

NEFES KOKUSUNDAN DİYABET TANISI İÇİN

QCM TABANLI SİSTEM TASARIMI

Pınar TEKBIYIK

Yüksek Lisans Tezi

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Şubat-2007

NEFES KOKUSUNDAN DİYABET TANISI İÇİN
QCM TABANLI SİSTEM TASARIMI

Pınar TEKBIYIK

Dumlupınar Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hamdi Melih SARAOĞLU

Şubat-2007

KABUL VE ONAY SAYFASI

Pınar TEKBIYIK'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı NEFES KOKUSUNDAN DİYABET TANISI İÇİN QCM TABANLI SİSTEM TASARIMI başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

.././2007
(Sınav tarihi)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Hamdi Melih SARAOĞLU (Danışman)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZMEN

Üye : Doç. Dr. Nejat YUMUŞAK

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .././../..... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

NEFES KOKUSUNDAN DİYABET TANISI İÇİN QCM TABANLI SİSTEM TASARIMI

Pınar TEKBIYIK

Elektrik-Elektronik Mühendisliği, Yüksek Lisans Tezi, 2007

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hamdi Melih SARAOĞLU

ÖZET

Bulaşıcı veya metabolik hastalıkların, belirli kokular ortaya çıkardıkları bilinmektedir. İnsandan alınan nefes örnekleri gaz kromatografik (GC) teknikler kullanılarak analiz edilmek suretiyle hastalıkla nefeste değişen gazlar tespit edilmektedir. GC-MS teknikleri hastalık işaretlerinin kapsamlı şekilde çalışılmasına imkan vermesine rağmen; yüksek maliyet, yetenekli personel ihtiyacı, laboratuvar ortamı ve uzun süre gerektirmesinden dolayı hastalıkların teşhisi için kullanılmamaktadır.

Son zamanlarda gaz sensör dizileri ile memelilerin koku alma sistemi örnek alınarak elektronik burunların üretilmesiyle, klinik uygulamalarda kokudan hastalık teşhis edilmektedir. Diyabetli hastalarda nefesteki aseton yoğunluğu 0,1–10 ppm olduğu bilinmektedir. QCM sensörler ise 50 ppm üzerinde duyarlıdır. Düşük aseton konsantrasyonunu QCM sensörlere duyurabilmek için zeolit içeren yoğunlaştırıcı kullanılmıştır. Böylece, diyabet tanısı için QCM sensör ve zeolit yoğunlaştırıcıdan oluşan bir sistem tasarlanmıştır.

Bu çalışma “QCM-SSC Gaz Sensör Dizisi Kullanarak Tıbbi Uygulamalar için Tanı Sistemi Tasarımı” 104E053 nolu TÜBİTAK Projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: QCM Sensör, Elektronik Burun, Diyabet, Tanı Sistemi

DESIGN OF QCM-BASED SYSTEM FOR DIAGNOSING OF DIABETES

Pınar TEKBIYIK

Electric&Electronic Engineering, M.S.Thesis, 2007

Thesis Supervisor: Asst.Prof.Dr. Hamdi Melih SARAOĞLU

SUMMARY

It is known that infectious or metabolic diseases breathe out certain odors. The gases changed by diseases in human breath are determined by analysing the breath samples by using gas chromatographic (GC) techniques. Although GC-MS techniques enable disease signals to be studied extensively, they are not used for diagnosis of diseases because they require higher cost, necessity of competent staff, laboratory environment and are long-term.

Recently, since electronics noses are produced by sampling gas sensor arrays and nose systems of mammals, diagnosis of disease from human breath has been made in clinical applications. It is known that acetone concentration in breath of diabetic patients is 0.1-10 ppm. However, QCM sensors are sensitive to over 50 ppm. Hence, the condenser which contains zeolite is being used to have acetone concentration sensed by QCM sensors. Consequently, for diagnosing of diabetes, the system which consists of QCM sensor and zeolite condenser was designed.

This work, with title “Developing Identification System For Medical Applications By Using Qcm-Ssc Gas Sensor Array” is realised under the project number 104E053 supported by TUBITAK.

Keywords: QCM Sensor, Electronics Nose, Diabetes, Diagnosis System

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma esnasında yardımcı olan danıŐmanım Yrd. Do. Dr. Hamdi Melih SARAOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali EBEOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZMEN' e, bu çalışma için gerekli QCM sensörleri üreten TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Malzeme Enstitüsü Sensör Grubuna, hiçbir zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli aileme, fikir alışverişinde bulunduğum Dr. Gülsün İŐSEVEROĐLU'na, ArŐ.Gör. Soydan SERTTAŐ'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. ELEKTRONİK BURUN'DA KULLANILAN SENSÖRLER.....	3
2.1 Kuvars Kristal Mikrobalsans Sensörler (QCM).....	3
2.1.1 Piezoelektrik Etki	6
2.1.2 Kuvars Kristalinin Elektronik Eşdeğer Devresi	8
2.2 Yüzey Akustik Dalga Cihazları (Surface Acoustic Wave (SAW) Devices).....	9
2.3 Metal Oksit Yarıiletkenleri (Metal Oxide (MOX) Semiconductors).....	10
2.4 IDT (Inter Digital Transducer).....	10
2.5 Optik Sensörler (Optical Sensors).....	11
3. ELEKTRONİK BURUN	12
3.1 Hastalık Belirlenmesinde Elektronik Burun Uygulamaları.....	14
3.2 Elektronik Burun'un Uygulama Alanları	17
3.2.1 Gıda Alanında Elektronik Burun Uygulamaları.....	17
3.2.2 Çevresel Denetleme Uygulamalarında Elektronik Burun.....	18
3.2.3 Kimyasal Analiz Uygulamalarında Elektronik Burun.....	18
4. ÖLÇÜM DÜZENİĞİNİN OLUŞTURULMASI.....	20
4.1 Sensör Test ve Kalibrasyon Sistemi.....	20
4.2 Sirkülatörlü Soğutucu Cihazı.....	22
4.3 Isıtıcı.....	23
4.4 Elektronik Burun.....	23
4.5 Yoğunlaştırıcı.....	24

İÇİNDEKİLER(devam)

	<u>Sayfa</u>
5. ÖLÇÜM DÜZENEĞİ İLE GEÇEKLEŞTİRİLEN DENEYLER.....	26
5.1 Nefes Ölçümleri	26
5.2 Diyabet Hastalarının Nefes Ölçümleri.....	29
6. SENSÖRLERİN ASETON GAZINA KARŞI DUYARLILIK DENEYLERİ.....	33
6.1 Farklı Aseton Gazı Konsantrasyonlu Deneyleri	33
6.2 Sensör Kalibrasyon ve Test Sistemi Kullanılarak Yapılan Deneyler.....	35
6.3 Yoğunlaştırıcı Deneyleri.....	40
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	45

EKLER

1. Kişilerin kan şekeri tahlil sonuçları, bu kişilerin nefeslerine sensörlerin verdiği frekans cevapları ve analiz esnasındaki nem, sıcaklık değerleri.
2. Nefes Kokusundan Diyabet Tanısı İçin Qcm Tabanlı Sistem Tasarımı.

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. QCM sensörün a) önden görünüşü b) yandan görünüşü.....	3
2.2. AT-kesilmiş kuvars kristal tabaka	4
2.3. Kuvars kristaldeki piezoelektrik etki a) Nötr piezoelektrik hücre.....	7
b) çekme c) basma kuvveti sonucunda piezoelektrik hücrede yük merkezleri.....	7
arasında mesafenin değişmesi ve gerilim farkının oluşması.....	7
2.4. Piezoelektrik kuvars kristal rezonatör eşdeğer devresi.....	9
2.5. Inter Digital Transducer (IDT) yapısı.....	10
3.1. Memeli burnu ve “elektronik burun” benzerlikleri.....	13
4.1. Tıbbi uygulamalarda kullanılmak üzere oluşturulan tanı sistemi.....	20
a) Sensör test ve kalibrasyon sistemi.....	20
b) Sirkülatörlü soğutucu cihazı.....	20
c) Isıtıcı.....	20
d) Elektronik burun.....	20
4.2. Sensör test ve kalibrasyon sistemi.....	21
4.3. Sirkülatörlü soğutucu cihazı.....	22
4.4. Tanı sisteminde kullanılan elektronik burun.....	23
4.5. Elektronik burunda kullanılan QCM sensörler.....	24
4.6. Yoğunlaştırıcı ölçüm düzeneği	25
5.1. Nefes analizlerinde kullanılan ölçüm düzeneği.....	26
5.2. Farklı üç kişinin nefeslerine a) Sensör-1 b) Nem, c) sıcaklık cevapları.....	27
5.3. Üç farklı kişinin nefes parmak izleri	28
5.4. Analiz esnasındaki nem ve sıcaklık değerleri.....	28
5.5. Sensör çiftlerinin kişilerin nefesine verdiği cevaplar.....	30
a) Sensör 1 ve Sensör 2’nin frekans cevapları.....	30
b) Sensör 1 ve Sensör 3’ün frekans cevapları.....	30
c) Sensör 1 ve Sensör 5’in frekans cevapları.....	30
d) Sensör 2 ve Sensör 5’in frekans cevapları.....	31
e) Sensör 3 ve Sensör 5’in frekans cevapları.....	31
5.6. 50 kişinin nefesi üzerinde sensör-1’in neme olan cevabı.....	32
5.7. 50 kişinin nefesi üzerinde sensör-1’in sıcaklığa cevabı.....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
6.1. Ölçüm düzeneği.....	33
6.2. Sensörlerin aseton gazının farklı konsantrasyonlarına verdiği cevaplar.....	34
6.3. Sensör kalibrasyon ve test sistemi kullanılarak oluşturulan ölçüm düzeneği.....	35
6.4. Sensör 1'in verdiği cevap.....	36
6.5. Sensör 1'in verdiği cevap.....	36
6.6. Deneyin yapılaş protokolü.....	37
6.7. Sensör 1'in frekans cevabı.....	38
6.8. Sensör 8'in frekans cevabı.....	38
6.9. Sensör 9'un frekans cevabı.....	38
6.10. Deneyin yapılaş protokolü.....	39
6.11. Sensör 1'in frekans cevabı.....	39
6.12. Yoğunlaştırıcı deneylerinin yapılaş aşamaları.....	41
7.1. Sensör 1, Sensör 2, Sensör 4, Sensör 8, Sensör 9'un asetonun farklı konsantrasyonlarında verdikleri frekans cevapları.....	43
7.2. Sensörlerin yoğunlaştırıcısız 12,5 ppm'e ve yoğunlaştırıcılı 10 ppm'e verdiği..... frekans cevapları.....	44

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1 İnsan burun sistemi ile elektronik burnun karşılaştırılması.....	13
3.2 Çeşitli hastalıklarda insan nefesindeki oranı değişen uçucu bileşikler	14
6.1 Sensörlerin farklı aseton gaz konsantrasyonlarına vermiş olduğu frekans cevapları.....	34
6.2 Değişik aseton konsantrasyonunda sensör 1'in verdiği frekans cevapları.....	39
6.3 Değişik aseton konsantrasyonunda sensör 1'in verdiği frekans cevapları.....	40
7.1 Bütün sensörlerin değişik aseton konsantrasyonlarına verdiği frekans cevapları.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
Mosfet	Metal Oxide Semiconductors (Metal Oksit Yarıiletkenleri)
QCM	Kuvars Kristal Mikrobalans
SAW	Surfacta Acoustic Waves (Yüzey Akustik Dalga Cihazları)
GC	Gas Chromatography (Gaz Kromatografisi)
MS	Mass Spectrometer (Kütle Spektrometresi)
PQCM	Piezoelectric Quartz Crystal Micro Balance Sensörleri
UHV	Ultra High Vacuum (ultra yüksek vakum)
IDT	Inter Digital Transducer
IDA	International Diabet Asemble (Uluslararası Diyabet Kurumu)
VSC	Volatile Sulfur Compounds (uçucu sülfür bileşenler)
CRI	Chronic renal insufficiency
CRF	Chronic renal failure (Kronik böbrek yetmezliği)
SCCM	Standard Cubic Centimeters per Minute
ppm	parts per million (1 milligram/Litre, milyonda 1 birimlik oran.)
Hz	Hertz
% Rh	Bağıl Nem
ng	nanogram
A (cm ²)	Algılama yüzey alanı
Cf	Kuvars kristalin kütle algılama sabiti
ΔF (Hz)	Frekans değişimi
Δm (g)	Kütle değişimi
nm	nanometre

1. GİRİŞ

Sensörler, çeşitli fiziksel ve kimyasal büyüklükleri hissedip bunlardan elektriksel sinyaller üreten elemanlardır.

Kimyasal sensör dizileri, n tane sensörden oluşmuş bir guruptur. Bir sensör dizisi farklı algılama özelliklerine sahip sensörlerden oluşmaktadır. Bu sensörler farklı birçok kimyasal bileşenleri ve kokuyu elektriksel nicelikleri değişerek tanımlayabilmektedir. Elektrokimyasal duyarlılık sensörler, yarıiletken temelli sensörler (MOSFET, IOT, MOS vb. yapıdaki), kütle duyarlılık sensörler (QCM, SAW vb.), optik duyarlılık sensörler, iyonizasyon sensörler ve katalitik veya kalorimetrik sensörler kimyasal sensör çeşitleridir [1].

Elektronik burun, yapısında kimyasal sensör dizisi bulunduran ve insan burnunun algılayamadığı seviyelerdeki kokular üzerinde ölçüm yapabilen cihazlardır. Bir kokuyu algılayıp, tanımlayabilmenin yanı sıra ölçüm yapılan madde içinde her bir kokudan ne oranda bulunduğunu, bulunan kokuların hangi sınıflara dahil olduğunu ve ne kalitede olduklarını da algılayabilen bu cihazların ömürleri de uzundur.

İnsan vücudunun ürettiği nefes [2,3,4], ter [5,6], idrar [3,7] gibi bileşenler, metabolizma hakkında önemli bilgiler içeren, dolayısıyla hastalıkların teşhisinde kullanılan bileşenlerdir. İnsan vücudunda organlar tarafından çeşitli gazlar üretilmektedir. Akciğerlerde kanın temizlenmesi esnasında da kandaki gazlar alveoller aracılığı ile nefese geçmektedir. Sağlıklı insanın nefesinde bulunan gazların da yüzdelik olarak miktarları bellidir. Organlarda meydana gelen hastalıklar sonucu kokuya neden olan bu gazların bileşenlerinin konsantrasyonunda farklılıklar meydana gelmeye başlar. Bu farklılıkların sağlıklı insanlarla hasta insanlarda tespit edilmesiyle hastalık tanısı gerçekleştirilebilir [8,9,10].

Özellikle bilimsel araştırmalarda kimyasal gaz analizi için "Gaz Kromatografisi" (GC: Gas Chromatography), "Kütle Spektrometresi" (MS: Mass Spectrometer) vb. analitik yöntemlere başvurulmaktadır. GC, MS gibi analitik yöntemlerin örnek hazırlama ve ölçüm süreleri uzun ve pahalıdır. Ayrıca sistemin kullanımı ve sonuçların yorumlanması uzmanlık gerektirir. Bu cihazlarla yapılan analizler, kesin ve hassas sonuç vermelerine karşın, örnek toplama, hazırlama ve laboratuvar ortamını gerektirmeleri nedeniyle pratik değildir. "Gaz Kromatografisi" ve "Kütle Spektrometresi" gibi analitik yöntemlerin yanında, laboratuvar ortamı gerektirmeyen, küçük boyutlu, kolay kullanımlı, düşük maliyetli, ölçüm ve geri dönüşüm süreleri oldukça kısa olan kimyasal gaz sensörlerine gereksinim oldukça artmıştır.

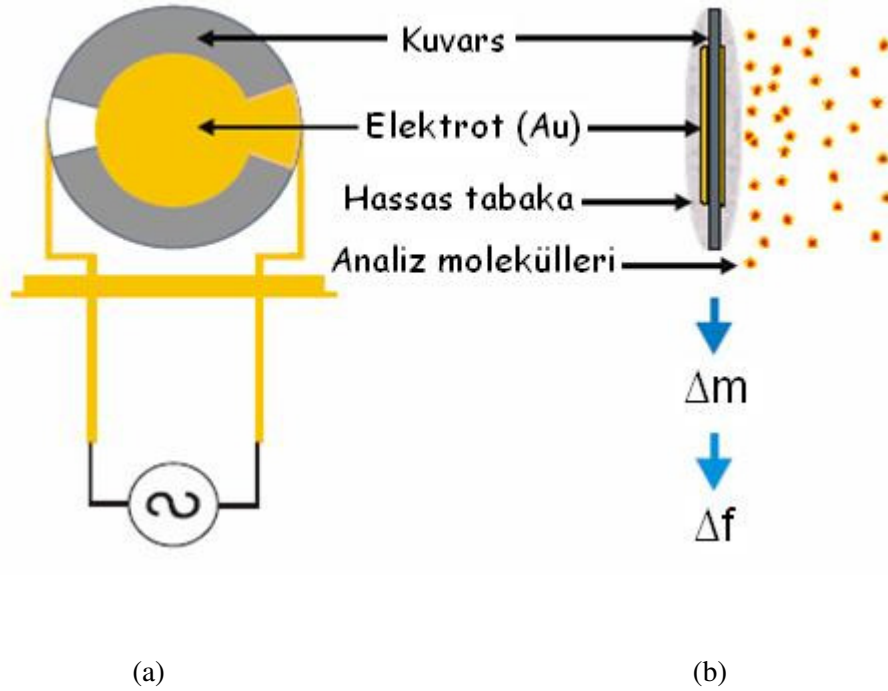
TÜBİTAK destekli bir proje kapsamında gerçekleştirilen bu çalışmada, Kuvars Kristal Mikrobalans (QCM) sensör dizisini yapısında barındıran “elektronik burun” kullanarak, insan nefesinden diyabet hastalığının tanısının gerçekleştirilmesi için gerekli deney düzeneği kurulmuştur. İnsan nefesindeki gazlarda değişime neden olan bazı hastalıkların erken teşhisi ölüm oranını büyük oranda azaltmaktadır. Hastalıkların teşhis edilmesi ve değerlendirilmesi ise uzmanlaşmış servisleri, geniş kapsamlı çalışmaları ve pahalı testleri gerektirmektedir. QCM sensörler ile hastalık teşhisi gerçekleştirildiği takdirde zaman gerektiren ve pahalı testlere gerek kalmayacaktır. Böylece kısa zamanda tedaviye geçilebilecektir.

Bu çalışmanın ikinci bölümünde, sensörler, sensör çeşitleri ve tıbbi uygulamalarda kullanmak için geliştirilen tanı sisteminde algılayıcı sensör olarak kullanılan QCM sensörlerden bahsedilmiştir. Üçüncü bölümde elektronik burun ve elektronik burunun kullanıldığı alanlar anlatılmaktadır. Dördüncü bölümde tanı sisteminde kullanılan cihazlar tanıtılmış ve sistemin bu cihazlara olan ihtiyacından bahsedilmiştir. Beşinci bölümde ise yapılan deneyler ve bu deneyler doğrultusunda tanı sisteminin oluşma aşamaları anlatılmaktadır.

2. ELEKTRONİK BURUN'DA KULLANILAN SENSÖRLER

2.1 Kuvars Kristal Mikrobalsans Sensörler (QCM)

QCM sensörler gıda, çevre ve klinik gibi pek çok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Algılayıcı kimyasal film tabakası ile kaplanmış elektrotların oluşturduğu, elektriksel enerjiyi mekanik enerjiye dönüştüren elektromekanik bir rezonatördür [12]. QCM, kullanılan kaplama çeşidine göre değişen nanometrik boşluklara sahiptir. Bu boşluklarla kendi çapından daha küçük olan molekülleri zapt eder. Zapt edilen molekül miktarına göre QCM'in kütlesi değişmektedir. Değişen kütle ile beraber QCM'in rezonans frekansı da değişmektedir. Şekil 2.1'de bir QCM yapısının önden, yandan görünüşü ve gaz ile etkileşimi görülmektedir.

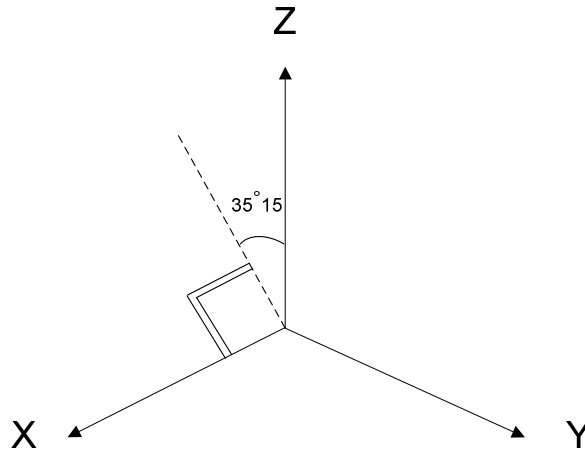


Şekil 2.1 QCM sensörün a) önden görünüşü b) yandan görünüşü.

Bir kuvars kristal rezonatör, titreşim hareketi yapan tüm mekanik sistemlerde olduğu gibi birçok titreşim moduna veya duran dalga moduna sahip olabilir. Sensör uygulamalarında kullanılan akustik dalgalar, yüzey akustik dalgaları (SAW, Surfacta Acoustic Waves) ve bulk akustik dalgalarıdır. Her iki akustik dalga çeşidi de piezoelektrik bir malzeme yardımı ile oluşturulabilir. Oluşturulacak dalganın tipi ve devrenin rezonans frekansı transduserlerin geometrisine, kristal yönelimine ve piezoelektrik malzemenin kalınlığına bağlıdır [13].

Bir kuvars malzeme x, y, z eksenlerinin her birinde boyuna, yanal ve burulma olmak üzere üç farklı şekilde titreşim yapabilir. Bu temel modlara ek olarak sistem aynı zamanda, her bir temel modun harmoniklerinde de titreşim yapabilir. Bu akustik titreşimlerin genliği elektrotlu bölgenin merkezinde maksimumdur. Titreşim genliği elektrotlardan uzaklaştıkça azalır [14,15].

Çoğu zaman QCM'in sadece tek bir modda titreşmesi istenir. QCM' in tek bir modda titreşebilmesi için kuvarsın özel bir kristalografik doğrultuda kesilmiş olması ve uygun bir geometriye sahip olması gerekir. Bunların dışında kuvars tutucularının yapısı, osilatör devresi ve yüzeylerdeki elektrotların geometrisi ve düzeni de titreşim modunu etkiler. Sensör uygulamaları için seçilecek titreşim modunun, kuvarsın kütleindeki değişimlere duyarlı olması gerekir. Kuvarsın kütleindeki değişimlere en duyarlı titreşim modu kalınlık-kesim modudur. Bir kuvars malzemenin kalınlık kesim modunda titreşebilmesi için kuvarsın, kristal eksenine göre özel bir doğrultuda kesilmiş olması gerekir. Bu kesimler AT ve BT kesimlerdir. Şekil 2.2' de AT-kesilmiş bir kuvars kristal kalınlığı y eksenine doğrultusunda, uzunluğu x eksenine doğrultusunda olan ve uzunluğu doğrultusunda (x-ekseni) saat ibrelerinin tersi yönünde $35^{\circ} 15'$ döndürülmüş bir tabaka görülmektedir.



Şekil 2.2 AT-Kesilmiş kuvars kristal tabaka.

İlk olarak sauerbrey ince metal film kaplamada film kalınlığını belirlemek için kuvars kristal kullanmıştır. Kuvars kristal üzerindeki kütle değişimi ile kristalin rezonans frekansındaki değişim arasındaki ilişkiyi veren matematiksel ifade sauerbrey tarafından geliştirilmiştir.

Bir kuvars kristalinin salınım frekansı sadece kristalin yüzeyindeki elektrotların kütlelerine değil, kristalin tüm kütlelerine bağlıdır. Gaz molekülleri kaplanan kimyasal tabakada

soğrulduğu zaman, rezonans frekansı, absorblanan/desorblanan gaz moleküllerinin sayılarıyla orantılı olarak azalmaktadır. Böylece algılanan gazın kütlesi kristal titreşim frekansında ortaya çıkan değişimle ölçülebilmektedir. Gazın izlenmesi işleminde frekans duyarlılığındaki değişim, kütleden başka; sıcaklıktaki değişim, gerginlik, rezonans frekansındaki değişimi (Δf), kütle toplamına dönüştürmede kullanılan matematiksel modelin doğruluğu gibi etkenlere de bağlı olmaktadır. Kinetik çalışmalar gibi birçok dinamik kütle ölçümünde, kütle değişim oranı yüksek önem taşımaktadır. Böylece Δf 'in zamanla değişimi, kütle değişimi ve yer alan kinetiklerin birleştirilmesiyle izlenebilmektedir. 1950'ye kadar frekans kayması Δf sadece nitel olarak tanımlanmış bir olguydu. Küçük kütle değişimlerinin izlenmesine olan gereksinim, sonradan araştırmacılara daha dikkatli araştırma yapmaları için yol göstermişti. 1960'da bir kuvars kristalin rezonans frekansının kuvars tabakasının geometrik boyutlarına ve elektrotların kalınlığına bağlı olduğu anlaşıldı. Bu nedenle imalatçılar istenen değerden daha yüksek rezonans frekansına sahip kuvars kristalleri hazırlayıp daha sonra mevcut kuvars elektrotlarının kalınlıklarını kontrol ederek frekansı daha uygun bir değere düşürdüler.

Bir kuvars kristal tabakası aşağıdaki eşitliğe uygun temel Δt moduna göre osilasyon yapmaktadır.

$$Z_q = \lambda_q / 2 \quad (2.1)$$

Burada Z_q kuvars tabakasının kalınlığı λ_q ise kalınlık kontrolündeki değişken dalga kesim modunun dalga boyudur. Kesim dalga hızı V_q :

$$V_q = \lambda_q \cdot f \quad (2.2)$$

İki eşitliğin birleştirilmesinden:

$$f \cdot Z_q = V_q / 2 \quad (2.3)$$

Rezonans frekansındaki kaymanın kristalin kalınlığında sebep olduğu çok küçük ΔZ_q değişim miktarı:

$$\Delta f/f = -\Delta Z_q/Z_q \quad (2.4)$$

eşitliğiyle bulunabilmektedir. Eşitlik 2.4'teki negatif işaret kristal tabakasının kalınlığındaki artmanın rezonans frekansını azalttığını belirtmektedir. Kalınlık- kütle bağıntısından dolayı aynı eşitlik M_q kristal kaplamasının kütlesi olmak üzere;

$$\Delta f/f = -\Delta M_q/M_q \quad (2.5)$$

olarak da yazılabilmektedir. Sauerbrey'in temel yaklaşımına göre küçük kütle değişimleri kristalin kendi eşdeğer kütleindeki değişimleri olarak ele alınır;

$$\Delta f/f = -\Delta m/mq \quad (2.6)$$

yazılabilir. Δm gaz moleküllerini soğuran kristal elektrotların yüzeyinde düzensiz dağılmış çok küçük miktardaki bir yabancı kütle belirtmektedir. Kuvars kristalin kütlesi $Mq=A.p.z$ olduğundan Eşitlik 2.7 yazılabilmektedir:

$$\Delta f/f = -\Delta m/ A.p.z \quad (2.7)$$

Burada; A, toplam yüzey alanını (cm^2), p ise kuvars yoğunluğunu (2.6 gcm^{-3}) simgelemektedir. (Kindlund ve Lundström 1982, s.83). AT kesimi için aşağıdaki eşitlik yazılabilmektedir. Bu eşitlik Sauerbrey eşitliği olarak adlandırılmaktadır.

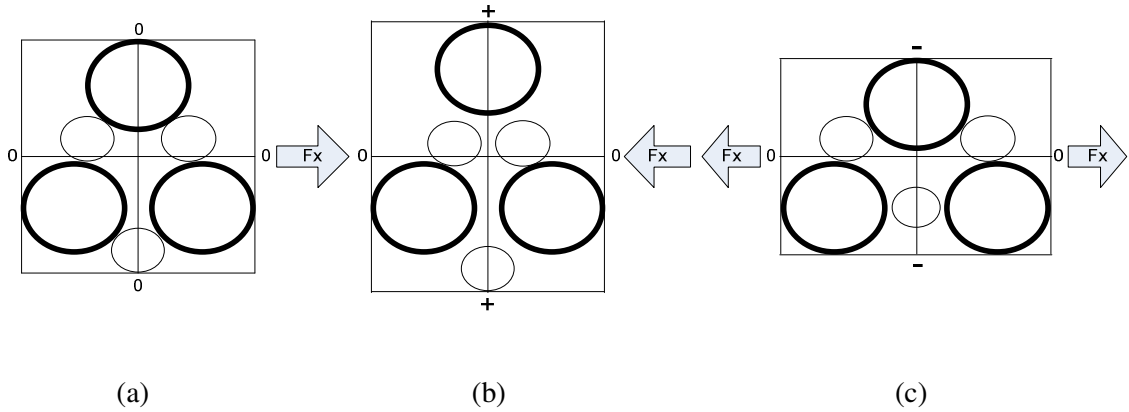
$$\Delta f(\text{Hz}) = -2.3 \times 10^6 f^2 \Delta m / A \quad (2.8)$$

f = Gaz soğurma işleminin bulunmadığı durum için rezonans frekansı

Δm = Soğurulan gaz moleküllerinin kütlesi (John Wiley, Sons, 1994: 189).

2.1.1 Piezoelektrik Etki

Kuvars ile ilgili ilk çalışmada, Pierre ve Jacques Curien kardeşler (1880: 90), kuvars üzerine uygulanan basıncın deforme olmuş iki yüzey arasında bir elektrik alanının oluşmasına sebep olduğunu gözlemladiler (Maarsen et al., 1957). Bunun karşıtı olarak; iki yüzey arasında yapılan elektrik alan uygulaması da yüzeylerde kesin bir bozulmaya neden olmaktadır. Bazı maddelerdeki bu iki simetrik etki Fransız bilim adamları tarafından piezoelektrik etki olarak adlandırılmıştır. Şekil 2.3 kuvars kristalde piezoelektrik etkiyi göstermektedir.



Şekil 2.3 Kuvars kristaldeki piezoelektrik etki (a) Nötr piezoelektrik hücre, (b,c) çekme veya basma kuvveti sonucunda piezoelektrik hücrede yük merkezleri arasında mesafenin değişmesi ve gerilim farkının oluşması.

Piezoelektrik kristalin x eksenini boyunca bir kuvvet, karşılıklı olarak zıt yönlerde kristalin iki yüzeyine uygulanırsa, silisyum atomu tarafından pozitif, oksijen atomları tarafından negatif yük birikir. Bu sebeple kristalin y eksenini doğrultusundaki diğer yüzeyinde bir elektrik yükü oluşur. Çıkış geriliminin polaritesi ve büyüklüğü, uygulanan kuvvetin büyüklüğüne ve yönüne bağlıdır. Kristal x eksenini boyunca karşılıklı olarak zıt yönlerde çekilirse y eksenini doğrultusundaki diğer iki yüzeyinde bu kez ters polariteli bir elektrik yükü oluşur. Kuvvet kristale uygulanmaya devam ederse yükler tekrar içsel kaçaklardan dolayı nötrleşir. Bundan dolayı piezoelektrik malzeme kararlı durum yerine, değişen kuvvetlere cevap verir. Yani piezoelektrik malzemeler AC elemanlardır (Gürdal, 2000: 85-91; Pastacı, 2003: 286-288; Ertem, 1996: 94,95)

Etimolojik olarak piezoelektrik; Yunanca “basınç uygulamak” anlamına gelen (piezo) kelimesinden gelir. Buluşların bir sonucu olarak çeşitli kristaller yirminci yüzyılın ilk yarısı boyunca piezoelektrik malzeme olarak kullanılmıştır. Bu malzemeler piezoelektrik dalga devrelerinin üretilmesi işini ortaya çıkarmıştır. Piezoelektrik kristaller ilk kez akustik iletim sistemi olarak 1917 yılının başlarında kullanılmıştır (Mason, 1950). İlk piezoelektrik devreden yaklaşık elli yıl sonra 1964 yılında piezoelektrik teknolojisinde yeni uygulamalar ortaya çıkmıştır. Bu uygulamalar gazların absorpsiyonunu tespit için kullanılan ilk yoğunluk sensörlerini içermektedir (King, 1964, 1969, 1970, 1981). 1970’lerin ortalarında PQCMB (Piezoelectric Quartz Crystal Micro Balance Sensörleri), gelişmiş yüksek teknolojinin kullanılmasıyla gelişerek, mikro elektronik alanında denenmiş ve en iyi şekilde kullanılmaktadır. Bu aşamada PQCMB devresi tamamen dijital bir sistemde dijital bir sensör olarak ortaya çıkmıştır (Janghorban ve Freund, 1973). Bu uygulamalar, gazların adsorpsiyonunu

tesbit için kullanılan ilk yoğunluk sensörlerini içermekteydi. QCM sensör sistemleri aşırı değişken gaz fazlarının karışımlarına ait verilerin alınmasında kullanılmaktadır [11].

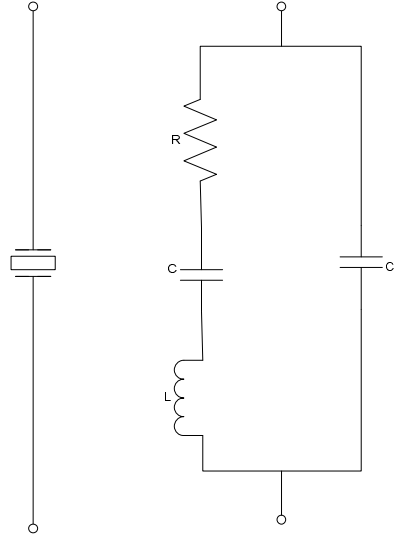
Piezoelektrik malzemelerin kararlılık, sıcaklıktan ve nemden etkilenmeme, kolay şekil alma, yüksek çıkış, gibi özelliklere sahip olmaları istenir. Bu özelliklerden en önemlisi kararlılıktır. En kararlı piezoelektrik ve ferroelektrik olmayan malzemelerden birisi de kuvarstır (SiO_2). Oda sıcaklığında düşük sıcaklık katsayısına sahip kuvars malzemeler, çıkışları çok küçük olmalarına rağmen, kararlı olmaları nedeniyle osilatörlerde ve sensör uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Pastacı, 2003: 286-288; Rose vd., 1986: 240-256).

2.1.2 Kuvars Kristalinin Elektronik Eşdeğer Devresi

QCM rezonatörün elektriksel özelliğinin incelenmesi için elektriksel olan bir eşdeğer devre ile temsil edilmesi gerekmektedir. Bu şekilde farklı frekanslar tanımlanarak, bu frekanslar eşdeğer devre ile temsil edilebilir. Piezoelektrik kuvars kristali rezonatörünün eşdeğer devresi Şekil 2.4'de görülmektedir. Şekilde; C hareketli kısmın mekanik esnekliğini, L kristalin hareketli kısmının ölçüsünü, R sürtünmeler nedeniyle ortamda yok olan mekanik enerji kayıplarını simgelemektedir. C_0 hem kuvars yüzeylerindeki elektrotların hem de mekanik yapının kapasitesini simgelemektedir. Kuvars kristalinin empedansı tamamen rezistif ise rezonans çok düşüktür. Bu durumda rezonans empedansının tamamen rezistif olmasına bağlı olarak iki farklı frekans vardır. Bunlar f_s ve f_p sırasıyla seri ve paralel rezonans frekanslarıdır.

$$f_s = \frac{1}{2\pi} \times \frac{1}{\sqrt{LC}} \quad (2.9)$$

$$f_p = \frac{1}{2\pi} \left[\frac{1}{LC} + \frac{1}{LC_0} + \left(\frac{R}{L} \right)^2 \right]^{1/2} \quad (2.10)$$



Şekil 2.4 Piezoelektrik kuvars kristal rezonatör eşdeğer devresi.

Tipik piezoelektrik kristalin rezonatörleri için aşağıdaki varsayımlar yapılabilir:

$$\frac{1}{LC_0} \gg \left(\frac{R}{L}\right)^2 \text{ ve } \frac{C}{C_0} \ll 1 \quad (2.11)$$

f_p yaklaşık olarak aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$f_p = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \left(1 + \frac{C}{2C_0}\right) = f_s \left(1 + \frac{C}{2C_0}\right) \quad (2.12)$$

Rezonatörün fiziksel özellikleri nedeniyle L ve C'nin tam değerleri bilinemediği için yukarıdaki basit bağıntı hiçbir nicel analizde kullanılamaz. Eşdeğer elektrik modeli sadece kristal osilatör devrelerinde ve onların çalışma analizlerinde kullanılabilir (John Wiley, Sons, 1994: 181-182).

2.2 Yüzey Akustik Dalga Cihazları (Surface Acoustic Wave (SAW) Devices)

SAW sensörler, kuvars gibi piezoelektrik maddeler üzerine monte edilmiş elektrotların şekillendirilmesi ile üretilmektedir. SAW cihazları birkaç yüz Mhz frekansta çalıştırılmaktadır. Moleküllerin yüzey üzerinde absorbe edilmesi kütleyi arttırmaktadır. Sistemin eşitliği QCM ile aynı olan Sauerbrey eşitliği ile tanımlanmaktadır.

SAW'ın ince bir filmle kaplanması ve kaplanan tabaka üzerinde meydana gelen gaz adsorpsiyonundan kaynaklanan kütle değişimleri Rayleigh dalga hızının önemli miktarda

azalmasının yanı sıra paralel olarak aygıtın rezonans frekansında da bir azalmaya neden olmaktadır. Genellikle gaz algılama uygulamalarında, titreşim frekansındaki kayma göz önüne alınmaktadır.

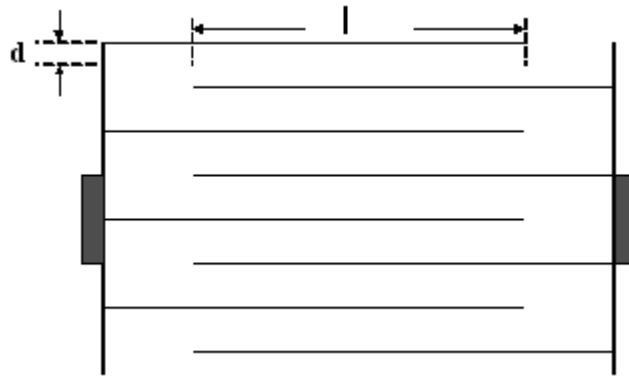
2.3 Metal Oksit Yarıiletkenleri (Metal Oxide (MOX) Semiconductors)

Metal oksit yarıiletken sensörler, yüzey reaksiyonlarının ve yüzeydeki gaz adsorbsiyonunun neden olduğu iletim değişimidir. Sensör; elektrikle ısıtılmış seramik toprak üzerine metal oksit malzemenin ince, gözenekli bir film tortusu bırakması ve yüksek sıcaklıkta tavllanmasıyla yapılır. Bu cihazlar SnO_2 , ZnO , In_2O_3 , WO_3 , Fe_2O_3 , Ga_2O_3 , TiO_2 ve platin veya palladium gibi katalitik metallerin katkılanmasıyla üretilmektedir.

2.4 IDT (Inter Digital Transducer)

IDT bir mikroelektronik aygıt olup üzerine algılayıcı malzeme kaplanmakta, iletkenlik veya kapasite değişimi ölçülmektedir.

Bir IDT iç içe geçmiş parmaklardan oluşmaktadır. Şekil 2.6 IDT yapısını göstermektedir. Inter dijital transducer'lerin kullanıldığı gaz sensörlerinde kullanılan algılayıcı malzemenin iletkenliğinin gaz konsantrasyonuyla değişmesi, ortamda gaz olmadığı durumda da iletkenliğin başlangıç değerine dönmesi gerekir.



Şekil 2.5 Inter Digital Transducer (IDT) yapısı.

IDT transducer'lerin kullanıldığı sensörlerde gaz molekül/moleküllerinin algılayıcı malzeme tarafından adsorplanması filmin iletkenliğinde bir değişime neden olur. Adsorpsiyon sonucu filmin iletkenliğindeki değişim inter dijital transducer vasıtasıyla ölçülebilmektedir.

Elektrotlar arasındaki mesafe azaltılıp, parmakların sayısı ve üst üste binme uzunluğu artırılarak iletkenlik yükseltilebilir. Bu sayede ölçülebilir bir akım değeri elde etmek için uygulanması gereken yüksek gerilimin sakıncası kaldırılabilir. Inter dijital transducer'lerde yüzey iletkenliği ve hacimsel iletkenliği ölçülebilir. Filmin hacimsel iletkenliği σ ,

$$\sigma = J / E = I.A / (V/ d) = I.d / V. (2n-1).d.h \quad (2.13)$$

J = akım yoğunluğu

E= Elektrik alan

I= akım

A= elektrotlar arası kesit alanı

V= uygulanan gerilim değeri

d= Elektrotlar arasındaki mesafe

L=Elektrotların örtüşme uzunluğu

H= Elektrotların kalınlığı

ifadesi ile gösterilir[16].

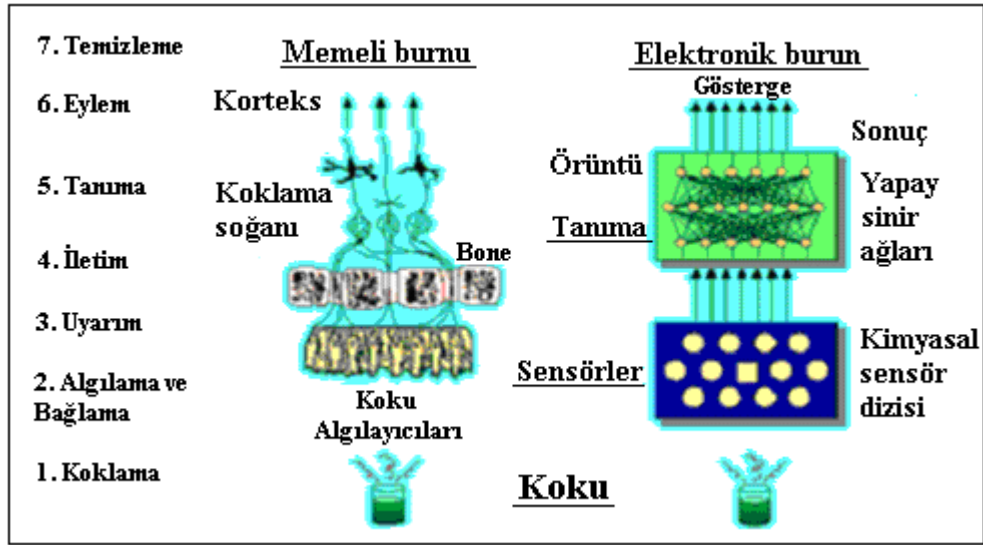
2.5 Optic Sensörler (Optical Sensors)

Optik gaz sensörleri yapay burunlarda sıkça kullanılmaktadır. Burada ışık kaynağı algılanan gazla referans molekülü tahrik eder. Ölçülen sinyal; absorbe, yansıtma özelliklerindeki optik değişimlerdir.

3. ELEKTRONİK BURUN

Endüstrinin birçok kolunda, nitel ve/veya nicel araştırmalarda geniş çaplı uygulama alanlarına sahip olan ve kullanıcıya büyük avantajlar sağlayan elektronik burunlar; koku, buhar ve gaz analizlerinde kullanılmaktadır. Elektronik burunla ilgili ilk araştırmalar 1970 yılında İngiltere’de Warwick Üniversitesi’nde başlamıştır Gardner ve Bartlett (1994: 211-220), Schaller (1998, s.305-316). Bu araştırmada bir burun taklidi makine icadı çalışmaları tüm dünyada devam etmiş ve elektronik burun terimi literatüre ilk olarak 1990’da girmiştir. İlk prototip sistemler 1993’de, ilk ticari sistemler ise 1994’de piyasaya sürülmüştür. Elektronik burunlar, insan beynindeki algılama yöntemine benzer bir yöntem kullanılarak tasarlanmaktadır. Memeliler bir kokuyu kokladığında, nefesle çekilen havayla birlikte burna giren koku molekülleri, koku algılayıcıları (receptors) tarafından tutulmakta ve bağlanmaktadır. Koku algılayıcıların tepkileri paralel olarak iletilmekte ve bu kombinasyonel olarak kodlanmaktadır. Bu uyarım sonucu oluşan sinyal beyne iletilmekte ve tanıma işlemi beynin koku merkezinin eğitimi ile öğrenmeye bağlı olarak gerçekleşmektedir. Uyarım sinyali daha önce rastlanmış ve bilinen bir uyarım sinyali ise beyinde tanıma gerçekleşir. Eğer ilk defa karşılaşılan bir uyarım ise bir “ilk“ olarak beyne kaydedilir. Uyarım sinyali sonucu bir eylem gerekiyorsa beyinde o eylem kararı verilebilir [17].

Elektronik burunda, koku algılayıcılarının (receptors) yerini kimyasal sensörler, karar verme birimi beynin yerini ise örüntü tanıma teknikleri almaktadır. Koku molekülleri muhtelif yöntemlerle kimyasal sensör dizisine gönderilir. Bu alıcıların her biri değişik kokuları algılayacak şekilde tasarlanmaktadır. Sensörlerin çevreden topladıkları sinyaller, elektronik sistemler yoluyla ikili kodlara dönüştürülmekte ve oradan bilgisayara gönderilmektedir. Gönderilen bu elektriksel sinyaller muhtelif örüntü tanıma yöntemleriyle işlenerek koku tanısı gerçekleştirilmektedir. şekil 3.1’de memeli burnu ile elektronik burun arasındaki benzerlik gösterilmektedir. Bilgisayar, insan beyninin bir taklidi olarak düşünülebilir. Burada da bir eğitme gerekmektedir. Eğer koku ilk defa verilmişse oluşan sinyal tepkileri bu koku adına kaydedilmekte, ikinci bir koklatmada sistem bu kokuyu tanımaktadır. Çizelge 3.1, insandaki koku sistemi ve buna karşılıklı gelen elektronik burun parametrelerini göstermektedir.



Şekil 3.1 Memeli burnu ve Elektronik burun benzerlikleri.

Çizelge 3.1 İnsan burun sistemi ile elektronik burnun karşılaştırılması.

	İnsan Burnu	Elektronik Burun
Algılayıcı eleman	Alıcı nöron	Sensör / transduser
Algılayıcı eleman miktarı	10.000.000 reseptör	6-30 sensör(dizi)
Koku tanımlama	Beyin	Tanımlama modülü
Koku tanımlama	Glomeruli	Sinyal işleme modülü
Hassasiyet	Koku alma genleri	Kaplama

İnsan burnu karbon monoksit ve karbondioksit gibi gazları hiç algılamamaktadır ya da bir süre sonra yorgunluk durumu (fatigue) oluşmakta ve ortamdaki gazları tanıyamamaktadır [18]. Bunun dışında insan burnu “kişiye bağımlılık” göstermektedir. “Elektronik burunlar” ise tekrarlanabilen sonuçlar verir. Yıllarca aynı işi görebilmekte ve insan burnunun algılayamadığı

gazları kullandıkları sensör dizisine bağlı olarak algılayabilmektedir Zufall vd. (2000, s.473-481).

3.1. Hastalıkların Belirlenmesinde Elektronik Burun Uygulamaları

İnsan vücudunda meydana gelen çeşitli hastalıklar sonucu, nefesle dışarı verilen bazı gazların konsantrasyonlarında değişimler meydana gelmektedir. İnsan vücudunda oluşan bazı hastalıklar ve bu hastalıkların sonucunda konsantrasyonu değişen gazlar çizelge 3.2'de gösterilmektedir. Bu gazların elektronik burun kullanılarak tespit edilmesi ile hastalık teşhisi gerçekleştirilmektedir.

Çizelge 3.2 Çeşitli hastalıklarda insan nefesindeki oranı değişen uçucu bileşikler.

Uçucu Bileşikler	Hastalıklar	Kaynaklar
Alkanlar (hekzan, metilpentan), benzen türevleri (o-toluidine ve anilin)	Akciğer kanseri	[19,20]
Amonyak	Karaciğer fonksiyonları, Karaciğer ensefalopatisi, siroz, açlık cevabı	[21]
Aseton	Diyabet, açlık cevabı, ketosis	[22,21,19,3,23,24]
Asetilen	Exsojen izleme, kalp çıkışı ve akciğer fonksiyonları	[21]
Etan	Yağ peroksidasyonu, oksidatif stres	[21,9]
Etanol	Diyabet hastalığı	[19]
Formaldehit	Kanserli tümör	[21]
Hidrojen	Mide bağırsak hastalıkları, yorgunluk belirtisi	[25]
Hidrojenperoksit	Astımlı hastalar	[26,27,28]
İzopren	Kollestrol sentezleri, akut miyokardiyal damar tıkanıklığı, hemodiyaliz cevabı, uyku-uyanıklık görüntüleme	[21,29]
Karbondisülfid	Kalp damarlarının kan pıhtısı ile tıkanması (koroner), zihinsel (ruhsal) hastalıklar	[30]
Mercaptanlar, alfatik asitler	Karaciğer siroz	[20]
Metan	Sindirim (hazım) fonksiyonları, kolik fermantasyon	[21]
Monometilamin, dimetilamin, trimetilamin, amonyak	Üremi hastalarında (Kronik böbrek yetmezliği)	[8,20,2,24]
Nitrikoksit	Astımlı hastalar	[26,31,28]

(Çizege 3.2'nin devamı)

Uçucu Bileşikler	Hastalıklar	Kaynaklar
Pentan	Yağ peroksidasyonu, hastalık tetikleyicilerle ilişkili olan oksidatif stres, bağışıklık cevabı, kalp nakil reddi, göğüs ve akciğer kanseri, damar tıkanıklığı, şizofreni, bronşit, romatizmal kireçlenme, akut bronşsal astım	[21,8,19,9,30]
Sülfürlü bileşikler, hidrojensülfid, dihidrojensülfid, metil mercaptan, dimetilsülfid	Halitosis (kötü ağız kokusu hastalığı), ağız enfeksiyonları	[21]
Sülfürhegzaflorid	Exsojen izleme, akciğer fonksiyonları	[21]
Üre	Helikobakter Pylori enfeksiyonları (Mide-Onikiparmak bağırsağı hastalıkları)	[4]

Diyabet Hastalığı: Diyabet hastalığı, kronik, hayat boyu süren ve karbonhidrat metabolizmasının bozulması sonucu oluşan bir hastalıktır. Diyabetin ana belirtisi kan şekeri yoğunluğudur. Diyabet hastaları, glikozun tüketimini tam olarak gerçekleştiremez. Eş zamanlı olarak, yağdaki çözülme, daha hızlı bir şekilde yağlı asitlerin üretilmesine sebep olmaktadır. Bunlar keton maddelerine dönüştürülmektedir [32].

Uluslararası Diyabet Kurumu'nun (IDA) yayınladığı bir raporda, dünyada 100 milyondan fazla diyabetli hastanın olduğu ve bunun %6 oranında yetişkin insanları etkilediği bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde diyabet, ölümlerdeki 3. büyük sebeptir [33]. Eğer diyabet hastalığı kontrol altında tutulmazsa, vücudun fonksiyonları, bazı dokuların metabolizması ve organlar zarar görmektedir. Bu da güçsüzlük, halsizlik, bağışıklık sisteminde zayıflama ve yeni sorunlara neden olabilmektedir. İleri seviyelerinde ise kalp hastalıkları, böbrek hastalıkları, körlük ve felç gibi ciddi sorunlara neden olacaktır. Eğer hastalık, zamanında teşhis edilirse diyet uygulamalarıyla iyi bir şekilde kontrol altında tutulabilmesi mümkündür.

Diyabetin tıbbi teşhisinde önemli yöntemlerden biri, hastanın kanındaki aseton yoğunluğunun ve kan şekeri arasındaki korelasyonla belirlenmesidir. Aseton uçucu bir gazdır. Soluk alıp verirken aseton bileşimi gaz olarak dışarı atılır. Bu aseton gazının diyabet hastalarındaki yoğunluğu ise normal insanlara göre fazladır. Bundan dolayı, diyabet hastalarının nefesleri sık sık çürük elma gibi kokar [23,3].

Akciğer Kanseri: İnsan nefesindeki organik bileşikler, özellikle akciğer olmak üzere, genel metabolizma durumu hakkında bilgiler içermektedir. “Elektronik burun” kullanımı ile akciğer kanserli hastaların nefesleri üzerinde yapılan çalışmalarda aromatik bileşenlerin, aminoların (amines), alkollerin ve ketonların oranları incelenmiştir. Bu oranlar teşhis için çok önemlidir. Özellikle alkane (hexane ve methylpentane) ve benzen türevlerinin izleri teşhis için yeterli bilgiyi sağlamaktadır. Bu bilgilerin tespiti ile yapılan çalışmalar sonucu kanser olan hastaların sınıflandırılmasında %100 başarı sağlanmıştır [20,34].

Halitosis Hastalığı: Halitosis maddesi bakteriler tarafından üretilen hidrojen sülfür, methyl mercaptan ve dimethyl sulfide gibi uçucu sülfür bileşenlerini (VSCs) içermektedir. Ağızda meydana gelen bu patolojik kokular genellikle ağız doku tahribi, hastalıklar ve bakteriyel nedenlerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu sülfürler, özellikle patolojik ortamlar tarafından değişikliğe uğramış dilin üzerinde üretilmektedir. Hidrojen sülfürün başlıca bileşeninin halitosis olduğu bilinmesine rağmen halitosisin meydana gelmesi, düşük yoğunlukta bulunan methyl mercaptan ile ilgilidir. Tıp kliniklerinde ve genel kullanım için, farklı halitosis ölçüm yöntemleri kullanılmakla birlikte gaz kromatografisi halitosis ölçümü için yaygın olarak tercih edilmektedir. Bununla beraber, bu işlem özel uzmanlık istediği için pratik bir çözüm değildir. “Elektronik burun” kullanımı ile halitosis ölçümü pratik ve kullanışlı olmaktadır [35,36].

Karaciğer Hastalığı: Siroz hastalarının nefeslerinde mercaptan'lara ve aliphatic alkanlara rastlanmaktadır. Karaciğerdeki sorunlar dimetilamin ve dimetilsülfit tarafından ortaya çıkmakta bu da “elektronik burun”la kolaylıkla saptanabilmektedir [9].

Üremili Hastalarda: Hastaların nefesinde dimethyl (etan) ve trimethylamine rastlanmıştır. “Elektronik burun”, üremili hastalar, kronik böbrek yetersizliği hastaları (CRI) ve kronik böbrek eksikliği (CRF) hastalarında kullanılmaktadır [9].

Meme Kanseri: Meme kanserinde, nefes alkan profilinin değişmesi ile meme kanserli hastalar ile kansersiz hastaları ayırmak mümkün olmaktadır. Nefesle meme kanseri teşhisi, diğer bütün yöntemlerden daha ucuz, daha ağrısız ve daha kesin olmaktadır [9].

Deri Kokusu Analizi: Tıp alanında deri kokusunun analizleri yapılmaktadır. “Elektronik burun” kullanımı ile elde edilmiş insan deri kokusu sonuçları hormonal kontrol, deri yüzeyindeki konumlanmış bakteri popülasyonu, metabolizması ve dönüştürmedeki organik bileşiklerin analizi gibi uygulamalarda kullanılmaktadır. İnsan derisi bakterilerin yaşayabileceği ve üreyebileceği büyük bir yüzeydir. Bir yetişkin örnekte deride yaşayan mikroorganizmalar farklı bileşenlerde farklı yerlerde gözlemlenebilmektedir. Örneğin burun girişi, dış içişel

meatus, axilla, perineum ve kasık, kafa derisi yüz, kol ve bacaklardır. Mikroorganizmaların kokusu yaşa, cinsiyete ve büyümeye bağlı olarak değişmektedir. Ter mikropsuzdur ve çoğunlukla kokusuzdur. Ortaya çıkan kokunun oluşumunda ana neden bakterilerdir. Ayrıca deri kokusu insan davranışlarına göre de değişmektedir. Hayvanlarda phylum değişkeni sosyal yaşantı ile de bağlantılı olarak vücut kokusunun hareketle üretilen bileşiği olarak bilinmektedir. Kokuların insan sağlığındaki önemi eski tıp bilimlerinde de anlaşılmıştır. Öyle ki eski tıp bilimlerinde genellikle insan hastalıkları vücut kokusu analiz edilerek teşhis edilmekteydi [37].

“Elektronik burun” kullanılarak yapılan denetim sistemleri, vücudumuzu tanımadan çevremizi gözlemlemeye, askeri alandan uzay araştırmalarına kadar geniş bir alanda artan bir yoğunlukta hayatımıza girmeye başlamıştır.

3.2 Elektronik Burun’un Uygulama Alanları

Elektronik burun kullanılarak yapılan denetim sistemleri tıp ve ilaç sektöründen, makine ve otomasyon sektörüne; savunma ve güvenlik sektöründen, gıda analizi ve kalite kontrolüne; tarım ve hayvancılıktan parfümeri ve kozmetiğe kadar bir çok alanda artan bir yoğunlukta hayatımıza girmeye başlamıştır.

3.2.1 Gıda Alanında Elektronik Burun Uygulamaları

Gıda kozmetik ve ilaç sektöründe, fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik kalite kriterlerinin hızlı, ucuz ve objektif yöntemlerle analizi için “elektronik burun“ tekniğine dayanan tahribatsız analiz metotları geliştirilmektedir. “Elektronik burun“, insan tarafından duysal olarak gıda analizi yapılmasının tehlikeli veya imkansız olduğu durumlardaki gıda analizlerinde başarıyla kullanılmaktadır. Örneğin, küf veya bakteri üremesi olan gıdalardaki analizler, morfolojik özelliklerinin karakterizasyonu ile çok hassas ve güvenli bir şekilde yapılabilmektedir. Bununla beraber ürünlerin gözenek yapısının görüntü analiz yöntemiyle incelenmesinde, Gıda kalitesinin belirlenmesinde, benzer ürün sağlamada, katkı miktarının belirlenmesi ve bozulmanın belirlenmesinde, gıda aroma bileşenlerinin tayini ve gıda analizlerinde, özellikle şarap gibi fermente ürünlerdeki aroma maddelerini tespit ederek gıda kalite kontrol analizlerinde kullanılmaktadır [8].

Meyvelerin kokularının incelenmesi, olgunlaşmış olgunlaşmadığının tespiti ve gıdaların tazeliğinin kontrolü, meyve ile ilgilenen endüstrinin veya doğrudan satıcıların en büyük

problemi olup elektronik burun ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir [38]. Ayrıca pektik jellerinin tat analizi [39], bitkilerde koku emisyon ölçümleri [40], hücre kültürlerindeki aromalarının analizi [41] yine elektronik burunla yapılan çalışmalardır.

3.2.2 Çevresel Denetleme Uygulamalarında Elektronik Burun

Yangın sistemlerinde ortamdaki gaz konsantrasyonunun analizi, asit yağmurlarına sebep olan gazları inceleyen “elektronik burun” geliştirme çalışmaları [40], ulusal havacılık ve uzay çalışmaları, modern mayın tespit sistemlerinin geliştirilmesi ((Proje, MSB-Ar-Ge Dairesi Başkanlığı, Proje No: 50 25506, (2002-)), Su kirliliği ölçmek için yapılan analiz çalışmaları [A:20], Sularda Uçucu Klorlu Organiklerin Ölçülmesi için Sensör Geliştirilmesi, (TÜBİTAK-MAM MKTAE (İç Destekli Proje) Proje No:59 85 504, (1999-2000)), toprak gazları içerisinde nitro aromatiklerin bulunması [41], güvenlik için havaalanlarında yasa dışı ilaç ve patlayıcıların belirlenmesi, Atık sularda koku denetimi gibi çalışmalar çevresel denetimde “elektronik burun” kullanılarak yapılan ve geliştirilmekte olan çalışmalardır.

3.2.3 Kimyasal Analiz Uygulamalarında Elektronik Burun

Zehirli gazların belirlenmesinde, QCM sensörlerin üzerine farklı yapıdaki değişik kaplamalar kullanılarak gaz karışımlarındaki bileşenlerin tespitinde [42], insan davranışlarını tespit edebilmek ve günlük halsizliklerini tanımlamak için kimyasal maddelerin analiz edilmesinde ve bu hareketleri tanıyabilen robotların geliştirilmesinde [25], hedef kokuları ayırt etme çalışmasında ve hedeflenen kokunun dahili olarak tekrar üretilmesinde, kimya alanında alkollerin ketonların aromaların esterlerin tahmin edilmesinde, kokudaki dinamik değişimlerin incelenmesinde, koku kaydeden ve herhangi bir zamanda üreten koku kaydedicisi çalışmalarında “elektronik burun“ teknolojisinden yararlanılmaktadır. Bunların yanında ayrıca anestezi gazı uygulamalarında da elektronik burun kullanılmaktadır.

Tam bir bilinç kaybı ve hissizlik olarak bilinen genel anestezi, özellikle cerrahi operasyonlarda, hem hastaya hem de müdahaleyi yapan doktora kolaylık sağlamaktadır. Anestezik ajan, hastaya enjeksiyon yada solunum yoluyla verilebilmekle beraber, cerrahi operasyonlarda daha çok solunum yoluyla verilmesi tercih edilmektedir. Solunum anestezisi, maske ya da nefes borusuna takılan bir tüp yardımıyla solunum yolundan yapılmaktadır.

Anestezik gaz karışımı; O₂, N₂O ve anestezik ajandan oluşmaktadır. Bu karışımın oranı, özellikle anestezik ajan miktarı, hastanın özelliklerine (yaş, ağırlık vb.) göre değişebilmektedir.

Uygun olmayan orandaki karışımlar hastanın bir daha uyanamaması gibi tehlikeli sonuçlara yol açabilmektedir. Bu sebeple verilen anestezi gazının oranı çok iyi ölçülmelidir. Ancak mevcut sistemlerle bunun yapılabilmesi güç olmakta, gaz miktarını gösteren ölçü aletlerinin kalibrasyonu zaman içinde bozulabilmektedir. “Elektronik burun”, yapmış olduğu hassas ölçümlerle bu tür tehlikeleri ortadan kaldırmakta, anestesiyi daha güvenilir hale getirmektedir [43].

4. ÖLÇÜM DÜZENİĞİNİN OLUŞTURULMASI

Bu bölümde “QCM-SSC Gaz Sensör Dizisi Kullanarak Tıbbi Uygulamalar için Tanı Sistemi Tasarımı” isimli ve 104E053 nolu TÜBİTAK projesi kapsamında gerçekleştirilen deneylerden yola çıkarak, tıbbi uygulamalarda kullanılmak üzere oluşturulan tanı sistemi anlatılacaktır. Oluşturulan tanı sistemi Şekil 4.1’de gösterilmektedir. Bu sistem “Sensör Test ve Kalibrasyon Sistemi”, “sirkülatörlü soğutucu cihazı”, ısıtıcı, yoğunlaştırıcı ve elektronik burundan oluşmaktadır.



(a)

(b)

(c)

(d)

Şekil 4.1 Tıbbi uygulamalarda kullanılmak üzere oluşturulan tanı sistemi (a) sensör test ve kalibrasyon sistemi (b) sirkülatörlü soğutucu cihazı (c) ısıtıcı (d) elektronik burun.

4.1. Sensör Test ve Kalibrasyon Sistemi

Sensör tepkileri; sensör dizisine, kokunun kimyasal özelliğine, aktif sensör maddeleriyle kokunun reaksiyonuna, ısı, nem, gibi fiziksel parametrelere bağlıdır. Bunların yanında, basınç ve kaynaktan kokuyu taşıyan akışın hızı sensör tepkisini etkileyen parametrelerdir. Sensörlere uygulanan gaz karışımlarında, algılanması istenen gazın karışımdaki miktarı düşük ise sensörlere sabit gaz akışının sağlanması gerekmektedir [44]. Sensör test ve kalibrasyon sistemi, QCM sensör dizisine uygulanacak gazı, istenilen akış değerine ayarlayarak,

bu değerde sabit gaz akışını sağlayan sistemdir. Şekil 4.2 sensör test ve kalibrasyon sistemini göstermektedir.



Şekil 4.2 Sensör test ve kalibrasyon sistemi.

Sensör test ve kalibrasyon sistemi, bir adet akış kontrol cihazı ve dört adet farklı debide gaz verebilen akış elemanına sahiptir (flow metre). Sistemde kullanılan akış elemanları 100, 100, 500, ve 1000 sccm debisine sahiptir. Dört tane akış elemanına sahip olan sensör test ve kalibrasyon sistemi, üç farklı gaz karışımının test edilebilmesine imkan tanımaktadır. Sistemde bulunan dört tane hava akış kanalından üçü buharlaştırma şişelerinde sıvı halde bulunan algılanması istenilen kimyasal maddelere bağlanmıştır. Diğer kanal ise, bu üç kanaldan çıkan taşıyıcı gazlara istenilen konsantrasyonun sağlanması için N_2+O_2 gazını taşımaktadır. Ayrıca bu kanal, sensörlere, algılanması istenilen gaz uygulanmadan önce ve sonra N_2+O_2 gazını taşıyarak, sensörlerin yıkanmasını sağlamaktadır.

Çalışmada QCM-SSC sensör dizisi aracılığı ile algılanması istenen gaz aseton gazıdır. Sensörler tarafından gaz karışımı değil sadece bir gazın algılanması istenildiği için yapılan deneylerde sensör test ve kalibrasyon sisteminde 1. ve 4. kanallar kullanılmıştır. 4. kanal buharlaştırma şişesinde sıvı halde bulunan asetona gidecek olan taşıyıcı gazın akışını ayarlarken, 1. kanal; 4. kanaldan çıkan aseton taşıyıcı gaza istenilen konsantrasyonun sağlanması için N_2+O_2 gazı taşımaktadır. 1. kanalın diğer görevi de aseton gazının analizinden önce ve sonra sensörlere N_2+O_2 gazı taşıyarak, sensörlerin yıkanmasını sağlamaktır.

4.2. Sirkülatörlü Soğutucu Cihazı

Yapılan çalışmalar sonucu, sensörlere uygulanan gaz karışımındaki nem miktarının yüksek olduğu deneylerde, sensörlerin algılanması istenilen gaza cevap vermediği, neme cevap verdiği görülmüştür. Bu sebeple sensörlere verilecek gazın yapısındaki nem elimine edilmelidir. Sensörler kullanılarak insan nefesinden hastalık tanısının yapılabilmesi için de, nefesteki nemin etkisinin yok edilmesi gerekmektedir. Bu sebeple “sirkülatörlü soğutucu cihazı”nın kullanılmasına karar verilmiştir. Bu cihaz negatif ve pozitif değerlerde istenilen sıcaklığa ayarlanabilen bir cihaz olup maksimum ve minimum sıcaklığı havuzunda bulunan sıvının yapısına göre değişen bir cihazdır. Analiz edilecek olan gaz karışımı veya insan nefesi eksi değerlere ayarlanan cihazın havuzunda bulunan sıvı içinden geçirilmektedir. Böylece gazın içindeki nem, cihaz tarafından sensörlere ulaşmadan dondurulacaktır. Şekil 4.3 sirkülatörlü soğutucu cihazını göstermektedir.



Şekil 4.3 Sirkülatörlü soğutucu cihazı.

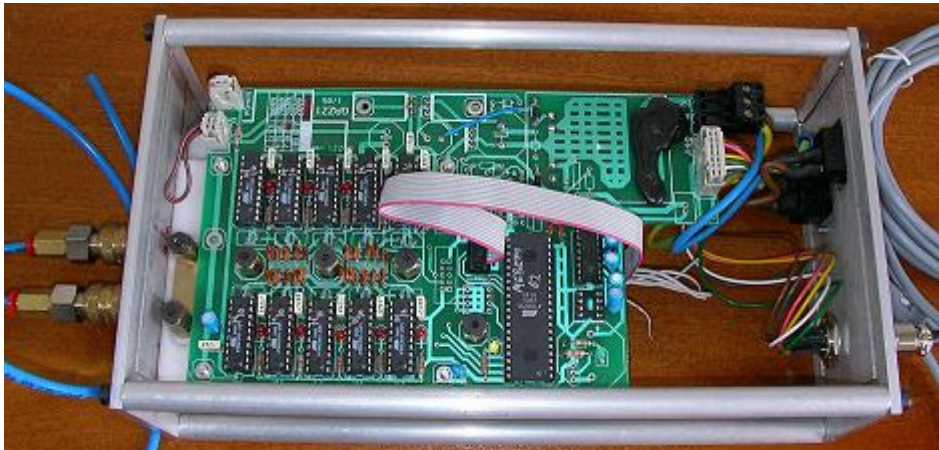
QCM sensörlerin aseton gazına karşı seçiciliğinin, hassasiyetinin ve kararlılığının ölçüldüğü deneylerde sirkülatörlü soğutucu cihazı kullanılmıştır. Cihaz -20°C ayarlanmıştır. Cihazın havuzunda, sensörlerin temizlenmesi için kuru havanın geçtiği dewar kabı ile aseton sıvısının olduğu dewar kabı bulunmaktadır. Bu cihazla sensörlere verilen gazın içerisindeki nem elimine edilerek, sensörlerin neme olan tepkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

4.3. Isıtıcı (Benmari)

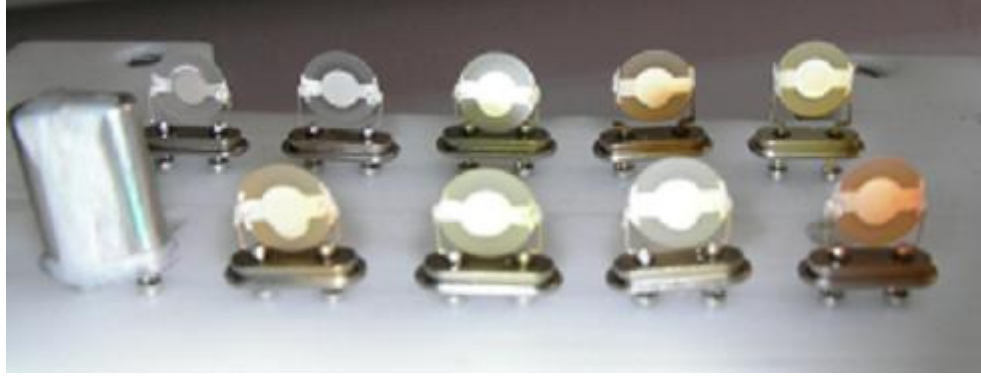
QCM-SSC sensör dizisiyle ölçülmek istenen gaz, sirkülatörlü soğutucu cihazından geçirildikten sonra ısıtılarak ortam sıcaklığına ulaştırılması gerekmektedir. Eğer sensörler tarafından analiz edilen insan nefesi ise nefes tekrar vücut sıcaklığına ulaştırılmalıdır. Dolayısıyla deney düzeneğine, sirkülatörlü soğutucu cihazından sonra ısıtıcı eklenmiştir. Şekil 4.1 (c) ısıtıcıyı göstermektedir.

4.4. Elektronik Burun

Gerçekleştirilen tanı sisteminde kullanılan ve Şekil 4.4'te gösterilen "elektronik burun"da, algılayıcı eleman olarak birbirinden farklı 9 adet QCM sensörü kullanılmaktadır. Bu sensörler, 10 MHz de salınımlarını gerçekleştirmektedir. QCM sensörler, AT-kesim ($35^{\circ}15'$), her iki yüzeyinde eşit çaplı (4mm), dairesel, simetrik, metal (Au) elektrotlar bulunan ince piezoelektrik kuvars kristallerden oluşmaktadır. AT kesim QCM'lerin seçilmesinin nedeni, sıcaklık ve nem karşısında kararlı olmalarıdır. Ayrıca, AT-kesim QCM'ler, yüzeylerindeki kütle değişimlerine oldukça duyarlıdır. Oluşturulan sensör dizisindeki QCM'ler, temel rezonans frekanslarında salınımlarını sağlayan ve her 7 sn'de bir frekans farklarından oluşan veri setlerini mikrodenetleyici vasıtasıyla RS-232 seri haberleşme protokolü kullanarak bilgisayar ortamına aktaran devreye bağlanmaktadır. Şekil 4.5'de elektronik burnun yapısındaki QCM sensörleri görülmektedir.



Şekil 4.4 Tamı sisteminde kullanılan elektronik burun.

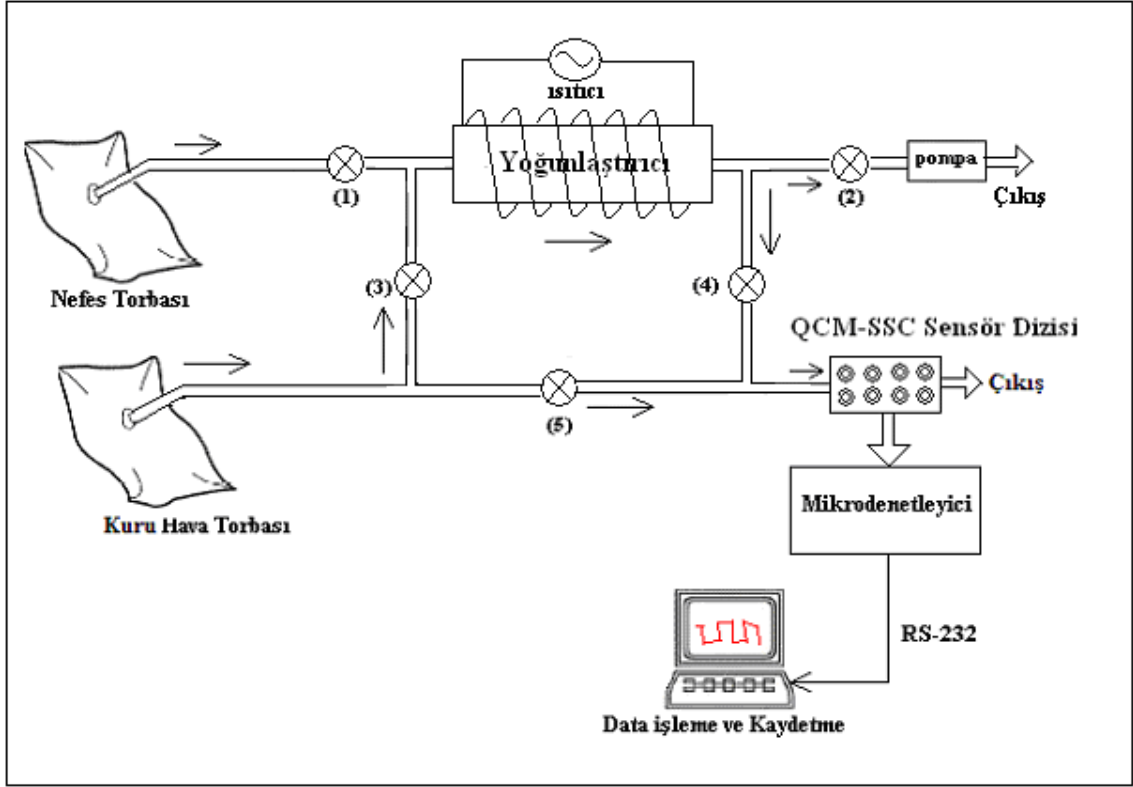


Şekil 4.5 Elektronik burunda kullanılan QCM sensörler.

4.5. Yoğunlaştırıcı

Yoğunlaştırıcılar, kimyasal tutucu malzemedan oluşmuş bir yapıya sahiptir. Yoğunlaştırıcı, kimyasal malzemenin çeşidine göre seçicilik göstermekte ve üzerine uygulanan gazı absorbe etmektedir.

Hastalık sonucu oluşan ve QCM sensörleri tarafından algılanması istenilen gazların, insan nefesindeki oranları çok düşüktür. Karışımındaki miktarları çok düşük olan bu gazlara, sensörlerin verdiği frekans cevabını arttırmak için yoğunlaştırıcı kullanılması gerekmektedir. Absorblama işlemi gerçekleştikten sonra yoğunlaştırıcı ısıtılmakta böylece absorbe edilen gaz kusturulmaktadır. Bu şekilde kusturulan gaz daha yoğun olarak sensörlere uygulanmakta ve sensörlerin frekans cevapları arttırılmaktadır. Şekil 4.6 yoğunlaştırıcılı ölçüm düzeneğini göstermektedir.



Şekil 4.6 Yoğunlaştırıcı ölçüm düzeneği.

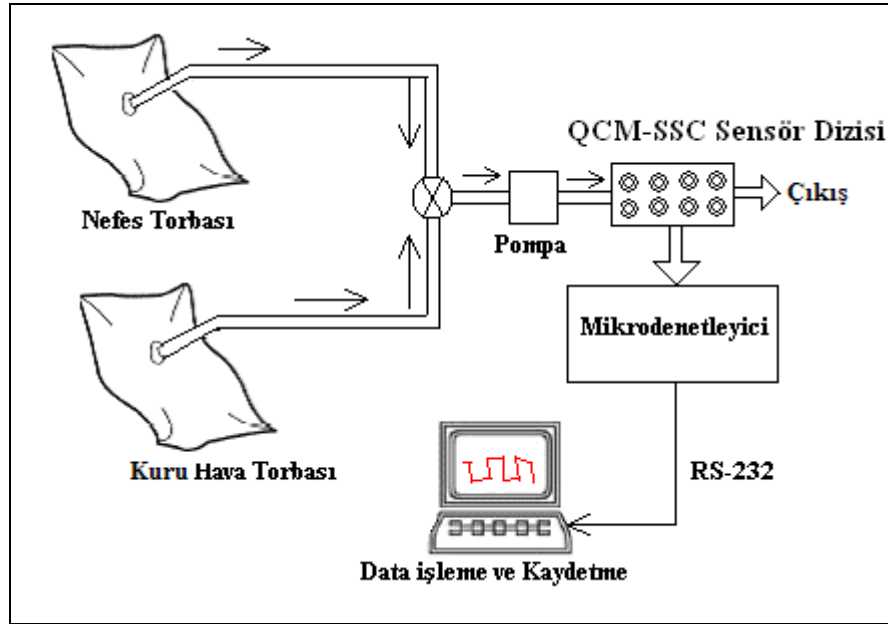
Yoğunlaştırıcı ölçüm düzeneğinde 5 tane valf kullanılmıştır. İlk aşamada, 1. ve 2. valfler açık diğer valfler kapalı duruma getirilip tutulması istenilen gazın bulunduğu karışım yoğunlaştırıcıya gönderilmektedir. Yoğunlaştırıcı tarafından algılanması istenilen gaz tutulduktan sonra bütün valfler kapatılmakta ve yoğunlaştırıcı 150°C 'a kadar ısıtılmaktadır. Isıtma işlemi gerçekleştirilirken 5. valf açılarak sensörlere kuru hava gönderilip sensörlerin temizlenmesi gerçekleştirilmektedir. Yoğunlaştırıcının ısıtılarak algılanan gazın kusturulması sağlandıktan ve sensörlerin temizleme işlemi bittikten sonra 3. ve 4. valfler açılmaktadır. Böylece yoğunlaştırıcının ısıtılmasıyla kusturulan gaz, sensörlere kuru havayla taşınarak yoğun miktarda uygulanmaktadır.

5. ÖLÇÜM DÜZENEGİ İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN DENEYLER

Bu bölümde, oluşturulan deney düzeneği ile yapılan deneyler ve bu deneylere bağlı olarak tıbbi uygulamalarda kullanılacak olan tanı sisteminin gelişme aşamaları anlatılmıştır.

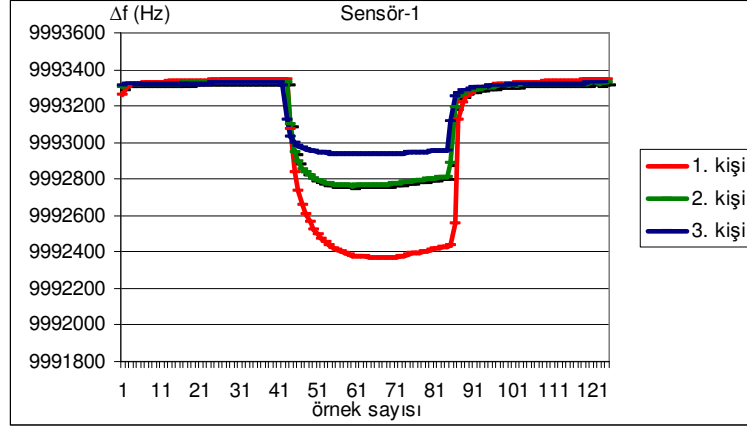
5.1 Nefes Ölçümleri

Bu bölümde yapılan ölçümler, farklı insanlara ait nefes örnekleri ile gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.1 kullanılan ölçüm sistemini göstermektedir. Üç kişiden alınan nefes örnekleri, tedlar saklama torbalarına alındıktan 15 dakika sonra ölçüm sistemine uygulanmıştır. Ölçüm sistemi 7 saniyede bir örnek almıştır. Değişik özellikteki kimyasal malzemelerle kaplanmış birbirinden farklı 9 tane QCM sensörünün frekans cevapları incelenmiştir.

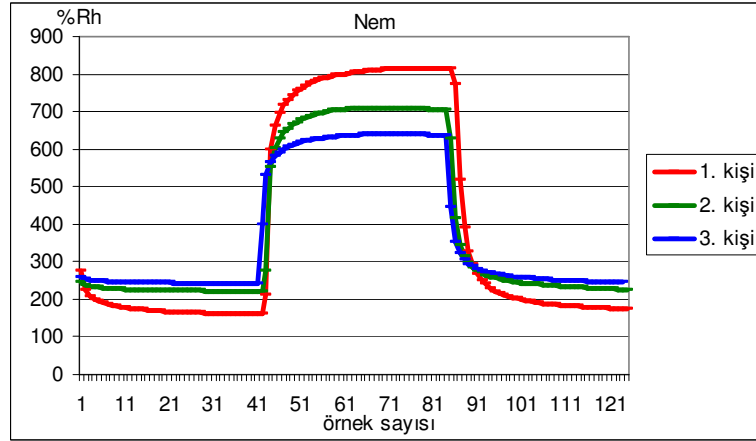


Şekil 5.1 Nefes analizlerinde kullanılan ölçüm düzeneği.

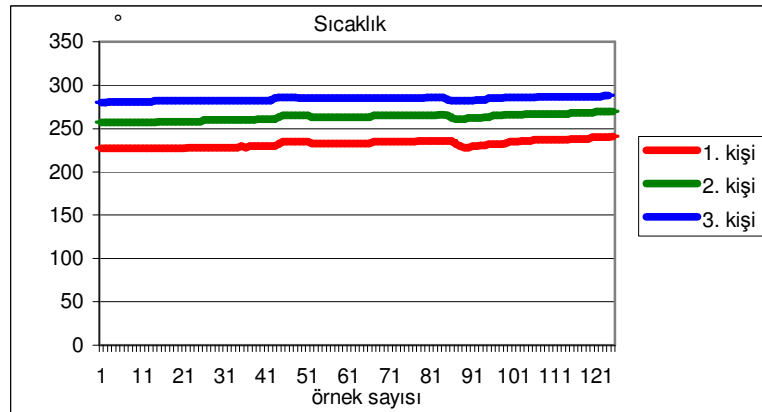
Şekil 5.2.a Üç kişiden alınan nefes örneklerinin analizinden sonra sensör 1'in bu kişilerin nefesine vermiş olduğu frekans cevabını gösterirken, Şekil 5.2.b ve Şekil 5.2.c'de analiz esnasında nem ve sıcaklık değerlerini göstermektedir.



a) Sensör 1'in üç kişinin nefesine vermiş olduğu frekans cevabı.



b) Analizler esnasındaki nem cevabı.

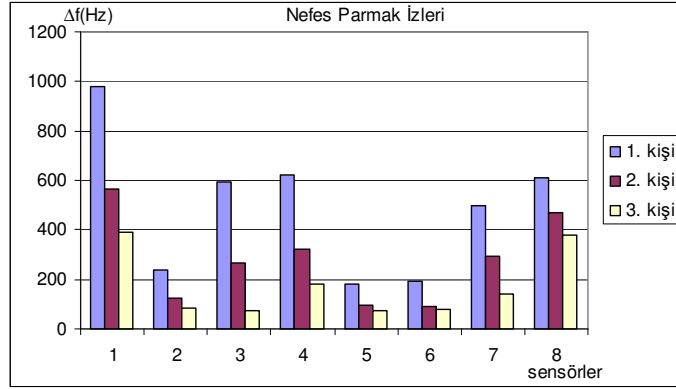


c) Analizler esnasındaki sıcaklık cevabı.

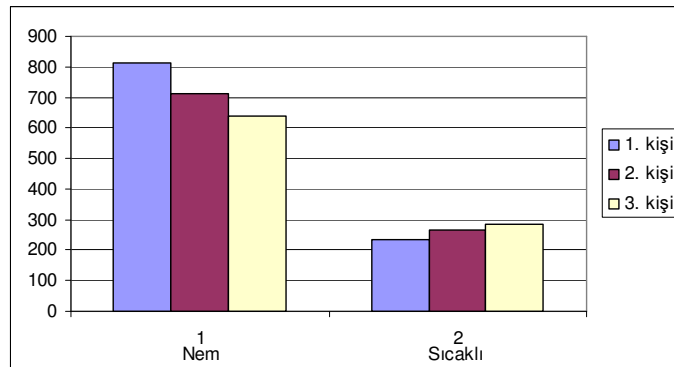
Şekil 5.2 Farklı üç kişinin nefeslerine a) Sensör-1, b) Nem, c) sıcaklık cevapları.

Şekil 5.3'de, her bir sensör cevabından Δf frekans değerleri hesaplanarak, üç farklı nefes örneğinde 8 sensöre ilişkin parmak izleri çıkarılmıştır. Parmak izleri hesaplanırken sensörlerin kuru hava verilerek temizlenme esnasında kararlı duruma geçtiği (base-line) 280. saniyesi ve nefesin verilmesi esnasındaki 525. saniyesi arasındaki farklar alınmıştır (Şekil 5.2.a'daki maksimum ve minimum değerler arasındaki farklar).

Nefes parmak izleri incelendiğinde, sensörlerin üç değişik nefes örneğine farklı cevaplar verdiği görülmektedir. Şekil 5.4'de ise ölçüm esnasındaki nem ve sıcaklık değerlerini göstermektedir. Nem ve sıcaklık değerleri grafiği oluşturulurken, parmak izi hesaplanırken kullanılan zaman aralıklarından faydalanılmıştır. Burada nem ve sıcaklığın ters orantılı olarak değişmeleri dikkati çekmektedir.



Şekil 5.3 Üç farklı kişinin nefes parmak izleri.



Şekil 5.4 Analiz esnasındaki nem ve sıcaklık değerleri.

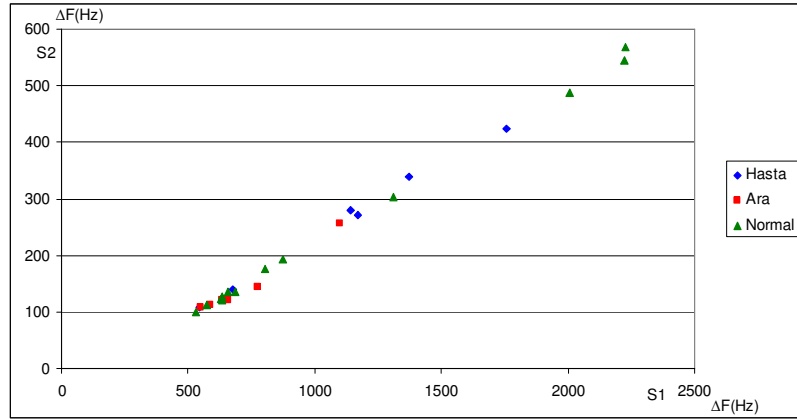
5.2 Diyabet Hastalarının Nefes Ölçümler

Diyabet hastalığı, yaşam boyu süren, tedavi ve bakımında birden fazla disiplinin katılımını gerektiren, birey ve toplumu maddi ve manevi yönde olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır [45,46]. Uluslararası Diyabet Kurumu'nun (IDA) yayınladığı bir raporda dünyada 100 milyondan fazla diyabetli hastanın olduğu bildirilmiş, Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı araştırmalar sonucu ise ülkemizde 2.2 milyon diyabet hastası olduğunu, hastalığından haberdar olmayan ise 2.5 milyon kadar insanın bulunduğu tespit edilmiştir [46]. Eğer hastalık zamanında tespit edilip kontrol altına alınmazsa önemli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir.

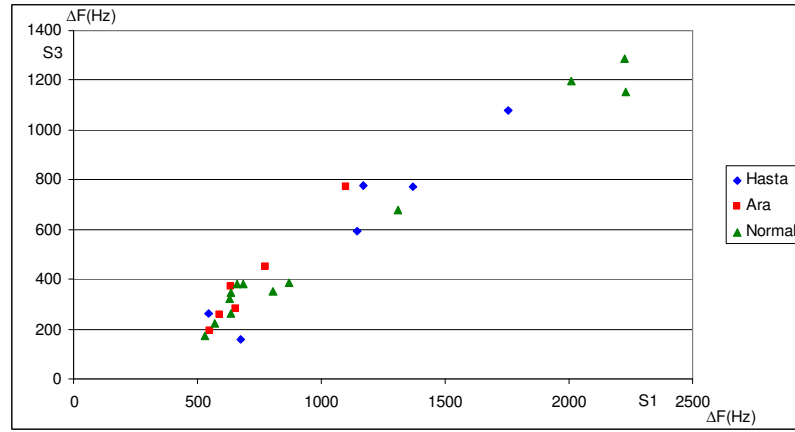
Diyabet hastalarında glikoz tüketimi tam olarak gerçekleştirilemediği için, hastalığın en önemli belirtisi yüksek kan şekeri yoğunluğudur. Diyabet hastalığı sonucunda, kan şekeri ile bağlantılı olarak hastanın kanındaki aseton miktar artar. Kandaki aseton miktarının artması, nefesindeki aseton miktarını da arttırmaktadır. Diyabet hastalarının nefesinde 0.1-10 ppm miktarları arasında değişen aseton gazı çıkmaktadır [3,19,9]. Nefesten çıkan aseton gazına QCM sensör cevaplarının kan şekeri ile arasında bağlantı kurulduğu takdirde nefes ile diyabet hastalığının teşhisi gerçekleştirilmiş olacaktır.

Bu çalışmada, Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Eğitim ve Araştırma Merkezi Hastanesi'nde tedavi olan diyabet hastalığına sahip toplam 50 kişiden nefes örneği alınmış ve Şekil 6.1'de görülen ölçüm sistemine uygulanmıştır (16.12.2005-30.01.2006). Kişilerin kan şekeri tahlil sonuçları, sensörlerin frekans cevapları, nem, sıcaklık ve analiz için bekleme süreleri Ek 1'de gösterilmiştir.

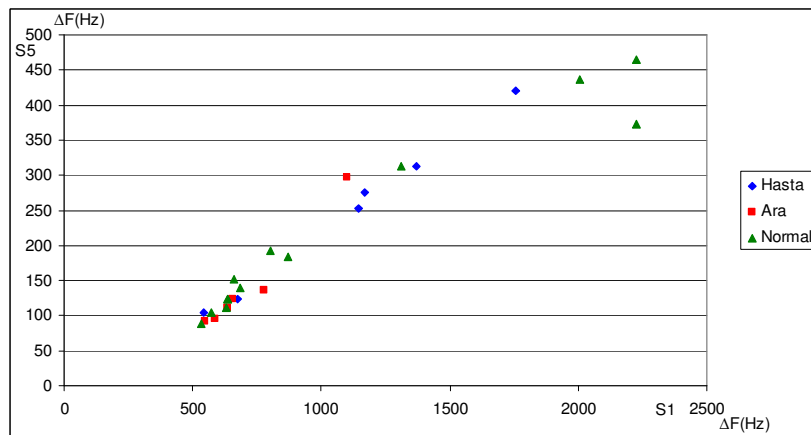
Kişilerin nefeslerine sensörlerin verdiği cevaplar incelenerek, bu cevaplar ile kan şekerleri arasında bağlantı kurulmaya çalışılmıştır. Bunun için içerisinde diyabet hastalarının, diyabet hastalığından şüphelenen kişilerin ve sağlıklı kişilerin bulunduğu 25 kişinin nefesine sensörlerin verdiği frekans cevapları x ve y koordinatlarına aktarılmıştır. Şekil 5.5.a sensör 1-2, Şekil 5.5.b sensör 1-3, Şekil 5.5.c sensör 1-5, Şekil 5.5.d sensör 2-5, Şekil 5.5.e sensör 3-5'in kişilerin nefeslerine vermiş olduğu frekans cevabını x ve y koordinatlarında göstermekte, noktalar ise H: glikoz (şeker) değeri 126'dan yukarı olan hasta kişileri, A: İkinci defa veya tokluk kan şekeri bakılması gereken glikoz değeri 100-126 arası olan hastalığı şüpheli kişileri, N: glikoz değeri 70-100 arası olan normal sağlıklı kişileri göstermektedir.



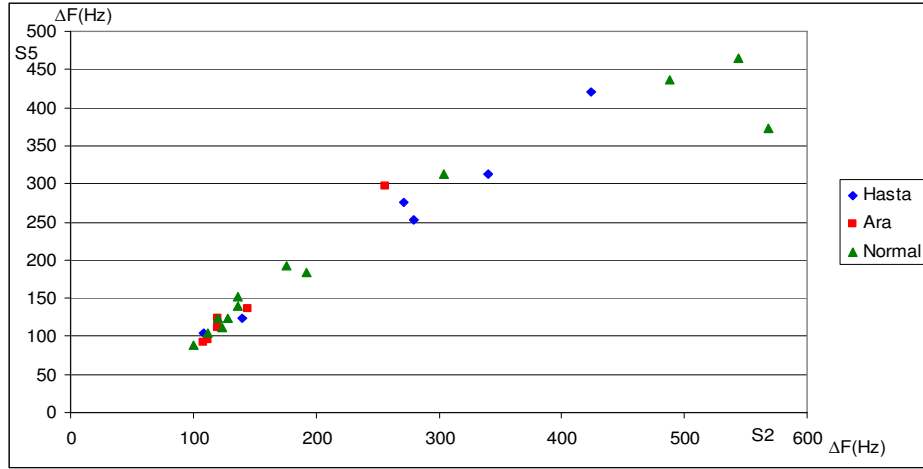
a) Sensör 1 ve Sensör 2'nin frekans cevapları.



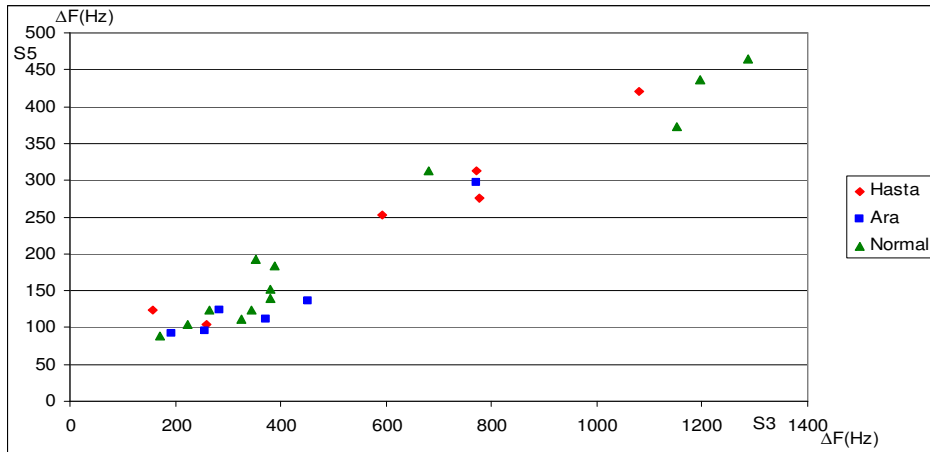
b) Sensör 1 ve Sensör 3'ün frekans cevapları.



c) Sensör 1 ve Sensör 5'in frekans cevapları.



d) Sensör 2 ve Sensör 5'in frekans cevapları.



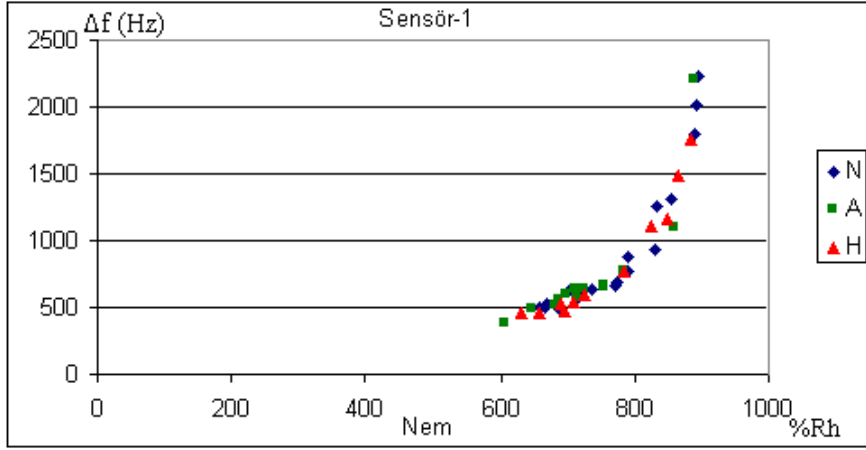
e) Sensör 3 ve Sensör 5'in frekans cevapları.

Şekil 5.5 Sensör çiftlerinin kişilerin nefesine verdiği cevaplar.

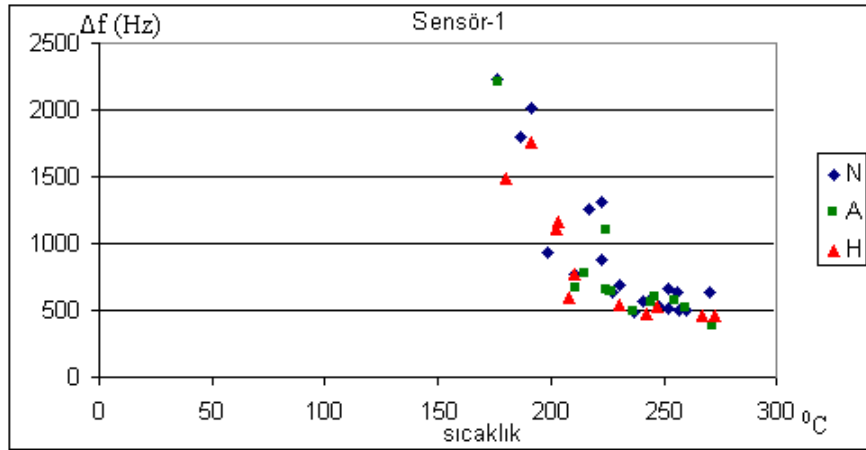
Sensör çiftlerinden elde edilen grafikler incelendiğinde, sensörlerin verdiği cevaplar ile glikoz değerleri arasında bir bağlantı bulunamamış; hasta, sağlıklı ve hasta olup olmadığı şüpheli insanlar arasında bir sınıflandırma gerçekleştirilememiştir.

Yapılan çalışmalar esnasında farklı kişilerde; sensör cevapları sıraya dizildiğinde yaklaşık olarak, nem değerlerinin doğru orantılı, sıcaklık değerlerinin ise ters orantılı olarak sıraya dizildiği görülmüştür. Bu sebeple kişilerin nefesine sensörlerin verdiği frekans cevapları ile nem ve sıcaklık değerler incelenmiştir. Şekil 5.6 50 kişi üzerinde sensör-1'in neme olan cevabını, Şekil 5.7 ise sıcaklığa olan cevabını göstermektedir. H: glikoz (şeker) değeri 126 dan yukarı olan hasta kişileri, A: İkinci defa veya tokluk kan şekere bakılması gereken glikoz

değeri 100-126 arası olan hastalığı şüpheli kişileri, N: glikoz değeri 70-100 arası olan normal sağlıklı kişileri göstermektedir.



Şekil 5.6 50 kişinin nefesi üzerinde sensör-1'in neme olan cevabını.



Şekil 5.7 50 kişinin nefesi üzerinde sensör-1'in sıcaklığa cevabı.

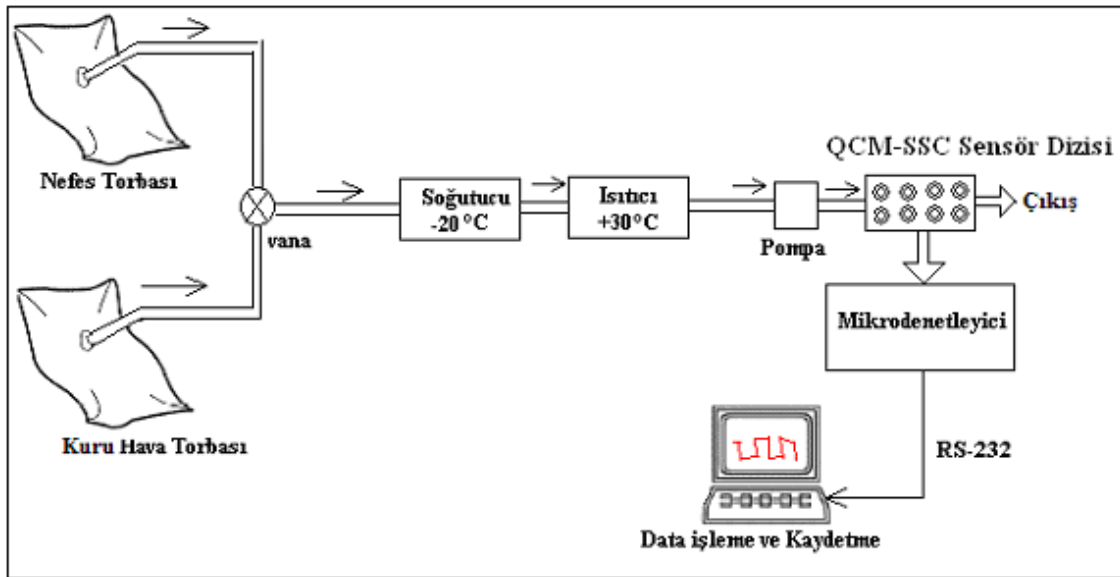
Şekil 5.6 ve Şekil 5.7'de de görüldüğü gibi sensörlerin frekans cevapları nem ile doğru orantılı sıcaklık ile ters orantılı olacak şekilde değişmektedir. Sensörler algılanması istenilen gaza değil neme göre cevap vermekte ve nemi yakalamaktadır. Tıbbi uygulamalarda kullanmak üzere tanı sisteminin kurulabilmesi için, nefesteki nemin filtrelendikten sonra, nemden arınmış nefes gazlarının elektronik buruna uygulanması gerekmektedir. Bu doğrultuda nemi elimine etmek için sisteme sirkülatörlü soğutucu cihazı eklenmesine karar verilmiştir.

6. SENSÖRLERİN ASETON GAZINA KARŞI DUYARLILIK DENEYLERİ

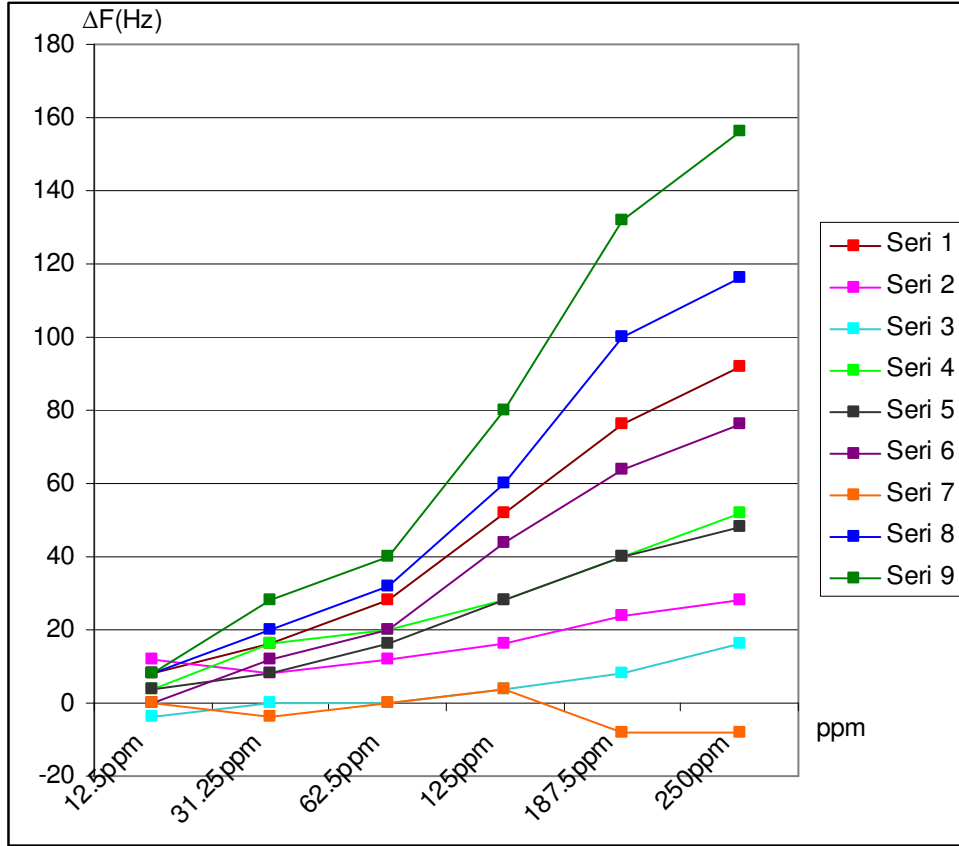
Bu bölümde, 9 adet birbirinden farklı kaplama malzemesine sahip QCM sensörlerin, aseton gazına karşı seçicilik ve hassasiyet deneyleri yapılmıştır.

6.1. Farklı Aseton Gazı Konsantrasyonlu Deneyler

Bu çalışmada sırayla 0,1cc; 0,25 cc; 0,5 cc; 1cc; 1,5cc; 2cc aseton sıvısı tedlar saklama torbalarına enjekte edilmiş ve üzerine kuru hava doldurulmuştur. Saklama torbaları 8 lt'lik hacme sahiptir. 8 lt hacimli saklama torbalarına enjekte edilen farklı sıvı aseton miktarları kuru hava ile birleşerek, 12,5 ppm; 31,25ppm; 62,5 ppm; 125 ppm; 187,5 ppm; 250 ppm'lik aseton konsantrasyonları elde edilmiştir. Farklı aseton konsantrasyonlardaki gazlar Şekil 6.1'deki ölçüm düzeneğine sırayla uygulanmıştır. Ölçüm düzeneği; -20°C 'a ayarlanmış sirkülatörlü soğutucu cihazı, $+30^{\circ}\text{C}$ ayarlanmış ısıtıcı, elektronik burun ve verilerin aktarıldığı PC'den oluşmaktadır. Ölçüm düzeneğine 8 dakika kuru hava, 8 dakika aseton+kuru hava karışımı verilmiştir. Şekil 6.2 ve Çizelge 6.1 aseton gazının farklı konsantrasyonlarına sensörlerin verdiği frekans cevaplarını göstermektedir.



Şekil 6.1 Ölçüm düzeneği.



Şekil 6.2 Sensörlerin aseton gazının farklı konsantrasyonlarına verdiği cevaplar.

Çizelge 6.1 Sensörlerin farklı aseton gaz konsantrasyonlarına vermiş olduğu frekans cevapları.

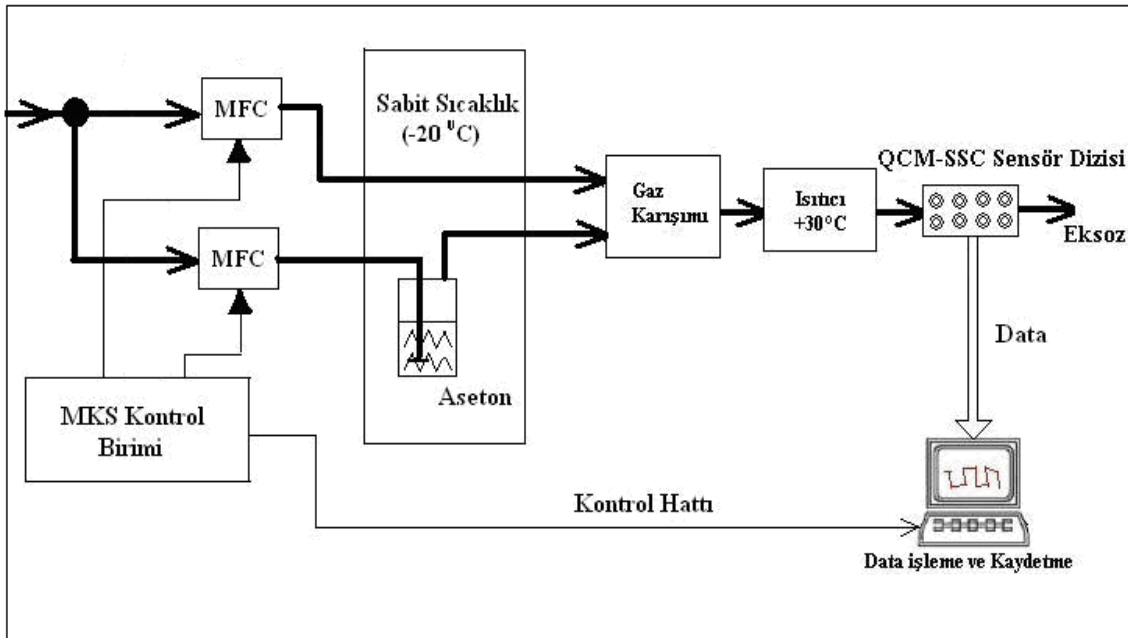
	12.5 ppm	31.25 ppm	62.5 ppm	125 ppm	187.5 ppm	250 ppm
Sensör -1 (Δf)	8	16	28	52	76	92
Sensör -2 (Δf)	12	8	12	16	24	28
Sensör -3 (Δf)	-4	0	0	4	8	16
Sensör -4 (Δf)	4	16	20	28	40	52
Sensör -5 (Δf)	4	8	16	28	40	48
Sensör -6 (Δf)	0	12	20	44	64	76
Sensör -7 (Δf)	0	-4	0	4	-8	-8
Sensör -8 (Δf)	8	20	32	60	100	116
Sensör -9 (Δf)	8	28	40	80	132	156

TÜBİTAK projesi kapsamında yapılan bu çalışmalarda nefesteki aseton gazının algılanması hedeflenmektedir. Şekil 6.2'deki cevaplardan da görüldüğü gibi aseton miktarı arttıkça sensörlerin vermiş olduğu frekans cevapları da artmıştır. Bu sonuçlar elimizdeki QCM sensörlerin asetona duyarlı olduğunu göstermektedir. Fakat 12,5 ppm'de verilen cevap

sensörlerde 4-8 Hz arasında değişime sebep olmakta bu da sensörlerin 12,5 ppm'e ve altındaki değerlere cevap vermediğini göstermektedir. Çünkü 4-8 Hz sensörlerde hata payı sayılmaktadır. Nefes içinden QCM sensörlerin algılamasını istediğimiz aseton miktarları ise 10 ppm'in altındaki miktarlar olup bu değerlerde daha hassas ölçüm yapılması, sabit akış miktarında sensörlere gaz uygulaması gerekmektedir [44]. Bu sebeple sensörlere sabit gaz akışını sağlayacak "sensör kalibrasyon ve test sistemi" tanı sistemine eklenmiştir.

6.2. Sensör Kalibrasyon ve Test Sistemi Kullanılarak Yapılan Deneyler

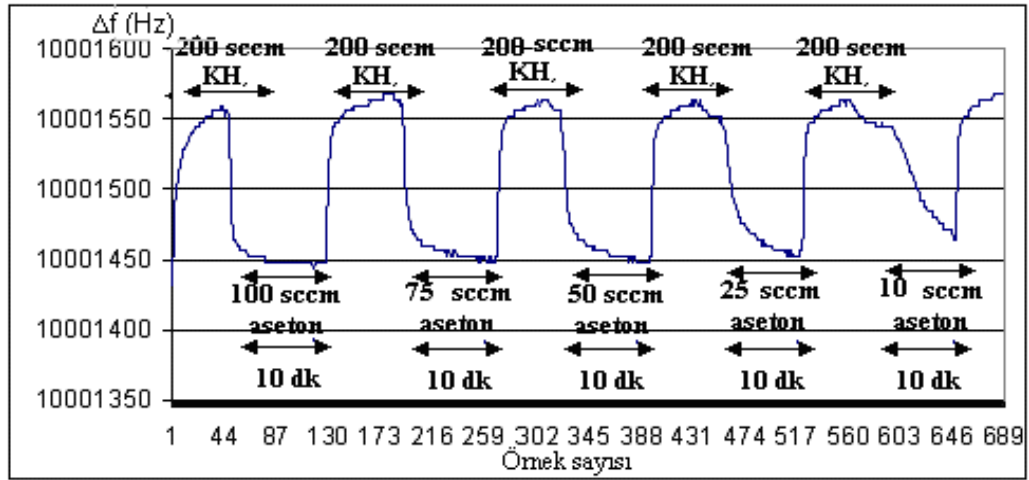
Bu bölümdeki deneylerde, sirkülatörlü soğutucu cihazı ve ısıtıcı ile beraber ayrıca sensör kalibrasyon test sistemi kullanılmakta ve bu sistemin çalışma mantığı açıklanmaktadır. Yapılan deneyde sensörlerin temizlenme aralıklarında, 200 sccm kuru hava 5 dakika boyunca sensörlere verilmektedir. -20°C 'a ayarlanmış sirkülatörlü soğutucu cihazı içindeki tüpte sıvı halde bulunan asetona sırasıyla, 100, 75, 50, 25, 10 sccm kuru hava akışı verilerek aseton sıvısı buharlaştırılmıştır. Elde edilen aseton buharı sensörlere 10 dakika boyunca uygulanmıştır. Ölçüm sistemi 7 saniyede bir örnek almaktadır. Deney boyunca gaz hep sirkülatörlü soğutucu cihazı ve ısıtıcıdan geçirilmiştir. Ölçüm düzeneği Şekil 6.3'de gösterilmektedir.



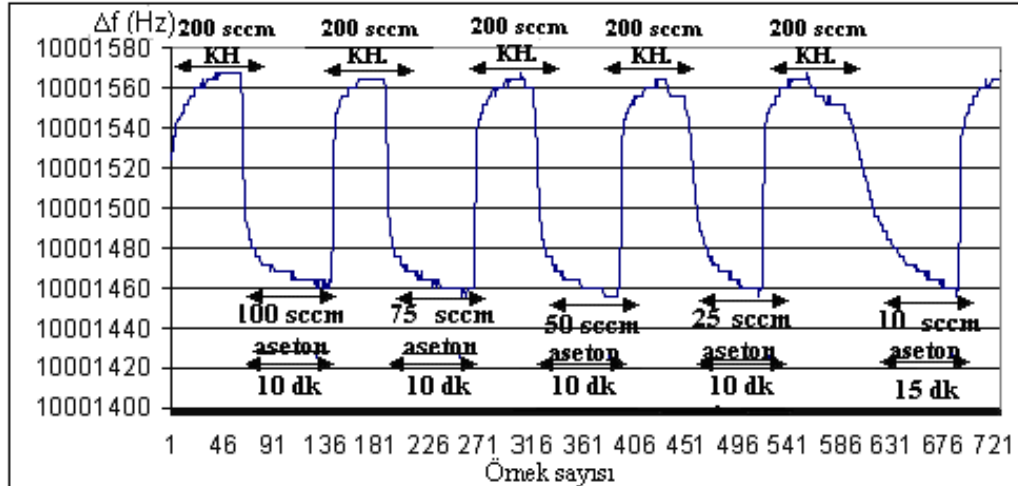
Şekil 6.3 Sensör kalibrasyon ve test sistemi kullanılarak oluşturulan ölçüm düzeneği.

Şekil 6.4, sensör 1'in verdiği cevabı göstermektedir. "Sensör Test ve Kalibrasyon Sistemi" ile her kademedeki akış değiştirilmiş olsa da sensörlerin verdiği cevabı gaz akış

miktarının deęiřmesi etkilememektedir. Sadece akıř oranı çok dūřurildūęu zaman sensrdrn oturması için daha fazla sūreye gerek vardır. 10 sccm'lik gaz oranı 10 dakika deęil daha fazla verilse sensrden elde edilen frekans cevabı 100 sccm ile aynı olacaktır. Bu sebeple yapılan bařka bir deneyde (Bkz. Őekil 6.5), rnceki deneyden farklı olarak, sensrler'e uygulanan gaz akıř oranı 10 sccm'ye ayarlandıęında, sūre 10 dakika yerine 15 dakika olarak dūzenlenmiřtir. Őekil 6.5, sensr 1'in verdięi frekans cevabını gstermektedir.



Şekil 6.4 Sensr 1'in verdiği cevap.



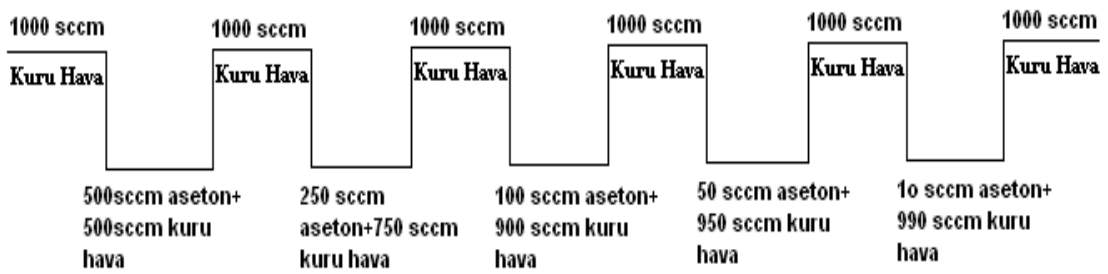
Şekil 6.5 Sensr 1.'in verdiği cevap.

Yapılan deneylerden grrldūęu gibi sensrlerin vermiř olduęu cevabın, 10 sccm dahil bgtm akıř oranlarında aynı olduęu grrlmūřtir. Yani gaz akıř oranı, sensrler'e ne kadar miktarda verilirse verilsin sensr cevabını etkilememekte sadece dūřuk akıř deęerlerinde

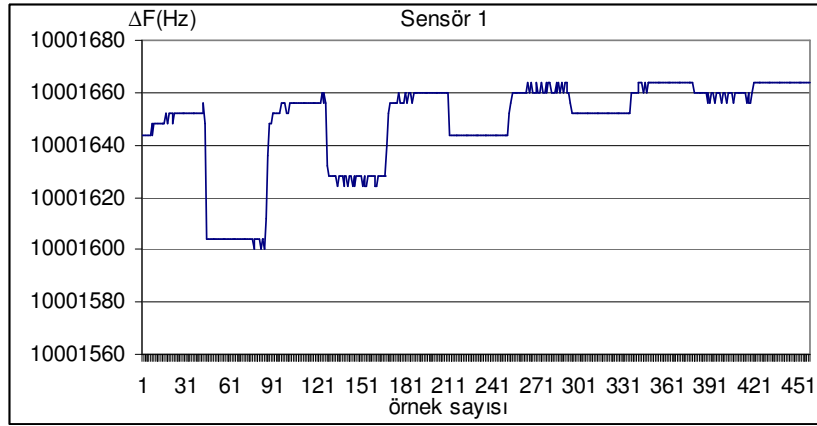
sensörlerin gazı algılaması ve doyuma ulaşması için daha fazla süre verilmesi gerektiği görülmüştür.

QCM sensörlere istenilen miktarda sabit gaz akışı sağlayan sensör kalibrasyon ve test sistemi ile ayrıca sensörlere uygulanan gazların konsantrasyonu da ayarlanabilmektedir.

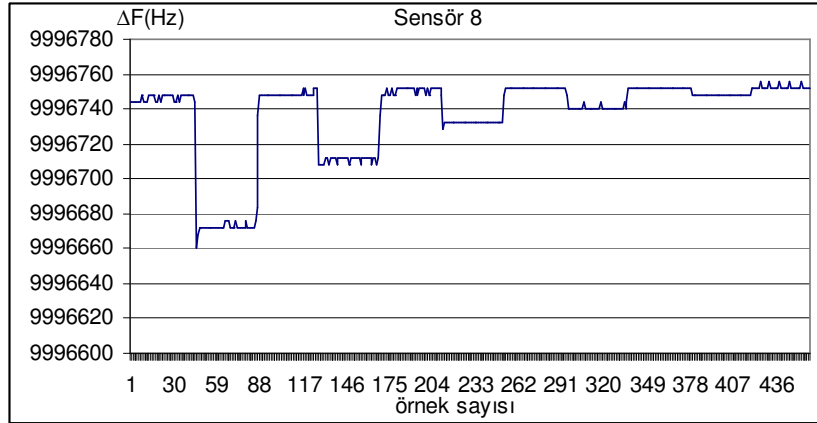
“Sensör Test ve Kalibrasyon Sistemi” ile eşit gaz akış miktarına maruz bırakılarak aseton gazının konsantrasyonu ile oynanmıştır. Şekil 6.3 yapılan deneyin ölçüm düzeneğini göstermektedir. Sirkülatörlü soğutucu cihazı -20°C 'a ve ısıtıcı $+30^{\circ}\text{C}$ 'a ayarlanmıştır. Sensörlerin kuru hava ile temizlenmesi ve -20°C 'da (sirkülatörlü soğutucu cihazında bulunan) aseton sıvısının değişik akış oranları ile buharlaştırılıp, bu aseton buharının konsantrasyonunu ayarlarken kuru hava ile karıştırılmasında eşit miktarda akış sağlanmıştır. Bu akış miktarı her aşamada 1000 sccm olacak şekilde ayarlanmıştır. Aseton sıvısından geçirilen gaz akış miktarları sırasıyla 500, 250, 100, 50, 10 sccm olarak verilmiş, bu değerler 1000 sccm'ye kuru hava ile karıştırılarak tamamlanmıştır. Aseton sıvısına verilen akış miktarı zamanla azaltılıp, aynı anda kuru havanın oranı arttırılmak suretiyle aseton konsantrasyonunda değişiklik yapılmıştır. Sensörlerin temizlenmesi ve asetonlu gazın uygulanması aşamaları 5 dakika olacak şekilde ayarlanmıştır. Şekil 6.6 deneyin yapılış protokolünü göstermektedir. Şekil 6.7, Sensör 1'in, Şekil 6.8 sensör 8'in, Şekil 6.9 sensör 9'un deney sonucunda vermiş olduğu cevapları göstermektedir. Çizelge 6.2 sensör 1'in deney sonucunda değişik aseton konsantrasyonuna vermiş olduğu frekans tepkisini (Δf) göstermektedir.



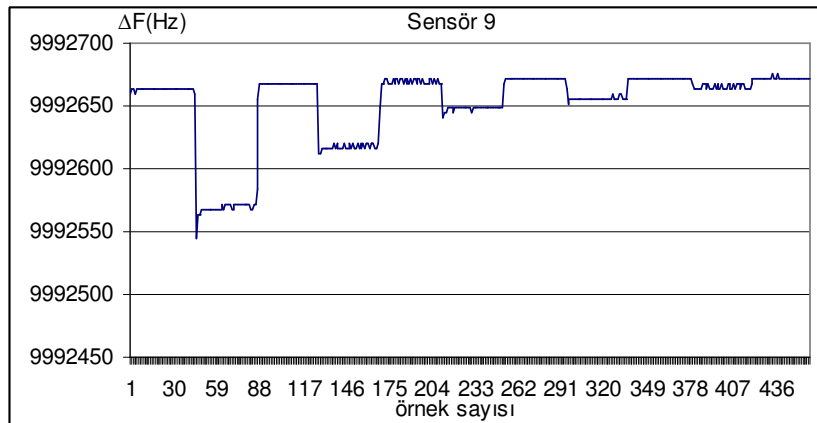
Şekil 6.6 Deneyin yapılış protokolü.



Şekil 6.7 Sensör 1'in frekans cevabı.



Şekil 6.8 Sensör 8'in frekans cevabı.



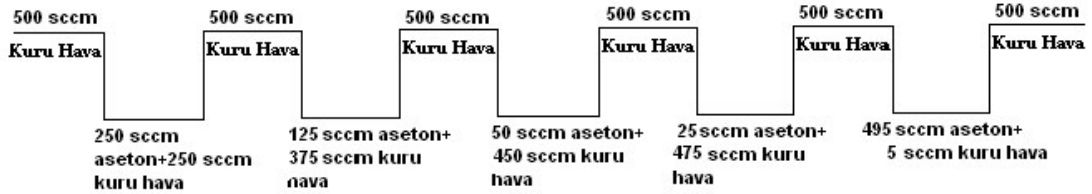
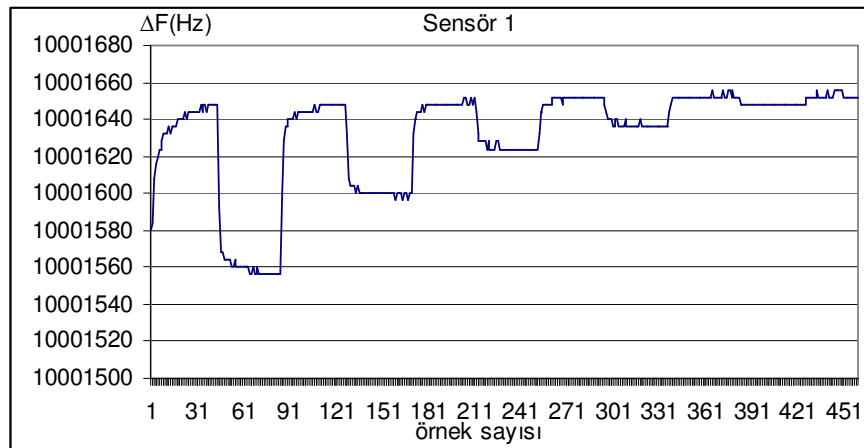
Şekil 6.9 Sensör 9'un frekans cevabı.

Çizelge 6.2 Değişik aseton konsantrasyonunda sensör 1'in verdiği frekans cevapları.

Toplam (sccm)	Karışım (sccm)	Karışım% si	Δf (Hz)
1000	500kh+500A	% 50	48
1000	750kh+250A	% 25	28
1000	900kh+100A	% 10	16
1000	950kh+50A	% 5	8
1000	990kh+10A	% 1	4

k.h.: Kuru hava, A: Sıvı aseton dan geçirilmiş kuru hava

Aynı deney toplamda 1000 sccm yerine 500 sccm verilerek tekrarlanmıştır. -20 °C'da sirkülatörlü soğutucu cihazında bulunan aseton sıvısını buharlaştıran gazın akış miktarı sırasıyla 500, 250, 125, 50, 25, 5 olarak değiştirilmiştir. Şekil 6.10 deneyin yapılış protokolünü göstermektedir. Şekil 6.11 ve Çizelge 6.3'de sensör 1'in verdiği frekans cevabı gösterilmektedir.

**Şekil 6.10** Deneyin yapılış protokolü.**Şekil 6.11** Sensör 1'in frekans cevabı.

Çizelge 6.3 Değişik aseton konsantrasyonunda sensör 1'in verdiği frekans cevapları.

<u>Toplam (sccm)</u>	<u>Karışım (sccm)</u>	<u>Karışım% si</u>	<u>Δf (Hz)</u>
500	250kh+250A	% 50	48
500	375kh+125A	% 25	26
500	450kh+50A	% 10	16
500	475kh+25A	% 5	7
500	495kh+5A	%1	4

k.h.: Kuru hava, A: Sıvı asetondan geçirilmiş kuru hava

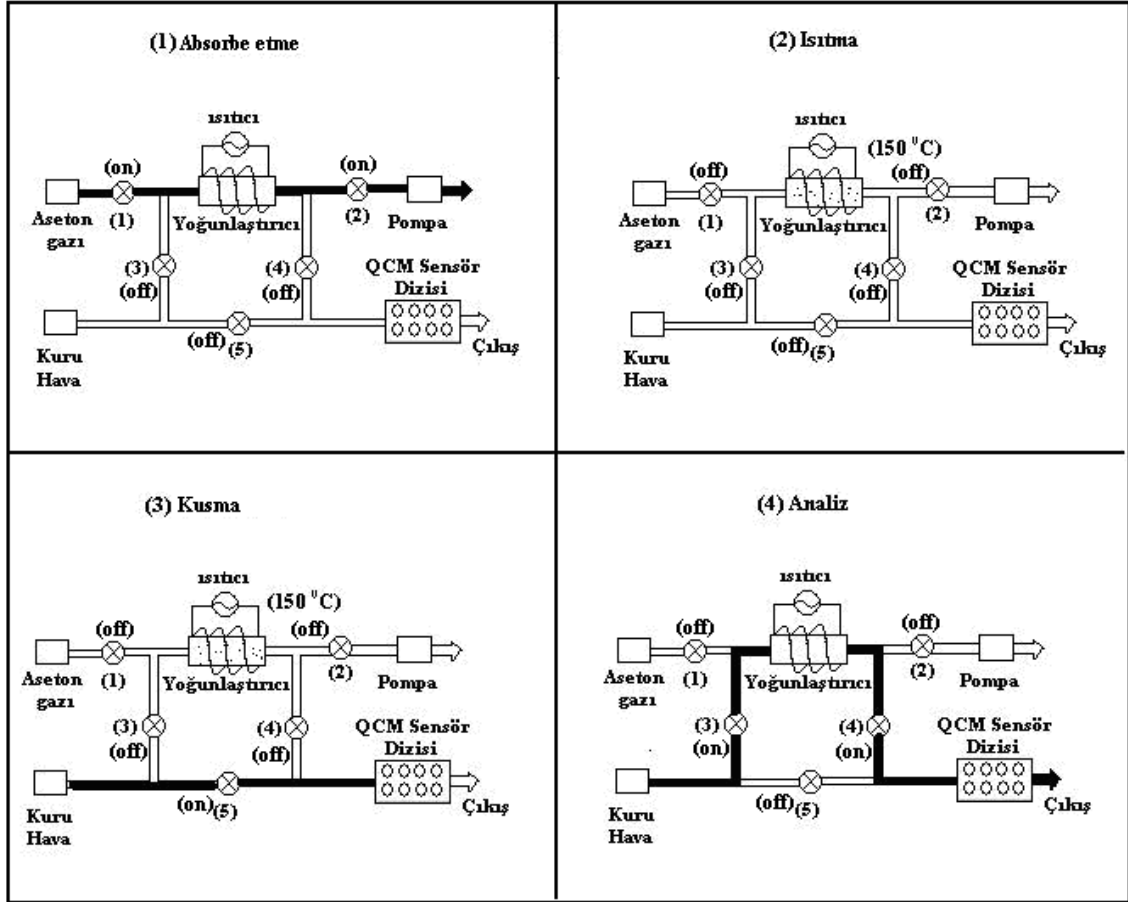
Bu iki deney sonucunda, sensörlere toplamda 1000 sccm veya 500 sccm karışımın aynı aseton konsantrasyonu için aynı cevabı verdiği gözlemlenmiştir. Buradan sensörlere verilen gaz akış miktarının sensörlerin cevabını etkilemediği anlaşılmaktadır. Cevabı etkileyen aseton konsantrasyonu olduğu 1000 sccm'de de, 500 sccm'de de aynı konsantrasyonda sensörlerin aynı cevabı verdiği görülmüştür. Aseton konsantrasyonu toplam hacimde azaldıkça sensör cevapları da azalmaktadır.

6.3. Yoğunlaştırıcı Deneyleri

Bu bölümde yoğunlaştırıcı deneyleri yapılmıştır. Bölüm 6.1 yapılan deneylerde QCM sensörlerin, aseton gazının yüksek konsantrasyonlarına cevap verdiği düşük konsantrasyonlara cevap vermediği görülmüştür. Bu sebeple yoğunlaştırıcı kullanılmasına karar verilmiştir. Yapılan deneylerde amaçlanan, diyabet hastalığı sonucunda açığa çıkan fakat nefesteki konsantrasyonu çok az olan aseton gazının, sensörlere tarafından algılanmasını sağlamaktır.

Yoğunlaştırıcı ile yapılan deneyler dört aşamadan oluşmaktadır. Şekil 6.12 bu dört aşamayı göstermektedir. İlk aşama “absorbe etme” (uçucu moleküllerin uygun bir yüzeye tutunması) aşamasıdır. Burada 1. ve 2. valfler açık diğer valfler kapalı duruma getirilip, konsantrasyonu ayarlanan aseton gazının tamamı yoğunlaştırıcı malzemeye uygulanmaktadır (50 dk). Böylece aseton gazı yoğunlaştırıcı malzeme tarafından tutulur. İkinci aşama ısıtma aşamasıdır. Isıtma aşamasında bütün valfler kapatılmakta ve yoğunlaştırıcı 150 °C'a kadar ısıtılmaktadır (10 dk). Üçüncü aşama “kusma” (uçucu moleküllerin tutundukları yüzeyi bırakması) aşamasıdır. Burada 150 °C'a gelen yoğunlaştırıcı 5 dk beklemekte ve yoğunlaştırıcı tarafından tutulan aseton gazı kusturulmaktadır. Bu esnada 5. valf kapatılarak elektronik burunun temizlenmesi gerçekleştirilmektedir. Dördüncü aşama aseton gazının analiz aşamasıdır.

Bu aşamada 3. ve 4. valfler açılmaktadır. Böylece yoğunlaştırıcının ısıtılmasıyla kusturulan aseton gazı, sensörlere kuru havayla taşınarak yoğun miktarda uygulanmaktadır. Aseton gazı yoğun miktarda sensörlere uygulandıktan sonra, sensörlerin temizlenmesi (5 dk.) gerçekleştirilerek deneyler bitirilmiştir.



Şekil 6.12 Yoğunlaştırıcı deneylerinin yapılış aşamaları.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

104E053 nolu TÜBİTAK projesi kapsamında gerçekleştirilen bu çalışma neticesinde Şekil 4.1’de gösterilen sistem oluşturulmuştur. Bu tanı sistemi ile insan nefesindeki gazların analiz edilmesi ve vücutta oluşan diyabet hastalığı sonucunda, bu hastalığa bağlı olarak nefesteki gaz konsantrasyonlarında ki değişimlerin tespit edilmesi hedeflenmektedir.

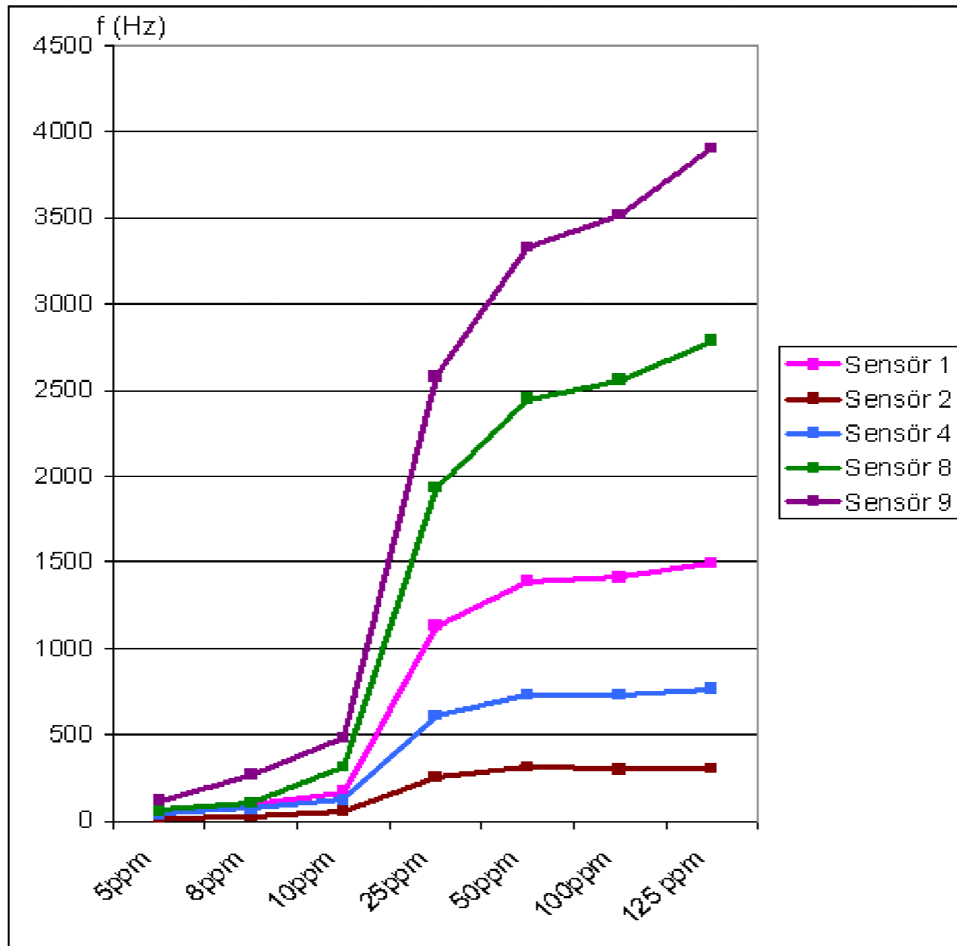
Elektronik burun, yapısındaki sensörler vasıtasıyla üzerine uygulanan gazları analiz ederek, bu gazların ne olduğu ve konsantrasyonları hakkında bilgiler verir. Fakat sensörlere uygulanan gaz karışımının akış hızı, analiz esnasındaki sıcaklık, nem ve basınç gibi faktörler sensörlerin cevaplarını olumsuz etkilemektedir. Oluşturulan tanı sistemiyle bu faktörlerin değişimleri kontrol altına alınmış, sensörlerin cevaplarına olumsuz etkisi ortadan kaldırılmıştır. 5. bölümde yer alan ve sadece elektronik burun kullanarak insan nefesleri üzerinde yapılan çalışmalarda, sensörlerin, nefeste bulunan gazların yerine, %50-%80 arasında değişen nem miktarına bağlı olarak cevap verdiği görülmüştür. Nefeste bulunan bu nemin filtrelenmesi için “sirkülatörlü soğutucu” cihazının tanı sistemine eklenmesine karar verilmiştir. Tanı sistemine eklenen bu cihazla nem filtrelenmiştir. Sisteme eklenen ısıtıcı ise analiz edilecek gaz karışımını sabit sıcaklığa ayarlamak için kullanılmaktadır. Tanı sistemine eklenen diğer cihaz “Sensör Test ve Kalibrasyon Sistemi”dir. Bu sistem sensörlere uygulanacak olan gaz karışımının akış hızını sabitlemektedir.

Bölüm 6’da, geliştirilen tanı sistemi kullanılarak, diyabet hastalığı sonucu nefesle dışarı verilen aseton gazına karşı, sensörlerin seçicilik ve hassasiyet deneyleri yapılmıştır. Bu deneyler sonucunda 40 ppm’in altında sensörlerin hassasiyetinin azaldığı görülmüştür (Bkz. Çizelge 6.1). Diyabetli hasta nefeslerindeki aseton konsantrasyonu olan 10 ppm ‘in altındaki değerlere sensörler cevap vermemiştir. Bu sebeple sisteme, aseton gazını tutucu kimyasal malzeme bulunduran yoğunlaştırıcı eklenmiştir.

Yoğunlaştırıcıda, tutucu kimyasal malzeme olarak saf zeolit (Aldrich zeolita molecular sieves 3A, 1.6 mm Pellets, catalog no:33, 428-6) kullanılmıştır. Bölüm 6.3’te anlatılan aşamalar takip edilerek, 125 ppm, 100 ppm, 25 ppm, 10 ppm, 8 ppm ve 5 ppm Şekil 6.12’deki deney düzeneğine uygulanmıştır. Sonuçta Çizelge 7.1 ve Şekil 7.1 bütün sensörlerin verdiği frekans cevaplarını göstermektedir.

Çizelge 7.1 Bütün sensörlerin değişik aseton konsantrasyonlarına verdiği frekans cevapları.

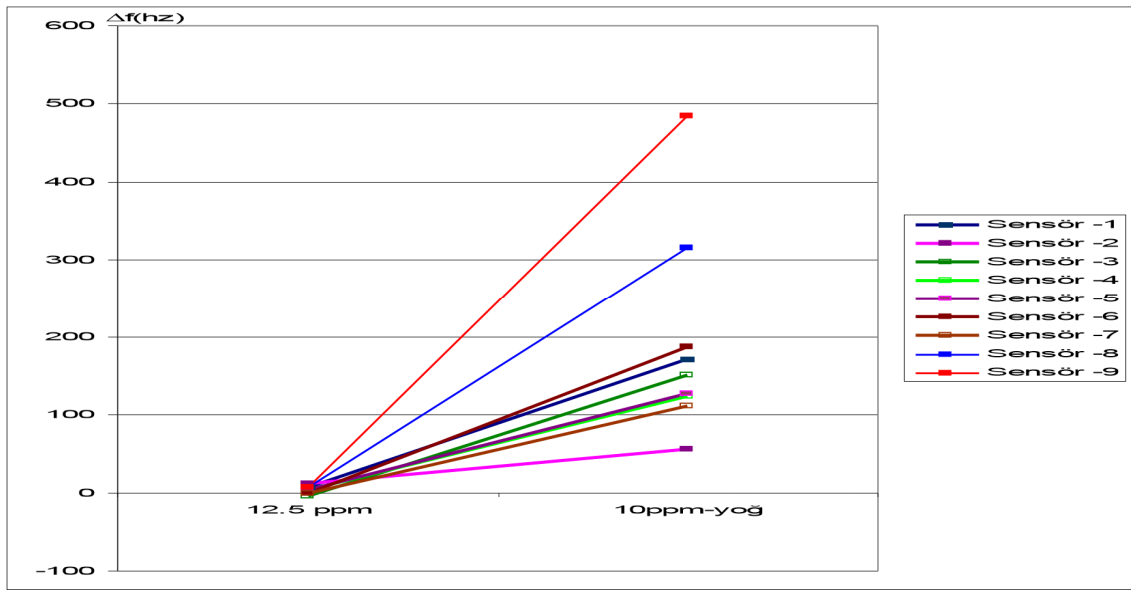
	Yoğunlaştırıcı Δf (Hz)						
	5ppm	8ppm	10ppm	25ppm	50ppm	100ppm	125ppm
Sensör 1	48	100	172	1132	1388	1412	1495
Sensör 2	20	32	56	256	316	300	303
Sensör 3	20	4	152	-	-	-	-
Sensör 4	44	72	124	612	728	732	764
Sensör 5	28	20	128	716	868	912	908
Sensör 6	64	188	188	1452	1804	1856	1944
Sensör 7	60	172	112	72	52	72	48
Sensör 8	64	104	316	1928	2452	2560	2788
Sensör 9	120	268	484	2580	3328	3516	3904



Şekil 7.1 Sensör 1, sensör 2, sensör 4, sensör 8, sensör 9'un asetonun farklı konsantrasyonlarında verdikleri frekans cevapları.

QCM sensörlerin farklı aseton konsantrasyonlarına verdiği frekans cevapları Çizelge 7.1 ve Şekil 7.1'den de görüldüğü gibi doğru orantılı olarak değişmektedir.

Saf zeolit yoğunlaştırıcı malzemesi kullanılarak yapılan deneylerde, sensörlerin verdiği frekans cevapları, yoğunlaştırıcı olmadan yapılan deneylere göre artmıştır. Şekil 7.2, Bölüm 6.1'de yoğunlaştırıcı olmadan yapılan deneylerde sensörlerin 12,5 ppm'e verdiği frekans cevapları ile, yoğunlaştırıcı kullanarak sensörlerin 10 ppm'e verdiği frekans cevaplarını karşılaştırmaktadır.



Şekil 7.2 Sensörlerin yoğunlaştırıcısız 12,5 ppm'e ve yoğunlaştırıcılı 10 ppm'e verdiği frekans cevapları.

Yoğunlaştırıcıda kullanılacak kimyasal malzemenin yapısı, sensörlerin algılanması istenilen gaza verdiği cevapları oldukça etkilemektedir. Diyabetli nefes örneklerinde, sensörlerin algılanması istenilen aseton konsantrasyonu 10 ppm'in altındaki değerlerdir. Saf zeolit malzeme içeren yoğunlaştırıcıyla yapılan aseton konsantrasyonu deneylerinde; birim zamanda sensörlere yoğun bir şekilde aseton gazı uygulandığı için sensörlerin verdiği frekans cevapları artmıştır. Kullanılacak kimyasal malzemenin, aseton gazını tutuculuk özelliğinin artması, sensörlerin göstermiş olduğu cevabı daha çok arttıracak, böylece düşük aseton konsantrasyonlarındaki frekans cevapları daha çok yükselecektir. Bu nedenle aseton gazını en yüksek seviyede tutan kimyasal malzemelerle ilgili çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Abe, S., and Hosoya, T., 1934, Proc. World Hydrogen Energy Conf., Sth, Toronto, 1984, Vol. 4, p. 1393.
- [2] Fend, R., Bessant, C., Williams, A., J., Woodman, A.C., 12 December 2003, "Monitoring haemodialysis using electronic nose and chemometrics", Biosens and Bioelectronics, 19 1581-1590.
- [3] Ryabtsev, S.V., Shaposhnick, A.V., Lukin, A.N., Domashevskaya, E.P., 1999, "Application of semiconductor gas sensors of medical diagnostics", Sensors and Actuators B 59, 26-29.
- [4] Katzman, D.E., April.19.2005, "Breath test analyzer", United States Patent RE38,728.
- [5] Natale, C.D., Macagnano, A., Paolesse, R., Tarizzo, E., Mantini, A., D'Amico, A., 2000, "Human skin odor analysis by means of electronic nose", Sensors and Actuators B 65, 216-219.
- [6] Natale, C.D., Paolesse, R., D'Arcangelo, G., Comandini, P., Pennazza, G., Martinelli, E., Rullo, S., Roscioni, M.C., Roscioni, C., Finazzi-Agrò, A., D'Amico, A., 2005, "Identification of schizophrenic patients by examination of body odor using gas chromatography-mass spectrometry and a crossselective gas sensor array", Med Sci Monit, 118, CR366-375.
- [7] Natale, C.D., Mantini, A., Macagnano, A., Antuzzi, D., Paolesse, R., D'Amico, A., 1999, "Electronic nose analysis of urine samples containing blood", Physiol. Meas. 20, 377-384.
- [8] Phillips, M., April.24.2001, "Breath test for dedection of various diseases", United States Patent 6,221,026.
- [9] Phillips, M., April.1.2003, "Breath test for dedection of various diseases", United States Patent 6,540,691.
- [10] Phillips, M., 1997, "Method for the collection and assay of volatile organic compounds in breath", Analitical Biochemistry, 247, 272-278.
- [11] Singh, S., Hines, L. ve Gardner, J.W., 1996, Fuzzy Neural Computing Of Coffee And Tainted Water Data From An Electroninose, Sensors And Actuators, B30, 185-190.
- [12] Cattrall, R., W., 1997, Oxford Chemistry Primers Chemical Sensors New York, Chapter-9.
- [13] Grate, J.W. , Martin, S.J. , White, R.M. , Anal. Chem., 1993, 65, No: 21, 940A-948A.
- [14] Cumpson, P.J., Seah, M.P., 1990, Meas. Sci. Technol., 544-555, 1990
- [15] Hiller, A.C., Ward, M.D., 1992, Anal. Chem., 64,2439-2554

- [16] Snow, A.W., Barger, W.R., 1989, Phthalocyanine Films in Chemical Sensors, 5, Ed.C.C. Leznoff ve A.B.P. Lever, VCH, 2002, New York 8- Warwick-Southampton Electronic Nose Group Page [web].
- [17] Pardo, M., Niederjauftner, G., Comini, E., Faglia, G., ve Sberveglieri, G., 1999, Use A Electronic Nose To Classify Different Types Of Italian Cheeses, Proceedings Of The 5 Th International Symposium An Oflactionand The Electronic Nose, Technomic Publishing Company Inc., 43-50
- [18] Öztürk, Z. Z., Haziran 2005, “Yeni Bir Bilim Dali: Koku Ölçümü?”, Gyte E-bülten Sayı 9.
- [19] Phillips, M., December.7.1999, Breath test for dedection of lung cancer, United States Patent 5,996,586
- [20] Natale, C., D., Macagnano, A., Martinelli, E., Paolesse R., D’arcangelo, G., Roscioni, C., Finazzi-Agro, A., D’amico, A., 1 November 2002, Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors, Biosens and Bioelectronics, 18 1209-1218.
- [21] Hensley, J., Lee, S., Allen, M., G., June 2003, High sensitivity detection of broadband gas absorption using time-domain multiplexed QC Lasers. Phycial Sciences Inc. 20 New England Business Center Andover, MA 01810-1077,
- [22] Huang, H., Zhou, J., Chen, S., Zeng, L., Huang, Y., 2004, A highly sensitive QCM sensor coated with Ag+- ZSM-5 film for medical diagnosis, Sensor and Actuators B 101, 316-321
- [23] Zhang, Q., Wang, P., Li, J., Gao, X., 24 March 2000, Diagnosis of diabets by image dedection of breat using gas-sensitive labs, Biosens and Bioelectronics, 15 249-256.
- [24] Lin, Y-J., Guo, H-R., Chang, Y-H., Kao, M-T., Wang, H-H., Hong R-I., B76 (2001) 177-180, Application of the electronic nose for uremia diagnosis, Sensor and Actuators, B 76 177-180.
- [25] Oyabu, T., Okada, A., Manninen, O., Lee, D-D., 30 May 2003, Proposition of a survey device with odor sensors for an elderly person, Sensor and Actuators, B 96 239-244.
- [26] Horváth, I., Donnelly, L. E., Kiss, A., Kharitonov, S. A., Lim, S., Chung, K. F., and Barnes, P. J., Combined Use of Exhaled Hydrogen Peroxide and Nitric Oxide in Monitoring Asthma, Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1042–1046
- [27] Jöbsis, Q., Raatgeep, H.C., Hermans, P.W.M., De Jongste, J.C., J 1997,, Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children, Eur Respir, 10: 519–521.
- [28] Ferreira, M., Hazari, M. S., Gutierrez, C., Zamel, N., Chapman, K. R., 2001, Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with COPD, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 164, 1012-1015.
- [29] Davies, S., Spanel, P., Smith, S., 2001 A new ‘online’ method to measure increased e xhaled isoprene in end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant, 16: 836-839
- [30] Phillips, M., Sabas, M., ve Greenberg, J., 199, Increased pentane and carbon disulfide in the breath of patients with schizophrenia, J. Clin. Pathol., 46, 861-864.

- [31] Kharitonov, S., Alving, K., Barnes, P.J., Eur Respir J 1997 Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations, 10: 1683–1693.
- [32] Ping, W., Yi, T., Haibao X., Farong, S., 6.May.1996, “A novel method for diabetes diagnosis based on electronic nose, Biosens and Bioelectronics”, Vol.12. No.9-10, pp.1031-1036.
- [33] www.almanhastanesi.com.tr
- [34] Phillips, M., Gleeson, K., Hughes, J., M., B., H., Greenberg, J., Catoneo, N., R., Baker, L., Volatile Organic Compounds İn Breath As Markers Of Lung Cancer: A Cross-Sectional Study
- [35] Torsi, L., Tanese, M., C., Cioffi, N., Gallazzi, M., C., Sabbatini, L., Zambonin, G., P., 2004, Alkoxy-Substituted Polyterthiophene Thin-Film-Transistors As Alcohol Sensors, Sensors and Actuators, B 98 204-207
- [36] Karlak, B., 2004, Real Time Bad Breathes Diagnosis And Transmission For Telemedicine, IJSIT lecture note of international conference on intellogent k knowledge system, vol.1, no.1
- [37] Nakamoto, T., Iguchi, A., Mariizumi, 2000, Vapor Supply Method İn Odor Sensing System and Analysis Of Transient Sensor Responses, Sensors and Actuators, B 71 155-160
- [38] Spangler, D., B., Wilkinson E., A., Murphy J., T., Tyler, B., J., 2001, Comparison Of The Ppreeta Surface Plasmon Resonance Sensor And A Qcm For Detection Of Eserichia Coli Heat-Labile Enterotoxin , 444 149-161
- [39] Monge, M., E., Bulone, D., Giacomazza, D., Bernik, D., L., Negri, R., M., 2004, Detection Of Flovour Release From Pectin Gels Using Electronic Noses, Sensors and Actuators, B 101 28,38
- [40] Boholt, K., Andreassen, K., Berg, F., Hansen, T., 2004, Anew Method For Measuring Emission Of Odour From A Rendering Plant Using The Danish Odour Sensors System Artificial Nose, Sensors and Actuators, B
- [41] Bachinger, T., Mandenius, C., 2000, Searching For Process İnformation İn Tr Aroma Of Cell Cultures, Vol.18
- [42] Özmen, A., Tekce, F., Ebeoğlu, M.,A., Taşaltın, C., Öztürk, Z., Z., Finding The Composition Of Gas Mixtures By A Phthalocyanine Coated Ocm Sensor Array And An Artificial Neural Network
- [43] Saraoğlu, H., M., Ebeoğlu,M., A., Özmen, A., Edin, B., 2005, Sevoflurane Anestesi Gazının Phthalocyanine-QCM Duyarga İle Algılanması, Biyomut, Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, 25-27.
- [44] O’sullivan,C., K., Guilbault, G., G., 1999, Review commercial quartz crystal microbalances-theory and applications, Biosens and Bioelectronics, 14, 663-670.
- [45] Özer, E., 1996, “Diyabet eğitimi ve önemi”, Aktüel Tıp Dergisi, 1(8):566-569.
- [46] Yılmaz, C., 1996, “Tip II diyabetin medikal tedavisi”, Aktüel Tıp Dergisi, 1(8):560-565.

EKLER

Ek 1. Kişilerin kan şekeri tahlil sonuçları, bu kişilerin nefeslerine sensörlerin verdiği frekans cevapları ve analiz esnasındaki nem, sıcaklık değerleri.

Kan Şekeri (mg/dl)	Sens.1 (Hz)	Sens.2 (Hz)	Sens.3 (Hz)	Sens.4 (Hz)	Sens.5 (Hz)	Nem (Rh%)	Sıcaklık (°C)
88	928	196	536	408	204	83.0	19.8
89	684	136	380	292	140	77.3	23.0
89	508	100	132	104	80	66.9	25.2
90	632	124	324	228	112	70.4	27.0
92	660	136	380	320	152	77.0	25.2
92	504	96	112	112	80	65.8	25.7
94	2008	488	1196	712	436	89.3	19.1
95	2224	544	1288	724	464	89.5	17.6
95	572	112	224	152	104	71.3	24.1
97	804	176	352	468	192	81.0	22.7
97	776	160	524	360	160	78.6	22.5
98	2228	568	1152	1144	372	89.6	18.1
98	632	116	316	168	96	70.6	24.2
99	556	100	236	132	84	70.8	21.6
100	580	104	184	116	80	67.0	24.6
105	636	120	372	188	112	72.4	22.6
105	588	112	256	152	96	69.9	24.6
108	656	120	284	272	124	75.4	21.1
108	776	144	452	364	136	78.4	21.5
108	512	100	152	120	80	68.1	26.0
108	632	116	304	196	100	71.1	22.7
109	652	124	248	252	128	75.5	22.5
114	1100	256	772	608	296	85.9	22.5
116	2200	552	1268	712	416	89.0	17.7
119	480	92	100	88	72	64.8	23.7
120	380	72	72	84	68	60.7	27.2
122	572	108	284	184	104	71.5	25.5
123	548	108	192	164	92	68.6	24.5
139	764	144	448	368	132	78.4	21.0
141	592	112	292	184	96	72.5	20.8
142	1168	272	776	536	276	84.9	20.3
165	460	92	108	108	76	65.8	26.7
190	528	100	148	120	88	69.0	24.7
204	544	108	260	216	104	70.9	23.0
243	1112	236	708	452	216	82.6	20.2
252	460	88	84	88	64	63.0	27.3
263	1480	360	812	756	304	86.5	18.0
302	1756	424	1080	664	420	88.4	19.1

EK 2. Nefes Kokusundan Diyabet Tanısı İçin Qcm Tabanlı Sistem Tasarımı •

QCM Based System Design for Diagnosing Diabetes from Breath Odor

Hamdi Melih SARAĞLU, Ahmet ÖZMEN, Mehmet Ali EBEOĞLU, Nazmi ÇAKMAK ve Pınar TEKBIYIK

Dumlupınar Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, Kütahya.
e-posta: saraoglu@dumlupinar.edu.tr.

Özetçe - İnsan vücudunun ürettiği çeşitli parametreler, hastalıkların tanısı için kullanılabilir. Örneğin kan, idrar ve gaita tanı aşamasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İnsan terinin ve nefesinin de vücudunun ürettiği diğer parametreler gibi sağlık hakkında önemli bilgiler taşıdığı bilinmektedir. Bu kapsamda insan nefesinden çıkan gazların incelenmesiyle bazı hastalıkların tanısı yapılabilmektedir. Bu çalışmada, diyabet tanısında kullanılmak üzere geliştirilen QCM tabanlı elektronik burun tanıtılmış ve yapılan ölçümler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nefes Kokusu, Elektronik Burun, QCM Sensör.

Abstract – Various parameters produced by a human body can be used for diagnosing illnesses. For example, blood, urine and gaita are very common and used frequently in diagnosis. It is known that perspiration (skin odor) and breath odor, as the other parameters produced by a human body, carry valuable information about the healthiness. In this perspective, it is considered that some illnesses can be diagnosed by examining the breath smell. This work presents an electronic nose and some measurement experiments for diagnosing illnesses like diabetes. The electronic nose used in the experiments is implemented using QCM sensor array.

Keywords: Breath Odor, Electronic Nose, QCM Sensor.

I. GİRİŞ

İnsan vücudunun ürettiği parametreler, hastalıkların tanısı için bilgi içermektedir. Kan ve idrar [1] tahlillerinin hastalık tanısına ışık tutmasının yanı sıra koku parametresi de son zamanlarda bilim adamlarının dikkatini çekmiş ve koku ile ilgili pek çok araştırma yapılmaya başlanmıştır. Bu kapsamda; kan [2], idrar [3], ter [4,5] ve nefes [1,2,6-11] kokuları ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Kokunun algılanabilmesi için QCM sensör dizisi içeren “Elektronik Burun”dan yararlanılmaktadır. QCM Sensör Dizisi ile nefesten çeşitli hastalıkların tanısı yapılabilmektedir [1,2,6-12]. İnsan nefesinde sürekli olarak görülen ikiyüz ila dört yüz arasında farklı gaz bulunmaktadır. Bu sayı arasında oluşan gazlarla birlikte üçbini bulmaktadır [7]. Görüleceği üzere, insan nefesi çok karmaşık bir yapıya sahiptir. Geçmiş yüzyıllarda hekimler

hastalıkların tanısında nefes kokusundan faydalanmışlardır. İnsan burnunun nefeste bulunan çok fazla sayıda gazı ayırtması mümkün değildir. “Elektronik Burun” teknolojisinden yararlanılarak bu gazlar algılanabilecektir. “Elektronik burun”, mevcut analiz yöntemleriyle kıyaslandığında ağrısız ve zararsızdır.

Akciğerlerde kanın temizlenmesi esnasında kandaki gazlar alveoller vasıtasıyla nefese geçmektedir. Dolayısıyla vücutla ilgili pek çok parametre nefeste mevcuttur [6-9]. Nefes yoluyla dışarı verilen gazlar çeşitli alkanik ve aromatik bileşenlerden oluşmaktadır. Bu bileşenlerin her biri hastalık bilgisini de ifade edebilmektedir. Sağlıklı bir insan nefesinde bulunan gazlar ve oranları belirlenmiştir. Şayet insan hastalanırsa, hastalanma sebebi ile ilgili olarak nefeste bulunan gazların oranları değişmektedir [7,9,11]. Bu da oluşan hastalığın belirtisidir ve nefesten bu gazların oranlarının değişimi tanımlanabilirse hastalığın tanısı konulabilir.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyabet, halen başlıca ölüm nedenlerinden birini oluşturmada ve yetişkinlerde amputasyon nedeni olarak birinci sırada yer almaktadır. Aynı zamanda kişilerin yaşam kalitesini, sosyal ve mesleki yaşantısını olumsuz yönde etkileyen körlük, böbrek yetmezliği ve sinir hasarı gibi sorunlara yol açtığından önemli bir toplum sağlığı sorunudur [20].

Şeker hastalığı ya da kısaca diyabet, yaşam boyu süren, komplikasyonları ile birey ve toplumu etkileyen, bu yönüyle ekonomik yük getiren, tedavi ve bakımda birden fazla disiplinin katılımını gerektiren bir hastalıktır [17,18]. Diyabet dünyada ve ülkemizde sık görülen kronik bir hastalık olup, Dünya Sağlık Örgütü’ne (WHO) göre ülkemizde diyabet prevalansı %3.2’dir. Bu hesaba göre Türkiye’de 2.2 milyon diyabetik ve hastalığından haberdar olmayan 2.5 milyon kadar diyabetli olduğu kabul edilmektedir [19]. Uluslararası Diyabet Kurumu (IDA) yayınladığı bir raporda dünyada 100 milyondan fazla diyabetlinin olduğunu ve bütün yetişkin insanların % 6’ sı etkilediğini bildirmiştir. [21].

• Bu proje TÜBİTAK (Proje No: 104E053) tarafından desteklenmektedir.

II. QCM SENSÖR DİZİSİ

QCM sensörler genel olarak; gıda, çevre ve tıbbi (medical) gibi pek çok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır [1,13,15]. Bir QCM sensörü, algılayıcı kimyasal film tabakası ile kaplanmış elektrotların oluşturduğu kuvarz bir rezonatördür [14-16]. Gaz moleküllerinin QCM sensör tarafından algılanması sayesinde oluşan $\Delta m(g)$ kütle değişimleri arasındaki ilişki Sauerbey Eşitliği (Eşitlik 1) yardımıyla $\Delta f(Hz)$ frekans değişimlerine dönüştürülmektedir.

$$\Delta f = -\frac{C_f \cdot C_0^2}{A} \cdot \Delta m \quad (1)$$

Burada:

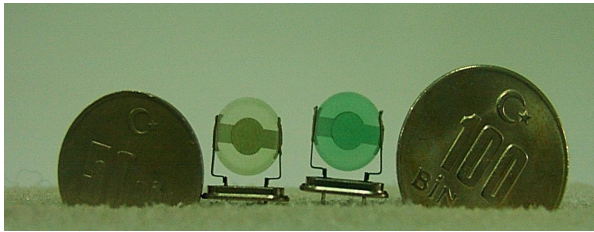
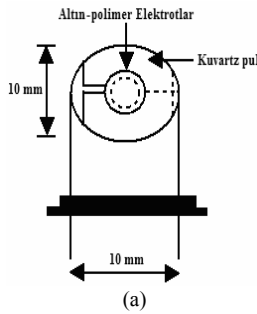
A (cm²): Algılama yüzey alanı

C_f : Kuvarz kristalin kütle algılama sabiti

Δf (Hz): Frekans değişimi

Δm (g) : Kütle değişimi

Bu çalışmada kullanılan pizoelektrik kristal, AT kesim, 10 MHz, altın kaplama elektrotlu kuvarz kristal (ICM International Crystal Manufacturers Co. Oklohama USA) dir. Pizoelektrik kristallerin her iki yüzü farklı gaz algılayıcı özellikleri olan phthalocyanine ile kaplanmıştır. QCM sensörler TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Malzeme Enstitüsü Sensör Grubu tarafından üretilmiştir (Bkz. Şekil 1).



Şekil 1. (a) QCM sensör yapısı (b) Görünümü.

QCM sensörler, 10 Mhz AT kesimli Quartz kristallerin rezonans frekansının absorbe edilen gazın kütlesi ile orantılı değişmesi özelliğinden yararlanmaktadır. Bu sensörlerde 1 Hz' lik bir frekans değişimi cm² de 1 ng' lik soğurulan kütleyle karşılık gelmektedir [15].

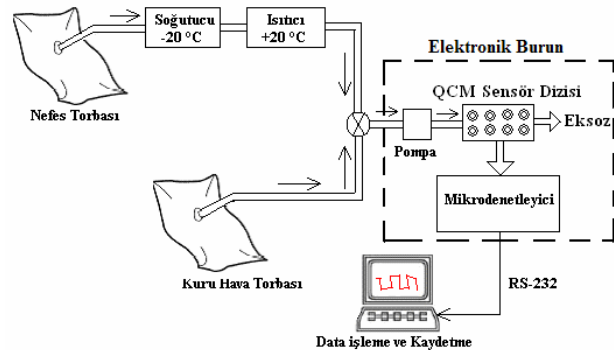
Sensör dizisi QCM'lerden oluşmaktadır ve her biri farklı phthalocyanine yapılarla kaplanmış QCM sensörler sahip oldukları farklı bağ yapıları sayesinde değişik kokulara duyarlı olabilmektedir.

III. ELEKTRONİK BURUN SİSTEMİ

Endüstrinin bir çok kolunda, niteliksel ve niceliksel araştırmalarda geniş çaplı uygulama alanlarına sahip olan ve kullanıcıya büyük avantajlar sağlayan "Elektronik Burun"lar; koku, buhar ve gaz analizlerinde kullanılmaktadırlar. "Elektronik Burun"lar canlılardaki koku algılama yöntemine benzer bir yöntem kullanılarak tasarlanmaktadır. "Elektronik Burun"da koku algılayıcılarının (receptors) yerini kimyasal sensörler, koklama soğanının yerini yapay sinir ağları almaktadır.

Sensör dizisinin çeşitliliğine göre; frekans, direnç, ısı ve kütle değişimi şeklinde veri sinyalleri üretilmekte ve her sensörde bu tepkiler farklı olmaktadır. Bu sensör tepkileri; sensör dizisine, gaz akışı hızına, kokunun kimyasal özelliğine, aktif sensör maddeleriyle kokunun reaksiyonuna, basıncına, ısı, nem gibi bir çok fiziksel parametreye bağlı olmaktadır. Bu tür kompleks bilgilerin işlenmesi bilgisayar sınıflandırması için de sofistike bir yazılım gerekmektedir. Bu tür yazılımlar da, örneği tanımlaması için güçlü bir algoritmaya dayandırılmaktadır. Yazılım algoritmaları ise; Temel Bileşen Analizi (TBA) ve Yapay Sinir Ağları (YSA) [16] gibi çok katmanlı programları içermektedir.

"Elektronik Burun" olarak adlandırabileceğimiz mikrodenetleyici, pompa ve QCM sensörlerin oluşturduğu sensör dizisinin yer aldığı ölçüm sisteminin blok diyagramı Şekil 2' de görülmektedir. Burada pompa, nefesi QCM sensör dizisine sabit debide vermek için kullanılmaktadır. Farklı yapılarıdaki malzemelerle kaplanmış her bir QCM, kaplama maddesinin bağ yapısı özelliklerine göre farklı osilasyon yapacaktır. Böylece nefeste bulunan farklı gaz moleküllerinin algılanması sonucu QCM'lerde farklı kütle soğurulması sağlanmış olacaktır. Dolayısıyla her QCM üzerinde farklı molekül yapısına sahip kütle tutulacağından her sensör, nefeste bulunan değişik gazları algılayacaktır.

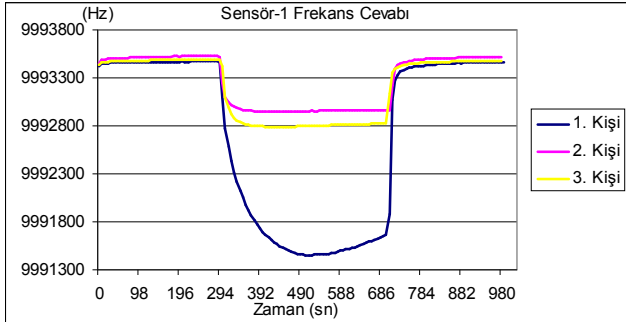


Şekil 2. Ölçüm Sisteminin blok diyagramı

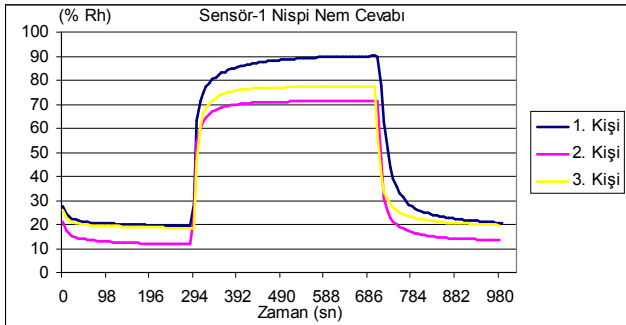
Kişilerden alınan nefes Tedlar örnekleme torbasına alındıktan sonra ölçüm sistemine uygulanmaktadır. Nefeste bulunan yüksek orandaki nemi filtrelemek için soğutucu kullanılmaktadır. -20°C sıcaklıkta nefesteki nem sıvı faza dönüştürülerek ortamdan uzaklaştırılmıştır. Nemi filtrelenmiş nefes, QCM sensörlere verilmeden önce oda sıcaklığına kadar ısıtılmaktadır (~+20°C). Daha sonra, sensör dizisindeki QCM'lere ait Δf frekans kayma değerleri, mikrodenetleyici vasıtasıyla RS-232 seri haberleşme protokolü kullanarak bilgisayara zamana karşı kaydedilmektedir.

IV. ÖLÇÜMLER

Diabet tanısı için torbaya depolanan nefes örnekleri, "Elektronik Burun"a uygulanmadan önce, QCM sensörlerin base-line'a oturmasını sağlamak için 5 dakika süreyle kuru hava hava uygulayarak temizlenmesi sağlanmıştır. Sensörler temizlendikten sonra nefes örneği 5 dakika boyunca ölçüm sistemine uygulanmıştır. Son olarak sensörler 5 dakika süre ile tekrar kuru hava ile temizlenmişlerdir. Ölçüm sistemi, yedi saniyede bir örnekleme yapmaktadır. Şekil 3' de nefes örnekleri alınan 3 kişinin sensör-1' e ait frekans (a), nem (b) ve sıcaklık (c) cevapları gösterilmektedir.

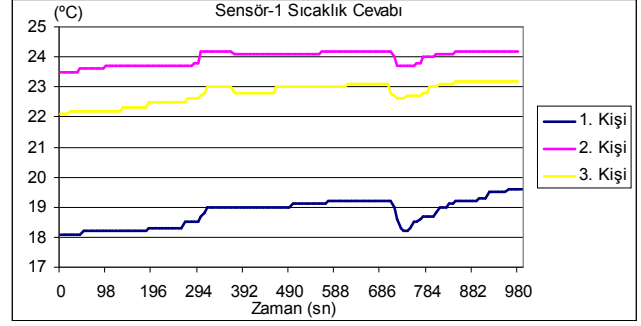


(a)



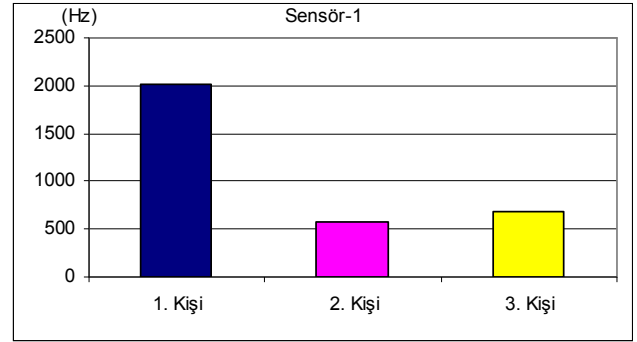
(b)

Bu üç farklı kişiye ait nefes parmak izleri (Finger Map) Şekil 4' te gösterilmiştir. Parmak izleri için (Şekil 3a) sensörün base-line'nının 280. saniyesi ve nefesin analizi esnasındaki 525. saniyesi arasındaki farklar alınmıştır (Maksimum ve minimum değerler arasındaki farklar).



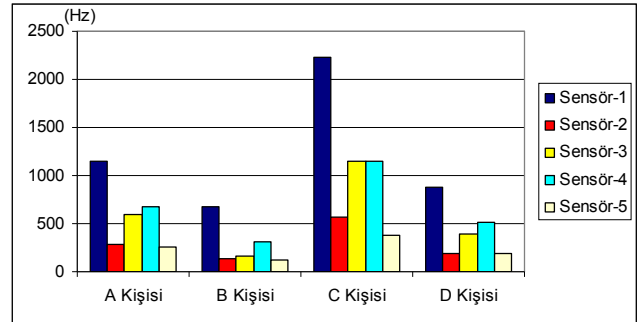
(c)

Şekil 3. Elektronik Burun Sisteminin Sensör-1 için a) Frekans b) Nem c) Sıcaklık Cevapları



Şekil 4. Kişilerin Sensör 1' e göre parmak izleri

Şekil 4'te sadece sensör 1'e ait parmak izleri verilmiştir. Daha ayrıntılı bir tanıma için çok sayıda sensör cevaplarından elde edilmiş parmak izleri kullanılmalıdır. Şekil 5'te 4 kişiye ait 5 sensör cevaplarından elde edilen parmak izi grafikleri görülmektedir. Böylece sensör sayılarını arttırarak, çok sayıda kişinin nefes parmak izlerini oluşturma çalışmaları yapılabilecektir (Şekil 5).



Şekil 5. Farklı kişilerin beş sensör tepkisinden oluşturulan parmak izleri

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde elektronik devre sistemlerinin özellikle de sensör teknolojilerinin gelişimi ve uygulama alanları artmaya devam etmektedir. Elektronik sensör sistemlerin boyutları küçülmekte ve maliyetleri de düşmektedir. Özellikle gıda, gümrük, askeri ve medikal uygulamalarda kullanılan "Elektronik Burun"lar ülkemizde de gündün güne yaygınlaşmaktadır. Gaz sensörlerin daha yaygın olarak elektronik sistemlerde kullanımının artması kurulan elektronik sistemlerin de güvenilirlik ve kararlılıklarını da

arttıracaktır. Endüstriyel, çevresel ve medikal ortamlardan alınan gazlar elektronik burun teknolojisi sayesinde incelenebilecektir. Bu çalışmada, geliştirilmekte olan bir elektronik burun sisteminde, QCM sensör dizisi kullanılarak veriler alınmıştır. Elde edilen nefes verileri ile diyabet tanısına yönelik çalışmalar yapılacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma için gerekli QCM sensörleri üreten TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Malzeme Enstitüsü Sensör Grubuna teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- [1] Ryabtsev, S.V., Shaposhnick, A.V., Lukin, A.N., Domashevskaya, E.P., 1999, "Application of semiconductor gas sensors of medical diagnostics", *Sensors and Actuators B* 59, 26-29
- [2] Fend, R., Bessant, C., Williams, A., J., Woodman, A.C., 12 December 2003, "Monitoring haemodialysis using electronic nose and chemometrics", *Biosens and Bioelectronics*, 19 1581-1590.
- [3] Natale, C.D., Mantini, A., Macagnano, A., Antuzzi, D., Paolesse, R., D'Amico, A., "Electronic nose analysis of urine samples containing blood", *Physiol. Meas.* 20 377-384 (1999)
- [4] Natale, C.D., Macagnano, A., Paolesse, R., Tarizzo, E., Mantini, A., D'Amico, A., "Human skin odor analysis by means of electronic nose", *Sensors and Actuators B* 65 (2000) 216-219
- [5] Natale, C.D., Paolesse, R., D'Arcangelo, G., Comandini, P., Pennazza, G., Martinelli, E., Rullo, S., Roscioni, M.C., Roscioni, C., Finazzi-Agrò, A., D'Amico, A., "Identification of schizophrenic patients by examination of body odor using gas chromatography-mass spectrometry and a crossselective gas sensor array", *Med Sci Monit*, 11(8), CR366-375 (2005)
- [6] Katzman, D.E., April.19.2005, "Breath test analyzer", United States Patent RE38,728
- [7] Phillips, M., April.24.2001, "Breath test for dedection of various diseases", United States Patent 6,221,026
- [8] Phillips, M., December.7.1999, "Breath test for dedection of lung cancer", United States Patent 5,996,586
- [9] Phillips, M., April.1.2003, "Breath test for dedection of various diseases", United States Patent 6,540,691
- [10] Lin, Y-J., Guo, H-R., Chang, Y-H., Kao, M-T., Wang, H-H., Hong R-L., "Application of the electronic nose for uremia diagnosis", *Sensor and Actuators*, B76 (2001) 177-180.
- [11] Phillips, M., 1997, "Method for the collection and assay of volatile organic compounds in breath", *Analitical Biochemistry* 247, 272-278.
- [12] Tsung, T.T., Schmitt, V.O., Lucas, Q., and ISZ. S., September / October 2001, "Electronic Noses And Electronic Tongues", *Labplus International*, 16-19
- [13] Huang, H., Zhou, J., Chen, S., Zeng, L., Huang, Y., 2004, "A highly sensitive QCM sensor coated with Ag⁺-ZSM-5 film for medical diagnosis", *Sensor and Actuators B* 101, 316-321
- [14] O'Sullivan, C.K., Guilbault, G.G., 1999, "Review commercial quartz crystal microbalances-theory and applications," *Biosens and Bioelectronics*, 14, 663-670.
- [15] Saraoğlu, H.M., Ebeoğlu, M.A., Özmen, A., Edin, B., 2005, "Sevoflurane Anestesi Gazının Phthalocyanine-QCM Duyarga İle Algılanması", *Biyomot, Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı*, 25-27.05.2005
- [16] Özmen, A., Ebeoğlu, M.A., Tekce F., Taşaltın, C., Öztürk, Z.Z., "Finding the Composition of Gas Mixtures by a Phthalocyanine Coated QCM Sensor Array and an Artificial Neural Network", *Sensors and Actuators B*, Vol:115, Issue:1 pp: 450-454
- [17] Özer, E., (1996), "Diyabet eğitimi ve önemi, *Aktüel Tıp Dergisi*" , 1(8):566-569.

[18] Yılmaz, C., (1996), "Tip II diyabetin medikal tedavisi" , *Aktüel Tıp Dergisi*, 1(8):560-565.

[19] Yılmaz, T., (1999), "Global bir sağlık sorunu diyabetes mellitus" , *Hemşirelik Forumu*, 2(2):73-74.

[20] Popkess-Wawter, S., (1983), "The adult living with diabetes mellitus", *Nurs Clin North Am*, 1(4):777-789.

[21] Ping, W., Yi, T., Haibao X., Farong, S., 6.May.1996, "A novel method for diabetes diagnosis based on electronic nose, *Biosens and Bioelectronics*", Vol.12. No.9-10, pp.1031-1036.