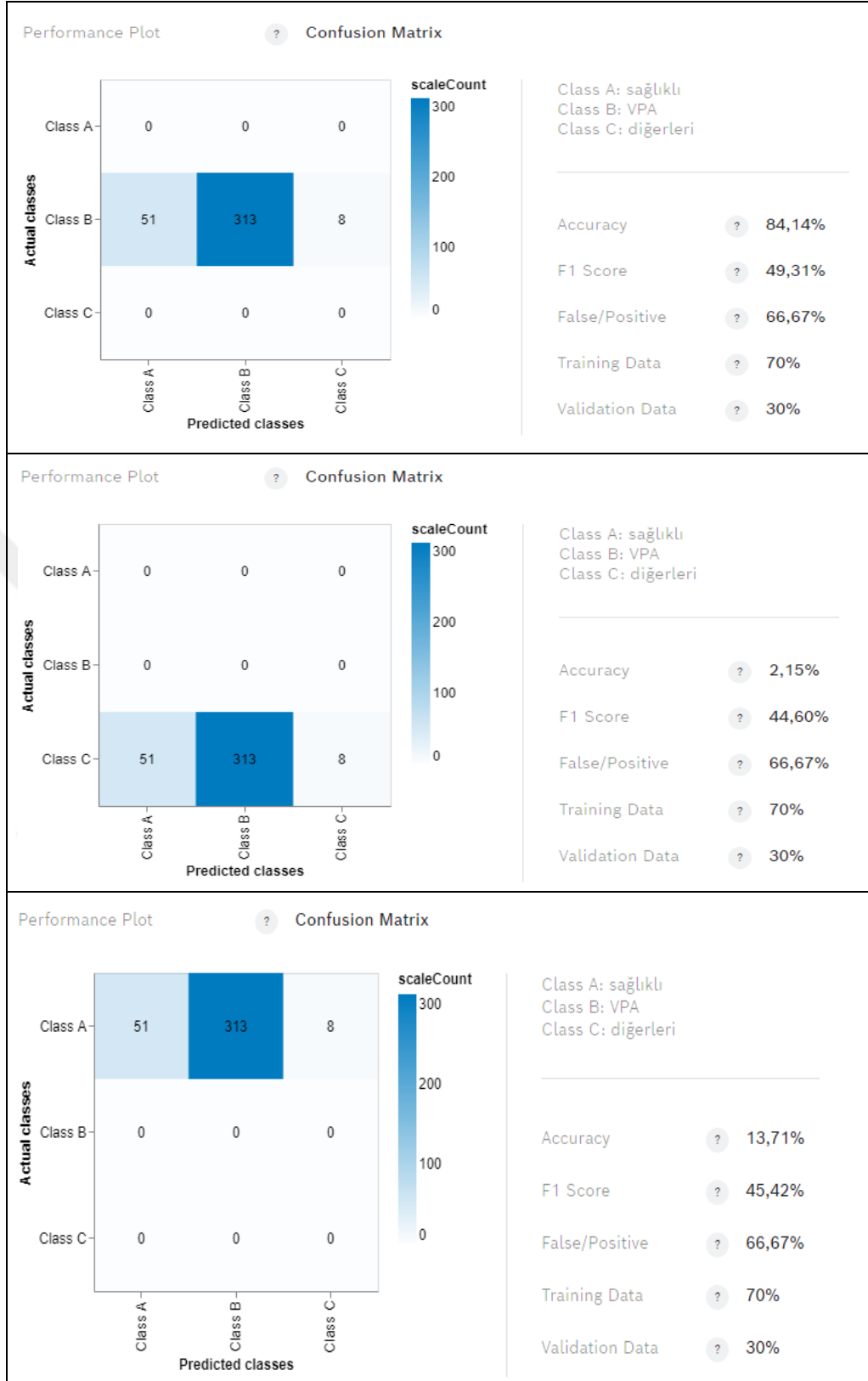
Doğrulama verisi, modelin gerçek dünya verisi üzerindeki performansını değerlendirmek için ayrılmıştır. Eğer doğrulama doğruluğu, eğitim doğruluğundan önemli ölçüde düşükse model aşırı öğrenmiş olabilir.

Model, %83 doğruluk oranı ile iyi bir performans sergilemektedir. Ancak, F1 skorunun %76 olması ve 20 yanlış tahmin bulunması, modelin bazı sınıflarda iyileştirmeye ihtiyaç duyabileceğini göstermektedir.

BME AI-Studio ile bir algoritmayı eğittiğinizde, bunu “.config” dosyası olarak dışa aktarabilir ve geliştirme kitinin microSD kartına kopyalanabilmektedir (Şekil 3.8). Bunu yaptıktan sonra, BME688 geliştirme kiti, mobil uygulama ile sonuçlar anlık değerlendirilebilmektedir (Şekil 4.2).

Bu çalışma, VPA tedavisi gören hastalarda nefes amonyak seviyelerini ölçmek için BME688 gaz sensörünün uygulamasını araştırmaktadır. Gelişmiş algılama teknolojisi ve makine öğrenimi araçlarından yararlanarak, bu araştırma VPA konsantrasyonu ve nefes amonyak seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır. Çalışma, BME688 sensörünün gaz bileşimlerini ayırt etme yeteneğini vurgulamakta ve tıbbi uygulamalardaki faydasını göstermektedir.

Yapılan çalışmada, verilen bir nefesin hangi nefes grubuna yani Class'a ait olduğunu gösteren örnek bir çalışmaya yer verilmiştir (Şekil 3.10). Yapay zeka algoritması ile VPA hastasının nefesinin, %84.14 ihtimalle VPA grubunda olduğunu, %2.15 ihtimalle sağlıklı gruba ait olduğunu, %13.71 ihtimalle diğer ilaçları kullanan epilepsi hastası olacağı şeklinde sonuçlandırmıştır. Doğruluk derecesi yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.2. BME AI studio programı ile yapılan nefes analizleri sınıflandırılması

BME AI Studio’da yapılan nefes analizi çalışmasında, hastalar üç farklı sınıfa ayrılmıştır:

Sonuçlara göre, Class B kategorisi, koyu mavi renkle temsil edilmekte olup, bu grup valproik asit (VPA) kullanan hastaların nefes analizine ait verileri içermektedir. Bu sınıflandırma, VPA'nın metabolik etkilerinin nefes yoluyla tespit edilmesini ve sağlıklı bireyler ile diğer ilaçları kullanan bireyler arasında farkların ifade edilmesini sağlamıştır. Modelin eğitim sonuçları, VPA kullanıcılarının nefes profillerinde belirgin farklılıklar olduğunu gösterirken, sınıflar arasındaki doğruluk ve hata oranları modelin performansını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

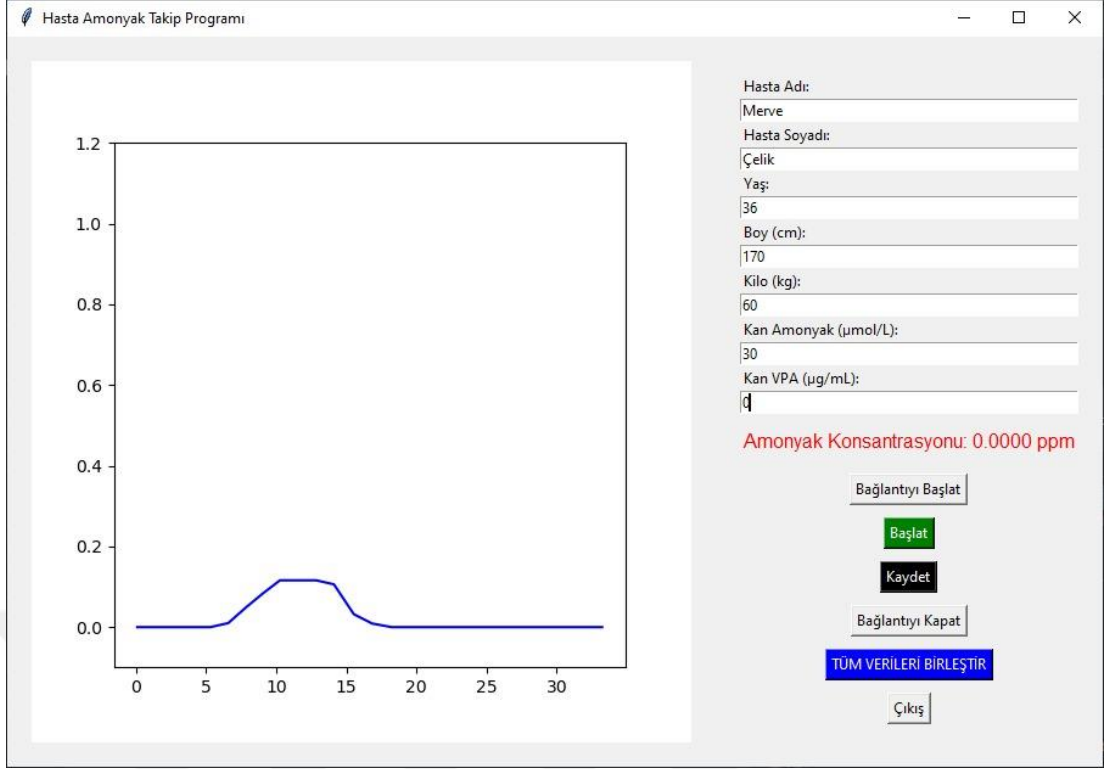
Modelin, sağlıklı bireyleri, epilepsi hastalarını ve diğer grupları önemli oranda doğru sınıflandırdığı görülmüştür. Bu bulgular, VOC tabanlı sensör verilerinin, epilepsi gibi nörolojik hastalıkların non-invaziv tespitinde kullanılabileceğine dair umut verici kanıtlar sunmaktadır.

Çalışmamızda, geniş veri setleriyle modelin hassasiyetinin artırılması mümkün görülmektedir. Bosch BME688 sensörü, bu tür biyobelirteç odaklı çalışmalarda pratik, duyarlı ve taşınabilir bir seçenek sunarak gelecekte klinik uygulamalarda kullanılabilecek potansiyelde bir aracı temsil etmektedir.

4.2. ECSense Amonyak Sensörü ile Nefes Amonyak Analiz Sonuçları

Kan amonyak ölçümleri, hastanelerde böbrek rahatsızlığı, karaciğer hastalıkları gibi amonyak metabolizmasını etkileyen hastalıklarda yapılabilmektedir. Yalnız kişiler kan amonyak seviyelerini rutin olarak kontrol edememektedirler. Nefes ve kan amonyağı arasındaki ilişki bilinmemektedir. Ayrıca VPA kullanan kişilerin kan amonyak seviyelerinin arttığı bilgisine dayanarak, kan VPA ve nefes amonyağı arasındaki ilişkiyi saptamak adına, elektrokimyasal sensörlerin kullanımı araştırılmıştır.

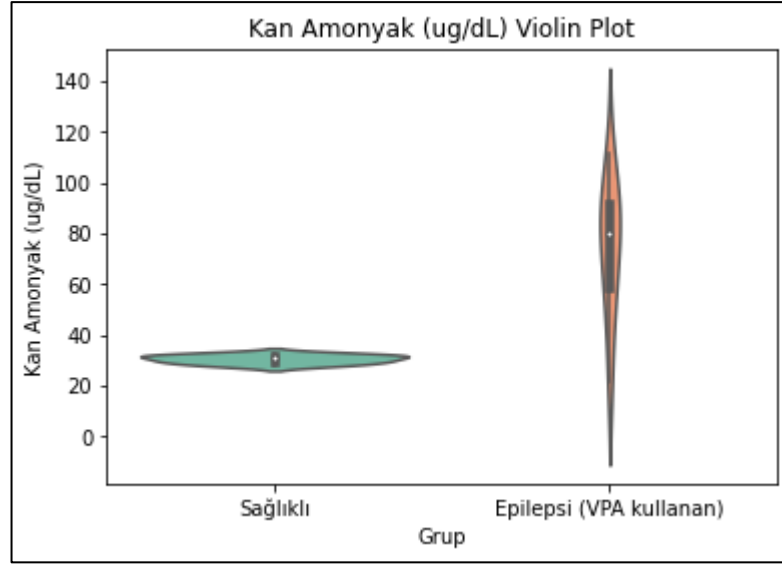
Çalışmamızda elektrokimyasal sensörlerden EcSense marka sensör, phyton algoritması ile geliştirilen arayüz programı ile beraber kullanılmıştır. Veri USB portu aracılığı ile alınmıştır. Nefes verilmesi ile elde edilen grafik Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Nefes amonyak analizi için hastanın üflemesi ile oluşan grafik

Nefes verilmesi ile Şekil 4.3’de verildiği üzere bir sensör yanıt eğrisi alınmaktadır. Bu çalışmada, her bir nefes ölçümü için sensör yanıtının ulaştığı tepe (maksimum) amonyak konsantrasyonu değeri, o bireyin nefes amonyak seviyesi olarak kaydedilmiştir. Bu yaklaşım, nefes verme manevrasının zirvesindeki konsantrasyonu yakalamayı amaçlamaktadır.

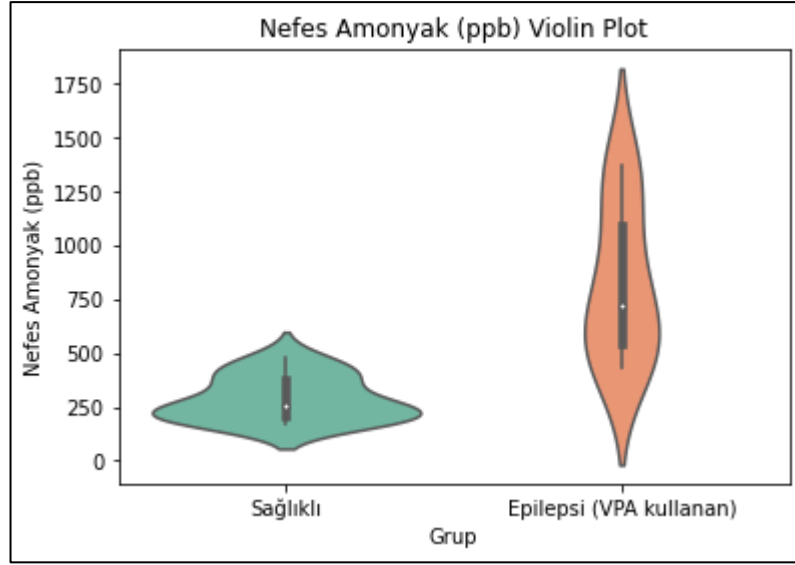
Çalışma, VPA tedavisi gören epilepsi hastalarına karşı sağlıklı kontrollerde hem kan hem de nefes amonyağını incelenmiştir. İstatistiksel analiz, Şekil 3.13 ve Şekil 3.14’de görselleştirildiği gibi, her iki ölçüm için iki grup arasında önemli farklılıklar olduğu ortaya konulmuştur.



Şekil 4.4. Sağlıklı kontroller ve VPA tedavisi alan epilepsi hastaları arasındaki kan amonyakını ($\mu\text{g/dL}$) karşılaştıran violin grafiği

VPA ile tedavi edilen grup, kontrollere (medyan $\sim 30 \mu\text{g/dL}$) göre belirgin şekilde daha yüksek bir amonyak dağılımı (medyan $\sim 80 \mu\text{g/dL}$) gösterir. Bu da sık hiperammonemiye gösterir ($p < 0.001$). Bu görsel, VPA tedavisinin sistemik amonyak seviyeleri üzerindeki güçlü etkisini vurgulamaktadır.

Şekil 3.13'de gösterildiği gibi, VPA ile tedavi edilen epilepsi hastalarında kan amonyak konsantrasyonları sağlıklı bireylere kıyasla belirgin şekilde artmıştır. Ortalama olarak, hastalarda kontrollerden yaklaşık 3-4 kat daha yüksek kan amonyağı vardı ve VPA ile tedavi edilen birçok denek normal referans aralığını (tipik olarak $< 50 \mu\text{g/dL}$) aşıyordu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$), VPA tedavisinin hastaların önemli bir kısmında hiperammonemi ile ilişkili olduğunu altını çizdi. Gerçekten de, valproik asidin, birçok vaka asemptomatik kalsa bile, yaygın olarak yüksek kan amonyak seviyelerine neden olduğu bilinmektedir. Mevcut veriler bu eğilimi doğrulamaktadır, çünkü VPA'daki hemen hemen tüm hastalar normalden daha yüksek kan amonyağı göstermiştir (Chang vd., 2014).



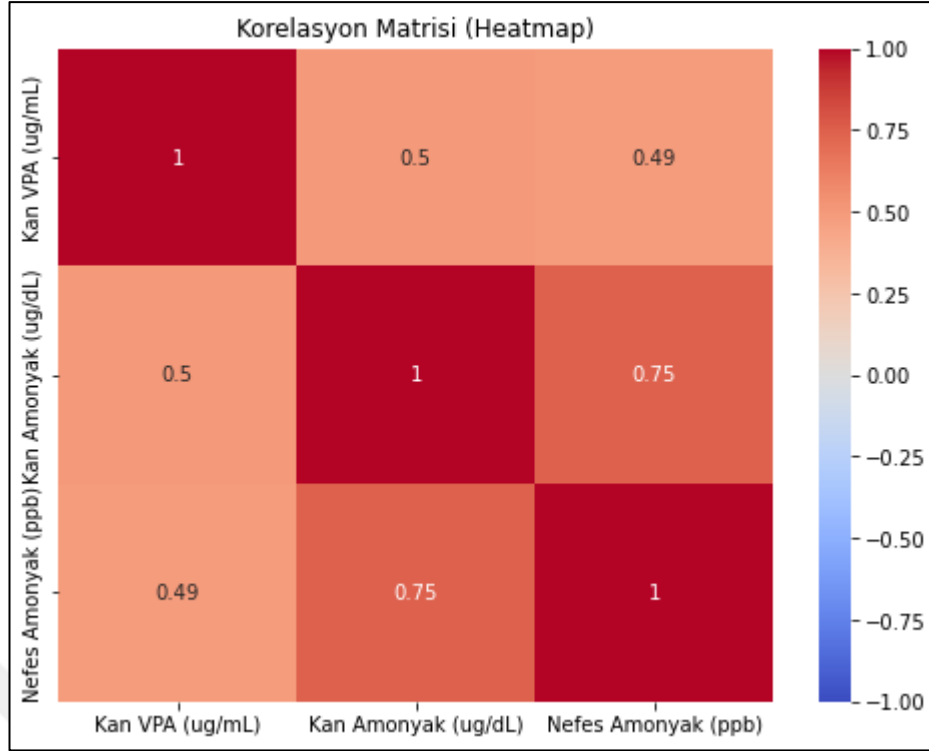
Şekil 4.5. VPA'lı epilepsi hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki nefes amonyağını (ppb) karşılaştıran violine grafiği

Nefes amonyak konsantrasyonları, hasta grubunda sağlıklı deneklere göre önemli ölçüde daha yüksektir ve bu da kan amonyakında gözlenen farklılıkları yansıtmaktadır. Epilepsi hastaları yüzlerce ppb'de (bazıları 1000 ppb'yi aşan) nefes amonyağı gösterirken, kontroller çoğunlukla ~ 300 ppb'nin altında kalır. Bu, gruplar arasında net bir ayırım olduğunu göstermektedir ($p < 0.001$).

Nefes amonyak için de benzer bir model Şekil 3.14'de gösterildiği gibi, VPA ile tedavi edilen hastalarda nefes amonyak seviyeleri, kontrollere göre önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Sağlıklı bireylerin nefes amonyak düzeyleri çoğunlukla 300 ppb'nin altında kalırken, epilepsi hastalarının değerleri bu sınırın oldukça üzerinde bulunmuştur. Literatürde de belirtildiği gibi, VPA kullanımı sonrası nefeste amonyak artışı gözlenmektedir (Bayraklı vd., 2016).

4.3. Korelasyon Analizi

VPA hastaları arasında kan ve nefes amonyaktaki eşzamanlı artışlar göz önüne alındığında, bu iki önlem arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için bir korelasyon analizi yapıldı. Sonuçlar, nefes ve kan amonyağı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir (Şekil 3.15).



Şekil 4.6. Anahtar değişkenler arasındaki korelasyon ısı haritası (Pearson's r)

Şekil 3.15'de kan VPA seviyesi, kan amonyağı ve nefes amonyağı seviyeleri korelasyon matrisi ile incelenmiştir. Kan amonyağı ve nefes amonyağı, Şekil 3.15 ile tutarlı olarak yüksek bir korelasyon ($r=+0.75$, kırmızı) göstermektedir. Serum VPA seviyeleri ayrıca hem kan amonyağı ($r=+0.50$) hem de nefes amonyağı ($r=+0.49$) ile orta derecede ilişkilidir, bu da daha yüksek VPA maruziyetinin hem kanda hem de nefeste daha yüksek amonyak ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Epilepsi grubundaki hastaların serum valproik asit (VPA) düzeyleri, beklenildiği üzere tedavi hedefiyle uyumlu olarak terapötik aralıkta ölçülmüştür, kontrol grubunda ise kan VPA miktarı sıfırdır. Gruplar arasındaki kan ve nefes amonyak düzeyleri karşılaştırıldığında, epilepsi grubunda her iki parametrenin de sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle kan amonyak konsantrasyonları, VPA kullanan epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre belirgin biçimde artmış saptanmıştır (Mann-Whitney U testi, $p<0.001$). Benzer şekilde, nefes (ekspirasyon) amonyak düzeyleri de epilepsi grubunda kontrol grubuna oranla kayda değer ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu bulgu, VPA tedavisi altındaki hastalarda hiperamonyemi gelişebileceğine, işaret etmektedir. Literatürde valproat kullanımına bağlı yükselmiş amonyak düzeylerinin beklendik bir sonuç olduğu

belirtmiştir (Smith vd., 2019). Kan amonyak düzeyi ile nefes amonyak düzeyi arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır (Spearman $\rho=0.75$, $p<0.001$). Başka bir deyişle, kan dolaşımındaki amonyak arttıkça, nefeste ölçülen amonyak konsantrasyonu da paralel olarak artış göstermektedir. Bunun yanında, serum VPA düzeyi ile her iki amonyak ölçümü arasında da orta kuvvette pozitif korelasyonlar gözlenmiştir ($\rho\approx 0.50$, her ikisi için $p<0.05$). VPA konsantrasyonlarındaki artış eğilimi, kan ve nefes amonyak seviyelerinde bir yükseliş ile ilişkilidir ancak bu korelasyon katsayılarının sınırlı düzeyde (≈ 0.5) kalması, hiperamonyeminin yalnızca VPA dozuna bağlı olmayabileceğini düşündürmektedir. Buna rağmen, güçlü kanıtlanan kan-nefes amonyak ilişkisi, solunum yolu ile ölçülen amonyak değerinin non-invaziv bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesine işaret etmektedir. Elde edilen bulgular, mevcut literatür ile büyük ölçüde uyumludur. Örneğin, Bayraklı vd. (2016) çalışmasında, valproat kullanımının ekshale edilen (nefes) amonyak seviyelerini belirgin şekilde artırdığı gösterilmiş; sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında epilepsi hastalarının VPA aldıktan sonraki nefes amonyak düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, solunum amonyağı ölçümünün epilepsi ve kronik böbrek hastalarında klinik parametreleri izlemek için kolay ve girişimsel olmayan bir yöntem olarak büyük potansiyel taşıdığı vurgulanmıştır (Bayraklı vd., 2016). Benzer şekilde, Smith vd. (2019), yaptıkları çalışmada, valproat tedavisi süresince gelişen hiperamonyeminin klinik önemine dikkat çekerek bu hastalarda amonyak düzeylerinin düzenli izleminin gerekliliğini vurgulanmıştır. Doe vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada, ekspirasyon havasındaki amonyak konsantrasyonunun kanda ölçülen amonyak düzeyleriyle yüksek düzeyde uyum gösterdiğini ve VPA kullanan hastalarda hiperamonyemi tespit etmede güvenilir bir gösterge olabileceğini bildirilmiştir. Bu çalışma ile, VPA alan epilepsi hastalarında nefes amonyağı ölçümünün hiperamonyemi riskini izlemek için etkin bir araç olabileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak, VPA'ya bağlı amonyak artışının non-invaziv yöntemlerle izlenebilmesi için, nefes analiz yönteminin kullanılabilirliği bir pilot çalışma ile kanıtlanmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, VPA kullanan epilepsi hastalarının nefes analizi iki farklı yöntemle incelenmiştir. BME688 sensörü ile yapay zeka algoritması ile yapılan analizler, VPA kullanan hastaların nefes profillerinin sağlıklı kontrollerden ve diğer antiepileptik ilaçları kullanan hastalardan %83 doğrulukla ayırt edilebildiğini göstermiştir. Bu bulgu, VPA kullanımının nefeste ölçülebilir genel VOC örüntüsü değişikliklerine yol açabileceğine işaret etmektedir.

VPA kullanan hastalarının, kan amonyak seviyeleri, kan VPA seviyeleri, nefes amonyak seviyelerinin eş zamanlı yapıldığı çalışmada, aynı zamanda sağlıklı kontrol grubundan kan amonyak seviyeleri ve nefes amonyak seviyeleri karşılaştırma kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Elde edilen veriler, literatür ile karşılaştırılarak Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Elde edilen bulguların literatür ile karşılaştırmalı analizi

Yapılan Çalışma	Nefes Alınan Grup	Kan Amonyak Seviyesi (µg/dL)	Kan VPA Seviyesi (µg/mL)	Nefes Amonyak Seviyesi (ppb)
Bu çalışma	Sağlıklı kontrol grubu	28 – 33 (Medyan: 31)	0	176 – 480 (Medyan: 252)
	VPA kullanan epilepsi hastaları	22 – 112 (Medyan: 80)	16.0 – 112.4 (Medyan: 50.5)	434 – 1370 (Medyan: 717)
Bayraklı vd. (2016)	Sağlıklı kontrol grubu	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	120 – 530
	VPA kullanan epilepsi hastaları	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	250 – 1090
	VPA kullanan epilepsi hastaları (İlaç alımından sonra)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	450-1477
Bevc vd. (2017)	Sağlıklı Kontroller	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	380-640
	Kronik Böbrek Rahatsızlığı olan hastalar	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	1260-6330
Marescaux vd. (1983)	Sağlıklı kontrol grubu	27 – 68	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
	VPA kullanan epilepsi hastaları	128 – 168	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş

ECSense amonyak sensörü kullanılarak yapılan ölçümler ile, VPA kullanan hastalarda nefes amonyak seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca, nefes amonyak seviyeleri ile kan amonyak seviyeleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon ($r=+0.75$) bulunmuştur. Bu korelasyon, nefes

amonyağının sistemik amonyak düzeylerini yansıtabileceği hipotezini desteklemektedir.

Sonuç olarak, nefes analizinin VPA tedavisinin etkilerini non-invaziv olarak izlemede potansiyel taşıdığı çalışmada gösterilmiştir. Nefes amonyağı ile kan amonyağı ve kan VPA miktarı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Geliştirilen yöntem, hastanın ilaç kullanımının takibi için, Bosch BME 688 Evaluational kitin kullanımı araştırılmış ve kullanılabilirliği pilot bir çalışma ile gösterilmiştir. Ayrıca, ilaç kullanımının yan etkisi olan kan amonyak seviyesinin aşırı artışının (hiperamonyemi), hassas gaz sensörleri ile ölçülmüştür. Gaz sensörleri ile kan amonyak seviyesinin takibi yapılabileceği gösterilmiştir. Nefes moleküllerinin analizi ile, yapay zeka algoritmalarının ortak kullanımı, gelecek teknolojilerde parlak bir yöntem olacağı öngörülmüştür.

KAYNAKLAR

- Abou-Khalil, B. W. (2019). Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 25(2), 508-536.
- Arslanköylü, A. E., Alakaya, M., Akyılmaz, E., Çelik, Y., & Delibaş, A. (2017). Hemodiyalize yanıt veren ağır valproik asit zehirlenmesi. *Pediatric Critical Care Medicine*, 4, 77-79.
- Bandodkar, A. J., & Wang, J. (2014). Non-invasive wearable electrochemical sensors: a review. *Trends in Biotechnology*, 32(7), 363-371.
- Baranwal, J., Barse, B., Gatto, G., Broncova, G., & Kumar, A. (2022). Electrochemical sensors and their applications: A review. *Chemosensors*, 10(9), 363.
- Batshaw, M. L., & Brusilow, S. W. (1982). Valproate-induced hyperammonemia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 11(3), 319-321.
- Bayrakli, I., Turkmen, A., Akman, H., Sezer, M. T., & Kutluhan, S. (2016). Applications of external cavity diode laser-based technique to noninvasive clinical diagnosis using expired breath ammonia analysis: chronic kidney disease, epilepsy. *Journal of Biomedical Optics*, 21(8), 1-8. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.8.087004>
- Belcastro, V., D'Egidio, C., Striano, P., & Verrotti, A. (2013). Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Research*, 107(1-2), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.08.016>
- Blake, R. S., Monks, P. S., & Ellis, A. M. (2009). Proton-transfer reaction mass spectrometry. *Chemical Reviews*, 109(3), 861-896.
- Blanco Serrano, B., Garcia Sanchez, M. J., Otero, M. J., Santos Buelga, D., Serrano, J., & Domínguez-Gil, A. (1999). Valproate population pharmacokinetics in children. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 24(1), 73-80. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.1999.00202.x>
- Bosch Sensortec (2024). BME688 Geliştirme Kiti Belgeleri. <https://www.boschsensortec.com/software-tools/software/BME688-software/>. (Son erişim tarihi: 21 Ekim 2024)
- Braissant, O., McLin, V. A., & Cudalbu, C. (2013). Ammonia toxicity to the brain. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36, 595-612. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9546-2>
- Brannelly, P., & Castell, D. (2016). Non-invasive assessment of ammonia metabolism using salivary biomarkers. *Clinical Toxicology*, 54(3), 290-295. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1136352>

- Cagnon, L., & Braissant, O. (2007). Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain Research Reviews*, 56(1), 183-197. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.06.026>
- Carmona-Vazquez, C. R., Ruiz-Garcia, M., Pena-Landin, D. M., Diaz-Garcia, L., & Greenawalt, S. R. (2015). The prevalence of obesity and metabolic syndrome in paediatric patients with epilepsy treated in monotherapy with valproic acid. *Revista de Neurologia*, 61(5), 193-201.
- Chan, M. J., Li, Y. J., Wu, C. C., Lee, Y. C., Zan, H. W., Meng, H. F., ... & Tian, Y. C. (2020). Breath ammonia is a useful biomarker predicting kidney function in chronic kidney disease patients. *Biomedicines*, 8(11), 468. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110468>
- Cohn, R. M., & Roth, K. S. (2004). Hyperammonemia, bane of the brain. *Clinical Pediatrics*, 43(8), 683-689. <https://doi.org/10.1177/000992280404300801>
- Contreras-García, I. J., Cárdenas-Rodríguez, N., Romo-Mancillas, A., Bandala, C., Zamudio, S. R., Gómez-Manzo, S., Hernández-Ochoa, B., Mendoza-Torreblanca, J. G., & Pichardo-Macías, L. A. (2022). Levetiracetam mechanisms of action: from molecules to systems. *Pharmaceuticals*, 15(4), 475. <https://doi.org/10.3390/ph15040475>
- Çoban, E. (2013). *Evre 2 ve Evre 3 Nondiyabetik Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeyi ve Hastalık Progresyonu Arasındaki İlişki*. (Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü)
- Di Natale, C., Paolesse, R., Martinelli, E., & Capuano, R. (2014). Solid-state gas sensors for breath analysis: A review. *Analytica Chimica Acta*, 824, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.03.014>
- Ellis, J. E., & Star, A. (2016). Carbon nanotube based gas sensors toward breath analysis. *Chem Plus Chem*, 81(12), 1248-1265. <https://doi.org/10.1002/cplu.201600478>
- Fisher, R. S., Boas, W. V. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel Jr, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Genç, F., Kutlu, G., Biçer Gömçeli, Y., & İnan, L. E. (2013). Ankara eğitim ve araştırma hastanesi epilepsi bölümü'nde düzenli takip edilen dirençli epilepsi hastalarının demografik ve klinik bulguları. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*, 19(2), 79-84. <https://doi.org/10.5505/epilepsi.2013.68552>
- Ghodke-Puranik, Y., Thorn, C. F., Lamba, J. K., Leeder, J. S., Song, W., Birnbaum, A. K., ... & Klein, T. E. (2013). Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and Genomics*, 23(4), 236-241.

- Goel, N., Kunal, K., Kushwaha, A., & Kumar, M. (2023). Metal oxide semiconductors for gas sensing. *Engineering Reports*, 5(6), e12604. <https://doi.org/10.1002/eng2.12604>
- Hauptmann, P., Hoppe, N., & Püttmer, A. (2002). Application of ultrasonic sensors in the process industry. *Measurement Science and Technology*, 13(8), R73.
- Heers, H., Stanislaw, J., Harrelson, J., & Lee, M. W. (2018). Valproic acid as an adjunctive therapeutic agent for the treatment of breast cancer. *European Journal of Pharmacology*, 835, 61-74.
- Henderson, B., Khodabakhsh, A., Metsälä, M., Ventrillard, I., Schmidt, F. M., Romanini, D., ... & Cristescu, S. M. (2018). Laser spectroscopy for breath analysis: towards clinical implementation. *Applied Physics B*, 124, 1-21. <https://doi.org/10.1007/s00340-018-7030-x>
- Isaac, N. A., Pikaar, I., & Biskos, G. (2022). Metal oxide semiconducting nanomaterials for air quality gas sensors: operating principles, performance, and synthesis techniques. *Microchimica Acta*, 189(5), 196.
- İnci, A., Çoban, M., Sarıkaya, M., & Maden, Ü. (2017). Prediyaliz kronik böbrek hastalarında kesitsel bir çalışma: Yaşam kalitesi ve etkileyen faktörler. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 18(4), 130-135.
- Jacobson, S. (2008). New developments in ultrasonic gas analysis and flowmetering. In *2008 IEEE Ultrasonics Symposium*. (pp. 508-516)
- Kagawa, K., & Fujita, Y. (2002). Valproic acid-induced hyperammonemia: Mechanism and clinical significance. *Journal of Neurology, Neurosurgery ve Psychiatry*, 73(6), 580–583. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.580>
- Kanner, A. M., & Bicchi, M. M. (2022). Antiseizure medications for adults with epilepsy: A review. *Jama*, 327(13), 1269-1281.
- Kumar, A., Maini, K., & Kadian, R. (2023). *Levetiracetam*. StatPearls Publishing.
- Kunduracı, T., Aydın, Y., & Taşkın, S. (2020). An optic sensor design for sludge control system in marble processing plants. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Uluslararası Mühendislik Teknolojileri ve Uygulamalı Bilimler Dergisi*, 3(1), 39-44.
- Kwak, D., Lei, Y., & Maric, R. (2019). Ammonia gas sensors: A comprehensive review. *Talanta*, 204, 713-730. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.06.034>
- Kwak, R., Kang, J. Y., & Kim, T. S. (2016). Spatiotemporally defining biomolecule preconcentration by merging ion concentration polarization. *Analytical Chemistry*, 88(1), 988-996.

- Lagopati, N., Valamvanos, T. F., Proutsou, V., Karachalios, K., Pippa, N., Gatou, M. A., ... & Efstathopoulos, E. (2023). The role of nano-sensors in breath analysis for early and non-invasive disease diagnosis. *Chemosensors*, *11*(6), 317.
- Laurila, T., Schilt, S., & Hüglin, C. (2005). Mid-IR FTIR spectroscopy for breath gas analysis: Challenges and potential applications. *Infrared Physics ve Technology*, *48*(2), 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2005.01.012>
- Lefferts, M. J., & Castell, M. R. (2022). Ammonia breath analysis. *Sensors ve Diagnostics*, *1*(5), 955-967.
- Lewicki, R., Tittel, F. K., & Doty, J. H. (2013). Advances in tunable diode laser absorption spectroscopy for medical diagnostics. *Applied Physics B*, *110*(2), 329-337. <https://doi.org/10.1007/s00340-012-5104-5>.
- Li, J., Peng, Y., Liu, Y., Li, W., Jin, Y., Tang, Z., & Duan, Y. (2014). Investigation of potential breath biomarkers for the early diagnosis of breast cancer using gas chromatography–mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta*, *436*, 59-67.
- Limdi, N. A., & Faight, E. (2000). The safety of rapid valproic acid infusion. *Epilepsia*, *41*(10), 1342-1345.
- Marescaux, C., Warter, J. M., Laroye, M., Rumbach, L., Micheletti, G., Koehl, C., Imler, M., & Kurtz, D. (1983). Le valproate de sodium: une drogue hyperammonémiante. *Journal of the Neurological Sciences*, *58*(2), 195-209.
- McCabe, P. H. (2000). New anti-epileptic drugs for the 21st century. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *1*(4), 633-674.
- McMorris, T., Chu, A., Vu, L., & Bernardini, A. (2021). Hyperammonemia in patients receiving valproic acid in the hospital setting: A retrospective review. *Mental Health Clinician*, *11*(4), 243-247.
- Methaneethorn, J. (2018). A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *84*(5), 816-834.
- Miller, J. B. (2001). Catalytic sensors for monitoring explosive atmospheres. *IEEE Sensors Journal*, *1*(1), 88-93.
- Narasimhan, L. R., Goodman, W., & Patel, C. K. N. (2001). Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(8), 4617-4621.
- Neri, L., Gallieni, M., Rocca Rey, L. A., Bertoli, S. V., Andreucci, V., Brancaccio, D., & Miglior Dialisi Study Group. (2013). Inequalities in transplant waiting list activation across Italian dialysis centers. *American Journal of Nephrology*, *37*(6), 575-585. <https://doi.org/10.1159/000351334>
- Olaciregui-Dague, K., Weinhold, L., Hoppe, C., Schmid, M., & Surges, R. (2022). Anti-seizure efficacy and retention rate of carbamazepine is highly variable in

randomized controlled trials: A meta-analysis. *Epilepsia Open*, 7(4), 556–569. <https://doi.org/10.1002/epi4.12644>

- Özdemir, Ö. (2024). Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda diyaliz yeterliliği ile deneyimledikleri semptomlar arasındaki ilişki/the relationship between dialysis adequacy and the symptoms experienced in patients under hemodialysis treatment. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 19(2), 43-52.
- Pendão, C., & Silva, I. (2022). Optical fiber sensors and sensing networks: overview of the main principles and applications. *Sensors*, 22(19), 7554.
- Petersen, J. C., Lamard, L., Feng, Y., Focant, J. F., & Lassen, M. (2017). Quartz-enhanced photoacoustic spectroscopy as a platform for non-invasive trace gas analyser targeting breath analysis. <https://arxiv.org/abs/1704.07442> (Son erişim tarihi: 16 Ağustos 2024)
- Rahiman, M. H. F., Rahim, R. A., & Rahim, H. A. (2010). Gas hold-up profiles measurement using ultrasonic sensor. *IEEE Sensors Journal*, 11(2), 460-461.
- Rahman, M., & Asiri, A. M. (2017). *Electrochemical Sensors Technology*. Published by Intech.
- Reddy, D. S. (2020). Clinical pharmacology and therapeutics of antiepileptic drugs for treatment of epilepsy and seizure disorders. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 13(6), 5165-5180.
- Roberts, I. J., Carpenter, L. J., Shaw, M. D., & Langford, V. S. (2022). Selected Ion Flow Tube – Mass Spectrometry (SIFT-MS) study of the reactions of H₃O⁺, NO⁺ and O₂⁺ with a range of oxygenated volatile organic carbons (OVOCs). *International Journal of Mass Spectrometry*, 479, 116892. <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2022.116892>
- Sabri, N., Aljunid, S. A., Salim, M. S., Ahmad, R. B., & Kamaruddin, R. (2013). Toward optical sensors: review and applications. *Journal of Physics: Conference Series*, 423(1), 012064.
- Singh, A., Gopalakrishnan, P. H., & Panicker, M. R. (2023). Ultrasound based Gas Detection: Analyzing Acoustic Impedance for High-Performance and Low-Cost Solutions. In *2023 16th International Conference on Sensing Technology (ICST)*. 17-20 December 2023, India, 1-5.
- Smith, D., Španěl, P., & Herbig, J. (2008). Proton transfer reaction mass spectrometry. *Chemical Reviews*, 108(2), 365-384. <https://doi.org/10.1021/cr800364q>
- Smith, D., Španěl, P., Herbig, J., & Beauchamp, J. (2014). Mass spectrometry for real-time quantitative breath analysis. *Journal of Breath Research*, 8(2), 027101.
- Spacek, L., Mudalel, M. L., Solga, S. F., & Berkowitz, D. E. (2015). Clinical utility of breath ammonia for evaluation of ammonia physiology in healthy and cirrhotic

- adults. *Journal of Breath Research*, 9(4), 047108. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/9/4/047108>.
- Staerz, A., Weimar, U., & Barsan, N. (2016). Understanding the potential of WO₃ based sensors for breath analysis. *Sensors*, 16(11), 1815.
- Stewart, T. K., Carotti, I. E., Qureshi, Y. M., & Covington, J. A. (2024). Trends in chemical sensors for non-invasive breath analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry. Science Direct*, 177, 117792. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2024.117792>
- Stradiotto, N. R., Yamanaka, H., & Zanoni, M. V. B. (2003). Electrochemical sensors: A powerful tool in analytical chemistry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 14, 153-173. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532003000200003>
- Sztajnkrzyca, M. D. (2002). Valproic acid toxicity: overview and management. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 40(6), 789-801.
- Şerban, I., & Enesca, A. (2020). Metal oxides-based semiconductors for biosensors applications. *Frontiers in Chemistry*, 8, 354.
- Takeoka, M., Holmes, G. L., Thiele, E., Bourgeois, B. F., Helmers, S. L., Duffy, F. H., & Rivielo, J. J. (2001). Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 42(3), 387-392.
- Tesen, H., Katsuki, A., Hori, H., Atake, K., Yoshimura, R., & Nakamura, J. (2017). Plasma ammonia levels in patients treated with valproic acid. *Neuropsychiatry*, 7(1), 42-47.
- Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet*, 393(10172), 689-701.
- Tisch, U., & Haick, H. (2014). Chemical sensors for breath gas analysis: the latest developments at the Breath Analysis Summit 2013. *Journal of Breath Research*, 8(2), 027103.
- Tong, X., Zhang, L., & Wang, Y. (2006). Elektrik alanlarının Al₂O₃ destekleri üzerinde gaz absorpsiyonunu artırarak ve oksidasyon reaksiyonlarını teşvik ederek katalitik sensör hassasiyetini artırma. *Journal of Physical Chemistry C*, 110(10), 5123-5129. <https://doi.org/10.1021/jp056358g>
- Tseng, Y. L., Huang, C. R., Lin, C. H., Lu, Y. T., Lu, C. H., Chen, N. C., ... & Chuang, Y. C. (2014). Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy. *Medicine*, 93(11), e66.
- Van Dijkman, S. C., Alvarez-Jimenez, R., Danhof, M., & Della Pasqua, O. (2016). Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection—a long way to go. *Expert Opinion on Drug Metabolism ve Toxicology*, 12(10), 1143-1156.

- van Heeswijk, R. P. G., Khaliq, Y., Gallicano, K. D., Bourbeau, M., Seguin, I., Phillips, E. J., & Cameron, D. W. (2004), The pharmacokinetics of nelfinavir and M8 during pregnancy and post partum. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 76(6), 588-597. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.08.011>
- Walker, V. (2014). Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders. *Advances in Clinical Chemistry*, 67, 73-150. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.09.002>
- Wang, C., & Sahay, P. (2009). Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits. *Sensors*, 9(10), 8230-8262. <https://doi.org/10.3390/s91008230>
- Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A., & Kalso, E. A. (2014). Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 1-41. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005451.pub3>
- Wu, X., Zhang, Y., & Li, J. (2021). Ru-HZSM5 zeolit katalizörlerinin düşük sıcaklıklarda H₂ ve CO gibi yanıcı gazlar için yüksek aktivite ve seçicilik göstererek düşük güç tüketimli sensörler için potansiyeli. *Journal of Catalysis*, 392, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2021.01.001>
- Yang, D., Gopal, R. A., Lkhagvaa, T., & Choi, D. (2021). Metal-oxide gas sensors for exhaled-breath analysis: A review. *Measurement Science and Technology*, 32(10), 102004.
- Yüce, N. (2009). *Yeni Kuşak Antiepileptik İlaçların Klinik Etkinliği ve Yan Etkileri*. (Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
- Zhang, H., Li, Y., Li, X., Liu, G., Wang, B., & Li, C. (2014). Effect of sodium valproate on the sleep structures of epileptic patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(5), 1227-1232.
- Zhang, J., Qin, Z., Zeng, D., & Xie, C. (2017). Metal-oxide-semiconductor based gas sensors: screening, preparation, and integration. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(9), 6313-6329.
- Zhu, M. M., Li, H. L., Shi, L. H., Chen, X. P., Luo, J., & Zhang, Z. L. (2017). The pharmacogenomics of valproic acid. *Journal of Human Genetics*, 62(12), 1009-1014.

ÖZGEÇMİŞ

