T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BIYOMEDIKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

KIZILÖTESİ OPTİK BİYOSENSÖR İLE SÜT İÇERİSİNDE ANTİBİYOTİK KALINTILARININ YAPAY ZEKA DESTEKLİ TESPİTİ

Hazırlayan
Soukaina SAFI

Danışman
Doç. Dr. MEHMET ÇAĞRI SOYLU

Yüksek Lisans Tezi

Aralık 2025
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BIYOMEDIKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

KIZILÖTESİ OPTİK BİYOSENSÖR İLE SÜT İÇERİSİNDE ANTİBİYOTİK KALINTILARININ YAPAY ZEKA DESTEKLİ TESPİTİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Soukaina SAFI

Danışman
Doç. Dr. MEHMET ÇAĞRI SOYLU

Aralık 2025
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Soukaina Safi

İmza

“Kızılötesi Optik Biyosensör ile süt içerisinde Antibiyotik kalıntılarının Yapay Zeka destekli Tespiti” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan	**Danışman**
Soukaina SAFI	Doç. Dr. MEHMET ÇAĞRI SOYLU
İmza	İmza

Biyomedikal Mühendisliği ABD Başkanı

Prof. Dr. Semra İÇER

İmza

Doç. Dr. MEHMET ÇAĞRI SOYLU danışmanlığında **Soukaina SAFI** tarafından hazırlanan **"Kızılötesi Optik Biyosensör ile Süt İçerisinde Antibiyotik kalıntılarının Yapay Zeka Destekli Tespiti"** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **BIYOMEDIKAL MÜHENDİSLİĞİ** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

05 / 12 / 2025

JÜRİ:

Danışman : Doç. Dr. Mehmet Çağrı SOYLU .....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Kübra KESER .....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem GÜLÜZAR ALTINTOP .....

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ……...… tarih ve ……..……sayılı kararı ile onaylanmıştır.

……. /……../ ……

Prof. Dr. Munise Didem DEMİRBAŞ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında bana güç, sabır ve kararlılık veren ***Yüce Allah'a*** HamdOlsun. O'nun lütfu ve rahmeti olmadan bu yolculuğu tamamlamam mümkün olmazdı.

Tez sürecim boyunca bilgi birikimi, tecrübesi ve yönlendirmeleriyle bana ilham veren değerli danışmanım ***Doç. Dr. Mehmet Çağrı SOYLU*'ya** en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisi, bu araştırmanın her aşamasında yol gösterici olmuş ve akademik gelişimime büyük katkı sağlamıştır.

Ayrıca, tez çalışmam süresince teknik konularda desteğini, sabrını ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen ***Arş. Gör. Melis TOKMAK*'a** özel olarak teşekkür ederim. Projenin hem laboratuvar hem de veri analiz süreçlerinde sağladığı katkılar benim için çok kıymetlidir.

Hem lisans hem de yüksek lisans eğitimim boyunca bana maddi ve manevi destek sağlayarak Türkiye'de eğitim alma fırsatı sunan ***Türkiye Bursları (YTB)*** ailesine içtenlikle teşekkür ederim. Destekleri, akademik ve kişisel gelişim yolculuğumun en temel yapı taşlarından biri olmuştur.

Hayatım boyunca beni koşulsuz sevgileri, duaları ve fedakârlıklarıyla destekleyen ***Aileme ve Kardeşlerime*** en derin şükranlarımı sunuyorum. Onların inancı ve sevgisi, bu sürecin en büyük güç kaynağı olmuştur.

Son olarak, gurbet yıllarımda yanımda olan, desteğini ve dostluğunu hiçbir zaman esirgemeyen tüm ***Arkadaşlarıma*** teşekkür ederim. Varlıkları, bu uzun ve zaman zaman zorlu yolculuğu daha anlamlı ve daha katlanabilir kılmıştır.

Bu yolculukta bana destek olan herkese kalpten teşekkür ederim.

Soukaina Safi

Aralık 2025, KAYSERİ

KIZILÖTESİ OPTİK BİYOSENSÖR İLE SÜT İÇERİSİNDE ANTİBİYOTİK KALINTILARININ YAPAY ZEKA DESTEKLİ TESPİTİ

Soukaina SAFI

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Ekim 2025
Danışman: Doç. Dr. MEHMET ÇAĞRI SOYLU

ÖZET

Süt ve süt ürünlerinde antibiyotik kalıntılarının tespiti, halk sağlığı ve gıda güvenliği açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu çalışmada, üç antibiyotik türünün: amoksisilin, oksitetrasiklin ve siprofloksasin, optik biyosensör tabanlı ölçümlerle saptanması ve yapay zekâ yöntemleriyle sınıflandırılması amaçlanmıştır. Ölçümler 1–5 V aralığında, 512 adımda ve üçer tekrar halinde gerçekleştirilmiş; emitter ve dedektör sinyallerinden istatistiksel ve geometrik özellikler (ortalama fark, eğri altı alan, standart sapma oranı, eğim, çarpıklık, basıklık) çıkarılmıştır. Veri setindeki sınıf dengesizliği SMOTE yöntemi ile giderilmiş, ardından Random Forest, XGBoost ve Gradient Boosting algoritmaları uygulanmıştır. Dört sınıflı sınıflandırmada Random Forest %76 doğruluk sağlamış; XGBoost özellik mühendisliği ve SMOTE ile %85,5 doğruluğa ulaşmış; en yüksek başarı ise Gradient Boosting modeli ile %86,8 doğruluk olarak elde edilmiştir. Ek olarak gerçekleştirilen altı sınıflı sınıflandırmada (hava, saf su, süt ve üç antibiyotikli süt) Gradient Boosting %87,25 doğruluk ve dengeli performans metrikleriyle en başarılı model olmuştur. İkili sınıflandırmada (saf süt – antibiyotikli süt) tüm algoritmalar %94'ün üzerinde doğruluk sergilemiş, Gradient Boosting modeli %95,2 doğruluk değeri ile öne çıkmıştır. Sonuçlar, optik biyosensörlerin yapay zekâ destekli analiziyle antibiyotik kalıntılarının hızlı, güvenilir ve düşük maliyetli biçimde tespit edilebileceğini göstermekte ve sistemin saha uygulamaları için yüksek potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik kalıntıları, Süt, Optik biyosensör, Makine öğrenmesi, Özellik mühendisliği, Gradient Boosting, SMOTE.

AI-ASSISTED NEAR-INFRARED OPTICAL BIOSENSOR FOR SCREENING OF ANTIBIOTIC RESIDUES IN MILK

Soukaina SAFI

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences
Master Thesis, October 2025
Supervisor: Assoc. Prof. MEHMET ÇAĞRI SOYLU

ABSTRACT

The detection of antibiotic residues in milk and dairy products is critically important for public health and food safety. In this study, the detection of three antibiotic types: amoxicillin, oxytetracycline and ciprofloxacin, was investigated using an optical biosensor system, and the obtained signals were classified through machine learning methods. Measurements were performed between 1–5 V across 512 steps with three repetitions, and statistical and geometric features (mean difference, area under the curve, standard deviation ratio, slope, skewness, kurtosis) were extracted from the emitter and detector signals. Class imbalance in the dataset was addressed using the SMOTE technique, followed by the application of Random Forest, XGBoost, and Gradient Boosting algorithms. In the four-class classification, Random Forest achieved 76% accuracy; XGBoost reached 85.5% accuracy with feature engineering and SMOTE; and the highest performance was obtained using Gradient Boosting with 86.8% accuracy. In the extended six-class classification (air, pure water, milk, and three antibiotic-contaminated milk samples), Gradient Boosting achieved 87.25% accuracy with balanced performance metrics. In the binary classification (pure milk vs. antibiotic-contaminated milk), all algorithms achieved accuracies above 94%, with Gradient Boosting reaching 95.2%. Overall, the results demonstrate that antibiotic residues can be detected rapidly, reliably, and cost-effectively through AI-assisted analysis of optical biosensor signals, highlighting strong potential for field applications.

Keywords: Antibiotic residues, Milk, Optical biosensor, Machine learning, Feature engineering, Gradient Boosting, SMOTE.

İÇİNDEKİLER

KIZILÖTESİ OPTİK BİYOSENSÖR İLE SÜT İÇERİSİNDE ANTİBİYOTİK KALINTILARININ YAPAY ZEKA DESTEKLİ TESPİTİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ii

YÖNERGEYE UYGUNLUK iii

KABUL VE ONAY iv

TEŞEKKÜR v

ÖZET vi

ABSTRACT vii

İÇİNDEKİLER viii

KISALTMALAR xii

TABLOLAR LİSTESİ xiv

ŞEKİLLER LİSTESİ xv

DENKLEMLER LİSTESİ xvii

GİRİŞ 1

1. BÖLÜM:

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Giriş ve Genel Çerçeve 4

1.1.1. Sütün Beslenmedeki Önemi 4

1.1.2. Antibiyotik Kullanımı ve Süt Kalıntı Problemi 6

1.1.3. Halk Sağlığı, Ekonomik ve Endüstriyel Etkiler 8

1.1.3.1. Halk Sağlığına Etkiler 9

1.1.3.2. Ekonomik Etkiler 9

1.1.3.3. Endüstriyel Etkiler 10

1.1.4. Regülasyonlar ve Maksimum Kalıntı Limitleri (MRL) 10

1.1.4.1. Codex Alimentarius ve Uluslararası Standartlar 11

1.1.4.2. Avrupa Birliği Mevzuatı..... 11

1.1.4.3. Türkiye'deki Mevzuat ve Uygulamalar 12

1.1.4.4. Denetim Mekanizmalarının Sınırlılıkları 12

1.2. Antibiyotik Kalıntılarının Önemi ve Sonuçları..... 13

1.3. Mevcut Antibiyotik Tespit Yöntemleri..... 14

1.3.1. Kromatografi–kütle spektrometrisi 14

1.3.2. Optik tabanlı hızlı yöntemler: SERS ve diğer optik teknikler 15

1.3.3. Nano-mühendislik ve Metal Organik İskelet tabanlı sensörler..... 17

1.3.4. Elektrokimyasal aptasensörler ve manyetik zenginleştirme 18

1.3.5. Direnç ekolojisi ve genomik temelli izleme 19

1.4. Yapay Zekâ ve Makine Öğrenmesi ile Antibiyotik Tespiti..... 20

1.4.1. Biyosensör verilerinde Yapay Zeka ve Makine Öğrenmesi'nin rolü20

1.4.2. Ensemble modeller: RForest, XGBoost ve Gradient Boosting..... 21

1.4.3. Özellik mühendisliği 21

1.4.4. Veri dengesizliği ve SMOTE 22

1.5. Literatürdeki Güncel Gelişmeler..... 22

1.5.1. Yapay Zekâ Destekli Optik Biyosensörler..... 22

1.5.2. Elektrokimyasal Sensörlerde Yapay Zekâ Uygulamaları 23

1.5.3. Literatürdeki Karşılaştırmalı Yaklaşımlar..... 23

1.5.4. Güncel Eğilimler, Başarılar ve Kısıtlılıklar 24

1.6. Problem Durumu 25

1.7. Araştırmanın Amacı 29

2. BÖLÜM:

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Kullanılan Antibiyotikler ve Laboratuvar Malzemeleri 31

2.2. Algılama Prensibi 32

2.3. Optik Sensör Sistemi Tasarımı 33

2.4. Numune Hazırlama ve Deneysel Prosedür 39

2.5.Veri Toplama ve Analiz 41

2.6. Yapay zeka modelleri için Veri Toplama: 44

2.7. Veri Ön İşleme 46

2.8. Özellik Çıkarımı 47

2.9. Veri Dengeleme (SMOTE Uygulaması) 51

2.10. Makine Öğrenmesi Modelleri 52

2.10.1. Random Forest: 53

2.10.2. Gradient Boosting 55

2.10.3. XGBoost(Extreme Gradient Boosting) 56

2.11. Aşırı Öğrenmenin Önlenmesine Yönelik Stratejiler 57

2.12. Hiperparametre Optimizasyon 58

2.13. Model Performans Değerlendirme Ölçütleri 60

3. BÖLÜM:

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

3.1. Sınıflandırma ve Model Performans Analizi: 62

3.2. Çok Sınıflı Sınıflandırma Sonuçları: 64

3.2.1. Doğruluk ve Performans Ölçütleri 65

3.2.2. Karmaşıklık Matrisleri 70

3.2.3. ROC ve PR Eğrileri 77

3.3. İkili Sınıflandırma Sonuçları (Süt vs. Antibiyotik): 79

3.3.1. Doğruluk ve Performans Ölçütleri 79

3.3.2. Karmaşıklık Matrisleri 80

3.3.3. ROC ve PR Eğrileri 83

3.4. Özellik Mühendisliğinin Sonuçları 84

3.5. SMOTE Sonuçları 85

3.6. HPLC ile Referans Doğrulama Sonuçları: 86

4. BÖLÜM:

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1. Özellik Mühendisliğinin Etkisi: 91

4.2. SMOTE Sonuçlarının Etkisi: 93

4.3. Modellerin Karşılaştırılması 95

4.4. Genel Bulguların Değerlendirilmesi 97

4.5. Tartışma... 98

4.6. Sonuç ve Öneriler 101

KAYNAKÇA 104

ÖZGEÇMİŞ 118

KISALTMALAR

AMX : Amoksisilin

OTC : Oksitetrasiklin

CIP : Siprofloksasin

YZ (AI) : Yapay Zekâ (Artificial Intelligence)

MÖ (ML) : Makine Öğrenmesi (Machine Learning)

RF : Rastgele Orman (Random Forest)

GB : Artırmalı Ağaçlandırma (Gradient Boosting)

XGBoost : Gelişmiş Artırmalı Karar Ağaçları (Extreme Gradient Boosting)

SMOTE : Sentetik Azınlık Aşırı Örnekleme Tekniği

ROC : Alıcı İşletim Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)

AUC : Eğri Altındaki Alan (Area Under the Curve)

PLSR : Kısmi En Küçük Kareler Regresyonu

YSA (CNN) : Evrişimsel Sinir Ağı (Convolutional Neural Network)

HyBDL : Hibrit Harmanlanmış Derin Öğrenme

ELISA : Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi

LFA : Lateral Akışkan Testi

EMA : Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)

MRL : Maksimum Kalıntı Limiti

MOF: Metal–Organic Framework (Metal–Organik İskelet)

RGB : Red – Green – Blue

CL: kemilüminesans

SERS : Yüzey Geliştirilmiş Raman Saçılımı

HPLC : yüksek performanslı sıvı kromatografisi

LC-MS/MS : sıvı kromatografisi–tandem kütle spektrometrisi

UHPLC-MS/MS : ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi–kütle spektrometrisi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Süt ve Süt Ürünlerinde Antibiyotikler için Maksimum Kalıntı Limitleri (MRL) 13
Tablo 2. Antibiyotik tespitinde başlıca yöntem aileleri: ilke, güçlü yönler ve sınırlılıklar. 27
Tablo 3. Verilerin sınıfları ve örnek sayısı..... 43
Tablo 4. Yapay zeka sürecinin her aşamasında kullanılan Python kütüphaneleri..... 45
Tablo 5. Taranan hiperparametre aralıkları ve en iyi değerler 59
Tablo 6. Model performanslarının özet karşılaştırması : Çok Sınıflı Sınıflandırma 65
Tablo 7. Random Forest – RAW kullanılarak sınıflandırma performans Değerleri. 66
Tablo 8. XGBOOST – RAW – smote sınıflandırma performans metrikleri. 66
Tablo 9. XGBOOST – RAW – no smote kullanılarak sınıflandırma performans metrikleri. 67
Tablo 10. XGBOOST + Features eng kullanılarak sınıflandırma performans metrikleri. 68
Tablo 11. Gradient Boosting + Features eng kullanılarak sınıflandırma performans metrikleri. 69
Tablo 12. sınıflandırma Raporu Altı Sınıflık. 70
Tablo 13. Random Forest kullanılarak süt ve antibiyotik sınıfları için ikili sınıflandırma performans ölçütleri. 79
Tablo 14. XGBoost kullanılarak süt ve antibiyotik sınıfları için ikili sınıflandırma performans metrikleri..... 80
Tablo 15. Gradient Boosting kullanılarak süt ve antibiyotik sınıfları için ikili sınıflandırma performans metrikleri. 80
Tablo 16. HPLC ile doğrulama sonuçları (RT ve hesaplanan miktar). 87
Tablo 17. XGBoost için Özellik Mühendisliğinin Performansa Etkisi 92
Tablo 18. XGBoost için SMOTE Kullanımının Sınıflandırma Performansına Etkisi ... 94
Tablo 19. Benzer çalışmaların karşılaştırılması 100

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Detektörün spektral tepkisi. 34
Şekil 2. Dedektör için önerilen devre. 34
Şekil 3. Kurulum Şeması..... 35
Şekil 4. Işın kaynağının spektral bant genişliği bilgisi. 36
Şekil 5. LED'in Akım-Gerilim (I-V) karakteristik eğrisi. 36
Şekil 6. LED radyant yoğunluğunun ileri akıma göre grafiği. 36
Şekil 7. Ölçüm sistemi için üretilen PCB. 38
Şekil 8. Geliştirilen tespit sistemi. 38
Şekil 9. Seri seyreltme yöntemi (10 Kat açma, 4 kere)..... 40
Şekil 10. Hazırlanan Stok çözeltiler 40
Şekil 11. Süt ve Saf Su (DIW) Deneylerine Ait Ham Veriler: a) Saf Su Deneyi b) Süt Deneyi. 42
Şekil 12. Bu çalışmada kullanılan veri işleme ve modelleme hattına genel bakış. 44
Şekil 13. Smote'u Kullanmadan Önce ve Sonra Sınıf Dağılımları. 52
Şekil 14. Karışıklık matrisi: ham veri kullanılarak oluşturulan Random forest çoklu sınıf modeli. 71
Şekil 15. ham veriler kullanılarak XGBoost çoklu sınıf modeli için karışıklık matrisi.. 72
Şekil 16. ham veriler kullanılarak XGBoost çoklu sınıf modeli için karışıklık matrisi. 73
Şekil 17. Mühendislik özellikleri kullanan XGBoost çoklu sınıf modeli için karışıklık matrisi. 74
Şekil 18. Mühendislik özelliklerini kullanan Gradient artırmalı çoklu sınıf modeli için karışıklık matrisi. 75
Şekil 19. GB Kullanılarak Karışıklık Matrisi 6 Sınıf Sınıflandırması..... 76
Şekil 20. SMOTE ile tasarlanmış özellikler üzerinde eğitilen çok sınıflı Gradient Boosting modeli için Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) eğrileri. Her eğri bir antibiyotik sınıfını temsil eder ve eğri altında kalan alan (AUC) puanları, tüm antibiyotikler için yüksek ayrılabilirliği doğrular. 77
Şekil 21. SMOTE ile ham ışın kaynağı ve dedektör voltajları üzerinde eğitilen Random Forest sınıflandırıcısı için çok sınıflı ROC eğrileri. Model, 0,90'ı aşan AUC değerleriyle tüm antibiyotik sınıflarında güçlü bir ayırt edici güç göstermiştir. 78

il 22. İkili sınıflandırma için karışıklık matrisi Rastgele Orman..... 81
Şekil 23. İkili sınıflandırma için XGboost karışıklık matrisi. 82
Şekil 24. Gradient Boosting kullanılarak ikili sınıflandırma için karışıklık matrisi..... 83
Şekil 25. İkili Gradient Boosting modeli için ROC eğrisi (AUC = 0,98)..... 84
Şekil 26. HPLC kalibrasyon eğrileri ((A) Amoksi, (B) Oksi, (C) Sipro) ve ilgili RT/korelasyon değerleri..... 86
Şekil 27. HPLC örnek kromatogramları: (a) Amoksi, (b) Oksi. 88
Şekil 28. HPLC örnek kromatogramları: (c) Sipro, (d) Kontrol (Kör)..... 89

DENKLEMLER LİSTESİ

Denklem 1. Ortalama Fark Formülü 48
Denklem 2. AUC denklem Formolü 48
Denklem 3. Standart Sapma Oranın hesaplama formülü 49
Denklem 4. Emitter Sinyalin eğimi Formülü 49
Denklem 5. Dedektör Sinyalin eğimi formülü 49
Denklem 6. Çarpıklık formülü 50
Denklem 7. Basıklık formülü 50
Denklem 8. Mutlak Fark formülü 50

GİRİŞ

Süt ve süt ürünleri, insan beslenmesinde temel protein, vitamin, mineral ve enerji kaynaklarından biri olarak yüzyıllardır önemli bir rol oynamaktadır. Dünya genelinde milyonlarca insanın günlük diyetinde yer alan süt, yalnızca bebeklik ve çocukluk döneminde değil, aynı zamanda yetişkinlikte de bağışıklık sisteminin desteklenmesi, kemik sağlığının korunması ve genel beslenme kalitesinin artırılması açısından kritik bir besin maddesidir (1,2). Ancak, modern süt endüstrisinin karşı karşıya kaldığı en önemli sorunlardan biri, antibiyotik kullanımına bağlı olarak süt içerisinde oluşabilen kalıntılardır. Hayvancılık sektöründe antibiyotikler; tedavi edici, profilaktik ve bazen de büyüme destekleyici amaçlarla yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu ilaçların yanlış veya kontrolsüz kullanımı, süt ürünlerinde kalıntıların varlığına ve bunun sonucunda hem insan sağlığına hem de endüstriyel üretim süreçlerine zarar veren ciddi sorunlara yol açmaktadır (3).

Antibiyotik kalıntılarının halk sağlığına olan etkileri oldukça geniş bir yelpazede değerlendirilmektedir. Öncelikle bu kalıntılar, hassas bireylerde alerjik reaksiyonlara yol açabilmekte, bazı durumlarda toksik etkiler gösterebilmekte ve en önemlisi, antibiyotik direncinin gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Bu bağlamda, mevcut durum antibiyotik kalıntılarının hızlı, güvenilir ve maliyet etkin biçimde tespit edilebileceği yeni yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu tez çalışması, süt örneklerinde antibiyotik kalıntılarını tespit edebilen, optik biyosensör verilerini yapay zekâ modelleriyle işleyen bir sistem geliştirmeyi amaçlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), antibiyotik direncini 21. yüzyılın en büyük halk sağlığı tehditlerinden biri olarak tanımlamaktadır (2,4). Antimikrobiyal direnç (AMR), antibiyotiklerin etkinliğinin azalmasına yol açarak hem insan sağlığını hem de veterinerlik uygulamalarını doğrudan

etkilemektedir. Bu durum yalnızca bireysel düzeyde değil, aynı zamanda küresel ölçekte sağlık sistemlerine ve ekonomilere de büyük bir yük getirmektedir (5).

Antibiyotik kalıntılarının bir diğer olumsuz etkisi süt endüstrisinin işleyişinde ortaya çıkmaktadır. Fermantasyon süreçlerinde, özellikle yoğurt, peynir ve kefir üretiminde kullanılan starter kültürlerin gelişimi antibiyotik kalıntılarından olumsuz etkilenmekte, ürünlerin raf ömrü, lezzeti ve kalite standartları düşmektedir (6). Ayrıca, uluslararası ticarette gıda güvenliği standartlarının sıkı bir şekilde uygulanması, antibiyotik kalıntısı içeren ürünlerin ihracatında ciddi engeller oluşturabilmektedir. Avrupa Birliği (AB) ve Codex Alimentarius gibi uluslararası otoriteler, süt ve süt ürünlerinde bulunabilecek maksimum kalıntı limitlerini (MRL) belirlemiş ve bu değerlerin aşılmasını kesin şekilde yasaklamıştır (7,8). Bu bağlamda, antibiyotik kalıntılarının tespiti yalnızca sağlık açısından değil, aynı zamanda ekonomik sürdürülebilirlik açısından da kritik bir önem taşımaktadır.

Geleneksel kalıntı tespit yöntemleri arasında yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC), sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS) ve enzim bağlantılı immünosorbent testler (ELISA) yer almaktadır. Bu yöntemler yüksek duyarlılık ve özgüllük sunmakla birlikte, pahalı cihazlar, uzun işlem süreleri ve uzman personel gerektirmesi nedeniyle her zaman pratik çözümler sunmamaktadır (9). Ayrıca, bu yöntemler genellikle laboratuvar ortamına bağımlı olup saha koşullarında hızlı tarama yapma kapasitesinden yoksundur. Bu sınırlılıklar, süt endüstrisinde daha hızlı, taşınabilir ve maliyet etkin çözümlere duyulan ihtiyacı artırmaktadır.

Son yıllarda biyosensör teknolojileri, gıda güvenliği alanında alternatif ve yenilikçi yöntemler olarak öne çıkmıştır. Özellikle optik biyosensörler, ışık-madde etkileşimlerini elektronik sinyallere dönüştürerek kalıntıların varlığını hızlı ve güvenilir şekilde saptayabilmektedir (10). Bu cihazlar düşük maliyetli, taşınabilir ve kısa sürede sonuç verebilme özellikleri sayesinde geleneksel yöntemlere güçlü bir alternatif sunmaktadır. Ancak biyosensörlerden elde edilen sinyaller genellikle yüksek boyutlu, gürültülü ve karmaşık yapıda olduğundan, bu verilerin doğrudan yorumlanması ve sınıflandırılması zor olabilmektedir. Bu noktada, yapay zekâ ve makine öğrenmesi algoritmaları devreye girerek biyosensör verilerinin daha etkin analiz edilmesini mümkün kılmaktadır.

Makine öğrenmesi, bilgisayarların verilerden öğrenerek daha önce görülmemiş veriler üzerinde tahmin yapmasını sağlayan güçlü bir yapay zekâ alanıdır. Son yıllarda özellikle denetimli öğrenme yöntemleri, biyomedikal ve gıda güvenliği uygulamalarında yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (11,12). Random Forest, Gradient Boosting ve XGBoost gibi topluluk tabanlı algoritmalar, biyosensörlerden elde edilen karmaşık sinyallerin sınıflandırılmasında yüksek doğruluk ve genelleme kapasitesi göstermektedir (13). Bununla birlikte, sınıf dengesizliği gibi sorunların üstesinden gelmek için SMOTE (Synthetic Minority Oversampling Technique) gibi veri dengeleme yöntemleri kullanılmakta, mühendislik özellikleri sayesinde ham veriler daha anlamlı ve ayrıştırılabilir temsillere dönüştürülmektedir(14–17).

Bu tez çalışması, optik biyosensörlerden elde edilen ışın kaynağı ve dedektör sinyallerinin makine öğrenmesi yöntemleriyle analiz edilmesini temel almaktadır. Çalışmanın amacı, süt ve su bazlı örneklerde üç farklı antibiyotik (amoksisilin, oksitetrasiklin ve siprofloksasin) kalıntısının varlığını hızlı ve güvenilir şekilde tespit edebilecek bir yapay zekâ tabanlı sistem geliştirmektir. Bu kapsamda, öncelikle ham verilerden istatistiksel ve geometrik özellikler çıkarılmış, ardından sınıf dengesizliği SMOTE yöntemi ile giderilmiş ve elde edilen veri setleri farklı sınıflandırma algoritmalarıyla değerlendirilmiştir. Sonuçların yalnızca doğruluk oranlarıyla değil, aynı zamanda F1-skoru, duyarlılık, kesinlik ve Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC)- Eğri Altındaki Alan (AUC) gibi kapsamlı metriklerle incelenmesi, sistemin pratik kullanım potansiyelini daha gerçekçi biçimde ortaya koymuştur.

Bu çalışma, literatürde sınırlı sayıda ele alınmış olan “biyosensör + makine öğrenmesi entegrasyonu” alanına özgün bir katkı sunmaktadır. Özellikle çok sınıflı sınıflandırma senaryolarında Gradient Boosting algoritmasının öne çıkması, sistemin farklı antibiyotik türlerini ayırt etme kapasitesini göstermektedir. Çalışmanın temel varsayımı, optik dedektör sinyallerinden elde edilen istatistiksel ve geometrik özelliklerin antibiyotik türlerini güvenilir biçimde ayırt edebileceğidir; elde edilen bulgular bu varsayımı doğrular niteliktedir. Ayrıca, su bazlı örneklerin de dahil edilmesi, geliştirilen yaklaşımın yalnızca süt içerisinde değil, farklı matrislerde de genelleme yapabildiğini ortaya koymaktadır. Bu yönüyle çalışma, biyomedikal mühendislik, gıda mühendisliği ve veri bilimi alanlarının kesişiminde yenilikçi bir çerçeve sunmakta; hem akademik araştırmalar hem de endüstriyel uygulamalar için önemli bir potansiyel taşımaktadır.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Giriş ve Genel Çerçeve

1.1.1. Sütün Beslenmedeki Önemi

Süt, tarih boyunca insan beslenmesinin ve kültürel yaşamının ayrılmaz bir parçası olmuş, yalnızca bir içecek değil aynı zamanda toplumların tarımsal ve ekonomik yapılarında stratejik bir ürün olarak da yerini almıştır. İlk olarak yaklaşık 10.000 yıl önce evcilleştirilen hayvanların sütünden yararlanıldığı bilinmektedir ve bu süreç, sütü hem günlük beslenmenin hem de süt ürünleri aracılığıyla gıda çeşitliliğinin temel taşlarından biri haline getirmiştir (18). Günümüzde süt ve süt ürünleri, tüm dünyada beslenme güvenliği açısından vazgeçilmez kabul edilmektedir.

Beslenme açısından değerlendirildiğinde süt, makro ve mikro besin ögeleri bakımından zengin bir gıda maddesidir. Sütün yaklaşık %87'si sudan, geri kalanı ise protein, yağ, laktoz ve mineral maddelerden oluşmaktadır (19). İçerdiği kazein ve peynir altı suyu proteinleri, yüksek biyolojik değerleri sayesinde insan vücudunun gereksinim duyduğu tüm esansiyel aminoasitleri sağlamaktadır. Bu nedenle süt proteinleri, büyüme ve gelişim çağındaki çocuklar için kritik öneme sahip olduğu kadar, kas kütlesinin korunması açısından yaşlılık döneminde de değer taşımaktadır(20).

Sütün yağ bileşimi de beslenme açısından dikkat çekicidir. Orta zincirli yağ asitleri, konjuge linoleik asit (CLA) ve diğer biyolojik olarak aktif lipid bileşenleri, bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesi ve kardiyometabolik sağlık üzerinde olumlu etkilere sahiptir(21). Bununla birlikte süt, laktoz içeriği sayesinde enerji kaynağı olmasının yanında, kalsiyum emilimini de kolaylaştıran bir karbonhidrat formu sağlamaktadır.

Süt ayrıca mikro besin öğeleri açısından da zengindir. Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve çinko gibi minerallerin yanı sıra A, D, B2 (riboflavin) ve B12 vitaminleri açısından da iyi bir kaynaktır. Bu besin ögeleri, kemik mineralizasyonu, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve hematopoetik fonksiyonların düzenlenmesi gibi birçok biyolojik süreçte rol oynamaktadır (22). Özellikle kalsiyum-fosfor dengesinin kemik sağlığı üzerindeki etkisi, süt tüketimini osteoporoz gibi kemik hastalıklarının önlenmesinde önemli bir unsur haline getirmiştir.

Sütün önemi yalnızca içerdiği besin öğeleriyle sınırlı değildir; aynı zamanda fonksiyonel gıda özellikleri de taşımaktadır. Fermente süt ürünleri, probiyotik mikroorganizmalar aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesine katkıda bulunmakta, bağışıklık sistemini güçlendirmekte ve gastrointestinal hastalıkların önlenmesinde rol oynamaktadır (23). Bu nedenle süt ve türevleri, yalnızca besleyici değil, aynı zamanda koruyucu ve tedavi edici potansiyeli bulunan gıda grupları arasında değerlendirilmektedir.

Küresel ölçekte süt üretimi ve tüketimi, beslenme ve gıda güvenliği politikalarının merkezinde yer almaktadır. FAO (2021) verilerine göre 2020 yılı itibarıyla dünya süt üretimi 906 milyon tonu aşmış ve yıllık %1,5 civarında artış göstermiştir. Bu artış eğilimi, hem artan nüfusun beslenme ihtiyaçlarını karşılamak hem de süt ve süt ürünlerine yönelik artan talebi karşılamak açısından önemlidir. Türkiye ise yaklaşık 23 milyon tonluk yıllık üretimi ile dünyanın önde gelen süt üreticileri arasında yer almakta, Avrupa'da da baskın üretici bir konumunda bulunmaktadır (24). Bu üretim hacmi, sütü yalnızca beslenme açısından değil, aynı zamanda ekonomik ve stratejik bir ürün haline getirmektedir.

Bununla birlikte, süt tüketimi toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Batı ülkelerinde süt ve süt ürünleri yüksek miktarlarda tüketilirken, Asya ve Afrika ülkelerinde laktoz intoleransı ve kültürel faktörler nedeniyle tüketim sınırlı kalabilmektedir (25). Türkiye'de ise süt ve süt ürünleri tüketimi kültürel beslenme alışkanlıklarının merkezinde yer almakta; özellikle yoğurt ve peynir tüketimi yüksek düzeyde seyretmektedir (26).

Sonuç olarak, süt yüksek besin değeri, fonksiyonel özellikleri ve küresel ölçekteki üretim hacmiyle hem bireysel beslenme hem de gıda güvenliği açısından stratejik bir gıdadır. Ancak bu stratejik konum, aynı zamanda süt güvenliğinin sürekli izlenmesini zorunlu kılmaktadır. Süt, besinsel zenginliği nedeniyle toplum sağlığını desteklerken, üretim

sürecinde ortaya çıkabilecek antibiyotik kalıntıları gibi riskler bu değeri gölgeleyebilmekte ve gıda güvenliği açısından yeni sorun alanları yaratabilmektedir.

1.1.2. Antibiyotik Kullanımı ve Süt Kalıntı Problemi

Modern süt üretiminde antibiyotikler, hayvan sağlığını korumak ve üretim verimliliğini artırmak amacıyla yaygın biçimde kullanılmaktadır (27). En sık kullanılan antibiyotikler arasında amoksisilin (AMX), oksitetrasiklin (OTC) ve siprofloksasin (CIP) yer almakta olup, bunlar özellikle mastitis, solunum yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal hastalıkların tedavisinde tercih edilmektedir (28,29). Mastitis, süt ineklerinde en yaygın görülen enfeksiyonlardan biri olup hem süt verimini düşürmekte hem de ekonomik kayıplara yol açmaktadır; bu nedenle antibiyotik uygulamaları endüstride kaçınılmaz hale gelmiştir (30).

Antibiyotiklerin tedavi edici etkilerine rağmen, çekilme sürelerine uyulmaması halinde bu ilaçların kalıntıları doğrudan süte geçebilmektedir. Antibiyotik molekülleri, tedavi edilen hayvanda metabolize edildikten sonra bir kısmı karaciğer ve böbrek yoluyla atılırken, bir kısmı da meme bezleri aracılığıyla süte salgılanmaktadır (6). Bu nedenle antibiyotik tedavisinin ardından yeterli süre beklenmeden sağılan süt, farmakolojik olarak aktif kalıntılar içermekte ve bu durum gıda güvenliği açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır.

Küresel ölçekte antibiyotik kullanımı oldukça yüksektir. Hayvancılık sektöründe yılda yaklaşık 63.000 ton antibiyotik kullanılmakta olup, bu miktarın 2030 yılına kadar %67 oranında artacağı öngörülmektedir. Bu eğilim, özellikle gelişmekte olan ülkelerde regülasyonların ve denetimlerin yetersizliği nedeniyle daha büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda, ticari süt örneklerinin yaklaşık %15'inde izin verilen maksimum kalıntı limitlerinin (MRL) üzerinde antibiyotik tespit edilmiştir. Benzer şekilde Latin Amerika ülkelerinde yürütülen araştırmalarda, süt örneklerinin yaklaşık %20'sinde pozitif bulgu rapor edilmiş ve kalıntıların özellikle oksitetrasiklin (OTC) ve siprofloksasin (CIP) kaynaklı olduğu gösterilmiştir.

Türkiye'de yapılan araştırmalar da benzer bir tabloyu ortaya koymaktadır. Ulusal Kalıntı İzleme Programı (UKİP) kapsamında yapılan analizlerde, denetlenen örneklerin bir kısmında MRL'nin üzerinde antibiyotik kalıntısı saptandığı bildirilmiştir (26). Her ne

kadar Türkiye'deki yasal düzenlemeler AB ile uyumlu olsa da (AMX için 4 µg/kg, OTC için 200 µg/kg, CIP için 100 µg/kg), saha uygulamalarında çekilme sürelerine yeterince uyulmaması kalıntı risklerini artırmaktadır.

Antibiyotik kalıntısı probleminin önemli bir boyutu da tespit yöntemlerinin sınırlılıklarıdır. Konvansiyonel yöntemler olan ELISA, HPLC ve LC-MS/MS, yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamakla birlikte, zaman alıcı, maliyetli ve yalnızca laboratuvar koşullarında uygulanabilir yöntemlerdir (31,32).

Konvansiyonel yöntemler ELISA, HPLC ve LC-MS/MS her ne kadar güvenilirlikleri ve yaygın kullanımları nedeniyle hâlâ "altın standart" kabul edilse de, özellikle süt gibi karmaşık matrislerde birtakım sınırlılıklarla karşılaşılmaktadır.

Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test (ELISA) nispeten hızlı ve ekonomik bir tarama testi olmakla birlikte, çoğu zaman yalnızca belirli bir antibiyotiğe özgül çalışır. Sütteki protein, yağ ve laktoz gibi bileşenler antijen–antikor etkileşimini bozarak yanlış pozitif/negatif sonuçlara yol açabilmektedir(33). Ayrıca, ELISA testlerinin duyarlılığı LC-MS/MS kadar yüksek değildir; bu nedenle maksimum kalıntı limitlerinin (MRL) altında kalan düşük konsantrasyonların tespitinde yetersiz kalabilmektedir (34).

High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) antibiyotiklerin ayrıştırılması ve kantitatif ölçümü açısından güvenilir bir yöntem olmasına rağmen, numunelerin ekstraksiyon, saflaştırma ve yoğunlaştırma gibi kapsamlı ön işlem basamaklarına ihtiyaç duyması yöntemi hem zaman alıcı hem de maliyetli kılmaktadır. Ayrıca, çok sayıda antibiyotiğin eşzamanlı tespiti için ek donanım ve uzmanlık gerektirmektedir (10).

Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry (LC–MS/MS) günümüzde en duyarlı ve özgül yöntem olarak kabul edilmekte, ppb seviyesinin altında kalıntı tespiti yapabilmektedir. Ancak yüksek ekipman maliyeti, uzman personel gerekliliği ve yalnızca laboratuvar koşullarında uygulanabilmesi en büyük sınırlılıklarıdır (11,34).

Sonuç olarak, bu klasik yöntemler yüksek doğruluk ve güvenilirlik sağlasa da saha koşullarında uygulanabilir değildir; bu durum, hızlı, taşınabilir ve yapay zekâ destekli biyosensör teknolojilerine olan gereksinimi ortaya çıkarmıştır.

Son yıllarda sahada kullanılabilecek optik, elektrokimyasal ve biyolojik sensörler geliştirilmeye çalışılmakta, ancak bunların çoğu hâlâ laboratuvar ölçeğinde kalmakta ve endüstriyel uygulamaya geçememektedir. Bu nedenlerle, konvansiyonel yöntemler doğrulama testleri olarak değerini korumakla birlikte, süt kalıntılarının hızlı, düşük maliyetli ve sahada uygulanabilir şekilde tespit edilmesi için biyosensör tabanlı ve yapay zekâ destekli alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (10).

Güncel literatürde rapor edilen bir diğer sorun ise matris etkileridir. Süt, içerdiği protein, yağ, laktoz ve mineral çeşitliliği nedeniyle oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu karmaşıklık, antibiyotiklerin spektroskopik veya elektrokimyasal sinyallerinin doğru biçimde ayrıştırılmasını güçleştirmektedir (34). Örneğin saf su veya serum örneklerinde antibiyotikler kolayca tespit edilebilirken, süt gibi kompleks matrislerde sinyallerin örtüşmesi kalıntıların doğru sınıflandırılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle antibiyotik kalıntılarının güvenilir tespiti, yalnızca cihaz hassasiyetine değil, aynı zamanda ileri veri analitiği ve yapay zekâ tabanlı modellerin desteğine de ihtiyaç duymaktadır.

Özetle, süt üretiminde antibiyotik kullanımı hayvan sağlığı ve verimlilik açısından kaçınılmaz olmakla birlikte, çekilme sürelerine uyulmaması ve denetim yetersizlikleri nedeniyle süt zincirine kalıntı geçişi ciddi bir gıda güvenliği problemi oluşturmaktadır. Literatürde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde bu sorunun yaygınlığı vurgulanmış; geleneksel yöntemlerin yetersizlikleri ve süt matrisinin karmaşıklığı nedeniyle hızlı, güvenilir ve düşük maliyetli tespit sistemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bu bağlamda antibiyotik kalıntı probleminin çözümü, yalnızca teknik bir zorunluluk değil, aynı zamanda halk sağlığının korunması ve gıda güvenliği politikalarının sürdürülebilirliği açısından da kritik bir önceliktir.

1.1.3. Halk Sağlığı, Ekonomik ve Endüstriyel Etkiler

Süt ve süt ürünlerinde antibiyotik kalıntılarının varlığı, yalnızca veteriner hekimlik açısından değil, aynı zamanda halk sağlığı, gıda endüstrisi ve uluslararası ticaret açısından da ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Bu nedenle antibiyotik kalıntıları sorunu, çok boyutlu bir tehdit olarak değerlendirilmelidir.

1.1.3.1.Halk Sağlığına Etkiler

Süt yoluyla insanlara geçen antibiyotik kalıntıları, farklı sağlık risklerini beraberinde getirmektedir. İlk olarak, antibiyotiklere karşı alerjik reaksiyonlar en sık bildirilen sorunlardan biridir. Penisilin grubu antibiyotiklerin çok düşük konsantrasyonlarda dahi alerjik bireylerde ciddi reaksiyonlara yol açabileceği gösterilmiştir (6). Ayrıca kalıntılar, gastrointestinal sistemde disbiyozis oluşturarak bağırsak mikrobiyotasının dengesini bozmakta, bu da bağışıklık fonksiyonlarının zayıflamasına ve uzun vadede metabolik hastalık risklerinin artmasına yol açabilmektedir (29).

En kritik sağlık tehdidi ise antimikrobiyal direnç (AMR) gelişimidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2021), antibiyotik kalıntılarının düşük dozda ve sürekli maruziyet yoluyla dirençli bakterilerin seçilimini hızlandırdığını, bu durumun hem veterinerlik hem de insan hekimliğinde antibiyotiklerin etkinliğini tehlikeye attığını vurgulamaktadır. Yapılan tahminlere göre, mevcut eğilim devam ederse 2050 yılına kadar antibiyotik direncine bağlı ölümler yılda 10 milyona ulaşacaktır (35). Bu bağlamda süt ve süt ürünleri, direnç gelişimini tetikleyebilecek örtük antibiyotik maruziyetinin en önemli kaynaklarından biri olarak değerlendirilmektedir.

1.1.3.2.Ekonomik Etkiler

Antibiyotik kalıntılarının ekonomik etkileri çok boyutludur. Öncelikle, kalıntı içeren süt ürünleri ulusal ve uluslararası pazarlarda geri çekme süreçlerine ve ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Avrupa Birliği'nde yapılan bir çalışmada, sadece 2019 yılında kalıntı tespit edilen süt ürünlerinin piyasadan toplatılmasının üreticiye yaklaşık 120 milyon Euro düzeyinde maliyet getirdiği rapor edilmiştir (36). Benzer şekilde Türkiye'de de süt ürünlerinde kalıntı saptanması, üreticilerin ürünlerini imha etmek zorunda kalmasına, bu da hem doğrudan ekonomik zarara hem de marka güvenilirliğinin zedelenmesine yol açmaktadır (26).

Ekonomik boyutun bir diğer yönü de ihracat kısıtlamalarıdır. Gelişmiş ülkeler, özellikle AB ve ABD, ithal edilen süt ve süt ürünlerinde kalıntı kontrollerini sıkı bir şekilde uygulamaktadır. Dolayısıyla kalıntı içeren ürünler yalnızca ulusal pazarda değil, uluslararası ticarette de ciddi engellere sebep olmakta, ihracat potansiyelini sınırlandırmaktadır (37,38). Bu durum, süt üretiminde kalıntı risklerini en aza indirmenin

yalnızca sağlık değil, aynı zamanda ekonomik sürdürülebilirlik açısından da zorunlu olduğunu göstermektedir.

1.1.3.3.Endüstriyel Etkiler

Süt endüstrisi açısından antibiyotik kalıntılarının en önemli etkilerinden biri, fermantasyon süreçlerinin bozulmasıdır. Süt ürünleri, özellikle yoğurt, peynir ve kefir gibi fermente ürünler, starter kültür bakterilerinin faaliyetlerine dayanır. Ancak antibiyotik kalıntıları bu bakterilerin gelişimini inhibe ederek fermentasyonun başarısız olmasına, ürünlerin istenilen kaliteye ulaşmamasına ve hatta tamamen bozulmasına yol açmaktadır (34). Bu durum yalnızca üretim kaybına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda tüketiciye ulaşan ürünlerin organoleptik özelliklerinde bozulmalara yol açarak pazar güvenini de zedeler.

Ek olarak, antibiyotik kalıntıları süt işleme tesislerinde erken uyarı mekanizmalarını devreye sokarak üretim zincirinde kesintilere yol açmaktadır. İşletmelerin rutin olarak hızlı test kitleriyle tarama yapması zaman ve maliyet artışı anlamına gelmektedir (31). Bu nedenle antibiyotik kalıntılarının önlenmesi, yalnızca nihai ürün kalitesi için değil, aynı zamanda endüstriyel süreçlerin sürekliliği için de kritik öneme sahiptir.

Tüm bu bulgular ışığında, antibiyotik kalıntıları çok boyutlu bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsan sağlığını doğrudan tehdit eden alerji ve toksisite risklerinin ötesinde, AMR gibi küresel ölçekli bir krizi tetiklemekte; ekonomik açıdan üreticilere, endüstriye ve ülke ekonomilerine zarar vermekte; endüstriyel süreçlerde ise verimlilik kayıplarına yol açmaktadır. Bu nedenle süt üretim zincirinde antibiyotik kalıntılarının etkin bir şekilde kontrol edilmesi, yalnızca halk sağlığı açısından değil, aynı zamanda ekonomik ve endüstriyel sürdürülebilirlik açısından da bir zorunluluk olarak değerlendirilmektedir.

1.1.4. Regülasyonlar ve Maksimum Kalıntı Limitleri (MRL)

Süt ve süt ürünlerinde antibiyotik kalıntılarının halk sağlığına ve gıda güvenliğine yönelik ciddi riskler oluşturması, bu alanda ulusal ve uluslararası düzeyde kapsamlı yasal düzenlemelerin yapılmasını zorunlu hale getirmiştir. Bu düzenlemeler, antibiyotiklerin veteriner hekimlikte kullanımını sınırlandırmak, kalıntı seviyelerini kontrol altında tutmak ve tüketici sağlığını güvence altına almak amacıyla geliştirilmiştir. Temel

yaklaşım, süt ve süt ürünlerinde antibiyotikler için belirli maksimum kalıntı limitlerinin (MRL) tanımlanması ve bu limitlerin düzenli denetimlerle uygulanmasını sağlamaktır.

1.1.4.1.Codex Alimentarius ve Uluslararası Standartlar

Uluslararası gıda ticaretinde ortak güvenlik kriterleri oluşturmak amacıyla Codex Alimentarius Komisyonu, çeşitli gıda ürünlerinde antibiyotikler için MRL değerlerini belirlemiştir. Codex standartları, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından desteklenmekte ve uluslararası ticarette referans alınmaktadır (2). Bu standartlar, ülkeler arasında gıda güvenliği açısından uyum sağlamakta ve ticari anlaşmazlıkların çözümünde temel referans noktası oluşturmaktadır.

Codex tarafından belirlenen MRL değerleri, antibiyotiğin toksikolojik profili, farmakokinetiği ve maruz kalınan dozların insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri dikkate alınarak hesaplanmaktadır. Örneğin, amoksisilin için süt ürünlerinde önerilen MRL değeri 4 µg/kg, oksitetrasiklin için 200 µg/kg, siprofloksasin için ise 100 µg/kg olarak belirlenmiştir (39). Bu değerler, ulusal otoriteler tarafından da büyük ölçüde benimsenmiştir.

1.1.4.2.Avrupa Birliği Mevzuatı

Avrupa Birliği (AB), gıda güvenliği alanında en sıkı regülasyonlara sahip bölgelerden biridir. Regulation (EC) No 853/2004 kapsamında, AB'ye üye tüm ülkelerde süt ve süt ürünlerinde antibiyotik kalıntıları için belirlenen MRL değerleri zorunlu standart haline getirilmiştir. Ayrıca European Medicines Agency (EMA), veteriner ilaçların kullanımını düzenleyerek çekilme sürelerinin zorunlu kılmaktadır (40).

AB'nin yaklaşımı yalnızca kalıntı seviyelerini belirlemekle sınırlı değildir; aynı zamanda üretim zincirinin tüm aşamalarında izlenebilirlik sağlamayı amaçlamaktadır. Süt üreticileri, antibiyotik tedavisi gören hayvanlardan elde edilen sütleri ayrı tutmak ve çekilme süresi dolmadan piyasaya sürmemekle yükümlüdür. Bu kurallara aykırılık durumunda ürünlerin toplatılması, üreticilere para cezaları uygulanması ve ihracat izinlerinin iptali gibi yaptırımlar devreye girmektedir (41)

1.1.4.3.Türkiye'deki Mevzuat ve Uygulamalar

Türkiye'de antibiyotik kalıntılarının kontrolü, Türk Gıda Kodeksi ve Ulusal Kalıntı İzleme Programı (UKİP) çerçevesinde yürütülmektedir. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından uygulanan UKİP, her yıl belirlenen program dahilinde süt ve süt ürünlerinden numuneler toplayarak kalıntı analizleri yapmaktadır. Türkiye'de süt için geçerli MRL değerleri, Codex ve AB ile uyumlu olarak amoksisilin için 4 µg/kg, oksitetrasiklin için 200 µg/kg ve siprofloksasin için 100 µg/kg şeklinde belirlenmiştir (26).

Türkiye'deki mevzuatın AB ile uyumlu olmasına karşın, saha uygulamalarında çekilme sürelerine yeterince dikkat edilmediği ve küçük ölçekli işletmelerde denetimlerin sınırlı kaldığı bildirilmektedir. Örneğin, Türkiye'de yapılan çeşitli saha çalışmalarında, denetlenen süt örneklerinin %5–10'unda MRL'nin üzerinde antibiyotik kalıntısı saptandığı rapor edilmiştir (42). Bu bulgular, yasal düzenlemelerin kâğıt üzerinde güçlü olmasına rağmen uygulamada eksiklikler bulunduğunu göstermektedir.

1.1.4.4.Denetim Mekanizmalarının Sınırlılıkları

Regülasyonlara rağmen antibiyotik kalıntılarının tamamen ortadan kaldırılamamasının birkaç temel nedeni bulunmaktadır. Öncelikle, çekilme sürelerine uyulmaması önemli bir problem oluşturmaktadır. Küçük ölçekli üreticiler, ekonomik baskılar nedeniyle tedavi sonrası sütü hızlıca piyasaya sürmekte ve bu da kalıntı riskini artırmaktadır (29). İkinci olarak, hızlı tarama testlerinin hassasiyet ve özgüllük bakımından sınırlı olması, bazı kalıntıların gözden kaçmasına yol açmaktadır (29). Son olarak, denetimlerin sıklığının yetersizliği, özellikle kırsal bölgelerde etkili kontrolün önüne geçmektedir.

Uluslararası düzeyde Codex Alimentarius ve AB regülasyonları, ulusal düzeyde ise Türkiye'nin UKİP uygulamaları, süt ve süt ürünlerinde antibiyotik kalıntılarının kontrolünü hedefleyen güçlü çerçeveler sunmaktadır. Ancak bu çerçevelerin etkinliği, uygulama, denetim sıklığı ve saha koşullarındaki farkındalık düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Literatürde rapor edilen bulgular, mevcut regülasyonların kalıntı riskini azaltmada etkili olmakla birlikte, sorunu tamamen ortadan kaldıramadığını göstermektedir. Bu nedenle regülasyonların yalnızca yasal bir zorunluluk değil, aynı zamanda pratikte etkin şekilde uygulanabilen bir gıda güvenliği politikası haline

getirilmesi gerekmektedir. Süt ve Süt Ürünlerinde Antibiyotikler için Maksimum Kalıntı Limitleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Süt ve Süt Ürünlerinde Antibiyotikler için Maksimum Kalıntı Limitleri (MRL)

Antibiyotik	**Codex Alimentarius (µg/kg)**	**Avrupa Birliği (µg/kg)**	**Türkiye (µg/kg)**
Amoksisilin (AMX)	4	4	4
Oksitetrasiklin (OTC)	200	200	200
Siprofloksasin (CIP)	100	100	100

1.2. Antibiyotik Kalıntılarının Önemi ve Sonuçları

Hayvansal gıdalardaki antibiyotik kalıntıları, alerji, toksisite ve antimikrobiyal direnç (AMR) ekseninde çok katmanlı riskler oluşturur. β-laktamlar gibi yaygın antibiyotikler, duyarlı bireylerde çok düşük dozlarda dahi ciddi alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Kloramfenikolün aplastik anemi ile, aminoglikozidlerin kokleo-vestibüler hasar üzerinden ototoksisite/işitme kaybı ile ilişkilendirildiği rapor edilmiştir (43,44). En kritik risk, kalıntıların düşük fakat sürekli maruziyet altında direnç genlerinin seçilimini hızlandırarak AMR'yi tetiklemesidir; gıdayla taşınan dirençli bakteriler ve/veya direnç genleri, klinik tedavi başarısını azaltır ve hastalık yükünü artırır(45,46). Saha verileri, çocukların süt/süt ürünlerinden aldığı göreli maruziyetin yetişkinlerden daha yüksek olabildiğini ve pediatrik popülasyonun göreceli olarak daha kırılgan olabileceğini göstermektedir (47,48).

Kalıntılar, yalnızca tüketici sağlığını değil, süt endüstrisinin teknolojik süreçlerini ve ekonomik sürdürülebilirliğini de etkiler. Fermente ürünlerde starter kültürlerin inhibisyonu, yoğurt/peynirde kıvam bozukluğu, düşük fermentasyon verimi, duyusal kalite kaybı ve parti imhalarına yol açabilir (5). İşletme ölçeğinde bu, üretim zincirinde kesinti, hızlı tarama/test yükünün artması ve maliyet şoku anlamına gelir. İhracat pazarlarında kalıntı tespiti; geri çağırma, parti reddi ve marka güvenilirliğinde azalma gibi ticari yaptırımları tetikleyebilir (49,50). Saha ve literatür bulguları, bu etkilerin özellikle küçük-orta ölçekli işletmelerde belirgin olduğunu, kalite yönetim sistemlerinin

ve izlenebilirlik uygulamalarının bu riski azaltmada belirleyici rol oynadığını göstermektedir.

Antibiyotik tüketimi son 20 yılda dramatik biçimde artmış; tüketimin önemli bölümü gıda amaçlı hayvanlarda gerçekleşmiştir (45). Bu eğilim, kalıntıların gıda zinciri yanında çevresel bulaş (atıksu, gübre, yüzey/sulak alanlar) yoluyla yayılmasını hızlandırmış; antibiyotik direnç genlerinin (ARGs) sucul ekosistemlerde tespit edilme sıklığı artmıştır (51). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin EFSA BIOHAZ (2017) görüşü, çekilme süresi içindeki süt/kolostrumun buzağılara verilmesinin dirençli bakteri saçılımını artırabildiğini ve bu uygulamanın risk yönetimi gerektirdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle uluslararası kurumlar (Codex, AB, WHO/FAO) maksimum kalıntı limitleri (MRL) belirlemiş; ülkeler, izlenebilirlik ve izleme programlarını güçlendirmiştir. Sonuç olarak, kalıntıların sınırlandırılması yalnızca gıda güvenliği değil; One Health çerçevesinde halk sağlığı, çevre ve ticaret politikalarının ortak hedefidir (46,51,52)

1.3. Mevcut Antibiyotik Tespit Yöntemleri

1.3.1. Kromatografi–kütle spektrometrisi

Antibiyotik kalıntılarının sütte tespitinde en güvenilir ve yaygın kullanılan yöntemlerin başında kromatografi–kütle spektrometrisi temelli teknikler gelmektedir. Özellikle yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ve ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi–kütle spektrometrisi (UHPLC-MS/MS) platformları, çoklu antibiyotik sınıflarını eşzamanlı olarak yüksek özgüllük ve duyarlılıkla analiz edebilme kapasiteleri nedeniyle günümüzde "altın standart" yöntemler olarak kabul edilmektedir (53). Bu yöntemlerde analitik başarının temelinde, süt matrisinin karmaşık yapısından kaynaklanan girişimlerin giderilmesi için uygun ön işlem adımları yer almaktadır. Protein ve yağların uzaklaştırılması, şelatlama ajanlarının kullanılması ve lipid giderici kartuşlarla matris temizliği, analizin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği açısından kritik rol oynamaktadır. Ayrıca gradyan elüsyon için kolon koşullarının optimize edilmesi, özellikle β-laktam antibiyotikler gibi düşük konsantrasyonlarda bulunan bileşiklerin iz düzeyde tespitine olanak sağlamaktadır (54).

LC-MS/MS yöntemlerinin en önemli avantajları arasında yüksek kantitatif doğruluk, geniş antibiyotik yelpazesini kapsama ve çok düşük tespit sınırları (LOD/LOQ, ng/L

düzeyinde) bulunmaktadır. Geliştirilen çoklu kalıntı LC-MS/MS protokollerinde, β-laktam grubu antibiyotikler için nanogram/doz düzeyinde tespit sınırlarına ulaşılmış ve yöntemin yüksek tekrarlanabilirlik sunduğu rapor edilmiştir. Ancak bu tekniklerin yaygın kullanımını kısıtlayan önemli faktörler de vardır. Cihaz maliyetlerinin yüksekliği, uzman personel gerekliliği ve yalnızca laboratuvar koşullarında uygulanabilir olması, LC-MS/MS yöntemlerinin rutin saha kontrolleri için sınırlı kalmasına neden olmaktadır (53).

Literatürde farklı ülkelerde yürütülen saha çalışmaları da kromatografik yöntemlerin önemini ortaya koymaktadır. Türkiye'de yapılan bir araştırmada, Ankara piyasasından toplanan 240 çiğ ve pastörize süt örneğinde ince tabaka kromatografisi (TLC) ve biyootografik yöntem kullanılmış; bazı örneklerde oksitetrasiklin, penisilin G ve neomisin kalıntılarının Avrupa Birliği ve Türk Gıda Kodeksi'nde belirtilen maksimum kalıntı limitlerinin (MRL) üzerinde olduğu saptanmıştır (55). Romanya'da yapılan bir çalışmada ise Bükreş bölgesinden toplanan 210 süt örneğinin %31'inde antibiyotik kalıntısı tespit edilmiş; özellikle çiftçi sütlerinde beta-laktam ve tetrasiklin grubu antibiyotiklerin öne çıktığı bildirilmiştir(56). Benzer şekilde Hindistan'da, süt toplama merkezlerinden alınan 120 örneğin %23'ünde antibiyotik kalıntısına rastlamış ve bu durumun halk sağlığı için ciddi bir risk teşkil ettiğini belirtmiştir(57). Bu bulgular, LC-MS/MS ve benzeri yöntemlerin yalnızca laboratuvar ortamında teorik olarak değil, saha çalışmalarında da antibiyotik kalıntılarının güvenilir biçimde doğrulanması açısından kritik rol oynadığını göstermektedir.

1.3.2. Optik tabanlı hızlı yöntemler: SERS ve diğer optik teknikler

Antibiyotik kalıntılarının tespitinde optik tabanlı yöntemler, kısa analiz süreleri, yüksek duyarlılıkları ve görece basit operasyon koşulları nedeniyle son yıllarda giderek daha fazla tercih edilmektedir. Özellikle klasik kromatografik yöntemlerle karşılaştırıldığında, optik tekniklerin dakikalar mertebesinde sonuç verebilmesi ve çoklu analizlere olanak sağlaması, bu yaklaşımları hızlı tarama uygulamaları için cazip hale getirmiştir (58,59). Bu yöntemler arasında optik immünoassayler, moleküler spektroskopi teknikleri, optik fiber tabanlı yaklaşımlar ve özellikle Yüzey Geliştirilmiş Raman Saçılımı (SERS) öne çıkmaktadır (60). SERS, metalik nanoyüzeyler (çoğunlukla altın ve gümüş nanoparçacıklar) aracılığıyla Raman saçılım sinyalini **10^6–10^{14} kat** artırabilmekte ve bu sayede antibiyotiklerin iz düzeylerde dahi tespit edilmesine olanak sağlamaktadır (61,62).

Literatürde SERS tabanlı platformların, ng/mL hatta pg/mL seviyelerinde antibiyotik kalıntılarını algılayabildiği rapor edilmiştir(63,64).

Bu tekniğin en önemli avantajı, etiket kullanılmadan çoklu antibiyotiklerin eşzamanlı olarak analiz edilebilmesidir (61,65). Bu özellik, özellikle süt gibi kompleks matrislerde hedef bileşiklerin seçici olarak tanımlanmasını mümkün kılmaktadır. Ayrıca, SERS analizlerinin minimal numune hacmi gerektirmesi ve hızlı ölçüm protokolleri, yöntemin saha uygulamalarına uyarlanabilirliğini artırmaktadı (59) . Bununla birlikte, sinyal kararlılığı, nanoyüzeylerin standardizasyonu ve farklı laboratuvarlar arasında sonuçların karşılaştırılabilirliği, yöntemin yaygın uygulamaya geçişinde önemli sınırlılıklar olarak bildirilmektedir (66). Ancak yakın dönemde yapılan çalışmalar nanoyüzey heterojenliği ve sinyal yoğunluğundaki değişkenliğin, laboratuvarlar arası karşılaştırılabilirliği sınırladığını ve bu durumun SERS tabanlı sistemlerin standardizasyonunu zorlaştırdığını vurgulamıştır (62,65).

Bu sınırlılıkları aşmak amacıyla yapılan güncel derleme ve deneysel çalışmalar,, SERS'in mikroakışkan sistemler, lateral akış testleri (LFAs), manyetik zenginleştirme stratejileri ve moleküler baskılanmış polimerlerle hibrit kullanımının, yöntem performansını hem duyarlılık hem de tekrarlanabilirlik açısından önemli ölçüde artırabileceğini göstermektedir (66,67). Lateral akış immünoassayleri, basit tasarımları ve cihaz gerektirmeyen yapıları sayesinde saha uygulamalarında öne çıkmaktadır. Örneğin, altın nanoparçacık konjugatlı antikorlar kullanılarak geliştirilen testler, sütte oksitetrasiklin kalıntılarını 30 ppb seviyesine kadar tespit edebilmiş ve hızlı tarama için uygun bulunmuştur (53,67).

Optik spektroskopi tabanlı yaklaşımlar yalnızca kalıntı tespitinde değil, aynı zamanda süt matrisinin karakterizasyonunda da başarıyla kullanılmaktadır. Durna ve arkadaşlarının çalışması, yakın kızılötesi spektroskopisi kullanılarak bir süt örneğinin farklı türlere ait sütlerin karışımı mı yoksa tek bir türe ait saf süt mü olduğunu güvenilir biçimde ayırt edebileceğini göstermiştir(68).

Son yıllarda optik tabanlı biyosensörlerin makine öğrenmesi ve yapay zekâ algoritmalarıyla entegrasyonu, literatürde öne çıkan en güncel yaklaşımlardan biri haline gelmiştir. Gutiérrez ve ark. (2020), altın nanoparçacıklarla (AuNP) fonksiyonelleştirilmiş aptamer tabanlı bir nanobiyosensörü, optomekanik bir cihaz ve spektral veri işleme

algoritmalarıyla entegre ederek çiğ süt örneklerinde dört farklı antibiyotiği (kanamisin, ampisilin, oksitetrasiklin ve sulfadimetoksin) yüksek hassasiyetle tespit etmiştir. Bu yöntem, klasik absorpsiyon oranlama tekniklerine kıyasla hem hız hem de duyarlılık açısından üstün bulunmuş ve optik tabanlı sensörlerin yeni nesil sahaya uyumlu çözümler arasında yer alabileceğini göstermiştir (32,69,70).

Sonuç olarak, optik tabanlı yöntemler; yüksek duyarlılık, hızlı yanıt süresi ve saha uygulamalarına uyumluluk avantajlarıyla öne çıkmakta, ancak nanoyüzey standardizasyonu, sinyal stabilitesi ve çoklu kalıntıların eşzamanlı tespitinde halen geliştirilmesi gereken yönler barındırmaktadır. Bununla birlikte, yapay zekâ destekli hibrit optik sistemlerin, gelecekte sütte antibiyotik kalıntılarının rutin izlenmesinde önemli bir rol üstlenmesi beklenmektedir.

1.3.3. Nano-mühendislik ve Metal Organik İskelet tabanlı sensörler

Nanomalzemelerin küçük boyutları, yüksek yüzey alanları ve fonksiyonelleştirilebilir kimyasal yapıları, antibiyotik kalıntılarının tespiti için yeni nesil sensörlerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Karbon kuantum noktaları (CQDs), altın ve gümüş nanoparçacıklar (AuNPs, AgNPs), yarı iletken nanokristaller ve manyetik nanomalzemeler, özellikle süt gibi kompleks gıda matrislerinde hedef antibiyotiklerin seçici ve hassas biçimde belirlenmesine yönelik olarak sıkça kullanılmaktadır (71). Bu tür nanoyapılar, yüksek yüzey/aktif bölge oranları sayesinde antibiyotik moleküleriyle güçlü etkileşim kurmakta, sinyallerin (floresan, kolorimetrik veya elektrokimyasal) önemli ölçüde güçlendirilmesini sağlamaktadır.

Çift modlu sensörler (örneğin floresan + kolorimetrik) görsel ve kantitatif ölçümü bir arada sunarak özellikle saha uygulamalarına uygun pratik çözümler geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Tran ve ark. (2025) tarafından rapor edilen N-CQD/AuNP tabanlı sensör, meropenem kalıntısının 1 ppb seviyesinde tespit edilmesini mümkün kılmıştır. Bu bulgu, nanoyapı tabanlı hibrit sensörlerin geleneksel yöntemlere kıyasla çok daha düşük limitlerde duyarlılık gösterebildiğini ortaya koymaktadır (72).

Bununla birlikte, Metal–Organik İskeletler (MOFs) antibiyotik tespitinde öne çıkan bir diğer nanomühendislik ürünüdür. MOF'lar, metal iyonları veya kümelerinin organik ligandlarla oluşturduğu gözenekli kristal yapılardır. Yüksek gözeneklilikleri ve yüzey

alanları sayesinde antibiyotiklerin seçici biçimde adsorpsiyonu ve zenginleştirilmesi, ayrıca bazı MOF yapılarında gözlenen öz-floresans özellikleri sayesinde doğrudan optik sinyal üretimi mümkündür (73). Bu nedenle MOF tabanlı sensörler, özellikle süt gibi karmaşık gıda matrislerinde düşük konsantrasyonlardaki antibiyotiklerin tespitinde umut verici araçlar olarak görülmektedir.

Ancak nanomühendislik ve MOF tabanlı sistemlerin yaygın kullanımında hâlen bazı sınırlılıklar vardır. Bunların başında uzun vadeli stabilite verilerinin eksikliği, seri üretim koşullarının zorlukları, farklı laboratuvarlarda elde edilen sonuçların standardizasyon güçlükleri ve saha koşullarında kalibrasyon ihtiyacı gelmektedir. Literatürde bu sensörlerin yüksek laboratuvar başarısına rağmen, rutin gıda güvenliği programlarına entegrasyonlarının henüz sınırlı kaldığı vurgulanmaktadır (53)

1.3.4. Elektrokimyasal aptasensörler ve manyetik zenginleştirme

Elektrokimyasal yöntemler, antibiyotik kalıntılarının hızlı, duyarlı ve düşük maliyetli şekilde tespitinde en sık kullanılan yaklaşımlardan biridir. Bu yöntemlerde temel prensip, hedef antibiyotiğe özgül biyomoleküllerin (özellikle aptamerler) elektrot yüzeyine immobilize edilmesi ve bağlanma olaylarının akım, potansiyel veya impedans değişimleriyle izlenmesidir. Aptamer tabanlı sensörler: aptasensörler, antikor tabanlı biyosensörlere kıyasla daha kararlı, yeniden kullanılabilir ve düşük üretim maliyetine sahip olmaları nedeniyle giderek daha fazla tercih edilmektedir (10).

Son yıllarda geliştirilen elektrokimyasal aptasensörler, süt gibi kompleks gıda matrislerinde bile yüksek seçicilik ve doğrulukla antibiyotik tespitini mümkün kılmıştır. Örneğin, Aliev ve ark. (2023), bakır, nikel ve karbon fiberden oluşan çok elektrotlu bir sensör dizisini makine öğrenmesi algoritmalarıyla (Random Forest, Gradient Boosting, XGBoost) birleştirerek, sütte oksitetrasiklin, siprofloksasin ve amoksisilin kalıntılarını yüksek doğrulukla sınıflandırmıştır. Bu çalışma, elektrokimyasal platformların yalnızca kantitatif analiz için değil, aynı zamanda yapay zekâ destekli sınıflandırma için de uygun olduğunu göstermektedir(10).

Manyetik nanomalzemeler ile zenginleştirilmiş elektrokimyasal sensörler, aptasensörlerin performansını daha da artırmaktadır. Manyetik nanoparçacıklar, hedef antibiyotik molekülünün kompleks matristen seçici şekilde ayrıştırılmasını sağlayarak

sinyal/gürültü oranını yükseltir ve tespit sınırlarını önemli ölçüde düşürür . Bu yaklaşım, özellikle süt gibi protein, yağ ve şeker bakımından zengin gıda matrislerinde matriks girişimlerini azaltarak daha güvenilir sonuçlar elde edilmesine imkân tanımaktadır.

Elektrokimyasal yöntemlerin en önemli avantajları; yüksek hassasiyet, taşınabilir cihazlarla uyumluluk, düşük numune ihtiyacı ve nispeten düşük maliyet olarak sıralanabilir. Bununla birlikte, bu yöntemlerin geniş ölçekli uygulamalarında bazı sınırlılıklar da bulunmaktadır. Bunlar arasında seri üretim kapasitesi, uzun vadeli stabilite, saha koşullarında kalibrasyon gereksinimi ve farklı laboratuvarlarda elde edilen sonuçların standardizasyonu yer almaktadır (53).

Sonuç olarak, elektrokimyasal aptasensörler ve manyetik zenginleştirme stratejileri, antibiyotik kalıntılarının süt ve süt ürünlerinde hızlı ve güvenilir şekilde belirlenmesi için umut vaat etmektedir. Yapay zekâ destekli algoritmalarla birlikte kullanıldığında, bu yöntemlerin rutin gıda güvenliği kontrollerinde önemli bir rol üstlenmesi beklenmektedir.

1.3.5. Direnç ekolojisi ve genomik temelli izleme

Antibiyotik kalıntılarının yalnızca kimyasal düzeyde değil, aynı zamanda antimikrobiyal direnç genleri (ARGs) ve antibiyotik dirençli bakteriler (ARB) üzerinden de değerlendirilmesi, günümüzde gıda güvenliği açısından kritik bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Süt ve süt ürünleri, dirençli bakteriler ve bunlara ait genlerin taşınmasında bir vektör görevi görebilmekte, bu durum hem gıda zincirine hem de çevresel yayılıma katkı sağlamaktadır.

Son yıllarda metagenomik tabanlı çalışmalar, süt örneklerinde direnç genlerinin çeşitliliğini ve bolluğunu ortaya koymuştur. Godziszewska ve ark. (2018), Polonya'dan elde edilen çiğ inek sütü örneklerinde koliform bakterilerden %88 oranında penisilin, %55 oranında tetrasiklin direnci tespit etmiş, ayrıca bu izolatların %42'sinde tetM geninin varlığını doğrulamıştır. Bu bulgular, süt örneklerinin yalnızca kalıntı değil aynı zamanda direnç genlerinin rezervuarı olduğunu göstermektedir(74). Benzer şekilde, Dinki ve Balcha (2013) Hindistan'da süt toplama merkezlerinden elde ettikleri örneklerin %23'ünde antibiyotik kalıntısına rastlamış ve mikroorganizmalarda direnç eğilimlerinin halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturduğunu vurgulamışlardır(57).

Moleküler biyoloji yöntemleri ile yapılan araştırmalar da direnç ekolojisinin önemini pekiştirmektedir. Kantiani ve ark. (2009), süt ve yem örneklerinde β-laktam antibiyotik kalıntılarını izlerken, eşzamanlı olarak bu antibiyotiklere direnç sağlayan genlerin varlığını PCR tabanlı analizlerle göstermiştir(75). Ayrıca, çevresel örneklerde yapılan genomik taramalar, β-laktamlar ve diğer antibiyotiklere direnç genlerinin akarsular ve göllerde ng/L düzeyinde bulunduğunu ve bu genlerin gıda zincirine taşınabileceğini ortaya koymuştur (76).

Yakın dönemde geliştirilen CRISPR tabanlı zenginleştirme yöntemleri, düşük bolluk seviyelerindeki ARG'lerin görünür hale getirilmesini sağlamış, böylece süt gibi kompleks gıda matrislerinde daha önce tespit edilemeyen direnç genlerinin belirlenmesi mümkün olmuştur (77). Klinik tarafta ise, hipervirülan ve çok ilaca dirençli Klebsiella pneumoniae klonlarının yayılımı (78) ve heterodirenç olgusunun tedaviye etkileri (79), direnç ekolojisi izlemenin yalnızca gıda değil aynı zamanda klinik düzeyde de önemini göstermektedir.

Tüm bu bulgular, One Health perspektifinde antibiyotik kalıntısı tespitinin yalnızca kimyasal analizlerle sınırlı kalmaması gerektiğini ortaya koymaktadır. Süt ve süt ürünlerinde direnç genleri ve dirençli bakterilerin izlenmesi, gıda güvenliği, çevresel sürdürülebilirlik ve halk sağlığı açısından kritik bir tamamlayıcı boyut sunmaktadır.

1.4. Yapay Zekâ ve Makine Öğrenmesi ile Antibiyotik Tespiti

1.4.1. Biyosensör verilerinde Yapay Zeka ve Makine Öğrenmesi'nin rolü

Biyosensörler; enzim, antikor, aptamer ya da canlı hücre temelli biyotanıma elemanlarıyla yüksek seçicilik ve özgüllük sağlayan, kompleks gıda ve çevre matrislerinde hızlı tarama olanağı veren platformlardır. Son yıllarda bu platformların ürettiği çok boyutlu sinyallerin (elektrokimyasal, optik, SERS, floresans, kemilüminesans vb.) otomatik işlenmesi ve yorumlanması için Makine Öğrenmesi (MÖ) tekniklerinin entegrasyonu kritik bir adım haline gelmiştir (80,81). Sistematik derlemeler, klasik kemometri yaklaşımlarının ötesinde özellik çıkarımı, desen tanıma ve geniş ölçekli veri füzyonu gibi görevlerde makine öğrenmesinin (özellikle derin öğrenmenin) biyosensör alanına belirgin katkılar sağladığını; bu sayede aynı anda çoklu antibiyotik tayininin mümkün hale geldiğini göstermektedir (80,81). Bakteriyel biyoreportör dizilerine dayalı

BacSPA gibi platformlarda farklı etki mekanizmalarına sahip antibiyotiklerin oluşturduğu biyolüminesans parmak izlerinin makine öğrenmesiyle sınıflandırılması, birkaç saat içinde bileşik ya da sınıf tanıma başarımını anlamlı biçimde yükseltmiştir (12). Optik alanında, çok kanallı mikroakışkan kemilüminesans çiplerden alınan çok renkli emisyonların MÖ ile birlikte yorumlanması, birden fazla antibiyotiğin eşzamanlı olarak ayrımı ve kantitatif tahminini mümkün kılmıştır (82). Spektral tespitlerde SERS + MÖ eşleşmesi hem spektrum çözümlemesini otomatikleştirmekte hem de tanıma doğruluğunu artırmaktadır (83).

1.4.2. Ensemble modeller: RForest, XGBoost ve Gradient Boosting

Kompozit gıda matrisleri (ör. süt) gibi yüksek gürültülü ve çok değişkenli ortamlarda, çok elektrotlu elektrokimyasal sensör dizilerinden elde edilen voltametrik/parmak izi verilerinin ayrımı için topluluk yöntemleri öne çıkar. Sütte antibiyotik kalıntılarının tanınması için geliştirilen çok elektrotlu sensör + MÖ yaklaşımında, gradient boosting algoritmalarının en yüksek doğruluğu verdiği; sınıflandırma başarımının, elektrot yüzeyinde olası kompleksleşme ve metal iyon etkileşimleriyle oluşan farklı "parmak izleri" sayesinde güçlendiği bildirilmiştir (10). Bakteriyel sensör dizileri için uygulanan Multiclass Decision Forest/Random Forest sınıflandırıcıları da hem bireysel bileşik tanıma hem de etki mekanizması sınıfına göre ayrımda yüksek doğruluklar sağlamıştır (34). Daha genel çerçevede, antibiyotik keşfi ve klinik reçete optimizasyonuna yönelik çalışmalarda gradyan artırmalı ağaçlar, XGBoost ve rastgele orman gibi Ensemble algoritmaları; açıklanabilirlik, hataya dayanım ve heterojen veri tipleriyle çalışabilme özellikleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (84–87).

1.4.3. Özellik mühendisliği

Biyosensör verilerinde başarımın temel belirleyicilerinden biri özellik mühendisliğidir. Spektral ve görüntü tabanlı yaklaşımlarda pik yoğunluğu ve konumu gibi klasik özniteliklere ek olarak alan (AUC), ortalama/medyan, standart sapma, eğim, çarpıklık, basıklık gibi istatistiksel özetler; çok kanallı mikroakışkan kemilüminesans çiplerinden elde edilen RGB/grayscale vektörleri ve bunların PCA/HCA ile indirgenmiş temsilleri yaygın biçimde kullanılmaktadır (82). SERS'de pik rasyoları, bant genişlikleri ve yoğunluk paternlerinin otomatik çıkarımı, MÖ modellerinin (ör. SVM, ağaç temelli yöntemler, DNN) girdi kalitesini artırarak çoklu antibiyotik ayrımını geliştirmektedir

(88). Spektral donanımda yapılan sadeleştirmelerle neredeyse ön-işlemsiz hızlı ölçümlerden MÖ ile çoklu konsantrasyon tahminlerinin başarıyla üretilebildiği de gösterilmiştir (12). Elektrokimyasal sensörlerde ise çok elektrotlu konfigürasyonlarda farklı elektrot malzemelerinin (Cu, Ni, karbon fiber vb.) oluşturduğu potansiyel kayması/desenleri derlemeye uygun özellik kümeleri ile tanınabilirlik artmaktadır (10).

1.4.4. Veri dengesizliği ve SMOTE

Gerçek saha/veri yaklaşımlarında sınıf dengesizliği (ör. belirli antibiyotiklerin nadir görülmesi, negatif/pozitif dengesizliği) MÖ modellerini yanlı hale getirebilir. Bu nedenle SMOTE ve türevleri (ör. Borderline-SMOTE) ile sentetik örnek üretimi, eğitim verisinin temsiliyetini güçlendirir ve dengeli doğruluk ile duyarlılık/özgüllük metriklerinde somut iyileştirmeler sağlar (89). Biyosensör uygulamalarında da benzer biçimde azınlık sınıf (belirli antibiyotik ya da düşük konsantrasyon aralıkları) için veri artırımı, hem sınıflandırma hem de regresyon görevlerinde genellenebilirliği artıran bir strateji olarak önerilmektedir (11,81).

1.5. Literatürdeki Güncel Gelişmeler

1.5.1. Yapay Zekâ Destekli Optik Biyosensörler

Optik tabanlı sensörlerde makine öğrenmesi ve derin öğrenme entegrasyonu, çoklu antibiyotiklerin kısa sürede ayrımı ve nicel tahmininde belirgin ivme yaratmıştır. 2025 tarihli kapsamlı bir SERS derlemesi, ön-konsantrasyon (SPE/SLE), lateral-flow immünoassay, manyetik zenginleştirme ve moleküler baskılanmış polimerlerle (MIP) SERS'in hibrit kullanımını özetleyerek, klasik özellik mühendisliğinin yanı sıra otomatik özellik çıkarımı yapan DÖ modellerinin karmaşık bantların yorumlanmasında üstünlük sağladığını vurgular (66). SERS + AI/MÖ kesitini doğrudan ele alan başka bir derleme, spektrum yorumunun otomasyonu, yanlış-pozitiflerin azaltılması ve sınıf ayrım doğruluklarının %95'in üzerine taşınabildiğini bildirir (88). Optik alanda yalnızca raman değil, çok kanallı mikroakışkan kemilüminesans (CL) çiplerle eşzamanlı çoklu hedef tespiti ve regresyonu için MÖ destekli bir yaklaşım da 2024'te gösterilmiş; üç bölgeli çok renkli CL emisyonlarının (RGB + gri-seviye) PCA/HCA ve DNN ile işlenmesiyle karışımların ayrımı ve konsantrasyon kestirimi başarıyla yapılmıştır (82). Gıda matrislerine yönelik nano-malzeme ve MOF tabanlı hızlı optik algılama hatlarında da son

yıllarda belirgin ilerleme rapor edilmekte; MOF'ların zenginleştirme/öz-floresans özellikleri MÖ tabanlı algoritmalarla eşlenerek saha-uyumlu, yüksek verimli taramaya yaklaşılmaktadır (71).

1.5.2. Elektrokimyasal Sensörlerde Yapay Zekâ Uygulamaları

Elektrokimyasal (EC) platformlar, çok elektrotlu diziler ve akıllı sınıflandırıcılar ile gürültülü, çok bileşenli matrislerde (ör. süt) pratik performans sergilemektedir. Sütte antibiyotik parmak izlerinin voltametrik olarak toplanıp gradyan artırmalı algoritmalarla (örn. Gradient Boosting) modellenmesi, diğer ensemble üstün doğrulukla rapor edilmiş; sensör yüzeyinde olası kompleksleşme/iyon etkileşimlerinin oluşturduğu desenlerin MÖ ile ayırt edilebildiği gösterilmiştir (10). Biyolojik/yaşayan sensörlerde ise genetik olarak tasarlanmış bakteri array (BacSPA) sistemleri, çoklu etki mekanizmasına sahip antibiyotikleri 3 saat içinde Multiclass Decision Forest vb. yöntemlerle sınıf bazında yüksek doğrulukla kategorize edebilmiştir (12). Bu eğilimler, EC ve biyosistem tabanlı algılama hatlarında model tabanlı karar desteğinin saha uygulamasına yaklaştığını göstermektedir.

1.5.3. Literatürdeki Karşılaştırmalı Yaklaşımlar

Son yıllarda yapay zekâ destekli sensör çalışmalarında, farklı yaklaşımların güçlü ve zayıf yönlerini ortaya koyan karşılaştırmalı bulgular öne çıkmaktadır. Örneğin, yüzey geliştirilmiş Raman spektroskopisi (SERS) ile yapay zekâ entegrasyonuna odaklanan derlemeler (66,88), spektrum yorumlamasında derin öğrenme tabanlı algoritmaların üstünlüğünü ve hibrit zenginleştirme modüllerinin duyarlılık ile tekrarlanabilirliğe katkısını vurgulamaktadır. Benzer şekilde, kemilüminesans (CL) tabanlı mikroakışkan platformların derin sinir ağlarıyla (DNN) birleştirildiği hatlarda (82), çoklu antibiyotiklerin hem görsel hem de sayısal düzeyde etkin biçimde ayrıştırılabildiği gösterilmiştir.

Elektrokimyasal (EC) aptasensör tabanlı yaklaşımlar ise özellikle gıda matriksleri gibi karmaşık ortamlarda yüksek doğrulukla sınıflandırma yapabilmeleriyle öne çıkmaktadır(10). Buna karşılık, optik sensörler hız, düşük maliyet ve taşınabilirlik gibi avantajlarıyla saha uygulamalarında güçlü bir alternatif sunmaktadır (71).

Sensör odaklı tespit çalışmalarının yanı sıra, yapay zekâ tabanlı antimikrobiyal gözetim ve antibiyotik kullanım optimizasyonu üzerine yapılan çalışmalar da dikkat çekmektedir. Antimikrobiyal stewardlık programlarında (ASP) yapay zekâ algoritmalarının reçete uygunluğunu artırma ve mortalite oranlarını düşürme potansiyeline sahip olduğu rapor edilmiştir (84,85). Bu durum, gıda güvenliği ve halk sağlığı bağlamında "tespit–sürveyans–karar destek" zincirinin yapay zekâ ile bütünleştirilebileceğini göstermektedir.

1.5.4. Güncel Eğilimler, Başarılar ve Kısıtlılıklar

Son yıllarda yapay zekâ entegrasyonu ile geliştirilen sensör tabanlı antibiyotik tespit yöntemleri dikkate değer başarılar ortaya koymuştur. Özellikle optik ve SERS tabanlı platformlarda makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmalarının kullanılması, çoklu antibiyotiklerin ayrımı ve kantitatif tahmin süreçlerini önemli ölçüde hızlandırmıştır (66,82,88). Elektrokimyasal sensörlerde ensemble modellerin uygulanması, süt gibi karmaşık gıda matrislerinde yüksek doğruluk ve operasyonel sadelik sağlamış, böylece pratik uygulama potansiyelini artırmıştır (10). Bunun yanında, metal-organik kafesler (MOF) ve nanomalzeme tabanlı sistemlerin entegrasyonu, hem zenginleştirme hem de sinyal amplifikasyonu açısından kayda değer ilerlemeler sunmuş ve saha koşullarına uyumlu platformlara geçişte önemli bir adım olarak değerlendirilmiştir (71). Klinik alanda ise yapay zekâ destekli yaklaşımlar, antibiyotik reçete optimizasyonu ve direnç yönetiminde sağladıkları katkılarla hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyeli göstermiştir (84,90).

Bununla birlikte, mevcut literatürde çeşitli sınırlılıklar devam etmektedir. Öncelikle, standardizasyon ve tekrarlanabilirlik konularında özellikle SERS ve nanoyüzey tabanlı tasarımlarda parti-bazlı değişkenlikler ve çok merkezli harici doğrulama eksiklikleri rapor edilmiştir (66,88). Modellerin genellenebilirliği de önemli bir kısıt oluşturmaktadır; çoğu algoritma laboratuvar koşullarına özgü verilerle geliştirilmekte, sahadan elde edilen dağılımlarda ise performans kaybı yaşanmaktadır. Özellikle çoklu antibiyotik karışımlarında additif ve sinerjistik etkileşimlerin modellenmesi hâlen yetersiz kalmaktadır (71,82). Ayrıca, süt, et ve çevresel örneklerde karşılaşılan matris etkileri; iyon baskılanması ve sinyal örtüşmeleri nedeniyle saha uygulamalarında kalibrasyon transferi ve çevrimiçi kalite güvencesini zorunlu hale getirmektedir (10,71). Regülasyon boyutunda da hızlı sensör–AI entegrasyonlarının, 2021/808/EC gibi düzenleyici

çerçevelere tam uyumlu validasyon protokolleri (doğrusallık, kesinlik, seçicilik, geri kazanım ve kararlılık) ile referans yöntemlere (örn. LC-MS/MS) dayalı sistematik çapraz doğrulamalarını çoğunlukla rapor etmediği görülmektedir. Son olarak, uçtan uca entegrasyon süreçlerinde eksiklikler göze çarpmaktadır. Sensörden veritabanına, model güncellenebilirliğinden saha MLOps uygulamalarına kadar kurumsal entegrasyonun yetersiz olduğu, ayrıca veri gizliliği, etik boyutlar ve kullanıcı geri bildirimi süreçlerinin yeterince çalışılmadığı belirtilmektedir (84,85).

Kısa vadede bu sınırlılıkların aşılabilmesi için, çok merkezli ve farklı matrislerde kör doğrulama çalışmalarının artırılması, referans yöntemlerle sistematik çapraz doğrulama protokollerinin uygulanması, model genellemesini güçlendirecek kalibrasyon transferi ve veri artırımı (ör. SMOTE, domain adaptation) stratejilerinin benimsenmesi önerilmektedir. Ayrıca tek cihaz üzerinde hem optik hem de elektrokimyasal yöntemleri birleştiren hibrit platformların geliştirilmesi, saha uyumlu ve yüksek güvenilirlikte çözümler sunma potansiyeli taşımaktadır.

1.6. Problem Durumu

Antibiyotik kalıntılarının tespitine yönelik yöntemler, teknolojik çeşitlilik ve sürekli gelişim göstermektedir. Günümüzde hem klasik laboratuvar tabanlı doğrulama teknikleri hem de hızlı, taşınabilir ve yapay zekâ destekli yaklaşımlar paralel biçimde ilerlemekte; her bir yöntemin avantajlarının yanı sıra çeşitli sınırlılıkları da bulunmaktadır.

LC-MS/MS ve UHPLC-MS/MS, çoklu antibiyotik sınıflarını kapsayabilme, yüksek seçicilik ve uluslararası regülasyonlarla (ör. 2021/808/EC) uyumluluk sağlamaları nedeniyle gıda ve çevresel numunelerde “altın standart” doğrulama yöntemleri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu teknikler yüksek maliyet, uzman operatör gereksinimi ve gelişmiş laboratuvar altyapısı zorunluluğu nedeniyle sahaya doğrudan uygulanabilirlik açısından sınırlılıklar taşımaktadır (54,91).

Taşınabilirlik ve hız gerektiren durumlarda ise ELISA ve optik–elektrokimyasal (EC) tabanlı hızlı testler öne çıkmaktadır. Yüzey geliştirilmiş Raman saçılımı (SERS), mikroakışkan kemilüminesans (CL) sistemleri ve optik immünoassay yaklaşımları, dakikalar içinde tarama imkânı sunarak pratikte önemli avantajlar sağlamaktadır (60,66,82) Elektrokimyasal aptasensörler ise çoğunlukla manyetik zenginleştirme ve

nanokompozitlerle desteklenerek, özellikle süt gibi kompleks gıda matrislerinde saha uyumlu, düşük maliyetli ve yüksek doğruluklu çözümler üretmektedir (10).

Nano-mühendislik tabanlı malzemeler (karbon kuantum noktaları, altın nanoparçacıklar, metal-organik kafesler vb.), sinyal yükseltme ve hedef analitlerin ön zenginleştirilmesinde önemli katkılar sağlamakta; bu sayede algılama sınırları daha düşük seviyelere çekilebilmektedir. Ancak bu sistemlerin uzun süreli stabilite, standardizasyon ve saha koşullarındaki dayanıklılık verileri hâlen sınırlıdır (60,72,92).

Kimyasal tespit yöntemlerini tamamlayıcı nitelikteki genomik yaklaşımlar da son dönemde önem kazanmıştır. CRISPR-zenginleştirmeli metagenomik yöntemler, NGS ve qPCR tabanlı analizlerle birleştirilerek antibiyotik direnç genlerinin (ARG) düşük bolluklarda dahi tespit edilebilmesini sağlamaktadır. Bu yaklaşım, çevresel ve gıda kaynaklı direnç izlemelerinde "One Health" perspektifini güçlendirmekte ve gıda güvenliği zincirinde yeni bir sürveyans boyutu sunmaktadır (76,93,94).

Antibiyotik kalıntılarının tespitinde kullanılan yöntemler arasında LC-MS/MS ve UHPLC-MS/MS gibi kromatografi–kütle spektrometrisi temelli teknikler altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, bu yöntemlerin saha uygulamalarına doğrudan uyarlanabilirliği yüksek maliyet ve altyapı gereksinimleri nedeniyle sınırlıdır (54,91). Buna karşılık, SERS ve nanoyapı tabanlı sensörlerde yüzey morfolojisi ve parti bazlı değişkenlik, farklı laboratuvarlarda aynı sonuçların elde edilmesini güçleştirmekte ve standardizasyon ihtiyacını ön plana çıkarmaktadır. Çok merkezli ve matris çeşitliliğini içeren kör doğrulama çalışmalarının azlığı, bu teknolojilerin regülasyon uyumlu hale gelmesini zorlaştırmaktadır (66,88)

Süt ve et gibi kompleks gıda matrisleri, iyon baskılanması, sinyal örtüşmesi ve non-spesifik bağlanma gibi etkilere yol açarak optik ve elektrokimyasal yöntemlerin performansını sınırlamaktadır. Bu nedenle, cihazlar arası ve partiler arası kalibrasyon transfer protokollerine duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır (10,71). Matris kaynaklı varyasyonların azaltılmasına yönelik stratejiler geliştirilmeden, laboratuvar sonuçlarının saha koşullarına doğrudan taşınması mümkün görünmemektedir

Tablo 2. Antibiyotik tespitinde başlıca yöntem aileleri: ilke, güçlü yönler ve sınırlılıklar.

Yöntem / Platform	Çalışma ilkesi ve tipik uygulama	Güçlü yönler	Başlıca sınırlılıklar	Kaynakça
LC-MS/MS, UHPLC-MS/MS	Ön işleme + kromatografik ayırım + kütle spektrometrik tayin; çoklu kalıntı doğrulama	Çoklu sınıf ve yüksek seçicilik; regülasyon uyumluluğu; düşük LOD/LOQ	Yüksek cihaz/işletim maliyeti; uzman gereksinimi; saha uyumsuzluğu	(54,91)
ELISA / immünoassay	Antijen-antikor etkileşimi ile hızlı tarama; süt/et/su numuneleri	Hızlı, göreli düşük maliyet; yarı-kantitatif saha tarama	Sınıf-spesifik; çapraz reaksiyon riski; konfirmasyon gerektirir	(10,60,66,82)
SERS (optik)	Nanoyüzey "hot-spot" alanlarında Raman sinyal güçlendirme; etiket-siz tespit	Hızlı tarama; düşük derişimde sinyal; çoklu hedef ayrımı potansiyeli	Nanoyüzey standardizasyonu ve tekrarlanabilirlik; kalibrasyon transferi	(60–63,65)
Mikroakışkan-CL + ML/DL (optik)	Çok kanallı CL emisyonlarının renk/yoğunluk parmak izi ile sınıflandırılması	Dakikalar içinde çoklu hedef ayrımı; taşınabilirlik; ML/DL ile otomasyon	Matris etkilerine duyarlılık; saha kalibrasyonu ve standardizasyon ihtiyacı	(60)
EC aptasensör + manyetik zenginleştirme	Aptamer-hedef bağlanmasının akım/potansiyel değişimleriyle izlenmesi	Seçicilik; düşük maliyet; saha uyumluluğu; gıda matriksinde dayanıklılık	Seri üretim, uzun dönem stabilite ve kalibrasyon verileri sınırlı	(95)
Nano-mühendislik / MOF tabanlı sensörler	CQD, AuNP, MOF vb. ile sinyal amplifikasyonu, adsorpsiyon ve zenginleştirme	LOD düşüşü; taşınabilirlik; çift modlu (floresan/kolorimetrik) okuma	Uzun dönem stabilite, parti-parti varyasyon, regülasyon uyumu veri eksiği	(60,72,92)
Genomik sürveyans: CRISPR-NGS, qPCR/NGS	ARG/ARB izleme; CRISPR ile hedefli zenginleştirme ve NGS	Düşük bollukta ARG tespiti; One Health risk analizi	Numune hazırlığı ve biyoenformatik yük; fenotipik kalıntı tayiniyle doğrudan eşleştirme sınırlı	(76,77,94)

Regülasyon ve validasyon eksiklikleri de literatürde öne çıkan bir diğer boşluk alanıdır. Sensör + yapay zekâ entegrasyonuna dayalı hızlı tespit hatlarının, 2021/808/EC benzeri regülasyon çerçevelerinde zorunlu kılınan doğrusallık, seçicilik, kesinlik, geri kazanım ve kararlılık parametrelerine göre validasyonu çoğu çalışmada yetersiz raporlanmaktadır. Ayrıca, LC-MS/MS gibi referans yöntemlerle sistematik çapraz doğrulama insüreçlerinin de eksikliği göze çarpmaktadır (54,91).

Veri boyutunda ise, mevcut çalışmaların çoğunda eğitim setleri laboratuvar ölçeğinde ve dengesizdir. Özellikle düşük konsantrasyon seviyeleri veya antibiyotik karışımlarına ait örnekler sınırlı olduğundan, makine öğrenmesi modelleri saha dağılımlarında genelleme hataları göstermektedir. Bu durum, model önyargılarını artırmakta ve pratik uygulamalarda başarının düşmesine yol açmaktadır. Bu nedenle SMOTE gibi veri artırma teknikleri ve domain adaptation yaklaşımlarının sistematik olarak sensör verilerine uygulanması önerilmektedir (80,82,89).

Son olarak, kimyasal kalıntı ölçümleri ile direnç genleri (ARG/ARB) temelinde yürütülen genomik sürveyans arasındaki entegrasyon zayıftır. Oysa One Health yaklaşımı doğrultusunda gıda güvenliği zincirinde tespit–sürveyans–karar destek sistemlerinin uçtan uca yapay zekâ entegrasyonu ile bütünleştirilmesi kritik öneme sahiptir. Ancak mevcut literatürde bu tür veri gölü entegrasyonları ve MLOps tabanlı saha uygulamaları sınırlı sayıda örnekle sınırlı kalmaktadır (84,90,93).

Mevcut literatürün ortaya koyduğu (tablo 2), sahada uygulanabilir, standardizasyonu sağlanmış ve yapay zekâ entegrasyonu ile güçlendirilmiş yöntemlere duyulan ihtiyacı açıkça göstermektedir. Özellikle süt matrisi gibi kompleks gıda ortamlarında matris etkilerinin yönetilmesi, sınıf dengesizliğinin aşılması ve referans yöntemlerle doğrulamanın sağlanması, yeni nesil biyosensör–AI platformlarının geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, çalışmamız hem optik biyosensör verilerinin yapay zekâ tabanlı analizine dayalı yaklaşımı hem de literatürdeki uygulama boşluklarını hedeflemesi ile gıda güvenliği ve halk sağlığına katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

1.7. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın temel hedefi, süt ve süt ürünlerinde antibiyotik kalıntılarının hızlı, güvenilir ve düşük maliyetli yöntemlerle tespit edilmesini sağlamaktır. Özellikle amoksisilin, oksitetrasiklin ve siprofloksasin gibi yaygın kullanılan antibiyotiklerin farklı konsantrasyonlarda ve farklı matrislerde (süt, saf su, içme suyu, hava) sınıflandırılabilmesi, araştırmanın odak noktasını oluşturmaktadır. Bu kapsamda, yalnızca laboratuvar ölçeğinde değil, saha koşullarına da uyarlanabilecek yöntemlerin geliştirilmesi amaçlanmakta ve gıda güvenliğinin artırılması ile halk sağlığının korunmasına yönelik daha etkin çözümler sunulması hedeflenmektedir.

Bu amaç doğrultusunda, optik biyosensör tabanlı ölçümlerden elde edilen veriler kullanılacak ve bu veriler makine öğrenmesi algoritmalarına dayalı modeller aracılığıyla işlenecektir. Literatürde, biyosensörlerin yüksek özgüllük ve hızlı yanıt özellikleri sayesinde antibiyotik kalıntılarının tespitinde umut verici sonuçlar verdiği; makine öğrenmesi entegrasyonunun ise bu performansı önemli ölçüde artırdığı rapor edilmektedir (10,81). Çalışmada özellikle ensemble (Random Forest, Gradient Boosting, XGBoost) tercih edilmekte olup, bu yöntemlerin yüksek boyutlu ve karmaşık verilerde güçlü sınıflandırma performansı göstermeleri, tercih gerekçesini oluşturmaktadır (13). Ayrıca sınıf dengesizliğini gidermek üzere SMOTE gibi veri artırma yöntemlerinin uygulanması planlanmakta; bu strateji, hem dengeli eğitim setleri oluşturmakta hem de modellerin saha koşullarında genelleme yeteneğini güçlendirmektedir (89).

Araştırma aynı zamanda literatürdeki önemli bir boşluğu kapatmayı hedeflemektedir. Mevcut çalışmaların büyük bir kısmı tek tip antibiyotik veya homojen matrislerde yürütülmekte, bu nedenle saha koşullarının karmaşıklığı yeterince temsil edilememektedir (72,95). Bu çalışma ise farklı antibiyotiklerin çoklu konsantrasyonlarda ve karmaşık matris koşullarında sınıflandırılmasına odaklanarak, saha koşullarına daha yakın bir yaklaşım ortaya koymayı planlamaktadır. Böylelikle hem literatürdeki metodolojik sınırlılıklar aşılacak hem de pratikte uygulanabilir, gıda güvenliği zincirine entegre edilebilecek bir model geliştirilmiş olacaktır.

Bu araştırma, farklı boyutlarıyla ele alındığında hem toplumsal hem de bilimsel açıdan önemli katkılar sunmaktadır. Öncelikle halk sağlığı açısından değerlendirildiğinde, süt ve süt ürünlerinde antibiyotik kalıntılarının tespiti, bireylerin günlük yaşamda karşı karşıya

kaldığı görünmez bir riski ortadan kaldırmayı hedeflemektedir. Antibiyotik kalıntılarının yol açabileceği alerjik reaksiyonlar, toksik etkiler ve en önemlisi antimikrobiyal direnç gelişimi göz önünde bulundurulduğunda, çalışmanın toplumun genel sağlık düzeyinin korunmasına doğrudan katkı sağlayacağı açıktır (6,47,52,96).

Endüstri ve ekonomi açısından bakıldığında, antibiyotik kalıntıları hem üretim kayıplarına hem de uluslararası ticarette ciddi sorunlara yol açmaktadır. Fermantasyon süreçlerinde meydana gelen bozulmalar, ürünlerin kalite standartlarını düşürmekte ve üreticiler için ekonomik zararlara neden olmaktadır (49,97). Ayrıca kalıntı tespit edilen ürünlerin piyasadan toplatılması, yalnızca üretici firmalara değil, aynı zamanda ülke ekonomisine de olumsuz yansımaktadır (49). Bu bağlamda, araştırmanın geliştireceği hızlı ve güvenilir yöntemler, ekonomik kayıpları azaltarak endüstriyel sürdürülebilirliği destekleyecektir.

Bilimsel ve teknolojik katkı açısından araştırma, yapay zekâ tabanlı yaklaşımların biyosensör teknolojileri ile entegrasyonuna yönelik özgün bir örnek sunmaktadır. Özellikle makine öğrenmesi algoritmalarının kompleks süt matrislerinden elde edilen verilerle uygulanması, literatürde sınırlı çalışılmış bir alanı temsil etmektedir (10,12,80,83). Bu yönüyle araştırma, disiplinler arası bir katkı sağlayarak biyomedikal mühendislik, gıda mühendisliği ve veri bilimi alanlarının kesişim noktasında yenilikçi bir çerçeve sunmaktadır.

Son olarak, gıda güvenliği politikaları açısından bu çalışma, ulusal ve uluslararası regülasyonların daha etkin uygulanmasına zemin hazırlayabilecek niteliktedir. Antibiyotik kalıntılarının güvenilir şekilde tespit edilmesi, maksimum kalıntı limitlerinin (MRL) izlenmesini kolaylaştıracak ve tüketici güvenliğini önceleyen politikaların güçlenmesine katkıda bulunacaktır (Codex Alimentarius Commission, 2020; EMA, 2019; EFSA, 2020; FAO/WHO, 2018). Böylece araştırma, yalnızca akademik bir katkı değil, aynı zamanda kamu sağlığı ve gıda güvenliği politikaları için stratejik bir araç olarak değerlendirilebilecektir

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

Bu bölümde, çalışmada kullanılan malzemeler, deneysel düzenek ve uygulanan yöntemler ayrıntılı olarak açıklanacaktır. Araştırma süreci iki temel aşamadan oluşmaktadır: ilk aşamada optik biyosensör sistemi ile süt örneklerinden veri toplandı, ikinci aşamada ise elde edilen veriler makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak işlenecek ve analiz edilecek. Ölçümlerde, üç farklı antibiyotik türü (amoksisilin, oksitetrasiklin ve siprofloksasin) farklı konsantrasyonlarda süt örneklerine eklenmiş ve her bir örnekten tekrarlı ölçümler alınmıştır. Elde edilen veriler, sinyal işleme ve özellik çıkarımı adımlarından geçirilmiş, ardından sınıflandırma modellerinin eğitimi ve performans değerlendirmesi gerçekleştirilmektedir. Çalışmanın bu aşamalarında kullanılan cihazlar, yazılımlar ve analiz yöntemleri ilgili alt başlıklarda ayrıntılı olarak sunulmaktadır.

2.1. Kullanılan Antibiyotikler ve Laboratuvar Malzemeleri

Bu çalışmada kullanılan antibiyotikler amoksisilin (AMX), oksitetrasiklin (OTC) ve siprofloksasin (CIP)'dir. Numune hazırlama ve çözelti seyreltme işlemlerinde kullanılan saflaştırılmış su, Erciyes Üniversitesi Çevre Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan DIW-MP Minipure Basic M cihazı ile elde edilmiştir. Ayrıca çözücü olarak ≥%99,9 saflıkta etanol (Merck Millipore) kullanılmıştır.

Optik biyosensör sistemi, beş ana bileşenden oluşmuştur. Işık kaynağı olarak, GaAs tabanlı fotodiyot ışın kaynağı (SE3455/5455, Digikey) kullanılmış; dedektör birimi ise silisyum fotodiyot (FD11A, Thorlabs) ile sağlanmıştır. Elektronik devre tasarımında LM358 operasyonel amplifikatörler, çeşitli dirençler ve kontrol birimi olarak Arduino Uno R3 mikrodenetleyici kartı (Robotistan) kullanılmıştır. Güç kaynağı ve ek elektronik

bileşenler, Erciyes Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü Ölçüm ve Analiz Laboratuvarı tarafından sağlanmıştır.

Numune hazırlama ve deneysel prosedürlerde kullanılan diğer laboratuvar ekipmanları arasında Stuart vortex mikser, Radwag hassas terazi ve 1 cm çapında Eppendorf tüpleri bulunmaktadır. Bu malzemeler, Erciyes Üniversitesi Biyomedikal Sensörler Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir.

2.2. Algılama Prensibi

Önerilen biyoalgılama platformu, doğrudan yansıma tespiti yerine bulanıklık ve ışık saçılımı ölçüm prensiplerine dayanarak çalışır. Yakın kızılötesi (NIR) aydınlatma altında, sütte dağılmış antibiyotik kalıntıları, fotodiyot tarafından algılanan saçılmaya bağlı optik değişimlere neden olur. Bu etki, altta yatan tespit mekanizmasını oluşturur. Son NIR optik biyosensör tasarımlarıyla uyumlu olarak, sistem kompakt ve taşınabilir bir konfigürasyonda düzenlenmiş düşük maliyetli bir LED ve fotodiyot içerir (98,99). Dalga boyu aralığı (850-950 nm), dedektör konumlandırması, optik yol geometrisi ve numune kabı özellikleri, süt gibi oldukça opak matrislerde ışık etkileşimi hassasiyetini optimize etmek için seçilmiştir (100).

Bu geri saçılım konfigürasyonunda, hem kaynak hem de dedektör, gelen ışığın süt matrisine nüfuz eden ve daha sonra saçılan kısmını verimli bir şekilde yakalamak için aynı eksende konumlandırılır. Düşük antibiyotik konsantrasyonlarında bile, kırılma indisi, elektrostatik etkileşimler, agregasyon durumları ve protein bağlanma davranışı gibi fizikokimyasal özelliklerdeki değişimler, saçılma açısını ve optik yol uzunluğunu değiştirebilir. Bu ince modülasyonlar, dedektör çıkışında kaydedilir ve farklı antibiyotik bileşiklerinin neden olduğu yapısal bozulmaların birincil göstergesi olarak işlev görür.

Sinyal-gürültü oranını artırmak ve değişken matris koşullarını karşılamak için bileşen yerleştirme ve kalibrasyonu da içeren donanım optimizasyonu uygulanmıştır (101,102). Ortaya çıkan saçılma sinyalleri, yapay zeka destekli analiz hattına girdi oluşturarak, örneklerin antibiyotik kalıntılarının varlığına veya yokluğuna göre sınıflandırılmasını sağlar.

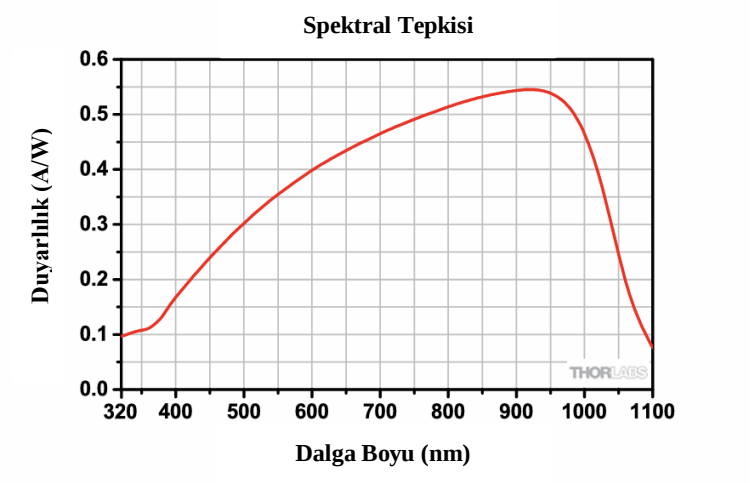
2.3. Optik Sensör Sistemi Tasarımı

Bu çalışmanın temel amacı, süt örneklerinde antibiyotik kalıntılarının tespiti için yapay zekâ destekli yakın kızılötesi (NIR) bir optik biyosensör konseptinin uygulanabilirliğini göstermek ve makine öğrenmesi modellerinin bu sensör verilerini yorumlama kabiliyetini ortaya koymaktır. Kullanılan optik düzenek, yaklaşımın potansiyelini kanıtlamaya yönelik bir kanıt-kavram prototip olup, tam optimize edilmiş bir sistem kurmak yerine yöntemin fizibilitesini göstermek amacıyla tasarlanmıştır.

Sistem beş ana bileşenden oluşmaktadır: ışık kaynağı, numune haznesi, dedektör, elektronik devre birimleri ve veri toplama yazılımı.

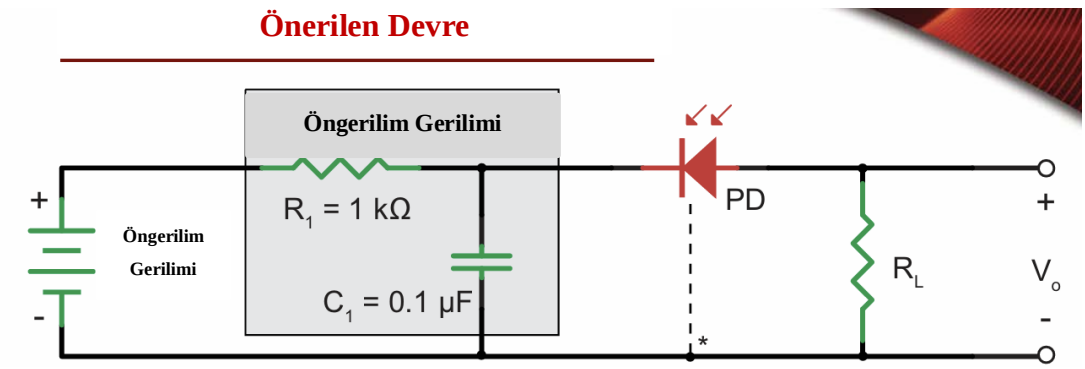
Işık kaynağı olarak 880–1010 nm dalga boyu aralığında sürekli dalga (CW) ışık üreten GaAs tabanlı fotodiyot emiter (SE5455 serisi, Digikey) kullanılmıştır. Bu emiter, cam kapsül yapısı sayesinde dar bir ışın profilinde kararlı ışık yayılımı sağlamaktadır. Numune ölçümleri yaklaşık 1 cm çapındaki Eppendorf tüpleri içinde gerçekleştirilmiştir. Eppendorf tüplerinin tercih edilmesinin nedeni, saha uygulamaları için taşınabilirlik, düşük maliyet ve pratiklik sağlamalarıdır; özellikle sınırlı kaynaklara sahip ortamlarda tek kullanımlık ve kolay temin edilebilir bu kapların kullanımı önemli avantaj sunmaktadır (103).

Yansıyan ışık, 320–1010 nm spektral duyarlılığa sahip silisyum fotodiyot (FD11A, Thorlabs) tarafından algılanmıştır. Dedektörün 960 nm dalga boyundaki maksimum hassasiyetinin, kullanılan NIR LED'in yayım spektrumuyla örtüşmesi, sistemde optik uyumluluk ve algılama verimini artırmak amacıyla bilinçli bir seçimdir. Dedektörün spektral yanıt eğrisi Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Detektörün spektral tepkisi.

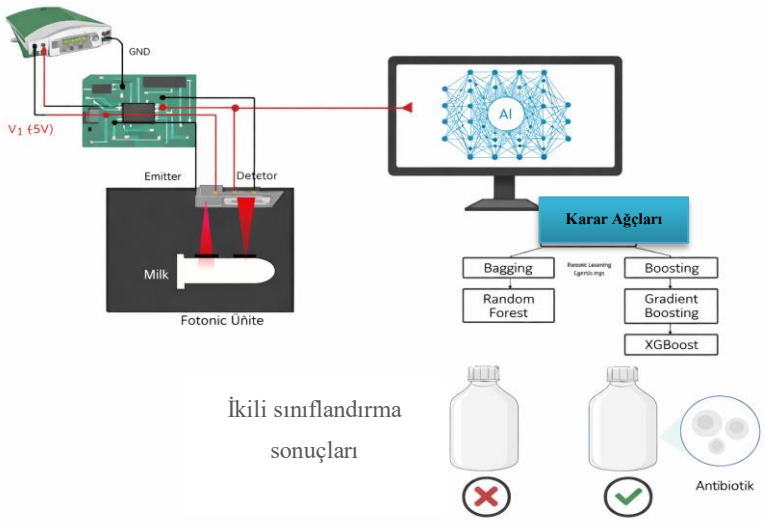
Dedektörün optik filtresiz yapısı, bazı bileşiklerden kaynaklanan floresans veya saçılan ışığın algılanmasına neden olarak arka plan düzeltmesini etkileyebilmektedir. Bu etkiyi azaltmak için sistem tasarımında çeşitli kompanzasyon stratejileri uygulanmıştır: (i) Öncelikle referans ölçümleri alınarak arka plan sinyali normalize edilmiş, floresans kaynaklı varyasyonlar esas yansıma/soğurma yanıtlarından ayrıştırılmıştır. (ii) Ayrıca transempedans yükselteç devresi (TIA) kullanılarak sinyal-gürültü oranı (SNR) artırılmış, düşük yoğunluklu sinyaller kararlı hâle getirilmiş ve ortam gürültüsünün etkisi azaltılmıştır. Dedektöre ait önerilen devre şeması Şekil 2'de sunulmuştur.



Şekil 2. Dedektör için önerilen devre.

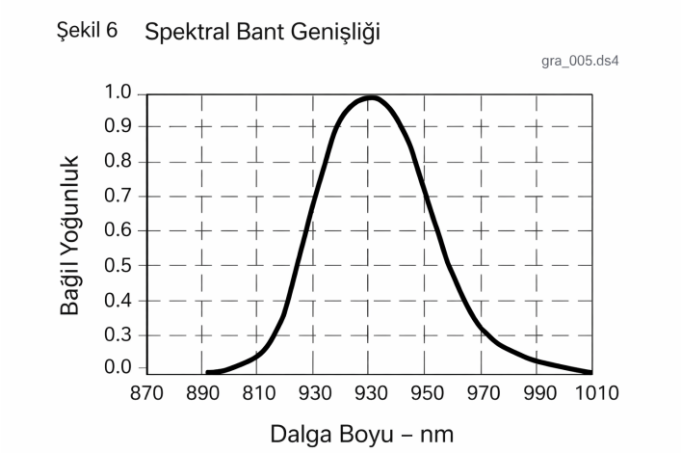
Buna ek olarak, çalışmada kullanılan yapay zekâ modelleri özellikle XGBoost gibi topluluk tabanlı yöntemler ham dedektör verisi içindeki karmaşık sinyal paternlerini, arka plan girişimlerini ve matris kaynaklı değişimleri ayırt etme konusunda yüksek bir öğrenme kabiliyeti sergilemiştir (104). Bu modeller, gerçek analitik sinyalleri gürültüden ayırarak, orta düzeyde optik parazit koşullarında dahi güvenilir sınıflandırma performansı elde edilmesini sağlamaktadır.

Tasarımı yapılan yakın kızılötesi sistemin devre şeması Şekil 3'te, ışık kaynağının spektral bant genişliği bilgisi Şekil 4'de, LED'in akım-voltaj (I-V) karakteristiği Şekil 5'te ve LED'in ışıma şiddeti-akım eğrisi Şekil 6'da verilmiştir.

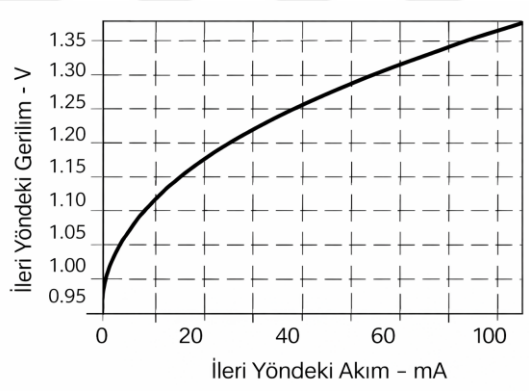


Şekil 3. Kurulum Şeması

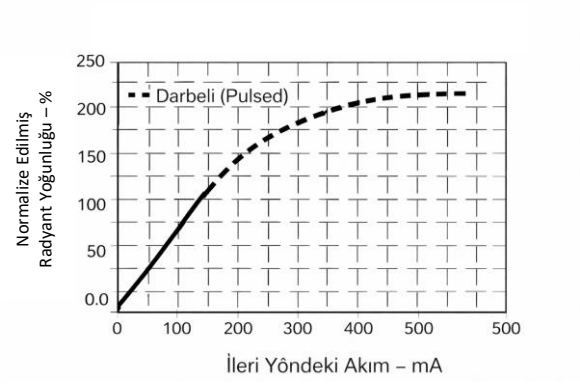
Bu diyagram, bir NIR LED ışık kaynağı, bir numune haznesi (Eppendorf tüpü olarak yapılandırılmış), bir fotodiyot dedektörü ve entegre bir sinyal işleme/veri toplama modülünden oluşan yapay zeka entegreli bir optik biyosensör sisteminin deneysel topolojisini sunmaktadır. Numune matrisinden geçen optik yol ve dedektör elemanına iletimi vektör oklarıyla gösterilmiştir. Ayrıca, LED voltaj modülasyonu, dedektör sinyallerinin dijital dönüşümü, ilgili elektronik arayüzler ve genel veri akışı mimarisi görsel olarak tasvir edilmiştir.



Şekil 4. Işın kaynağının spektral bant genişliği bilgisi.



Şekil 5. LED'in Akım-Gerilim (I-V) karakteristik eğrisi.



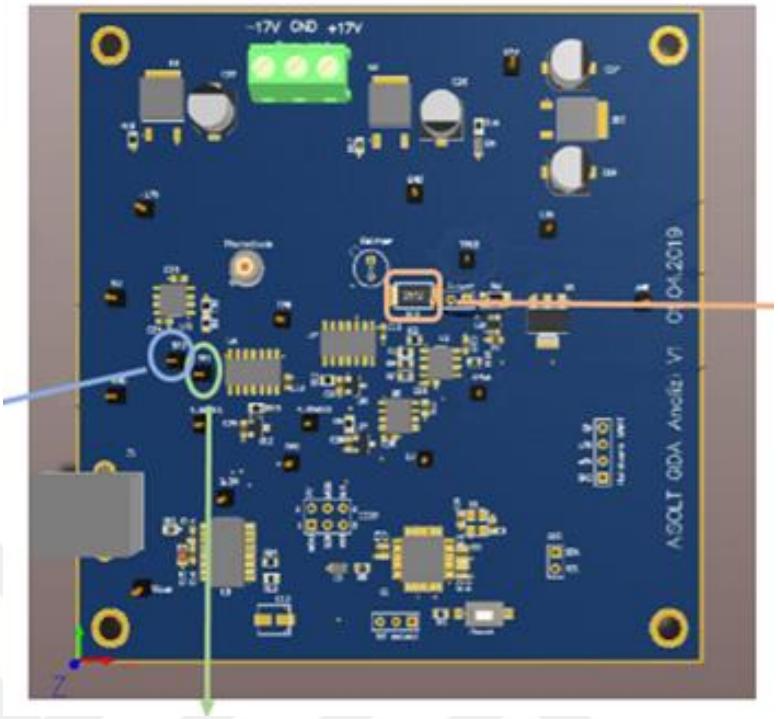
Şekil 6. LED radyant yoğunluğunun ileri akıma göre grafiği.

Sistemde kullanılan LED doğrudan basit bir voltaj kaynağıyla sürülmemiştir. Bunun yerine, akım sınırlayıcı direnç ve sürücü devresi kullanılarak LED'e iletilen akım düzenlenmiş; böylece 1–5 V kontrol aralığında güvenli ve kararlı çalışma sağlanmıştır. Tezde belirtilen voltaj değişimi, LED uçları arasına doğrudan uygulanan ileri besleme gerilimini değil, sürücü devresine uygulanan kontrol sinyalini ifade etmektedir. Dolayısıyla optik şiddet, LED üzerinden geçen akımın kontrollü olarak değiştirilmesiyle dolaylı biçimde modüle edilmiş; bu yöntem LED'in zarar görmesini önlemiş ve ışık yayım karakteristiğinin kararlılığını sağlamıştır.

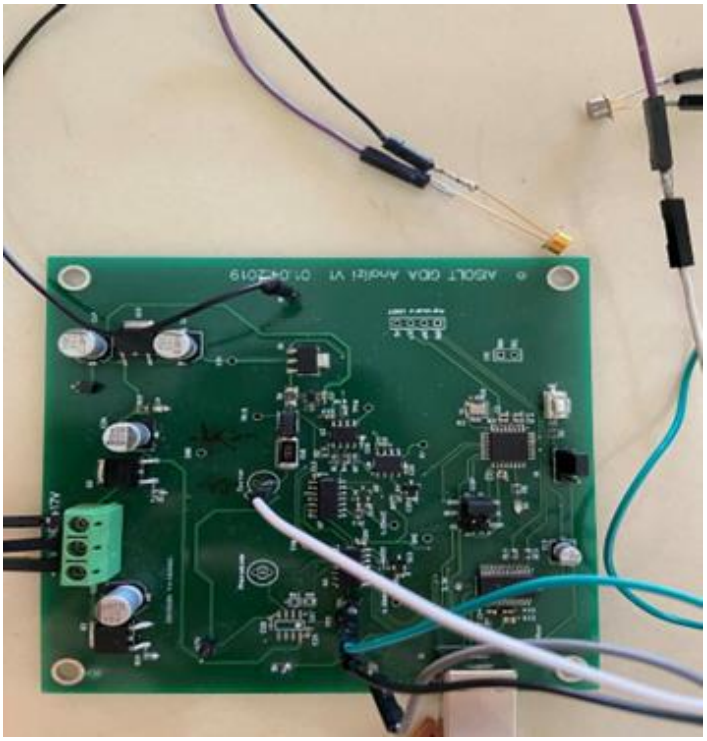
Bu tür akım kontrollü sürücü yapıları, optik biyosensörler ve mikrodenetleyici tabanlı sistemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sayede LED parlaklığı doğrudan voltajla değil, sürücü devresinin sağladığı akım kontrolü üzerinden ayarlanır (105). Nitekim doğrudan voltaj uygulanması durumunda akımın aşırı yükselmesi LED'in yanmasına yol açabileceğinden, kurulan devre tasarımı bu riski ortadan kaldıracak şekilde akım regülasyonu içermektedir.

Kurulan optik düzenek, ışık kaynağı ile dedektörün aynı eksende konumlandığı geri-saçılma veya difüz yansıma prensibine dayanmaktadır. Bu tasarım, süt gibi yoğun ve opak ortamlarda geri-saçılan NIR ışığın dedektör tarafından yakalanmasını sağlar. Böylece sistem, doğrudan geçiş veya absorpsiyon değişimlerinden ziyade, numune matrisi içindeki mikroskobik optik varyasyonlara duyarlı hâle gelir. Bu geometrik yerleşim, numune içindeki ışık-madde etkileşimlerinin daha hassas şekilde tespit edilmesine olanak tanımaktadır.

Dedektör tarafından üretilen analog voltaj sinyali, elektromanyetik girişimi ve elektrostatik deşarjı önlemek amacıyla özel olarak tasarlanmış baskılı devre kartı (PCB) üzerinden iletilmiştir. Ölçüm sistemine ait üretilmiş PCB'nin görselleri Şekil 7 ve Şekil 8'de sunulmuştur. Dedektör sinyalleri gerçek zamanlı olarak MATLAB yazılımı ile kaydedilmiş ve elde edilen bu sinyaller, antibiyotik içeren ve içermeyen süt örneklerini ayırt etmek üzere geliştirilen makine öğrenmesi algoritmalarına giriş verisi olarak kullanılmıştır.



Şekil 7. Ölçüm sistemi için üretilen PCB.



Şekil 8. Geliştirilen tespit sistemi.

2.4. Numune Hazırlama ve Deneysel Prosedür

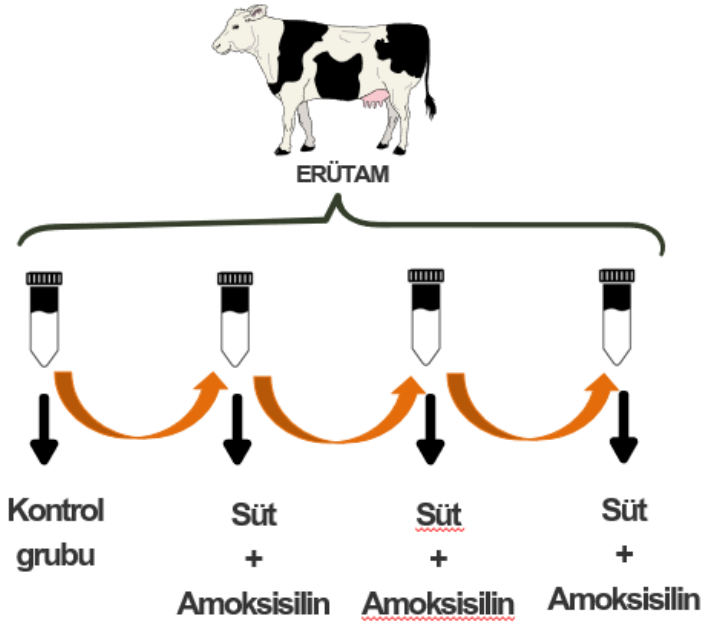
Süt örnekleri, Erciyes Üniversitesi Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi (ERÜTAM)'a bağlı süt çiftliğinden temin edilmiştir. Örnekler, aynı ırka ait ineklerden toplanmıştır. Kontrol grubu, antibiyotik tedavisi uygulanmamış hayvanlardan elde edilen sütlerden, test grubu ise antibiyotik tedavisi görmüş hayvanlardan alınan sütlerden oluşturulmuştur.

Bu proof-of-concept çalışmasında biyosensörün performansı, kimyasal olarak birbirinden farklı üç antibiyotik kullanılarak değerlendirilmiştir: Amoksisilin, Oksitetrasiklin ve Siprofloksasin. Bu antibiyotiklerin seçilme nedeni, farklı kimyasal yapılara sahip olmaları sayesinde yapay zekâ destekli optik sensörün, birbirinden farklı antibiyotik türlerini ayırt edebilme yeteneğini gösterebilmektir.

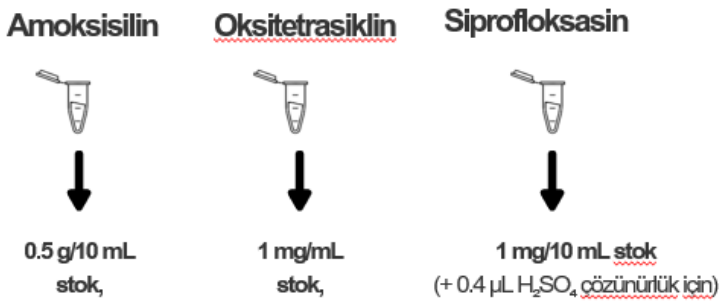
Antibiyotik içeren süt örnekleri, uluslararası düzenleyici kurumlarca tanımlanan maksimum kalıntı limitlerine (MRL) karşılık gelecek derişim seviyelerinde hazırlanmıştır. Bu çalışmanın amacı kantitatif bir analizden ziyade niteliksel tarama olduğundan, konsantrasyon aralığı veya gradyan deneyleri yapılmamıştır.

Örneğin oksitetrasiklin çözeltisi, 1 mg maddenin 1 mL saf suda çözülmesi ile stok hâlde hazırlanmış, ardından 10 kat seri seyreltme yöntemiyle dört farklı derişim elde edilmiştir. şekil 9'ta gösterilmiştir. Aynı yöntem tüm antibiyotikler için uygulanmıştır.

Hazırlanan stok çözeltiler sırasıyla; oksitetrasiklin için 1 mg/10 mL, amoksisilin için 0,5 g/10 mL, siprofloksasin için 1 mg/10 mL olarak belirlenmiştir. Siprofloksasin çözünürlüğünü artırmak amacıyla çözeltiye 0,4 µL sülfürik asit (H_2SO_4) eklenmiştir(106). Sekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Seri seyreltme yöntemi (10 Kat açma, 4 kere)



Şekil 10. Hazırlanan Stok çözeltiler

Antibiyotik stok çözeltilerinin farklı başlangıç kütleleri ile hazırlanmasının temel nedeni, antibiyotiklerin kimyasal yapıları, moleküler ağırlıkları, çözünürlük özellikleri ve süt matrisi içerisindeki maksimum kalıntı limitlerinin (MRL) birbirinden farklı olmasıdır. Amoksisilin, β-laktam grubu bir antibiyotik olup, sulu ortamlarda ve özellikle süt gibi protein açısından zengin kompleks matrislerde daha düşük stabiliteye ve daha hızlı

hidroliz eğilimine sahiptir. Bu nedenle, deneysel koşullarda sensör sinyalinin doygunluğa ulaşmasını veya aşırı matris etkisini önlemek amacıyla, amoksisilin için stok çözelti derişimi 0,5 g/10 mL olarak belirlenmiştir(107).

Buna karşılık oksitetrasiklin ve siprofloksasin antibiyotikleri, yapısal olarak daha yüksek aromatiklik ve halka stabilitesine sahip olup, optik ve elektrokimyasal sensör sistemlerinde daha belirgin ve kararlı sinyal değişimleri oluşturmaktadır. Bu nedenle bu iki antibiyotik için 1 mg/10 mL başlangıç stok çözeltileri tercih edilmiştir. Böylece her üç antibiyotik için elde edilen nihai seyreltme aralıklarının, uluslararası düzenleyici kurumlar tarafından tanımlanan MRL seviyeleriyle uyumlu olacak şekilde sensör tarafından ayırt edilebilir sinyal profilleri üretmesi hedeflenmiştir.

Sistem, ışığın numune üzerine yönlendirilmesi ve numune içerisindeki optik etkileşim sonucu oluşan yansıyan sinyalin dedektör tarafından algılanması prensibine göre çalışmaktadır. Her ölçümden önce süt numunesi 1000 rpm hızında 1 dakika süreyle vortex cihazında karıştırılmıştır. Ölçümler sırasında elde edilen yansıma sinyalleri, antibiyotik kalıntısının varlığı ve tipi hakkında bilgi sağlamaktadır. Her bir ölçüm yaklaşık 5 dakika sürmüş, kaydedilen veriler uzman müdahalesine gerek duyulmadan yapay zekâ algoritmaları tarafından işlenmiştir.

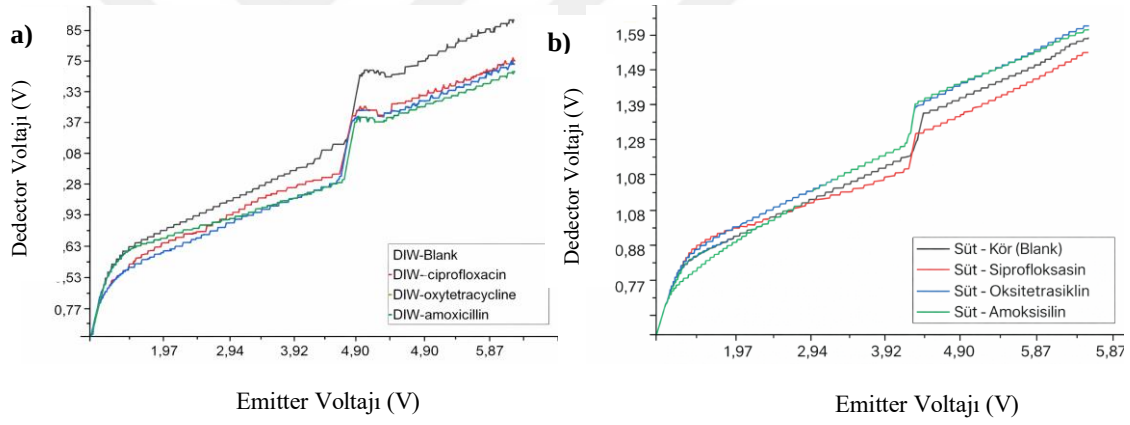
2.5. Veri Toplama ve Analiz

Her bileşik, belirli dalga boylarındaki ışığı farklı oranlarda yansıtır; bu nedenle yansıyan ışığın şiddeti ve spektral dağılımı, numunenin kimyasal bileşimi hakkında bilgi sağlar. Antibiyotik kalıntıları da bu prensip doğrultusunda kendilerine özgü optik yanıtlar oluşturur.

Oluşturulan veri kümesi, doz-cevap veya konsantrasyon haritalaması yapmaktan ziyade, hızlı saha taramaları için gerekli ikili karar yapısını (antibiyotik var / yok) temsil etmektedir. Bu yaklaşım, sahada niteliksel tarama uygulamalarında kullanılabilecek karar destek sistemleri için uygun bir temel sunmaktadır. Toplam örnek sayısı ve sınıf dağılımları Tablo 3'te verilmiştir.

Her numune üç tekrarla (n = 3) ölçülmüştür. Ölçümden önce karanlık kalibrasyonu yapılarak arka plan gürültüsü ortadan kaldırılmıştır. Kaynaktan çıkan ışık süt örneğine

yönlendirilmiş, örnekten yansıyan ışık dedektör tarafından voltaj sinyaline dönüştürülmüştür. Işık kaynağının akım ve voltaj değerleri kontrollü biçimde değiştirilerek yayılan enerji modüle edilmiştir. Bu değişim, numunenin yansıma özelliklerinde farklılık yaratmış ve sensörün çeşitli optik koşullara verdiği tepkilerin incelenmesine olanak tanımıştır. Şekil 11'de, farklı aydınlatma yoğunluklarında biyosensörün sinyal tepkisi gösterilmiştir. Burada uygulanan değişimler, LED'in aşırı akım koşullarına maruz bırakılması değil, kontrollü olarak oluşturulan sürme seviyeleridir. Bu deneysel varyasyonlar, yapay zekâ modellerinin farklı optik koşullar altında antibiyotikle ilişkili sinyal paternlerini tanıma dayanıklılığını değerlendirmek amacıyla kasıtlı olarak eklenmiştir.



Şekil 11. Süt ve Saf Su (DIW) Deneylerine Ait Ham Veriler: a) Saf Su Deneyi b) Süt Deneyi.

LED'in çalışma karakteristiklerinden kaynaklanabilecek küçük spektral veya yoğunluk değişimleri, modellerin genelleme yeteneğini sınamak için bir fırsat olarak değerlendirilmiştir. Nitekim önceki araştırmalar, topluluk öğrenmesi algoritmalarının, belirli düzeyde değişkenlik ve gürültü içeren sensör verilerinden etkili biçimde öğrenebildiğini ve bunun sistemin gerçek ortam koşullarındaki kararlılığını artırdığını göstermiştir (104,108).

Antibiyotik kalıntılarının, süt örneklerinin çeşitli fizikokimyasal özellikleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu etkiler; kırılma indisi, elektrostatik etkileşimler, agregasyon davranışı ve özellikle kazein–peyniraltı suyu proteinleriyle bağlanma eğilimi gibi parametrelerde değişiklikler oluşturur. Düşük derişimlerde dahi bu etkileşimler, optik yol uzunluğu ve saçılma açısı üzerinde değişimlere yol açabilir. Bu küçük değişiklikler klasik optik yöntemlerle doğrudan ayırt edilemeyebilir; ancak bu farklılıklar, dedektör sinyallerinde karmaşık ve doğrusal olmayan paternler olarak ortaya çıkar. Bu tür karmaşık sinyaller, yapay zekâ algoritmaları tarafından etkin bir biçimde yorumlanabilmektedir (104,109).

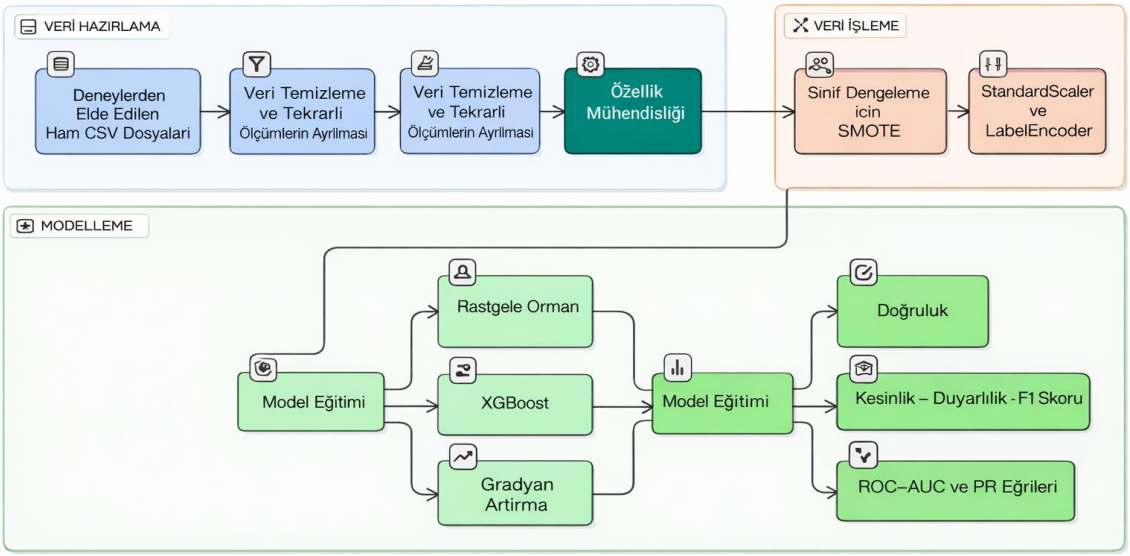
Elde edilen sinyaller, yapay zekâ ve istatistiksel analiz yöntemleriyle işlenmiş; böylece antibiyotik kalıntılarının varlığı, türü ve etkisi, uzman yorumuna ihtiyaç duyulmadan belirlenmiştir. Bu kapsamda yapılan değerlendirmeler, sütte antibiyotik varlığının niteliksel tespiti amacına yöneliktir. Kullanılan yapay zekâ yöntemlerinin karşılaştırmalı özetleri ve her sınıfa ait örnek sayıları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Verilerin sınıfları ve örnek sayısı

Sınıf (Class)	**Deney Günleri**	**Örnek Sayısı (n)**
Saf süt	14 – 17 – 18.06.2025	10 + 19 + 21 = 50 × 3 = 150 + 15 = 165
Süt + Amoksisilin	21 – 24.06.2025	20 + 13 = 33 × 3 = 99 + 12 = 111
Süt + Oksitetrasiklin	19 – 20.06.2025	15 + 12 = 27 × 3 = 81
Süt + Siprofloksasin	21 – 24 – 27.06.2025	10 + 20 + 20 = 50 × 3 = 150 + 9 = 159
Saf su	29 – 30.05.2025 / 14.06.2025	3 × 8 = 24
Hava	31.05.2025 / 14.06.2025	3 × 8 = 9

2.6. Yapay zeka modelleri için Veri Toplama:

İş akışı üç ana aşamadan oluşur şekil 12'de gösetrildi: veri hazırlama, veri işleme ve model eğitimi/değerlendirmesi. Ham biyosensör ölçümleri önce temizlendi, ayrıldı ve işlenerek ışın kaynağı ve dedektör sinyalleri çıkarıldı. Ardından, sinyal özelliklerini yakalamak için mühendislik özellikleri oluşturuldu ve ardından SMOTE ve veri normalizasyonu kullanılarak sınıf dengelemesi yapıldı (14,89). Son olarak, Random Forest, XGBoost ve Gradient Boosting topluluk modelleri doğruluk, hassasiyet, geri çağırma, F1 puanı ve ROC/PR eğrileri kullanılarak eğitildi ve değerlendirildi (13,110,111).



Şekil 12. Bu çalışmada kullanılan veri işleme ve modelleme hattına genel bakış.

Ayrıca, yapay zekâ işlem hattının her aşamasında kullanılan Python kütüphanelerini Tablo 4'de görebilirsiniz.

Tablo 4. Yapay zeka sürecinin her aşamasında kullanılan Python kütüphaneleri.

aşamalar	**Python Libraries Used**
Veri Toplama ve Temizleme	pandas, numpy
Özellik Mühendisliği	numpy, scipy.stats, custom functions
Veri Dengeleme (SMOTE)	imblearn.over_sampling.SMOTE
Ölçekleme ve Kodlama	sklearn. preprocessing.StandardScaler, LabelEncoder
Model Eğitimi	sklearn. Ensemble.RandomForestClassifier, GradientBoostingClassifier, xgboost.XGBClassifier
Hiperparametre Ayarlama	sklearn.model_selection.GridSearchCV, RandomizedSearchCV
Model Değerlendirme	sklearn.metrics (accuracy_score, classification_report, confusion_matrix, roc_auc_score, precision_recall_curve)
Görselleştirme	matplotlib, seaborn

Çalışmada kullanılan veriler, geliştirilen Kızılötesi optik tabanlı sistem ile sistemi elde edildi. Ölçümler sırasında sensöre farklı konsantrasyonlarda antibiyotik eklenmiş süt örnekleri ile antibiyotik içermeyen kontrol sütleri uygulandı. Ayrıca sistemin genelleme kapasitesini artırmak amacıyla saf su ve antibiyotik çözeltisi eklenmiş su numuneleri de değerlendirildi.

Veri toplama sürecinde, biyosensörün giriş voltajı 1,00 V ile 5,00 V arasında olacak şekilde artırıldı ve bu aralıkta toplam 512 adım kaydedildi. Her adımda dört farklı parametre ölçülmüştür: giriş voltajı (V_{in}), akım (I), dedektör voltajı (V_d) ve verici voltajı (V_e). Ölçümlerin güvenilirliğini artırmak amacıyla her numune için üç tekrar gerçekleştirildi.

Elde edilen veriler CSV formatında kaydedildi ve her dosya 512 satır × 12 sütun olacak şekilde yapılandırıldı (4 parametre × 3 tekrar). Böylece her dosya, bir numunenin üç bağımsız ölçümünü içermektedir. Daha sonra, her tekrar ölçüm bağımsız bir örnek (sample) olarak değerlendirildi ve veri setindeki toplam örnek sayısı üç katına çıkarıldı.

Toplanan veriler, üç aşamalı olacak şekilde organize edildi. İlk aşamada sadece dört temel kategori (saf süt, süt+AMX, süt+OTC, süt+CIP) kullanıldi. İkinci aşamada ise sistemin daha karmaşık veri yapılarında performansını test etmek amacıyla veri seti genişletilmiş. Üçüncü aşamada i se iki ek kategori (Hava ve saf su) eklendi ve toplam altı kategoriye ulaşıldı.

Her ölçümde kaydedilen veriler, optik sensörden elde edilen verici (V_e) ve dedektör (V_d) sinyallerinin karakteristik voltaj değişimlerini temsil etmektedir. Bu sinyaller çalışmanın sonraki aşamalarında makine öğrenmesi algoritmalarına giriş verisi olarak kullanıldı.

2.7. Veri Ön İşleme

Biyosensör ölçümlerinden elde edilen ham veriler, makine öğrenmesi algoritmalarında kullanılmadan önce çeşitli ön işleme adımlarından geçirildi. Bu adımların amacı, verilerin bütünlüğünü sağlamak, gürültüyü azaltmak ve sınıflandırma modelleri için uygun bir formata dönüştürmektir (80,112).

İlk olarak, tüm CSV dosyaları taranmış ve eksik değer, bozulmuş kayıt veya format hatası içeren örnekler tespit edilerek analiz dışında bırakılmıştır. Bu temizlik adımı, modelin güvenilirliğini artırmak ve önyargılı sonuçların önüne geçmek açısından kritik önem taşımaktadır.

Ardından, her ölçüm tekrarının bağımsız bir örnek olarak değerlendirilmesine karar verilmiştir. Böylece her numuneden alınan üç tekrar, ayrı ayrı işlendi ve veri setindeki toplam örnek sayısı üç katına çıkarıldı. Bu yöntem, hem veri setinin boyutunu artırmış hem de modellerin öğrenme kapasitesini güçlendirmiştir (113,114).

Ham veriler, sensörden elde edilen verici (Ve) ve dedektör (Vd) voltaj değerlerinden oluşan iki sinyal dizisi şeklinde kaydedildi. Bu sinyaller, 1024 boyutlu bir vektör haline dönüştürülmüştür. Böylece her örnek, tek boyutlu bir sinyal imzası ile temsil edildi.

Veri ön işleme sürecinin sonraki aşamasında, model başarısını artırmak için istatistiksel ve geometrik göstergeler hesaplanarak özellik mühendisliği uygulandi. Bu özellikler arasında ortalama fark, AUC, standart sapma oranı, sinyal eğimi, çarpıklık, basıklık ve mutlak fark ortalaması yer almaktadır.

Elde edilen tüm özellikler StandardScaler ile normalize edildi ve farklı ölçeklerdeki değişkenlerin model performansını olumsuz etkilemesinin önüne geçildi. Ayrıca sınıf etiketleri, makine öğrenmesi algoritmalarında kullanılabilmesi için LabelEncoder yardımıyla sayısal formata dönüştürülmüştür.

Makine öğrenmesi tabanlı sınıflandırma modellerinin performansını değerlendirmek amacıyla, oluşturulan veri kümesi eğitim ve test alt kümelerine ayrılmıştır. Bu çalışmada veri kümesi, %80 eğitim ve %20 test oranı kullanılarak bölünmüştür. Eğitim veri kümesi, modellerin öğrenme sürecinde kullanılırken; test veri kümesi, eğitilen modellerin daha önce görülmemiş veriler üzerindeki genelleme yeteneğini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır.

Veri ayrımı işlemi rastgele olarak gerçekleştirilmiş ve sınıflar arasındaki dağılımın korunması amacıyla stratified splitting yaklaşımı benimsenmiştir. Böylece her bir antibiyotik sınıfının eğitim ve test kümelerinde orantılı şekilde temsil edilmesi sağlanmıştır. Tüm sınıflandırma deneylerinde aynı eğitim/test oranı kullanılarak, modeller arası performans karşılaştırmalarının tutarlı ve adil olması hedeflenmiştir.

Bu şekilde ön işlendi veri seti, sonraki aşamalarda SMOTE ve makine öğrenmesi modelleme adımlarında kullanıma hazır hale getirildi.

2.8. Özellik Çıkarımı

Model performansını artırmak amacıyla, biyosensör sinyallerinin istatistiksel ve geometrik özelliklerini yansıtan bir dizi mühendislik özelliği hesaplandi (111). Bu özellikler, ışın kaynağı ve dedektör sinyallerini daha anlamlı bir biçimde temsil ederek sınıflandırma modellerinin genelleme kapasitesini geliştirmektedir.

Kullanılan başlıca özellikler aşağıda özetlendi:

Ortalama Fark:

Ortalama fark, ışın kaynağı ve dedektör sinyallerinin ortalama değerleri arasındaki farkı ifade etmektedir. Bu özellik, iki sinyalin genel seviyeleri arasındaki farklılığı ölçerek, antibiyotik kalıntılarının optik yanıtlarda yol açtığı temel kaymaları ortaya çıkarmaktadır.

Formül:

$$\mathbf{MD} = \overline{\mathbf{E}}_{\mathbf{T}} - \overline{\mathbf{D}}_{\mathbf{C}}$$

Denklem 1. Ortalama Fark Formülü

Burada

$\overline{E}_T$: ışın kaynağı sinyalinin ortalaması (tedavi grubu)

$\overline{D}_C$: Dedektör sinyalinin ortalaması (kontrol grubu).

Eğri Altı Alan (AUC):

AUC, sinyalin belirli bir süre veya voltaj aralığında gösterdiği toplam yanıtı temsil etmektedir. Zaman serisi ya da sürekli ölçümlerde sinyalin genel büyüklüğünü özetleyen önemli bir metriktir.

Matematiksel ifade (eşit olmayan aralıklar için trapezoid kuralı):

$$\mathbf{AUC} = \sum_{\mathbf{i=1}}^{\mathbf{n-1}} \frac{(\mathbf{E_{i+1}} + \mathbf{E_i})}{\mathbf{2}} . (\mathbf{t_{i+1}} - \mathbf{t_i})$$

Denklem 2. AUC denklem Formolü

E_i : i. ölçümde ışın kaynağı sinyali.

t_i : i. ölçüm zamanı.

n : toplam ölçüm sayısı.

Standart Sapma Oranı (std_ratio):

Bu özellik, ışın kaynağı ve dedektör sinyallerinin varyans büyüklüklerini karşılaştırarak, sinyal dalgalanmalarının farklılığını göstermektedir.

Formül:

$$\mathbf{std_ratio} = \frac{\boldsymbol{\sigma}_{\mathbf{E}}}{\boldsymbol{\sigma}_{\mathbf{D}} + \boldsymbol{\epsilon}}$$

Denklem 3. Standart Sapma Oranın hesaplama formülü

Burada :

$\boldsymbol{\sigma_E} = = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(E_i - \overline{E})^2}$ ışın kaynağı sinyalinin standart sapması,

$\boldsymbol{\sigma_D} = = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(D_i - D)^2}$ dedektör sinyalinin standart sapması,

ϵ: paydanın sıfır olmaması için kullanılan küçük sabit.

Sinyal Eğimi :

Sinyalin eğimi, ölçüm noktaları boyunca ışın kaynağı ve dedektör sinyallerinin artış veya azalış eğilimini göstermektedir. Bu hesaplama doğrusal regresyon yaklaşımıyla yapıldi.

Formül:

$$\mathbf{slope_E} = \frac{n\sum iE_i - \sum i \sum E_i}{n\sum i^2 - (\sum i)^2}$$

Denklem 4. Emitter Sinyalin eğimi Formülü

$$\mathbf{slope_D} = \frac{n\sum iD_i - \sum i \sum D_i}{n\sum i^2 - (\sum i)^2}$$

Denklem 5. Dedektör Sinyalin eğimi formülü

Burada:

$\mathbf{E_i}$, $\mathbf{D_i}$: i. ölçümde ışın kaynağı ve dedektör sinyalleri,

n: toplam ölçüm sayısı.

Çarpıklık ve Basıklık:

Çarpıklık, dağılımın simetrisini; basıklık ise dağılımın tepe noktası ve uç değerlerini ifade etmektedir. Bu iki parametre, sinyal şekillerindeki ince farklılıkların yakalanmasında önemlidir.

Formül:

$$\mathbf{skew_X} = \frac{\mathbf{1}}{\mathbf{n}} \sum_{\mathbf{i=1}}^{\mathbf{n}} \left(\frac{\mathbf{X_i} - \overline{\mathbf{X}}}{\boldsymbol{\sigma}\mathbf{X}}\right)^{\mathbf{3}}$$

Denklem 6. Çarpıklık formülü

$$\mathbf{kurtosis_X} = \frac{\mathbf{1}}{\mathbf{n}} \sum_{\mathbf{i=1}}^{\mathbf{n}} \left(\frac{\mathbf{X_i} - \overline{\mathbf{X}}}{\boldsymbol{\sigma}\mathbf{X}}\right)^{\mathbf{4}} - \mathbf{3}$$

Denklem 7. Basıklık formülü

Burada:

$\mathbf{X_i}$: ışın kaynağı veya dedektör sinyali,

$\overline{\mathbf{X}}$: ortalama değer,

$\boldsymbol{\sigma}\mathbf{X}$: standart sapma.

Mutlak Fark (abs_dif):

Bu özellik, ışın kaynağı ve dedektör sinyalleri arasındaki mutlak farkın ortalamasını hesaplamaktadır. İki sinyal arasındaki genel sapmanın özetlenmesi, antibiyotik varlığının neden olduğu farklılıkların yakalanmasına yardımcı olmaktadır.

Formül:

$$\mathbf{abs_dif} = \frac{\mathbf{1}}{\mathbf{n}} \sum_{\mathbf{i=1}}^{\mathbf{n}} |\mathbf{E_i} - \mathbf{D_i}|$$

Denklem 8. Mutlak Fark formülü

Özellik çıkarımı tamamlandıktan sonra tüm sayısal veriler StandardScaler ile ölçeklendirildi. Bu adım, farklı ölçeklerdeki özelliklerin model üzerinde ağırlık dengesini bozmasını önlemek için gereklidir. Sınıf etiketleri, LabelEncoder kullanılarak sayısal forma dönüştürülmüştür. Çalışma hem çok sınıflı sınıflandırma (saf süt, AMX, OTC, CIP) hem de ikili sınıflandırma (saf süt vs antibiyotik) olmak üzere iki farklı senaryoda yürütülmüştür.

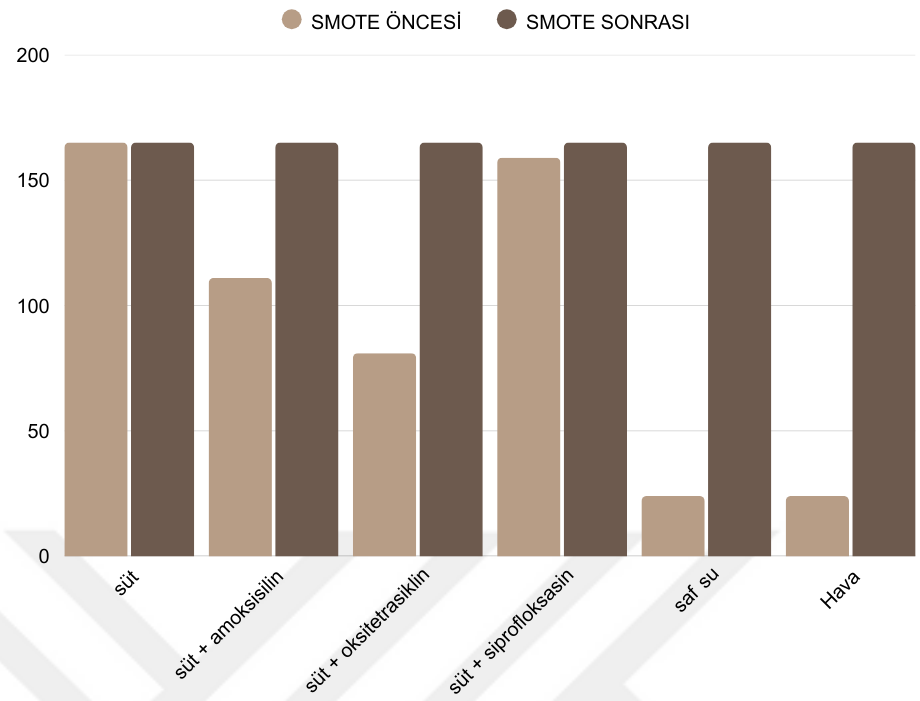
2.9. Veri Dengeleme (SMOTE Uygulaması)

Bu çalışmada kullanılan veri setinde sınıflar arasında belirgin bir dengesizlik sorunu gözlemlendi. Özellikle su bazlı gruplar (saf su, Hava) süt bazlı gruplara kıyasla çok daha az sayıda örnek içermektedir. Örneğin; süt örnekleri 165 ölçüm içerirken, saf su yalnızca 24 ölçümden oluşmaktadır. Bu tür dengesizlikler, makine öğrenmesi modellerinin çoğunluk sınıflarına eğilim göstermesine ve azınlık sınıflarının doğru sınıflandırılamamasına yol açabilmektedir. Bu durumda, modelin genel doğruluk oranı yüksek görünse de azınlık sınıflarına ait duyarlılık ciddi ölçüde düşebilmektedir (17).

Bu sorunu gidermek amacıyla, eğitim aşamasında SMOTE yöntemi uygulanmıştır. SMOTE, azınlık sınıflarının özellik uzayında yeni, yapay örnekler üreterek sınıf dağılımını dengeleyen bir istatistiksel yöntemdir. Algoritma, mevcut azınlık sınıfı örneklerinin k-en yakın komşularını belirleyerek bu örnekler arasındaki doğrusal ilişkilerden yeni veri noktaları üretmektedir. Böylece veri setine rastgele kopyalar eklemek yerine, mevcut örneklerin yapısını koruyan fakat istatistiksel olarak yeni olan sentetik örnekler oluşturulmaktadır. Bu yaklaşım, modelin hem çeşitlilik hem de genelleme kabiliyetini artırmaktadır (14,89).

Çalışmamızda, ham veri seti toplam 561 örnek içermektedir. Bu örneklerin dağılımı şu şekildedir: süt (165), süt + amoksisilin (111), süt + oksitetrasiklin (81), süt + siprofloksasin (159), saf su (24) ve Hava (6). Görüldüğü üzere, özellikle su bazlı antibiyotik sınıfları son derece düşük temsil edilmektedir.

SMOTE uygulaması yalnızca eğitim verisi üzerinde gerçekleştirildi. Böylece test setinde gerçek sınıf dağılımı korunmuş ve modelin gerçek koşullarda performansının değerlendirilmesi sağlandi. Yöntemin uygulanması sonucunda her sınıf için örnek sayısı eşitlendi ve her sınıfta 160 örnek olacak şekilde dengeli bir veri yapısı elde edildi. Böylece toplam veri seti 990 örnekten oluşmuştur. Ham ve SMOTE dengeli numunelerin sınıf bazında ayrıntılı dağılımı Şekil 13.'te sunulmuştur.



Şekil 13. Smote'u Kullanmadan Önce ve Sonra Sınıf Dağılımları.

Bu dengeleme işlemi, modellerin azınlık sınıflarına karşı duyarlılığını artırmış, sınıflar arasında daha adaletli bir öğrenme süreci sağlamış ve genel performans metriklerinin güvenilirliğini yükseltdi. Ayrıca SMOTE sayesinde aşırı dengesiz veri setinin yol açabileceği overfitting riski azaltılmış ve modellerin genelleme kapasitesi güçlendirildi(14,17,89).

2.10. Makine Öğrenmesi Modelleri

Makine öğrenmesi, bilgisayarların verilerden öğrenerek belirli görevleri açıkça programlanmadan yerine getirmesini sağlayan bir yapay zeka alanıdır. Temel olarak, verilerden bir model inşa edilmesi ve bu modelin daha önce görülmemiş yeni veriler üzerinde tahmin veya sınıflandırma yapabilmesi amaçlanır. Makine öğrenmesi yöntemleri genel olarak üç ana kategoriye ayrılmaktadır: denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme ve pekiştirmeli öğrenme.

Denetimli öğrenmede, modelin giriş ve çıkış verileri birlikte kullanılarak bir fonksiyon öğrenilir. Bu çalışmada kullanılan sınıflandırma algoritmaları da denetimli öğrenme

kapsamındadır. Denetimsiz öğrenme yöntemleri ise yalnızca giriş verilerinin mevcut olduğu durumlarda verilerdeki gizli desenleri ve kümeleri ortaya çıkarmak için kullanılır. Pekiştirmeli öğrenme ise, bir sistemin çevresiyle etkileşim kurarak ödül veya ceza yoluyla optimal karar verme stratejisi geliştirmesine dayanır.

Özellikle biyomedikal uygulamalarda, veriler genellikle yüksek boyutlu, gürültülü ve dengesiz dağılıma sahip olduğundan, güçlü ve genelleme kapasitesi yüksek yöntemlerin tercih edilmesi önemlidir (80). Bu bağlamda çalışmada, hem ham biyosensör sinyalleri (emitter ve dedektör voltajları) hem de istatistiksel yöntemlerle elde edilen mühendislik özellikleri (mean difference, eğri altı alan, standart sapma oranı, eğim, çarpıklık, basıklık, mutlak fark ortalaması) kullanılmıştır. Veri setinde görülen sınıf dengesizliği SMOTE yöntemi ile giderilmiş ve böylece modellerin azınlık sınıflarına karşı duyarlılığı artırıldı (14,89).

Makine öğrenmesi modellerinin başarısı yalnızca doğruluk üzerinden değil, aynı zamanda kesinlik, duyarlılık, F1-skoru, ROC-AUC ve karmaşıklık matrisi gibi ölçütlerle değerlendirildi (115). Bu yaklaşım, modelin her sınıfta ne kadar etkili olduğunu daha net ortaya koydu ve gerçek saha koşullarında uygulanabilirliğini test etme imkânı sağladı.

Bu tez kapsamında özellikle topluluk yöntemleri tercih edildi. Ensemble yöntemleri, tek bir karar ağacına veya sınıflandırıcıya dayalı öğrenmenin sınırlılıklarını ortadan kaldırarak, birden fazla zayıf öğreniciyi bir araya getirip daha güçlü bir sınıflandırıcı oluşturur (110). Bu bağlamda üç temel algoritma ele alınmıştır: Random Forest, Gradient Boosting ve XGBoost. Bu yöntemler, biyosensör verilerinden elde edilen çok boyutlu sinyalleri başarıyla işleyebilme, gürültüye karşı dayanıklılık ve sınıf dengesizliğine rağmen yüksek doğruluk sağlama özellikleri nedeniyle seçildi (13,111).

2.10.1. Random Forest:

Random Forest, Leo Breiman tarafından 2001 yılında önerilen ve günümüzde sınıflandırma ile regresyon problemlerinde en yaygın kullanılan topluluk öğrenme yöntemlerinden biridir (116). Temel olarak, tek bir karar ağacına dayalı öğrenme yöntemlerinin aşırı uyum eğilimini azaltmak ve daha güçlü bir genelleme kapasitesi sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Algoritmanın temel çalışma prensibi, çok sayıda karar ağacının oluşturulması ve bu ağaçlardan elde edilen sonuçların bir araya getirilerek

(çoğunluk oylaması ya da ortalama alma yöntemiyle) nihai sonucun belirlenmesidir. Bu yaklaşım, istatistikte "wisdom of the crowd" prensibine dayanmaktadır; yani, tek bir modelin sınırlı bakış açısındansa, çok sayıda bağımsız modelin bir araya gelmesiyle daha güvenilir tahminler yapılabilmektedir (110).

Random Forest algoritmasında iki temel rastgelelik unsuru bulunmaktadır. Birincisi, her bir karar ağacının eğitileceği örneklerin, eğitim setinden bootstrap örnekleme yöntemiyle seçilmesidir. Bootstrap yöntemi, eğitim setinden rastgele ve tekrar seçmeye izin verilecek şekilde örnekler alarak yeni alt kümeler oluşturmayı sağlar. Bu sayede her ağaç, eğitim verisinin farklı bir alt kümesi üzerinde eğitilir ve bu durum ağaçlar arasındaki korelasyonu azaltır. İkinci rastgelelik unsuru ise, her düğüm bölünmesinde tüm özellikler arasından değil, yalnızca rastgele seçilmiş bir alt küme içerisinden en uygun bölünmenin yapılmasıdır (116).

Random Forest'ın güçlü yanları oldukça fazladır. Öncelikle, hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerinde rahatlıkla kullanılabilmektedir. Yüksek boyutlu veri setlerinde ve çok sayıda değişkenin bulunduğu problemlerde etkili sonuçlar verir. Gürültülü veri, aykırı değerler veya eksik gözlemler barındıran veri kümelerinde bile sağlam performans göstermesi, algoritmayı biyomedikal veri analizi gibi karmaşık alanlarda oldukça avantajlı hale getirmektedir (117). Ayrıca algoritma, özellik önem dereceleri hesaplama imkânı sunar. Bu sayede hangi özelliklerin sınıflandırma sürecine daha fazla katkı sağladığı belirlenebilir ve bu bilgi modelin yorumlanabilirliğini artırır (13). Bunun yanı sıra Random Forest, bootstrap örnekleri sayesinde out-of-bag (OOB) hata oranı adı verilen içsel bir doğrulama mekanizmasına da sahiptir (116).

Bununla birlikte, Random Forest'ın sınırlılıkları da vardır. Çok sayıda karar ağacının eğitilmesi, özellikle büyük veri setlerinde eğitim süresinin uzamasına yol açabilmektedir. Ayrıca, modelin nihai tahmini tek tek karar ağaçlarının çoğunluk kararı ile belirlenirken, bu kararın nasıl alındığını yorumlamak çoğu zaman mümkün değildir. Tek bir karar ağacında olduğu gibi dallanma yapısını açıkça takip edebilmek zor olduğundan, Random Forest genellikle "kara kutu" modellerden biri olarak kabul edilmektedir (110). Bununla birlikte, yüksek doğruluk ve sağlam genelleme kabiliyeti sayesinde bu sınırlılık pratikte çoğu zaman göz ardı edilmektedir.

Bu çalışmada Random Forest algoritması, biyosensör verilerinden elde edilen sinyallerin sınıflandırılmasında hem ham veriler (emitter ve dedektör voltajları) hem de mühendislik yoluyla üretilen özellikler üzerinde uygulandı. Amaç, antibiyotik eklenmiş süt örneklerini saf sütten ayırmak ve üç farklı antibiyotiği (amoksisilin, oksitetrasiklin, siprofloksasin) doğru şekilde sınıflandırmaktır.

2.10.2. Gradient Boosting

Gradient Boosting (GB), makine öğrenmesinde zayıf öğrenicilerin ardışık şekilde bir araya getirilmesiyle güçlü tahmin modelleri oluşturan bir topluluk yöntemidir (118). Çoğunlukla karar ağaçları temel öğrenici olarak kullanılır. Algoritmanın temel prensibi, her yeni ağacın bir önceki modelin hatalarını düzeltmeye odaklanmasıdır. Böylece model, her iterasyonda kayıp fonksiyonunun gradyanını minimize edecek şekilde güncellenir ve hata giderek azaltılır. Nihai tahmin ise tüm zayıf öğrenicilerin tahminlerinin ağırlıklı toplamı ile elde edilir.

GB algoritmasının üç temel bileşeni vardır: (i) zayıf öğreniciler (karar ağaçları), (ii) kayıp fonksiyonu, (iii) öğrenme oranı. Zayıf öğreniciler, modelin tahmin hatalarına karşılık gelen gradyanı öğrenerek güncellenir. Öğrenme oranı, her adımda yapılan düzeltmenin büyüklüğünü belirleyerek modelin aşırı uyum riskini azaltır. Kayıp fonksiyonu ise sınıflandırma veya regresyon görevine bağlı olarak değişebilir; örneğin log-loss, kare hatalar (MSE) ya da çapraz entropi gibi (119).

Gradient Boosting, özellikle tabular veriler üzerinde yüksek doğruluk sağlamasıyla öne çıkmaktadır. Hem sınıflandırma hem regresyon problemlerinde etkili olmakla birlikte, karmaşık öznitelik çıkarımı veya çok boyutlu ilişkilerin modellenmesi gereken alanlarda derin öğrenme yöntemleri kadar güçlü olmayabilir. Buna karşın, görece daha düşük hesaplama maliyeti ve yüksek tahmin gücü nedeniyle biyomedikal veri analizi, finansal risk tahmini, pazarlama ve müşteri davranışlarının modellenmesi gibi pek çok uygulama alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (13,110).

Bu algoritmanın önemli avantajlarından biri de hiperparametre esnekliğidir. Ağaç sayısı (n_estimators), maksimum derinlik (max_depth), öğrenme oranı (learning rate) gibi parametrelerin ayarlanması model performansını doğrudan etkiler. Hiperparametrelerin elle deneme-yanılma yöntemiyle ayarlanması zaman alıcı olabilmektedir. Bu nedenle,

son yıllarda Bayesçi optimizasyon, GridSearchCV ve RandomizedSearchCV gibi yöntemler hiperparametre arama sürecini otomatikleştirmek için kullanılmaktadır (120).

Bu tez çalışmasında Gradient Boosting algoritması, süt örneklerinde antibiyotik kalıntılarının tespiti için uygulanan sınıflandırma modellerinden biri olarak değerlendirildi.

2.10.3. XGBoost(Extreme Gradient Boosting)

XGBoost, Chen ve Guestrin (2016) tarafından geliştirilen ve günümüzde en yaygın kullanılan gradient boosting tabanlı algoritmalardan biridir. Gradient Boosted Decision Trees (GBDT) prensibine dayanan bu yöntem, klasik boosting algoritmalarını hız, verimlilik ve genelleme açısından optimize etmiştir. Hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerinde kullanılabilen XGBoost, yüksek doğruluk sağlaması, büyük veri setlerine uyumlu olması ve paralel hesaplama özelliği sayesinde literatürde ve endüstride önemli bir yer edinmiştir (13,110).

XGBoost'un en önemli katkılarından biri, düzenlileştirme bileşenini öğrenme sürecine dahil etmesidir. Kayıp fonksiyonuna eklenen L1 ve L2 regularizasyon terimleri, modelin aşırı uyum göstermesini engeller ve daha dengeli bir öğrenme süreci sağlar (111). Ayrıca algoritma, ikinci mertebeden türev kullanarak kayıp fonksiyonunu optimize eder. Bu sayede yalnızca hataların gradyanı değil, aynı zamanda eğimi de dikkate alınır ve daha hassas bir parametre güncellemesi yapılır (121).

XGBoost, sunduğu hız ve ölçeklenebilirlik özellikleriyle öne çıkan güçlü bir algoritmadır. Paralel hesaplama ve bellek optimizasyonu sayesinde büyük veri setlerinde klasik boosting yöntemlerine kıyasla çok daha hızlı çalışabilmektedir. Eksik veri işleme yeteneği ile eksik değerleri otomatik olarak yönetip karar ağaçlarını buna göre optimize ederek model performansını korur. Ayrıca L1 ve L2 düzenlileştirme yöntemlerini kullanarak aşırı öğrenmenin önüne geçer ve modelin genelleme kabiliyetini artırır. Esnek yapısı sayesinde farklı kayıp fonksiyonlarını (örneğin log-loss, mean squared error) destekler; böylece hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerine uyarlanabilir. Bunun yanında, karar ağaçlarının bölünmelerine dayanarak değişkenlerin önem derecelerini hesaplaması, XGBoost'un özellik önem sıralaması oluşturabilmesine imkân tanır ve modelin yorumlanabilirliğini güçlendirir (54).

XGBoost'un sınırlılıkları da bulunmaktadır. Parametrelerinin çokluğu nedeniyle doğru şekilde ayarlanmaması durumunda modelin karmaşık hale gelmesi veya aşırı düzenlileştirme nedeniyle performans kaybı yaşanması mümkündür. Ayrıca eğitim süresi, Gradient Boosting'e kıyasla daha hızlı olsa da, çok büyük parametre arama uzayında hiperparametre optimizasyonu oldukça zaman alıcı olabilir (122).

Bu tez kapsamında XGBoost algoritması, antibiyotik kalıntılarının sınıflandırılması amacıyla hem ham biyosensör verileri (emitter ve dedektör voltajları) hem de mühendislik yoluyla üretilmiş özellikler üzerinde uygulanmıştır. Modelin hiperparametreleri GridSearchCV ve RandomizedSearchCV yöntemleriyle optimize edilmiştir.

2.11. Aşırı Öğrenmenin Önlenmesine Yönelik Stratejiler

Modelleme sürecinde, geliştirilen sınıflandırma modellerinin yalnızca eğitim verisi üzerinde yüksek başarı göstermesinin ötesinde, yeni ve görülmemiş veriler üzerinde de genellenebilir olmasını sağlamak amacıyla çeşitli önlemler alınmıştır. Öncelikle, veri kümesi eğitim ve test setlerine ayrılırken stratified sampling yöntemi kullanılmış ve böylece sınıf dağılımlarının her iki alt kümede de korunması sağlanmıştır. Bu yaklaşım, model değerlendirmesinde herhangi bir sınıfın eksik veya aşırı temsil edilmesinden doğabilecek yanlılıkları azaltmıştır. Ayrıca, SMOTE yöntemi yalnızca eğitim verisine uygulanarak sınıf dengesizliği giderilmiş, test verisinin doğal yapısının bozulmasının önüne geçilmiş ve veri sızıntısı riski ortadan kaldırılmıştır (89).

Veri ön işleme sürecinde, SMOTE sonrası tüm öznitelikler StandardScaler ile ölçeklendirilmiş, böylece farklı büyüklüklerdeki değişkenler aynı ölçekte değerlendirilmiştir. Modelleme aşamasında ise Random Forest, XGBoost ve Gradient Boosting gibi ansambl yöntemler tercih edilmiştir. Bu algoritmaların aşırı öğrenmeye karşı görece dayanıklı olmaları seçimde belirleyici olmuştur: Random Forest, bootstrap örnekleme ve özellik rastgeleliği sayesinde çeşitliliği artırarak overfitting riskini azaltırken; boosting temelli modeller, öğrenme oranı ve ağaç derinliği gibi düzenleme mekanizmaları ile model karmaşıklığını kontrol altına almıştır (13).

Özellik mühendisliği de aşırı öğrenmenin azaltılmasında önemli bir rol oynamıştır. Yüksek boyutlu ham ışın kaynağı ve dedektör sinyalleri doğrudan modele verilmek

yerine, bunlardan türetilen istatistiksel ve geometrik özellikler kullanılmıştır. Bu yaklaşım, verideki gürültüyü azaltmış ve modellerin sinyallerin daha anlamlı karakteristiklerine odaklanmasını sağlamıştır (111).

Son aşamada, hiperparametre optimizasyonu GridSearchCV ve RandomizedSearchCV yöntemleri ile gerçekleştirilmiş, özellikle max_depth, n_estimators ve learning_rate gibi parametreler ayarlanarak modelin karmaşıklığı dengelenmiştir. Böylece hem yetersiz öğrenme hem de aşırı öğrenme riskleri minimize edilmiş, daha genellenebilir sınıflandırma performansı elde edilmiştir (110,122).

2.12. Hiperparametre Optimizasyon

Makine öğrenmesi modellerinin performansı yalnızca algoritmanın yapısına değil, aynı zamanda kullanılan hiperparametrelerin doğru şekilde ayarlanmasına bağlıdır. Hiperparametreler, modelin öğrenme sürecini doğrudan yönlendiren, ancak verilerden otomatik olarak öğrenilmeyen dışsal değişkenlerdir.

Modellerin hiperparametreleri sistematik olarak taranmıştır. XGBoost için RandomizedSearchCV (n_iter=30, cv=3, scoring=accuracy, n_jobs=-1, random_state=42) kullanılarak Tablo 5'te verilen aralıklar değerlendirilmiştir. Gradient Boosting için benzer aralıklarla rasgele arama uygulanmıştır. Random Forest için ön testler sonunda n_estimators=300 ve max_depth=20 seçilmiş; ayrıca max_features, min_samples_split, min_samples_leaf ve class_weight parametreleri yukarıda verilen aralıklarda denenmiştir. Tüm deneylerde veri train/test=0.8/0.2, stratify ile bölünmüş; SMOTE yalnızca eğitim katmanlarında uygulanmış; gerekiyorsa özellikler StandardScaler ile ölçeklendirilmiştir. Tüm aralıklar Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Taranan hiperparametre aralıkları ve en iyi değerler

Model	Belirlenen hiperparametre aralıkları	En iyi değer
Random Forest	n_estimators: **[100, 200, 300, 400, 500]**; max_depth: **[None, 10, 15, 20, 25]**; max_features: **['sqrt','log2', None]**; min_samples_split: **[2, 5, 10]**; min_samples_leaf: **[1, 2, 4]**; bootstrap: **[True]**; class_weight: **[None, 'balanced']**	n_estimators=300, max_depth=20, random_state=42 (seçilen)
XGBoost (xgboost.XGBClassifier)	n_estimators: **[100, 200, 300, 400, 500]**; max_depth: **[4, 6, 8, 10]**; learning_rate: **[0.01, 0.05, 0.1, 0.2]**; subsample: **[0.7, 0.8, 0.9, 1.0]**; colsample_bytree: **[0.7, 0.8, 0.9, 1.0]**	(RandomizedSearchCV, n_iter=30, cv=3, scoring='accuracy', random_state=42;
Gradient Boosting	n_estimators: **[100, 200, 300, 400, 500]**; learning_rate: **[0.01, 0.05, 0.1, 0.2]**; max_depth: **[2, 3, 4, 5]**; subsample: **[0.7, 0.8, 0.9, 1.0]**; min_samples_split: **[2, 5, 10]**; min_samples_leaf: **[1, 2, 4]**; max_features: **['sqrt','log2', None]**	Grid/Randomized Search ile seçildi;

Bu parametrelerin doğru şekilde ayarlanması amacıyla çalışmada GridSearchCV ve RandomizedSearchCV yöntemleri kullanılmıştır.

GridSearchCV, önceden belirlenmiş parametre kombinasyonlarını sistematik olarak tarayarak en iyi sonucu bulmayı amaçlarken; RandomizedSearchCV, belirlenen parametre aralıklarından rastgele örneklem alarak daha geniş bir arama uzayında hızlı ve verimli bir optimizasyon yapılmasına olanak tanımaktadır (122). Her iki yöntemde de çapraz doğrulama uygulanarak modellerin yalnızca eğitim verisine uyum göstermesi engellenmiş ve genelleme kapasiteleri güvenilir şekilde ölçülmüştür (123).

Uygulanan hiperparametre optimizasyonu sonucunda her model için en uygun ayarlar belirlenmiş ve bu parametrelerle nihai modeller eğitilmiştir. Elde edilen sonuçlar, optimizasyon sürecinin özellikle Gradient Boosting ve XGBoost modellerinde doğruluk, duyarlılık ve F1-skoru değerlerinde belirgin iyileşmeler sağladığını göstermiştir. Böylece, modelin hem çok sınıflı hem de ikili sınıflandırma görevlerindeki başarısı artırılmış, aynı zamanda azınlık sınıflarının doğru şekilde öğrenilmesi mümkün olmuştur.

2.13. Model Performans Değerlendirme Ölçütleri

Makine öğrenmesi modellerinin başarısını doğru bir şekilde değerlendirebilmek için yalnızca genel doğruluk oranına bakmak yeterli değildir. Özellikle sınıf dengesizliğinin bulunduğu veri setlerinde, farklı metriklerin birlikte kullanılması modelin gerçek performansını daha sağlıklı ortaya koymaktadır (17,115). Bu nedenle çalışmada, kullanılan modeller çok sınıflı ve ikili sınıflandırma senaryoları için çeşitli istatistiksel ölçütlerle değerlendirilmiştir.

Doğruluk **:** Toplam doğru sınıflandırmaların tüm örnek sayısına oranıdır. Genel bir başarı göstergesi olmakla birlikte, dengesiz veri setlerinde tek başına yanıltıcı olabilmektedir.

Kesinlik : Bir sınıf için pozitif tahmin edilen örneklerin ne kadarının gerçekten doğru olduğunu ölçer. Yanlış pozitiflerin etkisini ortaya koyar ve özellikle yanlış alarm oranının kritik olduğu durumlarda önemlidir.

Duyarlılık **:** Gerçek pozitif örneklerin ne kadarının doğru tahmin edildiğini gösterir. Yanlış negatiflerin etkisini ölçer ve özellikle antibiyotik kalıntısı gibi kritik sınıfların atlanmaması açısından önem taşır (124).

F1-Skoru *:* Kesinlik ve duyarlılığın harmonik ortalamasıdır. Dengesiz sınıf dağılımlarında, bu iki metriği dengeleyerek model performansını daha gerçekçi biçimde yansıtır.

ROC Eğrisi ve AUC : İkili sınıflandırma senaryolarında modelin ayırt edici gücünü ölçmek için kullanılmıştır. AUC değerinin 1'e yaklaşması, modelin pozitif ve negatif sınıfları ayırma başarısının yüksek olduğunu göstermektedir (125).

Precision-Recall Eğrisi : Özellikle dengesiz veri setlerinde ROC eğrisine alternatif olarak kullanılır. Pozitif sınıfın daha az temsil edildiği senaryolarda modelin gerçek başarısını değerlendirmede daha hassas sonuçlar sunar (126).

Karmaşıklık Matrisi : Modelin hangi sınıfları doğru, hangilerini yanlış sınıflandırdığını görsel olarak ortaya koyar. Böylece hataların hangi sınıflar arasında yoğunlaştığı tespit edilebilmekte, modelin güçlü ve zayıf yönleri detaylı şekilde incelenebilmektedir.

Bu çalışmada, tüm bu metrikler birlikte kullanılarak modellerin performansı kapsamlı biçimde değerlendirilmiş; yalnızca genel doğruluk oranları değil, sınıf bazlı başarı düzeyleri de dikkate alınmıştır. Böylece özellikle antibiyotik kalıntısı içeren azınlık sınıflarının doğru tespit edilip edilmediği güvenilir biçimde analiz edilmiştir.

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Sınıflandırma ve Model Performans Analizi:

Bu tez çalışması, süt içerisinde antibiyotik kalıntılarının tespit edilmesi ve sınıflandırılması amacıyla geliştirilmiş optik biyosensör sisteminden elde edilen verilerin yapay zekâ yöntemleriyle analiz edilmesine dayanmaktadır. Araştırma modeli, iki temel aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada, biyosensör aracılığıyla süt ve su bazlı numunelerden ölçüm verileri toplanmıştır. Bu numuneler arasında saf süt, antibiyotik eklenmiş süt örnekleri (amoksisilin, oksitetrasiklin ve siprofloksasin) ile karşılaştırma amacıyla saf su ve antibiyotik eklenmiş su örnekleri yer almaktadır. Numuneler üçer kez tekrar edilerek kaydedilmiş, ölçümler ise 1–5 V aralığında 512 adımda gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşım, her bir örnek için yüksek çözünürlüklü bir veri seti oluşturulmasını sağlamış, aynı zamanda farklı antibiyotik türlerinin ve farklı matrislerin (süt ve su) optik yanıtlarının karşılaştırılmasına imkân tanımıştır (10,83). Ölçümler sırasında ışın kaynağı ya uygulanan voltaj kademeli olarak artırılmış, dedektör tarafından kaydedilen sinyaller voltaj değişimlerine karşılık gelecek şekilde toplanmış ve böylece ışık-madde etkileşimlerinden doğan farklılıklar elektronik veriye dönüştürülmüştür. Ölçüm öncesinde sistemin karanlık kalibrasyonu yapılarak arka plan gürültüsü giderilmiş, bu sayede daha güvenilir veriler elde edildi (80).

Araştırmanın ikinci aşamasında, elde edilen ham veriler makine öğrenmesi algoritmalarına giriş verisi olarak hazırlanmıştır. Bu aşamada öncelikle veri ön işleme adımları uygulanmış, ölçümlerdeki tekrarlar düzenlenmiş ve sinyal kayıpları veya gürültüden kaynaklanabilecek hatalar giderilmiştir. Ardından sinyallerin daha anlamlı hale getirilmesi amacıyla özellik çıkarımı yapılmıştır. Bu süreçte ortalama fark, eğri altı alan, standart sapma oranı, sinyal eğimi, çarpıklık ve basıklık gibi istatistiksel ve

geometrik tanımlayıcılar hesaplanmıştır (112). Özellik çıkarımı sayesinde yüksek boyutlu ve ham yapıya sahip sinyaller, daha düşük boyutlu, daha anlaşılır ve makine öğrenmesi algoritmalarının yorumlamasına uygun bir hale getirilmiştir.

Veri setinde bazı sınıflar, diğerlerine kıyasla daha az sayıda örnek içerdiğinden sınıf dengesizliği sorunu ortaya çıkmıştır. Bu problemi çözmek amacıyla, yalnızca eğitim verisine uygulanmak üzere SMOTE yöntemi kullanılmıştır. Böylece azınlık sınıflarına yapay örnekler eklenmiş, tüm sınıfların dengeli bir şekilde temsil edilmesi sağlanmıştır (14,89). Bu yöntem, modellerin baskın sınıflara eğilim göstermesini önlemiş ve sınıflar arasında daha adil bir öğrenme süreci oluşturmuştur.

Veri seti hazırlandıktan sonra sınıflandırma aşamasına geçilmiş ve üç farklı topluluk tabanlı makine öğrenmesi algoritması uygulanmıştır. Random Forest, Gradient Boosting ve XGBoost modelleri, biyosensör verilerinden öğrenerek sınıflandırma görevlerini yerine getirmek üzere eğitilmiştir (116,118,121). Bu algoritmalar, hem çok sınıflı sınıflandırma (saf süt, amoksisilin, oksitetrasiklin, siprofloksasin) hem de ikili sınıflandırma (saf süt ile antibiyotik içeren örneklerin ayrımı) senaryolarında test edilmiştir. geliştirilen biyosensör ve yapay zekâ modelinin farklı matris yapıları ve çevresel koşullar altında gösterdiği performansı değerlendirmek amacıyla kapsamı genişletilmiş altı sınıflı ek bir sınıflandırma deneyi gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada veri seti; hava, saf su, süt ve süt içerisine amoksisilin, oksitetrasiklin ve siprofloksasin eklenmiş numuneler olmak üzere altı kategori hâlinde yapılandırılmıştır. Bu düzenek sayesinde, modelin yalnızca süt matrisi içinde değil; düşük optik yoğunluklu (hava), saydam sıvı (saf su) ve yüksek saçılım gösteren kompleks biyolojik matrisler (süt ve antibiyotikli süt) arasında ayırt edici örüntüleri ne ölçüde tanıyabildiği araştırılmıştır. Böylece sistemin, gerçek ölçüm ortamlarında karşılaşılabilecek değişken koşullara karşı dayanıklılığı, genelleme kapasitesi ve sınıflar arası ayrım gücü çok yönlü biçimde değerlendirilmiştir. Her üç senaryoda da yalnızca genel doğruluk oranları değil, aynı zamanda kesinlik, duyarlılık, F1-skoru ve ROC-AUC gibi daha kapsamlı performans ölçütleri dikkate alınmıştır (115). Böylelikle geliştirilen sistemin yalnızca yüksek doğruluk sağlaması değil, aynı zamanda güvenilir ve genellenebilir bir sınıflandırma performansı sergilemesi hedeflenmiştir.

Çalışmanın tamamlayıcı bir aşamasında, ticari süt örnekleri yüksek performanslı sıvı kromatografi-diyot dizisi dedektörü (HPLC-DAD) kullanılarak analiz edilmiştir. Bu analizlerde amoksisilin, oksitetrasiklin ve siprofloksasin kalıntıları Avrupa Birliği maksimum kalıntı limitlerinin altında tespit edilmiştir. Uygulanan kromatografik yöntem yüksek analitik duyarlılık ($R^2 > 0,999$), mükemmel doğrusal ilişki ve matris etkisinden bağımsız seçici tespit sağlamıştır. Çalışma, incelenen ticari süt örneklerinin antibiyotik kalıntısı açısından mevcut gıda güvenliği sınırlarına uygun olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, geniş kapsamlı örneklemeye ve yöntemsel doğrulama (LOD, LOQ, geri kazanım) çalışmalarına dayalı ileri araştırmalar önerilmektedir.

Sonuç olarak araştırma modeli, biyosensör sisteminden elde edilen ham optik verilerin aşamalı bir şekilde işlenmesi, özellik mühendisliği ve veri dengeleme teknikleriyle zenginleştirilmesi, ardından topluluk tabanlı algoritmalarla sınıflandırılması üzerine kurulmuştur. Bu yapı sayesinde geliştirilen sistemin, süt ürünlerinde antibiyotik kalıntılarının hızlı, güvenilir ve otomatik tespitine yönelik potansiyeli kapsamlı bir biçimde ortaya konmuştur.

3.2. Çok Sınıflı Sınıflandırma Sonuçları:

Bu bölümde, dört ve altı sınıflı veri kümeleri üzerinde gerçekleştirilen çok sınıflı sınıflandırma deneylerine ait model performansları sunulmaktadır. Modellerin doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1-skoru gibi metrikler üzerinden karşılaştırılmasıyla, özellik mühendisliği ve SMOTE gibi yöntemlerin sınıflandırma başarısına katkısı ayrıntılı biçimde değerlendirilmiştir. Tablo 6, gerçekleştirilen çok sınıflı sınıflandırma deneylerinde kullanılan modelleri, ilgili veri seti yapılarını ve elde edilen doğruluk oranlarını özetlemektedir.

Tablo 6. Model performanslarının özet karşılaştırması : Çok Sınıflı Sınıflandırma

Deneme	Model	Sınıflandırma Türü	Kullanılan Özellikler	SMOTE	Doğruluk (%)
1	Random Forest	4 sınıflı	Ham veriler	Evet	76,0
2	XGBoost	4 sınıflı	Yalnızca ham veriler	Evet	82,0
3	XGBoost	4 sınıflı	Yalnızca ham veriler	Hayır	78,6
4	XGBoost	4 sınıflı	Ham + Features eng	Evet	85,5
5	Gradient Boosting	4 sınıflı	Ham + Features eng	Evet	86,8
6	XGBoost	6 sınıflı	Ham + Features eng	Evet	87.5%

Tablo 6'daki sonuçlar, çok sınıflı sınıflandırma performansının model türü, özellik mühendisliği ve sınıf dengeleme yöntemlerinden doğrudan etkilendiğini göstermektedir. SMOTE uygulanması, özellikle ham verilerle eğitilen XGBoost modelinde doğruluğu artırarak sınıf dengesizliğinin giderilmesinin önemini ortaya koymuştur. Özellik mühendisliği kullanıldığında tüm modellerde performans artışı gözlenmiş, en yüksek doğruluk dört sınıflı yapıda Gradient Boosting (%86,8) ve altı sınıflı yapıda XGBoost (%87,5) ile elde edilmiştir. Bu bulgular, boosting tabanlı modellerin ve uygun veri ön işleme adımlarının çok sınıflı problemler için etkili olduğunu göstermektedir.

3.2.1. Doğruluk ve Performans Ölçütleri

Çok sınıflı sınıflandırma deneyleri iki aşamalı olarak gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada yalnızca dört kategori (saf süt, süt + amoksisilin, süt + oksitetrasiklin ve süt + siprofloksasin) kullanılmıştır. Bu veri seti üzerinde uygulanan Random Forest modeli, ham ışın kaynağı ve dedektör sinyalleri kullanılarak SMOTE ile dengelenmiş, sonuçta ***%76*** doğruluk elde edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Random Forest – RAW kullanılarak sınıflandırma performans Değerleri.

Sınıf	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skoru	Test Veri Sayısı
Süt	0.72	0.85	0.78	33
Amoksisilin	0.71	0.73	0.72	33
Oksitetrasiklin	0.86	0.76	0.81	33
Siprofloksasin	0.77	0.70	0.73	33
Genel Doğruluk			**0.76**	

Tablo 7'de sunulan sonuçlar, Random Forest modelinin ham ışın kaynağı ve dedektör sinyalleriyle, SMOTE uygulanmış dört sınıflı veri setinde orta düzeyde bir sınıflandırma başarısı sağladığını göstermektedir. Modelin oksitetrasiklin sınıfında en yüksek F1-skoruna (0,81) ulaşması, bu antibiyotiğin sensör sinyallerinde daha ayırt edici bir örüntü oluşturduğunu düşündürmektedir. Buna karşılık, amoksisilin sınıfında görece daha düşük performans elde edilmesi, bu sınıfa ait sinyallerin diğer sınıflarla daha fazla örtüştüğünü göstermektedir. Genel olarak sonuçlar, ham verilerle yapılan sınıflandırmanın mümkün olduğunu ancak daha yüksek başarı için özellik mühendisliğinin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Aynı veri setinde XGBoost algoritması denendiğinde doğruluk ***%82'ye*** yükselmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. XGBOOST – RAW – smote sınıflandırma performans metrikleri.

Sınıf	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skoru	Test Veri Sayısı
Süt	0.81	0.88	0.84	33
Amoksisilin	0.79	0.79	0.79	33
Oksitetrasiklin	0.84	0.82	0.83	33
Siprofloksasin	0.84	0.79	0.81	33
Genel Doğruluk			**0.82**	**132 örnek**

Tablo 8'deki sonuçlar, XGBoost algoritmasının aynı veri seti üzerinde Random Forest'a kıyasla daha yüksek bir sınıflandırma başarısı sağladığını göstermektedir. Doğruluğun %82'ye yükselmesi, boosting tabanlı yaklaşımın sınıflar arasındaki ayrımı daha etkili biçimde öğrenebildiğini ortaya koymaktadır. Özellikle süt ve oksitetrasiklin sınıflarında elde edilen yüksek kesinlik ve duyarlılık değerleri, bu sınıflara ait sinyal örüntülerinin model tarafından tutarlı biçimde yakalandığını göstermektedir. Genel olarak F1-skorlarının 0,81–0,84 aralığında olması, modelin sınıflar arasında dengeli ve kararlı bir performans sergilediğini göstermektedir.

Aynı dört sınıflı veri seti üzerinde bu kez SMOTE uygulanmadan XGBoost modeli eğitilmiş ve yalnızca ham ışın kaynağı ve dedektör sinyalleri kullanıldığında ***%78,6*** doğruluk elde edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. XGBOOST – RAW – no smote kullanılarak sınıflandırma performans metrikleri.

Sınıf	**Kesinlik**	**Duyarlılık**	**F1-Skoru**	**Test Veri Sayısı**
Amoksisilin	0.64	0.66	0.65	35
Süt	0.84	0.95	0.89	57
Oksitetrasiklin	0.82	0.69	0.75	26
Siprofloksasin	0.80	0.74	0.77	50
Genel Doğruluk			**0.79**	**168 örnek**

Tablo 9'da sunulan sonuçlar, SMOTE uygulanmadan eğitilen XGBoost modelinin sınıflandırma performansında belirgin bir düşüş yaşandığını göstermektedir. Doğruluğun %78,6'ya gerilemesi ve özellikle amoksisilin sınıfında F1-skorunun 0,65'e düşmesi, sınıf dengesizliğinin model öğrenmesini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık, süt sınıfında yüksek duyarlılık ve F1-skoru elde edilmesi, çoğunluk sınıfların model tarafından daha kolay öğrenildiğini göstermektedir. Bu bulgular, çok sınıflı problemlerinde SMOTE gibi dengeleme yöntemlerinin özellikle az temsil edilen antibiyotik sınıfları için kritik öneme sahip olduğunu doğrulamaktadır.

Bu zorlukları aşmak için özellik mühendisliği adımı uygulanmış, ortalama fark, eğri altı alan, standart sapma oranı, eğim, çarpıklık ve basıklık gibi istatistiksel ve geometrik tanımlayıcılar modele eklenmiştir. XGBoost + Özellik Mühendisliği + SMOTE konfigürasyonu sonucunda doğruluk ***%85,5'e*** yükselmiş ve performans metrikleri belirgin şekilde iyileşmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. XGBOOST + Features eng kullanılarak sınıflandırma performans metrikleri.

Sınıf	**Kesinlik**	**Duyarlılık**	**F1-Skoru**	**Test Veri Sayısı**
Amoksisilin	0.91	0.84	0.88	38
Süt	0.84	0.82	0.83	38
Oksitetrasiklin	0.85	0.92	0.89	38
Siprofloksasin	0.82	0.84	0.83	38
Genel Doğruluk			**0.86**	**152 örnek**

Tablo 10'daki bulgular, sinyal tabanlı mühendislik özelliklerinin modele dahil edilmesinin ayırt edici bilgiyi güçlendirdiğini ve sınıflar arası ayrım kapasitesini artırdığını göstermektedir. Özellikle geometrik ve istatistiksel tanımlayıcıların birlikte kullanılması, modelin antibiyotiklere özgü sinyal karakteristiklerini daha tutarlı biçimde öğrenmesine katkı sağlamıştır. Bu durum, özellik mühendisliğinin çok sınıflı sensör verilerinde kritik bir iyileştirici adım olduğunu ortaya koymaktadır.

4 sınıflı veri setinde Gradient Boosting modeli denenmiş ve 11 mühendislik özelliği + SMOTE uygulandığında en yüksek çok sınıflı başarıya ulaşılmıştır. Bu modelin doğruluk oranı ***%86,8*** olup, amoksisilin ve siprofloksasin sınıflarında F1-skoru 0,85, oksitetrasiklin sınıfında ise 0,88 olarak hesaplanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Gradient Boosting + Features eng kullanılarak sınıflandırma performans metrikleri.

Sınıf	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skoru	Test Veri Sayısı
Amoksisilin	0.89	0.82	0.85	38
Süt	0.92	0.87	0.89	38
Oksitetrasiklin	0.80	0.97	0.88	38
Siprofloksasin	0.89	0.82	0.85	38
Genel Doğruluk	**0.87**	**0.87**	**0.87**	**152 örnek**

Tablo 11'deki sonuçlar, boosting tabanlı yaklaşımın mühendislik özellikleri ve sınıf dengeleme ile birlikte kullanıldığında çok sınıflı yapıda güçlü bir ayrım yeteneği sunduğunu göstermektedir. Özellikle ardışık hata düzeltme mekanizması, sınıflar arasındaki ince sinyal farklılıklarının daha etkin biçimde öğrenilmesine olanak tanımıştır. Elde edilen dengeli performans, modelin farklı antibiyotik sınıfları arasında kararlı ve genellenebilir bir sınıflandırma davranışı sergilediğini göstermektedir.

Tablo 12'de sunulan performans özetine göre model, altı sınıflı deneyde ***%87,25*** doğruluk, 0,88 makro-precision ve 0,87 makro-F1 skoru elde etmiştir. Tablo sonuçları özellikle saf süt ve amoksisilin içeren süt örneklerinde yüksek kesinlik sergilendiğini göstermektedir. Buna karşılık, oksitetrasiklin ve siprofloksasin sınıflarında ise nispeten daha düşük duyarlılık değerleri elde edilmiştir. Genel olarak tablo verileri, modelin sınıflar arasında dengeli bir performans ortaya koyduğunu ve çoklu matris koşullarında dahi güvenilir şekilde sınıflandırma yapabildiğini teyit etmektedir.

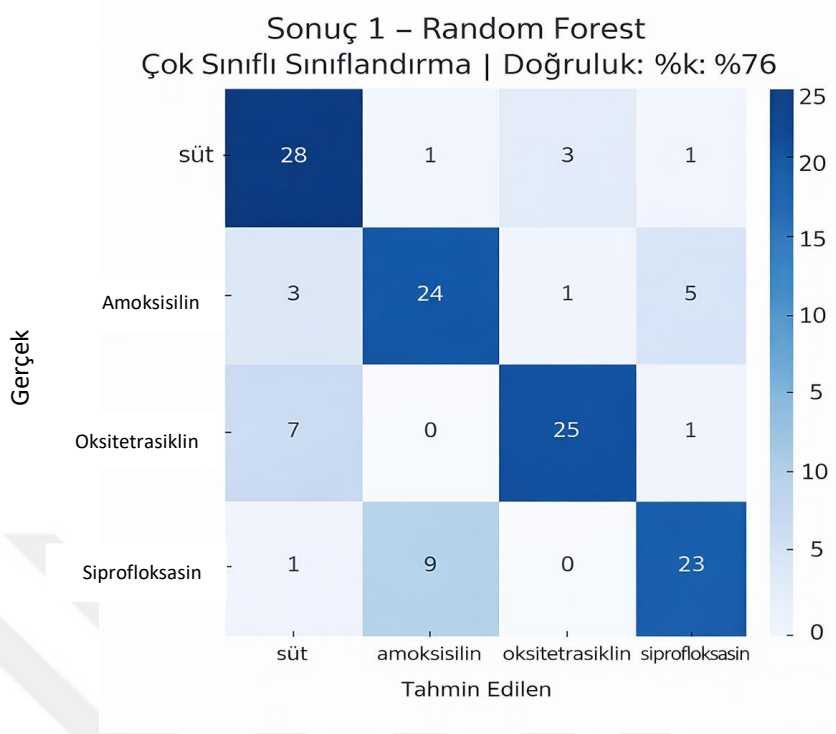
Tablo 12. sınıflandırma Raporu Altı Sınıflık.

Sınıf	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skoru	Test Veri Sayısı
Hava	1	1	1	24
Saf süt	0,97	1	0.90	25
Süt	0,95	0,88	0,91	25
Amoksisilin	0,76	0.77	0.77	25
Oksitetrasiklin	0,90	0,77	0,82	25
Siprofloksasin	0,70	0,84	0,77	25
Genel Doğruluk			**0.8725**	**149 örnek**

Tablo 12'de sunulan bulgular, modelin artan sınıf sayısına rağmen genelleme yeteneğini koruyabildiğini göstermektedir. Özellikle referans sınıfların yüksek doğrulukla ayrıştırılması, modelin temel sinyal desenlerini güvenilir biçimde öğrendiğini ortaya koymaktadır. Antibiyotik içeren sınıflarda gözlenen duyarlılık farklılıkları, bu gruplara ait sensör yanıtlarının kısmen benzerlik göstermesinden kaynaklanabilir. Bununla birlikte, genel performans değerleri, çoklu matris ve çok sınıflı koşullar altında modelin kararlı ve uygulanabilir bir sınıflandırma yaklaşımı sunduğunu göstermektedir.

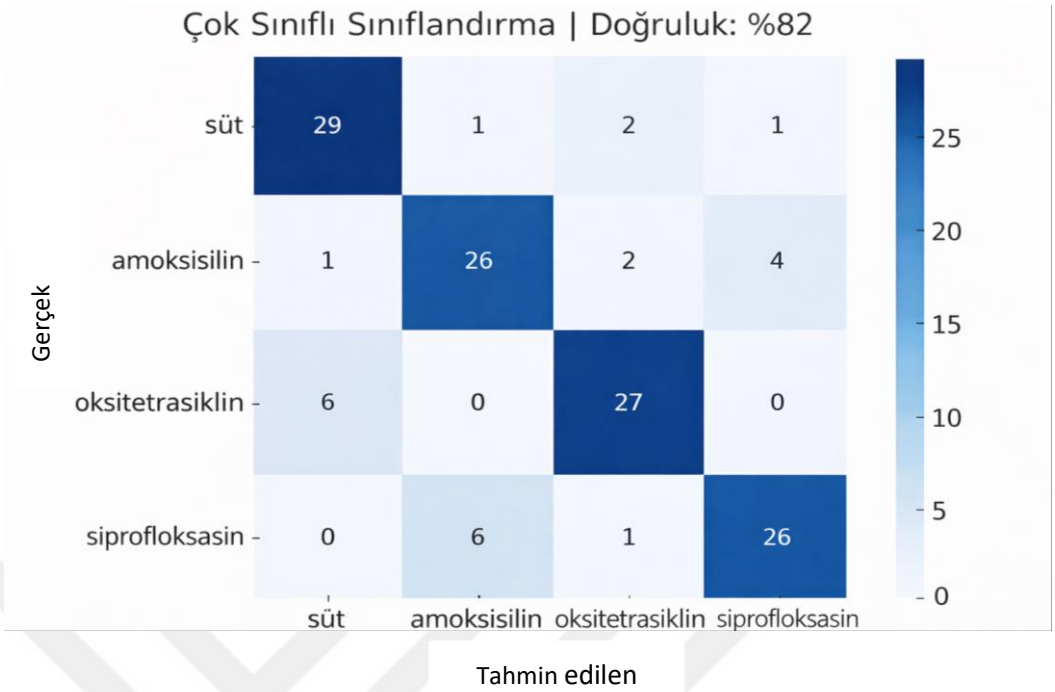
3.2.2. Karmaşıklık Matrisleri

Çok sınıflı sınıflandırma modellerinin başarısını daha ayrıntılı değerlendirebilmek için doğruluk oranlarının yanı sıra karmaşıklık matrisleri de incelenmiştir. Bu görseller, her bir sınıfa ait doğru ve yanlış sınıflandırma sayılarını ortaya koyarak modelin hangi kategorilerde güçlü, hangi kategorilerde zayıf olduğunu göstermektedir.



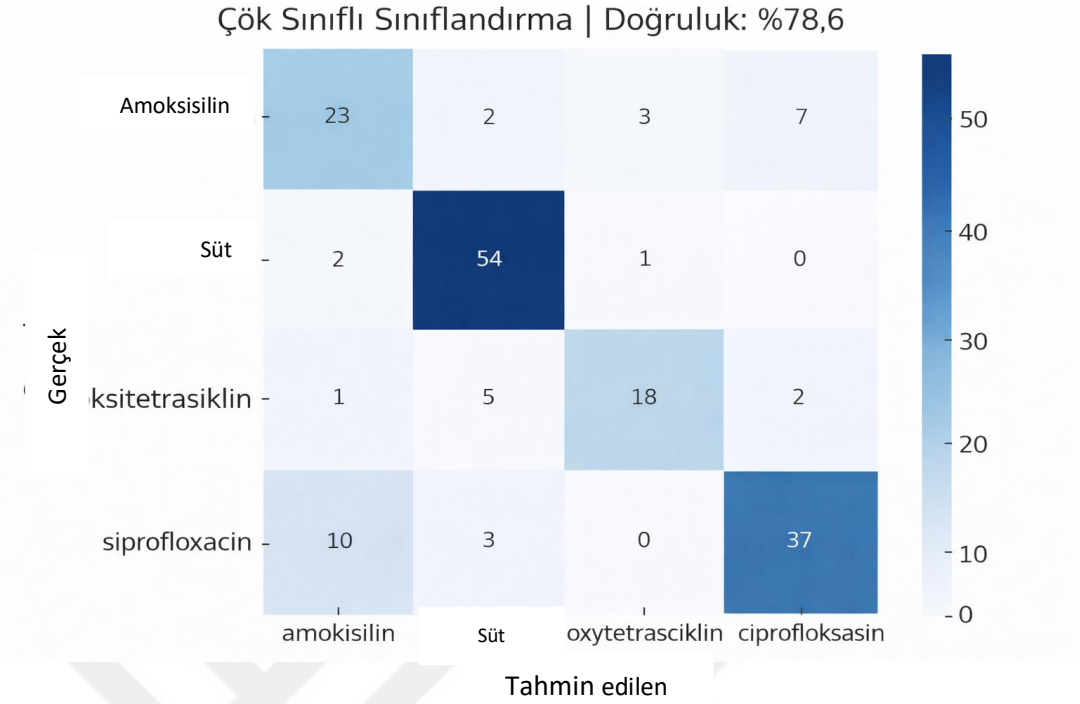
Şekil 14. Karışıklık matrisi: ham veri kullanılarak oluşturulan Random forest çoklu sınıf modeli.

Dört sınıflı veri setinde ham ışın kaynağı ve dedektör verileriyle eğitilen Random Forest modeli için elde edilen karmaşıklık matrisi Şekil 14'te sunulmuştur. Random Forest modelinin ham sensör verileriyle süt sınıfını yüksek doğrulukla ayırt edebildiğini, buna karşın antibiyotik sınıfları arasında belirli örtüşmelerin bulunduğunu göstermektedir. Özellikle amoksisilin ve siprofloksasin sınıfları arasındaki yanlış sınıflandırmalar, bu antibiyotiklerin sensör yanıtlarının benzer özellikler taşıdığını düşündürmektedir. Bu durum, ham verilerin tek başına sınıflar arasındaki ince farkları ayırt etmekte sınırlı kaldığını ve ek ayırt edici özelliklere ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır.



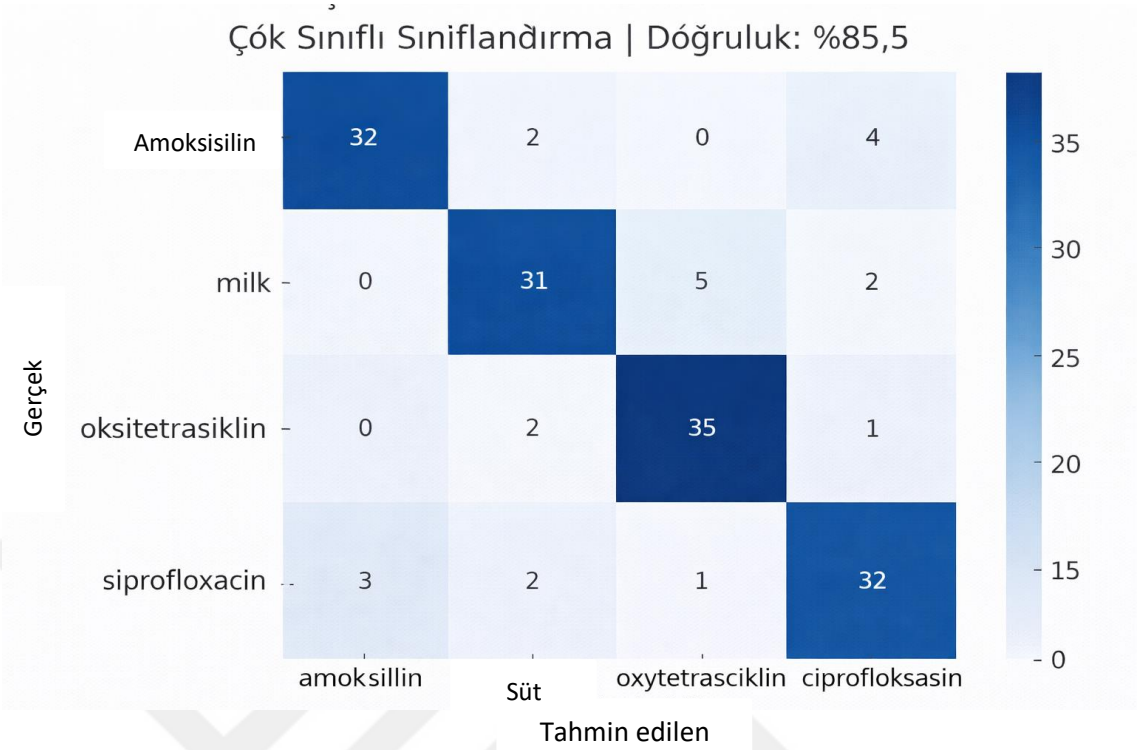
Şekil 15. ham veriler kullanılarak XGBoost çoklu sınıf modeli için karışıklık matrisi..

Aynı veri setinde kullanılan XGBoost modeli ise , sınıflar arasındaki ayrımı daha net gerçekleştirmiştir şekil 15'te. XGBoost modelinin ham verilerle Random Forest'a kıyasla sınıflar arasındaki ayrımı daha tutarlı biçimde gerçekleştirdiğini göstermektedir. Özellikle süt ve oksitetrasiklin sınıflarında doğru sınıflandırma oranlarının artması, boosting tabanlı yapının sensör sinyallerindeki ayırt edici örüntüleri daha etkin yakalayabildiğini ortaya koymaktadır. Buna karşın, amoksisilin ile siprofloksasin sınıfları arasında gözlenen sınırlı karışmalar, bu antibiyotiklere ait sinyal özelliklerinin kısmen örtüştüğünü ve ek ayırt edici özelliklerin modele katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.



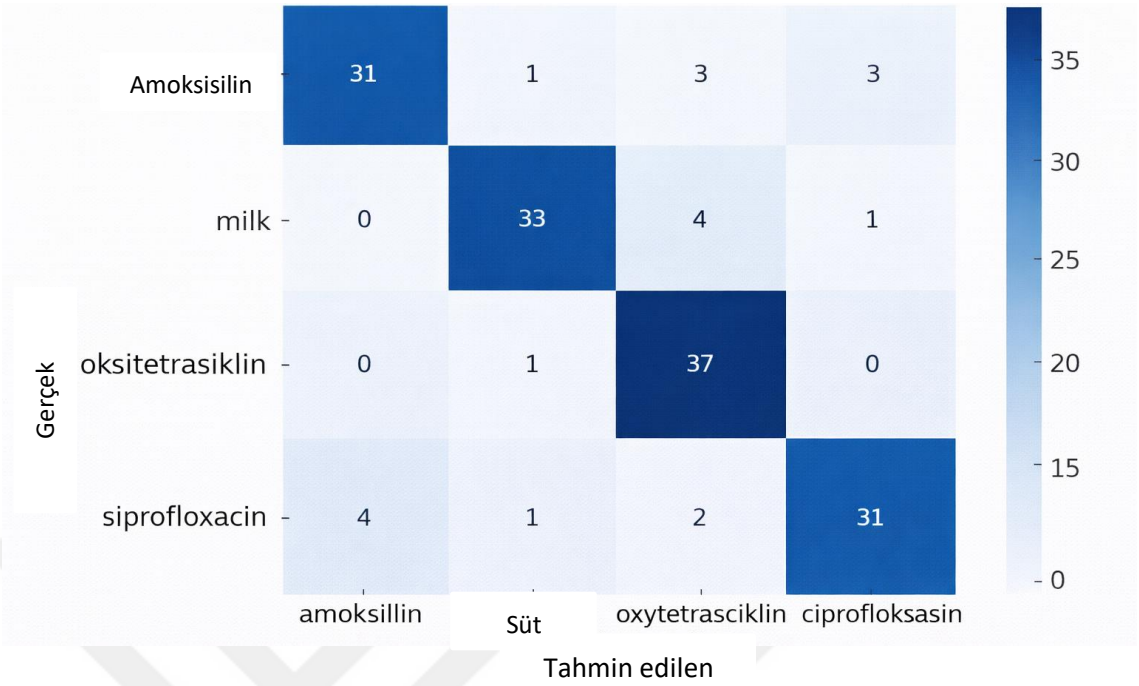
Şekil 16. ham veriler kullanılarak XGBoost çoklu sınıf modeli için karışıklık matrisi.

Şekil 16'daki karışıklık matrisi, yalnızca ham veriler kullanılarak eğitilen XGBoost modelinin, genişletilmiş ve dengesiz veri yapısında sınıflar arası ayrımı sağlamakta zorlandığını göstermektedir. Özellikle su bazlı antibiyotik sınıflarının süt ve süt içeren sınıflarla karışması, matris etkisinin ve örnek sayısındaki dengesizliğin model performansını sınırladığını düşündürmektedir. Bu durum, çoklu matris içeren veri setlerinde sınıf dengeleme ve özellik mühendisliği adımlarının zorunlu hale geldiğini açıkça ortaya koymaktadır.



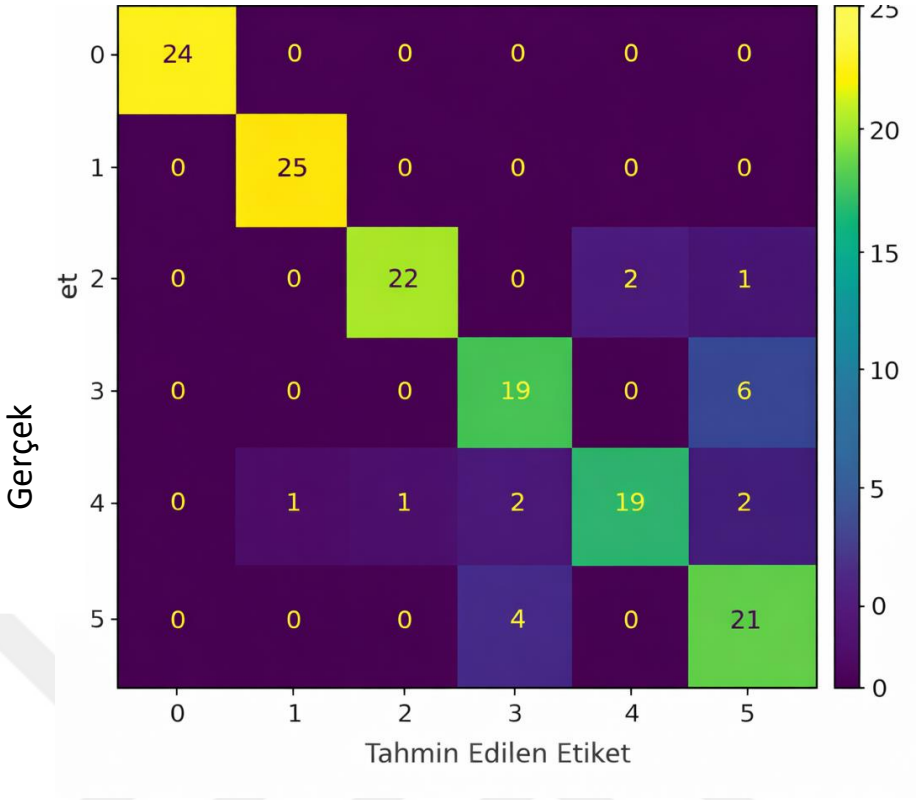
Şekil 17. Mühendislik özellikleri kullanan XGBoost çoklu sınıf modeli için karışıklık matrisi.

Şekil 17'de sunulan karışıklık matrisi, özellik mühendisliği ve SMOTE uygulanmasının XGBoost modelinin sınıflar arası ayrım yeteneğini belirgin biçimde güçlendirdiğini göstermektedir. Özellikle antibiyotik sınıflarına ait sinyal örüntülerinin daha net temsil edilmesi, yanlış sınıflandırmaların önemli ölçüde azalmasına katkı sağlamıştır. Bu sonuç, ham verilerin ötesine geçilerek çıkarılan tanımlayıcı özelliklerin ve sınıf dengelemenin, çok sınıflı sensör verilerinde model kararlılığını artırdığını ortaya koymaktadır.



Şekil 18. Mühendislik özelliklerini kullanan Gradient artırmalı çoklu sınıf modeli için karışıklık matrisi.

Şekil 18'de sunulan karışıklık matrisi, Gradient Boosting modelinin mühendislik özellikleri ve SMOTE ile birlikte kullanıldığında çok sınıflı ayrımda en kararlı performansı sağladığını göstermektedir. Sınıflar arası hata dağılımının sınırlı kalması, modelin sensör sinyallerindeki ince farklılıkları etkin biçimde öğrenebildiğini ortaya koymaktadır. Bu sonuç, boosting tabanlı yaklaşımın gelişmiş özelliklerle desteklendiğinde çok sınıflı biyosensör verileri için güçlü bir nihai model alternatifi sunduğunu doğrulamaktadır.



Şekil 19. GB Kullanılarak Karışıklık Matrisi 6 Sınıf Sınıflandırması

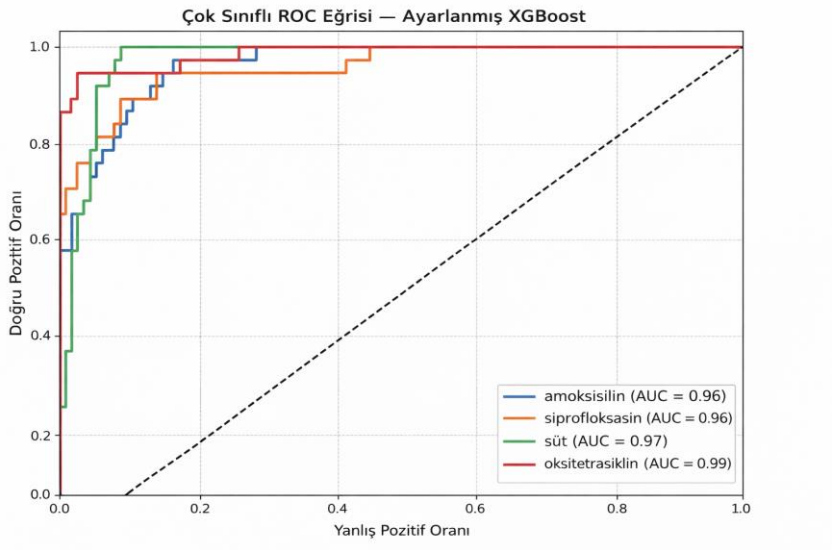
Şekil 19'daki karışıklık matrisi, soft voting yaklaşımıyla birleştirilen boosting tabanlı modelin altı sınıflı yapıda güçlü bir ayrım yeteneği sergilediğini göstermektedir. Diyagonal yoğunluğun belirgin olması, modelin farklı matris ve antibiyotik kombinasyonlarını tutarlı biçimde ayırt edebildiğini ortaya koymaktadır. Oksitetrasiklin ve siprofloksasin sınıflarında gözlenen sınırlı çapraz tahminler, bu sınıflara ait sinyal karakteristiklerinin kısmen benzerlik gösterebildiğini düşündürmekle birlikte, genel dağılım modelin çok sınıflı ve karmaşık veri yapılarında dengeli bir performans sunduğunu doğrulamaktadır.

Bu bulgular, çok sınıflı sınıflandırmada boosting tabanlı algoritmaların RF'ye kıyasla daha iyi ayrım gücü sunduğunu, özellikle özellik mühendisliği + SMOTE kombinasyonunun sınıflar arası karışmaları büyük ölçüde azalttığını ortaya koymaktadır.

3.2.3. ROC ve PR Eğrileri

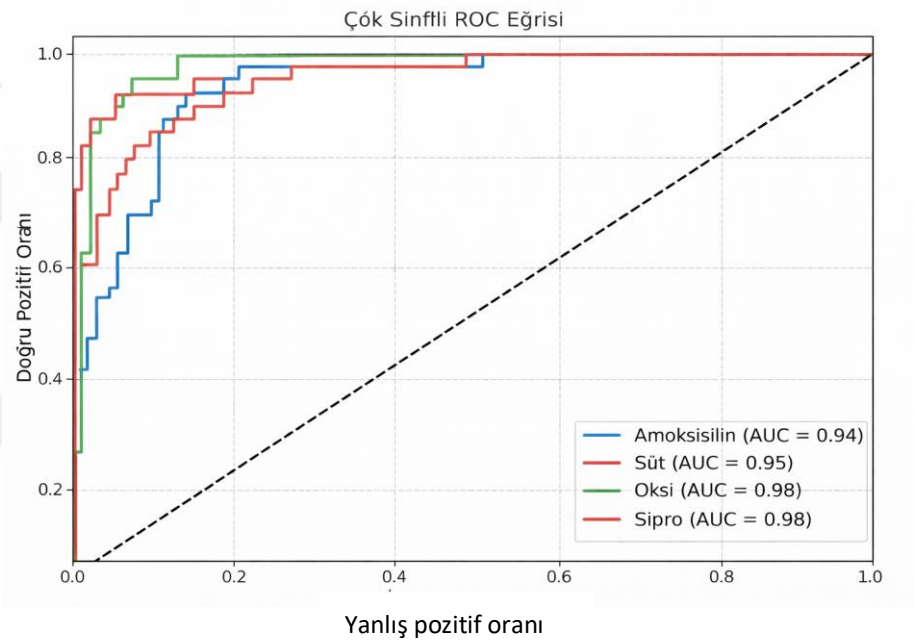
Çok sınıflı sınıflandırma modellerinin performansını daha kapsamlı değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrileri ve AUC (Area Under the Curve) değerleri incelenmiştir. ROC eğrileri, her bir sınıf için doğru pozitif oranı ile yanlış pozitif oranı arasındaki ilişkiyi göstererek, modelin sınıflar arasındaki ayrım gücünü ortaya koymaktadır.

Gradient Boosting modeli için elde edilen ROC eğrileri Şekil 20'de sunulmuştur. Bu eğriler, modelin her sınıfı yüksek ayırt edicilikle sınıflandırabildiğini göstermektedir. AUC değerleri incelendiğinde amoksisilin için 0,96, süt için 0,97, oksitetrasiklin için 0,99 ve siprofloksasin için 0,96 elde edilmiştir. Özellikle oksitetrasiklin sınıfında AUC değerinin 0,99 olması, modelin bu antibiyotiği neredeyse hatasız ayırt edebildiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, Gradient Boosting'in mühendislik özellikleri ve SMOTE ile birlikte kullanıldığında çok sınıflı sınıflandırmada güçlü bir ayrım gücü sunduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 20. SMOTE ile tasarlanmış özellikler üzerinde eğitilen çok sınıflı Gradient Boosting modeli için Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) eğrileri. Her eğri bir antibiyotik sınıfını temsil eder ve eğri altında kalan alan (AUC) puanları, tüm antibiyotikler için yüksek ayrılabilirliği doğrular.

Karşılaştırma amacıyla, Random Forest modeli için elde edilen ROC eğrileri Şekil 21'da verilmiştir. Bu model de sınıflar arası güçlü bir performans sergilemiş, AUC değerleri genel olarak 0,90'ın üzerinde çıkmıştır. Ancak amoksisilin sınıfında AUC değerinin 0,94'e düştüğü görülmüştür. Bu durum, Random Forest'ın özellikle amoksisilin sınıfını ayırt etmede Gradient Boosting'e kıyasla daha düşük bir ayrım gücüne sahip olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 21. SMOTE ile ham ışın kaynağı ve dedektör voltajları üzerinde eğitilen Random Forest sınıflandırıcısı için çok sınıflı ROC eğrileri. Model, 0,90'ı aşan AUC değerleriyle tüm antibiyotik sınıflarında güçlü bir ayırt edici güç göstermiştir.

Çok sınıflı görevlerde ROC eğrilerinin yanı sıra PR (Precision-Recall) eğrileri de önemli bir değerlendirme aracıdır. PR eğrileri, özellikle dengesiz sınıflarda modelin duyarlılık ve kesinlik performansını birlikte göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen PR eğrileri, Gradient Boosting ve XGBoost modellerinde yüksek kesinlik-duyarlılık dengesi sergilendiğini, Random Forest'ın ise özellikle küçük örnekli antibiyotik sınıflarında görece daha düşük performans gösterdiğini ortaya koymuştur.

Genel olarak ROC ve PR analizleri, Gradient Boosting'in çok sınıflı sınıflandırma görevlerinde en güçlü model olduğunu, XGBoost'un ise yüksek doğruluk sağlasa da ROC-AUC değerlerinde Gradient Boosting'in gerisinde kaldığını ortaya koymaktadır. Random Forest modeli ise temel bir referans başarı sunmakla birlikte, boosting tabanlı algoritmalar kadar ayrım gücü sağlayamamıştır.

3.3. İkili Sınıflandırma Sonuçları (Süt vs. Antibiyotik):

3.3.1. Doğruluk ve Performans Ölçütleri

Tablo 13'teki sonuçlar, Random Forest modelinin ham sensör verileri ve SMOTE ile desteklendiğinde ikili ayrım probleminde yüksek ve dengeli bir performans sergilediğini göstermektedir. Süt ve antibiyotik sınıfları için benzer kesinlik ve duyarlılık değerlerinin elde edilmesi, modelin her iki sınıfı da tarafsız ve kararlı biçimde ayırt edebildiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, Random Forest'ın temel bir ikili tarama modeli olarak güvenilir sonuçlar sunduğunu göstermektedir.

Tablo 13. Random Forest kullanılarak süt ve antibiyotik sınıfları için ikili sınıflandırma performans ölçütleri.

Sınıf	**Kesinlik**	**Duyarlılık**	**F1-Skoru**	**Test Veri Sayısı**
antibiyotik	0.95	0.93	0.94	105
Süt	0.93	0.95	0.94	105
Genel Doğruluk			**0.94**	**210 total samples**

Tablo 14'te sunulan bulgular, XGBoost modelinin sınıf dengesizliği bulunmasına rağmen yüksek doğruluk seviyesini koruyabildiğini göstermektedir. Antibiyotik sınıfında elde edilen yüksek duyarlılık, modelin kontamine örnekleri tespit etme konusunda güçlü bir eğilim sergilediğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık süt sınıfındaki görece daha düşük duyarlılık, modelin antibiyotik tespitini önceliklendiren bir karar yapısına sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlar, XGBoost'un SMOTE uygulanmadan dahi ikili ayrımda dayanıklı bir performans sunduğunu göstermektedir.

Tablo 14. XGBoost kullanılarak süt ve antibiyotik sınıfları için ikili sınıflandırma performans metrikleri.

Sınıf	**Kesinlik**	**Duyarlılık**	**F1-Skoru**	**Test Veri Sayısı**
antibiyotik	0.95	0.96	0.96	105
Süt	0.92	0.90	0.91	50
Genel Doğruluk			**94.19%**	**155**

Tablo 15'te yer alan sonuçlar, Gradient Boosting modelinin ikili sınıflandırma senaryosunda en dengeli ve en yüksek performansı sağladığını ortaya koymaktadır. Her iki sınıfta da benzer F1-skorlarının elde edilmesi, modelin yanlış pozitif ve yanlış negatif hataları etkili biçimde dengeleyebildiğini göstermektedir. Bu durum, Gradient Boosting'in süt ve antibiyotikli örneklerin ayrımında nihai ve güvenilir bir model alternatifi sunduğunu doğrulamaktadır.

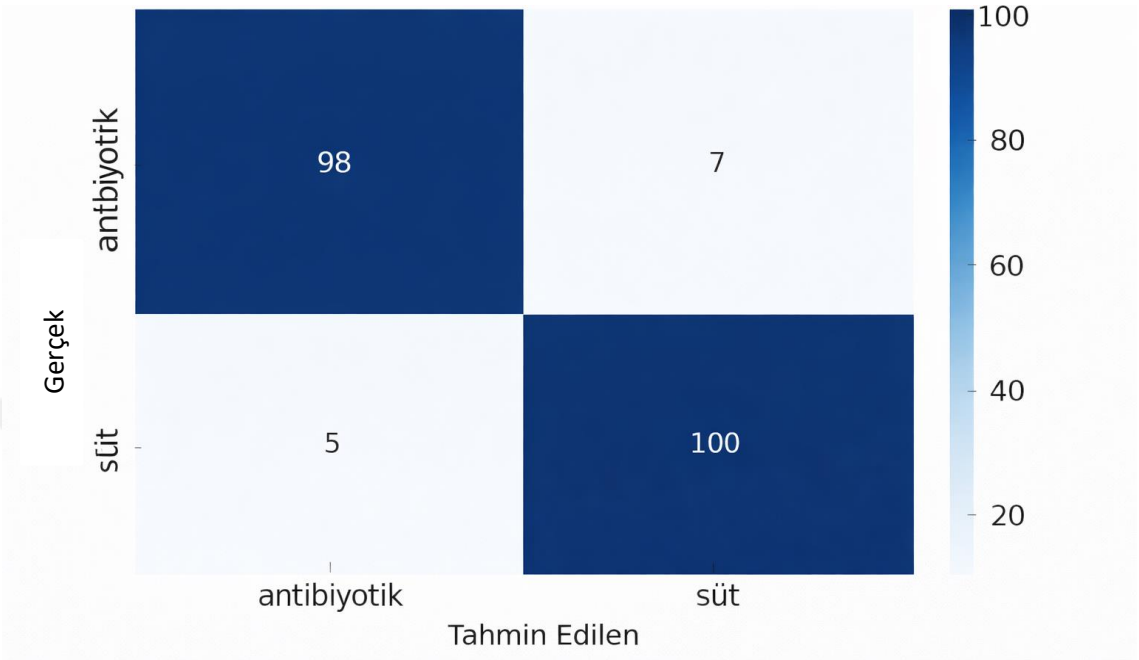
Tablo 15. Gradient Boosting kullanılarak süt ve antibiyotik sınıfları için ikili sınıflandırma performans metrikleri.

Sınıf	**Kesinlik**	**Duyarlılık**	**F1-Skoru**	**Test Veri Sayısı**
antibiyotik	0.94	0.97	0.95	105
Süt	0.97	0.93	0.95	105
Genel Doğruluk			**0.9524**	**210**

3.3.2. Karmaşıklık Matrisleri

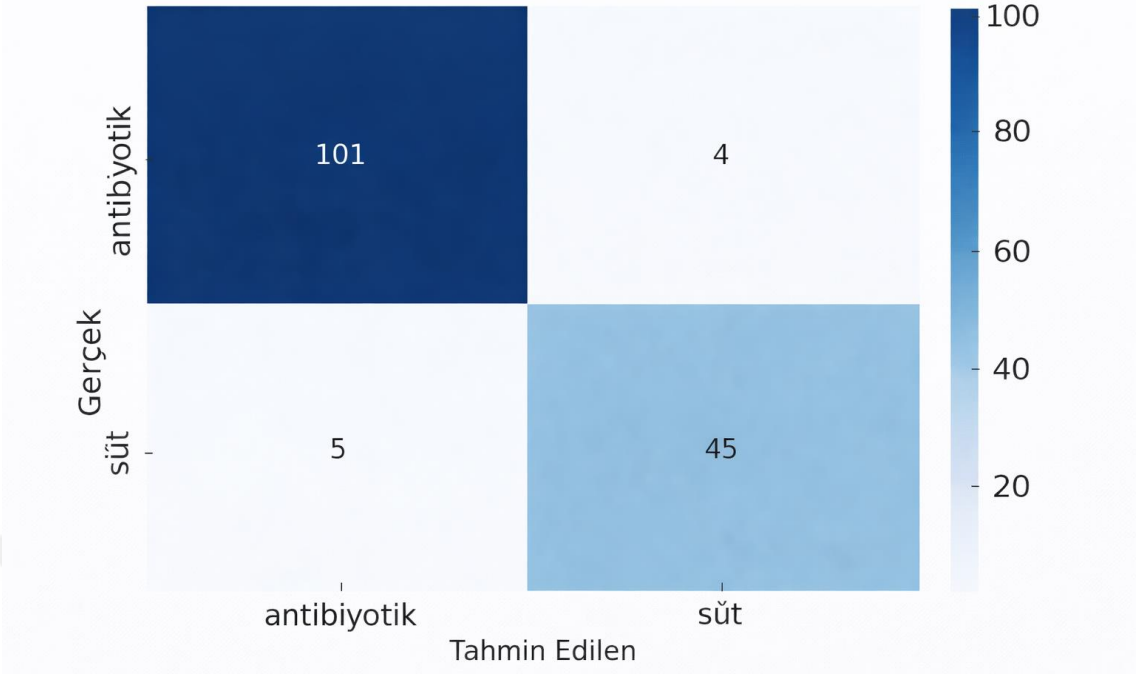
Şekil 22'deki karışıklık matrisi, Random Forest modelinin ikili ayrımda genel olarak kararlı bir performans sergilediğini göstermektedir. Bununla birlikte, sınırlı sayıda

antibiyotikli örneğin süt olarak sınıflandırılması, modelin kontaminasyon tespitinde temkinli davranmadığı bazı sınır durumlar bulunduğunu düşündürmektedir.



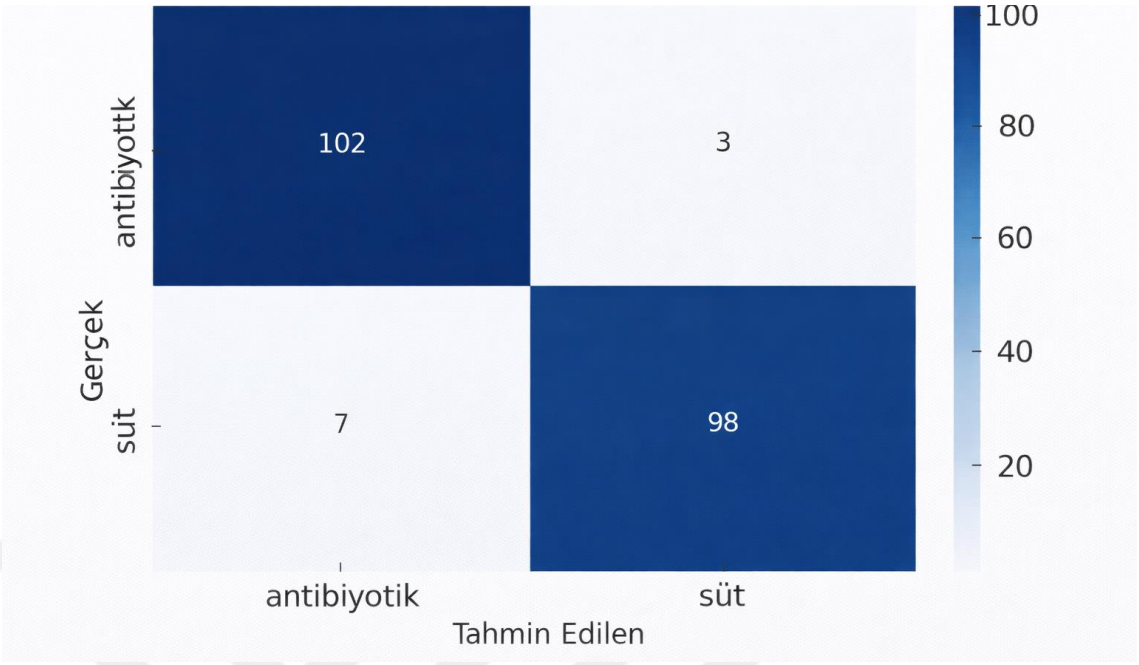
Şekil 22. İkili sınıflandırma için karışıklık matrisi Rastgele Orman

Şekil 23'te sunulan matris, XGBoost modelinin antibiyotikli örnekleri tespit etme konusunda güçlü bir eğilim sergilediğini, ancak süt sınıfında görece daha fazla hata ürettiğini göstermektedir. Bu durum, modelin karar sınırlarını kontaminasyon tespitine öncelik verecek şekilde oluşturduğunu ve yanlış pozitif riskinin arttığını düşündürmektedir.



Şekil 23. İkili sınıflandırma için XGboost karışıklık matrisi.

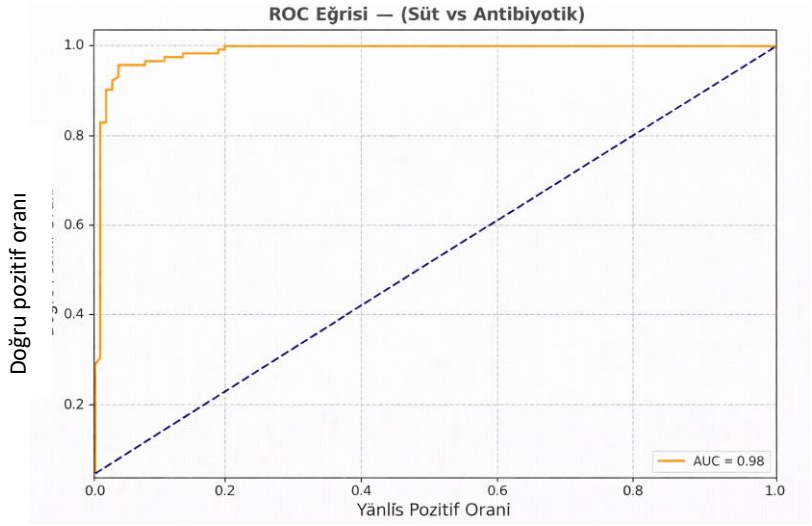
Şekil 24'teki sonuçlar, Gradient Boosting modelinin ikili sınıflandırmada en dengeli hata dağılımını sağladığını ortaya koymaktadır. Her iki sınıfta da sınırlı sayıda yanlış tahmin yapılması, modelin yanlış pozitif ve yanlış negatif hataları etkin biçimde dengeleyebildiğini göstermektedir. Bu özellik, modelin pratik süt güvenliği uygulamaları için güvenilir bir karar destek aracı olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 24. Gradient Boosting kullanılarak ikili sınıflandırma için karışıklık matrisi.

3.3.3. ROC ve PR Eğrileri

Ikili sınıflandırma senaryosunda modellerin ayrım gücü ROC eğrileri ile de değerlendirilmiştir. Özellikle Gradient Boosting modeli için elde edilen ROC eğrisi (Şekil 25), AUC = 0,97 değeri ile mükemmele yakın bir ayrım performansı göstermektedir. Bu değer, modelin yüksek doğru pozitif oranına ve düşük yanlış pozitif oranına sahip olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 25. İkili Gradient Boosting modeli için ROC eğrisi (AUC = 0,98).

PR eğrileri de benzer şekilde yüksek kesinlik-duyarlılık dengesi ortaya koymuştur. Gradient Boosting modelinde hem süt hem de antibiyotikli örnekler için güçlü bir ayrım gücü gözlenirken, XGBoost da yüksek performans sergilemiş ancak özellikle süt sınıfında duyarlılık değerleri nispeten daha düşük kalmıştır. Random Forest ise ikili sınıflandırmada temel bir başarı sunmuş, ancak boosting tabanlı yöntemlerin gerisinde kalmıştır.

3.4. Özellik Mühendisliğinin Sonuçları

Yapılan analizlerde, özellik mühendisliğinin sınıflandırma performansı üzerindeki etkisi nicel olarak belirgin düzeyde saptanmıştır. Ham ışın kaynağı ve dedektör verileriyle eğitilen XGBoost modeli, SMOTE uygulanmadığı koşullarda %78,6 doğruluk oranı elde etmiştir. Aynı veri setine mühendislik özelliklerinin (ortalama fark, eğri altı alan, standart sapma oranı, eğim, çarpıklık ve basıklık) eklenmesi doğruluk oranını %85,5'e yükseltmiştir. Gradient Boosting algoritması, mühendislik özelliklerinin ve SMOTE'un birlikte uygulandığı durumda %86,8 doğruluk oranı ile en yüksek çok sınıflı sınıflandırma başarısına ulaşmıştır. Bu modelde süt sınıfında kesinlik %92, oksitetrasiklin sınıfında duyarlılık %97 olarak ölçülmüş, amoksisilin ve siprofloksasin sınıflarında F1-skoru 0,83–0,88 aralığında seyretmiştir. Tüm sınıflar için ortalama F1-skoru 0,87 olarak

hesaplanmıştır. Ayrıca, ham veri ile eğitilen modellerde gözlenen sınıf karışmalarının mühendislik özelliklerinin eklenmesiyle azaldığı belirlenmiştir.

t-SNE görselleştirmeleri, mühendislik özellikleri uygulandıktan sonra sınıf dağılımlarının daha ayrık hale geldiğini göstermiş, veri kümeleri arasındaki sınırların daha belirginleştiği saptanmıştır. İstatistiksel ve geometrik özniteliklerin kullanımı, modelin genel sınıflandırma başarısının yanı sıra veri kümesinin görsel düzeyde ayrıştırılabilirliğini de artırmıştır. Sayısal sonuçlar, mühendislik özelliklerinin çok sınıflı veri yapılarında model doğruluğunu ortalama %7–9 oranında yükselttiğini ve sınıflar arası ayrımı güçlendirdiğini göstermektedir.

3.5. SMOTE Sonuçları

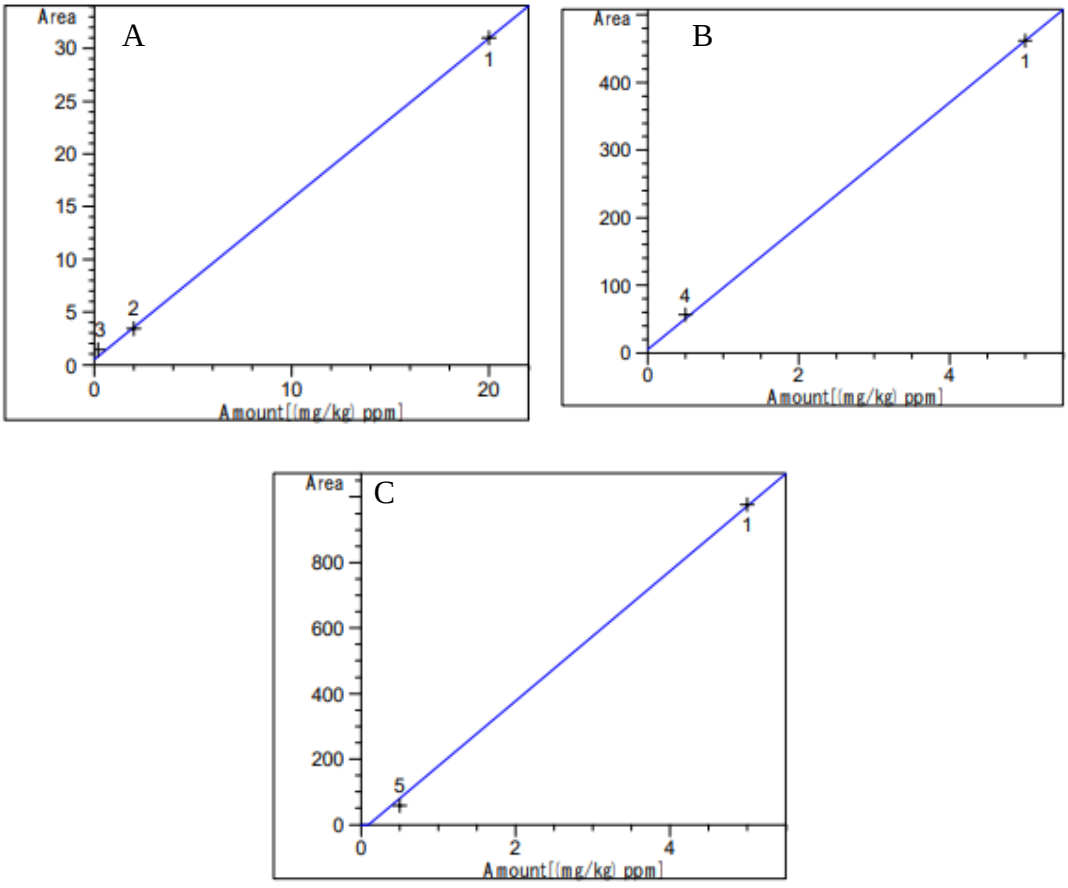
Çalışmada kullanılan veri setinde sınıf dengesizliği, özellikle su bazlı antibiyotik örneklerinin sınırlı sayıda olması nedeniyle belirgin düzeyde gözlenmiştir. SMOTE uygulanmadan elde edilen XGBoost modelinin doğruluk oranı %78,6 iken, SMOTE uygulaması sonrasında doğruluk oranı %82'ye yükselmiştir. Dengeleme işlemi, azınlık sınıflarının tahmin performansını artırmış ve sınıflar arasında daha dengeli bir hata dağılımı oluşturmuştur. Özellik mühendisliğiyle birlikte uygulandığında bu artış daha belirgin hale gelmiş, XGBoost modeli %85,5, Gradient Boosting modeli ise %86,8 doğruluk sağlamıştır.

SMOTE öncesi modellerde küçük sınıfların F1-skorları 0,65–0,70 aralığında iken, dengeleme sonrasında bu değerler 0,80'in üzerine çıkmıştır. Gradient Boosting modelinde küçük sınıflara ait örneklerin doğru sınıflandırılma oranı artmış, sınıflar arası genel performans farkı azalmıştır. Buna karşın, ikili sınıflandırma (süt ve antibiyotik) senaryosunda SMOTE'un etkisi sınırlı kalmış, çünkü sınıflar arasındaki sinyal farkı doğal olarak belirgin bulunmuştur. Bu durumda XGBoost modeli SMOTE uygulanmadan %94,2, Gradient Boosting modeli ise SMOTE sonrası %95,2 doğruluk oranı elde etmiştir.

Karmaşıklık matrisleri incelendiğinde, SMOTE uygulanmadığında azınlık sınıfların sıklıkla baskın sınıflarla karıştırıldığı, SMOTE sonrası ise yanlış sınıflandırmaların azaldığı belirlenmiştir. Çok sınıflı veri setlerinde SMOTE, sınıflar arasındaki örnek sayısı dengesini sağlamış, modellerin genelleme yeteneğini güçlendirmiş ve genel doğruluk oranlarını yaklaşık %4–8 oranında artırmıştır.

3.6. HPLC ile Referans Doğrulama Sonuçları:

Bu çalışmada, optik biyosensör verilerinden geliştirilen makine öğrenmesi modellerinin ürettiği sınıflandırma çıktılarının kimyasal referans yöntemle doğrulanması amacıyla HPLC analizi uygulanmıştır. Hedef antibiyotikler için doğrulama; retansiyon zamanı (RT) eşleşmesi ve dış standart yaklaşımı ile miktar tayini üzerinden gerçekleştirilmiştir. Kalibrasyon sonuçlarına göre AMOKSI, OKSI ve SIPROiçin beklenen RT değerleri sırasıyla 3.263 dk, 7.914 dk ve 13.726 dk olup, doğrusal kalibrasyon eğrileri yüksek korelasyon değerleriyle elde edilmiştir (AMOKSI: 0.99950, OKSI: 0.99978, SIPRO: 0.99928) (Şekil 27).



Şekil 26. HPLC kalibrasyon eğrileri ((A) Amoksi, (B) Oksi, (C) Sipro) ve ilgili RT/korelasyon değerleri.

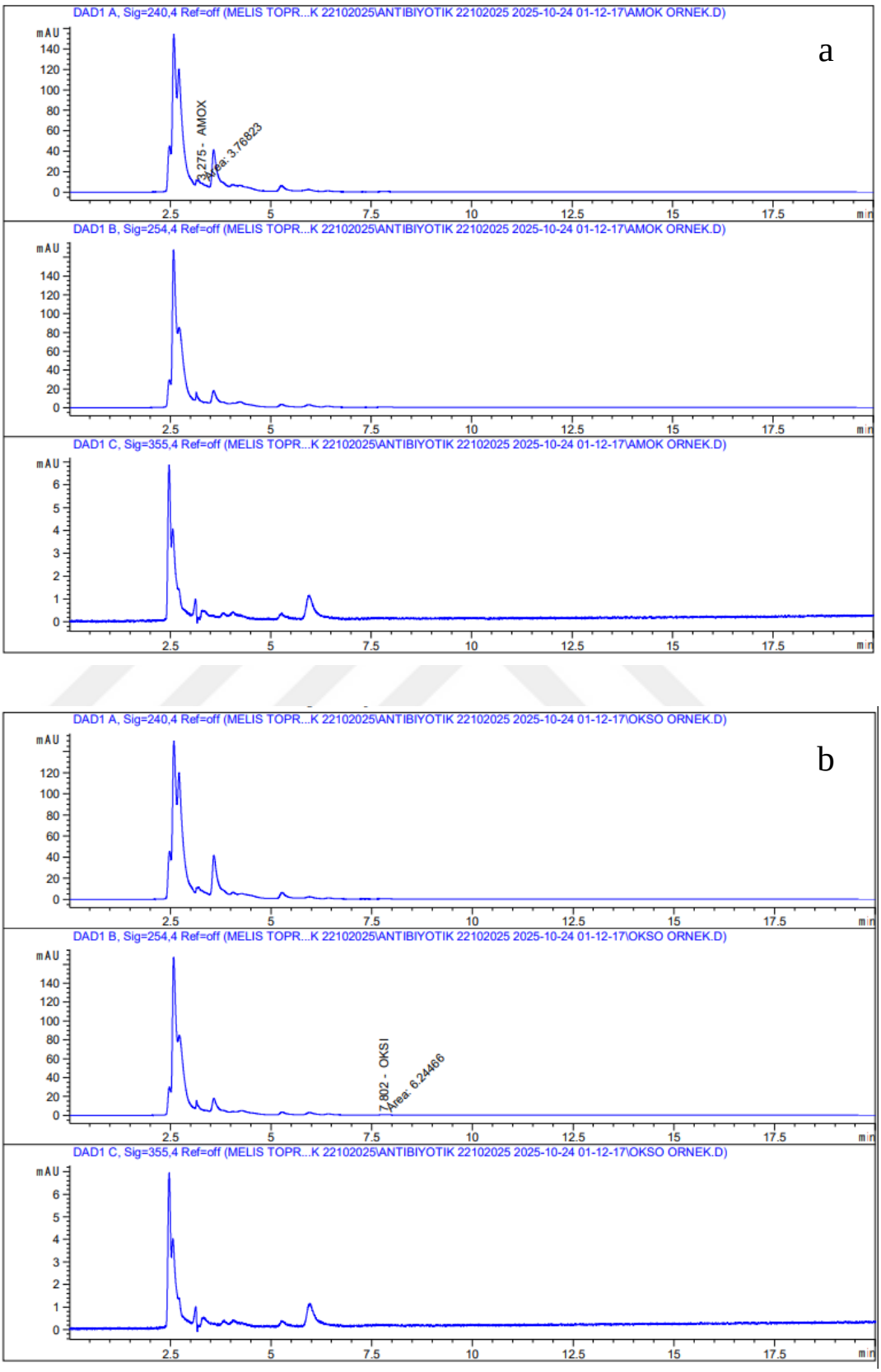
Şekil 27'deki yüksek korelasyon katsayıları, seçilen ölçüm koşullarında HPLC'nin hedef antibiyotikler için güvenilir kantifikasyon sağladığını ve optik sensör bulguları için güçlü bir referans doğrulama zemini oluşturduğunu göstermektedir.

HPLC örnek çıktıları incelendiğinde, Amoksi kromatogramında 3.275 dk'da Amoksi piki gözlenmiş ve miktar 4.28932e-2 mg/kg olarak raporlanmıştır. Benzer şekilde, Oksi örneğinde 7.802 dk'da Oksi piki tespit edilmiş ve miktar 2.65146e-4 mg/kg olarak bulunmuştur. Sipro örneğinde ise 13.719 dk'da Sipro piki gözlenmiş ve miktar 1.97033e-3 mg/kg olarak hesaplanmıştır. Kontrol örneğinde (KOR) hedef antibiyotiklere ait pik tespit edilmemiş ve toplam miktar 0.00000 olarak raporlanmıştır (Tablo 16).

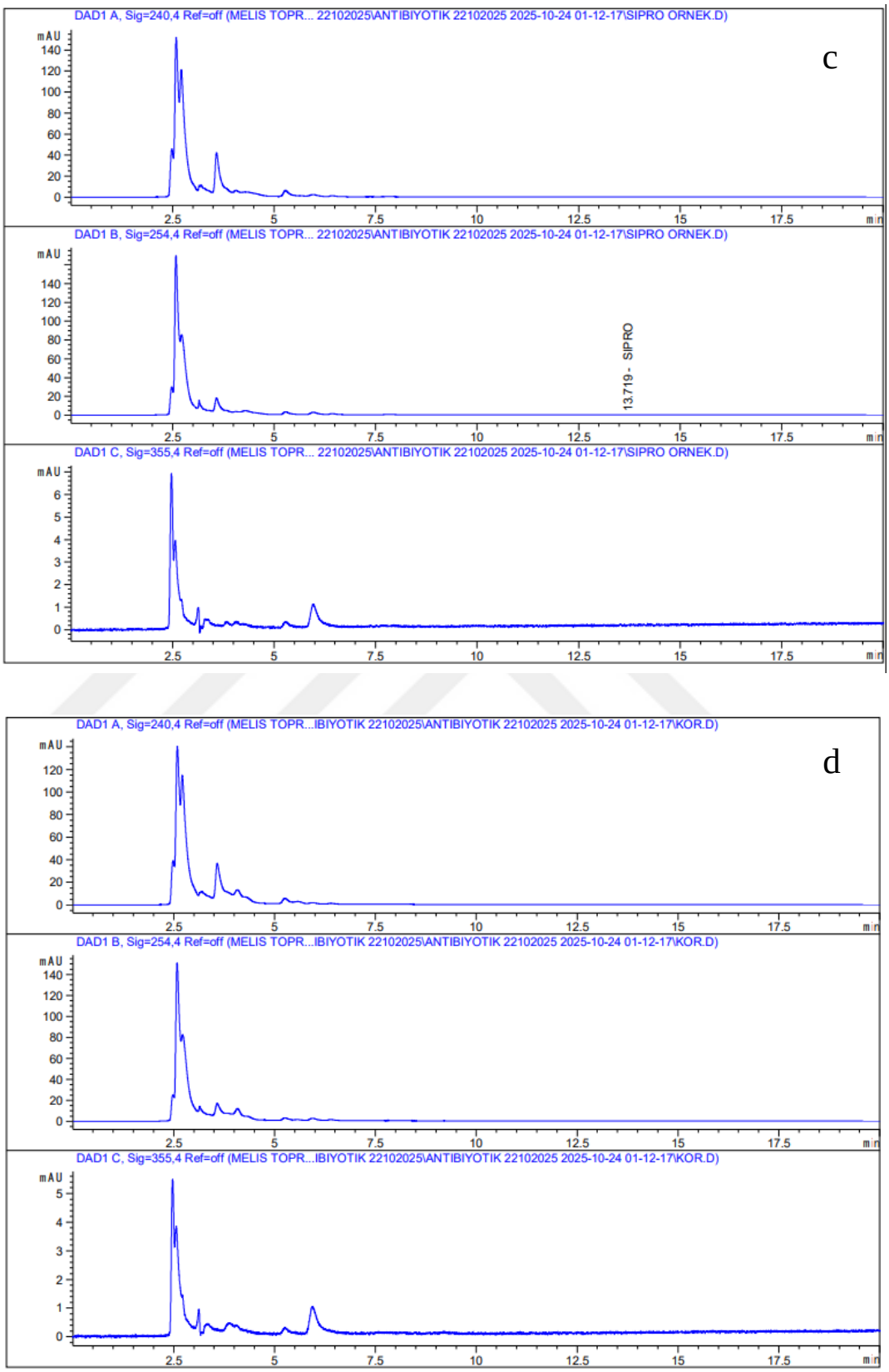
Tablo 16. HPLC ile doğrulama sonuçları (RT ve hesaplanan miktar).

Örnek	Hedef Bileşik	RT (dk)	Miktar (mg/kg)
Amoksi	Amoksi	3.275	4.28932e-2
Oksi	Oksi	7.802	2.65146e-4
Sipro	Sipro	13.719	1.97033e-3
Kör	—	Pik yok	0.00000

Tablo 16'da raporlanan RT değerlerinin kalibrasyon RT'leriyle uyumlu olması, antibiyotikli örneklerde hedef bileşiklerin beklenen elüsyon penceresinde doğrulandığını göstermektedir. Kontrol örneğinde hedef piklerin gözlenmemesi ise yöntemin seçiciliğini destekleyerek yanlış-pozitif riskini azaltan önemli bir bulgu sunmaktadır.



Şekil 27. HPLC örnek kromatogramları: (a) Amoksi, (b) Oksi.



Şekil 28. HPLC örnek kromatogramları: (c) Sipro, (d) Kontrol (Kör).

Şekil 28'da antibiyotikli örneklerde hedef RT bölgelerinde piklerin oluştuğu görülürken, kontrol örneğinde aynı bölgelerde anlamlı bir pik bulunmaması; sensör verilerinde "antibiyotik varlığı" ile ilişkilendirilen sınıflandırma çıktılarının kimyasal referans analizle tutarlı olduğunu desteklemektedir. Bu uyum, optik sensör temelli yaklaşımın doğrulanabilirliğini artırarak önerilen sistemin güvenilirliğini güçlendirmektedir.

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1. Özellik Mühendisliğinin Etkisi:

Ham ışın kaynağı ve dedektör voltaj sinyalleri, antibiyotik kalıntılarının tespitinde temel bir bilgi kaynağı olmakla birlikte, bu verilerin doğrudan modele aktarılması durumunda yüksek boyutluluk, gürültü ve sınıflar arası örtüşme gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Özellik mühendisliği, bu ham verilerin daha anlamlı, düşük boyutlu ve istatistiksel olarak güçlü temsillere dönüştürülmesini sağlayarak sınıflandırma performansını artıran kritik bir adımdır (117,118). Bu çalışmada, ışın kaynağı ve dedektör sinyallerinden türetilen istatistiksel ve geometrik öznitelikler (ortalama fark, eğri altı alan, standart sapma oranı, eğim, çarpıklık ve basıklık) modele entegre edilmiştir.

Özellik mühendisliğinin etkisi, özellikle genişletilmiş veri setinde açık biçimde gözlemlenmiştir. Ham verilerle eğitilen XGBoost modeli, SMOTE uygulanmadığında yalnızca %78,6 doğruluk sağlamış ve amoksisilin sınıfı için F1-skoru 0,65'te kalmıştır. Bu sonuç, antibiyotik türlerinin optik yanıtlarının ham sinyallerde büyük ölçüde birbirine karıştığını ve modelin bu farklılıkları ayırt etmekte zorlandığını göstermektedir (13).

Aynı veri setinde mühendislik özelliklerinin eklenmesiyle doğruluk oranı %86,5'e yükselmiştir. Bu konfigürasyonda özellikle oksitetrasiklin sınıfında duyarlılık %92'ye ulaşmış, amoksisilin ve siprofloksasin sınıflarında ise F1-skorlarının 0,83–0,88 aralığında dengeli değerler elde edilmiştir. Bu iyileşme, mühendislik özelliklerinin sinyaller arasındaki ince farklılıkları yakalayarak sınıflar arası ayrımı güçlendirdiğini ortaya koymaktadır (100). Tablo 16'da verilen sonuçlar, özellik mühendisliğinin XGBoost modelinin doğruluk performansını %4 oranında artırdığını göstermektedir.

Tablo 17. XGBoost için Özellik Mühendisliğinin Performansa Etkisi

Sınıflandırıcı	**Metrik (%)**	**Özellik Mühendisliği -**	**Özellik Mühendisliği +**	**İyileşme (%)**
XGBoost	Doğruluk	82.0	86.0	**4.0**
	Kesinlik	0.82	0.85	3.0
	Duyarlılık	0.82	0.86	4.0
	F1-Skoru	0.82	0.86	4.0

Özellik mühendisliğinin katkısı yalnızca XGBoost ile sınırlı kalmamış, Gradient Boosting modelinde de belirgin bir iyileşme sağlamıştır. Ham verilerle eğitilen modellerde sınıflar arasında örtüşmeler devam ederken, mühendislik özellikleri ve SMOTE ile desteklenen Gradient Boosting modeli %86,8 doğruluk elde etmiş ve en yüksek çok sınıflı performansa ulaşmıştır. Bu modelde süt sınıfında %92 kesinlik, oksitetrasiklin sınıfında %97 duyarlılık ve tüm sınıflar için ortalama F1-skoru 0,87 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, mühendislik özelliklerinin Gradient Boosting gibi boosting tabanlı algoritmalarla birlikte kullanıldığında sınıflandırma kapasitesini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (103,119).

Özellik mühendisliğinin etkisi görsel olarak da t-SNE projeksiyonları ile ortaya konmuştur. Ham ışın kaynağı ve dedektör verileri kullanıldığında sınıfların büyük ölçüde üst üste bindiği ve özellikle süt ile antibiyotikli örneklerin birbirinden ayırt edilmesinin zorlaştığı görülmüştür. Buna karşın mühendislik özellikleri kullanıldığında sınıflar arasında daha belirgin sınırlar ortaya çıkmış, kümelenmeler sıkılaşmış ve her bir sınıf daha ayrık bir dağılım sergilemiştir (2). Bu bulgu, istatistiksel ve geometrik özniteliklerin yalnızca doğruluk oranlarını yükseltmekle kalmadığını, aynı zamanda verinin görsel düzeyde de daha ayrıştırılabilir hale gelmesini sağladığını göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada özellik mühendisliği çok sınıflı sınıflandırma performansını belirgin şekilde artırmış; özellikle matris çeşitliliği yüksek veri setlerinde modelin sınıflar arasındaki ince farklılıkları ayırt edebilmesini mümkün kılmıştır. Mühendislik özellikleri

sayesinde elde edilen bu başarı, biyosensör tabanlı yapay zekâ uygulamalarında ham sinyallerin doğrudan kullanımının ötesine geçilmesi gerektiğini ve anlamlı özellik çıkarımının model başarısında kritik bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır (11,34).

4.2. SMOTE Sonuçlarının Etkisi:

Bu çalışmada kullanılan veri setinde sınıflar arasında belirgin bir örnek dengesizliği bulunmaktadır. Saf süt ve süt + antibiyotik kategorileri yüksek sayıda örneğe sahipken, özellikle su bazlı antibiyotik sınıfları (ör. saf su + amoksisilin, saf su + oksitetrasiklin, saf su + siprofloksasin) son derece sınırlı sayıda temsil edilmektedir. Bu dengesizlik, makine öğrenmesi modellerinde baskın sınıfların daha iyi öğrenilmesine, azınlık sınıfların ise sıklıkla yanlış sınıflandırılmasına neden olmaktadır (17). Bu sorunu gidermek amacıyla eğitim verisine SMOTE (Synthetic Minority Oversampling Technique) uygulanmış, test verisi ise orijinal dağılımıyla korunmuştur. Böylece azınlık sınıflarına yapay örnekler eklenerek veri seti dengelenmiş ve tüm sınıfların öğrenme sürecine eşit katkı sunması sağlanmıştır (14).

SMOTE'un çok sınıflı sınıflandırmadaki etkisi, özellikle XGBoost modeli üzerinde net bir şekilde gözlemlenmiştir. Ham ışın kaynağı ve dedektör sinyalleri ile eğitilen XGBoost modeli SMOTE uygulanmadığında doğruluk oranı yalnızca %78,6 olarak elde edilmiştir. Bu durumda amoksisilin sınıfında F1-skoru %65 seviyesinde kalmış ve sınıf dengesizliğinin doğrudan performansı olumsuz etkilediği görülmüştür. Aynı modelde SMOTE uygulandığında doğruluk oranı %82'ye yükselmiş, küçük sınıfların tahmin başarısı artmış ve performans daha dengeli hale gelmiştir. Bu sonuç, çok sınıflı görevlerde SMOTE'un kritik bir rol oynadığını göstermektedir (127). Tablo 17'de görüldüğü üzere, SMOTE uygulanması XGBoost modelinin çok sınıflı sınıflandırma performansını belirgin şekilde artırmış ve doğruluk oranında %3'lük bir iyileşme sağlamıştır.

Tablo 18. XGBoost için SMOTE Kullanımının Sınıflandırma Performansına Etkisi

Sınıflandırıcı	Metrik (%)	SMOTE Yok	SMOTE Var	İyileşme (%)
XGBoost	Doğruluk	79.0	82.0	**3.0**
	Kesinlik	0.77	0.82	5.0
	Duyarlılık	0.76	0.82	6.0
	F1-Skoru	0.77	0.82	5.0

SMOTE'un etkisi yalnızca ham verilerle sınırlı kalmamış, özellik mühendisliği ile birlikte uygulandığında daha da güçlü sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Özellik çıkarımı yapılmış ve SMOTE ile dengelenmiş veri seti üzerinde eğitilen XGBoost modeli %85,5 doğruluk sağlamış, Gradient Boosting modeli ise %86,8 doğruluk ile en yüksek başarıya ulaşmıştır. Bu iki senaryoda da küçük sınıfların (örneğin saf su + antibiyotik) yanlış sınıflandırma oranları belirgin şekilde azalmış, sınıflar arasında daha dengeli bir öğrenme elde edilmiştir (89).

Buna karşın ikili sınıflandırmada (saf süt vs. antibiyotik), SMOTE'un etkisi görece sınırlı kalmıştır. Bunun temel nedeni, süt ve antibiyotikli örnekler arasındaki sinyal farklılığının zaten oldukça belirgin olmasıdır. Örneğin XGBoost modeli SMOTE uygulanmadan dahi %94,2 doğruluk sağlamış, Gradient Boosting modeli ise SMOTE ile desteklendiğinde %95,2 doğruluk elde etmiştir. Bu bulgular, ikili sınıflandırmada sınıf ayrımının doğrudan sinyal yapısından kaynaklandığını, bu nedenle dengesizliğin daha az sorun oluşturduğunu ortaya koymaktadır (128).

Karmaşıklık matrisleri de bu durumu doğrulamaktadır. Çok sınıflı modellerde SMOTE uygulanmadığında küçük sınıfların sıklıkla büyük sınıflarla karıştırıldığı görülürken, SMOTE sonrası hataların azaldığı ve sınıflar arasında daha dengeli bir dağılım elde edildiği gözlenmiştir. İkili sınıflandırmada ise SMOTE öncesi ve sonrası hataların sayısı büyük ölçüde benzer kalmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada SMOTE, özellikle çok sınıflı sınıflandırmada model başarısını artıran ve küçük sınıfların öğrenilmesini mümkün kılan kritik bir yöntem olarak öne çıkmıştır. Ancak ikili sınıflandırmada süt ve antibiyotikli örnekler arasındaki doğal ayrışma güçlü olduğundan, SMOTE'un katkısı sınırlı düzeyde kalmıştır. Bu durum, veri dengeleme yöntemlerinin özellikle çok sınıflı, dengesiz veri yapılarında önemli olduğunu, fakat sınıf ayrımının doğal olarak belirgin olduğu senaryolarda ek katkısının sınırlı olabileceğini göstermektedir (129).

4.3. Modellerin Karşılaştırılması

Bu çalışmada üç farklı topluluk tabanlı makine öğrenmesi algoritması değerlendirilmiştir: Random Forest (RF), XGBoost (XGB) ve Gradient Boosting (GB). Her üç model, biyosensör tabanlı optik veriler üzerinde başarılı sonuçlar üretmiş olsa da performansları; kullanılan veri setinin yapısı (dört sınıf – altı sınıf), sinyal türü (ham veri – özellik mühendisliği), veri dengesi (SMOTE öncesi – sonrası) ve sınıflandırma görevinin tipi (çok sınıflı vs. ikili) bağlamında farklılık göstermiştir.

Dört sınıflı sınıflandırma sonuçları incelendiğinde, Random Forest modeli temel bir referans başarı sunmuştur. Ham ışın kaynağı ve dedektör sinyalleri üzerinde SMOTE ile eğitildiğinde %76 doğruluk elde edilmiş; süt sınıfında yüksek doğruluk görülmesine karşın antibiyotik sınıfları arasında belirgin hatalar oluşmuştur. ROC-AUC değerleri genel olarak yüksek çıkmakla birlikte amoksisilin sınıfındaki ayrım gücü zayıflamış ve RF'nin sınıflar arası ince optik farklılıkları yakalamada sınırlı olduğu görülmüştür (104,121).

XGBoost modeli dört sınıflı senaryoda RF'ye göre daha güçlü bir performans sergilemiş ve doğruluk %82'ye ulaşmıştır. Bununla birlikte veri seti genişletildiğinde ve SMOTE uygulanmadığında doğruluk %78,6'ya düşmüş; özellikle antibiyotikli su sınıflarında ciddi yanlış sınıflandırmalar ortaya çıkmıştır. Bu durum XGBoost'un sınıf dengesizliğine duyarlılığını göstermektedir. Ancak özellik mühendisliği ve SMOTE'un birlikte uygulanması sonucunda doğruluk %85,5'e yükselmiş, ROC-AUC değerleri tüm sınıflarda 0,95'in üzerine çıkmış ve sınıf bazlı F1-skorları belirgin şekilde iyileşmiştir (13,111,120). Bu bulgular, XGBoost'un veri ön işleme ve dengeleme adımlarından önemli ölçüde fayda sağladığını göstermektedir.

Altı sınıflı sınıflandırma deneyinde (hava, saf su, süt, süt + amoksisilin, süt + oksitetrasiklin, süt + siprofloksasin), Gradient Boosting modeli en yüksek genel başarıyı göstermiştir. Mühendislik özellikleri ve SMOTE ile eğitilen GB modeli %87,25 doğruluk, 0,88 makro-kesinlik ve 0,87 makro-F1 skoru elde etmiştir. Karmaşıklık matrisleri incelendiğinde hava ve saf su sınıflarının neredeyse hatasız şekilde sınıflandırıldığı, süt ve amoksisilin kategorilerinde yüksek doğruluk sağlandığı, oksitetrasiklin ve siprofloksasin sınıflarında ise sınırlı düzeyde karışmaların görüldüğü belirlenmiştir. ROC eğrilerinde tüm sınıflar için yüksek AUC değerlerinin elde edilmesi, GB'nin altı sınıflı matris genişletmesinde güçlü bir ayrım gücü sunduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, modelin hem biyolojik matrislerde hem de düşük optik yoğunluklu ortamlarda genelleme kapasitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

İkili sınıflandırma (saf süt vs antibiyotikli süt) sonuçları tüm modellerde birbirine yakın çıkmıştır. Random Forest %94 doğruluk elde etmiş, XGBoost modeli ise SMOTE uygulanmadan dahi %94,2 doğrulukla sınıf dengesizliğine karşı dayanıklı bir yapı sergilemiştir. En yüksek doğruluk ise Gradient Boosting modeli ile elde edilmiş; SMOTE sonrası doğruluk %95,2'ye, AUC değeri ise 0,97'ye ulaşmıştır. Karmaşıklık matrisleri de GB'nin yalnızca sınırlı sayıda yanlış sınıflandırma yaptığını göstermiştir.

Genel karşılaştırma yapıldığında şu sonuçlar ön plana çıkmaktadır:

Random Forest, hızlı ve hesaplama açısından verimli bir model olup ikili sınıflandırmada tatmin edici performans göstermiştir. Ancak çok sınıflı senaryolarda optik sinyaller arasındaki ince farkları yakalamada sınırlı kalmıştır.

XGBoost, veri ön işleme adımlarından (özellik mühendisliği + SMOTE) en çok fayda sağlayan model olmuş; doğru yapılandırıldığında yüksek doğruluk ve dengeli sınıf performansı sunmuştur. Ancak dengesiz veri setlerinde performansı belirgin şekilde düşmüştür.

Gradient Boosting, hem dört hem altı sınıflı senaryolarda en yüksek doğruluk, F1-skoru ve ROC-AUC değerlerini sağlayarak en istikrarlı ve genellenebilir algoritma olarak öne çıkmıştır. Özellikle altı sınıflı deneylerde karmaşık matrisler arasında ayrımı en başarılı şekilde gerçekleştirmiştir.

Bu bulgular, boosting tabanlı yöntemlerin (XGBoost ve Gradient Boosting) antibiyotik kalıntılarının optik sinyaller üzerinden sınıflandırılmasında daha güçlü modeller olduğunu; Gradient Boosting'in ise çoklu matris koşullarında en tutarlı ve güvenilir algoritma olarak öne çıktığını göstermektedir. RF ise önemli bir temel karşılaştırma modeli olmakla birlikte pratik uygulamalar için boosting tabanlı yaklaşımlar daha uygun görünmektedir.

4.4. Genel Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın genel sonuçları, optik biyosensör tabanlı ölçümlerin makine öğrenmesi algoritmalarıyla bütünleştirilmesiyle süt ürünlerinde antibiyotik kalıntılarının yüksek doğrulukla sınıflandırılabileceğini ortaya koymaktadır. Geliştirilen sistem, optik sinyallerin istatistiksel ve geometrik özelliklerine dayalı olarak sınıf ayrımını başarıyla gerçekleştirmiş; özellikle Gradient Boosting algoritması, özellik mühendisliği ve SMOTE uygulamasıyla birlikte en yüksek genelleme performansını sergilemiştir. Bu bulgular, optik verilerin sadece ham sinyal yoğunluğu üzerinden değil, yapay zekâ destekli öznitelik çıkarımıyla analiz edilmesinin sınıflandırma gücünü önemli ölçüde artırdığını göstermektedir.

Optik sensörler ve makine öğrenmesi tabanlı antibiyotik tespitine yönelik benzer yaklaşımlar rapor edilmiştir. Örneğin, Mikroküre tabanlı optik immünosensör sisteminde makine öğrenmesi tabanlı sinyal kodlama yöntemiyle antibiyotikleri süt içinde %99'un üzerinde doğrulukla tespit edilmiştir(34). Benzer biçimde, metal-organik yapı (MOF) tabanlı floresan sensörlerle optik yanıtların makine öğrenmesiyle işlenmesinin, hem tespit eşiğini düşürdüğünü hem de çoklu antibiyotik ayrımını mümkün kıldığını bildirilmiştir(77,92). Bu çalışmaların ortak noktası, optik sinyallerin yüksek duyarlılıkla yakalanması ve ardından istatistiksel modelleme veya yapay zekâ algoritmalarıyla anlamlandırılmasıdır. Ancak bu çalışmalar genellikle tek tip matris (çoğunlukla saf su veya tampon çözelti) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu tezin katkısı, modelin yalnızca saf ortamda değil, kompleks biyolojik matrisler (süt, hava, içme suyu) üzerinde de genellenebilir biçimde eğitilmiş olmasıdır.

Ayrıca Aliev et al. tarafından geliştirilen elektrokimyasal sensör + MÖ yaklaşımı ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada kullanılan optik biyosensörlerin veriyi daha az gürültüyle ürettiği ve makine öğrenmesi modellerinin (özellikle boosting tabanlı

olanların) daha kararlı performans sergilediği gözlemlenmiştir (10). Sta Ana et al. tarafından bildirilen bakteri temelli biyosensörlerde de yapay zekâ algoritmaları antibiyotik stresine karşı oluşan biyolüminesans yanıtlarını sınıflandırmakta başarılı olmuştur; ancak bu sistemlerde ölçüm süresi birkaç saate uzamaktadır(94). Buna karşın, bu tezde kullanılan optik biyosensör sistemi saniyeler içinde tepkime sinyali üretmiş, böylece tespit süresi açısından literatürdeki birçok yaklaşıma kıyasla daha hızlı bir yanıt elde edilmiştir.

Bu çalışmanın diğer bir önemli yönü**,** özellik mühendisliği ve SMOTE uygulamalarının model performansına etkisinin nicel olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Literatürde çoğu optik + AI çalışması sinyal dönüşümünü doğrudan model girişine aktarırken, bu çalışmada sinyalin istatistiksel yapısı (ortalama fark, eğim, basıklık, çarpıklık, eğri altı alan vb.) çıkarılarak modelin öğrenme kapasitesi artırılmıştır (78,92,95). Bu yaklaşım, özellikle küçük örneklemli veri kümelerinde modelin aşırı öğrenme eğilimini azaltarak daha dengeli bir performans sağlamıştır.

Sonuç olarak, literatürde yer alan optik ve yapay zekâ tabanlı antibiyotik tespiti çalışmalarına kıyasla bu araştırma, çoklu ortam koşullarında (süt, su, hava) elde edilen gerçek deneysel verilerin kullanılması, özellik mühendisliğiyle zenginleştirilmiş sinyal analizinin uygulanması ve boosting tabanlı algoritmaların sistematik olarak karşılaştırılması bakımından özgün bir katkı sunmaktadır. Gradient Boosting modeli, hem çok sınıflı hem ikili sınıflandırma senaryolarında en yüksek doğruluk, F1-skoru ve AUC değerleriyle öne çıkmıştır. Bu sonuçlar, optik biyosensör verilerinin yapay zekâ algoritmalarıyla bütünleştirilmesinin, gıda güvenliğinde sahada uygulanabilir, hızlı ve güvenilir bir antibiyotik tespit yaklaşımı sunduğunu açıkça göstermektedir.

4.5. Tartışma

Bu çalışmada geliştirilen optik biyosensör sistemi ile elde edilen verilerin makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak sınıflandırılması sonucunda, süt içerisinde antibiyotik kalıntılarının yüksek doğrulukla tespit edilebildiği ortaya konulmuştur. Bulgular, topluluk tabanlı algoritmaların biyosensör sinyallerinin analizinde etkili bir yaklaşım sunduğunu göstermiştir. Özellikle Gradient Boosting algoritmasının mühendislik özellikleri ve SMOTE ile birlikte kullanıldığında %86,8 doğruluk elde etmesi, alan özgül özellik çıkarımının model performansındaki belirleyici rolünü

vurgulamaktadır. Bu sonuç, optik sinyallerin doğrudan ham veri olarak işlenmesi yerine istatistiksel ve geometrik göstergelerle zenginleştirilmesinin sınıflandırma başarısını anlamlı biçimde artırdığını göstermektedir.

Çalışmada yalnızca süt örneklerinin değil, saf su ve antibiyotik eklenmiş su örneklerinin de değerlendirilmesi, modelin çoklu matris türlerinde genelleme yapabilme kapasitesini test etmeyi mümkün kılmıştır. Elde edilen sonuçlar, veri setine su bazlı örneklerin eklenmesinin sınıflandırma başarısını belirgin şekilde düşürmediğini ve modelin farklı arka planlarda dahi tutarlı optik örüntüleri ayırt edebildiğini göstermektedir. Bu bulgu, sistemin kontrollü laboratuvar ortamlarının ötesinde saha koşullarında da çalışabileceğine işaret etmektedir.

Benzer çalışmalarla yapılan karşılaştırma Tablo 19'da özetlenmiştir. Spektroskopi tabanlı yaklaşımlarda sınıflandırma doğruluğu ile birlikte duyarlılık ve özgüllük metriklerinin yüksek değerlere ulaşabildiği görülmektedir; bununla birlikte bu tür yöntemler çoğunlukla spektrometre altyapısı ve matrise duyarlı kalibrasyon gereksinimi taşımaktadır. Öte yandan optik immünosensör–kemometri tabanlı çalışmalarda (ör. PLSR ile) çok düşük algılama limitleri ve güçlü kalibrasyon performansı sağlanabilse de, immünokimyasal bileşenlerin maliyet/stabilite gereklilikleri ve yöntem karmaşıklığı pratik uygulamada sınırlayıcı olabilmektedir. Çevresel örneklerde spektra-tabanlı ML ile ön işlemi azaltmaya odaklanan yaklaşımlar ise hızlı tarama açısından avantaj sunarken, süt gibi protein/lipit içeriği yüksek kompleks matrislere doğrudan genellenmesi için matrise özgü uyarlamalar gerektirebilmektedir. Bu tezde ise daha sade bir optik biosensör sinyali üzerinden, özellik mühendisliği ve sınıf dengeleme stratejileri kullanılarak süt matrisi üzerinde anlamlı bir sınıflandırma başarısı elde edilmiştir.

Tablo 19. Benzer çalışmaların karşılaştırılması

Ref	**Yıl**	**Matris**	**Hedef**	**Yöntem**	**Doğruluk / Performans**	**Avantajlar**	**Dezavantajlar**
(80)	2020	Çiğ süt	KAN, AMP, OTC, SDM	Modifiye spektrometre + SVM	83.33–100% doğruluk	Süt matrisi; spektral ölçüm + ML ile hızlı çoklu ayrım; düşük kimyasal gereksinim.	Cihaz standardizasyonu/kalibrasyon; matrise duyarlılık; antibiyotik seti sınırlı.
(34)	2024	Süt	CAP, KAN, NEO	PS-ML optik immünosensör + PLSR	R^2=0.997–0.998; LOD=0.03/0.07/0.4 ng/mL	Multiplex ölçüm; nicel tayine uygun; düşük LOD ve yüksek kalibrasyon başarımı.	Antikor/reaktif maliyeti ve stabilite; yöntem karmaşıklığı; çapraz reaktivite riski.
(12)	2022	Çevresel	Karışık antibiyotikler	Spektra-tabanlı ML (karakteristik görüntüler)	Çoklu konsantrasyon tahmini (R^2, RMSE)	Az ön işlem; karışım antibiyotiklerde eşzamanlı tahmin; çevresel izleme için uygun.	Süte doğrudan genelleme sınırlı olabilir; modifiye cihaz ve veri ihtiyacı.
(81)	2023	Genel (derleme)	Antibiyotik biyosensörleri	Biyosensör + AI/ML (derleme)	—	Sensör tipleri ve AI/ML entegrasyonu için sistematik çerçeve; araştırma boşluklarını özetler.	Derleme olduğundan deneysel performans metriği sunmaz.
Bu çalışma	2023–2025	Süt + saf su	AMX, OTC, CIP (+ kontrol)	**Optik biyosensör + RF. + GB + XGB**	**Çok sınıflı: 86.8% (GB); İkili: 95.2%**	Düşük maliyetli optik kurulum; süt/su sınıflarında ayrım; özellik mühendisliği ve SMOTE ile performans artışı.	3 antibiyotikle sınırlı; saha koşullarında dış doğrulama ve daha geniş matris/örneklem gerekli.

Endüstriyel açıdan bakıldığında, Gradient Boosting modelinin Random Forest'a kıyasla daha yüksek ve daha istikrarlı bir performans göstermesi dikkat çekicidir. Boosting tabanlı yöntemlerin art arda öğrenme ve hata düzeltme prensibine dayanması, özellikle biyosensörlerden elde edilen gürültülü ve karmaşık optik sinyallerde ince sınıf farklarının daha başarılı bir biçimde yakalanmasını sağlamıştır. Bu gözlem, Bentéjac ve arkadaşlarının (2021) biyomedikal veri analizlerinde boosting algoritmalarının öne çıktığını bildiren bulgularıyla da uyumludur.

Elde edilen bulgular ayrıca, antibiyotik kalıntılarının tespitinde optik biyosensör–makine öğrenmesi entegrasyonunun geleneksel laboratuvar yöntemlerine kıyasla önemli avantajlar sunduğunu göstermektedir. ELISA, HPLC ve LC-MS/MS gibi teknikler yüksek doğruluk sunsa da maliyetli, zaman alıcı ve laboratuvar altyapısı gerektiren yöntemlerdir. Bu çalışmada geliştirilen yaklaşım ise hızlı yanıt verme, taşınabilirlik ve düşük maliyet gibi avantajlarıyla sahada uygulanabilir niteliktedir (6,48). Çalışma yalnızca üç antibiyotikle sınırlı kalsa da elde edilen sonuçlar yöntemin genişletilmeye açık olduğunu göstermektedir. Gelecek çalışmalarda antibiyotik sayısının artırılması, farklı konsantrasyon düzeylerinin test edilmesi ve matris çeşitliliğinin genişletilmesi yöntemin endüstriyel ölçekte kullanılabilirliğini güçlendirecektir (79).

4.6. Sonuç ve Öneriler

Bu tez kapsamında geliştirilen optik biyosensör sistemi ve yapay zekâ tabanlı sınıflandırma yöntemleri, süt içerisinde antibiyotik kalıntılarının hızlı, güvenilir ve düşük maliyetli bir şekilde tespit edilebileceğini göstermiştir. Elde edilen bulgular, optik sensörlerden elde edilen ham verilerin makine öğrenmesi algoritmaları ile doğrudan analiz edilmesi sayesinde yüksek sınıflandırma başarısına ulaşılabildiğini ortaya koymaktadır.

Çok sınıflı sınıflandırma senaryolarında en yüksek doğruluk, mühendislik özellikleri ve SMOTE ile desteklenen Gradient Boosting algoritmasıyla %86,8 olarak elde edilmiştir. Bu sonuç, amoksisilin, oksitetrasiklin ve siprofloksasin gibi antibiyotiklerin optik yanıtlarındaki ince farklılıkların boosting tabanlı yöntemler tarafından etkili bir şekilde yakalanabildiğini göstermektedir. İkili sınıflandırma senaryosunda ise süt ile antibiyotikli

süt ayrımı daha belirgin olup, Gradient Boosting modeli %95,2 doğruluk ve 0,97 AUC değeri ile en yüksek performansı sağlamıştır. Bu bulgular, geliştirilen sistemin saha kullanımına uygun, pratik bir tarama yaklaşımı sunduğunu desteklemektedir.

Bu çalışmada uygulanan özellik mühendisliği süreci, model performansını artıran temel unsurlardan biri olmuştur. Ham ışın kaynağı ve dedektör sinyalleri sınırlı bir ayrım gücüne sahipken, ortalama fark, eğri altı alan, standart sapma oranı, eğim, çarpıklık ve basıklık gibi istatistiksel ve geometrik özniteliklerin çıkarılması, sınıflar arası ayrımın belirginleşmesini sağlamıştır. SMOTE yöntemi ise özellikle çok sınıflı senaryolarda sınıf dengesizliğini azaltmış, küçük örnekli sınıfların öğrenilebilirliğini artırmıştır. Bu iki yaklaşım birlikte kullanıldığında, modellerin genelleme kapasitesinin anlamlı şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir.

Bu çalışma, literatürde yer alan optik sensör yapay zekâ entegrasyonuna yönelik araştırmalardan farklı olarak, kompleks biyolojik matrisler (süt, saf su ve hava) üzerinde gerçek deneysel verilerle değerlendirme yapmış; yalnızca saf çözeltilere dayalı çalışmaların ötesine geçmiştir. Ayrıca geliştirilen sistemin, konsantrasyon ölçümü gerektirmeden antibiyotik varlığını niteliksel olarak tespit edebilmesi, saha uygulamalarında hızlı tarama testleri için önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Gelecekte yapılacak çalışmalar için çeşitli öneriler sunulmaktadır. Öncelikle, yalnızca üç antibiyotik türü ile sınırlı kalmayıp, süt endüstrisinde yaygın olarak kullanılan diğer antibiyotiklerin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun yanında, farklı konsantrasyon seviyeleri üzerinde yapılacak çalışmalar ile algoritmaların düşük yoğunluklu kalıntıları tespit edebilme kapasitesi araştırılmalıdır. Mühendislik özellikleri ile derin öğrenme modellerinin (CNN, LSTM vb.) birleştirilmesi de daha geniş veri setlerinde performans artışı sağlayabilir.

Endüstriyel açıdan sistem, süt toplama merkezleri ve mandıralarda erken uyarı sistemi olarak kullanılabilir. Böylece antibiyotikli süt üretim zincirine girmeden önce hızlıca tespit edilerek ekonomik kayıplar ve halk sağlığı riskleri azaltılabilir. Ayrıca sistemin taşınabilir donanım çözümleriyle entegre edilmesi, saha koşullarında laboratuvar gerektirmeyen hızlı test imkânı sunacaktır.

Gıda güvenliği ve politika açısından, bu tür yapay zekâ destekli biyosensörlerin ulusal kalıntı izleme programlarına entegre edilmesi önem arz etmektedir (WHO, 2021; EFSA, 2020). Rutin denetimlerde portatif sensörlerin kullanılması, hem kontrol süreçlerinin etkinliğini artıracak hem de tüketici sağlığını önceleyen politikaların uygulanmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma optik biyosensör sistemlerinin yapay zekâ ile birleştirilmesinin gıda güvenliği uygulamaları için hızlı, taşınabilir, ekonomik ve güvenilir bir alternatif sunabileceğini ortaya koymuştur. Akademik, endüstriyel ve politik açıdan sunduğu katkılar, bu yaklaşımın gelecekte yaygın olarak kullanılabilir bir teknoloji olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Guenard R. Fao 2020. Vol. 32, Inform. 2021.

2. van der Meulen B. Impact of the codex alimentarius: The influence of the joint FAO/WHO food standards programme on eu food law. European Food and Feed Law Review. 2019;14(1).

3. Kumar A, Panda AK, Sharma N. Determination of antibiotic residues in bovine milk by HPLC-DAD and assessment of human health risks in Northwestern Himalayan region, India. J Food Sci Technol. 2022;59(1).

4. Caputo A, Bondad-Reantaso MG, Karunasagar I, Hao B, Gaunt P, Verner-Jeffreys D, et al. Antimicrobial resistance in aquaculture: A global analysis of literature and national action plans. Vol. 15, Reviews in Aquaculture. 2023.

5. Adegbeye MJ, Adetuyi BO, Igirigi AI, Adisa A, Palangi V, Aiyedun S, et al. Comprehensive insights into antibiotic residues in livestock products: Distribution, factors, challenges, opportunities, and implications for food safety and public health. Vol. 163, Food Control. Elsevier Ltd; 2024.

6. Mitchell JM, Griffiths MW, McEwen SA, McNab WB, Yee AJ. Antimicrobial drug residues in milk and meat: Causes, concer ns, prevalence, regulations, tests, and test performance. Vol. 61, Journal of Food Protection. 1998.

7. Brocca D, Salvatore S. Report for 2021 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products. EFSA Supporting Publications. 2023;20(2).

8. Pratiwi R, Ramadhanti SP, Amatulloh A, Megantara S, Subra L. Recent Advances in the Determination of Veterinary Drug Residues in Food. Vol. 12, Foods. 2023.

9. Kumar K, Thompson A, Singh AK, Chander Y, Gupta SC. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Ultratrace Determination of Antibiotics in Aqueous Samples. J Environ Qual. 2004;33(1).

10. Aliev TA, Belyaev VE, Pomytkina A V., Nesterov P V., Shityakov S, Sadovnichii R V., et al. Electrochemical Sensor to Detect Antibiotics in Milk Based on Machine Learning Algorithms. ACS Appl Mater Interfaces. 2023;15(44).

11. Cui F, Yue Y, Zhang Y, Zhang Z, Zhou HS. Advancing Biosensors with Machine Learning. Vol. 5, ACS Sensors. 2020.

12. Huang Y, Chen J, Duan Q, Feng Y, Luo R, Wang W, et al. A fast antibiotic detection method for simplified pretreatment through spectra-based machine learning. Front Environ Sci Eng. 2022;16(3).

13. Bentéjac C, Csörgő A, Martínez-Muñoz G. A comparative analysis of gradient boosting algorithms. Artif Intell Rev. 2021;54(3).

14. Chawla N V., Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: Synthetic minority over-sampling technique. Journal of Artificial Intelligence Research. 2002;16.

15. Xu X, Chen W, Sun Y. Over-sampling algorithm for imbalanced data classification. Journal of Systems Engineering and Electronics. 2019;30(6).

16. Elreedy D, Atiya AF, Kamalov F. A theoretical distribution analysis of synthetic minority oversampling technique (SMOTE) for imbalanced learning. Mach Learn. 2024;113(7).

17. He H, Garcia EA. Learning from imbalanced data. IEEE Trans Knowl Data Eng. 2009;21(9).

18. Evershed RP, Payne S, Sherratt AG, Copley MS, Coolidge J, Urem-Kotsu D, et al. Earliest date for milk use in the Near East and southeastern Europe linked to cattle herding. Nature. 2008;455(7212).

19. Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health. Vol. 30, Nutrition. 2014.

20. Walther B, Schmid A, Sieber R, Wehrmüller K. Cheese in nutrition and health. In: Dairy Science and Technology. 2008.

21. Elwood PC, Pickering JE, Ian Givens D, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: An overview of the evidence. Lipids. 2010;45(10).

22. Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedamah-Muthu SS, Givens I, Astrup A. Milk and dairy products: Good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. Vol. 60, Food and Nutrition Research. 2016.

23. Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, Arrieta MC, Cotter PD, De Vuyst L, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. Vol. 18, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2021.

24. MERT İ, DELLAL İ. Dünya ve Türkiye Süt ve Süt Ürünleri Dış Ticareti. Hayvan Bilimi ve Ürünleri Dergisi. 2019;2(1).

25. Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: Lactose intolerance in clinical practice - Myths and realities. Vol. 27, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2008.

26. Koç AA, Asci S, Alpas H, Giray FH, Hubertus S, Giray H. Food Quality Assurance Schemes in Turkey. 2011; Available from: http://ftp.jrc.es/EURdoc/JRC62492.pdf

27. Tolga YILMAZ Ö, Hizlisoy H, Ertaş ONMAZ N, Al S, Yıldırım Y, Gönülalan Z. Sütte Antibiyotik Kalıntı Durumunun İncelenmesi. Journal of The Faculty of Veterinary Medicine Erciyes University. 2018;15(2).

28. Mgonja FR, Paul KJ. Antibiotic Residues in Foods of Animal Origin: Review. Journal of Biology and Life Science. 2023;14(1).

29. Sachi S, Ferdous J, Sikder MH, Azizul Karim Hussani SM. Antibiotic residues in milk: Past, present, and future. Vol. 6, Journal of Advanced Veterinary and Animal Research. 2019.

30. Bradley AJ. Bovine mastitis: An evolving disease. Veterinary Journal. 2002;164(2).

31. Meklati FR, Panara A, Hadef A, Meribai A, Ben-Mahdi MH, Dasenaki ME, et al. Comparative Assessment of Antibiotic Residues Using Liquid Chromatography Coupled with Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) and a Rapid Screening Test in Raw Milk Collected from the North-Central Algerian Dairies. Toxics. 2022;10(1).

32. Gutiérrez P, Godoy SE, Torres S, Oyarzún P, Sanhueza I, Díaz-García V, et al. Improved antibiotic detection in raw milk using machine learning tools over the absorption spectra of a problem-specific nanobiosensor. Vol. 20, Sensors (Switzerland). 2020.

33. Zeynep Özdemir G, Traş B. Sütte Antibiyotik Kalıntılarının Belirlenmesinde Kullanılan Hızlı Test Kitleri ve Güvenilirlikleri. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi [Internet]. 2018 Jun 30;1–7. Available from: http://www.dicle.edu.tr/veteriner-fakultesi-dergisi

34. Zhou C, Huang C, Zhang H, Yang W, Jiang F, Chen G, et al. Machine-learning-driven optical immunosensor based on microspheres-encoded signal transduction for the rapid and multiplexed detection of antibiotics in milk. Food Chem. 2024;437.

35. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: the review on antimicrobial resistance; 2016 [Available from: https://amr-review. org. Publications html. 2019;(May).

36. Trusted science for safe food.

37. Ardakani Z, Aragrande M, Canali M. Global antimicrobial use in livestock farming: an estimate for cattle, chickens, and pigs. Animal. 2024;18(2).

38. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(18).

39. Passantino A, Russo C. Maximum residue levels of veterinary medicines in relation to food safety: European community legislation and ethical aspects. Journal fur Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. 2008;3(4).

40. Lund DH, Petersen JV, Antunovic B, Belous M, Bonardi S, García-Gimeno RM, et al. Withdrawal periods after treatment of pigs with oxytetracycline in- and outside the European Union. Food Control. 2024;155.

41. Brocca D, Salvatore S. Report for 2020 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products. EFSA Supporting Publications. 2022;19(2).

42. İNCE S, AYCAN E. Afyonkarahisar bölgesinden toplanan çiğ sütlerde beta-laktam grubu antibiyotik kalıntı varlığının araştırılması. Kocatepe Veterinary Journal. 2018 Feb 14;11(2):3–4.

43. Berruga MI, Molina A, Althaus RL, Molina MP. Control and prevention of antibiotic residues and contaminants in sheep and goat's milk. Small Ruminant Research. 2016;142.

44. Bacanlı MG. The two faces of antibiotics: an overview of the effects of antibiotic residues in foodstuffs. Vol. 98, Archives of Toxicology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 1717–25.

45. Pires AJ, Pereira G, Fangueiro D, Bexiga R, Oliveira M. When the solution becomes the problem: a review on antimicrobial resistance in dairy cattle. Future Microbiol. 2024 Jul 2;19(10):903–29.

46. Abou-Jaoudeh C, Andary J, Abou-Khalil R. Antibiotic residues in poultry products and bacterial resistance: A review in developing countries. Vol. 17, Journal of Infection and Public Health. Elsevier Ltd; 2024.

47. Sharma A, Kumar A. Detection of Antibiotics in Migratory Goat Milk Using QuEChERS-HPLC Approach and Human Health Risk Assessment in Himalayan Region, India. Food Anal Methods. 2025 Feb 12;18(2):218–28.

48. Kumar A, Panda AK, Sharma N. Determination of antibiotic residues in bovine milk by HPLC-DAD and assessment of human health risks in Northwestern Himalayan region, India. J Food Sci Technol. 2022;59(1).

49. Mesfin YM, Mitiku BA, Tamrat Admasu H. Veterinary Drug Residues in Food Products of Animal Origin and Their Public Health Consequences: A Review. Vet Med Sci. 2024 Nov 27;10(6).

50. Li JH, Yousif MH, Li ZQ, Wu ZH, Li SL, Yang HJ, et al. Effects of antibiotic residues in milk on growth, ruminal fermentation, and microbial community of preweaning dairy calves. J Dairy Sci. 2019;102(3).

51. Okeke IN, de Kraker MEA, Van Boeckel TP, Kumar CK, Schmitt H, Gales AC, et al. The scope of the antimicrobial resistance challenge. Vol. 403, The Lancet. Elsevier B.V.; 2024. p. 2426–38.

52. Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, Fernández Escámez PS, et al. Risk for the development of Antimicrobial Resistance (AMR) due to feeding of calves with milk containing residues of antibiotics. EFSA Journal. 2017;15(1).

53. Vercelli C, Amadori M, Gambino G, Re G. A review on the most frequently used methods to detect antibiotic residues in bovine raw milk. Vol. 144, International Dairy Journal. 2023.

54. Qin Y, Zhang S, Shi J, Gong H. An improved pretreatment method for efficient detection of antibiotic residues in aquatic products by LC-MS/MS. J Pharm Biomed Anal. 2025 Dec 15;266.

55. Ergin Kaya S, Filazi A. Sütlerde Antibiyotik Kalıntılarının Belirlenmesi. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2009;

56. Pogurschi E, Ciric A, Zugrav C, Patrascu D. Identification of Antibiotic Residues in Raw Milk Samples Coming from the Metropolitan Area of Bucharest. Agriculture and Agricultural Science Procedia. 2015;6:242–5.

57. Dinki N, Balcha E. Detection of antibiotic residues and determination of microbial quality of raw milk from milk collection centres. Adv Anim Vet Sci. 2013;1(3).

58. Li F, Guo Y, Wang X, Sun X. Multiplexed aptasensor based on metal ions labels for simultaneous detection of multiple antibiotic residues in milk. Biosens Bioelectron. 2018;115.

59. Thompson CS, Traynor IM, Fodey TL, Barnes P, Faulkner D V., Crooks SRH. Screening method for the detection of residues of amphenicol antibiotics in bovine milk by optical biosensor. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2020;37(11).

60. Wang Q, Zhao WM. Optical methods of antibiotic residues detections: A comprehensive review. Vol. 269, Sensors and Actuators, B: Chemical. 2018.

61. McNay G, Eustace D, Smith WE, Faulds K, Graham D. Surface-enhanced Raman scattering (SERS) and surface-enhanced resonance raman scattering (SERRS): A review of applications. Vol. 65, Applied Spectroscopy. 2011.

62. Langer J, de Aberasturi DJ, Aizpurua J, Alvarez-Puebla RA, Auguié B, Baumberg JJ, et al. Present and future of surface-enhanced Raman scattering. Vol. 14, ACS Nano. 2020.

63. Ahmad W, Zareef M, Chen M, Xu Y, Wang J, Chen Q. Surface-enhanced Raman scattering detection of antibiotics. Vol. 191, TrAC - Trends in Analytical Chemistry. 2025.

64. Dawadi S, Thapa R, Modi B, Bhandari S, Timilsina AP, Yadav RP, et al. Technological advancements for the detection of antibiotics in food products. Vol. 9, Processes. 2021.

65. Wang X, Zeng J, Sun Q, Yang J, Xiao Y, Zhu Z, et al. An effective method towards label-free detection of antibiotics by surface-enhanced Raman spectroscopy in human serum. Sens Actuators B Chem. 2021;343.

66. Ahmad W, Xu Y, Chen M, Zareef M, Wang J, Chen Q. Methods for sample preparation and signal amplification in antibiotic detection using surface-enhanced Raman scattering. Vol. 495, Food Chemistry. Elsevier Ltd; 2025.

67. Sheng W, Chang Q, Shi Y, Duan W, Zhang Y, Wang S. Visual and fluorometric lateral flow immunoassay combined with a dual-functional test mode for rapid determination of tetracycline antibiotics. Microchimica Acta. 2018;185(9).

68. Durna Ş, Yetişemiyen A, Geniş H, BOYACI İ. Yakın- Kızılötesi NIR Spektroskopisi Kullanılarak Koyun, Keçi ve İnek Sütlerinin Tanımlanması. Akademik Gıda. 2016;14(4):382–7.

69. Akbarzadeh S, Khajehsharifi H, Hajihosseini S. Detection of Oxytetracycline Using an Electrochemical Label-Free Aptamer-Based Biosensor. Biosensors (Basel). 2022;12(7).

70. Lin X, Wang Y, Wang L, Lu Y, Li J, Lu D, et al. Interference-free and high precision biosensor based on surface enhanced Raman spectroscopy integrated with surface molecularly imprinted polymer technology for tumor biomarker detection in human blood. Biosens Bioelectron. 2019;143.

71. Seth S, Rathinasabapathi P. A Short Review on Detection of Antibiotics in Milk Using Nanomaterial-Based Biosensor. Vol. 15, Food Analytical Methods. 2022.

72. Tran NB, Nguyen QK, Ngoc Dang TM, Tran TD, Nguyen TM, Thuong Nguyen TK, et al. Nitrogen doped carbon quantum dots (N-CQDs) synthesized by a microwave assisted hydrothermal method in combination with gold nanoparticles (AuNPs) as sensitive dual sensor for antibiotic meropenem detection. Microchemical Journal. 2025 Mar 1;210.

73. Zhu Y, Tang R, Zhao J, Jiang C, Li L, Liu B. Design and application of metal-organic framework based chemo-fluorescent sensor for selective sensing of the full spectrum of tetracyclines in complex samples. Chemical Engineering Journal. 2025 Mar 1;507.

74. Godziszewska J, Pogorzelska-Nowicka E, Brodowska M, Jagura-Burdzy G, Wierzbicka A. Detection in raw cow's milk of coliform bacteria - reservoir of antibiotic resistance. LWT. 2018;93.

75. Kantiani L, Farré M, Sibum M, Postigo C, De Alda ML, Barceló D. Fully automated analysis of β-lactams in bovine milk by online solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. Anal Chem. 2009;81(11).

76. Koch N, Islam NF, Sonowal S, Prasad R, Sarma H. Environmental antibiotics and resistance genes as emerging contaminants: Methods of detection and bioremediation. Vol. 2, Current Research in Microbial Sciences. 2021.

77. Mao Y, Shisler JL, Nguyen TH. Enhanced detection for antibiotic resistance genes in wastewater samples using a CRISPR-enriched metagenomic method. Water Res. 2025 Apr;274:123056.

78. García-Cobos S, Oteo-Iglesias J, Pérez-Vázquez M. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae: Epidemiology outside Asian countries, antibiotic resistance association, methods of detection and clinical management. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2025 Feb;43(2):102–9.

79. Lin JY, Zhu ZC, Zhu J, Chen L, Du H. Antibiotic heteroresistance in Klebsiella pneumoniae: Definition, detection methods, mechanisms, and combination therapy. Vol. 283, Microbiological Research. 2024.

80. Cui F, Yue Y, Zhang Y, Zhang Z, Zhou HS. Advancing Biosensors with Machine Learning. ACS Sens. 2020 Nov 25;5(11):3346–64.

81. Lu N, Chen J, Rao Z, Guo B, Xu Y. Recent Advances of Biosensors for Detection of Multiple Antibiotics. Biosensors (Basel). 2023 Aug 26;13(9):850.

82. Li F, Zhu M, Li Z, Shen N, Peng H, Li B, et al. Machine learning assisted discrimination and detection of antibiotics by using multicolor microfluidic chemiluminescence detection chip. Talanta. 2024 Mar;269:125446.

83. Zhou H, Xu L, Ren Z, Zhu J, Lee C. Machine learning-augmented surface-enhanced spectroscopy toward next-generation molecular diagnostics. Vol. 5, Nanoscale Advances. 2022.

84. Amin D, Garzón-Orjuela N, Garcia Pereira A, Parveen S, Vornhagen H, Vellinga A. Artificial Intelligence to Improve Antibiotic Prescribing: A Systematic Review. Vol. 12, Antibiotics. 2023.

85. Harandi H, Shafaati M, Salehi M, Roozbahani MM, Mohammadi K, Akbarpour S, et al. Artificial intelligence-driven approaches in antibiotic stewardship programs and optimizing prescription practices: A systematic review. Artif Intell Med. 2025 Apr;162:103089.

86. Lluka T, Stokes JM. Antibiotic discovery in the artificial intelligence era. Ann N Y Acad Sci. 2023 Jan 29;1519(1):74–93.

87. Melo MCR, Maasch JRMA, de la Fuente-Nunez C. Accelerating antibiotic discovery through artificial intelligence. Vol. 4, Communications Biology. 2021.

88. Jabbar H, Zgair IA, Heydaryan K, Kadhim SA, Mehmandoust S, Eskandari V, et al. Applications of artificial intelligence and machine learning in combination with surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS). Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 2025 Aug;263:105445.

89. Kummer A, Ruppert T, Medvegy T, Abonyi J. Machine learning-based software sensors for machine state monitoring - The role of SMOTE-based data augmentation. Results in Engineering. 2022;16.

90. Harandi H, Shafaati M, Salehi M, Roozbahani MM, Mohammadi K, Akbarpour S, et al. Artificial intelligence-driven approaches in antibiotic stewardship programs and optimizing prescription practices: A systematic review. Artif Intell Med. 2025 Apr;162:103089.

91. Tuts L, Rasschaert G, Heyndrickx M, Boon N, Eppinger R, Becue I. Detection of antibiotic residues in groundwater with a validated multiresidue UHPLC-MS/MS quantification method. Chemosphere. 2024;352.

92. Zhao K, Li X, Sun C, Chen L, Li F. Emerging MOF-based antibiotic detection methods in water environments: Recent advances, challenges, and prospects. Water Cycle. 2025;6:335–46.

93. Mao Y, Shisler JL, Nguyen TH. Enhanced detection for antibiotic resistance genes in wastewater samples using a CRISPR-enriched metagenomic method. Water Res. 2025 Apr;274:123056.

94. Sta Ana KM, Madriaga J, Espino MP. β-Lactam antibiotics and antibiotic resistance in Asian lakes and rivers: An overview of contamination, sources and detection methods. Vol. 275, Environmental Pollution. 2021.

95. Chi C, Lin X, Sun Q, Huang X, Bo S, Huang Z, et al. A study on fast detection methods for tetracycline antibiotic residues based on magnetic nanoparticles and electrochemical aptasensors. Alexandria Engineering Journal. 2025 Jan;110:322–8.

96. Bhatti UA, Tang H, Wu G, Marjan S, Hussain A. Deep Learning with Graph Convolutional Networks: An Overview and Latest Applications in Computational Intelligence. Vol. 2023, International Journal of Intelligent Systems. 2023.

97. Beltrán MC, Althaus RL, Molina A, Berruga MI, Molina MP. Analytical strategy for the detection of antibiotic residues in sheep and goat's milk. Spanish Journal of Agricultural Research. 2015;13(1).

98. Riu J, Gorla G, Chakif D, Boqué R, Giussani B. Rapid analysis of milk using low-cost pocket-size NIR spectrometers and multivariate analysis. Foods. 2020;9(8).

99. Surkova A, Bogomolov A, Paderina A, Khistiaeva V, Boichenko E, Grachova E, et al. Milk Analysis using a New Optical Multisensor System Based on Lanthanide(III) Complexes †. Engineering Proceedings. 2023;48(1).

100. Gastélum-Barrios A, Soto-Zarazúa GM, Escamilla-García A, Toledano-Ayala M, Macías-Bobadilla G, Jauregui-Vazquez D. Optical methods based on ultraviolet, visible, and near-infrared spectra to estimate fat and protein in raw milk: A review. Vol. 20, Sensors (Switzerland). 2020.

101. Bolognesi M, Prosa M, Toerker M, Lopez Sanchez L, Wieczorek M, Giacomelli C, et al. A Fully Integrated Miniaturized Optical Biosensor for Fast and

Multiplexing Plasmonic Detection of High- and Low-Molecular-Weight Analytes. Advanced Materials. 2023;35(26).

102. Janneh M. (INVITED)Surface enhanced infrared absorption spectroscopy using plasmonic nanostructures: Alternative ultrasensitive on-chip biosensor technique. Results in Optics. 2022;6.

103. de Araujo WR, Lukas H, Torres MDT, Gao W, de la Fuente-Nunez C. Low-Cost Biosensor Technologies for Rapid Detection of COVID-19 and Future Pandemics. Vol. 18, ACS Nano. 2024.

104. Mousavizadegan M, Shalileh F, Mostajabodavati S, Mohammadi J, Hosseini M. Machine learning-assisted image-based optical devices for health monitoring and food safety. TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2024 Aug;177:117794.

105. Rocha HRO, Natale R, Estevão AC, Louzada DM, Leal-Junior AG, Dargham SA, et al. Machine Learning Method and Visible Light-Based Sensors for Multiinterface Level Measurement. IEEE Sens J. 2023 Jul 15;23(14):16393–401.

106. Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği [Internet]. [cited 2021 Sep 1]. Available from: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/03/20170307-4.htm

107. Mitchell M, Bodkin B, Martin J. Detection of beta-lactam antibiotics in bulk tank milk. J Food Prot. 1995;58(5).

108. Zhu C, Huang J. Machine learning boosts performance of optical fiber sensors: a case study for vector bending sensing. Opt Express. 2022 Jul 4;30(14):24553.

109. Akkaş T, Reshadsedghi M, Şen M, Kılıç V, Horzum N. The Role of Artificial Intelligence in Advancing Biosensor Technology: Past, Present, and Future Perspectives. Advanced Materials. 2025 Aug 16;37(34).

110. Mienye ID, Sun Y. A Survey of Ensemble Learning: Concepts, Algorithms, Applications, and Prospects. Vol. 10, IEEE Access. 2022.

111. Sheridan RP, Wang WM, Liaw A, Ma J, Gifford EM. Extreme Gradient Boosting as a Method for Quantitative Structure-Activity Relationships. J Chem Inf Model. 2016;56(12).

112. Liu H, Motoda H, Setiono R, Zhao Z. Feature Selection : An Ever Evolving Frontier in Data Mining. Journal of Machine Learning Research: Workshop and Conference Proceedings 10: The Fourth Workshop on Feature Selection in Data Mining. 2010;

113. Zhang D, Qian L, Mao B, Huang C, Huang B, Si Y. A Data-Driven Design for Fault Detection of Wind Turbines Using Random Forests and XGboost. IEEE Access. 2018;6.

114. Jha A, Dave M, Madan S. Comparison of Binary Class and Multi-Class Classifier Using Different Data Mining Classification Techniques. SSRN Electronic Journal. 2019;

115. Sokolova M, Lapalme G. A systematic analysis of performance measures for classification tasks. Inf Process Manag. 2009;45(4).

116. Breiman L. Random forests. Mach Learn. 2001;45(1).

117. Kavzoglu T, Teke A. Predictive Performances of Ensemble Machine Learning Algorithms in Landslide Susceptibility Mapping Using Random Forest, Extreme Gradient Boosting (XGBoost) and Natural Gradient Boosting (NGBoost). Arab J Sci Eng. 2022;47(6).

118. Friedman JH. Greedy function approximation: A gradient boosting machine. Ann Stat. 2001;29(5).

119. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The Elements of Statistical Learning, Second Edition. Springer New York, NY. 2009;27(2).

120. Tang L, Na SH. Comparison of machine learning methods for ground settlement prediction with different tunneling datasets. Journal of Rock Mechanics and Geotechnical Engineering. 2021;13(6).

121. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A scalable tree boosting system. In: Proceedings of the ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. 2016.

122. Mishra AR, Ergün M, Okoth BO, Korucuk S, Aytekin A, Karamaşa Ç. Rating pressure factors affecting logistics systems during the pandemic and the ideal logistic decision selection under the Pythagorean fuzzy environment. Kybernetes. 2024;53(7).

123. Kuhn M, Johnson K. Applied Predictive Modeling. New York, NY: Springer New York; 2013.

124. POWERS DMW. Estimation of high affinity estradiol binding sites in human breast cancerEVALUATION: FROM PRECISION, RECALL AND F-MEASURE TO ROC, INFORMEDNESS, MARKEDNESS & CORRELATION. Journal of Machine Learning Technologies. 2011;2(1).

125. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. Pattern Recognit Lett. 2006;27(8).

126. Saito T, Rehmsmeier M. The precision-recall plot is more informative than the ROC plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets. PLoS One. 2015;10(3).

127. Krawczyk B. Learning from imbalanced data: open challenges and future directions. Vol. 5, Progress in Artificial Intelligence. 2016.

128. Fernández A, García S, Herrera F, Chawla N V. SMOTE for Learning from Imbalanced Data: Progress and Challenges, Marking the 15-year Anniversary. Vol. 61, Journal of Artificial Intelligence Research. 2018.

129. Buda M, Maki A, Mazurowski MA. A systematic study of the class imbalance problem in convolutional neural networks. Neural Networks. 2018;106.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Soukaina Safi

Uyruğu: FAS

Doğum Tarihi ve Yeri:

Medeni Durum:

e-mail:

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Erciyes Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği	2023
Lise	Elkhawarizmi lisesi	2018

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2022	HASSAN 2 hospital _ FAS	Stajiyer
2022	OUAD EDDAHAB hospital _ FAS	Stajiyer
2023	Biyodemi biyomedical _ ISTANBUL	Stajiyer
2024	INTERNATIONAL hospital AKDITAL _ FAS	Stajiyer

YABANCI DİL

İngilizce (B2)

Fransızca (B1)

Arabça (Ana dil)

YAYINLAR

1. **Safi, S.,** Soylu, E. K., Atalay, M. A., & Peker, M. (2025). AI-Assisted fungal infection detection using impedimetric odour biosensors. **Enginoscope Dergisi, 1(**1).