

HASTALARIN TEŞHİSİ İÇİN NEFES ANALİZİ BREATH ANALYSIS TO DIAGNOSE DISEASES

İsmail BAYRAKLI¹, Hatice AKMAN², Ayşenur TÜRKMEN³

^{1,2,3} Biyomedikal Mühendisliği, Teknoloji Fakültesi
Süleyman Demirel Üniversitesi

ismailbayrakli@sdu.edu.tr, haticeakman@sdu.edu.tr, aysenurturkmen@outlook.com

Özetçe

İnsan nefesi, azot, oksijen, karbondioksit, su, asal gazlar ve uçucu organik bileşenler (VOCs) içerir. Bazı organik bileşenler her insanda müşterek bulunur, bazıları ise her insanda farklı farklı bulunur. Herkeste ortak bulunan VOC'ların nefes testi, insan metabolizmasının incelenmesi, hastalıkların teşhisi, ilerleme ve tedavi süreçlerinin takibi için güvenilir bir yöntem sağlayabilir.

Modern nefes analizinin başlangıcı, 1971 yılında yapılan Pauling ve ekibinin çalışması kabul edilir. Bu çalışmada, normal insan nefesinin, ppb (milyarda bir) veya daha az seviyede yüzlerce VOC içerdiği keşfedilmiştir. O günden bugüne kadar yapılan araştırmalardan nefesin, ppm (milyonda bir) ve ppt (trilyonda bir) seviyelerinde 1.000'den fazla farklı VOC içerdiği tespit edilmiş ve bunlardan sınırlı sayıda olan bir kısmı hastalıklar ile değiştiği bulunmuştur.

Medikal alandaki gelişmeler, artarak devam etmektedir. Bu gelişmelerle birlikte nefes analizi çalışmalarının önemi giderek artmaktadır. Bu çalışmada, nefes analiz yöntemleri, dünyada ve ülkemizdeki durumu ile yürütülen çalışmalarımız hakkında bilgilere yer verilmiştir.

Abstract

The matrix of breath is a mixture of nitrogen, oxygen, water, CO₂, inert gases and trace gases. Breath testing for VOCs can provide an intrinsically safe method to diagnose and treat the diseases.

The modern breath analysis has been began with the study made by Pauling et. al.[1]. They reported that human breath contains VOCs at the ppb levels or lower. Researchers have made so far much studies and demonstrated that breath contains more than thousand different VOCs at ppb or ppt levels. Only 35 of VOCs in breath have potential to use for particular diseases and metabolic disorders.

New developments in medical area continue increasingly. With these developments, the breath analysis gains more importance. In this study, information about breath analysis's methods, the condition of the breath analysis in the World and in our country, and our studies are explained.

1. Giriş

Nefes analizi ile hastalıkların tespiti, zahmetli ve hastaya acı veren yöntemler yerine hastaya acı vermeyen, anında sonuç alınabilen, invaziv olmayan, zararsız, duyarlı bir yöntemidir.

Dolayısıyla bu yöntem, ileride yapılacak çalışmalar ile beraber hem hastalara hem de doktorlara büyük bir kolaylık ve konfor sağlayacaktır. Bu yöntemlerin bir diğer avantajı, risk içermemesi ve istenildiği kadar tekrar edilmesidir. Cihaz kullanımı için nitelikli ve kaliteli eleman ihtiyacına gerek yoktur. Ayrıca nefes analizi ile elde edilebilecek veriler, tıp alanında yeni gelişmeler sağlayabilir.

Dünyada şu anda bu konuda çalışan enstitüler ve üniversite hastaneleri bulunmaktadır. Bunların bazıları şu şekildedir;

- Avusturya bilim akademisi bünyesinde bulunan "nefes gazı analiz enstitüsü"[2],
- Almanya'da Rostock Üniversite hastanesinde bulunan nefes gazı analiz grubu[3],
- Almanya'da Düsseldorf Heinrich Heine Üniversite hastanesinde tıp lazer enstitüsü[4],

Görüldüğü gibi, yurt dışında bu konuda yoğun bir şekilde çalışan kurumlar var. Ülkemizde ise, hem nefes analiz cihazları geliştirme hem de bu cihazların pratik uygulamaları ilgili detaylı çalışmalar, (bildiğimiz kadarıyla) yalnızca Süleyman Demirel Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği tarafından (tarafımızdan) yürütülmektedir [5, 6].

2. Nefes Analizinde karşılaşılan problemler

Nefes analizi yöntemi kullanım kolaylığı gibi çok sayıda avantajının yanında aşılması gereken bazı problemler içermektedir. Şu an hastanelerde rutin bir yöntem olarak kullanılmıyor. Sadece birkaç cihaz kullanıma hazır hale getirilmiştir [7]. Mevcut cihazların bir kısmında kullanım zorluğu vardır. Anında analiz edilmesi için gerçek zamanlı monitörlerin olması ve taşınabilme kolaylığının olması gerekmektedir. Dış etmenlerden etkilenilebilmektedir, bunlar havada bulunan farklı moleküllerin solunuma girmesi ve sonucu değiştirebilmesi, sigara kullanımı gibi etmenler olarak sıralanabilir. Çalışmaların çok sayıda hasta üzerinde yapılarak sonuçların değerlendirilmesi gerekmektedir [8]. Şu anda bu konuda standartların oluşturulmamış olması bu konuda görülen en önemli eksikliklerden birisidir [9].

3. Nefes Analizi yöntemleri

3.1. GC/MS (Gaz Kromatografisi /Kütle Spektroskopisi)

Gaz kromatografisi / kütle spektroskopisi (GC/MS), nefes analizinde aktif kullanılan cihazlardan birisidir. GC/MS, iki güçlü analitik tekniğin kombinasyonudur. Gaz kromatografisi, karışımdaki bileşenleri ayırır. Kütle spektroskopisi, her bir bileşenin yapısal olarak tanımlanmasında yardımcı olur. Çok

Biyogüvenlik ve Biyomalzeme

3. Gün / 17 Ekim 2015, Cumartesi

düşük miktarlardaki örneklerin tanımlanması, güçlü yapısal analiz, gibi önemli avantajları bulunmaktadır. Gaz kromatografisi/kütle spektrometresi mobil olan gazlar GC/MS kolonuna aktarılır [10]. Kullanımı en yaygın olan MS, gaz anyon ve katyonların elektrik ve manyetik alan vasıtasıyla uzun süre tutulmasını sağlayacak şekilde yapılmıştır. Bir GC/MS sisteminde ayırma boyunca, kütle spektrometresi sürekli olarak kütleleri tarar. Örnek kromatografisi kolonundan çıktığında bir transfer hattından geçerek kütle spektrometrenin girişine gelir; burada bir elektron-darbe iyon kaynağı tarafından iyonlaştırılır ve fragmanlara ayrılır. Bu işlem sırasında örnek enerjili elektronlarla bombardıman edilir ve elektrostatik kuvvetler molekülün elektron kaybederek iyonlaşmasını sağlar. Bombardımanın ilerletilmesi iyonların fragmanlara dönüşmesine neden olur. Kütle analizörüne giren iyonlar burada m/z (kütle-yük oranı) değerlerine göre sıralanırlar. İyonların çoğu tek değerlidir ve ayrılan iyonlar bir iyon detektörüyle ölçülmektedir.

GCMS ile bir çok nefes analiz çalışmaları yapılmıştır. Örnek olarak, bir çalışmada, karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda, dimetil sulfid, aseton, 2-butanon ve 2-pentanon miktarlarının yüksek olduğu görülmüştür [11].

3.2. PTR-MS (Proton Transfer Reaksiyonu Kütle Spektrometresi)

PTR-MS Hansel, vd. ile havada karışım halinde milyarda bir bulunan gazların ölçülmesini sağlamıştır. Özetle proton – transferi üzerine kimyasal iyonlaşma H_3O^+ ile sağlanmıştır [12]. Neredeyse tüm VOC'ların protona olan yakınlıkları H_2O dan fazladır, dolayısıyla her çarpışmada proton transferi meydana gelir. VOC'ların H_3O^+ den proton alarak iyonize edilmesinden sonra, kütle tiplerine göre analiz edilirler. PTR-MS de havanın önceden hazırlanmasına gerek yoktur ve hemen analiz edilebilir. N_2 , CO_2 , O_2 , H_2O içeren bileşikler ile reaksiyona girmediği için yüksek duyarlılıkta analizler elde edebiliriz [13].

PTR-MS ile akciğer kanseri olan hastalarının nefeslerinin incelediği bir çalışmada, formaldehit ve iso-propanol moleküllerinin yüksek olduğu bulunmuştur [14].

3.3. SIFT-MS (Seçilmiş İyon Akış Tüpü Kütle Spektrometresi)

Havadaki ve nefesteki çeşitli eser gazlarının miktarlarını aynı anda gerçek zamanlı olarak belirleyebilen yeni bir analitik yöntemdir. Kısaca analizler tepkime tüpündeki (veya akış tüpü) kimyasal iyonlaşma süreciyle meydana gelir. VOC'ları analiz etmek için numune tepkime tüpüne belirli bir oranda katılmalıdır. Tepkime tüpünün içinde öncü iyonlar, genellikle H_3O^+ , NO^+ , veya O^+ 'dir [15]. İçindeki mevcut VOC'larla tepkimeye girerler. Bu tepkime ise uçucu organikleri tanımlamak ve kütlelerini belirlemek için kullanılan kuadropol kütle ölçer cihazı ile analiz edilecek olan iyonların oluşumuyla sonuçlanır. Her organik bileşen ve organizma türü kendine özgü VOC profilini ürettiği için örnek toplandığı zaman SIFT-MS o örnekte hangi organik bileşenin veya organizma türünün var olduğunu belirleyebilir. Nefes buharındaki eser gazlarının saf konsantrasyonları ppb seviyelerinin altında SIFT-MS ile

belirlenebilir. SIFT-MS alanında online ve gerçek zamanlı invazif olmayan nefes ölçümleri, iyileştirici görüntüleme ve fizyolojik çalışmalar yapılabildiğinden önem arz etmektedir [16].

Turner ve ark., (2006) SIFT-MS ile yaptıkları çalışmada, kanda bulunan metanol miktarı ile nefeste bulunan metanol miktarının uyumlu olduğu bulunmuştur [17].

3.4. Lazer Spektroskopi

Lazer spektroskopi yöntemi, gaz analizlerinde kullanılan oldukça başarılı hızlı ve hassasiyeti yüksek olan bir metottur. Lazer temelli sistemlerin temel prensibi, ilgili moleküle özgü lazer ışığının emilim yaptığı belirli bir frekansın var olmasıdır. Moleküllerin belirlenen frekanstaki ışığı absorbe etmesiyle, ışık girişi ve çıkışı gücü arasında fark meydana gelir. Bu konuda Beer Lambert yasasıyla

$$I = I_0 \exp(-\alpha d) \quad (1)$$

hesaplamalar yapılarak, nefeste bulunan molekülün derişimi hesaplanabilmektedir. Burada, d : Işığın aldığı yolu, I_0 : Başlangıç ışık miktarını, I : Işık çıkışı miktarını, α : Absorpsiyon sabitini göstermektedir.

TDLAS (Tunable Diode Laser Spectrometer) ile yapılan bir çalışmada sağlıklı insanlarda, akciğer kanseri olan hastalarda ve sigara kullanan hastalarda nefeste bulunan etan gazı incelenmiştir. Kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı kişilerde 0 ile 10.54 ppb değerleri arasında sonuçlara ulaşılmıştır. Akciğer kanseri olan hastalarda ise 0 ile 7.6 ppb değerleri arasında etan saptanmıştır [18].

3.5. Elektronik Burun

İnsan burnu karbon monoksit ve karbondioksit gibi gazları algılamamakta ya da bir süre sonra yorgunluk durumu oluşmakta ve ortamdaki gazları tanıyamamaktadır. Bunun dışında insan burnu "kişiyeye bağımlılık" göstermektedir. Elektronik burunlar ise tekrarlanabilen sonuçlar verir. Hassasiyetleri, insan burnuna göre oldukça yüksektir. Yıllarca aynı işi görebilmekte ve insan burnunun algılayamadığı gazları kullandıkları sensör dizisine bağlı olarak rahatlıkla algılayabilmektedir [19]. Elektronik burunu oluşturan kimyasal sensör dizisi, n tane sensörden oluşmuş bir guruptur. Bir sensör dizisi farklı algılama özelliklerine sahip sensörlerden oluşmaktadır. Bu sensörler farklı birçok kimyasal bileşenleri ve kokuyu elektriksel niceliklere dönüştürerek tanımlayabilmektedir. Elektrokimyasal temelli sensörler, yarıiletken temelli sensörler (MOSFET, IDT, MOS vb. yapıdaki), osilasyonlu kütle algılayıcı sensörler (QCM, SAW vb.), optik temelli sensörler, iyonizasyon temelli sensörler ve katalitik veya kolorimetrik temelli sensörler kimyasal sensör çeşitleridir. Astım hastalarının ve kontrol grubun nefesleri, bu tür bir sensör yardımıyla incelenmiştir [20].

3.6. Kolorimetrik Analizler

Bazı çalışmalar insan nefesindeki hidrojen siyanür [21] ve aseton [22] gibi belirli VOC'ları ölçmek için kolorimetrik



Biyogüvenlik ve Biyomalzeme

3. Gün / 17 Ekim 2015, Cumartesi

metodlar kullanır. Algılama kimyası asetonun renkli ürün formunu almak üzere alkalin salisilaldehit ile tepkimeye girmesine dayanır. Bu ürün mavi bölgede emer ve GaN tabanlı LEDler ile 45 nm merkezli yayılımla görüntülenebilir. Bu metod nefes aseton analizi için uygun hassaslıktadır. Ayrıca insan nefesindeki özgül bileşenleri belirlemede kullanılabilir. Ancak aynı anda birkaç bileşeni belirlemek için kullanılamaz.

Yapılan bir çalışmada, akciğer kanseri hastaları 12 dakika boyunca oda havası soluyarak kolorimetrik sensör dizilerine nefes vermelerini sağlayarak, sensör dizilerinin renk değişimlerinin numerik vektörlere dönüştürülmesi ile hastalık teşhisinde kullanılabileceğini göstermişlerdir [23].

3.7. EBC (Verilen Nefes Yoğunlaştırılması)

Bu sistem nefes alınarak derecesinin 4°C ye veya sıfırın altına düşürülmesi ile yoğunlaştırılması prensibi ile çalışır. Soğutma için buz veya sıvı nitrojen kullanılır. Nefes alınma esnasında kişinin burnu kapatılarak, Tidal Hacim içerisinde 15 dk soluk alıp vermesi sağlanır. Genellikle 1.0–2.5 ml EBC toplanabilir.

Bu yöntemle oksidatif stres ve isoprostane (8-isoprostaglandin) F2 α (PGF2 α), lökotrienler, prostaglandinler, H₂O₂ ve 3-nitrotirosin gibi inflamatuvar mediatörler, dedekte edilebilir [24].

Yapılan çalışmalarda uyku apnesi sendromu (OSAS) teşhisi konulan hastaların nefesinin EBC metodu ile incelenmesi ve serumuna bakılması sonucunda her ikisinde de geçerli olmak üzere IL-6, TNF-a, ve 8-isoprostane ile doğru orantılı olarak, IL-10 ile ters orantılı olarak geliştiği ve uyku sırasında hızlı değişimlerin olduğu gözlemlenmiştir [25-30].

4. Nefes analizi konusunda yürütülen çalışmalarımız:

Tarafımızdan gerçekleştirilen çalışmalar ile yüksek duyarlılıkta, düşük deteksiyon limitinde ve gerçek zamanlı lazer temelli nefes analiz cihazı tasarlanmış ve geliştirilmiştir [6]. Şu anda cihaz ile nefes moleküllerinden bazılarının incelenebilmektedir. Bu sistemle, bugüne kadar aşağıdaki çalışmalar yapılmıştır.

OA-CEAS-ECL (Off-Axis Cavity Enhanced Absorption Spectroscopy with External Cavity Diode Laser) ile nefeste bulunan amonyak miktarı tayin edilerek, gerçek zamanlı Helikobakter pilori (HP) enfeksiyonu teşhis aşamasında kullanılabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda 15 sağlıklı ve HP enfeksiyonu olan 8 çocuk ve 19 yetişkin insandan nefesler alınarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı insanlarda bulunan amonyak seviyesinin 178 ve 610 ppb arasında olduğu, fakat HP enfeksiyonu olanlarda amonyak seviyesinin çocuklarda 457-2470 ppb, yetişkinlerde 450-2990 ppb arasında olduğu gösterilmiştir. HP enfeksiyonu olanlarda amonyak seviyesinin önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür [31].

Aynı yöntemle, nefeste bulunan amonyak miktarına bakılarak, kronik böbrek hastaları için yapılan çalışmada, 15 sağlıklı, 27 hasta kişiden nefes alınmıştır. Sağlıklı insanlarda amonyak seviyesi, 180-610 ppb seviyelerinde çıkmıştır. Kronik böbrek rahatsızlığı bulunan hastalarda amonyak miktarı 710-10400

ppb oranında çıkmıştır. Çalışma sonucunda kan üre nitrojen, üre, kreatin, glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve amonyak miktarı arasında pozitif korelasyon ile anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Nefes amonyak seviyesi ve üre (R = 0.69, P = 0.00017), BUN (R = 0.71, P < 0.0001) ile kreatin (R = 0.91, P < 0.0001) arasında doğrusal korelasyon gösterilmiştir. Aynı zamanda, nefesteki amonyak ile eGFR arasında güçlü bir ilişki (R² \approx 0.98) olduğu da gösterilmiştir [32].

Yapılan diğer bir çalışmada, TD-GCMS kullanarak OSAS olan hastaların nefeslerinde bulunan VOC'larında uyku öncesi ve sonrası meydana gelen değişimlere bakılmıştır. Çalışmada nefeste bulunan asetaldehit, aseton, benzen, 1-butanol, diasetil, heptan, hekzan ve hekzanal incelenmiştir. Şu anki elde ettiğimiz sonuçlara göre, aseton molekülü miktarının, uyku apnesi olan hastalarda uykudan sonra, uyku öncesine ve sağlıklı kişilere göre arttığı görülmüştür. Bu molekülün OSAS hastalığının teşhisinde kullanılabilecek potansiyel bir molekül olabileceği belirlenmiştir [33].

5. Sonuçlar

Nefes analiz metodu, tıp alanında gelecekte yeni fikirler üretilmesi ve sağladığı kolaylıklar açısından önemli faydalar sağlayacak bir yöntemdir. Ülkemizde bu metod ile çalışmalara dikkat çekerek, standardizasyon eksikliği gibi eksikliklerin giderilmesi, cihaz geliştirilmesi ve hastalardan nefes alınarak geniş bir veri tabanı oluşturulması konusunda çalışmalar yapılmalıdır. Dünya da nefes analizi çalışmaları, sürekli artan önem ile devam etmektedir.

6. Teşekkür

Bu çalışmamız TÜBİTAK (112E559) tarafından desteklenmiştir.

7. Kaynakça

- [1] L. Pauling, A. B. Robinson, R. Teranishi, and P. Cary, "Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 68, pp. 2374-2376, 1971.
- [2] "<http://www.oeaw.ac.at/aa/>."
- [3] "http://www.kpai-unistock.de/Forschung/atemgas_analytik/allgemein/."
- [4] ("http://www.ilm.uniesseldorf.de/hering/C12_C13/Atemgas.html")."
- [5] İ. Bayraklı and H. Akman, "Breath analysis with photoacoustic spectrometer," *Global Journal on Technology*, 2015.
- [6] I. Bayraklı and H. Akman, "Ultrasensitive, real-time analysis of biomarkers in breath using tunable external cavity laser and off-axis cavity-enhanced absorption spectroscopy," *Journal of biomedical optics*, vol. 20, pp. 037001-037001, 2015.
- [7] T. Ligor, "Analytical methods for breath investigation," *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, vol. 39, pp. 2-12, 2009.



Biyogüvenlik ve Biyomalzeme

3. Gün / 17 Ekim 2015, Cumartesi

- [8] T. H. Risby and S. Solga, "Current status of clinical breath analysis," *Applied Physics B*, vol. 85, pp. 421-426, 2006.
- [9] B. Buszewski, M. Keşy, T. Ligor, and A. Amann, "Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases," *Biomedical chromatography*, vol. 21, pp. 553-566, 2007.
- [10] W. Cao and Y. Duan, "Current status of methods and techniques for breath analysis," *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, vol. 37, pp. 3-13, 2007.
- [11] S. Van den Velde, F. Nevens, D. van Steenberghe, and M. Quirynen, "GC-MS analysis of breath odor compounds in liver patients," *Journal of Chromatography B*, vol. 875, pp. 344-348, 2008.
- [12] A. Hansel, A. Jordan, R. Holzinger, P. Prazeller, W. Vogel, and W. Lindinger, "Proton transfer reaction mass spectrometry: on-line trace gas analysis at the ppb level," *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes*, vol. 149, pp. 609-619, 1995.
- [13] A. Amann, G. Poupart, S. Telsler, M. Ledochowski, A. Schmid, and S. Mechtcheriakov, "Applications of breath gas analysis in medicine," *International Journal of Mass Spectrometry*, vol. 239, pp. 227-233, 2004.
- [14] A. Wehinger, A. Schmid, S. Mechtcheriakov, M. Ledochowski, C. Grabmer, G. A. Gastl, *et al.*, "Lung cancer detection by proton transfer reaction mass-spectrometric analysis of human breath gas," *International Journal of Mass Spectrometry*, vol. 265, pp. 49-59, 2007.
- [15] A. M. Diskin, P. Španěl, and D. Smith, "Time variation of ammonia, acetone, isoprene and ethanol in breath: a quantitative SIFT-MS study over 30 days," *Physiological measurement*, vol. 24, p. 107, 2003.
- [16] D. Smith and P. Španěl, "Selected ion flow tube mass spectrometry (SIFT - MS) for on - line trace gas analysis," *Mass Spectrometry Reviews*, vol. 24, pp. 661-700, 2005.
- [17] C. Turner, P. Španěl, and D. Smith, "A longitudinal study of methanol in the exhaled breath of 30 healthy volunteers using selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS," *Physiological measurement*, vol. 27, p. 637, 2006.
- [18] K. Skeldon, L. McMillan, C. Wyse, S. Monk, G. Gibson, C. Patterson, *et al.*, "Application of laser spectroscopy for measurement of exhaled ethane in patients with lung cancer," *Respiratory medicine*, vol. 100, pp. 300-306, 2006.
- [19] Z. Z. Öztürk, "Yeni Bir Bilim Dalı: Koku Ölçümü?," *GYTE e-bülten*, 2005.
- [20] S. Dragonieri, R. Schot, B. J. A. Mertens, S. Le Cessie, S. A. Gauw, A. Spavevillo, *et al.*, "An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 120, pp. 856-862, 10// 2007.
- [21] P. Lundquist, H. Rosling, and B. Sörbo, "The origin of hydrogen cyanide in breath," *Archives of toxicology*, vol. 61, pp. 270-274, 1988.
- [22] N. Teshima, J. Li, K. Toda, and P. K. Dasgupta, "Determination of acetone in breath," *Analytica Chimica Acta*, vol. 535, pp. 189-199, 2005.
- [23] P. J. Mazzone, J. Hammel, R. Dweik, J. Na, C. Czich, D. Laskowski, *et al.*, "Diagnosis of lung cancer by the analysis of exhaled breath with a colorimetric sensor array," *Thorax*, vol. 62, pp. 565-568, 2007.
- [24] P. Montuschi and P. J. Barnes, "Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation," *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 23, pp. 232-237, 5/1/ 2002.
- [25] Y. Li, V. Chongsuvivatwong, A. Geater, and A. Liu, "Exhaled breath condensate cytokine level as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome," *Sleep medicine*, vol. 10, pp. 95-103, 2009.
- [26] Y. Li, V. Chongsuvivatwong, A. Geater, and A. Liu, "Are Biomarker Levels a Good Follow-Up Tool for Evaluating Obstructive Sleep Apnea Syndrome Treatments?," *Respiration*, vol. 76, pp. 317-323, 2008.
- [27] G. E. Carpagnano, S. A. Kharitonov, O. Resta, M. P. Foschino-Barbaro, E. Gramiccioni, and P. J. Barnes, "8-isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy*," *CHEST Journal*, vol. 124, pp. 1386-1392, 2003.
- [28] E. S. Arnardottir, M. Mackiewicz, T. Gislason, K. L. Teff, and A. I. Pack, "Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective," *Sleep*, vol. 32, p. 447, 2009.
- [29] L. Loubaki, E. Jacques, A. Semlali, S. Biardel, J. Chakir, and F. Séries, "Tumor necrosis factor- α expression in uvular tissues differs between snorers and apneic patients," *CHEST Journal*, vol. 134, pp. 911-918, 2008.
- [30] A. N. Vgontzas, E. O. Bixler, and G. P. Chrousos, "Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome," *Sleep Medicine Reviews*, vol. 9, pp. 211-224, 6// 2005.
- [31] İ. Bayraklı, A. Türkmen, and C. Koçkar, "Examination of Feasibility of Using Breath Ammonia Analysis Based on Off-axis Cavity-enhanced Absorption Spectroscopy with External Cavity Diode Laser for Non-invasive Real-time Diagnosis of Helicobacter Pylori," *Submitted*.
- [32] I. Bayraklı, A. Türkmen, and M. T. Sezer, "Investigation of Correlation of Breath Ammonia with Blood Parameters related to Chronic Kidney Disease Using External Cavity Laser-Based Off-axis Cavity-enhanced Absorption Spectroscopy," *Submitted*.
- [33] İ. Bayraklı, H. Akman, and Ö. Öztürk, "Concentrations of Volatile Organic Compounds in exhaled Breath Before and After Sleep in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and its Comparison to Healthy Subjects," *In preparation*