

T.C.
ISPARTA UYGULAMALI BİLİMLER ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BIYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI NEFES ANALİZ
SİSTEMİ

Celal ÖZKAL

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Hatice AKMAN

ISPARTA-2023



© 2023 [Celal ÖZKAL]

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, tezimle 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.

05/05/2023

Celal ÖZKAL

.....

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	11
3. MATERYAL VE YÖNTEM	19
3.1. Sistem Geliştirme	19
3.1.1. Elektronik tasarım	20
3.1.2. Mekanik tasarım.....	21
3.1.3. Yazılım.....	22
3.1.3.1. Rastgele Orman Algoritması.....	22
3.1.3.1.1. Karar ağaçları	23
3.1.4. Hastalardan nefes alma ve nefes analizlerinin yorumlanması	25
3.1.5. Nefes analiz sistemi	27
4. BULGULAR	30
4.1. Bireylerin Vki ve Yaş Ortalamaları	30
4.2. Nefes Moleküllerinin Analizi.....	31
4.2.1. İstatistiksel analiz	32
4.2.2. Rastgele orman algoritması ile tahmin.....	40
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI NEFES ANALİZ SİSTEMİ

Celal ÖZKAL

Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hatice AKMAN

Nefes analizi girişimsel olmadığı için risk içermeyen, tekrar tekrar numune alınabilen, profesyonel sağlık çalışanına ihtiyaç duyulmayan diğer teşhis yöntemlerine göre üstünlükleri olan bir metottur.

Çalışmamızda ppb mertebelerinde ölçüm yapabilen hassas gaz sensörleri kullanılmış ve nefes molekülleri analiz cihazı geliştirilmiştir. Solunum sistemi rahatsızlığı olup sigara kullanmayan 20 bireyden; pnömoni teşhisli 13, akciğer kanseri teşhisli 3 ve KOAH teşhisli 4 bireyin nefesleri analiz edilmiştir. COVID-19 hastası 5, sigara kullanan sağlıklı 6, sigara içmeyen sağlıklı 7 bireyden alınan nefesler analiz edilmiştir. Aseton (C_3H_6O), Amonyak (NH_3), Karbon Monoksit (CO), Nitrik Oksit (NO), Etilen (C_2H_4), Hidrojen Sülfür (H_2S), Azot Dioksit (NO_2), Karbon Disülfür (CS_2), Formaldehit (CH_2O), Hidrojen (H_2) olmak üzere 10 molekül, hasta ve sağlıklı bireylerde incelenmiştir. Sonuçlar Origin-Two sample t-test ile ve ‘Rastgele Orman Algoritması’ kullanılarak analiz edilmiştir.

Çalışma sonucunda solunum sistemi rahatsızlığı olan kişilere göre, NO_2 molekülü ($p=0.0227$), H_2S molekülü ($p=0.03449$) ve SO_2 molekülü ($p=0.00261$) anlamlı derecede farklı çıkmıştır. Pnömoni rahatsızlığı olan kişilere göre, NO_2 molekülü ($p=0.02337$), H_2S molekülü ($p=0.02175$) ve SO_2 molekülü ($p=0.0056$) anlamlı derecede farklı çıkmıştır. Sağlıklı kişilere göre COVID-19 olan kişilerde, NH_3 molekülü ($p=0.00308$), NO_2 molekülü ($p=0.00049$), NO molekülü ($p=0.00792$) ve H_2S molekülü ($p=0.0128$) olarak anlamlı derecede farklı çıkmıştır. Sigara içen sağlıklı gönüllülere göre sigara kullanmayan sağlıklı gönüllülerin verileri incelendiğinde çok sayıda molekül anlamlı sonuç vermiştir. Bunlar, CH_2O molekülü ($p=0.00008$), CO molekülü ($p=0.00005$), C_2H_4 ($p=0.0025$), SO_2 molekülü ($p=0.02$), C_3H_6O molekülü ($p=0.02$) ve H_2 molekülü ($p=0.03$) dır. Ayrıca elde edilen veriler kullanılarak Rastgele Orman Algoritması ile başarılı tahmin sonuçları elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nefes analizi, Pnömoni, Akcğer Kanseri, Sigara kullanımı, COVID-19.

2023, 61 sayfa

ABSTRACT

Master's Thesis

RESPIRATORY SYSTEM DISEASES BREATH ANALYSIS SYSTEM

Celal ÖZKAL

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

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Hatice AKMAN

Since breath analysis is not invasive, it is a risk-free method that can be sampled repeatedly and has advantages over other diagnostic methods that do not require a professional healthcare worker.

In our study, a breath analyzer was developed by using sensors measuring ppb level. Out of 20 non-smoker respiratory patients; The breaths of 13 individuals diagnosed with pneumonia, 3 individuals diagnosed with lung cancer and 4 individuals diagnosed with COPD were analyzed. The breaths of 5 patients with COVID-19, 6 healthy smokers and 7 healthy non-smokers were analyzed. Acetone (C_3H_6O), Ammonia (NH_3), Carbon Monoxide (CO), Nitric Oxide (NO), Ethylene (C_2H_4), Hydrogen Sulfide (H_2S), Nitrogen Dioxide (NO_2), Carbon Disulfide (CS_2), Formaldehyde (CH_2O), Ten molecules, including hydrogen (H_2), were examined. The results were analyzed with the Origin-Two sample t-test and using the 'Random Forest Algorithm'.

As a result of the study, NO_2 molecule ($p=0.0227$), H_2S molecule ($p=0.03449$) and SO_2 molecule ($p=0.00261$) were significantly different from those with respiratory disease. The NO_2 molecule ($p=0.02337$), H_2S molecule ($p=0.02175$) and SO_2 molecule ($p=0.0056$) were significantly different from those with pneumonia. NH_3 molecule ($p=0.00308$), NO_2 molecule ($p=0.00049$), NO molecule ($p=0.00792$) and H_2S molecule ($p=0.0128$) were significantly different in people with COVID-19 compared to healthy people. When the data of smokers and non-smokers were examined, many molecules were found to be significant. These; CH_2O ($p=0.00008$), CO ($p=0.00005$), C_2H_4 ($p=0.0025$), SO_2 ($p=0.02$), C_3H_6O ($p=0.02$) and H_2 molecule ($p=0.03$). Our data has been successfully estimated by Random Forest Algorithm.

Key Words: Breath analysis, Pneumonia, Lung Cancer, Smoking, COVID-19

2023, 61 pages

TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde desteğini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice AKMAN'a, teşekkürlerimi sunarım.

2021-YLD1-0131 No`lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde 121E364 numaralı proje ile maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

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

Celal ÖZKAL
ISPARTA, 2023

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1. a) Nefes analiz sisteminin dış görünüm b) sensör yerleşim yerleri görülen iç katman c) Kart yerleşim yerleri görülen iç katman	21
Şekil 3.2. Soğurma hücresi havasının boşaltılması.....	21
Şekil 3.3. 3D print baskı.....	22
Şekil 3.4. Rastgele orman algoritması sınıflama.....	25
Şekil 3.5. Nefes toplama torbası (a) Analiz edilen havanın toplandığı kısım, (b) Atık torbası (ölü boşluk).....	26
Şekil 3.6. a) Tek kullanımlık polietilen nefes torbası için vana 3D tasarımı, b) 3D vana çıkışı c) nefes torbası üzerinde vana kullanımı.	27
Şekil 3.7. Nefes analiz teşhis sistemi	28
Şekil 3.8. Nefes analiz sistemi soğurma hücresi	28
Şekil 3.9. Nefes analiz sistemi sensör departmanı	28
Şekil 3.10. Nefes analiz sistemi sensör alt kısım	29
Şekil 3.11. Nefes analiz sistemi sensör kartları, sbc, güç kaynakları.....	29
Şekil 3.12. Ses bilgilendirme kartı	29
Şekil 4.1. Çalışmamızda nefes ve ortam havasında bulunan ‘amonyak, nitrik oksit, ethene (etilen), hidrojen sülfür, nitrojen dioksit, karbondisülfid, formaldehit’ miktarları	31
Şekil 4.2. Şekil 4.1 ile eş zamanlı olarak incelenen ortam ve sağlıklı kişiden alınan nefes ‘aseton, hidrojen (moleküler), karbonmonoksit’ miktarları	31
Şekil 4.3. Hastaların nefes vermesi ile sonuçların anlık olarak görülebilmesi	32
Şekil 4.4. a) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes formaldehit miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.83239) b) solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes karbon monoksit miktarları p değeri = 0.91326 (Veriler arasında solunum hastası etkin fark oluşmamıştır)	33
Şekil 4.5. a) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes amonyak miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.26229) b) solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes nitrojen dioksit miktarları p değeri= 0.0227 (Amonyak miktarları arasında solunum hastası etkin fark oluşmamıştır, nitrojen dioksit miktarları arasında solunum hastası etkin fark oluşmuştur).	33
Şekil 4.6. a) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes etilen miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.53667) b) solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes nitrik oksit miktarları p değeri= 0.68839 (Veriler arasında solunum hastası etkin fark oluşmamıştır)	34
Şekil 4.7. a) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen sülfür miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.03449) b) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes kükürt dioksit miktarları p değeri=0.00261 (Veriler arasında solunum hastası etkin fark oluşmuştur)	34
Şekil 4.8. a) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes aseton miktarları (Two sample t-test p değeri=0.49573) b) solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen miktarları p değeri=0.85681 (Veriler arasında solunum hastası etkin fark oluşmamıştır)	34
Şekil 4.9. a) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes formaldehit miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.56549) b) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes karbon monoksit miktarları p= değeri 0.81087 (Veriler arasında pnömoni etkin fark oluşmamıştır.).....	35

Şekil 4.10. a) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes amonyak miktarları (Two sample t-test p değeri=0.19643) b) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes nitrojen dioksit miktarları p= 0.02337 (Amonyak miktarları arasında pnömoni etkin fark oluşmamıştır. Nitrojen dioksit miktarları arasında pnömoni etkin fark oluşmuştur)	35
Şekil 4.11. a) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes etilen miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.29109) b) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes nitrojen dioksit miktarları p= 0.90578 (Veriler arasında pnömoni etkin fark oluşmamıştır.)	35
Şekil 4.12. a) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen sülfür miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.02175) b) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes kükürt dioksit miktarları p= 0.0056 (Veriler arasında pnömoni etkin fark oluşmuştur).....	36
Şekil 4.13. a) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes aseton miktarları (Two sample t-test p değeri = 0.40683) b) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen miktarları p = 0.40923 (Veriler arasında pnömoni etkin fark oluşmamıştır)	36
Şekil 4.14. a) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes formaldehit miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.09631) b) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes karbonmonoksit miktarları p değeri= 0.91366 (Veriler arasında COVID-19 etkin fark oluşmamıştır).	36
Şekil 4.15. a) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes amonyak miktarları (Two sample t-test p değeri=0.00308) b) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes nitrojen dioksit miktarları p değeri= 4,92507E-4 (Veriler arasında COVID-19 etkin fark oluşmuştur)	37
Şekil 4.16. a) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes etilen miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.40473) b) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes nitrik oksit miktarları p değeri= 0.00792. (Etilen miktarları arasında COVID-19 etkin fark oluşmamıştır, nitrik oksit miktarları arasında COVID-19 etkin fark oluşmuştur)	37
Şekil 4.17. a) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen sülfür miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.01289) b) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes kükürt dioksit miktarları p değeri= 0.993. (Hidrojen sülfür miktarları arasında COVID-19 etkin fark oluşmuştur, kükürt dioksit miktarları arasında COVID-19 etkin fark oluşmamıştır).....	37
Şekil 4.18. a) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes aseton miktarları (Two sample t-test p değeri=0.35232) b) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen miktarları p değeri= 0.12619. (Veriler arasında COVID-19 etkin fark oluşmamıştır.)	38
Şekil 4.19. a) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes formaldehit miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.0000867) b) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes karbon monoksit miktarları p= 0.0000549 (Veriler arasında sigara kullanımı etkin fark oluşmuştur).....	38
Şekil 4.20. a) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes amonyak miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.86418) b) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes nitrojen dioksit miktarları p= 0.07885 (Veriler arasında pnömoni etkin fark oluşmamıştır)	39
Şekil 4.21. a) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes etilen miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.00252) b) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes nitrojen dioksit miktarları p= 0.97758 (Etilen miktarları arasında	

sigara kullanımı etkin fark oluşmuştur, Nitrik oksit miktarları arasında sigara kullanımı etkin fark oluşmamıştır)	39
Şekil 4.22. a) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen sülfür miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.82815) b) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes kükürt dioksit miktarları p= 0.02062 (Hidrojen sülfür miktarları arasında sigara kullanımı etkin fark oluşmamıştır, kükürt dioksit miktarları arasında sigara kullanımı etkin fark oluşmuştur)	39
Şekil 4.23. a) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes aseton miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.02034) b) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen miktarları p = 0.03068 (Veriler arasında sigara kullanan etkin fark oluşmuştur)	40
Şekil 4.24. Rastgele orman algoritması ile solunum sistemi rahatsızlığı tahmini ..	42
Şekil 4.25. Rastgele orman algoritması ile solunum verilerinin girilmesi ve solunum hastalığının olup olmadığının sonuçlarının tahmin edilmesi.	43
Şekil 4.26. Rastgele orman algoritması ile pnömoni verilerinin girilmesi ve pnömoni hastalığının olup olmadığının sonuçlarının tahmin edilmesi	44
Şekil 4.27. Rastgele orman algoritması ile COVID-19 verilerinin girilmesi ve COVID-19 hastalığının olup olmadığının sonuçlarının tahmin edilmesi	45
Şekil 4.28. Rastgele orman algoritması ile COVID-19 verilerinin girilmesi ve COVID-19 hastalığının olup olmadığının sonuçlarının tahmin edilmesi	46
Şekil 4.29. Rastgele orman algoritması ile sigara verilerinin günde kaç sigara içildiğine dair verilen girilmesi ile nefes verilerine bakarak günde kaç sigara içildiğinin tahmin edilmesi	47
Şekil 4.30. Rastgele orman algoritmasına verilerin girilmesi ile günlük sigara kullanımının tahmin edilmesi ve eğitim ve test doğruluğu	48

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Kullanılan sensör molekülleri ile ilgili yapılmış çalışmalar	15
Çizelge 2.2. İncelenen moleküllerin nefes ve ortam havalarında bulunma miktarları	16
Çizelge 3.1. Sseed Odyssey özellikleri	20
Çizelge 4.1. Solunum hastalıkları yaş ve vki ortalamaları	30
Çizelge 4.2. Pnömoni hastaları yaş ve vki ortalamaları	30
Çizelge 4.3. COVID-19 hastaları yaş ve vki ortalamaları	30
Çizelge 4.4. Sigara kullanan kişilerin yaş ve vki ortalamaları	30
Çizelge 4.5. Sigara kullanmayan sağlıklı kişiler yaş ve vki ortalamaları	30



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BMI	Vücut kütle endeksi
BUN	Kan üre nitrojeni
C ₂ H ₄	Nitrik oksit
C ₃ H ₆ O	Aseton
CART	Sınıflandırma ve regresyon ağacı
CO	Karbon monoksit
COVID-19	Coronavirus disease of 2019
CH ₂ O	Formaldehit
CS ₂	Karbon disülfür
DVR	Destek vektör regresyonu
ENK	Ekshale nefes kondensatı
GAA	Gradyan artırma algoritması
GC-IMS	Gaz kromatografisi – iyon hareketliliği spektrometresi
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
GCxGC-TOFMS	İki boyutlu bir gaz kromatografisi kütle spektrometresi
H ₂	Hidrojen
H ₂ S	Hidrojen sülfür
HCoV-229E	Human coronavirus-229E
HCoV-HKU1	Human coronavirus HKU1
HCoV-NL63	Human coronavirus NL63
HCoV-OC4	Human coronavirus OC4
MERS-CoV	Middle east respiratory syndrome coronavirus
NH ₃	Amonyak
NH ₄	Amonyum
NO	Nitrik oksit
NO ₂	Azot dioksit
PCB	Baskılı devre kartı
PCR	Polymerase chain reaction
ROA	Rastgele orman algoritması
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

1. GİRİŞ

Nefes analizi yöntemi, hastalığın teşhisinde ve hasta sağlık durumunun izlenmesinde gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Nefes analizi tekniğinde, numune alırken profesyonel bir yardıma ihtiyaç yoktur, invazif olmayan bir metottur, istenildiği kadar tekrar edilebilir ve sistem geliştirildikten sonra analiz masrafı yok denecek kadar azdır. Tekrar tekrar numune alım imkânı sağlar. Kişisel tanı cihazı olarak kullanılabilir. Dolayısı ile yöntem hasta kişilerin saptanmasında daha kolay bir çözüm sağlayabilir ve hasta kişilerin toplumdan izole edilmesi sağlanarak virüs yayılımı önemli derecede azaltılabilir (Akman vd. 2018).

Hastalıklar ile beraber nefeste moleküller değişkenlik göstermektedir. Nefes analizi çalışmalarında hastalıklarda açığa çıkan nefes molekülü farklılıkları araştırılmalı ve hastalıklar özelinde nefes analizi standartları oluşturulmalıdır. Kan analizi gibi bilinen yöntemlerde bu standartlar geliştirilmiş olmasına karşın nefes moleküllerinin ölçümü nispeten yeni bir yöntem olmasından dolayı standartlar henüz oluşturulmamıştır. Nefes analizi yöntemi birçok avantaja sahip olmasına rağmen, kullanımıyla ilgili bazı zorluklar da bulunmaktadır. Bu yüzden, nefes analizi henüz hastanelerde rutin bir yöntem olarak yaygın şekilde uygulanmamaktadır. Bu durumun sebepleri ve araştırılması gereken birçok konu mevcuttur. Bu konular şunlardır;

1. Nefesteki biyolojik emarelerin hastalıklarla olan ilişkilerinin daha derinlemesine anlaşılabilmesi,
2. Nefes moleküllerinin fizyolojik fonksiyonları ve kaynaklarının belirsizliği,
3. Nefes analizi için örnekleme sürecinin (nefes gazının toplanması, analizi ve arka plan düzeltilmesi) kabul edilebilir bir normalleştirme ve standartlaştırma eksikliği

şeklinde sıralanmaktadır. Bu dezavantajlar çok sayıda örnek alınarak, ve bu örnekler üzerinde çalışma yapılarak ortadan kaldırılabilir. Her hastalık için çok sayıda nefes numunesi alınmalı ve sağlıklı bireylerin nefesleri ile karşılaştırılarak incelenmelidir. Bugüne kadar elde edilen verilere dayanarak, bazı hastalıkların teşhisini kolaylaştıracak nitelikte, nefesten alınan molekül miktarlarına bakılabilir. Örneğin, kandaki üre miktarının yükselmesine sebep olan hastalıklarda, nefeste amonyak molekülünün fazla çıkması beklenmektedir.

Nefes analiz yöntemlerinin her birinin avantaj ve dezavantajları vardır. Nefes analizi yöntemi çalışmaların türlerine göre seçilebilir. Örneğin ön çalışma için, analitik cihazlar uygundur. Çünkü nefeste bulunan çok sayıda molekülü alınan bir numune ile tek bir analiz yaparak saptayabilir. Yalnız bu yöntem, masraflı, taşınamaz ve profesyonel kişilere gerek duyulması sebebi ile yaygın bir şekilde kullanılamaz.

Nefes analizi aşağıda verilen durumlar için kullanılabilir;

Hastalık Tanısı: Nefeste bulunan VOC'ler hastalıklarda değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, akciğer kanseri, şeker hastalığı gibi hastalıkların varlığında veya şiddetinde VOC'lerde değişiklikler meydana gelebilir. Nefes moleküllerinin analizi ile hastalıklar teşhis edilebilmektedir.

Hastalık İzleme ve Tedavi Yanıtı: Nefes analizi, solunum yolu hastalıklarının izlenmesinde ve tedavinin nasıl geçtiği hakkında bilgi vermektedir. Tedaviye yanıtı takip etmek için VOC'lerin düzeyleri izlenerek hastalığın seyri değerlendirilebilmektedir. Bu işlem invazif bir şekilde hastanın takibine imkan vermektedir.

Erken Teşhis: VOC'lerin belirli hastalıklarla ilişkili olması, erken teşhis için potansiyel bir araç olabilecek niteliktedir. VOC'lerin değişen düzeyleri, hastalığın erken dönemlerinde saptanmasını sağlayacak şekildedir.

Sağlık Durumu Değerlendirmesi: VOC'lerin analizi, genel sağlık durumunu değerlendirilmek için kullanılabilir. Sağlıklı bireylerde, metabolik aktivite, beslenme ve çevresel faktörler nefes moleküllerinin değişmesine neden olabilir.

Nefes analiziyle non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak, nefes analizi alanında teknikler farklıdır ve tüm nefes alım durumlarında aynı standartlarda nefes toplanmalı ve analiz edilmelidir. Bu alanda standardizasyon gerekmektedir. Veri sayısının artırılması bu alanda çok fazla bilgi sağlayacaktır ve teşhis alanında kullanılabilirliği artıracaktır.

Pnömoni akciğerde bulunan hava keselerinin iltihaplı bir sıvı ile dolması şeklinde tanımlanmaktadır. Zatüre olarakda halk arasında bilinen bir hastalıktır. Virüsler, bakteriler ve nadiren mantarlar bu hastalığa sebep olmaktadır. Pnömoni, 0-4 yaş arasındaki çocuklarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Her yaşta görülebilmesine rağmen, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklar ve 65 yaşın üzerindeki kişilerde büyük bir tehlike oluşturur. Kalp hastalığı veya önceki tarama hastalığı olan çocuklarda ve erken doğumlarda daha sık görülmektedir.

Pnömoni semptomları aşağıda belirtildiği gibidir.

- Öksürük
- Nefes darlığı veya solunum zorluğu
- Göğüs ağrısı veya rahatsızlık
- Titreme, terleme ve ateş
- Bulantı veya kusma (özellikle çocuklarda)
- Baş ağrısı
- Yorgunluk veya halsizlik

Pnömoniyeye sebep olan yaygın nedenler arasında Streptococcus pneumoniae bakterisi (pnömokok) ve Influenza A veya B virüsü bulunmaktadır. Bununla birlikte, pnömoni birçok farklı etken ile tetiklenebilmektedir. Pnömoni için risk faktörleri arasında yaşlılık, bağışıklık sistemi zayıflığı, kronik solunum problemleri, sigara içmek ve sağlık durumu zayıf olan kişiler yer almaktadır.

Pnömoni tanısı, semptomların ve fiziksel muayenenin yanı sıra göğüs röntgeni, kan testleri veya balgam kültürü gibi ek testler ile yapılmaktadır. Tedavi, genel olarak antibiyotikler, antiviral ilaçlar veya destekleyici tedaviler ile yapılmaktadır. İyileşme süreci bireyden bireye farklılık göstermektedir. Son yıllarda nefes analizi, pnömoni teşhisinde önemli bir rol oynayabilecek hızlı ve non-invaziv bir yöntem olarak ilgi çekmektedir.

Nefes analizi ile pnömoni teşhisi için, hastaların solunum yolu enfeksiyonlarına özgü belirli bileşiklerin veya biyomarkerlerin saptanmasına odaklanmaktadır. Bu biyomarkerler, enfeksiyonun cinsine ve önemine bağlı olarak değişmektedir. Genel

olarak iltihaplanma, oksidatif stres veya metabolik değişimlerle bağdaştırılan bileşikleri kapsamaktadır.

Akciğer kanseri, akciğerlerde anormal ve kontrolsüz bir şekilde kötü huylu hücrelerin büyümesiyle karakterize edilen bir kanser türüdür. Akciğer kanseri, günümüz dünyasında en çok görülen bir kanser türü olup halen önemini korumaktadır. Yapılan araştırmalara göre genel olarak sigara kullanımı bu kanser türü için en büyük etkidir. Fakat sigara içmeyen insanlarda da görülmektedir.

Akciğer kanseri, genel olarak ilk başta fazla bir belirti göstermediği için ilerleyen dönemlerde ortaya çıkan semptomlarla anlaşılabilmektedir. Bunun için erken teşhis veya insanların belirli aralıklarla sağlık kontrolü yaptırmaları önemlidir. Akciğir kanserindeki başlıca semptomlar şunlardır:

- Sürekli öksürük veya öksürüğün artması,
- Göğüste beliren ağrılar,
- Seste kısıklığın oluşması,
- Solunumda nefes alma güçlüğü ve nefes darlığı,
- Sıkça akciğer enfeksiyonları oluşumu,
- Yorgunluk hissi ve halsizlik durumu,
- Tükrük veya balgamda kan görülmesi,
- İştahta azalma ve vücutta kilo kaybının olması.

Bugünün teknolojisinde akciğer kanserinin teşhisi için değişik yöntemler kullanılabilmektedir. Bunlardan bazıları şunlardır:

- Görüntüleme: Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), röntgen gibi testlerle akciğerlerin yeterince detaylı görüntüleri alınabilmektedir. Bu testler, tümörün varlığını ve yayılmasını teşhis etmeye yardımcı olmaktadır.
- Biyopsi: Kanser olmasından şüphe duyulan bir tümör içinden iğne biyopsisi, mediastinoskopi, bronkoskopi gibi biyopsi yöntemleriyle alınan doku örneğinin incelenmesiyle kanser olup olmadığı saptanır.

- Kan testleri: Tümör oluşan bölgelerden kana geçen bazı anormal unsurların belirlenmesi kan testleri yoluyla yapılabilir. Bu kan testleri ile kansere ait bazı belirgin özellikler tespit edilir.

Akciğer kanseri teşhisinde, nefeste bulunan VOC'lar önemli bir belirteç olabilmektedir. Bunun için nefes analizi ile VOC durumu kontrolü ve tespiti yapılmaktadır. Kanser hücrelerinin metabolik faaliyetler sonucu oluşturduğu VOC'ların (uçucu organik bileşikler) miktarı ancak nefes analizi ile tespit edilebilen basit bir yöntemdir. Akciğer kanseri teşhisinin nefes analizi yoluyla teşhisinin bazı avantajları aşağıdaki gibidir:

- Non-invaziv (yani ilaçsız ve iğnesiz) bir yöntem olduğu için hastaların istediği güvenli ve konforlu bir analiz yöntemidir.
- Bu analiz türündü hızlı sonuçlar alınabilmektedir. Bu da erken teşhis ve tedavi süreci için bir zaman kazancı olmaktadır ve tedaviyi hızlandırabilir niteliktedir.
- Nefes analizi, tekrar tekrar hastaya uygulanabilen bir yöntem olduğu için hastaların tedaviye verdiği olumlu tepkinin izlenmesinde kullanılabilmektedir.

2019 yılında ilk defa Çin'in Wuhan kentinde görülen korona virüsü, tüm dünyaya yayılarak pandemi olarak milyonlarca kişinin ölümüne sebep olmuştur. Koronavirüsler, yüzeyinde elektron mikroskobu altında taç benzeri bir görünüm veren sivri uçlu çıkıntılara sahip, çapları 60 nm ile 140 nm arasında değişen zarflı RNA virüsleridir (Singhal 2020a). Virüsün taçlı görünümünden dolayı bu virüs, Latince'de taç anlamına gelen korona kelimesi ile adlandırılmıştır. (Zhu vd., 2020; Singhal, 2020). Korona virüs ailesinden farklı virüslerinin ilk görülme yılları 1960 lara dayanmaktadır. Günümüzde insanda enfeksiyon oluşturan yedi koronavirüs çeşidi bilinmektedir. HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC4, HCoV-HKU1, MERS-CoV ve SARS-CoV'dan sonra insanları enfekte edebilen yedinci koronavirüs olan SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu hastalık, koronavirüs hastalığı (Corona Virus Disease, COVID-19) olarak tanımlanmıştır. Günümüzde pandemi haline gelmiş milyonlarca kişinin ölümü ile sonuçlanmıştır (Liu, D. X. 2021).

SARS-CoV-2 virüsü tüm dünyaya yayılarak global bir pandemi oluşturmuş, Ocak 2022 itibarıyla 290 milyonu aşkın vaka 5.4 milyonun üstünde ölüm rapor edilmiştir

(World Health Organisation, 2021). Diğer insan patojeni koronavirüslerle karşılaştırıldığında, SARS-CoV2'nin SARS-CoV ve MERS-CoV'a göre düşük patojeniteye sahip olduğu ancak daha etkin bulaşma gösterdiği dikkati çekmektedir (Ye vd. 2020; Gussow vd. 2020). Koronavirüs ile enfekte olan asemptomatik kişiler, hastalığın bulaşma ve pandeminin yayılma etkisini oldukça artırmaktadır.

Koronavirüs hastalığı (Corona Virus Disease, COVID-19) 2-14 gün süren kuluçka döneminden sonra aniden başlayan yüksek ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi solunum semptomları ile kendini gösterir. COVID-19 ve varyantlarının ortak olan en önemli belirtileri şunlardır; yüksek ateş, solunum yetmezliği, öksürük, iştah azalması, burun tıkanıklığı, koku kaybı, öksürük, bulantı, ishal, halsizlik, kas ve eklem ağrıları, boğaz ağrısı ve burun akıntısıdır (Edis vd. 2020).

COVID-19'da akciğerlerde sıvı birikmesiyle solunum sıkıntısı olduğu bilinmektedir. İltihaplanma, enfeksiyonu hedefleyen bağışıklık hücrelerini harekete geçirmektedir. Genellikle bu hücreler enfekte bölgelere yönlendirilmektedirler. Ancak bazen bağışıklık sistemi aşırıya kaçır ve bu da bağışıklık hücrelerinin, sağlıklı hücrelerde dahil olmak üzere, yollarındaki herhangi bir şeyi öldürmeye başlayabilirler. Kritik vakalarda ileri düzeyde yaşam desteği gerektiren solunum yetmezliğine yol açabilmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020).

Bilim adamları bu konuda hızlı bir şekilde çalışmalar geliştirmişlerdir. Şu an yaygın olarak Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) cihazı ile yapılan Corona Virus Disease-2019 (COVID-19) testi yaygın şekilde hastalığı teşhis etme amacıyla kullanılmaktadır. PCR, zaman alıcı ve masraflı bir yöntem olduğundan herkese her zaman uygulanamamakta, sadece şüpheli olan kişilere uygulanmaktadır. Bu durum hastaların tam olarak ayırt edilmesine olanak sağlamaz (Sule ve Oluwayelu, 2020).

Sigara tüketimi, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, pek çok ciddi sağlık sorununa yol açmaktadır. Sigara içen bireylerde akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp hastalıkları ve diğer birçok sağlık sorunu daha sık görülmektedir. Sigara tüketiminin tespiti ve izlenmesi, sigara bağımlılığının kontrol altına alınması ve sigara bırakma programları için önemli bir adımdır. Bu

noktada, sigara nefes analizi, non-invaziv ve hızlı bir yöntem olarak dikkat çekmektedir.

Sigara kullananlar için nefes analizi solunum havasındaki sigara kaynaklı gaz bileşiklerinin tespiti ve değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bazı sigara kaynaklı uçucu organik bileşikler (VOC'ler) de nefes analiziyle tespit edilebilmektedir.

Nefes analizi ile sigara tüketimi tespitinde kullanılan cihazlar genellikle taşınabilir ve kullanımı kolaydır. CO ölçüm cihazları, nefes örneğinin içine üfleme veya tüp aracılığıyla örnek toplama gibi farklı yöntemlerle çalışabilmektedir. Ölçüm sonuçları hızlı bir şekilde elde edilmektedir.

Çalışmamızda 10 adet molekülün analizi yapılmıştır. Her bir molekülün analizi için geliştirilecek cihazda 10 adet elektronik sensör kullanılmıştır. Elde edilen veriler makine öğrenmesi algoritması ile işlenmiştir.

İncelenen anlamlı molekül sayısının artırılması cihazın teşhis doğruluğunu artırır. Örneğin, yalnızca NO molekülünün incelenmesi ile 10 farklı molekülün incelenmesi arasında doğruluk derecesi oldukça farklı olur.

Nefes analiz cihazları;

- Ülkemize ekonomik katkısı
- Güvenli sosyal ortamlar sağlaması
- İnsan sağlığını koruması
- İş hayatında güvenli ortamlar sağlaması ile maddi kazanımları arttırması

gibi açılardan fayda sağlar.

Nefes analiz cihazları ile yapay zeka algoritması kullanılarak çok sayıda hastalık teşhis edilebilir. Çalışmamız, ayrıca diğer hastalıkların teşhisi için geliştirilecek olan nefes analiz cihazları için de ön çalışma niteliğindedir.

COVID-19'un teşhis edilmesi amacıyla, köpeklerin eğitildiği ve etkin bir şekilde kullanıldığı bilgisi çok sayıdaki kaynakta verilmiştir (Jendry, 2020; Grandjean vd. 2020; Jones vd. 2020; Sakr vd. 2021; Essler vd. 2021; Grandjean vd. 2021; Demirbaş vd. 2021). Köpeklerin ppb (milyarda bir) düzeyinde hassas koku alabildikleri bilinmektedir (Guerrero-Flores vd. 2017). Tezimde, koku moleküllerinin hassas bir şekilde ppb mertebelerinde saptanması ile hastalığın teşhis edilmesi temelleri üzerine dayanmaktadır. Köpeklerin kullanılması, nefes analizi ile COVID-19 teşhisinin yapılabileceğini kanıtlar doğrultusundadır.

Tüm bu verilere bakıldığında pnömonin teşhis edilmesi COVID-19 hastalığının ön teşhisi için önemli olduğu görülmüştür. Çalışmamız pnömoni üzerinde yoğunlaşarak geliştirilmiştir. Veriler farklı solunum sistemi rahatsızlıklarında gelişen pnömoni datalarının işlenmesi ile geliştirilmiştir.

Nefes analizi, akciğer kanserinin teşhisinde yardımcı bir araçtır. Solunum havasındaki belirli gazların seviyeleri, akciğer kanseri olan kişilerde farklılık gösterir. Özellikle, uçucu organik bileşikler (VOC'ler) gibi bazı gazların seviyeleri artar. Bu artış, akciğer kanserinin varlığını gösterebilir. Formaldehit, insan sağlığı için zararlı bir kimyasaldır ve akciğer kanseri gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, formaldehit seviyelerinin ölçümü, akciğer kanseri dahil olmak üzere solunum sistemi rahatsızlıklarının teşhisi için kullanılabilir (Chan vd. 2009; Guntner vd. 2021).

Bazı çalışmalar, formaldehit seviyelerinin yüksek olduğu kişilerde akciğer kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Bu nedenle, nefes molekülleri analizi yoluyla formaldehit seviyelerinin ölçülmesi, akciğer kanseri gibi solunum sistemi rahatsızlıklarının erken teşhisinde yardımcı olabilir (Smith vd. 2009).

Karbonmonoksit ölçümleri, solunum yolu hastalıkları, özellikle akciğer kanseri, KOAH, astım gibi akciğer hastalıklarının erken teşhisi için de kullanılır. Bu ölçümler, akciğerlerin fonksiyonlarının ve oksijen taşıma kapasitelerinin değerlendirilmesine yardımcı olur. Ayrıca, karbonmonoksit ölçümleri, sigara içicileri gibi risk altındaki kişilerin akciğer sağlığı için düzenli olarak takip edilmesinde de kullanılır (Guntner vd. 2021).

Asetonun son yıllarda yapılan araştırmalarda, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili olabileceğini gösterilmiştir. Bazı alışmalar, COVID-19 hastalarında kan dolaşımında yüksek düzeyde aseton tespit edilmiştir. Ayrıca, COVID-19'un neden olduğu koku kaybı, bazı uzmanların asetonun artan varlığına bağlı olduğunu düşündüğü bir semptomdur. Bu durum, asetonun COVID-19 enfeksiyonuna karşı bir yanıt olarak üretildiği düşünülen keton cisimlerinin artan üretimiyle ilgili olabilir şeklinde kaynaklar mevcuttur. Ancak, bu konudaki araştırmalar hala devam etmektedir.

H₂S, nefes yoluyla salınan bir gaz olduğu için, akciğerlerde meydana gelen sorunlar da nefeste yüksek miktarda H₂S varlığına neden olabilir. Örneğin, akciğer enfeksiyonları, astım veya KOAH gibi solunum yolu hastalıkları, nefeste yüksek H₂S seviyelerine neden olabilir (Kim vd. 2014; Shahzad vd. 2022).

Astım ve diğer solunum yolu hastalıkları gibi inflamasyonun yer aldığı durumlarda, NO seviyeleri normalden daha yüksek olabilir. Nefes analizi yöntemi ile llen NO seviyeleri, doktorların solunum yolu hastalıklarının türünü ve şiddetini belirlemesine yardımcı olabilir. Nitrik oksit (NO) nefes analizi, solunum yolu hastalıklarının teşhisinde ve tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. NO, solunum yolu içindeki inflamasyonu ve hava yolu direncini gösteren bir gösterge gazıdır (Olin 2004; Popov 2011).

Özellikle, astım tedavisinde NO nefes analizi yöntemi sıklıkla kullanılır. Astım hastalarında NO seviyeleri genellikle yüksek olduğu için, NO nefes analizi, hastalığın teşhisinde ve tedavisinde oldukça etkilidir. Ayrıca, NO nefes analizi, astımın şiddetini belirlemek, tedavinin etkililiğini izlemek ve astımın neden olduğu diğer komplikasyonları takip etmek için de kullanılabilir (Yates, 2001; Essat vd. 2016).

Etilenin nefes analizi yöntemi, sigara içmenin etkilerinin belirlenmesi için de kullanılabilecek bir yöntemdir. Sigara içenlerde, solunum yollarında tahriş ve iltihaplanmaya neden olan çeşitli kimyasallar bulunur. Etilen de, sigara dumanında bulunan ve solunum yollarında tahrişe neden olan bir gazdır. Sigara içenlerde, nefes analizi yöntemi ile etilen seviyeleri ölçülerek sigara içmenin etkileri belirlenebilir. Etilen seviyeleri yüksek olan kişilerde, solunum yolu problemleri, özellikle kronik bronşit ve amfizem gibi hastalıkların görülme ihtimalleri yüksektir (Dahnke vd. 2001).

Metan ve hidrojen, bağırsaklarda bulunan bakterilerin metabolik aktivitesi sonucu oluşan gazlardır ve bu gazların konsantrasyonları nefeste ölçülebilir. Metan ve hidrojenin nefes analizinde birlikte incelenmesi önemlidir. Normalde, bağırsakta bulunan bazı bakterilerin metabolizması sonucu hidrojen gazı oluşur ve bu hidrojen gazının bir kısmı kalın bağırsakta metan gazına dönüşür. İnsanlarda CH_4 oluşumunun yalnızca gastro-intestinal sistemdeki anaerobik mikrobiyal aktivite (metanojenez) ile meydana geldiği uzun bir süredir varsayılmıştır. Üretilen CH_4 'ün bir kısmı akciğerler yoluyla atılır ve daha sonra nefeste tespit edilebilir. Bununla birlikte, son araştırmalar, CH_4 'ün hücrelerde oksidatif stres reaksiyonları ile endojen olarak üretilebileceğini göstermiştir. Bu nedenle, bir bireyin temel düzeyine kıyasla artan ve dalgalanan bir nefes CH_4 seviyesi, aynı zamanda artmış oksidatif stres seviyelerinin göstergesi olabilir. Bu nedenle, nefes CH_4 seviyelerinin izlenmesi, 'in vivo' teşhis için büyük bir potansiyele sahip olabilir. Metanojenler, karbondioksitin hidrojen ile indirgenmesi veya asetik asidin metan ve karbon dioksit dönüştürülmesi yoluyla iki farklı belirgin yolu izleyerek metan üretir (Venkiteshwaran vd. 2015).

Benzer şekilde, başka bir çalışma, SO_2 solunum analizinin, astım hastalarının tedaviye yanıtını izlemek için de kullanılabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada, astım hastalarının nefesindeki SO_2 seviyeleri, tedavi sonrası önemli ölçüde azalmıştır. SO_2 çevrede bulunan bir gazdır, akciğerde bu gazların birikmesi akciğer rahatsızlıklarını tetiklemekte ve KOAH ve astıma sebep olabilmektedir. Nefes SO_2 miktarlarındaki artış hastalıklar için belirleyici olabilmektedir (Brown vd. 2003).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Prazakova vd. 2015 yılında yaptıkları çalışmada, 14 toplum kökenli pnömoni hastasından ve 12 akut kardiyojenik pulmoner ödem hastasından ve 15 sağlıklı kontrol grubundan nefesler alınmış ve aralarındaki fark değerlendirilmiştir. Toplum kökenli pnömoni hastalarında NO seviyesinin kardiyojenik pulmoner ödem hastasından daha yüksek olduğu görülmüştür (Prazakova vd. 2015).

Sturney vd. 2013 yılında yaptıkları çalışmada, hidrojen sülfid (H_2S) ve hidrojen siyanür (HCN), enfeksiyon ve inflamasyonun biyobelirteçleri olarak bilinmesinden dolayı bu iki molekülü yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların nefeslerinde incelemişlerdir. Entübe edilmiş ve ventile edilmiş hastalarda nefes H_2S ve HCN konsantrasyonları çalışmada incelenmiştir. Klinik özellikler ve serum H_2S ve HCN konsantrasyonları ile nefes molekül miktarları ilişkilendirilmiştir. Yöntem olarak, seçili iyon akış tüpü kütle spektrometresi (SIFT-MS) kullanılmıştır. Nefes örnekleri ile eş zamanlı arteriyel kan örnekleri alınmıştır. Çalışmaya, yirmi sekiz hasta dahil edilmiştir. Tüm numunelerin medyan nefes H_2S konsantrasyonu 0.96 ppb (0.22-5.12 ppb) ve HCN konsantrasyonu 0.76 ppb (0.31-11.5 ppb) olarak ölçülmüştür. Nefes ve kan HCN konsantrasyonları arasında zayıf bir ilişki gözlemlenmiştir ($rs = 0.39$, $p = 0.04$). Nefes H_2S ve HCN konsantrasyonları, pnömonili hastalar ile pnömoni dışındaki durumlara bağlı pulmoner infiltratları olan hastaları ayırt etmek için kullanılmamıştır. Çalışma sonucunda entübe ve ventile edilmiş hastaların pnömoni teşhisinde veya izlenmesinde nefes H_2S veya HCN kullanımının hiçbir rolü yoktur (Sturney vd. 2013).

Taivans vd. 2013 yılında yaptıkları çalışmada, akciğer kanseri, KOAH, pnömoni hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde VOC konsantrasyonları ölçülmüştür. Akciğer kanserli 31, KOAH'lı 19, pnömonili 11 ve 10 sağlıklı gönüllüden nefesler toplanmıştır. Yöntem olarak, termal dezorpsiyon entegre edilmiş gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi kullanılmıştır. Sonuç olarak, kanser hastalarının nefes örneklerinde metanol, etanol, dodekan ve tridekan konsantrasyonunun KOAH, pnömoni ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Taivans vd. 2013).

Adrie vd. 1999 yılında yaptıkları çalışmada, 21 enfeksiyöz pnömoni hastasında ekshale NO konsantrasyonları, pnömonili hastalarda pnömonisiz hastalara kıyasla

anlamli derecede yu'ksek cıkmıştır (5.9 ± 1 ppb'ye karşı 3.2 ± 0.5 ppb, $p < 0.01$). Plazma nitrat seviyeleri hasta grupları arasında farklılık göstermemiştir. Hava yolu NO seviyelerindeki bu farklılıklar kan nitrit konsantrasyonlarında paralel olmadığı i'gin pnömoninin kendi başına sistemik NO u'retими ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Adrie vd. 1999).

Li vd. 2021 yılında yaptıkları 'alışmada, nispeten b'uy'k bir örneklem kullanarak akciğer kanseri hastalarının teşhisinde ekshale nitrik oksidin (NO) klinik değerini araştırmışlardır. 284 sağlıklı kontrol grubundan ve 456 akciğer kanseri hastasından toplam 740 nefes rneği toplanmıştır. CRDS (cavity ring-down spectroscopy) nefesleri analiz etmek i'gin kullanılmıştır. Farklı akciğer kanseri tipleri, t'umr nodu metastazı evresi, cinsiyet, sigara i'eme durumu, yaş, v'ucut kitle indeksi (VKİ) veya a'lık durumuna göre ayrılan gruplar arasında ekshale NO d'uzeyinde anlamli bir fark gr'lmemiştir. Sonu' olarak NO seviyesinin akciğer kanseri hastalarında anlamli derecede kontrol grubuna göre yu'ksek cıktığı gr'lm'řt'ur. 'alışmada "ekshale NO seviyesi tek başına akciğer kanserini belirlemek i'gin yeterli değildir, ancak nefes analizi kullanılarak bir akciğer kanseri tanı modeli geliştirirken göz n'nde bulundurulmalıdır", sonucuna ulaşılmıştır.

Bajtarevic vd. tarafından 2009 yılında yapılan 'alışmada, SPME ve GCMS kullanarak, nefes analizleri ger'ekleştirilmiş ve akciğer kanseri hastalarının nefeslerinde, sağlıklı kontrollere kıyasla izopren, aseton ve metanol'ın daha az miktarlarda olduğu gr'lm'řt'ur (Bajtarevic vd. 2009).

Skeldon vd. tarafından 2006 yılında yapılan 'alışmada, 12 akciğer kanseri hastadan nefes alınmış, 58 adet sağlıklı kontrol grubundan nefesler alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubunun %26 sı sigara kullanmaktadır. Akciğer kanseri hastalarının ise %42 si sigara kullanmaktadır. Kontrol grubunda yer alan kişilerin nefeslerinde etan miktarı 1.9 ppb ortalama ile 0-10.54 ppb arasında l'ç'lm'řt'ur. Akciğer kanseri hastalarında ise 1.45 ppb ortalama ile 0-25 ppb arasında l'ç'lm'řt'ur. Etan akciğer kanseri ve sağlıklı kontrol grubu i'gin ayırt edici olarak bulunmamıştır (Skeldon vd. 2006).

Chen vd. 2021 yılında yaptıkları 'alışmada gaz kromatografisi-iyon mobilite spektrometresi kullanarak COVID-19 hastalarının nefeslerini incelemişlerdir.

Çalışmada 74 adet COVID-19 hastalarından, 30 adet solunum yolu rahatsızlığı olan hastalardan, 87 adet sağlıklı kontrol grubu olarak sağlık çalışanlarından nefesler alınmıştır. Çalışma sonuçlarında 12 farklı VOC (asetik asit, propanol-1, propanol-2, aseton, asetaldehit ve 7 adet spektrumda görülmüş isimlendirilememiş molekül) 3 farklı makine öğrenme algoritması olan 'Destek Vektör Regresyonu (DVR)', 'Gradyan Artırma Algoritması (GAA)' ve 'Rastgele Orman Algoritması (ROA)' ile değerlendirilmiştir. Kullanılan algoritmalar %91 ila %100 doğruluk oranı ile teşhis imkanı sağlamıştır. GAA ve ROA algoritmaları solunum yolu rahatsızlıklarını %100 doğrulukta teşhis etmiştir. 10 dk içerisinde teşhis imkanı elde edilmiştir. (H. Chen vd. 2021a).

Chen vd. 2020 yılında GC-IMS (Gaz kromatografisi-İyon hareketliliği spektrometresi) kullanarak yaptıkları çalışmada, COVID-19 hastalarının nefeslerinde (N=10), sağlıklı kontrollerden, sağlık çalışanlarından (N=21), akciğer kanseri hastalarından (N=7) daha yüksek seviyede, etil bütanoat tespit edilmiştir. Buna karşın, nefes butiraldehit ve izopropanol molekülleri COVID-19 hastalarında, solunum yolu enfeksiyonları (N=22) için hastalarına göre, akciğer kanseri hastalarına göre, sağlıklı kontrol gruplarına göre ve ortam havasına göre daha düşük olarak gözlemlenmiştir. COVID-19 hastalarından nefesle taşınan izopropanol emisyonu ~100 kat farka kadar büyük farklılık göstermiştir. COVID-19 hastalarında, akciğer kanseri hastaları hariç diğer deneklerden daha düşük seviyede aseton gözlemlenmiştir. Etil bütanoat, butiraldehit ve izopropanolün izlenmesi, COVID-19'un teşhisinde önemli ölçüde destek sağlayacağı sonucu çalışmada verilmiştir (Chen vd. 2020).

Shan vd. 2020 yılında yaptıkları çalışmada, nanomalzeme tabanlı sensör dizisi kullanarak, 49 COVID-19 hastası, 58 sağlıklı kontrol ve 33 COVID-19 dışı akciğer enfeksiyonu geçiren hasta grubundan nefesler alınmıştır. Eğitim ve test verileri üzerinde %94 ve %76 doğruluk ve COVID-19 hastaları ile diğer akciğer enfeksiyonu olan hastalar arasında ayırım yapmada %90 ve %95 doğruluk saptanmıştır (Shan vd. 2020).

Delye vd. 2021 yılında yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmada, şiddetli COVID-19 veya COVID-19 olmayan akut solunum sıkıntısı sendromu nedeniyle yoğun bakım ünitesinde invaziv mekanik ventilasyon uygulanan yetişkinlerden alınan ekspire edilen

havanın metabolomik analizini gerçekleştirmek için gerçek zamanlı evrimii proton transfer reaksiyonu uçuş süresi kütle spektrometresi kullanılmıştır.

Bulgularda, 28'i COVID-19 olan 40 Akut Solunum Sendromu (ASS) hastası dâhil edilmiştir. Çok değişkenli bir analizde, COVID-19 için karakteristik bir nefes izi belirlenmiştir. COVID-19 ve COVID-19 olmayan ASS hastalarını %93 doğrulukta ayırt edilebilmiştir. COVID-19 hastasında en belirgin dört uçucu bileşik, metilpent-2-enal, 2,4-oktadien 1-kloro-heptan ve nonanal olarak bulunmuştur (Delye vd. 2021).

Çalışmamızda kullanılan sensörlerin saptadığı moleküller ile ilgili literatür çalışmaları izelge 2.1' de, incelenen moleküllerin nefes ve ortam havalarında bulunma miktarları izelge 2.2' de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Kullanılan sensör molekülleri ile ilgili yapılmış çalışmalar

NO	Molekül Formülü	Molekül	Gerekçe
1	C ₃ H ₆ O	Aseton	Akciğer kanseri hastalarında ve COVID-19 hastalığının biyoişareti olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Miller vd. 2021; H. Chen vd. 2021b; Drmash vd. 2021; Subali vd. 2022 Mitrayana vd. 2020, Jouyban vd. 2017).
2	NH ₃	Amonyak	COVID-19 hastalarında yüksek çıkmaktadır (Yuan and Hu 2021; Hidayat vd. 2022).
3	CO	Karbon Monoksit	Sigara içen kişilerde, akciğer kanseri hastalarında ve COVID 19 hastalarında yüksek çıkmaktadır (Tran vd. 2010 Deveci vd. 2004; Middleton and Morice 2000; Miller vd. 2021; Barisione and Brusasco 2021) .
4	NO	Nitrik Oksit	Solunum yolu rahatsızlığı olan hastaların nefeslerinde yüksek çıktığı ifade edilmiştir (Cameli vd. 2021; Duong-Quy vd. 2020; Exline vd. 2021).
5	C ₂ H ₄	Etilen	Sistemik inflamasyon erken belirticidir (Paardekooper vd. 2017).
6	H ₂ S	Hidrojen Sülfür	Literatürde COVID-19 hastalarında ve enfeksiyon hastalarında, akut akciğer rahatsızlıklarında biyobelirteç olarak görülmüştür (Priya vd. 2021; Bourgonje vd. 2021; Shahzad vd. 2022).
7	NO ₂	Nitrojen Dioksit	Sigara içenlerde yüksek çıkmaktadır (Balint vd. 2001).
8	CS ₂	Karbondisülfid	Pulmoner fonksiyon bozukluğu olan hastaların nefeslerinde yüksek çıkmaktadır (Kamboures vd. 2005).
9	CH ₂ O	Formaldehit	Akciğer kanseri biyoişaretidir (Wehinger vd. 2007; Güntner vd. 2016; Fuchs vd. 2010) .
10	H ₂	Hidrojen (moleküler)	COVID-19 hastalarında yüksek çıkmıştır (Ostojic 2022).

Çizelge 2.2. İncelenen moleküllerin nefes ve ortam havalarında bulunma miktarları

NO	Molekül Formülü	Molekül	Sağlıklı kişi nefesindeki miktar (ortalama)	Diğer kişiler (ortalama) (COVID-19 nefeslerinde ppb miktarları hakkında ayrıntılı bilgi verilmemiştir.)
1	C ₃ H ₆ O	Aseton	<800 ppb Ortalama 477 ppb (Hesham vd. 2021) 103.49 +/- 35.01 ppb	0.66 +/- 0.31 ppm akut akciğer 177 ppb to 2441 ppb oruçlu durumda 263 ppb çocuk
2	NH ₃	Amonyak	883 ppb (Hesham vd. 2021) 32.29 +/-20,83 ppb (Schilling vd. 1994)	1-4 ppm kan üre miktarının yüksek olması (Hesham vd. 2021)
3	CO	Karbon Monoksit	1.8 ppm (Middleton and Morice 2000) 3.3 ppm (Balint vd. 2001)	17.4 ppm sigara kullananlar (Middleton and Morice 2000) 12.5 ppm ortalama (Balint vd. 2001)
4	NO	Nitrik Oksit	6.2 ppb (Massaro vd. 1995) 21 +/- 7 ppb sigara içmeyen bayan (Schilling vd. 1994) 19 +/- 8 ppb sigara içmeyen bay (Schilling vd. 1994) 5.5 ppb (Balint vd. 2001)	315 +/- 57 ppb üst solunum yolları enfeksiyonu (Kharitonov, Yates, and Barnes 1995) Mekanik ventilasyona bağlı 29.3 +/- 24 ppb (Schilling vd. 1994). Solunum rahatsızlıklarında 2-3 kat fazla (Alving, Weitzberg, and Lundberg 1993). 10-100 ppb astım, bronşit ve akciğer rahatsızlıkları (Alving, Weitzberg, and Lundberg 1993) 4.3 ppb sigara içenler (Balint vd. 2001)
5	C ₂ H ₄	Ethene (Etilen)	6-7ppb (Hesham vd. 2021)	750 ppb, sistemik inflamasyon (Hesham vd. 2021)
6	H ₂ S	Hidrojen Sülfür	(47.8 ± 13.0 ppb)(Yahong Chen and Wang 2012) Ortalama 1.5 ppb (Hesham vd. 2021) 0.50 +/- 0.26 ppm (Schilling vd. 1994)	62.71 +/- 22.20 ppb akut akciğer (Schilling vd. 1994)
7	NO ₂	Nitrojen Dioksit	1.08, 95% CI 0.86 (Ganas vd. 2001)	18 ppb ortam havası (Balint vd. 2001)
8	CS ₂	Karbondisülfid	~0 (Hesham vd. 2021)	0.1-0.3, ppb sistik fibroz (Hesham vd. 2021)
9	CH ₂ O	Formaldehit	48 ppb (Güntner vd. 2016)	83 ppb, akciğer kanseri (Güntner vd. 2016)
10	H ₂	Hidrojen (moleküler)	7.1 ± 5.0 ppm (Perman 1991)	<42 ppm açlık durumunda (Perman 1991)

Nitrik oksit (NO), NOS (nitrik oksit sentezi) yoluyla üretilir ve çeşitli fizyolojik yollarda kilit rol oynar. Bunlardan bazıları, vasküler tonusun düzenlenmesi, böbrek fonksiyonu (Carlstrom vd. 2015) mitokondriyal biyogenez ve enerji metabolizması (Knott vd. 2011; Lundberg vd. 2008; Ghasemi vd. 2010) şeklinde sıralanabilir. Farklı hastalıklarda, NO homeostazını anlama aşamasında metabolizmasını etkileyen durumların incelenebilir. Tıbbi bakım süreçlerinin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmiştir (Bryan, 2012) NO sinirsel iletimden ve koku alma fizyolojisinde yer alan bir moleküldür. NO üretiminin düşmesi, koku duyusunun kaybına sebep olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (Gupta vd. 2013; Hu vd. 2016). COVID-19 hastalarında koku duyarsızlığı bilinmektedir.

Akciğerlerde sıvı birikmesiyle solunum sıkıntısı olduğu bilinmektedir. İltihaplanma, enfeksiyonu hedefleyen bağışıklık hücrelerini harekete geçirmektedir. Genellikle bu hücreler enfekte bölgelere yönlendirilmektedirler. Solunum zorluğu çeken hastalarda ölüm görülebilmektedir. Kritik vakalarda ileri düzeyde yaşam desteği gerektiren solunum yetmezliğine yol açabilmektedir. NO metabolizmasında da benzerlikler görülmektedir. L-arginin'den türetilen ekshale NO, hava yolu kaplama sıvısında bulunan makrofajlar, pulmoner endotelin kendisi veya terminal ve solunum bronşiyollerindeki veya nazofarenkste epitel hücreleri tarafından oluşturulabilmektedir (Gustafsson vd. 1991; Persson, vd. 1993). Bu nedenlerde solunum sıkıntısı artan hastalarda NO değişimi gözleneceği öngörülmektedir.

Literatürde GC/MS ile yapılan çalışmalarda Akciğer kanseri hastalarında, COVID-19 hastalarının nefeslerinde asetonun fazla çıktığı görülmüştür (Grassin vd. 2021, Jouyban vd. 2017). Aseton, karaciğerde üretilen 3 ketondan biridir, diğer ketonlar asetoasetat ve 3- β -hidroksibütirat olarak adlandırılmışlardır. Açlık durumunda, dokular enerji ihtiyaçlarını karşılamak için yağ asidi oksidasyonunu artırır ve bu süreçte fazla miktarda AsetilCoA üretilir. Bu AsetilCoA'nın bir kısmı keton cisimlerinin biyosentezine katılır. Karaciğer, keton cisimlerini parçalayacak gerekli enzimlere sahip değildir. Bu nedenle, β -hidroksibütirat ve asetoasetat gibi keton cisimlerinin bir kısmı beyin ve kas gibi dokulardan dolaşıma girer. Bu şekilde, açlık veya yüksek yağ/düşük karbonhidrat alımı durumunda, beyin ketonları kullanarak başlıca enerji kaynağı olan okside edilebilir bir substrata sahip olur.

Aseton, diğer nefes gazlarına göre daha yüksek oranda nefeste bulunması dolayısı ile metabolik rahatsızlıkların teşhiste kullanılıp, kullanılmayacağı çok fazla çalışmanın konusu olmuştur (Reichard vd. 1986; Smith, Turner ve Spanel 2007; Kischkel vd. 2012; Marcondes-Braga vd. 2012). Aseton, kontrol altına alınmamış diyabet hastalarının nefesinde yüksek seviyede çıkmaktadır (Deng vd. 2004; Pleil vd. 2013). Ayrıca gece uykusu boyunca ve uzun süreli yemek yememe durumlarında nefes aseton miktarlarında artış gözlemlenmiştir (Statheropoulos vd. 2006; King vd. 2012). Aseton vücutta yağların yakıldığıнын göstergesi olarak görülebilir. Sağlıklı kişilerde nefes aseton miktarı 0.3 ppm ile 0.9 ppm arasında olduğu bilinmektedir (Nasution vd. 2012).

Çürük yumurta kokusu ile karakterize edilen bir gaz olan H_2S , solunum yollarında ve akciğerlerde birçok hücre tarafından üretilir ve fizyolojik ve patofizyolojik süreçleri düzenleyebilir. Hücrel sinyalleşmede rol oynar ve nitrik oksit ve karbonmonoksitten sonra üçüncü gaz iletiçiyi temsil eder. Endojen ve ekzojen olan H_2S , akciğer iltihabı ve fibroz modellerinde inhibe edici etkilerle birlikte anti-enflamatuar ve anti-proliferatif etkilere sahiptir. Belirli koşullar altında, H_2S proinflamatuar da olabilir. Genellikle hava yolu ve vasküler düz kas hücrelerinin vazodilatatörü ve gevşeticisidir. Süperoksit ve peroksinitriti temizleyebilen bir indirgeyici ajan görevi görür. H_2S serumda ve balgam süpernatantlarında saptanabilir ve astımlılarda yüksek düzeylerde gözlenir. H_2S astım patogenezinde rol oynayabilir (Chung, 2014).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Sistem Geliştirme

Nefes analizi yöntemleri genel olarak analitik, optik ve elektronik yöntemlerle yapılmaktadır. Analitik metotlarla yapılan nefes analizi, laboratuvar ortamında kullanılan, masraflı, taşınmaz ve analiz için uzun süre gerektiren GC-MS, PTR-MS, SIFT-MS gibi cihazlarla yapılmaktadır. Bu cihazlar nefeste hangi moleküllerin olduğunu ve bu moleküllerin nefesteki oranını yüzdesel olarak saptayabilirler. Çok sayıda molekülü analiz edebilmeleri büyük bir avantajdır, yalnız bu yöntemin dezavantajlarının olması yaygın kullanıma engel teşkil etmektedir. Geliştirilecek olan sistemlerin yaygın olabilmesi için masraflarının düşük ve taşınabilir nitelikte olması gerekmektedir. Bu cihazların, nefeste hangi moleküllerin analiz edilmesi gerektiğinin tespiti için araştırmanın temelinde kullanılması anlamlıdır.

Optik metotlar ppb ve ppt seviyelerinde ölçüm yapabilecek kadar hassas olmalarına karşın, oldukça maliyetli olmalarından dolayı kişisel kullanıma uygun değildirler. Genel olarak, her molekül için uygun absorpsiyon çizgisine ve uygun dalga boyuna sahip lazerler kullanılması gerektiği için maliyetler ve boyutlar analiz edilmesi gereken her molekül ayrı lazer gerekmesinden dolayı maliyetler oldukça artmaktadır.

Elektronik yöntemlerden elektronik burun, moleküllerin sensöre çarptırılması ve molekül kütlelerinin büyüklüklerine göre haritalandırılması esasına dayanır. Benzetim yöntemiyle beraber hastalıkların teşhisi amacı ile kullanılabilir. Elektronik burun yöntemi hassasiyet açısından optik ve analitik yöntemlerden geri durumdadır. Son yıllarda sensör teknolojisinin gelişmesiyle beraber gaz sensörleri molekülleri ppb (milyarda bir) mertebesinde hesaplayabilir hâle gelerek piyasadaki etkinliğini arttırmıştır. Bu nedenle, çalışmamızda elektronik gaz sensörleri tercih edilmiştir.

Nefes analizi yöntemlerinin önemli kısımlarından birisi nefes numunesinin toplanması aşamasıdır. Nefes analizi yöntemlerine göre farklı nefes numunesi toplama yöntemleri geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan yöntemler aşağıda verilmiştir:

- 1) Nefes yoğunlaştırma ile analiz yöntemleri için, farklı yöntemler mevcuttur. En yaygın olanı RTube dür.
- 2) TD-GC/MS, Nanomateryal üzerine molekül adsorbsiyonu amacı ile, TENAX/TA üzerine, Markes nefes toplama aparatları kullanılmaktadır.
- 3) GC-MS ile analiz için SPME yaygın olarak kullanılmaktadır.
- 4) Lazer ve elektronik metotlar için nefes torbaları ve soğurma hücreleri kullanılmaktadır.

3.1.1. Elektronik tasarım

Çalışmamızda Seeed Odysee geliştirme kartı verileri almak için kullanılmıştır. Membrapor firmasından 8 adet sensör membraSens kartı üzerinden Seeed Odysee kartına bilgi vermektedir. ODYSSEY özellikleri Tablo 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Seeed Odyssey özellikleri

İşlemci: Intel® Celeron® J4125 (Frekans: 2.0 - 2.7 GHz)
Yardımcı işlemci: Microchip® ATSAM21G18 32-Bit ARM® Cortex® M0+
Grafik Kartı: Intel® UHD Graphics 600 (Frekans: 250 - 750MHz)
Hafıza (ram): LPDDR4 8GB
Kablosuz Bağlantı: Wi-Fi 802.11 a/b/g/n/ac @ 2.4/5 GHz HT160
Ağ oluşturma: Intel® I211AT PCIe Gigabit LAN, Wake-On-LAN'ı Destekler, PXE'yi Destekler
Ses: Mikrofon + kulaklık Birleşik Konektörü
Soketler;
Raspberry Pi ile uyumlu 1 × 40-Pin başlığı
1 × 28-Pinli başlık (SAM21G18)
1 × Ön Panel Ses Konektörü
1 × 4-Pinli başlık (SAM21G18'den UART işlevi)
1 × Fan Bağlantı Noktası (4 pimli 1.25 mm PWM 5V)
3 × 4-Pinli SATA Güç Konektörü
1 × 4-Pinli çoban (Güç ve Anahtar)

Ecsense firmasından alınan sensörler TTL haberleşme yapısına sahiptir. Ayrıca Figaro TGS1820 aseton sensörü EM1820 modülü ile ortak çalışmaktadır. Veriler Seeed Odysee üzerinde A0 portu üzerinden alınmaktadır. Data Streamer ile veriler excel ortamına aktarılmıştır. Tasarım taşınabilir şekilde dizayn edilmiştir.

3.1.2. Mekanik tasarım

Çalışmamızda nefes toplama torbaları ve soğurma hücresi kullanılmıştır. Çalışmamızda 3D tasarımlar Autodesk Fusion 360 ile tasarlanmıştır (Şekil 3.1). Bilgisayar ortamında tasarım işlemi tamamlandıktan sonra 3D yazıcı ile PLA kullanılarak ilk prototipin imalatı yapılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.1. a) Nefes analiz sisteminin dış görünüm b) sensör yerleşim yerleri görülen iç katman c) Kart yerleşim yerleri görülen iç katman

Sistem tasarımı ortam havasının tahliye edileceği şekilde tasarlanmıştır. Soğurma hücresinin kapağı hava geçirmez şekilde aşağı yukarı hareket edebilecek şekildedir (Şekil 3.2.). Hava tabandan boşaltılmaktadır. Tabanda bulunan açıklıktan hortum ile tahliye edilmektedir. Aynı şekilde kişiler nefes havası vermek istediklerinde tabandan havayı üfleyerek hücre kapağının yukarı yönlü yükselmesini sağlamaktadırlar.



Şekil 3.2. Soğurma hücresi havasının boşaltılması.



Şekil 3.3. 3D print baskı

3.1.3. Yazılım

Makine öğrenmesi, farklı verilerin işlenmesi ile karar verme mekanizması geliştirilebilen algoritmalardır. Bir makine, deneyimlerle performansını artırdığında, bu makinenin öğrenme sürecini tamamladığı kabul edilir. Öğrenme, verilerin depolanması, yararlı desenlerin ortaya çıkarılması ve programlara ihtiyaç duyar (Harrington, 2012). Makine öğrenimi, tıbbi teşhis, optik karakter algılama, yüz tanıma, spam e-posta filtreleme, konuşma dilini anlama, müşteri segmentasyonu, sahtekarlık tespiti ve hava durumu tahmini gibi birçok farklı problemi çözmek için kullanılır (Schapire, 2008). Modern klinik karar vermede büyük katkı sağlamıştır. Rastgele Ormanlar, Destek Vektör Makineleri ve Yapay Sinir Ağları en önemli modeller arasındadır (Hsieh vd. 2011).

Makine Öğrenmesi, Rastgele Orman algoritması (Random Forest) kullanılarak sağlanır. Algoritma, yüksek doğrulukta sonuçlar vermektedir ve çok sayıda çalışmada kullanılmaktadır (Pan vd. 2020; Xie vd. 2021). Yazılım programı olarak Python kullanılmıştır.

3.1.3.1. Rastgele Orman Algoritması

Rastgele orman algoritması, denetlenen öğrenme tekniğine ait popüler bir makine öğrenimi algoritmasıdır. Sınıflandırma ve regresyon problemleri için kullanılabilir. Bu algoritma, birden fazla karar ağacı modelinin bir araya getirilmesiyle oluşan bir orman oluşturur. Orman, her ağacın kendi başına tahmin yapması ve sonuçların birleştirilmesiyle çıkış verilerini tahmin eder. Hem sınıflandırma hem de regresyon problemleri için kullanılabilir. Karmaşık bir sorunu çözmek ve modelin performansını arttırmak için birden fazla sınıflandırıcıyı birleştirme işlemi olan topluluk öğrenme kavramına dayanmaktadır. Algoritma verilen veri kümesinin çeşitli alt kümelerinde

bir dizi karar ağacı içeren ve bu veri kümesinin tahmine dayalı doğruluğunu artırmak için ortalamayla alan bir sınıflandırıcıdır. Rastgele orman, bir karar ağacına güvenmek yerine, her ağaçtan tahmini alır ve tahminlerin çoğunluk oylarına dayanarak son çıktıyı tahmin eder. Ormandaki ağaç sayısı artırır ve daha yüksek hassasiyet sağlar.

3.1.3.1.1. Karar ağaçları

Karar ağaçları, ağaca benzer bir yapı ile değişkenlerin olası kombinasyonu ile optimizasyon yaptığı için karar ağacı adı verilmiştir. Sınıflandırma için kullanılmıştır. Karar ağacı içerisinde, kök nodu, dallar ve yaprak nodları bulunur. Aradaki nodlara, ara nod adı verilir ve her bir ara nod olası durumu kontrol eder. Son nodlara yani alt nodu olmayan nodlara yaprak adı verilir.

Karar Ağaçları için Varsayımlar

- I. Başlangıçta bütün train data set kök olarak düşünülür.
- II. Değişken değerleri kategoriktir.

Karar ağaçlarına genelde CART (classification) ve regresyon ağaçları adı verilir.

- **Karar ağaçlarının değerlendirme kriterleri**

Bilgi kazancı: Her bir değişkenin içerdiği bilgi miktarını tahmin etmeye çalışır. Entropy kavramı burada önemlidir.

Entropi: Entropi, data seti içerisinde olan halojenliği ölçer. Sınıflar arasındaki oran fazla ise entropi yüksektir (Denklem 3.1).

$$E(s) = \sum_{i=1}^c -p_i \log_2 p_i \quad (3.1)$$

Burada c toplam sınıf sayısı, p_i ise, i. sınıfın olma olasılığıdır. Bilgi kazancı data setinin parçalanmadan önceki entropi değeri ile data setinin parçalandıktan sonraki entropi değerleri arasındaki farktır. Homojenlik arttıkça, entropi yani düzensizlik azalmaktadır.

- **Gini İndeks**

Gini indeks, rastgele seçilen bir veri noktasının yanlış tahmin edilmiş olması olasılığını hesaplamaya çalışır. 0-1 arasında bir değer alır. Aşağıdaki formülle hesaplanır (Denklem 3.2).

$$Gini = 1 - \sum_{i=1}^c (p_i)^2 \quad (3.2)$$

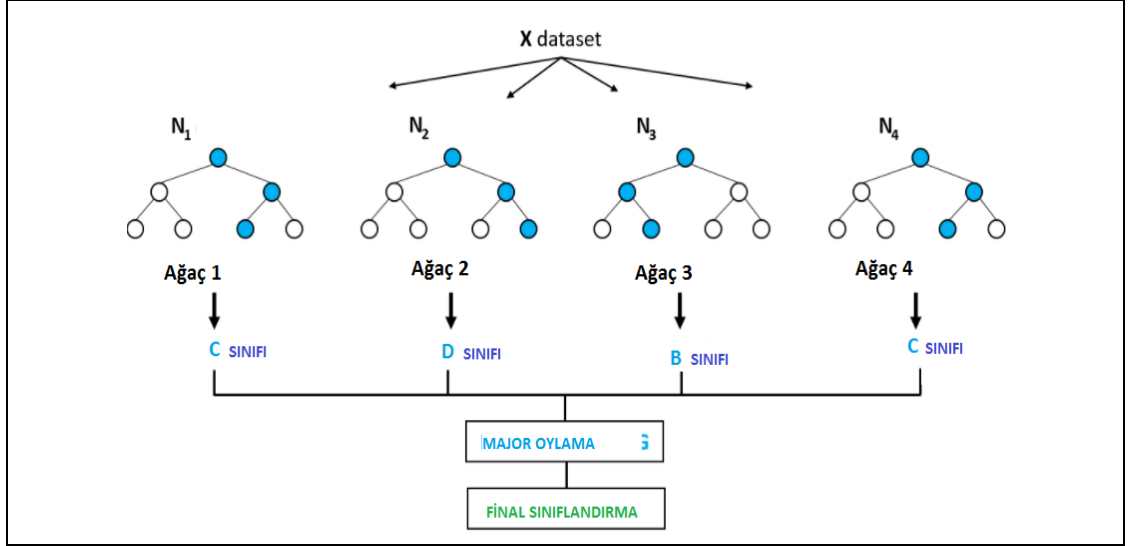
Entropi de olduğu gibi c toplam sınıf sayısı, p_i ise, i. sınıfın olma olasılığıdır.

Eğer popülasyondan rastgele 2 eleman seçersek aynı sınıfta iseler Gini Katsayısı 0 olacaktır. Gini Katsayısı 0'a ne kadar yakınsa, popülasyonun saflığı o kadar fazladır. Herhangi bir nodun ayrıştırılması anında Gini indekse bakılır.

En düşük Gini indeksi veren değişken seçilir. En düşük indeks, en homojen ayrıştırma demektir. Dolayısı ile sınıflar doğru ayrılmış olur.

Rastgele orman algoritması çok kolay ve son derece esnektir ama bir o kadar da iyi sonuç verir.

Temel olarak, verilen data üzerinde rastgele karar ağaçları oluşturularak çalışır. Karar ağaçlarının her biri üzerinden bir tahmin yapar ve oylama yöntemi ile en iyi sonuca ulaşır (Şekil 3.4). Birden çok karar ağacının birleştirilmesi ile rastgele orman algoritması oluşturulur. Rastgele orman algoritmasında, ağaç sayısı arttıkça modelin karmaşıklığı ve genel performansı artar. Genellikle daha iyi bir tahmin gücüne ve daha istikrarlı sonuçlara yol açmasının sebebi daha fazla ağaç kullanmaktan geçmektedir.



Şekil 3.4. Rastgele orman algoritması sınıflama

3.1.4. Hastalardan nefes alma ve nefes analizlerinin yorumlanması

Test aşamasında, nefes torbaları ile, ayrıca cihaza üflenmesi ile nefes numuneleri toplanmıştır. Nefes torbası tek kullanımlıktır ve güvenli bir metottur. Etik açıdan uygundur. Ayrıca ekonomik çözümler üretmek için, nefes toplamaya uygun olan polietilen torbalar nefes toplamak için uygun hale getirilmiş ve uygun mekanik tasarım yapılmıştır. Metotların güvenilirliği cihaz üzerinde test edilmiştir.

Nefes torbalarından moleküllerin cihaza nakledilmesi için geçen süre 5 -10 dk arasında ise, direk üfleme ile nefes torbasından nakli arasında fark görülmemiştir. Bu durum her iki nefes torbası için de aynı şekilde geçerlidir. 30 dk sonrasında nefes torbasından cihaza yüklenmesi ile her bir molekül farklı miktarda düşmüştür.

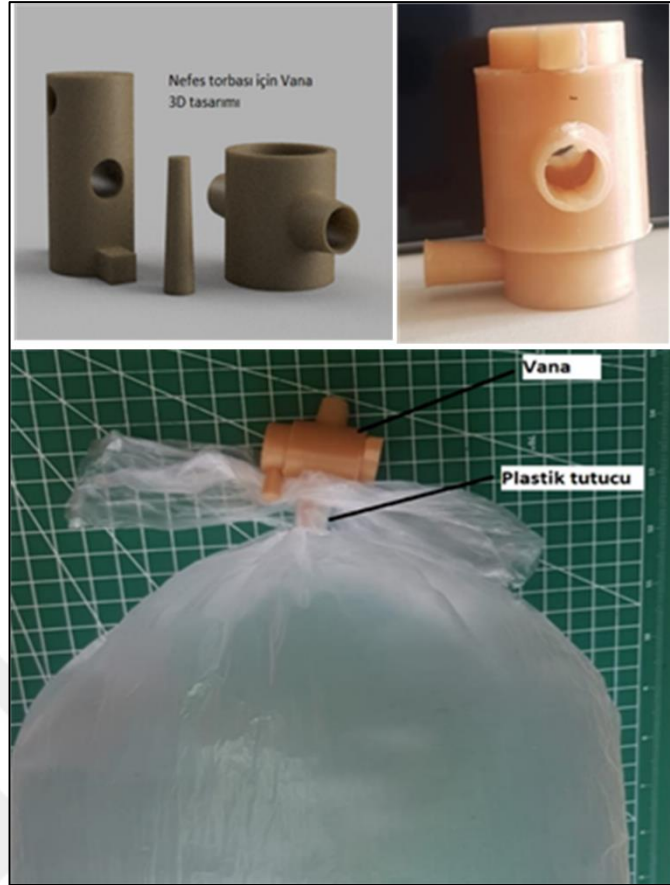
Kullanılan ilk nefes torbası Quintron'dur. Akciğerde solunum metabolizmasına karışmayan ölü boşluk havasını ayıran Quintron nefes gazı torbaları nefes toplama aparatı, bir ağızlık, tek taraflı vana, t-bağlantısı, toplama torbası ve atık torbasından meydana gelmektedir (Şekil 3.5). Alveolar, havadan ölü hacmin ayrılması ve tek kullanımlık polietilen ihraç torbası ile yapılmaktadır. İki ayrı haznesi olan nefes torbasının ilk olarak ölü boşluk torbası kısmı (Şekil 3.5b) dolmaktadır. 150 ml'lik bu kısmın dolması ile ölü boşluk havası torba iç basıncını artırır, ölü boşluk torbasının dolmasının ardından, nefesin geri kalan kısmı (alveollerde metabolizmaya giren hava) incelenecek olan nefes torbası (Şekil 3.5a) içerisine dolar. Bu şekilde ölü boşluk havası

ayrılmış olur. Bu şekilde metabolizmadan gelen hava içerisindeki moleküller araştırılmaktadır.



Şekil 3.5. Nefes toplama torbası (a) analiz edilen havanın toplandığı kısım, (b) atık torbası (ölü boşluk)

Nefesler toplanarak ilgili moleküllerin teşhis amaçlı geçerli sonuç verip vermediğine bakılmıştır. Kullanılan 2. yöntem ise, nefes ölçüm sistemine kolay nakil sağlayacak şekilde aparatla yapılmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. a) Tek kullanımlık polietilen nefes torbası için vana 3D tasarımı, b) 3D vana çıktısı c) nefes torbası üzerinde vana kullanımı.

3.1.5. Nefes analiz sistemi

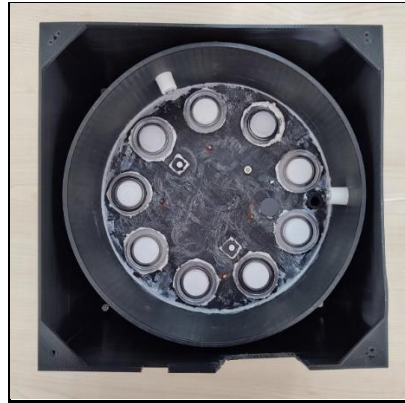
Nefes analiz sistemi tüm donanımların montajının yapılması sonrasında gerçekleştirilmiştir. Nefes analiz cihazı 3 katman halinde tasarlanmıştır. En alt katmanda tüm verilen toplandığı Seede Odyssey yer almaktadır. Ayrıca taşınabilir olarak kullanım imkanı sağlanması amacı ile kullanılan piller seede Odysee kartının yanına konumlandırılmıştır. Üst katmanda ise, sensörler ve sensörlerden veri almak için kullanılan kartlar yer almaktadır (Şekil 3.10, Şekil 3.11). Sensörler soğurma hücresi olarak adlandırılan nefes toplama alanının altına konumlandırılmıştır (Şekil 3.9, Şekil 3.10). Hava akışı ayrıca soğurma hücresinin altında bağlanan hortum aracılığı ile tahliye edilmekte veya nefes aynı şekilde hücreye verilmektedir. Bu şekilde tasarımın yapılması ile soğurma hücresi boşaltılabilmektedir (Şekil 3.8). Ayrıca nefes verilmesi ile kapak hareketi sağlanmaktadır. Sistemin son hali Şekil 3.7. de verilmiştir. Sistem katmanları Şekil 3.11 de görülebilir. Ses bilgilendirme kartı şekil 3.12’de yer almaktadır.



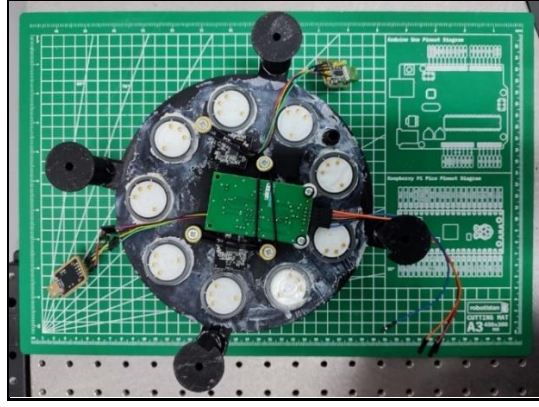
Şekil 3.7. Nefes analiz teşhis sistemi



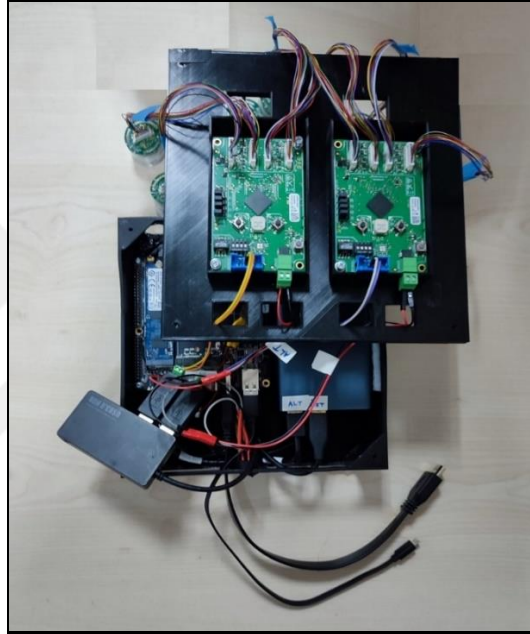
Şekil 3.8. Nefes analiz sistemi soğurma hücresi



Şekil 3.9. Nefes analiz sistemi sensör departmanı



Şekil 3.10. Nefes analiz sistemi sensör alt kısım



Şekil 3.11. Nefes analiz sistemi sensör kartları, sbc, güç kaynakları



Şekil 3.12. Ses bilgilendirme kartı

Nefes analiz sistemi ile alınan verilerin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Sağlıklı kişiden alınan örnek grafikler Şekil 3.13 ve Şekil 3.14’de görülmektedir.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Vki ve Yaş Ortalamaları

Çalışmaya katılan kişilerin özellikleri Çizelge 4.1. ile Çizelge 4.5 arasında verilmiştir. Cihazın geliştirilmesi ve anlamlı verilen oluşturulmasının ardından, teşhis amaçlı elde edilen her veri, yapay zeka algoritmasına dahil edilmiştir.

Çizelge 4.1. Solunum hastalıkları yaş ve vki ortalamaları

Hasta	Solunum Hastalıkları (Pnömoni, Akciğer kanseri ve KOAH)
Cinsiyet	(Erkek/Kadın): 9/11
Yaş	Ortalama yaş: 64.2 Yaş aralığı 12 ile 84 arası.
Vki	Ortalama Vki: 26.70 Vki aralığı 16.52 ile arasında.

Solunum hastalıkları başlığı altında; 13 Pnömoni, 3 akciğer kanseri ve 4 KOAH hastalarından alınan veriler değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.2. Pnömoni hastaları yaş ve vki ortalamaları

Hasta	Pnömoni
Cinsiyet	(Erkek/Kadın): 5/8
Yaş	Ortalama yaş: 72.46 Yaş aralığı 57 ile 84 arası.
Vki	Ortalama Vki: 27.80 Vki aralığı 17.77 ile 43.70 arasında.

Çizelge 4.3. COVID-19 hastaları yaş ve vki ortalamaları

Hasta	COVID-19
Cinsiyet	(Erkek/Kadın): 3/2
Yaş	Ortalama yaş: 38.6 Yaş aralığı 12 ile 53 arası.
Vki	Ortalama Vki: 26.63 Vki aralığı 17.33 ile 37.12 arasında.

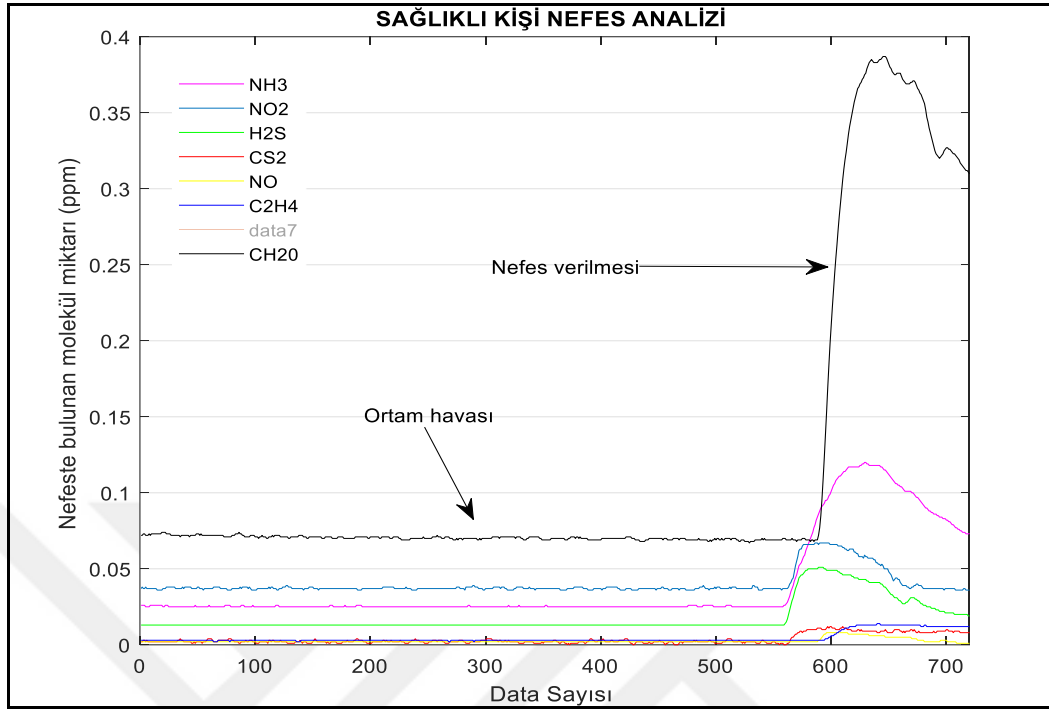
Çizelge 4.4. Sigara kullanan kişilerin yaş ve vki ortalamaları

Sağlıklı	Sigara kullanan
Cinsiyet	(Erkek/Kadın): 3/3
Yaş	Ortalama yaş: 43 Yaş aralığı 37 ile 49 arası.
Vki	Ortalama Vki: 22.36 Vki aralığı 17.57 ile 27.16 arasında.

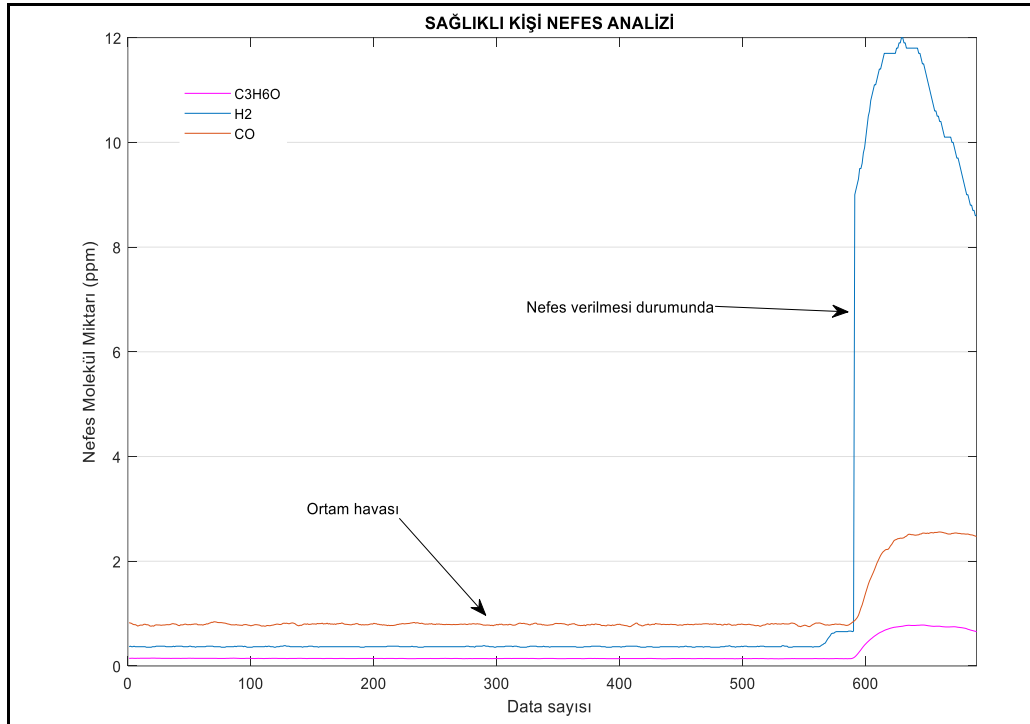
Çizelge 4.5. Sigara kullanmayan sağlıklı kişiler yaş ve vki ortalamaları

Sağlıklı	
Cinsiyet	(Erkek/Kadın): 2/5
Yaş	Ortalama yaş: 44.14 Yaş aralığı 13 ile 72 arası.
Vki	Ortalama Vki: 27.35 Vki aralığı 16.52 ile 33.88 arası.

4.2. Nefes Moleküllerinin Analizi



Şekil 4.1. Çalışmamızda nefes ve ortam havasında bulunan ‘amonyak, nitrik oksit, ethene (etilen), hidrojen sülfür, nitrojen dioksit, karbondisülfid, formaldehit’ miktarları



Şekil 4.2. Şekil 4.1 ile eş zamanlı olarak incelenen ortam ve sağlıklı kişiden alınan nefes ‘aseton, hidrojen (moleküler), karbonmonoksit’ miktarları

Çalışmamız kapsamında nefes Amonyak, Nitrik Oksit, Ethene (Etilen), Hidrojen Sülfür, Nitrojen Dioksit, Karbondisülfid, Formaldehit Aseton, Hidrojen (moleküler), Karbonmonoksit verileri hasta nefeslerinde incelenmiştir. Nefes molekülleri milyarda bir oranında moleküllerin saptanabilmesi ile anlık olarak incelenebilmektedir (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Hastaların nefes vermesi ile sonuçların anlık olarak görülebilmesi

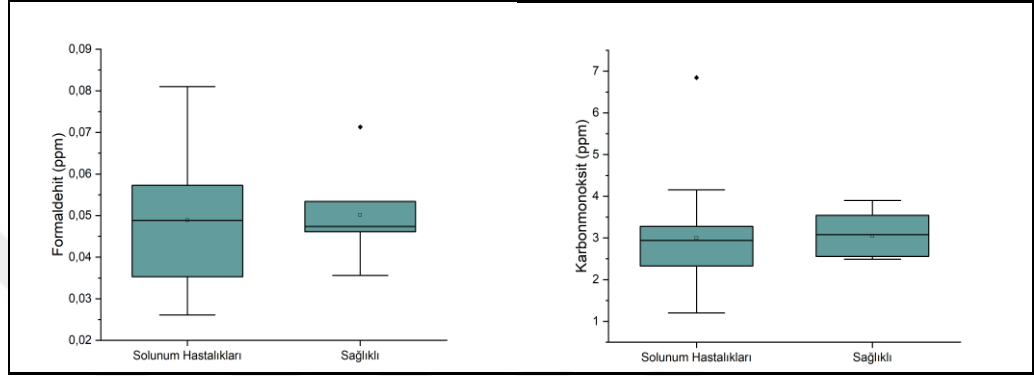
4.2.1. İstatistiksel analiz

Çalışma sonuçları ilk olarak hastalarda ve sağlıklı kişilere bakılarak değerlendirilmiştir. Veri grafikleri Şekil 4.4 ile Şekil 4.22 arasında verilmiştir. Origin- Two sample t-test ile istatistiksel analizler yapılmıştır. Two Sample t-test bağımsız iki örneklem t -testi analizi, normal dağılımdan iki bağımsız örneğin ortalamalarının eşit olup olmadığını veya belirli bir değer kadar farklılık gösterip göstermediğini test etmektedir. Two sample t-test örnek ortalamalarının farkı için bir güven aralığı oluşturmaktadır. İki numunenin bağımsız olduğu varsayılmaktadır ve iki numune arasındaki varyanslar eşit veya eşit olmayabilir. İki örneklem bağımsız değilse ve örneklem büyüklükleri eşitse, iki örneklem t testinin uygun olmadığını ve bunun yerine eşleştirilmiş örneklem t testini kullandık.

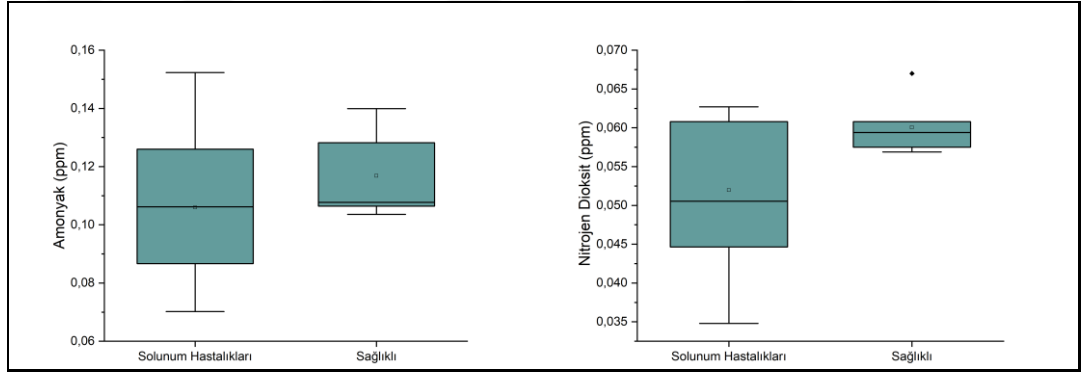
Test, tek kuyruklu veya iki kuyruklu olabilir. Örnek ortalama farkının varsayımsal değerden büyük, küçük veya farklı olup olmadığını test edebilmektedir. Sıfır hipotezinin reddedilip reddedilmeyeceğini belirlemek için test istatistiği ve p değeri hesaplanabilmektedir. Anlamlılık düzeyinden daha düşük bir p α değeri, sıfır hipotezini reddedebileceğimizi gösterir.

İki popülasyon ortalaması arasındaki farkı tahmin etmek için, her bir güven düzeyi için güven aralıklarıyla örnek ortalama farkını hesaplanabilmektedir.

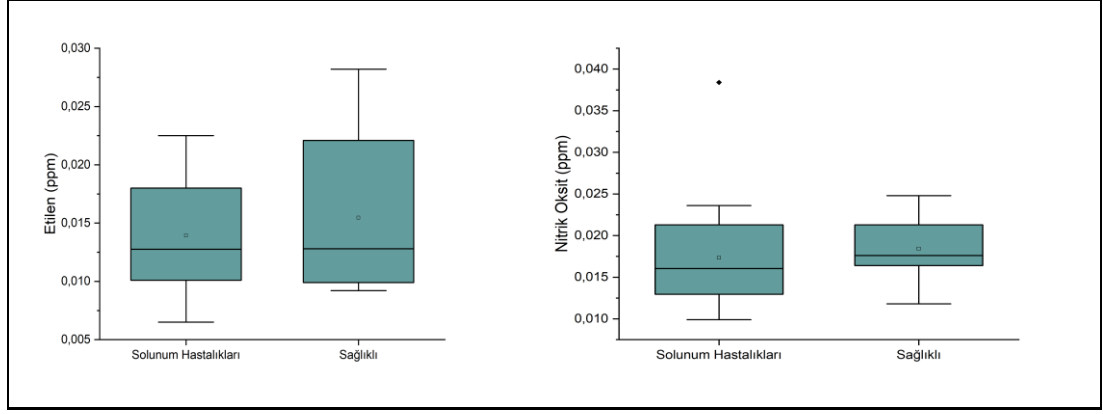
Güç, sıfır hipotezini doğru bir şekilde reddetme olasılığıdır. Çok düşük bir güç, sıfır hipotezini reddetmenin riskli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, aşırı derecede yüksek bir gücün, örnekler arasındaki küçük farklarda bile hipotezin reddedilmesine yol açabilmektedir.



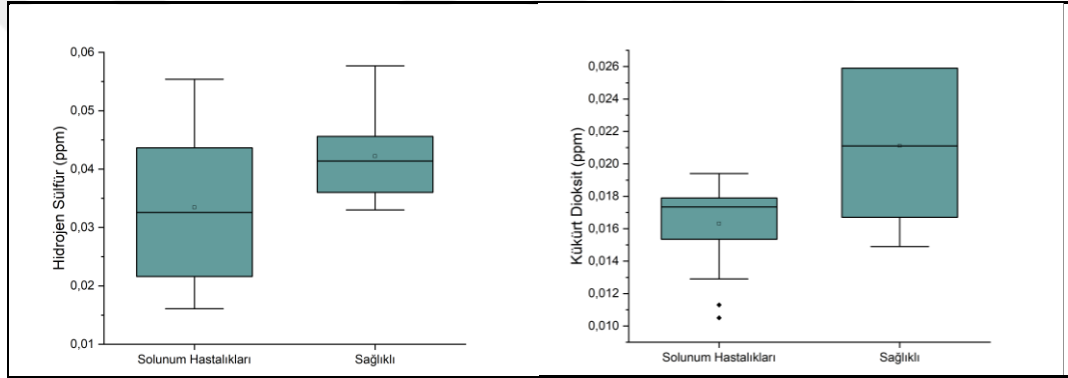
Şekil 4.4. a) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes formaldehit miktarları (two sample t-test p değeri = 0.83239) b) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes karbon monoksit miktarları p değeri=0.91326 (veriler arasında solunum hastası etkin fark oluşmamıştır.)



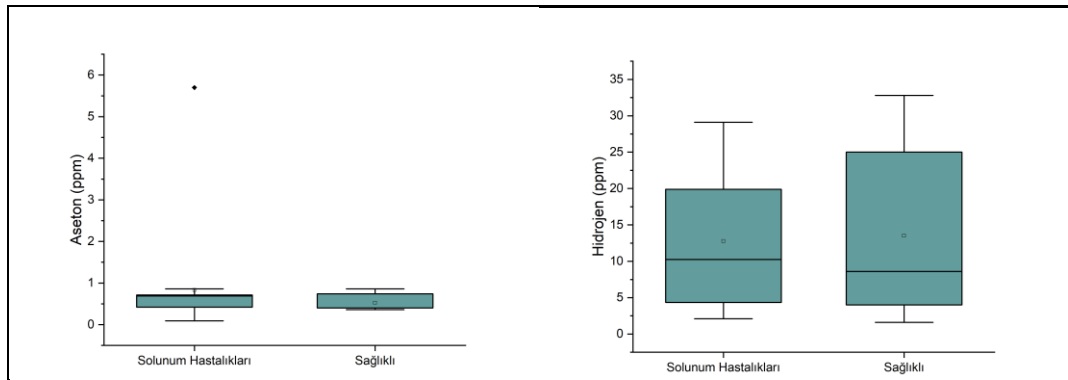
Şekil 4.5. a) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes amonyak miktarları (two sample t-test p değeri= 0.26229) b) solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes nitrojen dioksit miktarları p değeri= 0.0227 (amonyak miktarları arasında solunum hastası etkin fark oluşmamıştır, nitrojen dioksit miktarları arasında solunum hastası etkin fark oluşmuştur.)



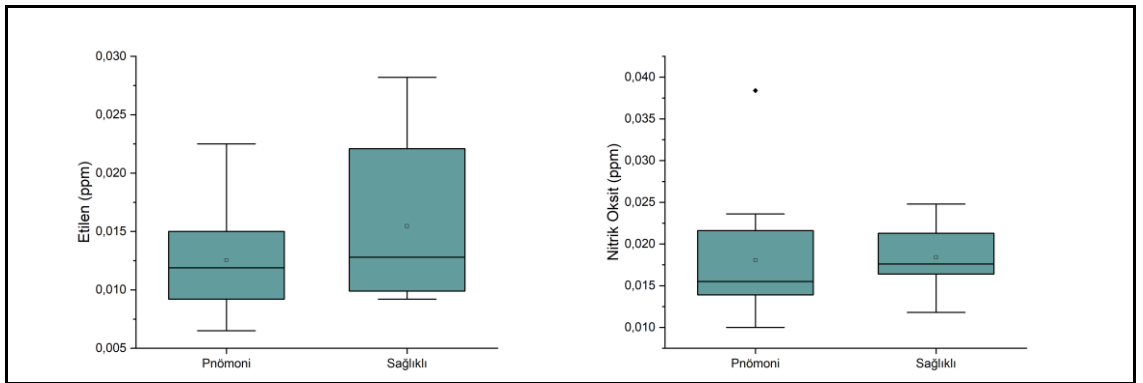
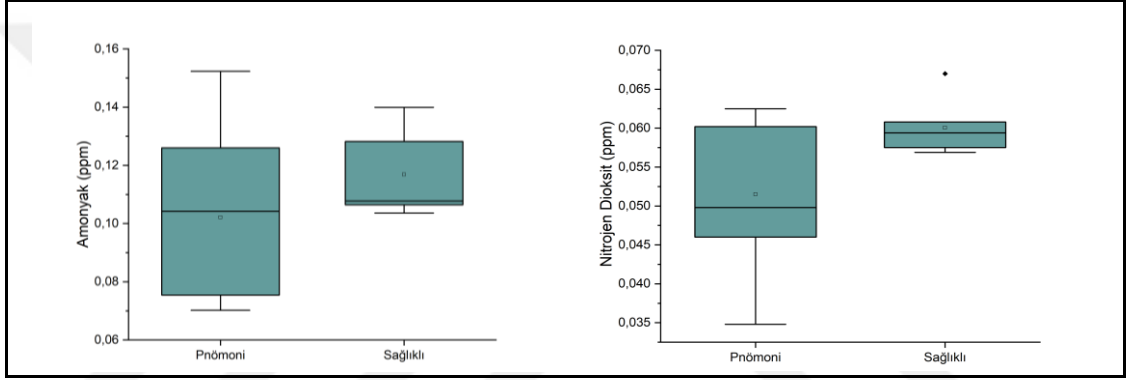
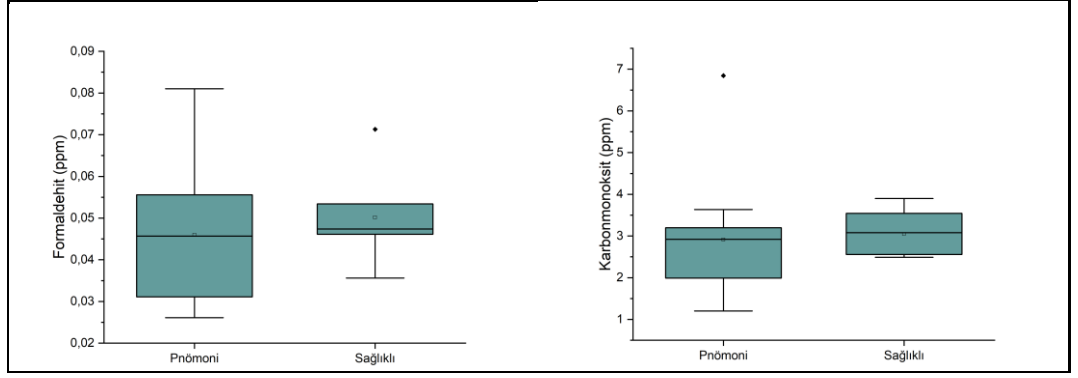
Şekil 4.6. a) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes etilen miktarları (two sample t-test p değeri=0.53667) b) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes nitrik oksit miktarları p değeri= 0.68839 (veriler arasında solunum hastası etkin fark oluşmamıştır.)

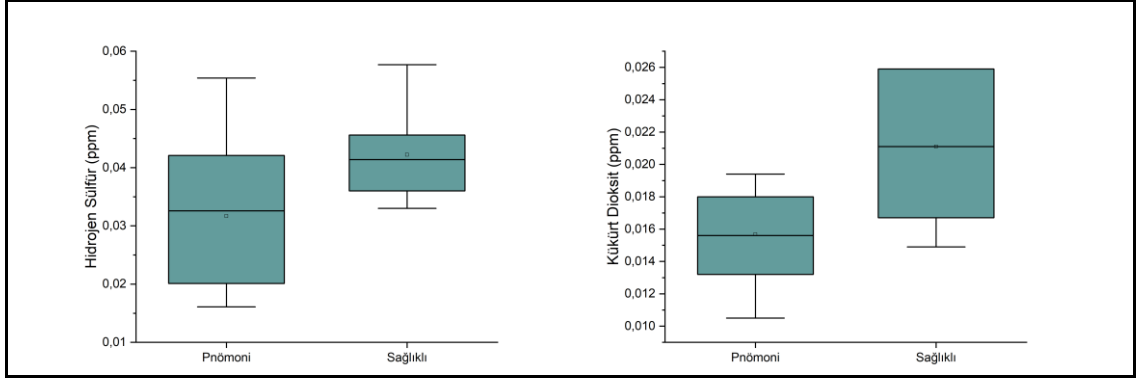


Şekil 4.7. a) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen sülfür miktarları (two sample t-test p değeri= 0.03449) b) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes kükürt dioksit miktarları p değeri=0.00261 (veriler arasında solunum hastası etkin fark oluşmuştur.)

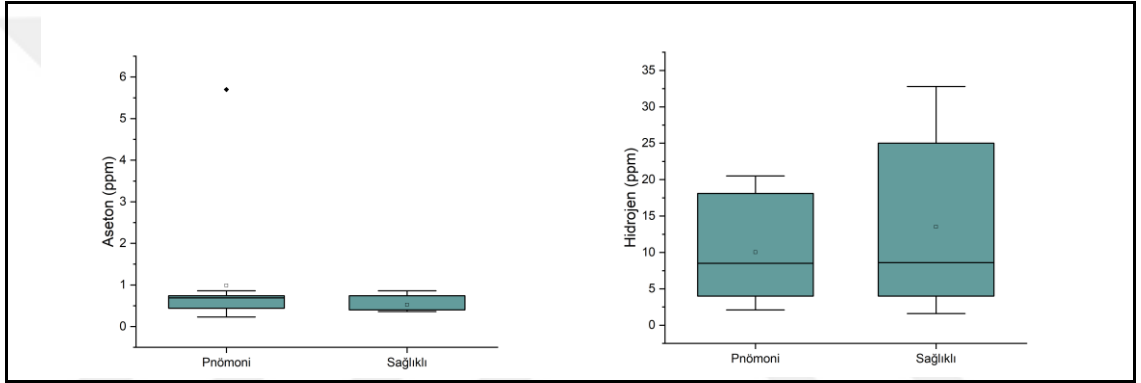


Şekil 4.8. a) Solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes aseton miktarları (two sample t-test p değeri=0.49573) b) solunum hastası ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen miktarları p değeri=0.85681 (veriler arasında solunum hastası etkin fark oluşmamıştır.)

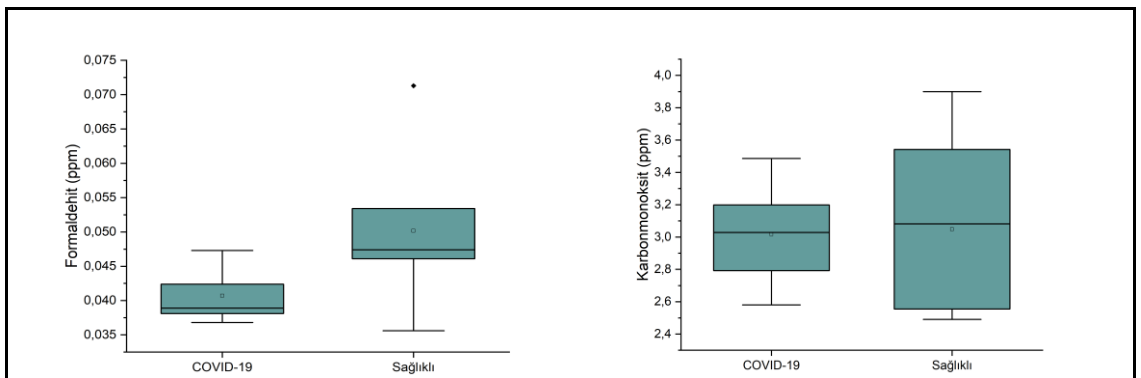




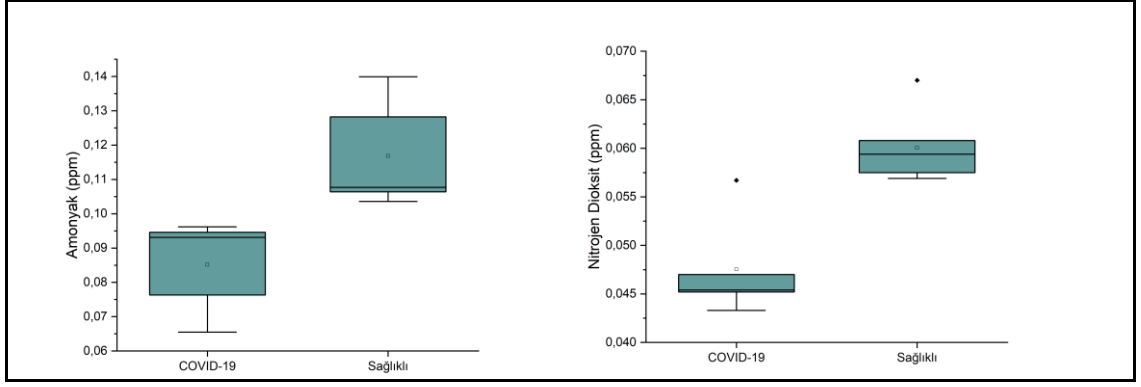
Şekil 4.12. a) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen sülfür miktarları (two sample t-test p değeri=0.02175) b) pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes kükürt dioksit miktarları p=0.0056 (Veriler arasında pnömoni etkin fark oluşmuştur)



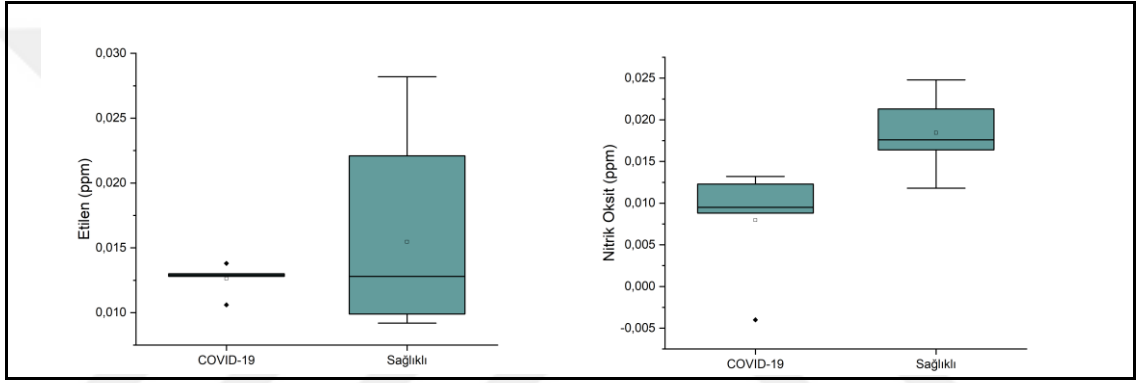
Şekil 4.13. a) Pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes aseton miktarları (two sample t-test p değeri=0.40683) b) pnömoni ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen miktarları p= 0.40923 (Veriler arasında pnömoni etkin fark oluşmamıştır.)



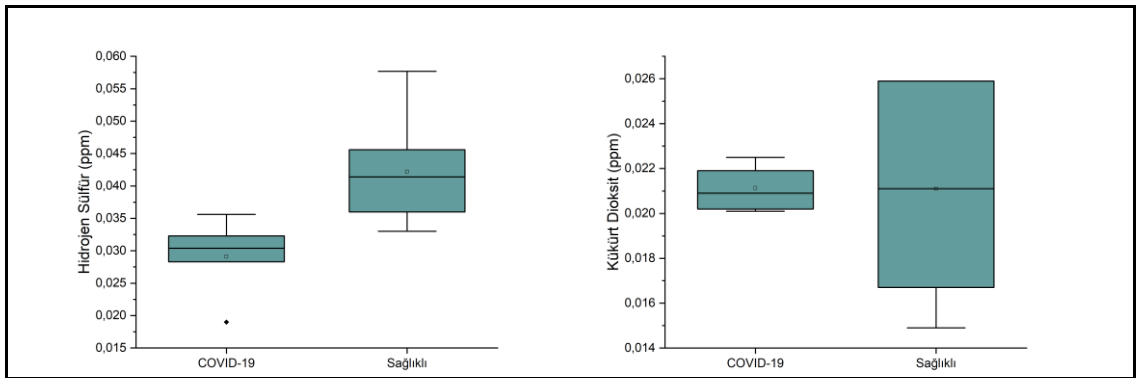
Şekil 4.14. a) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes formaldehit miktarları (two sample t-test p değeri=0.09631) b) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes karbonmonoksit miktarları p değeri=0.91366 (Veriler arasında COVID-19 etkin fark oluşmamıştır.)



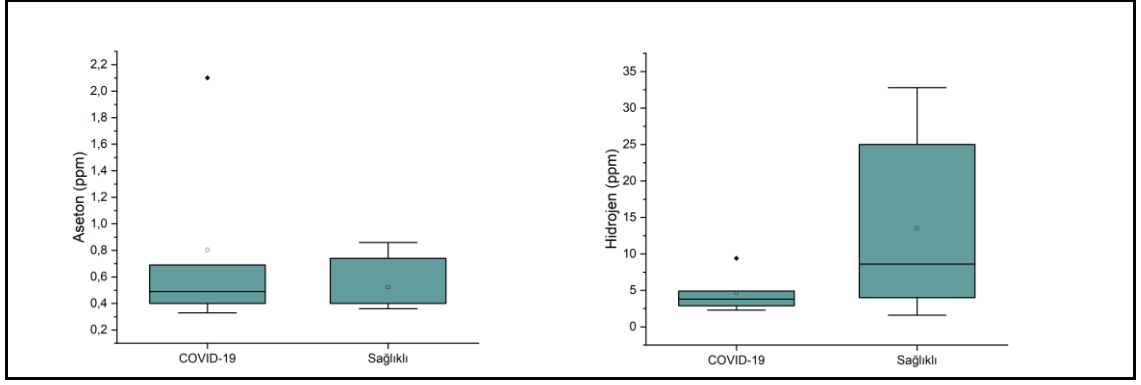
Şekil 4.15. a) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes amonyak miktarları (two sample t-test p değeri=0.00308) b) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes nitrojen dioksit miktarları p değeri= 4.92507E-4 (Veriler arasında COVID-19 etkin fark oluşmuştur)



Şekil 4.16. a) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes etilen miktarları (Two sample t-test p değeri= 0.40473) b) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes nitrik oksit miktarları p değeri= 0.00792 (Etilen miktarları arasında COVID-19 etkin fark oluşmamıştır, nitrik oksit miktarları arasında COVID-19 etkin fark oluşmuştur.)



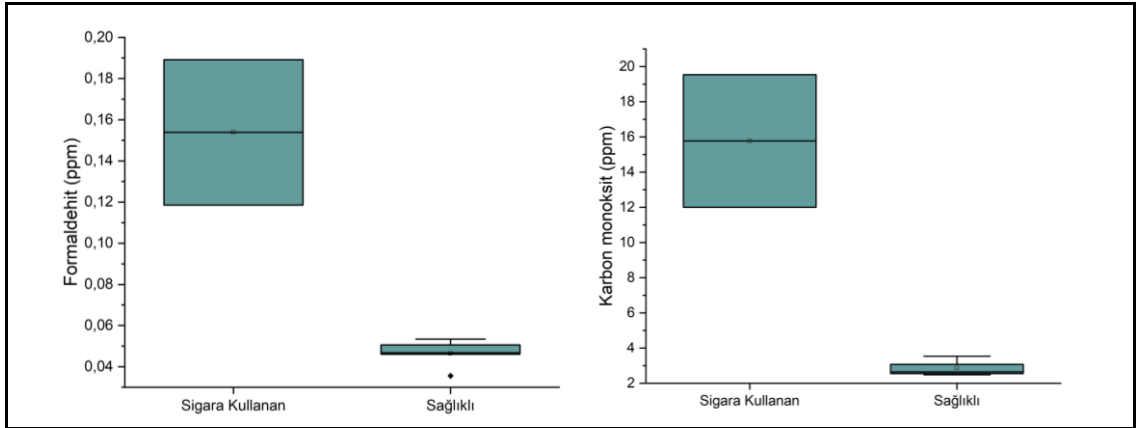
Şekil 4.17. a) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen sülfür miktarları (Two sample t-test p değeri=0.01289) b) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes kükürt dioksit miktarları p değeri=0.993 (Hidrojen sülfür miktarları arasında COVID-19 etkin fark oluşmuştur, kükürt dioksit miktarları arasında COVID-19 etkin fark oluşmamıştır.)



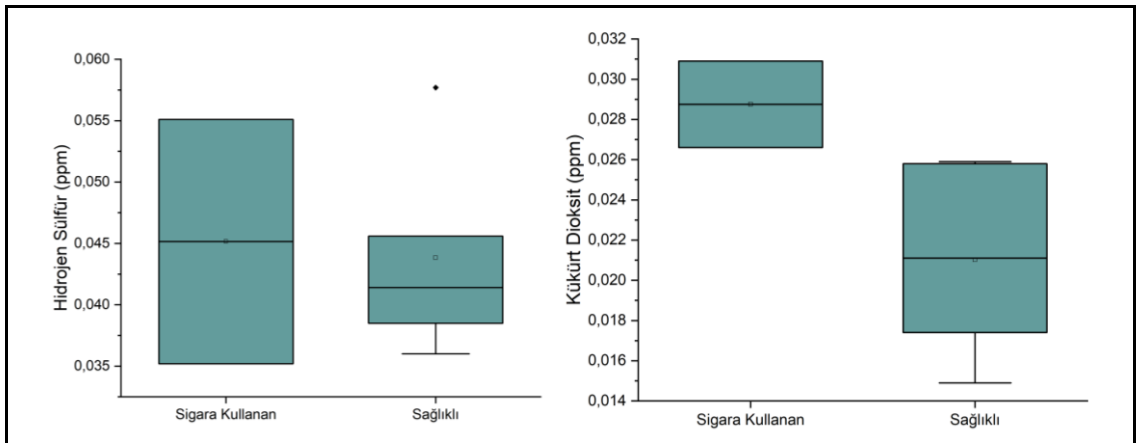
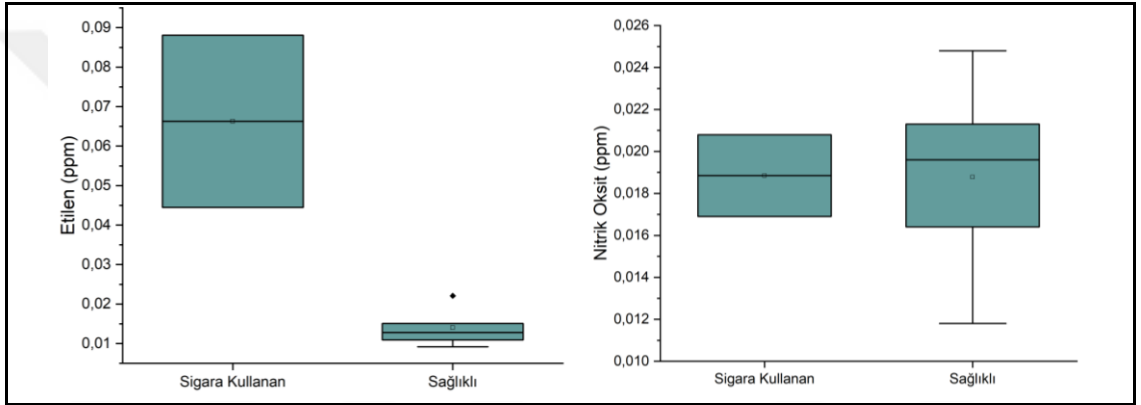
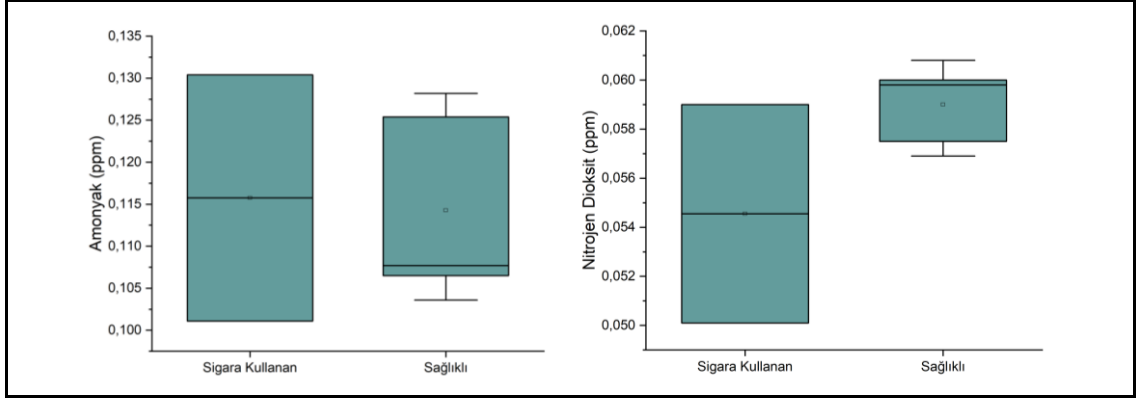
Şekil 4.18. a) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes aseton miktarları (two sample t-test p değeri=0.35232) b) COVID-19 ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen miktarları p değeri=0.12619 (Veriler arasında COVID-19 etkin fark oluşmamıştır.)

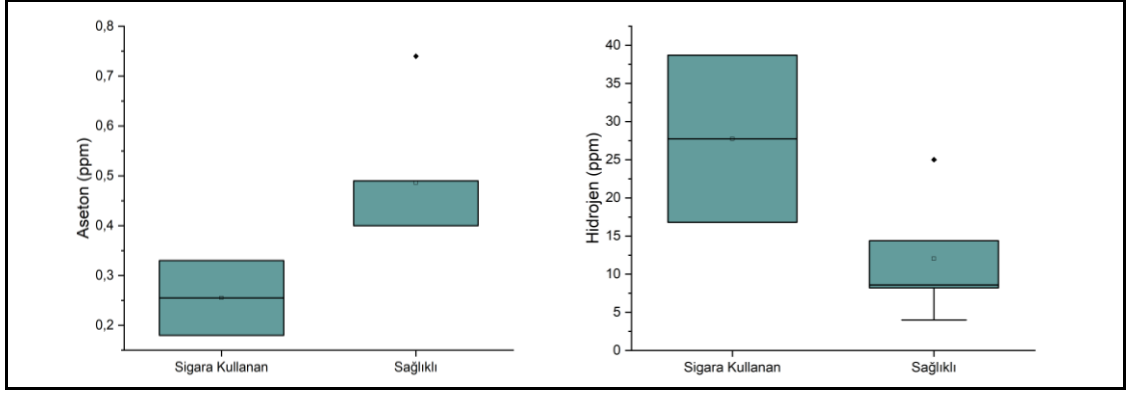
Hastanede yatan hastalardan alınan verilerde hastalara takılan oksijenin nefes moleküllerinin düzelmesine katkı sağladığı görülmüştür.

Sigara içen kişiler ve sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında ise, $p < 0.05$ için formaldehit (p değeri= 0.0000867), karbon monoksit miktarları (p=0.0000549), etilen (p değeri= 0.00252), kükürt dioksit (p=0.02062), aseton (p değeri=0.02034), hidrojen (p=0.03068) molekülleri anlamlı bulunmuştur.



Şekil 4.19. a) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes formaldehit miktarları (two sample t-test p değeri= 0.0000867) b) sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes karbon monoksit miktarları p=0.0000549 (Veriler arasında sigara kullanımı etkin fark oluşmuştur.)





Şekil 4.23. a) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes aseton miktarları (two sample t-test p değeri=0.02034) b) Sigara kullanan ve sağlıklı kişilerde nefes hidrojen miktarları p=0.03068 (Veriler arasında sigara kullanan etkin fark oluşmuştur.)

4.2.2. Rastgele orman algoritması ile tahmin

Elde edilen nefes verileri excelde .csv formatında kaydedilmiştir. Veriler hasta ve sağlıklı olarak ayrılmış, ilgili hastalığa sahip olan kişi için o hastalığın sütunu '1' olarak girilmiştir. Algoritma, solunum sistemi rahatsızlığı tahmin modelini eğiten ve yeni verileri tahmin etmek için kullanıcıdan giriş alan bir Python programını içermektedir. Tahmin modeli olarak Rastgele Orman (Random Forest) kullanılmaktadır. Veriler algoritma tarafından okunduktan sonra, eğitim verileri ayrılmakta ve eğitilmektedir. Sonrasında ise, kullanıcıdan yeni verileri almak için bir döngü başlatılır. Kullanıcıdan sensörden elde edilen moleküllerin miktarının ppm cinsinden değerini girmesi istenmektedir. "q" harfi girildiğinde ise döngüden çıkılmakta ve veri girişi sonlandırılmaktadır. Yeni verilerin sisteme girilmesinin ardından, Rastgele Orman modeli kullanılarak solunum sistemi rahatsızlığı tahmini yapılmakta ve sonuç ekrana yazdırılmaktadır. Verilen sisteme girilmesinin ardından, kullanıcıya yeni verileri kaydetme seçeneği sunulur. "e" harfi girildiğinde, tahmin sonucu yeni veriye eklenir ve güncellenmiş veri seti .csv uzantılı dosyaya kaydedilir. Diğer durumlarda ise yeni veriler kaydedilmez.

Son olarak, eğitim veri seti üzerinde modelin doğruluk, duyarlılık, özgüllük, kesinlik ve F-ölçüsü gibi performans metrikleri hesaplanmakta ve ekrana yazdırılmaktadır. Programın sonunda "Programdan çıkılıyor..." mesajı ekrana yazdırılmıştır.

Şekil 4.24'te verilen algoritma sırası ile aşağıda verilen tahminlerin yapılması için çalıştırılmıştır. Örnek algoritma kişide solunum sistemi rahatsızlığı var mıdır? Sorusuna tahmin olarak cevap verebilir niteliktedir.

- Solunum sistemi rahatsızlığı (Pnömoni, Akciğer Kanseri, KOAH) olanlar ve sağlıklı kişilerin verileri kullanılarak, solunum sistemi rahatsızlığı olup olmadığının tahmini.
- Pnömoni rahatsızlığı ve sağlıklı kişilerin verileri kullanılarak, pnömoni olup olmadığının tahmini.
- COVID-19 ve sağlıklı kişilerin verileri kullanılarak, COVID-19 olup olmadığının tahmini.
- Sigara kullanan sağlıklı kişilerden günde kaç adet sigara tükettiği bilgisi ile, nefes molekül miktarlarının verileri ile, sağlıklı ve sigara kullanmayan kişilerin verilerinin algoritmaya girilmesi ile, kişilerin bir günde tükettiği sigaranın tahmini.

Şekil 4.24'te verilen program, solunum sistemi rahatsızlığı olan kişilerin nefes verilerinin geliştirdiğimiz olan sistemden alınması ile, solunum sistemi rahatsızlığı olup olmadığını tahmin eden bir model kullanmaktadır. Programın ilk adımında, gerekli kütüphaneler import edilmektedir ve kullanacağımız sınıflar ve fonksiyonlar tanımlanmaktadır. Geliştirilen nefes analiz sistemi ile elde edilen veriler .csv formatında kaydedildiği için bu verileri okumaktadır ve bu verileri bir data frame üzerine yükler. Eğitim ve test verileri, `train_test_split` fonksiyonu kullanılarak veri setinde tanımlanmaktadır. Eğitim verileri, modelin öğrenmesi için kullanılırken, test verileri, modelin performansını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kullanılan Random Forest algoritması, birden fazla karar ağacının bir araya gelerek oluşturulmuş bir algoritmadır.

```

@author: Celal ÖZKAL
"""

import pandas as pd
from sklearn.ensemble import RandomForestClassifier
from sklearn.metrics import classification_report
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn.preprocessing import StandardScaler

data = pd.read_csv('solunumC.csv')

X = data.drop('solunum', axis=1)
y = data['solunum']

X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(X, y, test_size=0.2, random_state=42)

scaler = StandardScaler()
X_train_scaled = scaler.fit_transform(X_train)
X_test_scaled = scaler.transform(X_test)

random_forest = RandomForestClassifier()
random_forest.fit(X_train_scaled, y_train)

def tahmin_et(FormalD, CO, NH3, NO2, C2H4, NO, H2S, SO2, C3H6O, H2):
    new_data = pd.DataFrame({
        'FormalD': [FormalD],
        'CO': [CO],
        'NH3': [NH3],
        'NO2': [NO2],
        'C2H4': [C2H4],
        'NO': [NO],
        'H2S': [H2S],
        'SO2': [SO2],
        'C3H6O': [C3H6O],
        'H2': [H2]
    })
    new_data_scaled = scaler.transform(new_data)

    prediction = random_forest.predict(new_data_scaled)

    return prediction[0]

while True:
    FormalD = input("FormalD değerini giriniz (çıkamak için q): ")
    if FormalD.lower() == 'q':
        break
    FormalD = float(FormalD)

    CO = float(input("CO değerini giriniz: "))
    NH3 = float(input("NH3 değerini giriniz: "))
    NO2 = float(input("NO2 değerini giriniz: "))
    C2H4 = float(input("C2H4 değerini giriniz: "))
    NO = float(input("NO değerini giriniz: "))
    H2S = float(input("H2S değerini giriniz: "))
    SO2 = float(input("SO2 değerini giriniz: "))
    C3H6O = float(input("C3H6O değerini giriniz: "))
    H2 = float(input("H2 değerini giriniz: "))

    prediction = tahmin_et(FormalD, CO, NH3, NO2, C2H4, NO, H2S, SO2, C3H6O, H2)
    print("Solunum sistemi rahatsızlığı var mı? Tahmin:", prediction)

    test_data_scaled = scaler.transform(X_test)
    test_predictions = random_forest.predict(test_data_scaled)
    report = classification_report(y_test, test_predictions)
    print("Performans Metrikleri:\n", report)

    onay = input("Yeni verileri kaydetmek istiyor musunuz? (E/H): ")
    if onay.lower() == 'e':
        new_data = pd.DataFrame({
            'FormalD': [FormalD],
            'CO': [CO],
            'NH3': [NH3],
            'NO2': [NO2],
            'C2H4': [C2H4],
            'NO': [NO],
            'H2S': [H2S],
            'SO2': [SO2],
            'C3H6O': [C3H6O],
            'H2': [H2],
            'solunum': [prediction]
        })
        data = data.append(new_data, ignore_index=True)
        data.to_csv('solunumC.csv', index=False)
        print("Yeni veriler başarıyla kaydedildi.")
    else:
        print("Yeni veriler kaydedilmedi.")

```

Şekil 4.24. Rastgele orman algoritması ile solunum sistemi rahatsızlığı tahmini

Sensörlerden alınan yeni değerler ise, şu an ki sistemde phyton algoritmasına manuel olarak girilmektedir. Yeni verilerin kaydedilip kaydedilmeyeceği, programın sonunda kullanıcıya sorulmaktadır. Eğer kullanıcı yeni verileri kaydetmek istiyorsa, girilen veriler veri setine eklenmektedir ve CSV dosyasına kaydedilmektedir. Bu sayede veri seti güncellenmekte ve gelecekteki tahminler için daha fazla veriye sahip olunmaktadır. Modelin performansını değerlendirmek için ise test verileri üzerinde tahmin yapılmaktadır. Algoritmada tahminlerle gerçek etiketler (test_labels) arasındaki doğruluk, duyarlılık, özgüllük ve kesinlik gibi performans metrikleri hesaplanmıştır ve sonuçlar yazdırılmıştır (Şekil 4.25.).

```

FormalD değerini giriniz (Çıkmak için q): 0.01
CO değerini giriniz: 6
NH3 değerini giriniz: 0.1
NO2 değerini giriniz: 0.012
C2H4 değerini giriniz: 0.4
NO değerini giriniz: 0.01
H2S değerini giriniz: 0.02
SO2 değerini giriniz: 0.02
C3H6O değerini giriniz: 0.4
H2 değerini giriniz: 6
Solunum sistemi rahatsızlığı var mı? Tahmin: 1
Performans Metrikleri:
      precision    recall  f1-score   support

      0         1.00      0.50      0.67         2
      1         0.83      1.00      0.91         5

   accuracy              0.86         7
  macro avg              0.92      0.75      0.79         7
 weighted avg              0.88      0.86      0.84         7

Yeni verileri kaydetmek istiyor musunuz? (E/H): E
Yeni veriler başarıyla kaydedildi.
FormalD değerini giriniz (Çıkmak için q): |

```

Şekil 4.25. Rastgele orman algoritması ile solunum verilerinin girilmesi ve solunum hastalığının olup olmadığının sonuçlarının tahmin edilmesi

Şekil 4.26'ya göre pnömoni tahmini yapıldığında genel olarak, modelin doğruluk oranı makul bir seviyede (%92) olduğu görülmektedir. Solunum sistemi rahatsızlığı tahmini ve pnömoni tahmini için Şekil 4.24'de bulunan algoritma kullanılmıştır.

```

FormalD değerini giriniz (Çıkmak için q): 0.02
CO değerini giriniz: 5
NH3 değerini giriniz: 0.1
NO2 değerini giriniz: 0.05
C2H4 değerini giriniz: 0.18
NO değerini giriniz: 0.012
H2S değerini giriniz: 0.02
SO2 değerini giriniz: 0.02
C3H6O değerini giriniz: 0.5
H2 değerini giriniz: 9
pnomoni mi? Tahmin: 1
Performans Metrikleri:

```

	precision	recall	f1-score	support
0	1.00	0.50	0.67	2
1	0.75	1.00	0.86	3
accuracy			0.80	5
macro avg	0.88	0.75	0.76	5
weighted avg	0.85	0.80	0.78	5

```

Yeni verileri kaydetmek istiyor musunuz? (E/H): E
Yeni veriler başarıyla kaydedildi.
FormalD değerini giriniz (Çıkmak için q): q

```

Şekil 4.26. Rastgele orman algoritması ile pnömoni verilerinin girilmesi ve pnömoni hastalığının olup olmadığının sonuçlarının tahmin edilmesi

Şekil 4.27’de verilen program, COVID-19 olan kişilerin nefes verilerinin girilmesi ile geliştirdiğimiz bir sistemdir. Bu sistem; yüklenen algoritma ile kişide COVID-19 hastalığı olup olmadığını tahmin edebilen bir modeldir.

```

import pandas as pd
import random
from sklearn.metrics import classification_report
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn.preprocessing import StandardScaler

data = pd.read_csv('covidC.csv')

X = data.drop('covid', axis=1)
y = data['covid']

X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(X, y, test_size=0.25, random_state=42)

scaler = StandardScaler()
X_train_scaled = scaler.fit_transform(X_train)
X_test_scaled = scaler.transform(X_test)

class RandomClassifier:
    def __init__(self, classes):
        self.classes = classes

    def predict(self, X):
        predictions = []
        for _ in range(len(X)):
            prediction = random.choice(self.classes)
            predictions.append(prediction)
        return predictions

classes = y.unique()

random_model = RandomClassifier(classes)

def tahmin_et(FormalD, CO, NH3, NO2, C2H4, NO, H2S, SO2, C3H6O, H2):
    new_data = pd.DataFrame({
        'FormalD': [FormalD],
        'CO': [CO],
        'NH3': [NH3],
        'NO2': [NO2],
        'C2H4': [C2H4],
        'NO': [NO],
        'H2S': [H2S],
        'SO2': [SO2],
        'C3H6O': [C3H6O],
        'H2': [H2]
    })
    new_data_scaled = scaler.transform(new_data)

    prediction = random_model.predict(new_data_scaled)

    return prediction[0]

test_predictions = random_model.predict(X_test_scaled)
report = classification_report(y_test, test_predictions)

print("Performans Metrikleri:\n", report)

while True:
    FormalD = input("FormalD değerini giriniz (Çıkmak için q): ")
    if FormalD.lower() == 'q':
        break
    FormalD = float(FormalD)

    CO = float(input("CO değerini giriniz: "))
    NH3 = float(input("NH3 değerini giriniz: "))
    NO2 = float(input("NO2 değerini giriniz: "))
    C2H4 = float(input("C2H4 değerini giriniz: "))
    NO = float(input("NO değerini giriniz: "))
    H2S = float(input("H2S değerini giriniz: "))
    SO2 = float(input("SO2 değerini giriniz: "))
    C3H6O = float(input("C3H6O değerini giriniz: "))
    H2 = float(input("H2 değerini giriniz: "))

    prediction = tahmin_et(FormalD, CO, NH3, NO2, C2H4, NO, H2S, SO2, C3H6O, H2)
    print("Covid mi? Tahmin:", prediction)

    onay = input("Yeni verileri kaydetmek istiyor musunuz? (E/H): ")
    if onay.lower() == 'e':
        new_data = pd.DataFrame({
            'FormalD': [FormalD],
            'CO': [CO],
            'NH3': [NH3],
            'NO2': [NO2],
            'C2H4': [C2H4],
            'NO': [NO],
            'H2S': [H2S],
            'SO2': [SO2],
            'C3H6O': [C3H6O],
            'H2': [H2],
            'covid': [prediction]
        })
        data = data.append(new_data, ignore_index=True)
        data.to_csv('covidC.csv', index=False)
        print("Yeni veriler başarıyla kaydedildi.")
    else:
        print("Yeni veriler kaydedilmedi.")

```

Şekil 4.27. Rastgele orman algoritması ile COVID-19 verilerinin girilmesi ve COVID-19 hastalığının olup olmadığının sonuçlarının tahmin edilmesi

COVID-19 için performans metrikleri, sınıflandırma modelinin performansını değerlendirmek için kullanılmıştır. Algoritma sonuçları Şekil 4.28’de verilmiştir.

Performans Metrikleri:					
	precision	recall	f1-score	support	
0	1.00	0.50	0.67	2	
1	0.50	1.00	0.67	1	
accuracy			0.67	3	
macro avg	0.75	0.75	0.67	3	
weighted avg	0.83	0.67	0.67	3	
FormalD değerini giriniz (Çıkmak için q): 0.03					
CO değerini giriniz: 2.4					
NH3 değerini giriniz: 0.1					
NO2 değerini giriniz: 0.07					
C2H4 değerini giriniz: 0.009					
NO değerini giriniz: 0.011					
H2S değerini giriniz: 0.03					
SO2 değerini giriniz: 0.02					
C3H6O değerini giriniz: 0.4					
H2 değerini giriniz: 4					
Covid mi? Tahmin: 0					
Yeni verileri kaydetmek istiyor musunuz? (E/H): E					

Şekil 4.28. Rastgele orman algoritması ile COVID-19 verilerinin girilmesi ve COVID-19 hastalığının olup olmadığının sonuçlarının tahmin edilmesi

Şekil 4.29’da verilen algoritma ile nefes molekül verileri işlenmek üzere yüklenmektedir ardından eğitim ve test verileri olmak üzere ikiye ayırmaktadır. Algoritma olarak Random Forest sınıflandırıcısı oluşturulmaktadır. Mevcut datalar bellekte iken, yeni veriler klavyeden girilmektedir. Eski veriler üzerinden bilgiler alınarak yeni verilere göre kişinin günlük kullandığı sigara miktarı değerlendirilmektedir. Yeni girilen her data veri dosyasına kaydedilmekte ve bir sonraki tahmin için saklanabilir niteliktedir. Şekil 4.30’da verilerin sisteme girilmesi, elde edilen tahmin değeri ve sistemin eğitim doğruluğu ve test doğruluğu bilgileri alınmıştır.

```

import numpy as np
import pandas as pd
from sklearn.ensemble import RandomForestClassifier
from sklearn.metrics import accuracy_score, recall_score, precision_score, f1_score
from sklearn.model_selection import train_test_split

data = pd.read_csv('sigaraveri.csv')

X = data.drop('sigara', axis=1)
y = data['sigara']

X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(X, y, test_size=0.25, random_state=42)

random_forest = RandomForestClassifier(random_state=42)
random_forest.fit(X_train, y_train)

train_predictions = random_forest.predict(X_train)
test_predictions = random_forest.predict(X_test)

train_accuracy = accuracy_score(y_train, train_predictions)
test_accuracy = accuracy_score(y_test, test_predictions)

print("Eğitim Doğruluğu:", train_accuracy)
print("Test Doğruluğu:", test_accuracy)

FormalD = float(input("FormalD değerini giriniz: "))
CO = float(input("CO değerini giriniz: "))
NH3 = float(input("NH3 değerini giriniz: "))
NO2 = float(input("NO2 değerini giriniz: "))
C2H4 = float(input("C2H4 değerini giriniz: "))
NO = float(input("NO değerini giriniz: "))
H2S = float(input("H2S değerini giriniz: "))
SO2 = float(input("SO2 değerini giriniz: "))
C3H6O = float(input("C3H6O değerini giriniz: "))
H2 = float(input("H2 değerini giriniz: "))

new_data = pd.DataFrame({
    'FormalD': [FormalD],
    'CO': [CO],
    'NH3': [NH3],
    'NO2': [NO2],
    'C2H4': [C2H4],
    'NO': [NO],
    'H2S': [H2S],
    'SO2': [SO2],
    'C3H6O': [C3H6O],
    'H2': [H2]
})

prediction = random_forest.predict(new_data)
print("Tahmin edilen sigara kullanımı:", prediction)

new_data['sigara'] = prediction
updated_data = pd.concat([data, new_data], ignore_index=True)
updated_data.to_csv('sigaraveri.csv', index=False)

improved_train_predictions = random_forest.predict(X_train)
improved_test_predictions = random_forest.predict(X_test)

```

Şekil 4.29. Rastgele orman algoritması ile sigara verilerinin günde kaç sigara içildiğine dair verilen girilmesi ile nefes verilerine bakarak günde kaç sigara içildiğinin tahmin edilmesi

```
Eğitim Doğruluğu: 0.9166666666666666  
Test Doğruluğu: 0.4  
FormalD değerini giriniz: 0.12  
CO değerini giriniz: 13  
NH3 değerini giriniz: 0.14  
NO2 değerini giriniz: 0.05  
C2H4 değerini giriniz: 0.04  
NO değerini giriniz: 0.02  
H2S değerini giriniz: 0.06  
SO2 değerini giriniz: 0.02  
C3H6O değerini giriniz: 0.2  
H2 değerini giriniz: 18  
Tahmin edilen sigara kullanımı: [19]
```

Şekil 4.30. Rastgele orman algoritmasına verilerin girilmesi ile günlük sigara kullanımının tahmin edilmesi ve eğitim ve test doğruluğu

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nefes analiz cihazı solunum sistemi rahatsızlıklarında, hasta nefeslerinde farklı miktarlarda görülen moleküller seçilerek tasarlanmıştır. Bu bağlamda, Aseton (C_3H_6O), Amonyak (NH_3), Karbonmonoksit (CO), Nitrik Oksit (NO), Etilen (C_2H_4), Hidrojen Sülfür (H_2S), Azot Dioksit (NO_2), Karbon Disülfür (CS_2), Formaldehit (CH_2O), Hidrojen (H_2) molekülleri seçilmiştir. Yalnız aseton, amonyak ve hidrojen molekülleri farklı metabolizmalarda açığa çıkabilmektedir. Örneğin amonyak molekülü, böbrek fonksiyon bozukluklarında, heliko bakter pyroli hastalığında nefeste yüksek değerlerde görülebilmektedir. Aseton ise, yağ yıkımı aşamasında yüksek çıkmaktadır. Solunum sistemi rahatsızlığı olan kişilerde de yüksek olduğu görülen çalışmalar literatürde yer almaktadır. Hidrojen nefes analizi, sindirim sistemindeki bakteriyel faaliyetlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir test yöntemidir. Bu test, özellikle bağırsaklardaki bakterilerin sindirim sürecindeki aktivitesini ölçmek için kullanılır. Amonyak, aseton ve hidrojen hasta sağlık durumlarının araştırılması ve metabolizmaların etkilerinin araştırılması için seçilmiştir.

Çalışmamızda, solunum sistemi rahatsızlıkları genel bir bakış açısı ile incelenmiştir. Solunum sistemi rahatsızlığı olan 3 akciğer kanseri hastası, 4 KOAH hastası 13 sigara kullanmayan pnömoni hastasından ve sigara kullanmayan 7 sağlıklı sigara kullanmayan kişiden nefesler alınarak değerlendirmeler yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda solunum sistemi rahatsızlığı olan kişilere göre, NO_2 molekülü ($p=0.0227$), H_2S molekülü ($p=0.03449$) ve SO_2 molekülü ($p=0.00261$) anlamlı derecede farklı çıkmıştır. Bu moleküller solunum sistemi rahatsızlıklarında araştırılabilecek ve çalışmaların derinleşmesi ile teşhis yöntemi olarak kullanılabilecek nitelikte moleküllerdir.

Rastgele Orman Algoritmasına göre ise, elde edilen tüm moleküller solunum sistemi rahatsızlığını teşhis etmek üzere kullanılmıştır. Algoritma %92 doğrulukta tahmin edebildiği görülmüştür.

13 sigara kullanmayan pnömoni hastasından ve 7 sağlıklı sigara kullanmayan gönüllüden nefesler alınmıştır. Bu çalışma sonucunda pnömoni rahatsızlığı olan

kişilere göre, NO₂ molekülü (p=0.02337), H₂S molekülü (p=0.02175) ve SO₂ molekülü (p=0.0056) anlamlı derecede farklı çıkmıştır. Bu moleküller pnömoni hastalarında araştırılabilir ve çalışmaların derinleşmesi ile teşhis yöntemi olarak kullanılabilir nitelikte moleküllerdir. Rastgele orman algoritması tüm nefes verilerini kullanarak %88 doğrulukta hastalığı tespit edebilmektedir.

5 sigara kullanmayan COVID-19 hastasından ve 7 sağlıklı sigara kullanmayan gönüllüden nefesler alınmıştır. Bu çalışma sonucunda sağlıklı kişilere göre COVID-19 olan kişilerde, NH₃ molekülü (p=0.00308), NO₂ molekülü (p=0.00049), NO molekülü (p=0.00792) ve H₂S molekülü (p=0.0128) olarak anlamlı derecede farklı çıkmıştır. Bu moleküller pnömoni hastalarında araştırılabilir ve çalışmaların derinleşmesi ile teşhis yöntemi olarak kullanılabilir nitelikte moleküllerdir. Rastgele orman algoritması tüm nefes verilerini kullanarak %88 doğrulukta hastalığı tespit edebilmektedir. Rastgele orman algoritması tüm nefes verilerini kullanarak %75 doğrulukta hastalığı tespit edebilmektedir.

6 sigara içen sağlıklı gönüllüden ve 7 sigara kullanmayan sağlıklı gönüllüden veriler toplanmıştır. Veriler incelendiğinde çok sayıda molekül anlamlı sonuç vermiştir. Bunlar, CH₂O molekülü (p=0.00008), CO molekülü (p=0.00005), C₂H₄ (p=0.0025), SO₂ molekülü (p=0.02), C₃H₆O molekülü (p=0.02) ve H₂ molekülü (p=0.03) dır. Rastgele orman algoritması elde edilen verilerin kullanılması ile günlük sigara kullanım miktarını hesaplamaktadır. Eğitim Doğruluğu: 0.92 ve Test Doğruluğu: 0.4 dir. 0.92 değeri, modelin eğitim veri setindeki örneklerin yaklaşık %92'sinin doğru bir şekilde sınıflandığını ifade etmektedir. Bu yüksek doğruluk değeri, modelin eğitim veri setine uyum sağladığını göstermektedir.

Test doğruluğu ise, modelin daha önce görmediği test veri setindeki performansını ifade etmektedir. 0.4 değeri, modelin test veri setindeki örneklerin yaklaşık %40'ını doğru bir şekilde sınıflandığını gösterir. Bu düşük doğruluk değeri, modelin test veri setinde genelleme yeteneğinin düşük olduğunu ve eğitim veri setindeki başarıyı test veri setine taşıyamadığını gösterse de bu durum veri sayısının azlığından kaynaklanmıştır.

Araştırma sonuçlarına bakıldığında aseton ve hidrojen sigaranın insan sağlığına olan zararlı etkilerinden kaynaklanmış olacağı düşünülmüştür. Hidrojen bağırsak zararlı bağırsak bakterilerinin çoğalması durumunda aneobik bakterilerin varlığında artan bir moleküldür. Sigara içenlerde anlamlı olarak artmış olması, oksijen olmayan ortamda yaşayan bakteriler için uygun ortam yaratmış olabileceği için bağırsak florasının bozulabileceği yönündedir. Asetonun yüksek çıkması, sigara içiminin yağ yıkımını hızlandırabileceği şeklinde yorumlanabilir. Yalnız az sayıda data olması sonuç için yeterli değildir. Veri sayısının artırılması gerekmektedir.

Çalışma sonucunda, elde edilen sistem sigara kullanım miktarını, etkilerinin incelenmesi için uygun şekilde tasarlandığını göstermiştir. Sigara ölçer nefes analiz cihazı, sigara içicilerinin sigara dumanı maruziyetini ve sigara içmenin neden olduğu zararlı etkileri ölçmek için kullanılan bir cihaz olarak kullanılabilir. Bu cihaz, sigara içen kişinin nefesindeki karbonmonoksit, etilen, formaldehit, kükürt dioksit, aseton ve hidrojen seviyesini ölçerek sigara kullanımının zararlı etkilerini belirlemeye yardımcı olabilir. CO, kan dolaşımına girerek oksijenin taşınmasını engeller ve vücutta oksijen eksikliğine neden olmaktadır. Bu durum, sağlık problemlerine yol açabilecek ciddi sonuçlar doğurur. Sigara ölçer nefes analiz cihazı, sadece sigara içicileri için değil, aynı zamanda sigara içicilerinin pasif olarak maruz kalan kişiler için de yararlı bir cihazdır. Bu cihaz, pasif sigara dumanına maruz kalan kişilerin nefes moleküllerini ölçerek, sigara içicilerinin yakınında bulunmanın ne kadar zararlı olduğunu ortaya çıkarabilir. Kanda bulunan etilen etilen, özellikle solunum yolu, göz ve cilt gibi hassas bölgeleri etkiler. Takip edilmesi önemlidir. Özellikle akciğerlere zarar verir ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım ve diğer solunum yolu hastalıkları gibi sağlık problemlerine yol açabilir. Etilen ayrıca, kanser gibi ciddi hastalıkların gelişimine de katkıda bulunabilir. Formaldehit, aynı şekilde akciğerlere zarar vermektedir ve kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım ve diğer solunum yolu hastalıkları gibi sağlık problemlerine yol açabilir. Formaldehit ayrıca, üreme sistemi, beyin ve sinir sistemi gibi diğer organlara da zarar verebilir. Asetonun nefes analizi kesin bir tanı yöntemi olarak kabul edilmez ve diğer testlerle birlikte kullanılmalıdır.

Yapılan çalışmaların veri sayısı artırıldığında nefesten hastalıkların teşhisi için rutin kullanılabilir cihazların geliştirilebileceği öngörölmüştür. Yapay zeka teknikleri bu konuda anlamlı gelişmeler sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

- Adil S., A., Mushtaq, S., Waris, A., Gilani, S. O., Alnuwaiser, M. A., Jameel, M., & Khan, N. B. (2022). A low-cost device for measurement of exhaled breath for the detection of obstructive lung disease. *Biosensors* 12(6). <https://doi.org/10.3390/bios12060409>
- Adrie, C., Monchi, M., Tuan Dinh-Xuan, A., Dall'Ava-Santucci, J., Dhainaut, J. F., & Pinsky, M. R. (2001). Exhaled and nasal nitric oxide as a marker of pneumonia in ventilated patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(5), 1143-1149.
- Aguilar, A. D., Erica S. F., Nagahara, L. A., Amlani, İ., Tsui, R., & Tao, N. J. (2008). A breath ammonia sensor based on conducting polymer nanojunctions. *IEEE Sensors Journal*, 8(3), 269–73.
- Akman, H., Bayrakli, I., & Kutluhan, S., (2018). Investigation of correlation between neurological diseases and breath hexanal. *Journal of Bioanalysis & Biomedicine*, 10:2. <https://doi.org/10.4172/1948-593X.1000205>
- Alving, K., Weitzberg, E., & Lundberg, J. M. (1993). Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *European Respiratory Journal* 6(9), 1368–1370. <https://doi.org/10.1183/09031936.93.06091368>.
- Bajtarevic, A., Ager, C., Pienz, M., Klieber, M., Schwarz, K., Ligor, M., & Amann, A. (2009). Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC Cancer*, 9(1), 1-16.
- Balint, B., Donnelly, L. E., Hanazawa, T., Kharitonov, S. A., & Barnes, P. J. (2001). Increased nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate after exposure to tobacco smoke. *Thorax* 56(6), 456–61. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.6.456>
- Barberis, E., Amede, E., Khoso, S., Castello, L., Sainaghi, P. P., Bellan, M., Balbo, P. E., Patti, G., Brustia, D., Giordano, M., & Rolla, R. (2021). Metabolomics diagnosis of COVID-19 from exhaled breath condensate. *Metabolites*, 11(12), 847.
- Barisione, G., & Brusasco, V. (2021). Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide following mild-to-severe COVID-19. *Physiological Reports* 9(4), e14748.
- Bayrakli, İ., 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*. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.8.087004>.
- Binson, V.A., Subramoniam, M., & Mathew, L. (2021). Discrimination of COPD and lung cancer from controls through breath analysis using a self-developed e-nose. *Journal of Breath Research*, 15(4), 046003.

- Bourgonje, A. R., Offringa, A. K., Van Eijk, L. E., Abdulle, A. E. Hillebrands, J. L., Van Der Voort, P.H.J., Van Goor, H., & Van Hezik, E. J. (2021). N-acetylcysteine and hydrogen sulfide in coronavirus disease (2019). *Antioxidants and Redox Signaling* 35(14), 1207–25. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8247>.
- Brooks, S. M, Haight, R. R., & Gordon, R. L. (2006). Age does not affect airway pH and ammonia as determined by exhaled breath measurements. *Lung* 184(4), 195–200.
- Brown, T. P., Rushton, L., Muggleston, M.A., & Meechan, D. F., (2003). Health effects of a sulphur dioxide air pollution episode. *Journal of Public Health*, 25(4), 369-371.
- Cameli, P., Bargagli, E., Bergantini, L., d'Alessandro, M., Giugno, B., Gentili, F., & Sestini, P. (2021). Alveolar nitric oxide as a biomarker of COVID-19 lung sequelae: A pivotal study. *Antioxidants* 10 (9), 1350.
- Chan, H.P., Lewis, C., & Thomas, P.S. (2009). Exhaled breath analysis: novel approach for early detection of lung cancer. *Lung Cancer*, 63(2), 164-168.
- Chaolin H., Yeming W., Xingwang L., Lili R., Jianping, Z., Yi, H., Zhang, L., Guohui, F., Jiuyang, X., & Xiaoyi, G. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395 (10223), 497–506.
- Chen, H., Qi, X., Ma, J., Zhang, C., Feng, H., & Yao, M. (2020). *Breath-borne VOC biomarkers for COVID-19*. MedRxiv, pp.2020-06.
- Chen, H., Qi, X., Ma, J., Zhang, C., Feng, H., & Yao, M. (2021a). COVID-19 screening using breath-borne volatile organic compounds. *Journal of Breath Research* 15 (4), 47104.
- Chen, H., Qi, X., Zhang, L., Li, X., Ma, J., Zhang, C., Feng, H. & Yao, M. (2021). COVID-19 screening using breath-borne volatile organic compounds. *Journal of breath research*, 15(4). <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac2e57>
- Chen, Y. & Wang, R. (2012). The Message in the air: hydrogen sulfide metabolism in chronic respiratory diseases. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 184(2), 130–38. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.03.009>.
- Chen, Y., Qianyun L. & Deyin G. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418–23.
- Çakır, Edis, E., Dikensoy, Ö., Köktürk, N., Kılınç, O., Öner, F., Eyüboğlu, M. Ö., Sayiner, A., & Babayiğit, C. (2020). COVID-19 Hastalarında Tanı, Tedavi ve İzlem. Ed: İtil O, Ergür GA, Köktürk N, Havlucu Y, Akgün M. *Her Yönüyle COVID-19*. First Ed. Türkiye. Türk Toraks Derneği, 100–105.
- Dahnke, H., Kleine, D., Hering, P. & Mürtz, M. (2001). Real-time monitoring of ethane in human breath using mid-infrared cavity leak-out spectroscopy. *Applied Physics B*, (72), 971-975.

- Davies, S., Spanel, P. & Smith, D. (1997). Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure. *Kidney International*, 52(1), 223–28.
- Deveci, S. E., Deveci, F., Açık, Y., & Ozan, A. T. (2004). The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respiratory Medicine* 98(6), 551–56.
- Diskin, A. M, Španěl, P. & Smith, D. (2003). Time variation of ammonia, acetone, isoprene and ethanol in breath: A quantitative SIFT-MS study over 30 days. *Physiological Measurement* 24(1), 107.
- Drmosh, Q.A, Alade, I. O., Qamar, M., & Akbar, S.. (2021). Zinc Oxide-Based Acetone Gas Sensors for Breath Analysis: A Review. *Chemistry-An Asian Journal* 16 (12), 1519–38.
- Duong-Quy, S., Ngo-Minh, X., Tang-Le-Quynh, T., Tang-Thi-Thao, T., Nguyen-Quoc, B., Le-Quang, K., Tran-Thanh, D., Doan-Thi-Quynh, N., Canty, E., & Do, T. (2020). The use of exhaled nitric oxide and peak expiratory flow to demonstrate improved breathability and antimicrobial properties of novel face mask made with sustainable filter paper and folium plectranthii amboinicii oil: Additional option for mask shortaged. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 15(1), 664-672.
- Essat, M., Harnan, S., Gomersall, T., Tappenden, P., Wong, R., Pavord, I., Lawson, R., & Everard, M.L. (2016). Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: A systematic review. *European Respiratory Journal*, 47(3), 751-768.
- Exline, M., C, Stanacevic, M., Bowman, A. S., & Gouma, P. I. (2021). Exhaled Nitric Oxide Detection for Diagnosis of COVID-19 in Critically Ill Patients. *PLoS One* 16 (10): e0257644.
- Fuchs, P., Loeseken, C., Schubert, J. K. & Miekisch, W. (2010). Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer. *International Journal of Cancer* 126(11), 2663–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.24970>
- Ganas, K., Loukides, S., Papatheodorou, G., Panagou, P., & Kalogeropoulos, N.. (2001). Total Nitrite/Nitrate in expired breath condensate of patients with Asthma. *Respiratory Medicine*, 95(8), 649–54. <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1117>
- Grassin-Delyle, S., Roquencourt, C., Moine, P., Saffroy, G., Carn, S., Heming, N., Fleuriot, J., Salvator, H., Naline, E., Couderc, L.J., & Devillier, P. (2021). Metabolomics of exhaled breath in critically ill COVID-19 patients: A pilot study. *EBioMedicine*, (63), 103-154.
- Guntner, A.T., Koren, V., Chikkadi, K., Righettoni, M., & Pratsinis, S.E. (2016). E-nose sensing of low-ppb formaldehyde in gas mixtures at high relative humidity for breath screening of lung cancer?. *ACS sensors*, 1(5), 528-535.

- Gussow, A. B., Auslander, N., Faure, G., Wolf, I. Y., Zhang, F., & Koonin, E. V. (2020). Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117(26), 15193-99.
- Güntner, Andreas T., Koren, V., Chikkadi, K., Righettoni, M., & Pratsinis, S. E. (2016). E-nose sensing of low-Ppb formaldehyde in gas mixtures at high relative humidity for breath screening of lung cancer? *ACS Sensors* 1(5), 528-535. <https://doi.org/10.1021/acssensors.6b00008>
- Harnan, S.E., Tappenden, P., Essat, M., Gomersall, T., Minton, J., Wong, R., Pavord, I., Everard, M. & Lawson, R. (2015). Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: A systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 19(82), 1.
- Hesham, A., Zeyad, L., Elzahraa, F., Elgamal, A., Mohammed, P., Sakr, M., & Sabry, M. Yasser. (2021). Deep learning enabling analysis of exhaled breath using fourier transform spectroscopy in the mid-infrared. *Proceedings - 2021 IEEE 10th International Conference on Intelligent Computing and Information Systems, ICICIS 2021*, 124–29. <https://doi.org/10.1109/ICICIS52592.2021.9694262>.
- Jouyban, A., Djozan, D., Mohammadandashti, P., Alizadeh-Nabil, A., Ghorbanpour, H., Khoubnasabjafari, M., & Mohammadzadeh, M. (2017). Exhaled and nasal nitric oxide as a marker of pneumonia in ventilated patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(5), 1143-1149.
- Kamboures, M. A., Blake, D. R., Cooper, D. M., Newcomb, R. L., Barker, M., Larson, J. K., Meinardi, S., Nussbaum, E. & Rowland, F. S. (2005). Breath sulfides and pulmonary function in cystic fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(44), 15762–67. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507263102>
- Kearney, D. J., Hubbard, T., & Putnam, D. (2002). Breath ammonia measurement in helicobacter pylori infection. *Digestive Diseases and Sciences* 47(11), 2523–30.
- Kharitonov, S. A., Yates, D., & Barnes, P. J. (1995). Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *European Respiratory Journal* 8(2), 295–97. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08020295>
- Kharitonov, S.A., & Barnes, P.J. (2001). Exhaled markers of pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(7), 1693-1722.
- Kim, N.H., Choi, S.J., Yang, D.J., Bae, J., Park, J., & Kim, I.D. (2014). Highly sensitive and selective hydrogen sulfide and toluene sensors using Pd functionalized WO₃ nanofibers for potential diagnosis of halitosis and lung cancer. *Sensors and Actuators B: Chemical*, (193), 574-581.

- Liu, D. X., Liang, J. Q., & Fung, T. S. (2021). Human coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Edited by Dennis H Bamford and Mark Zuckerman. Encyclopedia of Virology*, 428–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.21501-X>.
- Massaro, A. F., Gaston, B., Kita, D., Fanta, C., Stamler, J. S., & Drazen, J. M. (1995). brief communications expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, (152), 800–803.
- Memikoğlu, O., & Genç, V. (2020). *COVID-19. E-Kitap*, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.
- Middleton, E. T., & Morice, A. H. (2000). Breath Carbon Monoxide as an Indication of Smoking Habit. *Chest* 117(3), 758–63.
- Miller, T. C., Morgera, S. D., Sadow, S. E., Takshi, A., & Palm, M. (2021). Electronic nose with detection method for alcohol, acetone, and carbon monoxide in coronavirus disease 2019 Breath Simulation Model. *IEEE Sensors Journal* 21(14), 15935-43.
- Mitrayana Apriyanto, D. K., & Satriawan, M. (2020). CO₂ laser photoacoustic spectrometer for measuring acetone in the breath of lung cancer patients. *Biosensors*, 10(6), 55.
- 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.071057598>
- Olin, A.C., Alving, K., & Toren, K. (2004). Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clinical & Experimental Allergy*, 34(2), 221-226.
- Ostojic, S. M. (2022). Malproduction of Endogenous Hydrogen Gas in COVID-19. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (12), 10-12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.924832>
- Paardekooper, Laurent M., Bogaart, G. V. D., Kox, M., Dingjan, I., Neerincx, A. H., Bendix, M. B., & Beest, M. T. (2017). Ethylene, an Early Marker of Systemic Inflammation in Humans. *Scientific Reports* 7(1), 2–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05930-9>.
- Pan, X., Chen, D., Xia, Y., Wu, X., Li, T., Ou, X., Zhou, L., & Liu, J. (2020). Asymptomatic Cases in a Family Cluster with SARS-CoV-2 Infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 410-11.
- Perman, J. A. (1991). Clinical Application of Breath Hydrogen Measurements. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 69(1), 111-15.
- Popov, T.A., (2011). Human exhaled breath analysis. *Annals of Allergy. Asthma & Immunology*, 106(6), 451-456.

- Prazakova, S., Elias, N., Thomas, P. S., & Yates, D. H. (2015). *Exhaled breath analysis in the differentiation of pneumonia from acute pulmonary oedema*. Heart failure, pp.20, 21.
- Priya, M. J., Subha, P. P., Aswathy, P. M., Merin, K. W., Jayaraj, M. K. & Kumar, K. R. (2021). *Selective Detection of Hydrogen Sulphide from the Background of Low Concentration Reducing Gases*. Materials Chemistry and Physics 260 (August 2020): 124038. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.124038>.
- Ratiu, I.A., Ligor, T., Bocos-Bintintan, V., Mayhew, C.A., & Buszewski, B. (2020). Volatile organic compounds in exhaled breath as fingerprints of lung cancer, asthma and COPD. *Journal of clinical medicine*, 10(1), 32.
- Schilling, J., Holzer, P., Guggenbach, M., Gyurech, D., Marathia, K., & Geroulanos, S. (1994). Reduced Endogenous Nitric Oxide in the Exhaled Air of Smokers and Hypertensives. *European Respiratory Journal* 7(3), 467–71. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07030467>.
- Schmidt, F. M., Vaittinen, O., Metsälä, M., Lehto, M., C Forsblom, P H Groop & Halonen, L. (2013). Ammonia in breath and emitted from skin. *Journal of Breath Research*, 7(1), 17109.
- Shahzad, A.A., Mushtaq, S., Waris, A., Gilani, S.O., Alnuwaiser, M.A., Jameel, M., & Khan, N.B. (2022). A low-cost device for measurement of exhaled breath for the detection of obstructive lung disease. *Biosensors*, 12(6), 409.
- Shan, B., Broza, Y.Y., Li, W., Wang, Y., Wu, S., Liu, Z., Wang, J., Gui, S., Wang, L., Zhang, Z., & Liu, W. (2020). Multiplexed nanomaterial-based sensor array for detection of COVID-19 in exhaled breath. *ACS Nano*, 14(9), 2125-12132.
- Shidiq Nur, H., Julian, T., Dharmawan, A. B., Puspita, M., Chandra, L., Rohman, A., Julia, M., Rianjanu, A., Nurputra, D. K. and Triyana, K. (2022). *Hybrid Learning Method Based on Feature Clustering and Scoring for Enhanced COVID-19 Breath Analysis by an Electronic Nose*. Artificial Intelligence in Medicine, 102323.
- Shimamoto, C., Hirata, I. & Katsu, K. (2000). Breath and Blood Ammonia in Liver Cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology*, 47(32), 443–45.
- Singhal, T. (2020a). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics* 87(4), 281–86. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
- Skeldon, K. D., McMillan, L. C., Wyse, C. A., Monk, S. D., Gibson, G., Patterson, C., & Padgett, M. J. (2006). Application of laser spectroscopy for measurement of exhaled ethane in patients with lung cancer. *Respiratory Medicine*, 100(2), 300-306.
- Smith, D., Španěl, P. & Sulé-Suso, J. (2010). Advantages of breath testing for the early diagnosis of lung cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 10(3), 255-257.

- Smith, D., Turner, C. & Spaněl, P. (2007). Volatile metabolites in the exhaled breath of healthy volunteers: their levels and distributions. *Journal of Breath Research*, (1), 014004. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/1/1/014004>
- Sturney, S. C., Storer, M. K., Shaw, G. M., Shaw, D. E., & Epton, M. J. (2013). P146 Can exhaled hydrogen sulphide and hydrogen cyanide be used to diagnose pneumonia in the Intensive Care Unit. *Thorax*, 68(3), A141-A142.
- Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C. K., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., Gao, G. F. (2016). Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24(6), 490-502.
- Subali, A. D., Wiyono, L. Yusuf, M., & Zaky, M. F. A. (2022). The potential of volatile organic compounds-based breath analysis for COVID-19 screening: A systematic review & meta-analysis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 102(2), 115589.
- Sule, W.F. & Oluwayelu, D.O. (2020). Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *The Pan African Medical Journal*, 35(Suppl. 2).
- Taivans, I., Strazda, G., Jurka, N., Kopeika, U., Pirtnieks, A., Balode, L., & Logina, L. (2013). Volatile organic compounds of exhaled breath in lung cancer and lung inflammatory diseases. *Annual Congress 2013-Epidemiology, screening and diagnosis of lung cancer*, Riga, Latvia.
- Tran, V. H., Chan, H. P., Thurston, M., Jackson, P., Lewis, C., Yates, D., & Thomas, P. S. (2010). Breath analysis of lung cancer patients using an electronic nose detection system. *IEEE Sensors Journal*, 10(9), 1514-1518.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B. vd. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 323(11), 1061-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Wehinger, A., Schmid, A., Mechtcheriakov, S., Ledochowski, M., Grabmer, C., Gastl, G. A. & Amann, A. (2007). Lung Cancer Detection by Proton Transfer Reaction Mass-Spectrometric Analysis of Human Breath Gas. *International Journal of Mass Spectrometry*, 265(1), 49-59.
- Yates, D. H. (2001). Role of exhaled nitric oxide in asthma. *Immunology and cell Biology*, 79(2), 178-190.
- Ye, Z.W., Yuan, S., Yuen, K.S., Fung, S.Y., Chan, C. P. & Jin, D. Y. (2020a). Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences* 16(10), 1686.
- Yuan, Z. C. & Hu, B. (2021). Mass spectrometry-based human breath analysis: towards COVID-19 diagnosis and research. *Journal of Analysis and Testing* 5(4), 287–97.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., & Zhao, X., (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.

