

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BULANIK C-ORTALAMALAR KÜMELEME ANALİZİ
VE SAĞLIK ALANINDA UYGULAMASI

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Suriye ÖZGÜR

İZMİR

2017

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BULANIK C-ORTALAMALAR KÜMELEME ANALİZİ
VE SAĞLIK ALANINDA UYGULAMASI

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Suriye ÖZGÜR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet N. ORMAN

İZMİR

2017

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitim sürecim boyunca gerek duruşuyla, gerekse akademik donanımıyla bizlere her daim örnek olan, desteğini esirgemeyen değerli emekli hocamız Sayın Prof. Dr. Fikret İKİZ'e, desteğini her zaman yanında hissettiğim, sabırlıyla, yardımlarıyla, akademik yönlendirmeleri ile öğrenme sürecime önemli katkılar sağlayan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet N. ORMAN'a, deneyimleriyle, değerlendirmeleriyle desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tezime tıbbi yönüyle önemli anlamlar katan çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. M. Özgür ÇOĞULU'ya, bilgi ve deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan, bizlere yol gösteren, babacanlığını her zaman hissettiğim çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Timur KÖSE'ye, bizlere her zaman vaktini ayıran, ihtiyaç duyduğumuz her zaman deneyimlerini bizlerle yorulmadan, usanmadan paylaşan, çok değerli hocam Arş. Gör. Hatice ULUER'e, zor günlerimde elimi hiç bırakmayan, deneyimleriyle akademik çalışmalarında yol gösteren, bizlere iyi bir hoca ve iyi bir abla olan çok sevgili Sayın Uzman Dr. Gül KİTAPÇIOĞLU'na, tecrübelerini bizlerden esirgemeyen hocamız Sayın Yrd. Doç. Dr. Aslı SUNER KARAKÜLAH'a,

Tezimin genetik bölümünde bana gece gündüz demeden bıkmadan yorulmadan destek veren, katkılarıyla, candan dostluğuyla desteğini esirgemeyen arkadaşım Arş. Gör. Bakiye GÖKER BAĞCA'ya,

Yüksek lisans hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim, bana gerek sosyal gerekse akademik yaşantımda çok önemli katkılar sağlayan beni yalnız bırakmayan ikinci ailem, Sayın Prof. Dr. Pembe KESKİNOĞLU, Doç. Dr. Ahmet KESKİNOĞLU ve kız kardeşlerim Başak ve Ekin'e,

Yüksek lisans günlerini birlikte geçirdiğim sırdaşım, can dostum Fatoş DOĞAN'a, zor günlerimde beni yalnız bırakmayan çok değerli dönem arkadaşlarım Merve Gülşah ULUSOY'a, Selin DÜNDAR'a, Nilüfer Güzide ÖZBATURLAR'a ve Nur Özge SEZGİN'e

İzmir Kanser Kayıt Merkezi'nde ve Kanser Şube'de çalışmakta olan çok değerli mesai arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, her ne olursa olsun desteklerini esirgemeyen, uzakta olsalar da her derdime yetişen, sevgili annem Sevgiye ÖZGÜR'e, babam Sabri ÖZGÜR'e ve canım kız kardeşim Sibel'e, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

04.07.2017

Suriye ÖZGÜR



ÖZET

Kümeleme, benzer verileri gruplara ayırmak için kullanılan sınıflandırma yöntemidir. Kümeleme yöntemleri veri birimlerinin kümeye ait olma koşulları ya da kısıtlarına göre sert kümeleme ve yumuşak kümeleme yöntemleri olarak ikiye ayrılırlar. Yumuşak kümeleme yapan bulanık kümeleme algoritmaları ile veri birimleri sert kümelemede olduğu gibi yalnızca tek bir kümeye değil; farklı üyelik dereceleri ile açıklanan değerlere göre iki veya daha fazla kümeye girebilmektedir.

Bu tez çalışmasında klasik kümeleme algoritmalarından farklı olarak, Bulanık C-ortalamalar kümeleme yöntemi mikroarray verilerine uygulanmıştır. Klasik yaklaşımlarda algoritmaların yapısı gereği yapılan kesin tanımlamalar bazı ilişkilerin gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle gizli kalan ilişkilerin bulanık yöntemle ortaya konmasına çalışılmıştır. Mikro RNA'ların (miRNA, RNA: Ribo nükleik asit), çocuklarda akut lenfoblastik lösemi (ALL) üzerindeki etkisini incelemek üzere normal ve hasta dokulardan alınan mikrodizi tabanlı ifade verileri kullanılarak farklı sayıda miRNA kümelerinin Bulanık C-ortalamalar algoritmasıyla elde edilmesi hedeflenmiştir. Algoritmayla elde edilen farklı örneklem sayısına sahip, farklı kümelerdeki miRNA yapıları incelenmiştir. Bu yapılarda yer alan miRNA'ların mesajcı RNA (mRNA) yolaklarındaki ortak özellikleri araştırılmıştır. Bu çıktılar ile akut lenfoblastik lösemi ile ilişkili yolaklar bu algoritmaların çıktısını oluşturacak ve miRNA ile ilgili çalışmalarda yol gösterici olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Bulanık C-Ortalamalar Yöntemi; Küme geçerliliği; miRNA; Kanser; miRNA sorgulama araçları

ABSTRACT

Clustering is a classification method to assign similar data elements into certain groups, called clusters. Clustering methods can be classified into two groups as “hard clustering” and “soft clustering” depending on the constraints on the membership degrees of data elements in clusters. Contrarily to hard clustering, in fuzzy clustering a data element is not only a member of unique cluster but also a member of the other clusters with varying degrees of membership. In this study, unlike classical clustering algorithms fuzzy C-means (FCM) clustering is applied to microarray data. Due to the classical approaches made according to the nature of the algorithms, exactly defined descriptions may cause some of the relationships to be overlooked. For this reason, hidden relations have been tried to be revealed via fuzzy method. The aim of this study was to evaluate the effect of miRNAs (micro RNA, RNA: Ribo nucleic aside) on children with ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) via microarray data following the use of fuzzy C-means of different number of miRNA clusters which was obtained from the analysis of the tissues in healthy and study cases. This study was made to evaluate the effect of miRNAs on children with all by using miRNA expression data on healthy and ill children (study cases) with sets containing different numbers of elements of fuzzy C-means algorithms. The miRNA structures in different clusters with different numbers of samples obtained via fuzzy clustering algorithm have been evaluated. Structures of miRNAs in different sets and with different number of elements obtained from the algorithm were evaluated. The common characteristics of miRNAs of in each cluster in different messenger RNA (mRNA) pathways, have been investigated. miRNAs of this structure were investigated for their common properties on mRNAs pathways.

In conclusion, new pathways associated with ALL may be described and those pathways may provide guidance to open up new horizons in the field of miRNA studies.

Keywords: Fuzzy C-Means Clustering; Cluster Validity; miRNA; Cancer; miRNA Target Prediction Tool

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLOLAR DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ	1
1.1 Çalışmanın Konusu ve Amacı	1
2. BULANIK MANTIK ve BULANIK KÜME TEORİSİ.....	3
2.1 Bulanık Mantığın Tarihçesi	3
2.1.1 Sağlık Alanında Uygulamaları.....	9
2.1.2 Bulanık Teori	9
2.1.3 Rasgelelik ve Bulanıklık	10
2.2 Bulanık Küme Kavramı	10
2.3 Bulanık Sayıların Üyelik Fonksiyonları ve Fonksiyon Şekilleri.....	12
2.3.1 Bulanık Sayılar.....	12
2.3.2 Üçgen (Triangular) Üyelik Fonksiyonu	12
2.3.3 Yamuksal (Trapezoidal) Üyelik Fonksiyonu	13
2.3.4 Gaussian Üyelik Fonksiyonu	14
2.3.5 Çan Eğrisi (Bell) Üyelik Fonksiyonu.....	15
2.4 Sözel Değişkenler (Linguistic Variables)	15
3. BULANIK KÜMELEME (Fuzzy Clustering).....	17
3.1 Bulanık Kümeleme Yöntemleri	17
3.1.1 Bulanık C-Ortalamlar (Fuzzy C-Means, FCM) Algoritması	17
3.1.2 Gustafson-Kessel (GK) Algoritması	20
3.1.3 Gath-Geva (GG) Algoritması.....	22
4. OPTİMAL KÜME SAYISININ BELİRLENMESİ.....	24
4.1 Küme Geçerliliği Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	24
4.1.1 Bölünme Katsayısı (Partition Coefficient, PC).....	25
4.1.2 Sınıflandırma Entropisi (Classification/Partition Entropy (CE/PE))	26

4.1.3 Ayırıştırma İndeksi (Separation Index, SI)	26
4.1.4 Xie ve Beni İndeksi (XB).....	26
4.1.5 Oran Üssü (Proportion Exponent, WPE)	27
4.1.6 Fukuyama Sugeno İndeksi (FS).....	27
5. MİRNA ve KANSER	29
5.1 miRNA'nın Yapısı ve Keşfi	29
5.2 Kanser'de miRNA'ların Rolü	30
5.3 miRNA Hedef Tahminleme Araçları.....	34
5.3.1 miRANDA	34
5.3.2 miRANDA-mirSVR.....	35
5.3.3 TargetScan.....	36
5.3.4 MirTarget2	36
5.3.5 KEGG Pathway (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)	36
6. MATERYAL ve METOT	38
6.1 İris Veri Seti.....	38
6.2 miRNA Gen Ekspresyonu Veri Seti	39
7. BULGULAR	43
7.1 İris Veri Seti.....	43
7.2 miRNA Gen Ekspresyon Analizi Sonuçları	47
8. TARTIŞMA	58
9. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	66
KAYNAKLAR	68
EKLER.....	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. “Sayma sayıları kümesinde tanımlı ilk yirmi sayı” evrensel kümesinde tanımlı A ”İlk on sayma sayısı” kümesinin elemanlarına ait üyelik fonksiyonu	11
Şekil 2.2. Üçgensel üyelik fonksiyonu	13
Şekil 2.3. Yamuksal üyelik fonksiyonu	14
Şekil 2.4. Gaussian üyelik fonksiyonu	14
Şekil 2.5. Çan eğrisi üyelik fonksiyonu	15
Şekil 2.6. Sıcaklık değerlerine ait dilsel değişkenlerin bulanık kümedeki gösterimi.	16
Şekil 3.1. Öklit uzaklığı ve Mahalonobis uzaklığının grafiksel gösterimi	21
Şekil 5.1. miRNA ve mRNA etkileşimi	30
Şekil 5.2. miRNA optimal eşleşmesi	35
Şekil 6.1. Farklı bölgeden alınan İris çiçeğinin görüntüleri.....	38
Şekil 6.2. İris çiçeğinin çanak ve taç yapraklarının gösterimi	38
Şekil 7.1. İris veri setinin 2'li kümeleme saçılım grafiği	45
Şekil 7.2. İris veri setinin 3'lü kümeleme saçılım grafiği	45
Şekil 7.3. İris veri setindeki her bir özellik (attribute) ikili kümelemeye ait saçılım grafiği	46
Şekil 7.4. İris veri setindeki her bir özellik (attribute) için üçlü kümelemeye ait saçılım grafiği.....	46

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Bulanık mantığın kullanım alanları.....	5
Tablo 2. Sinir sistemindeki yapıların yapay sinir ağındaki gösterimi	7
Tablo 3. İnsan malignant tümörlerindeki miRNA ekspresyon profilindeki değişiklikler.....	32
Tablo 4. KEGG veri tabanları	37
Tablo 5. İris çiçeğine ait veri setinden bir kesit	39
Tablo 6. miRNA gen ekspresyon veri setinden bir kesit.....	41
Tablo 7. 2 küme için küme merkezleri.....	43
Tablo 8. 3 küme için küme merkezleri.....	43
Tablo 9. 2'li kümelemenin bölgesel sonuçları	44
Tablo 10. 3'lü kümelemenin bölgesel sonuçları	44
Tablo 11. İris veri setine ait küme geçerlilik indeksleri	47
Tablo 12. 10'lu gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler.....	48
Tablo 13. 15'li gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler.....	49
Tablo 17. 10'lu miRNA'nın bulanık C-ortalamlar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu	50
Tablo 18. 15'li miRNA'nın bulanık C-ortalamlar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu	51
Tablo 19. 20'li miRNA'nın bulanık C-ortalamlar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu	53

KISALTMALAR LİSTESİ

miRNA	: Mikro RNA
mRNA	: Mesajcı (messenger) RNA
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
FCM	: Bulanık C-Ortalamalar (Fuzzy C-Means)
GK	: Gustafson-Kessel Algoritması
GG	: Gath-Geva Algoritması
PC	: Bölünme Katsayısı (Partition Coefficient)
CE, PE	: Sınıflandırma Entropisi (Classification Entropy (CE), Partition Entropy(PE))
PRE	: Oran Üssü (Proportion Exponent)
SI	: Ayrıştırma İndeksi (Separation Index,)
XB	: Xie ve Beni İndeksi (Xie and Beni's Index)
FS	: Fukuyama Sugeno İndeksi (FS)
Pri-miRNA	: Primer transkript mikro RNA
RNA	: Ribo nükleik asit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
RISC	: RNA-Induced Silencing Complex
DGCR8	: DiGeorge critical region 8
TRBP	: Trans-activator RNA binding protein
TS-miR	: Tümör baskılayıcı (süpresör) mikro RNA
CDS	: Coding Domain Sequence
UTR	: Untranslated Region
KLL	: Kronik Lenfoblastik Lösemi
WC	: Watson-Crick
SVM	: Karar destek sistemine (Support Vector Machine)
SVR	: Karar vektör regresyonu (Support Vector Regression)
ALL-BM	: Acute Lymphoblastic Leukemia-Bone Marrow
C-BM	: Control-Bone Marrow
x	: Tanımlanamayan miRNA

1. GİRİŞ

1.1 Çalışmanın Konusu ve Amacı

Bilimin gelişmesiyle teknolojiadaki ilerlemeler artmakta ve bu durum günlük yaşantımıza hızlı bir şekilde yansımaktadır. Gelişen teknoloji endüstri, tıp, sanayi ve daha pek çok alanda hayatımıza kolaylıklar sağlamaktadır. Teknolojinin sağlık alanındaki uygulamaları, hastalıkların erken teşhisi ve tedavi süreçlerinde hayat kurtarıcı olabilmektedir. Araştırmalarda hücresel boyutlardan nano boyutlara inilmesi, genetik materyallerin hastalıkların oluşum ve gelişim sürecinde kullanılmaları hekimlerin vazgeçilmezleri haline gelmiştir. İlk dönemlerde sistemler, klasik yaklaşımlar ile açıklanmaya çalışılmıştır. Klasik yaklaşımın karmaşık ilişkileri ortaya koymadaki yetersizliğinin altında yatan temel neden, sistemdeki olayların doğru-yanlış, 0-1, siyah-beyaz gibi ikili sistemler üzerine kurulmuş olmasından kaynaklanmaktadır. Evrendeki olaylar mutlak ayırım üzerine kurulu değildir. Bu nedenle netlikten bahsedemediğimiz (bulanık) durumları tanımlayabilme ihtiyacı doğmuştur. Bulanık mantık, klasik yaklaşımın açıklayamadığı durumların matematiksel ifadesini sağlayarak sistemleri iyi taklit edebilmektedir. Bu yaklaşımdan yola çıkarak sağlık alanında, hastalıklar temelinde pek çok çalışma yapılmakta ve genetik yapılarıdaki karmaşık ilişkiler açıklanmaya çalışılmaktadır.

Farklı sınıflandırma yöntemleri olmasına rağmen, kümeleme yöntemleri yumuşak ve sert kümeleme olarak ayrılabilir. Yumuşak kümeleme yönteminde bulanık mantık kullanıldığı için veri setindeki elemanlar sert kümelemedeki gibi tek kümeye ait değil, farklı üyelik dereceleri ile tüm kümelerin üyesi olabilmektedir. Bu nedenle bulanık kümeleme gerçek hayatı taklit ederek, temsil yeteneği daha yüksek sonuçlar üretebileceği literatürdeki çalışmalarda görülmektedir. Bulanık kümeleme yöntemlerinden "Bulanık C-Ortalamlar Yöntemi", Klasik K-Ortalamlar yönteminin bulanık şeklidir.

Verilerin değerlendirilme aşaması, araştırmacıların bilgisi ve tecrübeleriyle doğrudan ilişkilidir. Kümeleme işlemi yapılırken, önceki yapılan çalışmalar ya da denemeler yardımıyla küme sayıları belirlenerek veriden oluşturulan kümelerin, kümeler arası heterojen, kümeler içinde maksimum homojenliği sağlanmaya çalışılmaktadır. Kümeleme analizlerinde genellikle Öklit, Mahalonobis, Manhattan

gibi uzaklık ölçütlerinden yararlanılarak analizler yapılarak benzer gözlemler bir araya getirilmeye çalışılır.

Bu tez çalışmasında klasik yaklaşımdan farklı olarak bulanık C-ortalamlar yöntemi genetik veri setinde uygulanmıştır. Mikro RNA'ların (miRNA), çocuklarda akut lenfoblastik lösemi (ALL) üzerindeki etkisini incelemek üzere normal ve hasta dokulardan alınan mikrodizi tabanlı ifade verileri kullanılarak farklı sayıda mikro RNA bulanık kümelerinin elde edilmesi hedeflenmiştir. Oluşması beklenen farklı kümelerdeki miRNA'ların, mRNA (messenger RNA) yollarındaki ortak özellikleri ortaya konmaya çalışılmıştır. ALL ile ilişkili yeni yollar çalışılarak miRNA'ların tümör süpresör, onkojen ya da tanımlanmayan miRNA gruplarından hangisinde yer aldıkları araştırılmıştır.



2. BULANIK MANTIK ve BULANIK KÜME TEORİSİ

Bulanık mantık teorisi, klasik mantığın açıklayamadığı belirsizliklerin matematiksel olarak ifade edilmesini sağlamaktadır. Lotfi Asker Zadeh (1965) tarafından ikili mantık sistemine karşıt olarak geliştirilmiştir. Bu sistemde, evrendeki olaylar belli üyelik derecelerine karşılık gelerek hangi olasılıklarla meydana gelebilecekleri belirlenmeye çalışılmaktadır.

Klasik bilimsel yaklaşım içinde alınan yanıtlar; doğru-yanlış, 0-1, siyah-beyaz, gece-gündüz, ..., gibi ikililerden oluşmaktadır. Fakat bu ikili sistem evrendeki kavramları karşılayabilmede yetersiz kalmaktadır. Siyah, beyaz gibi netlikten söz edemediğimiz durumlarda (grinin tonlarının oluşması gibi) bulanık mantık karşımıza çıkmaktadır.

2.1 Bulanık Mantığın Tarihçesi

Bulanık mantığın ortaya çıkışından bu yana, günlük hayatımızdaki örneklerini her geçen gün artarak görmekteyiz. Japonya'nın Tokyo kentindeki Sendai Metrosu da bunun en güzel örneklerinden biridir. Sendai Metrosu, dünyanın en gelişmiş metrosu olarak kabul edilmektedir. Yaklaşık 14 km'lik hat uzunluğuna sahip olan ve 16 istasyonu bulunan metro, seyir halindeyken sarsıntıları büyük ölçüde azaltmakta, yumuşak hareket yeteneği sayesinde ayaktaki yolcuların, metronun hareketinden etkilenmemesini sağlamaktadır. Böylelikle metro ile yolculuk ederken ayaktaysanız ve hiçbir yere tutunmuyorsanız bile rahatlıkla kahvenizi içebilirsiniz.

Bu sistemin temelinde Bulanık Mantık (Fuzzy Logic) yatmaktadır. Temelleri eski Yunan felsefelerine dayanan, uygulamada ise yapay zekanın yönlendiricisi olan "Bulanık Sistemler" (Fuzzy Systems) Aristoteles'ten günümüze gelişimini sürdürmekte olan klasik küme mantığına ve klasik küme üyeliğine karşı oluşturulmuş alternatif bir yöntemdir.

Matematiğin insanlar tarafından anlaşılabilirliği ve bütünlüğünün irdelenmesi sürecinde Aristoteles'in ve onu örnek alan düşünürlerin katkıları büyüktür. Büyük düşünürlerin mantık teorisini oluşturma çabaları ile matematik gelişmiş ve "Düşüncenin Yasaları" oluşturulmuştur. Bu yasalardan biri, her önermenin "Doğru" ya da "Yanlış" olması gerektiğini öngörmüştür. Bu kavram,

Parmenides (Eski Yunan filozofu; MÖ 540-480) tarafından ilk ortaya atıldığında karşıt görüşlerin oluşması uzun sürmemiştir. Heracleitos (Efesli filozof; MÖ 535-475) bazı şeylerin aynı anda hem doğru hem de yanlış olmasının mümkün olabileceğini savunmuştur (1).

Plato, “Doğru” ve “Yanlış” kavramlarının iç içe girdiği bir durumu belirterek bulanık mantığın temel düşüncesini oluşturmuştur. Karl Heinrich Marx ve George Wilhelm, Friedrich Hegel gibi modern düşünürler bu düşünceyi desteklemişlerdir. İlk kez Polonyalı Mantıkçı Jan Lukasiewicz (1878-1956), Aristoteles’in ikili (binary) mantık sistemine bir alternatif getirerek bu yeni değere olası adını vermiştir (2).

Lukasiewicz, sonraki dönemde "Doğru" ve "Yanlış" arasına (ikili mantık sistemi) sonsuz sayıda değer atanabileceğini göstermiştir. Lukasiewicz ve onu izleyen matematikçiler, bu değerleri numerik olarak ifade etmişlerdir. Lotfi A. Zadeh (California Berkeley Üniversitesi'nden Amerikalı Matematikçi, 1965) bu değerleri $[0.0, 1.0]$ aralığındaki sayılarla ifade ettiği teorisine ait “Bulanık Mantık” adlı çalışmasını sonuçlandırdığında "sonsuz değerli mantık" kavramı başarıya ulaşmıştır. Ayrıca bulanık mantığın, bulanık kümelemenin, matematik ve bilgisayar bilimlerinde oldukça geniş uygulama alanı bulabileceğini belirtmiştir (1).

Bulanık mantık, ortaya çıkışından günümüze kadar yaşamımızın pek çok alanında uygulama alanı bulmuştur. Bulanık mantığın ve bulanık sistemlerin sanayi, endüstri ve ticaret alanlarındaki kullanımlarına ait bazı örnekleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Bulanık Mantığın Kullanım Alanları

ÜRÜN	FİRMA	BULANIK MANTIĞIN İŞLEVİ	Yıl
Buhar Makinesi	-	Değirmendeki ayarlamaları sağlayarak enerji tasarrufu sağlamıştır.	1974
ABS Fren Sistemi	Nissan	Tekerleklerin kilitlenmeden frenlenmesini sağlar.	1978
Asansör Sistemleri	Fujitec, Mitsubishi, Toshiba, Hitachi	Yolcu yoğunluğunu değerlendirerek bekleme zamanının azaltılmasını sağlar.	1980'den sonra
Fotoğraf Makinesi	Canon, Fisher, Sanyo, Minolta	Kadraja giren birden fazla nesne olduğunda en iyi odaklanmayı sağlayarak aydınlatma ayarını yapar.	1980'den sonra
Kayıt Cihazı	Panasonic	Cihazda çekim anında oluşabilecek sarsıntıları ortadan kaldırır.	1980'den sonra
Çamaşır Makinesi	Matsushita	Çamaşırların kirliliğini, ağırlığını, kumaş cinsini belirleyip yıkama programını ayarlar.	1980'den sonra
Elektrikli Süpürge	Matsushita	Yerin yapısını ve kirliliğini tespit ederek motorun gücünü ayarlar.	1980'den sonra
Su Isıtıcısı	Matsushita	Kullanılan suyun miktarına göre sıcaklığını ayarlar.	1980'den sonra
Klima	Mitsubishi	Ortam koşullarını değerlendirerek en iyi çalışma durumunu algılar, odaya birisi girerse soğutmayı artırır.	1980'den sonra
Televizyon	Sony	Ekran kontrastını, parlaklığını ve rengini ayarlar.	1980'den sonra
Çimento Sanayi	Mitsubishi, Chem	Değirmende ısı ve oksijen oranı denetimini yaparak enerjiden tasarruf sağlar.	1982
Sendai Metro Sistemi	Hitachi	Yolculuk sırasında sarsıntıların oluşmasını önleyerek rahat bir yolculuk yapılmasını sağlar. Güçten tasarruf sağlar.	1987
El Bilgisayarı	Sony	El yazısı ile veri ve komut girişine olanak sağlar.	1990'dan sonra

Bulanık mantığın endüstriyel alandaki ilk uygulaması 1974'te H. Mamdani'nin tasarladığı, buhar makinesinin bulanık denetiminin gerçekleştirilmesi ile olmuştur (3). 1978'lerin başında Danimarka'da bir çimento fabrikasında, gerçek bir çimento ocağı kullanılarak yapılan deney ile de bulanık mantığın gelişmesine önemli katkıda bulunulmuştur. 1980 yılında otomatik fırın denetimi için bulanık mantığın kullanılması ile bulanık mantığa dayalı ilk ticari bilgisayar sistemleri kullanılmaya başlamıştır (4). Japonya'da üretilen Sendai Metrosu, hızı kontrol etmek için bulanık mantığın kullanıldığı ilk tren türüdür. Bu sistem sayesinde yolculuk esnasındaki sarsıntılar büyük ölçüde ortadan kaldırılmış, kullanılan enerji ise %10 azaltılmıştır (5). Yamaichi Securities'in geliştirdiği bulanık mantık temelli uzman sistem 2 yıl süren çalışmaların ardından Tokyo Borsası'nda 19 Ekim 1987 yaşanacak olan ve tarihe "Kara Pazartesi" olarak geçen (**Stock Market Crash of 1987** ya da "**Black Monday**") borsa krizinin sinyallerini 18 gün öncesinden vermiştir (6).

Bulanık mantığın başarılı uygulamalarının ardından, uluslararası bir çalışma ortamı oluşturabilmek için 46 firmanın üyeliğinde, Ulusal Araştırma ve Geliştirme Programı'nın yönetmeliğine uygun olarak, 28 Mart 1989 tarihinde Uluslararası Bulanık Mühendislik Araştırma Laboratuvarı (The Laboratory for International Fuzzy Engineering Research, LIFE) Yokohama, Japonya'da kurulmuştur (7).

Bulanık mantık, bulanık sistemler ve bulanık kümeleme, istatistik ve matematik bilimlerinde pek çok uygulama alanı bulmuştur. Uygulamalara ait bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

İlk yapay sinir ağı modeli, nörolog Dr. Warren McCulloch ve matematikçi Walter Pitts (1943) tarafından ortaya atılmıştır. Böylelikle sinir faaliyetlerinin mantıksal hesabını yaparak, ilk basit yapay sinir modeli taslağı oluşturulmuştur. Bu modeli *Sinir Aktivitesinde Düşüncelere Ait Mantıksal Bir Hesap* (Logical calculus of the ideas immanent in nervous activity) isimli makalede ortaya koymuşlardır. Makale teknik olarak çok yeterli olmasa da sinir ağlarının gelişmesine zemin hazırlamıştır. Sinir sistemindeki elemanların yapay sinir ağı ile nasıl karşılık bulduğunu göstermeye çalışmışlardır (8).

Tablo 2. Sinir sistemindeki yapıların yapay sinir ağındaki gösterimi

Sinir Sistemi	Yapay Sinir Ağı
Nöron	İşlem Elemanı
Dendrit	Toplama Fonksiyonu
Hücre Gövdesi	Aktivasyon Fonksiyonu
Akson	Eleman Çıkışı
Sinaps	Ağırlıklar

Bezdek, Ehrlich ve Full (1984), FORTRAN IV kodlama programını kullanarak yaptıkları çalışmalarında bulanık C-ortalamalar (FCM) yöntemini kullanarak, kümeleme algoritması önermişlerdir. Bulanık C-ortalamalar programı ile jeoistatistiksel verilere uygulanabilen algoritmalar geliştirmişlerdir. Bu yaklaşım keşfedilmemiş veri yapıları hakkında bilgi sahibi olabilmek için önemli görülmüştür **(9)**.

Takagi ve Sugeno (1985), bulanık sistemin belirlenmesi, modellemelerin yapılması ve kontrolü için uygulamalar yapmışlardır. Çalışmalarında dilsel değişkenlerin sisteme tam uyarlanmaması nedeniyle sorunlar yaşamışlardır. Numerik verilerin kullanıldığı sistemler için ise oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Su arıtma kontrol sistemi endüstriyel alandaki yaptıkları çalışmalarından biridir **(10)**.

Civanlar ve Trussel (1986), üyelik fonksiyonlarının belirlenmesinin, bulanık küme teorisi uygulamalarındaki önemi vurgulamışlar ve istatistiksel verileri kullanarak üyelik fonksiyonlarının belirlenmesine yönelik yöntemler sunmuşlardır **(11)**.

Dombi (1990), çalışmasında üyelik fonksiyonlarının matematiksel formlarını incelemiş, talepler doğrultusunda üyelik fonksiyonlarının rasyonel sınıflarının belirlenebilmesi konusunda bilgiler vermiştir. K en yakın komşuluk yöntemini İris veri setinde kullanmış veri setini test ve deneme şeklinde bölümleyerek sonuçları üzerinde tartışmışlardır **(12)**. İris, 1935 yılında E. Anderson tarafından sunulan makaledeki çiçek türlerinin çanak ve taç yaprak ölçümlerini içeren veri setidir. Bu veri seti literatürde, makine öğrenmesi (machine learning) alıştırmalarında sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Tez çalışmamızda da bulanık C-ortalamalar algoritmasının çalışırılığını test etmek amacıyla kullanılmıştır.

Xie ve Beni (1991), bulanık kümeleme için geçerlilik kriteri önermişlerdir. Bu fonksiyonu S ile tanımlayarak S fonksiyonun hesaplanmasında kullanılan yoğunluk (küme elemanlarının birbirlerine olan yakınlıklarının ölçüsü) ve ayrılma (farklı iki küme arasındaki mesafenin ölçümü) kriterlerini tanımlamışlardır **(13)**.

Furuhashi, Horikawa ve Uchikawa (1992) çalışmalarında bulanık sinir ağlarını inceleyerek geri yayılım algoritmasının kullanıldığı (back-progation) bulanık bir modelleme sunmuşlardır **(14)**.

Cichocki ve Unbehauen (1993), “Optimizasyon ve Görüntü İşleme için Sinir Ağları” kitabında, yapay sinir ağları modelleri hakkında bilgi vermişler, doğrusal programlama için geliştirilen yapay sinir ağlarını anlatmışlardır **(15)**.

Lee ve Wang (1994) çalışmalarında, bulanık girişli sınıflandırma problemleri için (bulanık girdi LR-tipi simetrik bulanık sayı olmak üzere) bir sinir ağı yapısı önermişlerdir **(16)**.

Flitman (1997), öğrencilerin başarısızlıklarının analizine yönelik yaptığı çalışmada; sinir ağlarını, lojistik regresyon analizi ve çoklu diskriminant analizi ile karşılaştırmış ve sinir ağları yöntemi ile yapılan tahminlerin daha duyarlı olduğunu göstermiştir **(17)**.

Bortolan (1998) çalışmasında, bulanık kümeleme yönteminin dilsel değişkenlerin, kesin olmayan ve iyi tanımlanmamış kavramların olduğu durumlarda başarılı sonuçlar verdiğini belirtmiştir. Yamuksal bulanık kümelerle ilgili işlemler yapılabilmesi için ileri beslemeli bulanık sinir ağlarını incelemiştir **(18)**.

Zahid ve arkadaşları (1999), bulanık kümelerin değerlendirilmesi için küme yoğunluklarına ve küme ayrılmalarına dayalı yeni bir geçerlilik kriteri önermişlerdir **(19)**.

Dunyak ve Wunsch (2000), nonlinear bulanık regresyon için sinir ağı modellerini kalite değerlendirme problemlerinde kullanmışlardır. Bulanık en küçük kareler tahmincilerini bulanık kümeler teorisi ekleme prensibi (extension principle) yardımıyla bulanık en küçük kareler tahmin elde etmek için bir yöntem olarak önerilmiştir **(20)**.

Chi-Bin ve Lee (2001) “Bulanık Uyarlamalı Ağ ve Switching Regresyon Analizi” adlı çalışmalarında bulanık yöntemleri kullanarak regresyon modellerine ait parametre tahminleri yapmışlardır **(21)**.

2.1.1 Sağlık Alanında Uygulamaları

Tsutsui ve arkadaşlarının (1991) yaptıkları bir çalışmada 20-65 yaş arasındaki bireylere, kan basınçlarını kontrol edebilmek için enfluran anestezisi verilmiştir. Genel anestezi kontrolünü sağlamak için bulanık mantık yardımıyla bu işlem gerçekleştirilmiş ve hastaların uygun anestezi derinlikleri sağlanmıştır. Sistem klinik uygulama ve güvenlik açısından kabul edilebilir olarak görülmüştür (22).

Hamabata ve arkadaşları (1990) tarafından karaciğer sirozunun ultrasonografik tanısı için bulanık çıkarım uygulaması yapılmıştır. Bu araştırmaya sirozlu 17 hasta, perinoskopi ya da karaciğer biyopsisi ile kronik hepatiti kanıtlanmış 42 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bulanık uygulamanın karaciğer sirozu tanısında yararlı destek sistemi olduğu bulgusu elde edilmiştir (23).

Takeda ve arkadaşlarının 1989'da yaptığı çalışmada, manyetik rezonans görüntüleme ile over tümörlerinin tanısı için bulanık mantığın bir uygulamasını önermişlerdir. 14 olguya bu sistemi uygulamışlardır. En sık uygulanan merkezi gravitasyon yöntemi kullanılmış, tümörleri malign ya da benin olarak atayabilmek için minimum değer 0, maksimum değer 100 ve kritik değer 50 olarak belirlenmiştir. 11 olgu için tanı başarısı %78,6 olarak elde edilmiştir. Bu çıkarım sisteminin tümörün yapısı hakkında çıkarımlar yapmak için faydalı olduğu bulunmuştur (24).

İnada ve arkadaşları, çocuklarda bronşiyal astımın sınıflandırılması için bulanık ölçüm uygulamışlardır. Bu çalışma ile bulanık ölçümün yararlı olduğunu, deneyimler ve etkilerle pozitif korelasyona sahip olduğunu göstermişlerdir (25).

2.1.2 Bulanık Teori

Zadeh'e göre bulanık mantıkta kesin değerlere dayanan düşünme yerine, yaklaşık düşünme kullanılmaktadır. Değişken değeri olarak bir dildeki kelimeleri alabilen değişkene sözsel (linguistic) değişken denir (26).

Bulanık mantıkta her şey $[0,1]$ aralığında belirli bir üyelik derecesi ile gösterilir. Bulanık mantıkta günlük hayatta kullanılan ifadeler (sıcak, soğuk, büyük, küçük gibi...) bazı fonksiyonlara karşılık gelir. Mantıksal her sistemin bulanık şekilde ifadesi mümkündür. Bulanık teori, dilsel (linguistic) değişkenlerden

kaynaklanan belirsizliği modellemeye olanak sağlayan bir yöntemdir. Özne1 algıları ve yorumlarını içeren sistemleri modellemek için kullanılır (6).

Bulanık teorideki belirsizlik, bir kümenin sınırlarının kesin olarak tanımlanamamasından kaynaklanmaktadır (27). Olasılık teorisi ile bulanık teori karşılaştırıldığında; olasılık teorisi olayların gerçekleşip gerçekleşmeme dağılımı üzerine kurulu iken, bulanık teori olayların ne dereceye kadar gerçekleştiğı ile ilgilenir. Olaylar gerçekleşme durumlarına ve üyelik derecelerine göre ilgili karar kümesinin elemanı haline gelmektedir.

2.1.3 Rasgelelik ve Bulanıklık

Bulanıklık ve rasgelelik belirsizliği farklı şekilde ele alan iki kavramdır. Bulanıklık bir olayın belirsizliğini açıklarken, rasgelelik ise bir olayın meydana gelmesindeki belirsizliği açıklar (6). Bulanıklık olayın hangi dereceye kadar olduğunu ölçerken, rasgelelik olayın oluşundaki kesin olmayışlığı gösterir ve bilginin artmasıyla rasgelelik ortadan kalkar.

Bulanık teori ortaya çıkana kadar belirsizlikle ilgili matematiksel işlemler, olasılık teorisi ile modellenmiştir. Olaylar gerçekleşme durumlarına ve üyelik derecelerine göre, ilgili karar kümesinin elemanı haline gelmektedir. Olasılık teorisindeki belirsizlik, olayın belli bir dağılıma bağılı olarak gerçekleşme ihtimali ile ilgilenir. Bu durum olasılık teorisinde rastgelelik kavramıyla açıklanmaktadır. Bulanık teorideki belirsizlik ise bir kümenin sınırlarının kesin olarak tanımlanamaması ile ilgilidir (6).

Olasılık teorisinin en büyük kısıtı algıya dayalı bilgileri işleyememesidir. Klasik teoride mantıksal çıkarımlar yapabilmek için ölçüme dayalı bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer taraftan günlük hayatta iletişimimiz sırasında kullandığımız ifadeler belirsizliklerle doludur. İfadelerimiz net olarak tanımlanmasa da büyük çoğunluğu bulanık bir kümeye karşılık gelmektedir. Bulanık teori ile ölçüme dayalı bilgileri kullanmak yerine kelimelerle hesaplamalar yapmak mümkündür.

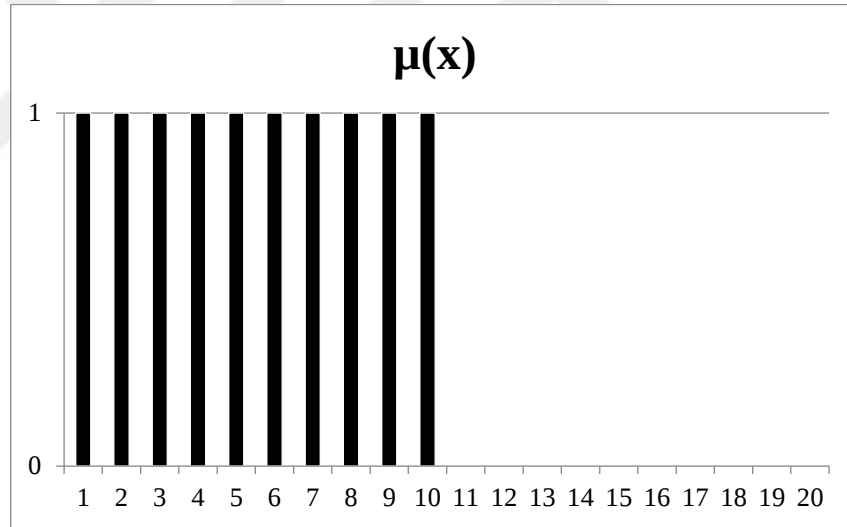
2.2 Bulanık Küme Kavramı

X boş olmayan bir küme ve A kümesi de X' te tanımlı bir bulanık küme olmak üzere, bulanık A kümesi: $\forall x \in X$ için $\mu_A: X \rightarrow [0,1]$ fonksiyonu ile tanımlanır. μ_A 'ya

bulanık kümeyi ifade eden üyelik fonksiyonu denir. Bu tanımlamadan yola çıkarsak, x 'in A kümesine ait olma üyelik derecesi $\mu_A(x)$ olacaktır **(28)**.

Bulanık kümedeki her birim, o kümeye ait olma üyelik derecesi ile kümenin elemanı olur. Diğer bir deyişle bu değer, birimin kümeye uygunluk derecesini ifade etmektedir. Formülizasyon ile belirtildiği gibi üyelik dereceleri $[0-1]$ aralığında değerleri alabilmektedir. Tam üyelik durumunda birim, 1 değeri ile o kümenin elemanı olurken, kümeye üye olmaması durumunda ise 0 üyelik değerini almaktadır. Bu nedenle klasik küme yaklaşımı bulanık küme yaklaşımının kısıtlanmış şeklidir.

$\mu_A(x) \rightarrow \{0,1\}$ olarak tanımlanan ve evrensel kümede tanımlı her x elemanından A kümesine ait olan elemanlar $\mu_A(x) = 1$ ile A kümesine ait olmayan elemanlar ise $\mu_A(x) = 0$ ile gösterilirse üyelik fonksiyonu μ_A 'ya ait fonksiyon aşağıdaki şekilde gösterilebilir.



Şekil2.1 “Sayma sayıları kümesinde tanımlı ilk yirmi sayı” evrensel kümesinde tanımlı A ”İlk on sayma sayısı” kümesinin elemanlarına ait üyelik fonksiyonu

A kümesinin elemanı olan ilk on elemana ait üyelik dereceleri 1 iken $\mu_A(1) = \mu_A(2) = \mu_A(3) = \mu_A(4) = \mu_A(5) = \mu_A(6) = \mu_A(7) = \mu_A(8) = \mu_A(9) = \mu_A(10)=1$, kümenin üyesi olmayan elemanların üyelik derecesi ise 0 ile gösterilmiştir.

Klasik kümeye ait sınırlar kesin iken bulanık kümeye ait sınırlarda kesinlik yoktur.

2.3 Bulanık Sayıların Üyelik Fonksiyonları ve Fonksiyon Şekilleri

Literatürde üyelik fonksiyonları farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır. Üyelik fonksiyonu olarak en çok kullanılan bulanık küme fonksiyonları, üçgen, yamuk, gaussian ve çan, fonksiyonu biçiminde olanlardır. Bu üyelik fonksiyonu türlerinin yanı sıra sigmoid, sinüsoid ve Cauchy türü fonksiyonlar da bazen kullanılır (31). Seçilen üyelik fonksiyonu, kümeleme aşamasında hesaplama kolaylığı getirmesi bakımından önemlidir. Bulanık kümeleme sırasında oluşturulan matematiksel yapı, klasik kümelemeye göre daha fazla açıklayıcı güce sahip olmasına rağmen, uygulamada karşılaşılan kavramlar için bu açıklayıcılık tamamen doğru üyelik fonksiyonlarının oluşturulmasına bağlıdır.

2.3.1 Bulanık Sayılar

Bir sayının bulanık sayı olabilmesi için aşağıdaki şartları sağlaması gerekmektedir.

R üzerinde tanımlı bir bulanık A kümesi düşünelim. Veri seti $\mu_A(x) = 1$ olacak şekilde en az bir $x \in R$ içerir. Bu kümeye normal bulanık küme denir.

$$\forall x \in X, \lambda \in [0, 1]$$

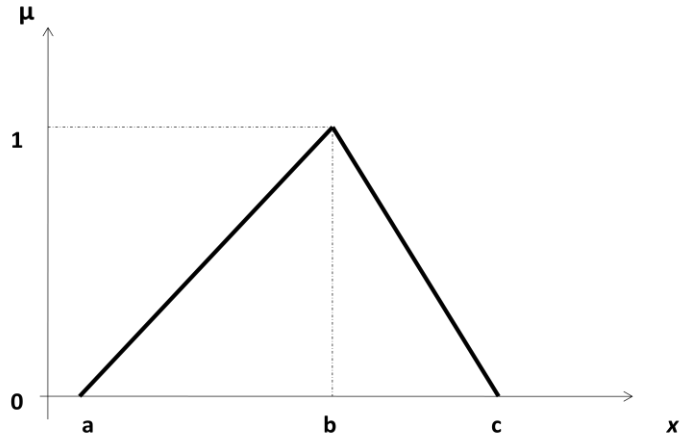
$\mu_A[\lambda x + (1 - \lambda)y] \geq \min(\mu_A(x), \mu_A(y))$ şartını sağlayan bir kümeye ise konveks bulanık küme adı verilmektedir (30).

2.3.2 Üçgen (Triangular) Üyelik Fonksiyonu

A bulanık küme, $x \in A$ ve $\mu(x)$, x bulanık sayısına ait üyelik fonksiyonu olmak üzere, $\mu(x)$,

$$\mu(x) = \begin{cases} \frac{(x-a)}{(b-a)}, & a \leq x \leq b \\ 1, & x = b \\ \frac{(c-x)}{(c-b)}, & b < x \leq c \end{cases} \quad (2.1)$$

şeklinde x üçgensel bulanık sayısı tanımlanır. a , b , c üçgen üyelik fonksiyonunun parametreleridir.



Şekil 2.2 Üçgensel Üyelik Fonksiyonu (30, 31)

x üçgensel bulanık sayısına ait gösterim $x=(a, b, c)$ şeklindedir. Burada b merkezi, $(b-a)$ sol yayılımı, $(c-b)$ sağ yayılımı göstermektedir. $(b-a)=(c-b)$ durumunda ise bulanık sayı, simetrik üçgensel bulanık sayı olarak adlandırılmaktadır **(1)**.

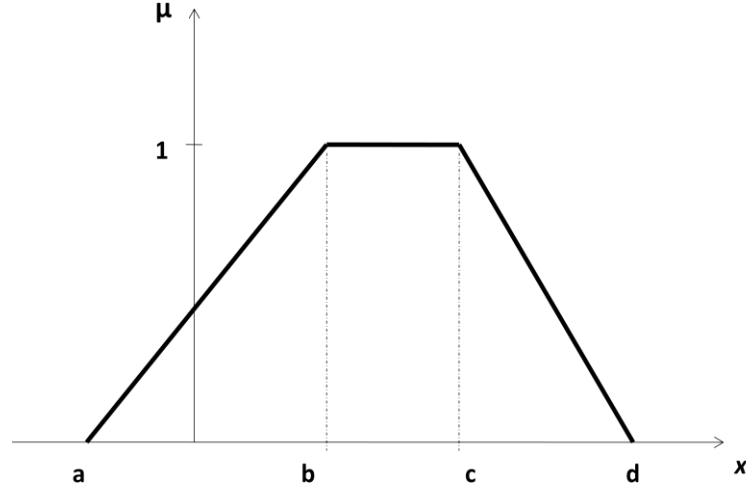
$$\mu(b) = 1$$

olmak üzere, m değeri bulanık sayının tepesi olarak adlandırılmaktadır. Bu değer a ve b'nin orta noktası olması gerekli değildir (simetriklik şartı yoktur.) **(31)**.

2.3.3 Yamuksal (Trapezoidal) Üyelik Fonksiyonu

A bulanık küme, $x \in A$ ve $\mu(x)$, x bulanık sayısına ait üyelik fonksiyonu olmak üzere, $\mu(x)$,

$$\mu(x) \begin{cases} \frac{(x-a)}{(b-a)}, & a \leq x < b \\ 1, & b \leq x \leq c \\ \frac{(d-x)}{(d-c)}, & c < x \leq d \end{cases} \quad (2.2)$$



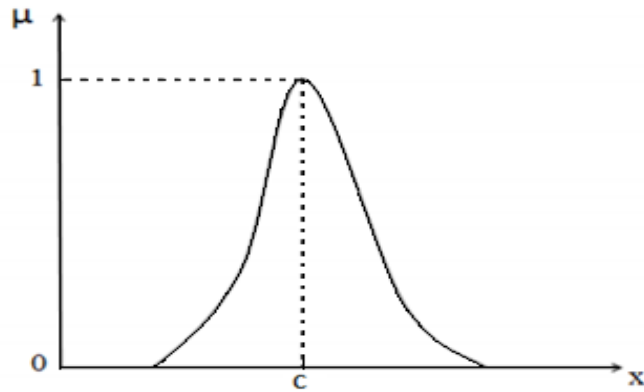
Şekil 2.3 Yamuksal Üyelik Fonksiyonu (31)

2.3.4 Gaussian Üyelik Fonksiyonu

A bulanık küme, $x \in A$ ve $\mu(x)$, x bulanık sayısına ait üyelik fonksiyonu olmak üzere, Gauss üyelik fonksiyonu $\{c, \sigma\}$ olmak üzere iki parametre ile tanımlanır. Burada c Gauss eğrisinin merkezini, σ ise genişliğini veren parametrelerdir.

$$Gaussian(x; c; \sigma) = e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-c}{\sigma}\right)^2} \quad (2.3)$$

$c=0$ ve $\sigma = 1$ durumunda standart **gaussian** $(x; c; \sigma) = e^{-\frac{1}{2}(x)^2}$ eşitliği elde edilir.

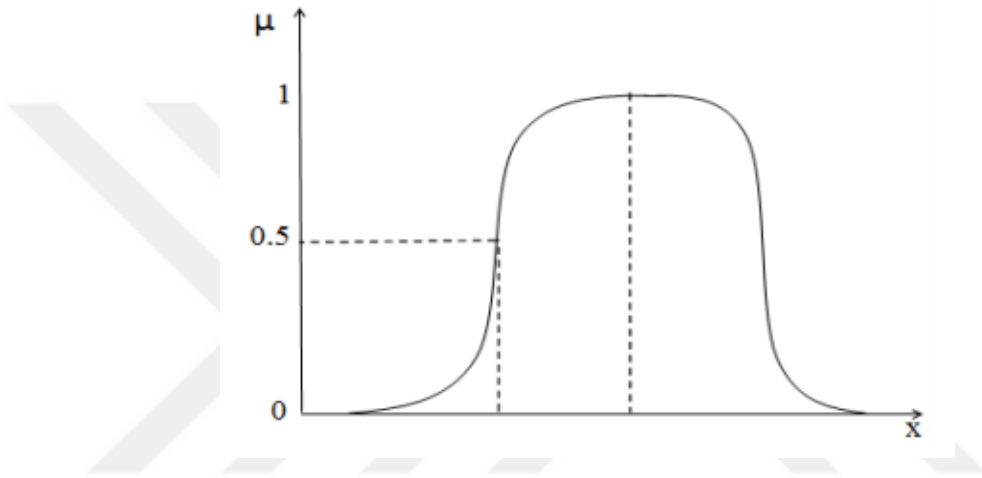


Şekil 2.4 Gaussian Üyelik Fonksiyonu (30, 31)

2.3.5 Çan Eğrisi (Bell) Üyelik Fonksiyonu

A bulanık küme, $x \in A$ ve $\mu(x)$, x bulanık sayısına ait üyelik fonksiyonu olmak üzere, çan eğrisi üyelik fonksiyonu $\{a, b, c\}$ olmak üzere üç parametre ile tanımlanır. Burada b genellikle pozitif değer almaktadır. Negatif değer aldığı durumlarda çan baş aşağı olacaktır.

$$bell(x; a, b, c) = \frac{1}{1 + \left| \frac{x-c}{a} \right|^{2b}} \quad (2.4)$$



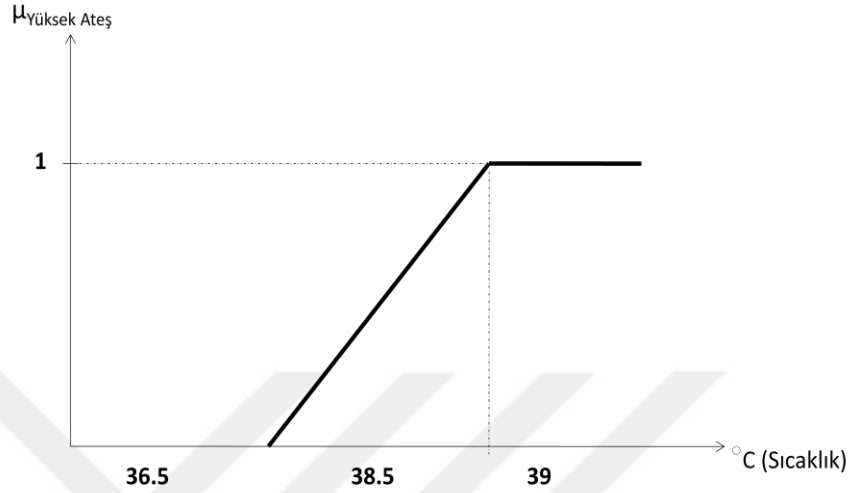
Şekil 2.5 Çan Eğrisi Üyelik Fonksiyonu (31)

2.4 Sözel Değişkenler (Linguistic Variables)

Bulanık mantığın temelini oluşturan ifadeler aslında sözel değişkenlerdir (linguistic variables). Bu ifadeler hem bulanık sayı olarak hem de değerleri dilsel terimlerle tanımlanan değişkenler olarak kabul edilirler (5).

Bunu bir örnekle açıklayacak olursak; sıcaklık değişkeni dilsel değişkenimiz olarak tanımlansın. Bu durumda $T(\text{sıcaklık})$ terim kümesi: $T(\text{sıcaklık}) = \{\text{normal vücut sıcaklığı, subfebril, febril}\}$ şeklinde ifade edilebilir. Yukarıdaki ifadede $T(\text{sıcaklık})$ ' taki her terim $x = [36.5, 39]$ örnek uzayındaki bulanık küme ile karakterize edilir. Burada 39 derecenin üstündeki değerlere ait üyelik fonksiyonunu $\mu(x)=1$, $x < 38.5$ derece olduğunda üyelik fonksiyonu $\mu(x)=0$, $(38.5, 39)$ dereceler

aralığında ise $\mu(x) = [0,1]$ olacaktır. Bu terimlerin üyelik fonksiyonu Şekil 2.6’da gösterilen bulanık küme olarak karakterize edebiliriz.



Şekil 2.6 Sıcaklık değerlerine ait dilsel değişkenlerin bulanık kümedeki gösterimi.

Örnekte de gösterildiği gibi bu söylemler dilsel terimler olarak ifade edilmektedir. Dilsel değişkenler yardımıyla, gerçek değerler dilsel değerlere dönüştürülür. Bunların işlevsel olarak elde edilmesi ve uygulama aşamasına getirilmeleri büyük ölçüde sistemde daha önce elde edilmiş deneyimlere bağlıdır. Bu deneyimleri temel alarak kurulan sistemlere ise uzman sistem adı verilmektedir (5).

3. BULANIK KÜMELEME (Fuzzy Clustering)

3.1 Bulanık Kümeleme Yöntemleri

Kümeleme yöntemleri klasik ve bulanık kümeleme olarak iki şekilde incelenebilir. Klasik kümelemede küme elemanları bir tek kümeye ait olabilirken, bulanık kümelemede ise veri elemanları farklı üyelik düzeyleriyle birden çok kümeye ait olabilmektedir. Bulanık kümeleme yöntemleri, sistemi daha iyi taklit ederek klasik kümeleme yöntemlerinden daha güçlü sonuçlar verebilmektedir.

Son dönemlerde bulanık kümeleme yaklaşımları geliştirilmiş, bulanık C-ortalamlar yöntemi temel alınarak çeşitli durumlar için formüllerde modifikasyonlar uygulanmıştır. Bu algoritma uygulama kolaylığı da göz önünde bulundurulduğunda en sık kullanılan yöntemlerden biridir (32, 33).

Bulanık kümeleme algoritmaları aşağıda verilmiştir.

- Gustafson Kessel Algoritması
- Gath-Geva Algoritması
- Bulanık C-Ortalamlar Algoritması

3.1.1 Bulanık C-Ortalamlar (Fuzzy C-Means, FCM) Algoritması

Bulanık C-ortalamlar algoritması (FCM), 1973 yılında Dunn tarafından ortaya atılmış 1981 yılında Bezdek tarafından geliştirilmiştir. Bu algortmada kümelere atanan verilere üyelik derecesi eklenmiştir. Bu nedenle veriler kümelerin her birine $[0,1]$ aralığında değişen bir üyelik derecesiyle aittir. Bir verinin tüm kümelere olan üyelik derecelerinin toplamı 1 olmalıdır. Kesin ve bulanık kümedeki C-ortalamlar yöntemi kümeleme algoritmaları, uzaklık ölçütlerinin amaç fonksiyonlarını minimize ederek küme merkezlerini bulmayı hedeflemektedir.

Bulanık C-ortalamlar yöntemi, bulanık küme algoritmaları içinde uygulama kolaylığı bakımından en çok uygulanan yöntemlerdendir. Dunn tarafından ilk kullanılan algortmada, $m=2$ (bulanıklaştırma katsayısı) için bulanık kümeleme yöntemi kullanılmıştır (34).

Bulanık kümeleme yöntemleri ilerleyen dönemlerde tıp, astronomi, kimya, tarım, mühendislik, jeoloji, medikal tanı, şekil renk ses analizleri, alanlarında geniş uygulama alanları bulmuştur (35).

Bulanık C-ortalamlar yönteminde kümeleme sonuçları, ilgili algoritmik parametreler ve üyelik matrisinin başlangıç değerlerine göre farklı performanslar göstermektedir. Başlangıç değerlerine göre iterasyon sayısı değişmekte, sonsuz iterasyonlar için de bir sonlanım kriteri konulması gereklidir. Bunun yanında veri yapısında mevcut kümelerin büyüklüğü, şekli ve yönelimleri ile gürültü oranı da kümeleme üzerinde etkili faktörler arasında yer almaktadır. FCM'nin küre şekilli kümeler için Öklit uzaklık normu ile iyi sonuçlar verdiği ve diğer birçok algoritmaya göre daha hızlı olduğu konusunda literatürde çalışmalar bulunmaktadır (36).

Bulanık C-ortalamlar yönteminde amaç fonksiyonu minimize edilmeye çalışılmaktadır. Bulanık C-ortalamlar yönteminde Öklit uzaklık formülü (normu) kullanılır.

Bulanık C-ortalamlar yöntemi algoritması aşamaları aşağıda verilmiştir (37).

$$J_{fc} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^C u_{ij}^m d_{ij}^2 \quad (3.1)$$

$$d_{ij}^2 = \|x_i - c_j\|^2 \quad (3.2)$$

$$J_{fc} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^C u_{ij}^m \|x_i - c_j\|^2 \quad (3.3)$$

Bu fonksiyon en küçük kareler fonksiyonudur. Bu fonksiyonda m bulanıklaştırma katsayısı olup $1 \leq m < \infty$ aralığında değerler almaktadır. N veri setindeki gözlem sayısını, C araştırmacı tarafından belirlenen küme sayısını, u_{ij} j. kümedeki x_i elemanının üyelik derecesini yani i. verinin j. kümeye üyeliğini (üyelik derecesi), x_i d boyutlu ölçüm verisinin i. değerini, c_j d boyutlu küme merkezinini, $\|*\|$ ise küme merkezi ve birimler arasındaki benzemezlilik değerlerini ifade etmektedir. Yukarıdaki formülün diğer bir gösterimi de aşağıda verilmiştir.

$$J_{fc} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^C u_{ij}^m d_{ij}^2$$

Burada, d_{ij} : i. veri noktasının j. küme merkezine olan uzaklığını ifade etmektedir.

$$u_{ij} = \frac{1}{\sum_{k=1}^C \left(\frac{\|x_i - c_j\|^2}{\|x_i - c_k\|^2} \right)^{\frac{2}{m-1}}}$$

$$= \frac{1}{\left(\frac{\|x_i - c_j\|}{\|x_i - c_1\|}\right)^{\frac{2}{m-1}} + \left(\frac{\|x_i - c_j\|}{\|x_i - c_2\|}\right)^{\frac{2}{m-1}} + \dots + \left(\frac{\|x_i - c_j\|}{\|x_i - c_k\|}\right)^{\frac{2}{m-1}}}$$

Yukarıdaki amaç fonksiyonu için verilen eşitlikte U , X veri setine ait bir bulanık kümeleme matrisidir. $U = [u_{ij}] \in J_{fc}$, U matrisi $c \times n$ boyutlu bir matristir. Burada u_{ij} değeri, X veri setindeki x_j veri elemanının i . kümeye olan üyelik derecesini göstermektedir. Diğer bir yaklaşım ile U matrisinin j . sütununda bulunan n elemandan her birinin j . kümeye üyelik derecelerini vermektedir.

Amaç fonksiyonu algoritmasının çalıştırılmasından önce bilinmeyen küme prototipleri (merkezleri) vektörü:

$$C = [c_1, c_2, \dots, c_c], c_i \in \mathbb{R}^p$$

ile gösterilir. C vektörü d_{ij} 'nin hesaplanmasında kullanılır. d_{ij} , j . özellik vektörü (x_j) ile i . kümenin merkezi aşağıda verilmiştir.

$$c_i = (c_{1i}, c_{2i}, \dots, c_{ni})^T$$

$$d_{ij}^2 \|x_i - c_j\|^2 = (x_i - c_j)^T (x_i - c_j) \text{ olarak hesaplanır.}$$

Yukarıdaki formüle bir A normu da eklenebilir. Bu durumda formül;

$$d_{ijA}^2 = \|x_i - c_j\|_A^2 = (x_i - c_j)^T A (x_i - c_j) \text{ şekline dönüşür.} \quad (3.4)$$

Bu eşitlikte A , pozitif ve simetrik bir norm matrisidir. Veri elemanları ile küme merkezleri arasındaki uzaklığın bir ölçüsüdür. $A = I$ olduğunda d_{ijA}^2 Öklid uzaklıkları normunda elde edilmektedir. Bulanıklaştırma parametresi m , 1 ya da 1'den büyük bir reel sayı, $m \in [1, \infty)$, olup 1'e yaklaştığında kümeleme sertleşirken, sonsuza doğru gittiğinde bulanıklaşmaktadır. Bulanıklaştırıcı olarak genelde 2 kullanılmaktadır.

$$\text{Amaç fonksiyonu: } u_{ij} \in [0,1]; 1 \leq i \leq c; 1 \leq j \leq n$$

$$\sum_{i=1}^c u_{ik} ; 1 \leq j \leq n=1$$

$$0 < \sum_{j=1}^n u_{ij} < n; 1 \leq i \leq c$$

kısıtları altında üyelik dereceleri ve küme merkezleri güncellenerek minimize edilmektedir.

Algoritmaları özetleyecek olursak;

Adım 1: İlk adımda başlangıç değerleri girilmektedir. Bunun için küme sayısı c , bulanıklaştırma indeksi m , işlem sonlandırma kriteri ϵ belirlenir. u_{ik} 'lerden oluşan U üyelik matrisine rasgele değerler atanır **(37, 38)**.

$$U = [u_{ij}] \quad (3.5)$$

Adım 2: U_i eşitliği kullanılarak küme merkezleri (prototipler) hesaplanır.

$$l = 1, 2, \dots,$$

$$C_i = \frac{\sum_{k=1}^n (u_{ij})^m x_j}{\sum_{k=1}^n (u_{ij})^m} ; 1 \leq i \leq c \quad (3.6)$$

Adım 3. Küme merkezleri ve birimler arası Öklit uzaklığı hesaplanır.

$$D_{ikA}^2 = \left\| x_i - c_j^{(l)} \right\|_A^T (x_i - c_j^{(l)}) ; 1 \leq i \leq c, ; 1 \leq j \leq n \quad (3.7)$$

Adım 3. Üyelik matrisi güncellenir.

$$1 \leq j \leq n \text{ için}$$

Eğer tüm $i = 1, 2, \dots, c$ için $D_{ikA}^2 > 0$ ise

$$u_{ik}^{(l)} = \frac{1}{\sum_{j=1}^c \left(\frac{D_{ikA}}{D_{jkA}} \right)^{\frac{2}{m-1}}} ; 1 \leq i \leq c, 1 \leq k \leq n \quad (3.8)$$

Değil ise

$$u_{ik}^{(l)} = 0 ; \text{eğer } D_{ikA} > 0, \quad (3.9)$$

$$\text{ve } \sum_{i=1}^c u_{ik}^{(l)} = 1 \text{ olmak üzere } u_{ik}^{(l)} \in [0, 1] \quad (3.10)$$

Yeni üyelik değerleri eski üyelik değerleriyle karşılaştırılır.

$$\left\| U^{(l)} - U^{(l-1)} \right\| < \varepsilon \quad (3.11)$$

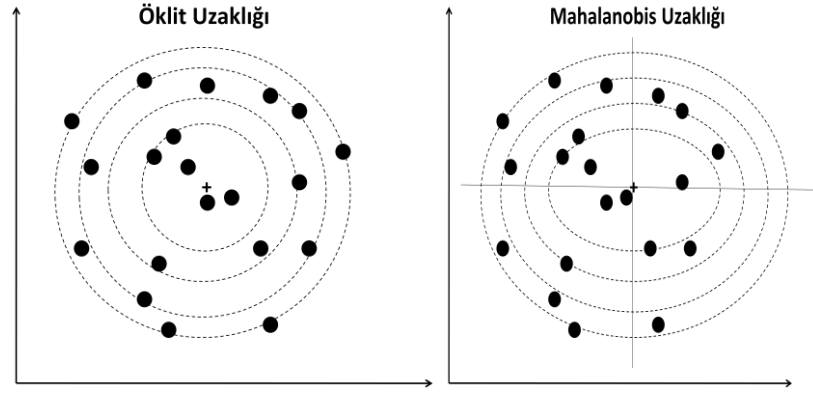
olduğunda iterasyon durdurulur. Sağlanmadığı durumda Adım 2 tekrarlanır **(38-41)**.

3.1.2 Gustafson-Kessel (GK) Algoritması

Gustafson-Kessel algoritması FCM algoritmasının genişletilmiş bir şekli olup, uzaklık normunda Mahalonobis uzaklığı kullanılır **(42)**.

Bu algoritma bir veri setindeki farklı geometrik şekillerin bulunması için geliştirilmiştir **(43)**. Özellikle elipsoidal küme yapılarına kolaylıkla uyum sağlayabilmektedir.

Mahalonobis uzaklığı verilerin veri setinin merkezine uzaklığı şeklinde ifade edilir ve eşitlik 3.12 ile formülize edilir.



Şekil 3.1 Öklit uzaklığı ve mahalanobis uzaklığının grafiksel gösterimi

$$d^2(x_j, c_i, F_i) = (x_j - c_i)^T F_i^{-1} (x_j - c_i) \quad (3.12)$$

Burada F_i bulanıklık kovaryans matrisini ifade etmektedir. Aşağıdaki şekilde hesaplanır.

$$F_i = \frac{F_i^*}{\sqrt[p]{\det(F_i^*)}} ,$$

$$F_i^* = \frac{\sum_{j=1}^n u_{ij} (x_j - c_i)(x_j - c_i)^T}{\sum_{j=1}^n u_{ij}}$$

Buradan yola çıkarak nesnel fonksiyon (objective function) aşağıdaki şekilde tanımlanır.

$$J(X, C, F, U) = \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^n u_{ij}^\beta d^2(x_i, c_i, F_i) \quad (3.13)$$

$J(X, C, F, U)$ nesnel fonksiyonu aşağıdaki kısıtlar altında minimize edilir.

$$0 \leq u_{ij} \leq 1, \forall i, j$$

$$0 \leq \sum_{j=1}^n u_{ij} \leq n, \forall i$$

$$\sum_{j=1}^c u_{ij} = 1, \forall j \quad (44).$$

Bu minimizasyon probleminde eşitlik 3.13'te verilen c_i küme merkezini, u_{ij} de aşağıda verilen tanımlamalara göre güncellenen üyelik derecelerini göstermektedir.

$$c_i = \frac{\sum_{j=1}^n u_{ij}^\beta x_j}{\sum_{j=1}^n u_{ij}^\beta} ,$$

$$u_{ij} = \frac{1}{\sum_{k=1}^c \left(\frac{d(x_j, c_j)}{d(x_j, c_k)} \right)^{2/(\beta-1)}}$$

Algoritma aşağıdaki şekilde uygulanır.

- i. Gustafson Kessel algoritması için, c küme sayısı, iterasyon sayısı, ε hata değeri gibi başlangıç değerleri belirlenerek, bulanık küme merkezleri (c_i) hesaplanır.
- ii. Her küme için (3.12) eşitliğinde verilen kovaryans matrisi (F_i) hesaplanır.
- iii. Mahalonobis uzaklığı formülü ($d^2(x_j, c_i, F_i)$) kullanılarak uzaklıklar hesaplanır.
- iv. Yeni üyelik değer metrisi hesaplanır.
- v. Eski ve yeni üyelik değerleri karşılaştırılarak hata değerlerine göre iterasyon sonlandırılır ya da küme merkezleri yeniden hesaplanarak algoritma devam ettirilir.

$$\|U_{yeni} - U_{eski}\| \leq \varepsilon \quad (3.14)$$

3.1.3 Gath-Geva (GG) Algoritması

Gath-Geva Algoritması 1989 yılında geliştirilen, Bulanık C-ortalamalar algoritmalarının ve bulanık maksimum olabilirlik tahmincilerinin kombinasyonundan elde edilmiştir. Farklı boyut, şekil ve yoğunluktaki kümeleri tespit etmek amacıyla kullanılır (45). Bulanık maksimum olabilirlik tahmini Öklit uzaklığı yerine üstel bir uzaklık fonksiyonu kullanılır. Üstel uzaklık ölçüsü, elips şeklindeki kümeler için daha uygundur (46). Bu algoritmada temel yaklaşım, p boyutlu normal dağılıma uyduğu varsayımına dayanmaktadır.

Bulanık maksimum olabilirlik tahmincisi (fuzzy maximum likelihood estimation) uzaklık fonksiyonu 3.15 eşitliği kullanılarak hesaplanır.

$$D_{ij} = \frac{\sqrt{\det(F_i)}}{a_i} \exp\left(\frac{1}{2}(x_j - c_i)^T F_i^{-1}(x_j - c_i)\right) \quad (3.15)$$

Eşitlik 3.15'te, F_i bulanık kovaryans matrisini, a_i seçilen kümeden elde edilen önsel olasılıkları göstermektedir.

F_i bulanık kovaryans matrisi aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır.

$$F_i = \frac{\sum_{j=1}^n u_{ij}(x_j - c_i)(x_j - c_i)^T}{\sum_{j=1}^n u_{ij}}$$

$$\alpha_i = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n u_{ij}$$

Bulanık küme merkezleri aşağıdaki eşitlikte gösterilmiştir.

$$c_i = \frac{\sum_{j=1}^n u_{ij}^\beta x_j}{\sum_{j=1}^n u_{ij}^\beta}$$

Algoritma aşağıdaki şekilde uygulanır.

- i. Başlangıç değerleri olan β bulanıklık katsayısı, küme sayısı, i iterasyon sayısı ve iterasyon sonlandırma kriteri ε belirlenir. Üyelik matrisine rasgele değerler atanır.
- ii. Her küme için (3.15) eşitliğindeki bulanık kovaryans matrisi F_i hesaplanır.
- ii. Önsel olasılık değerleri (α_i) hesaplanır.
- iii. D_{ij} formülü yardımıyla uzaklıklar bulunur.
- iv. $\|U_{yeni} - U_{eski}\| \leq \varepsilon$ şartı sağlandığında iterasyon durdurulur. Sağlanmadığı takdirde 3.15 eşitliğinde yer alan küme merkezleri yeniden hesaplanarak algoritma devam ettirilir.

4. OPTİMAL KÜME SAYISININ BELİRLENMESİ

Kümeleme yöntemlerine göre sonuçlar elde edildiğinde, bulunan kümelerin gerçek veri yapısını temsil edip etmediğini doğrulamak gerekmektedir. Bu nedenle küme geçerlilik indeksleri kullanılmaktadır.

Verideki optimum küme sayısını belirlemek için iki temel yaklaşım bulunmaktadır:

Önceden belirlenen kritere göre, başlangıçtaki küme sayısını azaltarak benzer kümeleri birleştirme yaklaşımı uygulanabilir. Buna uyumlu kümeleri birleştirme yaklaşımı denir.

Farklı küme sayılarına göre kümeleme yaparak geçerlilik indeksleri yardımıyla sonuçları değerlendirmektir.

1.Yoğunluk: Küme elemanlarının birbirlerine yakınlıklarının ölçülerek değerlendirildiği (varyans gibi) değerlendirme indeksleridir.

2. Ayrılma: İki kümenin birbirlerinden ne kadar ayrıldıklarının ölçüldüğü küme geçerlilik yöntemleridir.

4.1 Küme geçerliliği Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Kümeleme analizinde, kümeler birbirinden net bir şekilde ayrılmıyorsa, veri setindeki elemanlardan bazıları küme üyeliğinde kararsız ise, klasik kümeleme yöntemleri yerine bulanık kümeleme yöntemlerinin kullanılması, kümeleme başarımı açısından önem taşımaktadır. Bu başarımın sağlanabilmesi için uygun küme sayısının belirlenmesi önemlidir. Optimal küme sayısının belirlenmesi işlemlerine genel olarak küme geçerliliği adı verilir.

Bulanık kümelemede en uygun küme sayısı, küme geçerlilik indeksleri ile belirlenmektedir. Büyük ve karmaşık yapılar içeren veri setlerinde, küme üyeliklerinde kararsızlıklar meydana gelmektedir. Bu nedenle küme geçerlilik indeksleri birbirlerinden farklı sonuçlar verebilmektedir. Bunun yanında en uygun küme sayısını belirleyen indekslerden hangisinin diğerlerine göre daha üstün olduğu konusunda bir ölçüt bulunmamaktadır. Küme geçerliliği kavramı yoruma açık

olduğu için veri setinin yapısına göre farklı şekillerde formülize edilebilmektedir. Bu nedenle kümeleme geçerliliğine karar vermek çok güçtür (47).

Kümeleme algoritmaları yardımı ile genellikle grup içi homojen, gruplar arası heterojen kümeler elde edilmesi amaçlanır. Eğer veri setinin gerçekte olan küme sayısı seçilirse, uygulanan algoritma bunları doğru şekilde bulabilecek, aksi halde iyi ayrılmamış, kümelemeler ortaya çıkacaktır.

Bulanık kümeleme için birçok geçerlilik indeksi geliştirilmiş olup günümüzde de çalışmalar devam etmektedir (47-51).

Küme geçerlilik indeksleri aşağıda verilmiştir.

- Bölünme Katsayısı (Partition Coefficient, PC)
- Sınıflandırma Entropisi (Classification Entropy (CE), Partition Entropy (PE))
- Oran Üssü (Proportion Exponent, PRE)
- Ayrıştırma İndeksi (Separation Index, SI)
- Xie ve Beni İndeksi (Xie and Beni's Index, XB)
- Fukuyama Sugeno İndeksi (FS)

4.1.1 Bölünme katsayısı (Partition Coefficient, PC)

Bezdek 1974'te "bölünme katsayısı" (partition coefficient) geçerlilik fonksiyonunu önermiştir. Bu yöntem iki bulanık kümenin üst üste gelme miktarını ölçer.

PC'nin dezavantajı ise c'ye göre sürekli azalan bir fonksiyona sahip olması ve veriyle doğrudan doğruya bağlantılı olmamasıdır (45, 52, 53).

Verilerin özelliklerine doğrudan bağlantısının olmaması ve c küme sayısına göre sürekli azalan bir fonksiyona sahip olması bu indeksin dezavantajıdır. Optimum küme sayısı, bu indeksin maksimum değerine karşı gelen küme sayısıdır (52, 53).

İndeks aralığı $[1/c, 1]$.

$X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ veri setini ve $P = \{u_1, u_2, \dots, u_n\}$ X'e ait bir bulanık bölünmeyi temsil etsin. Bu durumda x_j veri noktasının ne derece iyi sınıflandırılabilirdiğini s_j ile ölçebiliriz. $s_j = \sum_{i=1}^c u_{ij}^2$ ifadesinin maksimum değeri 1 minimum değeri ise $\frac{1}{c}$ olacaktır. Veri noktası, küme merkezine yaklaştıkça s_j değeri 1'e yaklaşacaktır. Böylelikle maksimum değerine ulaşacaktır. x_j veri noktası, küme

merkezlerinden uzaklaştıkça s_j değeri $\frac{1}{c}$ 'ye yaklaşacaktır. Elde edilen s_j 'lerin ortalama değeri PC ile ifade edilebilir.

$$PC = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^c u_{ij}^2 \quad (4.1)$$

PC değeri 1'e ne kadar yaklaşırsa bölünme o kadar iyi sonuçlanmış olacaktır.

4.1.2 Sınıflandırma entropisi (Classification/Partition Entropy (CE/PE))

Bezdek tarafından 1975'te önerilen sınıflandırma entropisi (Entropi: En düzensiz hal) (CE), küme ayrımlarının bulanıklığını ölçer. Optimum küme sayısı, bu indeksin minimum değerine karşı gelen küme sayısıdır.

İndeks aralığı $[0, \log a(c)]$ $a > 0$.

$X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ veri setini, $P = \{u_1, u_2, \dots, u_n\}$ X'e ait bir bulanık bölünmeyi temsil etsin. Bu durumda P'ye ait sınıflandırma entropisi aşağıdaki şekilde elde edilir.

$$CE(c) = -\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^c u_{ij} \log_a a u_{ij} \quad (4.2)$$

Optimum küme sayısı, bu değer in sıfıra yakınlığıdır. Bu değer küme sayısı c ile yakından ilişkilidir. CE, küme sayısı c 'nin değerlerine göre monoton bir eğilim göstermektedir (52).

4.1.3 Ayırıştırma İndeksi (Separation Index, SI)

1974 yılında Dunn tarafından önerilmiş bir yöntemdir. Toplam sıklık ve küme ayırma oranıdır. Minimum uzaklık ayrımlarını kullanır. Ayırıştırma indeksi, küme sayısına ve diğer algoritmik parametrelere bağlı olmayan kullanışlı bir indekstir. Bu indeksin düşük değeri, daha iyi bir ayırmanın ispatıdır. Genellikle küresel ve elipsoid kümelerle ait bölünmeleri karşılaştırmak amacıyla kullanılmaktadır (54).

En küçük ayrılma indeksi, optimal bölünmeyi gösterir (52).

$$SC(c) = \sum_{i=1}^c \frac{\sum_{k=1}^N (u_{ik})^m \|x_k - v_i\|^2}{\sum_{k=1}^c (u_{ik})^m \|v_k - v_i\|^2} \quad (4.3)$$

4.1.4 Xie ve Beni İndeksi (XB)

Xie ve Beni tarafından 1991 yılında önerilmiştir. Xie ve Beni indeksi (XB), kümeler arasındaki toplam varyasyon oranının ve kümelerin ayrışma oranının

miktarını belirlemeyi amaçlar. Optimum küme sayısı, bu indeksin minimum değerine karşı gelen küme sayısıdır.

$\pi = \sigma/n$ oranı, veri setinin varyasyonunu ölçmektedir. Yani bir veri setinin bulanık c bölünmesinin kompaktlığını ölçmektedir. Kümeler ne derece kompakt ise π o kadar küçük olacaktır.

$$\sigma(P, v) = \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik}^2 d^2(x_i, v_k) \quad (4.4)$$

$\pi_i = (\sigma_i/n_i)$ eşitliği i. sınıfın kompaktlığını (i. sınıfın ortalama varyasyonu) ifade etmektedir.

Genel formülümüz aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir.

$$XB(c) = \frac{\sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^N (u_{ik})^m \|x_k - v_i\|^2}{N \min_{i,k} \|x_k - v_i\|^2} \quad (4.5)$$

4.1.5 Oran Üssü (Proportion Exponent, WPE)

Oran üssü indeksi, bölünmenin bulanık algoritma parametrelerine ve küme sayısına duyarlı olmayan bir indekstir.

Windham (1981) tarafından aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

$$V_{PRE} = -\log_2 [\prod_{j=1}^p (\sum_{k=1}^{I_j} (-1)^{k+1} \binom{n}{k} (1 - km_j)^{n-1})] \quad (4.6)$$

m_j , x_j 'nin bölünmenin bulanık kümesine maksimum üyeliği kullanılarak tanımlanır. m_j değeri ne kadar büyükse x_j noktası o kadar iyi sınıflandırılmış olacaktır (55).

$P = (z_1, z_2, z_3, \dots, z_n)$ bulanık bölünmesi ile ilişkili $n \times p$ 'lik bir bölünme matrisi olsun. Her $j=1, 2, 3, \dots, p$ olmak üzere $m_j = \max_t Z_{tj}$ gösterilebilir. $m_j = Z_{tj}$ durumunda i, x_j noktasının en iyi tanımlandığı kümeyi gösterir. Bu durumda x_j noktası i. kümeye atanabilir. $I_j = \frac{1}{m_j}$ nin en büyük tamsayı değerini almaktadır. V_{PRE} 'nin büyük değerleri iyi bir küme yapısının sağlandığını göstermektedir.

4.1.6 Fukuyamo Sugeno İndeksi (FS)

Fukuyamo Sugeno İndeksi (1989) optimum küme sayısını bulmak için önerilmiştir.

$$J_m(U, V) - K_m(U, V) = \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^n u_{ij}^m \|x_j - v_i\|^2 - \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^n u_{ij}^m \|v_i - \bar{v}\|^2 \quad (4.7)$$

İndeksin küçük değerleri, yoğun ve daha iyi ayrılmış küme yapısının oluştuğunu göstermektedir **(56)**.



5. MİRNA ve KANSER

5.1 miRNA'nın Yapısı ve Keşfi

Mikro RNA'lar (miRNA's), yüksek seviyede korunan DNA (deoksiribonükleik asit) bölgelerinden kodlanan fakat protein kodlamayan, yaklaşık 20-23 nükleotid uzunluğundaki RNA molekülleridir (57). miRNA'lar gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan tek iplikçikli moleküllerdir. Pri-miRNA'lar (primer transkript) işlenerek önce pre-miRNA yapılarına, sonra da fonksiyonel miRNA'ya dönüşürler.

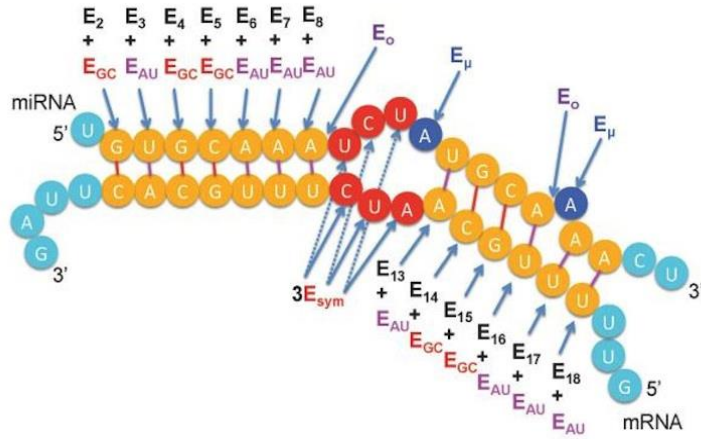
Mikro RNA terimi ilk kez Lee ve arkadaşları tarafından 1993 yılında Victor Ambros laboratuvarında bulunmuş ve 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (58). İlk olarak ortaya konmasından 7 yıl sonra laboratuvarında yapılan çalışmada *Caenorhabditis elegans* solucanı gen açısından incelenmiş, lin4 olarak adlandırdıkları genin protein kodlamamasına rağmen RNA (ribonükleik asit) transkribe ettiğini görmüşlerdir (59).

Reinhart ve arkadaşları let-7 olarak adlandırılan, canlının gelişim mekanizmasını düzenleyen farklı bir miRNA keşfetmişlerdir (60). İlerleyen dönemde let-4 ve let-7'ye benzeyen RNA molekülü, tüm çok hücreli canlıların yapısında tespit edilmiştir. Tespit edilen bu yapı RNA olarak adlandırılmıştır (61).

miRNA'ların oluşum süreci, hücre çekirdeğinde başlayıp sitoplâzma son bulan üç adımlık işlem süreci sonucunda tamamlanmaktadır. İlk adımda primer miRNA'ların transkripsiyonu gerçekleşir. İkinci aşamada primer miRNA'lar çekirdek içinde prekürsör miRNA'lara dönüştürülür. Son adımda ise miRNA'ların sitoplazma içinde oluşumu gerçekleşir (62).

miRNA'lar genomik DNA'daki RNA polimeraz enzimi tarafından primer transkript miRNA (pri-miRNA) olarak sentezlenir. Hücre çekirdeğinde pri-miRNA, RNAaz III enzimlerinin bir endonükleazı olan *Drosha* ve DGCR8 (DiGeorge critical region 8) tarafından pre-miRNA'ya dönüştürülür (63). Pre-miRNA molekülü, Exportin 5 (çekirdeksel taşıma reseptörü) ve RAN-GTP aracılığıyla çekirdek (nükleus) porlarından sitoplazmaya taşınır. Pre-miRNA, sitoplazmadaki TRBP (trans-activator RNA binding protein) ile birlikte Dicer isimli endonükleaz tarafından çift iplikli miRNA'lara kesilir. Termodinamik özelliklere çift iplikten biri seçilir.

Argonoute proteini ile RISC (RNA-Induced Silencing Complex)'in dahil olmasıyla bu iki iplikten 5' ucu daha kararlı olanı seçilerek komplekse dahil edilir. Seçilen iplik kılavuz iplik (guide strand), diğer iplik ise anti-kılavuz olarak adlandırılır. RISC'in substratı sindirilerek argonaute proteinleri yardımıyla mRNA yıkımına ya da protein translasyonunun baskılanmasına neden olurlar (64).



Şekil 5.1 miRNA ve mRNA etkileşimi (65)

miRNA'ların her birinin, birden fazla mRNA'nın ekspresyonunu düzenleyebildiği ve mRNA'ların birden fazla mikro RNA tarafından hedeflenebildiği bilinmektedir (66).

5.2 Kanser'de miRNA'ların Rolü

Hücrelerin anormal olarak çoğalmaları ve apoptoz gibi çok önemli hücrel olaylardaki fonksiyonlarını yitirmeleri sonucu genellikle kanserleşme meydana gelmektedir. Yapılan pek çok çalışma, miRNA'ların hematopoezde farklılaşma, çoğalma ve apoptoz gibi hücrel olaylarda kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir. miRNA'lar hedefledikleri mRNA'lara bağlı olarak hem onkojenik hem de tümör baskılayıcı özellik gösterebilmektedir. miRNA'ların bazılarının biyolojik süreçler üzerindeki etkileri hakkında bazı çalışmalar verilmiştir. Örneğin; hsa-miR-

146a immün sistemin düzenleyicisi olarak görev yapan **(67)** mir-146 ailesinin bir üyesidir **(68)**. Pek çok solid kanser türünde proliferasyonu, hücre döngüsünü engellediği, sağkalım ve apoptozla ilişkili olduğu **(69-71)** yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Fakat hematolojik kanserlerde otoimmün sistem üzerindeki etkisi nedeniyle, malignitelere yol açabildiği belirtilmiş **(72)**, hastalardan alınan örneklerle yapılan çalışmalarda da ekspresyonunun sağkalımla ters orantılı olduğu belirtilmiştir **(73-75)**.

miRNA'ların kanserde hem onkojenik hem de tümör baskılayıcı (süpresör, TS-mir) olarak rol oynadıkları yapılan pek çok çalışmada görülmüştür. Tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyon düzeyinin azalması onkogenin ekspresyon düzeyinin artmasına ve tümör oluşmasına neden olur **(76)**.

Tümör süpresör özellik gösteren miRNA'lardan bazıları let-7 ailesinin (let-7b, let-7c, let-7d, let-7f-let-7g) üyelerindendir. Akciğer kanseri olan hastaların akciğer dokusu, normal akciğer dokularıyla karşılaştırıldığında genellikle düşük let-7 seviyesi tespit edilmiştir **(80)**. Tümör süpresör özellik gösteren miRNA'lardan biri miR-29'dur. miR-29a, miR-29b, miR-29c olmak üzere üçünün meme kanseri hücrelerini baskılayıcı olarak aktive ettiği belirtilmiştir **(78-81)**.

Tümör baskılayıcı miRNA'ların tersine onkogenik miRNA'lar genellikle kontrolsüz büyümeyi artırıcı ve/veya anti apoptotik yönde fonksiyon gösterir. İlk keşfedilen onkogenik miRNA'lardan biri miR-155 olup hedef mRNA'sı tam olarak belirlenememiştir. Akciğer, Hodgkin's lenfoma, meme, pankreas kanserlerinde miR-155 ekspresyon değerinin yüksek olduğu görülmüştür **(79, 80, 82, 83)**.

miRNA'nın, kanserleşme ile ilişkisini gösteren çalışmalardan bazıları aşağıda verilmiştir.

5448 adet mRNA'yı hedefleyen hsa-miR 146a-5p'nin **(84)** özellikle NUP214 geninin CDS (Coding Domain Sequence) bölgesi ile etkileşimi ALL ile yakından ilişkilidir **(85, 86)**. hsa-miR-181a, miR-181 ailesine üyedir **(68)** ve 7024 adet mRNA'yı regüle etmektedir **(84)**. miR-181 ailesi lökosit farklılaşması, olgunlaşma ve fonksiyonunda rol oynamaktadır **(87)**. Bununla birlikte, miR-181a-5p' nin çok sayıda kritik gen regülasyonunu sağlayarak çeşitli kanser türlerinde tümör baskılayıcı fonksiyon gösterdiği belirlenmiştir **(88-91)**. ALL ilişkili olarak, miR-181a-5p'nin LMO2 geninin CDS, LMO1 ve PBX1 geninin ise 5' UTR (untranslated region) bölgeleri ile etkileşim kurarak hastalık patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir

(85, 86). hsa-miR-195, mir-15 precursor ailesinin bir üyesidir (68). Bu ailenin özellikle KLL (Kronik Lenfoblastik Lösemi) olmak üzere lösemi gelişimi ile ilişkili olduğunu belirten çok sayıda çalışma bulunmaktadır (92-94). Tümör-supresif miRNA olarak adlandırılan hsa-miR-195-5p'nin ifade düzeyinin farklı türdeki kanserlerde azaldığı gösterilmiş olmakla birlikte (95-98), ALL ve KLL'de buna zıt olarak ifade seviyesinin arttığı belirtilmiştir (99). hsa-miR-195-5p, 6985 adet mRNA'yı regüle etmekte (84), bunlar arasında özellikle LYL1 geninin 5'UTR bölgesinin regülasyonu ALL patogenezinde rol oynamaktadır (85, 86). hsa-miR-181b, miR-181 ailesine üyedir ve 7187 adet mRNA'yı hedeflemektedir (84). LMO2 geninin CDS, LMO1 ve PBX1 geninin ise 5' UTR bölgeleri ile olan etkileşimi (miR-181a-5p ile aynı şekilde) ALL ile ilişkilendirilmiştir (85, 86). Solid tümörlerde upregülasyonu apoptoz indüklenmesi ile ilişkilendirilmiş olsa da (100), ALL'de onkojenik özellik gösterebileceği raporlanmıştır (101).

Tablo 3. İnsan malignant tümörlerindeki miRNA ekspresyon profilindeki değişiklikler (102, 103)

Doku/Tümör Tipi	Artmış Ekspresyon	Azalmış Ekspresyon
Meme	miR21, miR29b2	miR125b, miR145, miR10b, miR155, miR17-5p, miR27b
Ovaryum	miR141, miR200(a-c), miR221	Let-7f, miR140, miR145, miR199a, miR424
Endometrium	miR103, miR107, miR185, miR205, miR210, miR449	miR99b, miR152, miR193, miR204, miR221, let7i, miR181(a-c)
Glioblastoma	miR221, miR21	miR181(a-c)
Lenfoma	miR155, miR17-92 kümesi, miR10a	miR15a
Kolorektal	miR20a, miR24-1, miR29b-2, miR31	miR143, miR145, let7
Tiroid	miR221, miR222, miR146, miR181b, miR197, miR346	
Hepatoselüler	miR18, miR224	miR199a, miR195, miR200a, mir-125
Testiküler	miR372, miR373, miR221, miR376a, miR301	
Pankreatik	miR21, miR24-2, miR100, miR103-1, miR107, miR125b1	miR375
Prostat	let7d, miR195, miR203	miR128a
Gastrik	miR-223, miR21, miR1032	miR-218-2
Akciğer	miR17-92 kümesi, miR17-5p	let-7 ailesi

Farklı malignitelerde farklı mekanizmalarla işlev gösteren miRNA'ların tamamı, henüz ALL için tanımlanmış durumda değildir. Örneğin; hsa-miR-1322, özofagus kanserinde onkojenik özellik gösteren **(104)** miR-1322 ailesine üyedir **(68)** ve 5265 adet mRNA'yı hedeflemektedir **(84)**. Bununla birlikte literatürde bu miRNA'nın lösemi ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. hsa-miR-297, miR-297 ailesine üyedir **(68)** ve 4662 adet mRNA'yı hedeflemektedir **(84)**. Ancak literatürde bu miRNA'nın ALL ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. hsa-miR-185, miR-185 ailesine üyedir **(68)** ve 6938 adet mRNA'yı hedeflemektedir **(84)**. NBN ve TCF3 genlerinin 3'UTR bölgeleri; LYL1 geninin CDS; TAL1 geninin 5'UTR bölgesi ile potansiyel eşleşmesi ALL ile ilişkilendirilmiştir **(85, 86)**. Bununla birlikte literatürde bu miRNA'nın ALL ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

miRNA'ların kanserleşme sürecindeki katkılarının ilk kanıtları Calin ve arkadaşları tarafından (2001) Kronik Lenfositik Lösemili (KLL) çocuklarda yaptıkları çalışmayla ortaya konmuştur **(105)**. KLL batı toplumlarındaki yetişkinlerde en sık görülen lösemi şeklidir.

Kanserli doku ve normal doku arasındaki ekspresyon değerlerinin belirlenerek farklılıkların ortaya konması, miRNA'ların kanser patogenezindeki rolünü güçlendirmiştir. Calin ve arkadaşlarının, insan ve fare probu içeren miRNA mikroarray çalışmasında miR-15a ve miR-16-1'in ekspresyon değerlerini belirleyerek KLL hastalarında belirgin bir azalma gösterdiğini belirtmişlerdir **(105)**.

Michael ve arkadaşları (2003), insanlardaki katı tümörleri (kolonik ve rektal adenokarsinom) normal dokular ile karşılaştırdıklarında miRNA ekspresyon seviyelerinde farklılıklar tespit etmişlerdir **(106)**.

İlerleyen dönemde farklılaşma gösteren miRNA seviyeleri akciğer kanseri, Burkitt's lenfoma, malign beyin tümörleri, meme kanseri, prostat kanseri ve hepatosellüler karsinomda görülmüştür **(107-110)**.

Farklı tümörlerin gen ekspresyon profilleri karşılaştırılarak benzerlik gösteren tümörleri birbirinden ayırmak, hastalığın klinik seyri ya da tedaviye cevabı açısından bilgi sağlayabilmek için çalışmalar devam etmektedir. miRNA tedavi yönteminin uygulanabilir olması için miRNA ilişkilerinin iyi bilinmesi gerekir. Çünkü

miRNA'ların her biri çok sayıda hedef geni düzenlemekte değişen ekspresyon seviyeleri tahmin edilemeyen pek çok geni etkileyebilmektedir. Bu aşamada belirsizliklerin giderilmesine yönelik yeni araştırma bulgularına ihtiyaç duyulmaktadır.

5.3 miRNA Hedef Tahminleme Araçları

miRNA'lar için hedef yolları bulunurken mirSVR skorlaması gibi yeni tahminler kullanılmaktadır. mirSVR yeni makine öğrenme tekniklerinden biridir. Down regülasyon skoru ile miRNA hedef yerlerinin skorlanmasında kullanılır. Ayrıca miRNA'lar için hedef tahminleme aracı olarak kullanılan yazılımlardan bazıları aşağıda açıklanmıştır.

5.3.1 miRANDA

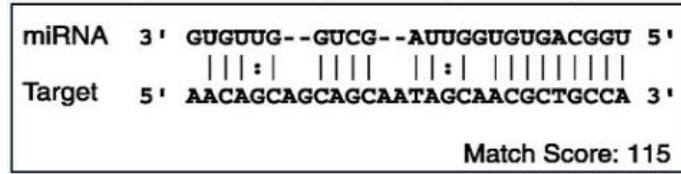
miRANDA (111-112), ilk miRNA hedef tahmincilerinden olmasına rağmen güncellenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Son güncellenme tarihi 2010 yılı ağustos ayıdır. Başlangıçta Drosophila hedeflerini bulmak için kullanılsa da, sonraları insan miRNA'sının hedeflerini tahminlemede kullanılmaya başlanmıştır.

miRANDA, genomik dizilerdeki potansiyel mikro RNA hedef alanlarının saptanması için bir kullanılan bir yazılımdır. miRANDA yazılımında 3'UTR bölgelerine miRNA'ların tamamlayıcılığının karşılaştırılmasına dayanır.

İlk olarak miRNA dizileri, sistemin girdisi olarak tanımlanır ve UTR3 bölgesindeki eşleşmeler WC (Watson-Crick) yöntemi kullanılarak kontrol edilir. Bir WC eşleşmesi miRNA ve mRNA arasındaki adenosinin, urasil ve guanin ile çiftlenmesi durumunda oluşur. Her bir miRNA:mRNA hedef çiftinin serbest enerjisi, eşik değerini aşan eşleşme skoru hesaplanır. Bir sonraki adıma geçilebilmesi için her bir hedefin tahminlenen serbest enerjisinin eşik enerjisinin altında olması gerekmektedir. Son aşamada miRANDA'da hem bağlanma yeri ve hem pozisyonu dikkate alınır. Kalan adaylar miRNA'nın ne kadar iyi eşlendiğine bağlı olarak skorlanır. Serbest enerji, miRNA:mRNA katlanmasını melez "Vienna" paketi yardımıyla tahmin ederek hesaplanır (113). Bu pakette RNAlib kitaplığındaki katlama rutinleri kullanılmaktadır. Minimum yapı serbest enerjisi hesaplanır. Bu çok sık kullanılan bir yöntem olmasına rağmen herhangi bir ek protein etkileşimi göz ardı edilir (112).

miRANDA programı C programı kodlama sistemiyle yazılmıştır. Programın çalıştırılması ve sonuçların derlenmesi oldukça kolaydır (111).

A: A, G: G vb. yerine A: U ve G: C eşleşmelerini aranmaktadır. G: U döngüsel sıralamaya da izin verilir, ancak genel olarak daha optimal eşleşmelerden daha az puanlar elde edilir. Buna bir örnek hizalama:



Şekil 5.2 miRNA optimal eşleşmesi (112).

5.3.2 miRANDA-mirSVR

miRANDA-mirSVR iki yaklaşımı birleştiren online bir araçtır. miRANDA aday hedef yerlerini tanımlamak için, mirSVR ise skorlamak için kullanır. mirSVR ile skorlama yapılırken karar destek sistemine (Support Vector Machine, SVM) benzer bir şekilde karar vektör regresyonu (Support Vector Regression, SVR) yaklaşımı kullanılır. SVR adayları sınıflamak yerine, gerçek değerli çıktıları kullanır. Bunlar mirSVR sisteminde miRNA'nın ekspresyonda etkisini temsil eden skorları hesaplamak için kullanılır. miRANDA-mirSVR, diğer tahmin araçlarıyla pek çok ortak yeteneğe sahip olmasına rağmen özellikle mirSVR skoru miRNA'nın düzenleyici etkisinin kuvvetliliğinin bir göstergesi olması nedeniyle yararlıdır.

MirBase'in son versiyonu tahminlemede genellikle kullanılmaz. Bu nedenle, miRNA araması yapılırken son adlandırmanın kullanılmaması özel bir sorundur (114). Bununla birlikte, mirSVR puanı, benzersiz ve kullanışlı bir özelliktir. İnternet sitesinde sorgulama yapabilmek oldukça kolaydır. Buna ek olarak miRNA ekspresyonu ile ilgili MirBase ve Miro (miR Ontoloji Veri tabanı) veri tabanlarıyla bağlantılar sağlayarak miRNA'lar hakkında daha fazla bilgi sağlanmasını sağlar (115).

5.3.3 TargetScan

TargetScan (111, 116-119) kullanıcılara miRNA sorgulama, gen sorgulama, farklı türlerdeki miRNA ailelerini sorgulama gibi pek çok seçenek sunmaktadır. UTR3 bölgesindeki çoklu bağlanma hedeflerini içermektedir. Korunmuş hedefleme olasılıklarını toplu olarak hesaplar. Bağlanma + skorları çıktıda verilmektedir. Bu sonuçlar, verilen bir hedefin olasılığının etkin bir şekilde hedeflendiğini göstermektedir. Bu özellik için puanlama deneysel sonuçlardan elde edilmiştir. TargetScan kullanımı kolay ve etkin bir yazılımdır. Bu yazılım, dizilerin girişinde veya düzeltilmesinde gelişmiş bir ayar gerektirmez.

5.3.4 MirTarget2

MirTarget2 (120, 121) miRNA hedef tahminlemelerini SVM yöntemini kullanarak, büyük mikrodizi (mikro array) eğitim kümelerinden yapmaktadır (122). Hedef tahminleme, miRNA:mRNA'nın hedef interaksiyonun anlamlı bir şekilde korele olmasıyla sağlanır. Bu sistemde çekirdek bölgesi (Seed conservation) değerlendirmelere alınmıştır.

Bu programın potansiyel bir sınırlaması, tek bir tohum eşleşme yeriyle eğitim veri kümesini sadece 3 UTR dizilerini, birden çok hedef yerine karşıt olarak içermektedir. Bunun gerekçesi her bir bağlanma yerinin katkısının tanımlanmasından kaynaklı komplikasyonları en aza indirmektir. Aynı zamanda eğitim veri setinde teorik sınırlama bulunmaktadır. Çünkü miRNA:mRNA etkileşimlerinde hedef yer çokluğunun ihtimali değişebilir.

Çok sayıda hedefi olan miRNA'lar (miR-143-3p için 280 hedef, miR-145-5p için 542 hedef gibi) ve mRNA'ları sorgulamak için oldukça kullanışlıdır (120).

5.3.5 KEGG Pathway (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)

KEGG, genlerin ve genomların ansiklopedisidir. Fonksiyonların moleküler seviyesi KO (KEGG Orthology) veri tabanında saklanır. Burada KO, genlerin ve proteinlerin ortolog fonksiyonu olarak tanımlanır.

KEGG veri tabanında sistem bilgisi, genomik bilgi, kimyasal bilgi (KEGG LEGANG) ve sağlık bilgisi (KEGG MEDICUS) olmak üzere 4 kategoriden oluşur. Kategorilerde yer alan veri tabanlarının adı ve içerikleri tabloda verilmiştir (123).

Tablo 4. KEGG Veri Tabanları

Kategori	Veri tabanları	İçerik	KEGG tanımlayıcısı
Sistem Bilgisi	KEGG PATHWAY	KEGG yolak haritaları	Harita numarası
	KEGG BRITE	BRITE hiyerarşileri ve tabloları	br/ko numarası
	KEGG MODULE	KEGG modülleri	M numarası
Genomik Bilgi	KEGG ORTOLOGY (KO)	Ortolog fonksiyonları için KO grupları	K numarası
	KEGG GENOME	KEGG organizmaları (tüm genom) ve seçilen virüsler	org kodu / T numarası
	KEGG GENES	KEGG organizmaları, virüsler ve zeyilname (addendum) kategorilerin gen katologları	org: gen
	KEGG SSDB	Gen girdileri arasında sekans benzerliği (hesaplamalı olarak üretildi)	
Kimyasal Bilgi (KEGG LIGAND)	KEGG COMPOUND	Metabolit ve diğer küçük moleküller	C numarası
	KEGG GLYCAN	Glikanlar	G numarası
	KEGG REACTION	Biyokimyasal reaksiyonlar	R numarası
	KEGG RCLASS	Reaksiyon sınıfı	RC numarası
	KEGG ENZYME	Enzim isimlendirmesi	EC numarası
Sağlık Bilgisi (KEGG MEDICUS)	KEGG DISEASE	İnsan hastalıkları	H numarası
	KEGG DRUG	İlaçlar	D numarası
	KEGG DGROUPE	İlaç grupları	DG numarası
	KEGG ENVIRON	Ham ilaçlar ve sağlıkla ilgili maddeler	E numarası

(123)

6. MATERYAL ve METOT

Tez çalışmasında iki farklı veri seti kullanılmıştır. İlk uygulamalar, İris veri seti üzerinde yapılarak algoritmaların işlerliği kontrol edilmiş, ardından miRNA gen ekspresyon verisinde uygulaması yapılmıştır.

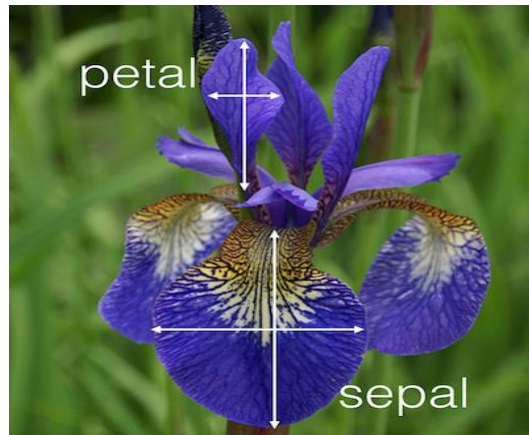
6.1 İris Veri Seti

İris çiçek veri seti ya da Fisher'ın İris veri seti 1935 yılında E. Anderson tarafından "The irises of the Gaspé peninsula" adlı makalede yer almıştır. 1936 yılında ise Ronald Fisher'in yayınladığı makalesinde çok değişkenli veri seti olarak tanıtılmış ve doğrusal ayırım fonksiyonu tekniğinin başlatılmasında kullanılmıştır.

İris veri seti üç farklı türdeki (Setosa, Versicolor, Virginica) iris çiçeğinin çanak (sepal) ve taç (petal) yapraklarının en ve boy ölçümlerini içermektedir (124).



Şekil 6.1 Farklı bölgeden alınan İris çiçeğinin görüntüleri



Şekil 6.2 İris çiçeğinin çanak ve taç yapraklarının gösterimi

Tablo 5. İris çiçeğine ait veri setinden bir kesit (124)

Instance	Sepal Length	Sepal Width	Petal Length	Petal Width	Species
1	5.1	3.5	1.4	0.2	Setosa
2	4.9	3.0	1.4	0.2	Setosa
3	4.7	3.2	1.3	0.2	Setosa
72	6.1	2.8	4.0	1.3	Versicolor
73	6.3	2.5	4.9	1.5	Versicolor
114	5.7	2.5	5.0	2.0	Virginica
115	5.8	2.8	5.1	2.4	Virginica

Sepal: Çanak Yaprak, Petal: Taç Yaprak

Her türden 50 gözlemin bulunduğu veri seti taç ve çanak yaprakların boy ve genişlik ölçümlerini içeren toplamda 150 ölçümden oluşmaktadır.

İris veri setinde 3 farklı bölgeden elde edilen 150 gözlem değeri R project programına aktarılmıştır. Bulanık C-ortalamalar kümeleme algoritmaları R Project programında "**e1071**" paketinde sağlanmaktadır. Bu paket yardımıyla 2'li ve 3'lü kümeler elde edilerek, üyelik dereceleri hesaplanmıştır. Küme yapılarına ait grafikler oluşturulmuştur.

R project programında bulunan "**fclust**" paketi yardımıyla iris veri setine aitküme geçerlilik indeksleri ("Xie Beni", "Fukuyama Sugeno", "Bölünme katsayısı (Partition Coefficient)", "Bölünme Entropisi (Partition Entropy)", "Oran Üssü (Proportion Exponent)", "Ayırma İndeksi" (Separation Index) hesaplanmış ve optimal kümelerin hangi indekslerde elde edildiği tartışılmıştır.

6.2 miRNA Gen Ekspresyonu Veri Seti

Çalışmanın ikinci uygulaması miRNA gen ekspresyon veri seti kullanılarak yapılmıştır. Bu veriler, "Çocukluk çağı lösemilerinde mikro RNA ekspresyonunun lösemi tipi, tedaviye yanıt ve prognoz ile ilişkisinin değerlendirilmesi" isimli projenin verileri olup analizler öncesinde gerekli etik kurul izni alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır (125).

Çalışmada 0-18 yaşları arasında yeni tanı almış 43 akut lösemili hasta ve 14 kontrol olgusuna ait miRNA verileri bulunmaktadır. Olgu grubunu oluşturan hastalar, Ege Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı ve Ege Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı ile Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Onkoloji ve Hematoloji Kliniğinde yeni tanı almış akut lösemili hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubu ise aynı merkezlerde malignite dışı nedenlerle kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve malignite saptanmamış olgulardan seçilmiştir (126).

Veri tabanı oluşturulurken, hasta ve kontrol olgularının her birinden alınan kemik iliği ve periferik kan örneklerinden RNA izolasyonu yapılarak Sanger Institute miRbase V16 (son versiyon) miRNA database sisteminde kayıtlı bulunan 1136 adet miRNA'nın analizleri yapılmıştır.

Tüm örneklerle ait array çalışmaları bittikten sonra elde edilen ham veriler herhangi bir hataya karşı kontrol edilerek imaj verilerinde bir background (zemin) düzeltmesi yapılmıştır. Daha sonra her bir array için elde edilen imaj verisi üzerinde normalizasyon çalışması yapılmış ve böylelikle her bir örnek karşılaştırılabilir hale getirilmiştir (126).

Veri tabanında ALL-BM (Acute Lymphoblastic Leukemia-Bone Marrow) hasta grubunu, C-BM (Control-Bone Marrow) kontrol grubu değişkenlerini ifade etmektedir.

Tablo 6'da veri setinden bir kesit verilmiştir.

Tablo 6. miRNA gen ekspresyon veri setinden bir kesit

miRNA	c1	c1	c1	...	c2	...
hsa-let-7a	2187,193	1191,566	4735,755	...	3,653	...
hsa-let-7a*	45,453	49,786	38,773	...	26,133	...
hsa-let-7a-2*	98,913	61,826	16,720	...	71,240	...
hsa-let-7b	1298,901	396,266	466,433	...	1,000	...
hsa-let-7b*	31,373	26,133	16,720	...	1,000	...
hsa-let-7c	861,656	276,613	888,453	...	11,026	...
hsa-let-7c*	1,000	1,000	1,000	...	11,026	...
hsa-let-7d	2044,406	1333,525	3411,503	...	1,000	...
hsa-let-7d*	220,493	191,506	86,853	...	1,000	...
hsa-let-7e	230,120	206,093	507,700	...	34,533	...
hsa-let-7e*	1,000	3,026	1,000	...	1,000	...
hsa-let-7f	682,416	455,626	1706,274	...	3,653	...
hsa-let-7f-1*	1,000	3,026	32,720	...	26,133	...
hsa-let-7f-2*	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...

43 hasta ve 14 kontrol gruplarına ait miRNA ekspresyon değerlerinin bulunduğu veri tabanında olgu ve kontrol gruplarında T test istatistiğine göre anlamlı artış ya da azalış gösteren miRNA'lar belirlenmiştir. Elde edilen bu miRNA'lara bulanık C-ortalamlar kümeleme yöntemini uygulayarak, aynı kümelerde yer alan miRNA'ların ortak özelliklerini belirlemek, ilişkili oldukları mRNA'ları tespit etmek ve ortak yollarda yer alan miRNA'ların ALL ile ilişkisi ortaya koymak hedeflenmiştir.

Mikroarray veri setleri büyük matris yapılarından oluşmaktadır. Veriler gürültü içerdiğinden bulanık kümeleme işlemi öncesinde gen seçilimi yapılması gerekmektedir. Olgu ve kontrol gruplarına ait miRNA ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında 2 kat ve üzerinde artış ya da tam tersi şekilde 2 kat ve üzerinde azalma anlamlı olarak kabul edilmektedir. Gen seçimi yapabilmek için olgu ve kontrol grupları bağımsız örneklem *t* testi ile karşılaştırılarak anlamlı farklılık

gösteren genler elde edilmiştir. Gen seçiminde kullanılan *t* test istatistiğine ait R yazılımı kodları ekte sunulmuştur.

Bu seçilimin ardından oluşan yeni miRNA matrisi kullanılarak olgu grubunda bulanık C-ortalamlar kümeleme algoritması uygulanmıştır. *t* test istatistiğine göre olgu ve kontrol grubu karşılaştırmasında anlamlı farklılığı bulunan miRNA'lardan 46'lı, 30'lu, 20'li, 15'li ve 10'lu örneklem Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji AD ve Tıbbi Genetik AD ekibinin de yönlendirmeleri ile seçilmiştir. Örneklem gruplarında bulanık C-ortalamlar kümeler algoritması uygulanarak, 10 ve 15'li örneklem için 2 ve 3 küme, 20 örneklem için 2, 3 ve 4 küme, 30 ve 46 örneklem için ise 2, 3, 4, 5 ve 6 'lı kümeler oluşması sağlanmıştır. Örneklem sayısının düşük olduğu seçimlerde, kümeleme işlemi sonrası kümelere düşen gen sayılarının azaldığı, bazı kümelemelerde tek miRNA'nın bulunduğu kümeler olduğu göz önüne alınarak, küme bölünmeleri yukarıdaki şekilde yapılmıştır.

İkinci aşamada miRWalk, KEGG Pathway ve TargetScan, miRNA online sorgulama sistemleri kullanılarak, oluşan bulanık kümelerdeki miRNA'ların ortak özellikleri, ortak etki ettiği mRNA'lar ve yolakları araştırılmış, ALL ile ilişkileri ortaya konmaya çalışılmıştır.

7. BULGULAR

7.1 İris Veri Seti

Bu veri setinde amaç, birbirine benzer veri noktalarını aynı kümelerde toplayarak homojen yapılı kümeler elde etmektir. 3 farklı bölgeden alınan iris çiçeğinin, çanak ve taç yapraklarına ait ölçümler bulanık C-ortalamlar yöntemiyle değerlendirilmiştir.

İris veri seti bulanık C-ortalamlar yöntemiyle 2'li ve 3'lü kümelere ayrılmıştır. İlk aşamada her bir veri kümeleme işlemi öncesinde küme merkezleri hesaplanmıştır.

Tablo 7. 2 küme için küme merkezleri

	[1]	[2]	[3]
1	5.022	3.379	1.572
2	6.335	2.905	5.011

Tablo 8. 3 küme için küme merkezleri

	[1]	[2]	[3]
1	5.003	3.412	1.484
2	5.874	2.760	4.382
3	6.793	3.054	5.644

Her bir kümeleme işlemi için üyelik dereceleri hesaplanmıştır. Ekte yer alan Tablo 8'de sonuçlar sunulmuştur.

Tablo 9 ve Tablo 10'da 2'li, 3'lü kümeleme yapıldığında hangi türe ait değerlerin hangi kümede yer aldığı gösterilmektedir.

Tablo 9. 2'li kümelemenin bölgesel sonuçları

Tür	1	2
Setosa	50	0
Versicolor	3	47
Virginica	50	0

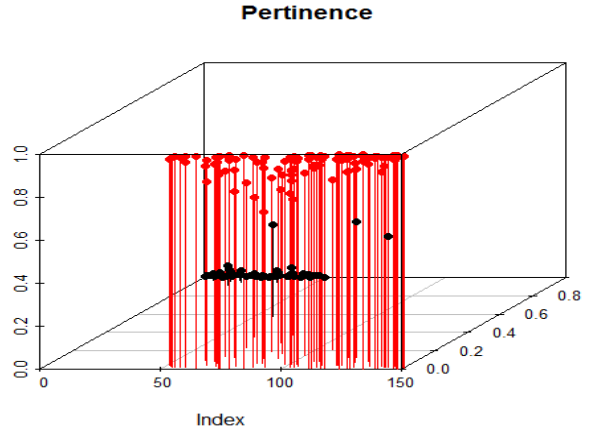
Elde edilen sonuçlara göre Setosa ve Virginica türleri aynı kümede yer alırken, Versicolor türüne ait 3 yaprak 1. kümede, 47 yaprak ise 2. kümede yer almıştır.

Tablo 10. 3'lü kümelemenin bölgesel sonuçları

Tür	1	2	3
Setosa	50	0	0
Versicolor	0	39	11
Virginica	0	13	37

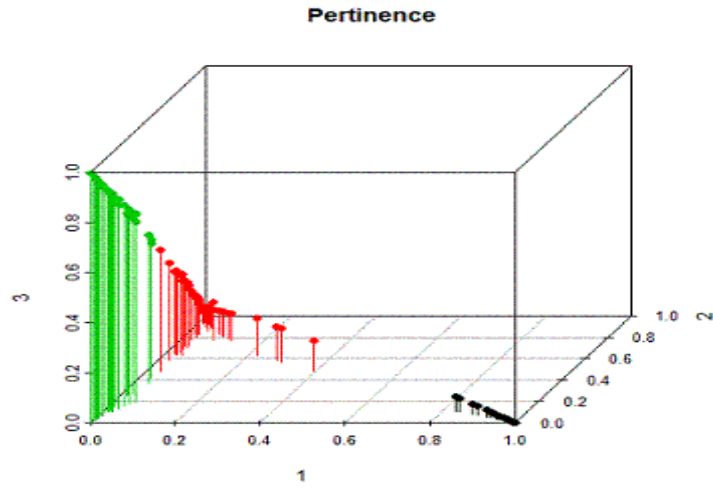
Yukarıdaki tabloda İris veri setinin 3'lü kümeleme sonuçları verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre Setosa türü 1. kümeyi oluştururken, Virginica'dan 13 çiçek 2. kümede, 37 çiçek 3. kümede yer almıştır. Versicolor'dan ise 39 çiçek 2. kümede ve 11 çiçek 3. kümede dağılmıştır.

İris veri setini 2 kümeye ayırdığımızda, kümelerin türlere göre uyum grafiği aşağıdaki şekilde elde edilmiştir. Grafikte kırmızı ve siyah renkle belirtilen noktalar farklı kümeleri belirtmektedir.



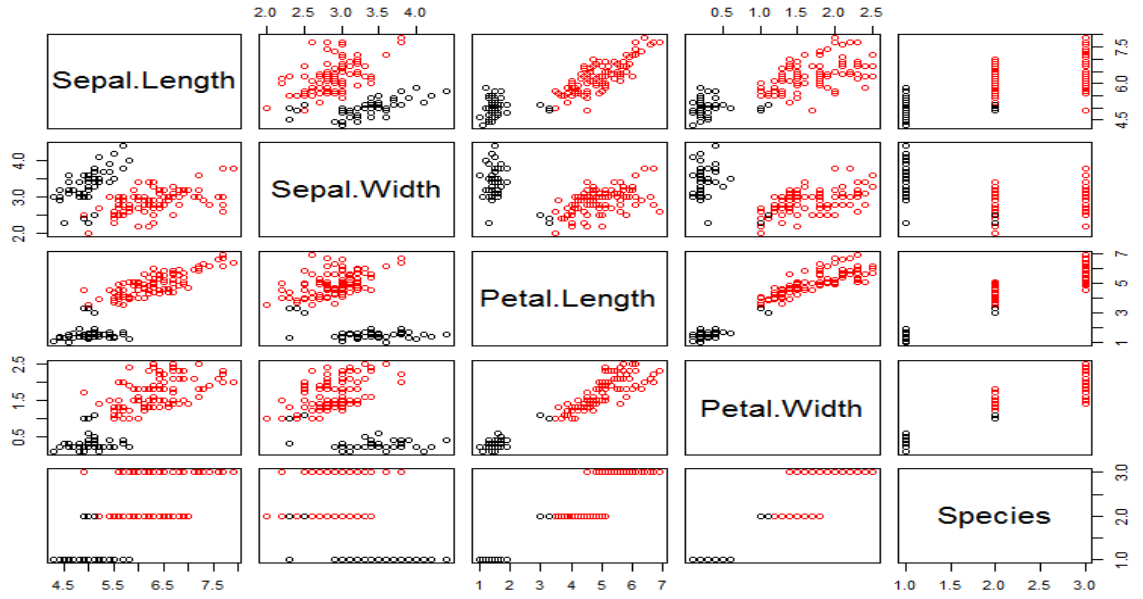
Şekil 7.1 İris veri setinin 2'li kümeleme saçılım grafiği

İris veri setini 3 kümeye ayırdığımızda kümelerin türlerine göre uyum grafiği şekil 7.2'de elde edilmiştir. Her bir küme farklı renk ile ifade edilmiştir.

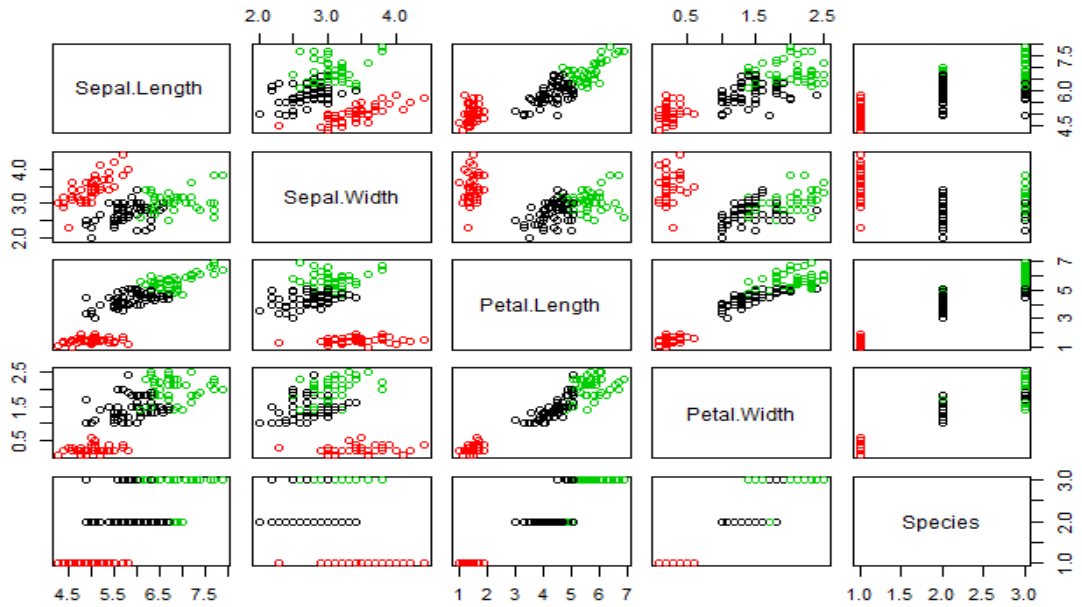


Şekil 7.2 İris veri setinin 3'lü kümeleme saçılım grafiği

Aşağıdaki grafiklerde her bir özellik (attribute) için ikili ve üçlü kümeleme sonuçlarına ait saçılım grafikleri verilmiştir.



Şekil 7.3 İris veri setindeki her bir özellik (attribute) ikili kümelemeye ait saçılım grafiği



Şekil 7.4 İris veri setindeki her bir özellik (attribute) için üçlü kümelemeye ait saçılım grafiği

Aşağıda iris veri setine ait küme geçerlilik indeksleri tabloları verilmiştir.

Tablo 11. Iris veri setine ait küme geçerlilik indeksleri

İris Data	XB	PC	PE	PRE	SI	FS
N 2 için	0,000364	0,894	0,192	*	0,0791	-461,02
N 3 için	0,000944	0,784	0,393	619,94	0,0906	-443,24

Tablodaki optimal küme değerleri incelendiğinde, Xie Beni indeksi en düşük değerini 2'li küme yapıldığında vermiştir. Bölünme katsayısı (PC) en büyük değerini 2'li kümeleme yapıldığında almıştır. Bölümleme entropisi en küçük değerini 2'li kümeleme yapıldığında almıştır. Ayırma indeksi en küçük değerini 2'li kümeleme yapıldığında almıştır. Fukuyamo Sugeno indeksi en küçük değerini 2'li kümeleme yapıldığında almıştır. Tüm indeks değerleri ikili kümelemenin bu veri setini ayırmada uygun olduğunu göstermektedir. Versicolor ve Virginica türlerini birbirinden ayıramamıştır.

7.2 miRNA Gen Ekspresyon Analizi Sonuçları

miRNA gen ekspresyonu verisine ait analizlerin ilk aşamasında veri setindeki gürültünün (noise) azaltılması (ölçümden ve biyolojik mekanizmalardan kaynaklı hatalar) ve maksimum bilginin elde edilebilmesi için miRNA gen seçilimi yapılmıştır. Olgu ve kontrol grubu arasında 2 kat artış ya da azalma anlamlı kabul edilerek, olgu (ALL-BM) ve kontrol (C-BM) gruplarında maksimum ve minimum eksprese olan genler tespit edilmiştir. Bu koşulu sağlayan anlamlı genler, bağımsız iki örneklem *t* testi ile olgu ve kontrol gruplarında karşılaştırılarak anlamlı genler bulunmuştur. Seçilen bu genlerden oluşturulan yeni veri matrisinden 46'lı, 30'lu, 20'li, 15'li 10'lu gen sayılarından oluşan gruplar *t* test istatistiği değerlerine göre oluşturulmuştur. Bu yapılarıdaki miRNA gen ekspresyon değerleri bulanık C-ortalama kümeleme yöntemiyle değerlendirilmiştir. miRNA'ların ortak etki ettikleri mRNA değerleri, sistem sorgulamasında belirtildiği şekliyle mirSVR score<0,05 olarak sunulmuştur (p<0,05 önem düzeyini ifade etmektedir.) (84).

Aşağıdaki tabloda 10'lu gen seçimi sonucu bulanık C-ortalamlar algoritmasıyla elde edilen 2'li ve 3'lü kümeleme sonuçları verilmiştir.

Tablo 12. 10'lu gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler

Genler	3 Küme	2 Küme	n	Ort.	Std. Sap.	Min	Maks	c1/c2	c2/c1
hsa-miR-181b	3	2	43	467,47	389,27	3,43	1496,63	6,45	0,16
			14	72,46	63,59	1,00	219,35		
hsa-miR-146a	3	2	43	1135,73	1036,26	85,44	4905,47	3,48	0,29
			14	326,65	219,00	41,51	699,88		
hsa-miR-195	2	1	43	2251,43	1603	439,18	6635,19	2,34	0,43
			14	962,76	430,7	422,31	1792,7		
hsa-miR-155	3	2	43	515,25	445,55	86,51	2254,87	3,02	0,33
			14	170,68	136,83	19,55	466,43		
hsamiR145	3	2	43	197,73	201,01	16,88	1089,3	0,4	2,52
			14	498,27	315,55	82,75	1282,13		
hsa-miR-181a*	3	2	43	298,17	281,35	4,29	1023,42	2,84	0,35
			14	104,93	65,27	1,00	253,88		
hsa-miR-1322	3	2	43	452,02	408,74	1,00	1920,39	2,96	0,34
			14	152,64	134,28	1,00	452,88		
hsa-miR-1323	3	2	43	81,96	59,7	1,00	280,57	2,4	0,42
			14	34,21	26,39	1,00	83,53		
hsa-let-7b*	3	2	43	34,6	30,34	1,00	144,09	3,23	0,31
			14	10,72	13,23	1,00	39,41		
hsa-miR-181a	1	1	43	1810,68	1684,93	154,28	7306,92	2,74	0,37
			14	661,35	428,89	47,89	1267,5		

c1:ALL grubu, **c2:** BM grubu, **n:** örneklem sayısı **Ort:** Ortalama, **Std Sap:**Standart Sapma **c1/c2:**miRNA ekspresyon artışı, **c2/c1:**miRNA ekspresyon azalışı

Her bir miRNA'nın karşısında kümeleme sonrasında hangi kümede yer aldığı belirtilmiştir. Genlere ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama, minimum ve maksimum

değerler) tabloda yer almaktadır. c1/c2 ve c2/c1 oranı ile artan (up regüle) ve azalan (down regüle) olan miRNA'lar tespit edilmiştir.

Tablo 13'te 15'li gen seçimine ait kümeleme sonuçları, olgu ve kontrol gruplarında genlere ait tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır.

Tablo 13. 15'li gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler

Genler	3 Küme	2 Küme	N	Ort	Std Sap	Min	Maks	c1/c2	c2/c1
hsa-miR-181b	1	2	43	467,47	389,27	3,43	1496,63	6,45	0,16
			14	72,46	63,59	1,00	219,35		
hsa-miR-146a	3	1	43	1135,73	1036,26	85,44	4905,47	3,48	0,29
			14	326,65	219,00	41,51	699,88		
hsa-miR-195	2	1	43	2251,43	1603,	439,18	6635,19	2,34	0,43
			14	962,76	430,7	422,31	1792,7		
hsa-miR-155	1	2	43	515,25	445,55	86,51	2254,87	3,02	0,33
			14	170,68	136,83	19,55	466,43		
hsamiR145	1	2	43	197,73	201,01	16,88	1089,3	0,40	2,52
			14	498,27	315,55	82,75	1282,13		
hsa-miR-181a*	1	2	43	298,17	281,35	4,29	1023,42	2,84	0,35
			14	104,93	65,27	1,00	253,88		
hsa-miR-1322	1	2	43	452,02	408,74	1,00	1920,39	2,96	0,34
			14	152,64	134,28	1,00	452,88		
hsa-miR-1323	1	2	43	81,96	59,70	1,00	280,57	2,4	0,42
			14	34,21	26,39	1,00	83,53		
hsa-let-7b*	1	2	43	34,6	30,34	1,00	144,09	3,23	0,31
			14	10,72	13,23	1,00	39,41		
hsa-miR-181a	3	1	43	1810,68	1684,93	154,28	7306,92	2,74	0,37
			14	661,35	428,89	47,89	1267,5		
hsa-miR-128	3	1	43	1713,49	876,59	469,81	4218,89	2,38	0,42
			14	720,72	540,01	93,64	1920,39		
hsa-miR-4312	1	2	43	21,12	26,1	1,00	86,51	5,23	0,19
			14	4,04	6,60	1,00	24,37		

Tablo 13. 15'li gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler (devamı)

Genler	3 Küme	2 Küme	N	Ort	Std Sap	Min	Maks	c1/c2	c2/c1
hsa-miR-369-3p	1	2	43	27,90	27,82	1,00	98,19	4,15	0,24
			14	6,73	12,64	1,00	43,31		
hsa-miR-181a-2*	1	2	43	222,03	153,48	18,11	706,57	2,06	0,49
			14	107,79	70,13	10,03	292,52		
hsa-miR-548i	1	2	43	22,12	35,38	1,00	145,93	12,02	0,08
			14	1,84	2,46	1,00	10,03		

c1:ALL grubu, **c2:** BM grubu, **n:** örneklem sayısı **Ort:** Ortalama, **Std. Sap.:** Standart Sapma
c1/c2: miRNA ekspresyon artışı, **c2/c1:** miRNA ekspresyon azalışı

20'li, 30'lu ve 46'lı seçilen genlere ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 14, Tablo 15 ve Tablo 16'da verilmiştir.

Belirlenen miRNA'lara bulanık C-ortalamlar algoritması uygulanmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. Bu aşamada, miRNA'lara uygulanan bulanık C-ortalamlar algoritmasına ait R yazılımı kodları ekte sunulmuştur.

Tablo 17. 10'lu miRNA'nın bulanık C-ortalamlar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu

miRNA	Küme 3	Küme 2
hsa-miR-181a	1	1
hsa-miR-195	2	1
hsa-miR-181b	3	2
hsa-miR-146a	3	2
hsa-miR-155	3	2
hsa-miR-145	3	2
hsa-miR-181a*	3	2
hsa-miR-1322	3	2
hsa-miR-1323	3	2
hsa-let-7b	3	2

3'lü Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1.grup	1	7847
2.grup	1	8843
3.grup	8	86

2'li Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1.grup	2	4208
2.grup	8	86

On miRNA'ya ait ikili ve üçlü kümeler incelendiğinde; hsa-miR-181a-5p ve hsa miR 195 ayrı kümeyi oluşturarak diğer sekiz miRNA'dan ayrılmaktadır. İkili kümeleme oluşturulduğunda hsa-miR-181a-5p ve hsa miR 195 onko-miR'leri 1. kümeyi oluşturmuştur. Bu iki miRNA ortak 4208 adet mRNA'yı (4050 mRNA, $p<0.05$) hedeflemektedir (84). Üçlü kümelemede ise bu iki onko-miR ayrı kümeyi meydana getirmektedir. En geniş kümeyi oluşturan sekiz miRNA incelendiğinde; hsa-miR-145-5p'nin tümör baskılayıcı-miR olarak tanımlandığı, hsa-miR-1322' nin ise ALL'de henüz tanımlanmamış olduğu, geri kalan altı tanenin ise onko-miR olduğu görülmektedir. Bu sekiz miRNA ortak olarak 86 adet mRNA'yı (82 mRNA $p<0.05$) hedeflemektedir (84).

Tablo 18. 15'li miRNA'nın bulanık C-ortalamalar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu

miRNA	Küme 3	Küme 2
hsa-miR-181b	1	2
hsa-miR-155	1	2
hsa-miR-145	1	2
hsa-miR-181a*	1	2
hsa-miR-1322	1	2
hsa-miR-1323	1	2
hsa-let-7b	1	2
hsa-miR-4312	1	2
hsa-miR-369-3p	1	2
hsa-miR-181a-2*	1	2
hsa-miR-548i	1	2

3'lü Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1.grup	11	62
2.grup	1	8843
3.grup	3	2367

2'li Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1.grup	4	1613
2.grup	11	62

Tablo 18. 15'li miRNA'nın bulanık C-ortalamalar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu (devamı)

miRNA	Küme 3	Küme 2
hsa-miR-195	2	1
hsa-miR-146a	3	1
hsa-miR-181a	3	1
hsa-miR-128	3	1

Örneklem sayısı on beşe yükseltildiğinde, yukarıda belirtilen on miRNA'ya ek olarak, miRNA'lara hsa-miR-4312, hsa-miR-369-3p, hsa-miR-181a-2-3p, hsa-miR-548i ve hsa-miR-128-3p'nin eklendiği görülmektedir. Bu grup, ikili ve üçlü kümelere ayrıldığında; hsa-miR-181a, hsa-miR-146a ve hsa-miR-128 her iki kümeleme çeşidinde de aynı kümede yer alırken; üç küme oluşturulduğunda hsa-miR-195 diğerlerinden ayrılarak bağımsız bir kümeyi oluşturmaktadır. İkili kümede bulunan dört adet onko-miR'in ortak olarak 1613 adet mRNA'yı (1601 mRNA $p<0.05$) hedeflediği belirlenmiştir **(84)**. Aynı durum ikili küme için değerlendirildiğinde de geçerliliğini korumaktadır. Tümör baskılayıcı hsa-miR-145-5p; altı adet onko-miR ve dört adet tanımlanmamış miRNA ile birlikte iki kümeleme çeşidinde de ortak şekilde geniş kümeyi oluşturmaktadır. Bu on bir miRNA incelendiğinde 62 adet mRNA'yı (60 mRNA, $p<0.05$) ortak şekilde hedeflediği görülmektedir **(84)**.

Tablo 19. 20'li miRNA'nın bulanık C-ortalamalar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu

miRNA	Küme 4	Küme 3	Küme 2
hsa-miR-181a	1	1	1
hsa-miR-195	2	3	1
hsa-miR-145	3	2	2
hsa-miR-181a*	3	2	2
hsa-miR-1322	3	2	2
hsa-miR-1323	3	2	2
hsa-let-7b	3	2	2
hsa-miR-4312	3	2	2
hsa-miR-369-3p	3	2	2
hsa-miR-181a-2*	3	2	2
hsa-miR-548i	3	2	2
hsa-miR-3173	3	2	2
hsa-miR-640	3	2	2
hsa-miR-181d	3	2	2
hsa-miR-146a	4	1	1
hsa-miR-128	4	1	1
hsa-miR-181b	4	2	2
hsa-miR-155	4	2	2
hsa-miR-181c	4	2	2
hsa-miR-7-1*	4	2	2

4'lü Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1.grup	1	7847
2.grup	1	8843
3.grup	12	49
4.grup	6	1081

3'lü Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1.grup	3	2367
2.grup	16	35
3.grup	1	8843

2'li Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1.grup	4	1613
2.grup	16	35

Örneklem yirmi örneği içerek şekilde genişletildiğinde, yukarıda verilen genlere; hsa-miR-3173, hsa-miR-181d-5p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-7-1-3p onko-miR'leri ve hsa-miR-640 tümör baskılayıcı-miR'i eklenmiştir. Yirmi örnek ikili, üçlü ve dörtlü kümeler ayrılmıştır. Bu örnek sayısına ait ikili ve üçlü kümelendirmeler incelendiğinde oluşan kümelerin, 15'li örneklem grubu ile aynı olduğu görülmektedir.

Dörtlü küme yapısı incelendiğinde, kümelendirmeler arasında belirgin farklılıklar görülmüştür. İlk üç küme tamamen onko-miR'lerden oluşmaktadır. Birinci ve ikinci kümeler, önceki örnek sayılarına ait kümelerle benzerlik göstermekle birlikte, üçüncü küme apoptoz, lökosit reseptör sinyalleşmesi, lösemi ve genel kanser yollarında görevli **(85, 127)** hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-128-3p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-7-1-3p, hsa-miR-181b-5p onko-miR'lerini bir araya getirmiştir. Bu altı miRNA 1081 adet mRNA'yı (1076 mRNA, $p<0.05$) ortak şekilde hedeflemektedir.

30'lu miRNA'nın bulanık C-ortalamalar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu ekte (Tablo 20) verilmiştir. Otuz miRNA'yı içeren kümeler incelendiğinde hsa-miR-147b, hsa-miR-1284, hsa-miR-580-5p, hsa-miR-199b-5p, hsa-miR-606 tümör baskılayıcı, hsa-miR-708-5p onco-miR ve ALL'de henüz fonksiyonu tanımlanmamış olan hsa-miR-769-3p, hsa-miR-3174, hsa-miR-924, hsa-miR-297 miRNA'larının eklendiği belirlenmiştir. Otuz örneği içeren örneklem ikili, üçlü, dörtlü, beşli ve altılı kümeler ayrılmıştır. İkili kümelendirmeye ait birinci küme 20'li örneklem için oluşturulan küme yapısıyla aynıdır. İkinci küme yeni eklenen miRNA'larla birlikte genişlemiş durumdadır. Bu küme değerlendirildiğinde burada yer alan tüm miRNA'ların 4 adet mRNA'yı ($p<0.05$) ortak olarak hedeflediği belirlenmiştir **(84)**.

Örnekler üç kümeye bölündüğünde; hsa-miR-181a, hsa-miR-195, hsa-miR-128 aynı küme içinde yer almaktadır. Bu onco-miR'ler 2795 adet mRNA'yı (2760 miRNA, $p<0.05$) ortak şekilde hedeflemektedir. Diğer bir küme hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-7-1-3p ve hsa-miR-708-5p onco-miR'lerini içermektedir. Bunlar da 801 adet ortak mRNA'yı (793 mRNA, $p<0.05$) hedeflemektedir. Üçüncü kümeyi oluşturan 21 miRNA'nın 6 tanesi onko-miR, 7 tanesi ise tümör baskılayıcı-miR olarak tanımlanmıştır. Tamamı 6 adet ortak mRNA'yı ($p<0.05$) hedeflemektedir **(84)**.

Otuz miRNA'ya ait dörtlü küme yapısı, yirmi miRNA'ya ait dörtlü küme yapısına benzerlik göstermekte olup; üçüncü kümeye hsa-miR-708-5p onko-miR'i eklenmiştir. Bu miRNA'nın eklenmesi hedeflenen ortak transkript sayısını azaltmakla birlikte ayırt edici bir yapı oluşumunu sağlamamıştır **(84)**. Dördüncü kümeye beş tanesi tümör baskılayıcı olarak tanımlanmış dokuz adet miRNA daha eklenmiştir. Bu durum herhangi bir ortak kümelenmenin oluşmasına yol açmamıştır.

Otuz örneğe ait beşli ve altılı kümelenmeler birbirine çok benzer şekilde yapılar oluşturmuştur. İki kümelenme şeklinde de hsa-miR-181a-5p tek başına birinci kümeyi oluşturmaktadır (7847 mRNA, $p<0.05$). Benzer şekilde hsa-miR-195-5p ve hsa-miR-128-3p onco-miR'leri ikinci kümeyi meydana getirmekte ve 4912 mRNA'yı ortak şekilde hedeflemektedir. Beşli kümelemede hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-181a-3p, hsa-miR-1322, hsa-miR-181c-5p miRNA'ları bir arada bulunmakta ve 915 mRNA'yı ortak hedeflemektedir. Bu kümelemenin büyük ölçüde miR-181 ailesini bir araya getirdiği görülmektedir **(68)**.

Beşli kümede hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-7-1-3p, hsa-miR-708-5p onco-miR'leri bir arada bulunmaktadır (1102 mRNA, $p<0.05$). Altılı kümelenme incelendiğinde ise; hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-181a-3p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-7-1-3p ortak bir kümeyi (358 mRNA, $p<0.05$); hsa-miR-1322, hsa-miR-297, hsa-miR-708-5p (1274 mRNA, $p<0.05$) ise ortak bir diğer kümeyi oluşturmakta; hsa-miR-146a-5p tek başına bir kümeyi (7847 mRNA, $p<0.05$) oluşturmaktadır.

46'lı miRNA'nın bulanık C-ortalamalar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu ekte (Tablo 21) verilmiştir. Kırk altı adet miRNA'yı içeren gruba ait değerlendirmeler iki kümeye ayrılarak yapıldığında, hsa-miR-181a, hsa-miR-195, hsa-miR-146a ve hsa-miR-128 onco-miR'leri birinci kümeyi oluşturmaktadır. Birinci kümeyi oluşturan miRNA'lar 1613 adet transkripti (1601 mRNA, $p<0.05$) hedeflediği görülmektedir **(84)**. İkinici küme ise 13 tanesi onco-miR, 8 tanesi tümör baskılayıcı-miR olarak tanımlanan 42 adet miRNA'yı içermektedir.

Oluşturulan l kümeleme değerlendirildiğinde; hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-195-5p ve hsa-miR-128-3p onco-miR'leri birinci kümeyi oluşturmaktadır. Bu üç miRNA 2795 adet mRNA'yı (1460 mRNA, $p<0.05$) hedeflemektedir **(84)**. hsa-miR-181b, hsa-miR-146a, hsa-miR-155, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-7-1-3p, hsa-miR-

708-5p onko-miR'leri ikinci kümeyi oluşturmaktadır. Ortak 801 adet mRNA'yı (793 mRNA, $p<0.05$) hedeflemektedir **(84)**.

Üçüncü küme sekizer tane onko-miR ve tümör baskılayıcı-miR ve 21 adet tanımlanmamış miRNA'yı içermektedir. Dörtlü kümeleme hsa-miR-181a'yı tek başına birinci kümeye, hsa-miR-195'i ise yine tek başına ikinci kümeye yerleştirmektedir. 461 adet mRNA'yı (456 mRNA, $p<0.05$) hedefleyen hsa-miR-181b, hsa-miR-146a, hsa-miR-155, hsa-miR-1322, hsa-miR-128, hsa-miR-181c, hsa-miR-7-1* ve hsa-miR-708 üçüncü kümeyi meydana getirmektedir **(84)**.

Dördüncü kümede ise sekizer tanesi onko-miR ve tümör baskılayıcı-miR olarak tanımlanmış 36 adet miRNA bulunmaktadır. Tüm örnekler beş kümeye ayrıldığında; yine hsa-miR-181a tek başına birinci kümeyi oluşturmaktadır. hsa-miR-195 ve hsa-miR-128 ise ALL'de valide edilmiş LYL1 transkriptini ortak hedefleyerek **(85, 86)** ayrıca lökosit reseptör sinyalleşmesi ve lösemi yollarında ortak şekilde görev alarak **(85, 127)** ikinci kümeyi meydana getirmektedir. hsa-miR-181b, hsa-miR-146a, hsa-miR-155, hsa-miR-181c ve hsa-miR-7-1* miRNA'ları üçüncü kümeyi; hsa-miR-181a*, hsa-miR-1322, hsa-miR-297, hsa-miR-708 miRNA'ları dördüncü kümeyi oluşturmaktadır. Altılı kümeleme incelendiğinde; hsa-miR-181a ve hsa-miR-146a birinci kümeyi; hsa-miR-195 ise tek başına ikinci kümeyi oluşturmaktadır. hsa-miR-181b, hsa-miR-155, hsa-miR-181a*, hsa-miR-181c, hsa-miR-7-1*, hsa-miR-708 üçüncü kümeyi; hsa-miR-1322, hsa-miR-297, hsa-miR-185 ise dördüncü kümeyi meydana getirmektedir. Bu miRNA'ların ortak şekilde gruplanmasını sağlayan herhangi bir moleküler özellik tanımlanmamıştır. hsa-miR-128 ise tek başına beşinci kümede yer almaktadır. Altıncı küme ise yine sekizer tanesi tanımlanmış olmak üzere otuz üç adet miRNA'yı içermektedir.

Tablo 22'de miRNA'ların onco-miR, tümör supresör miR (ts-miR) ve tanımlanmamış miRNA olma durumları verilmiş ve farklı örneklem sayıları için kümelerdeki % dağılımları hesaplanmıştır.

Buna göre 46'lı örneklem 2'li kümeye ayrıldığında, ilk kümedeki 4 (%24) miRNA'nın onco-miR olduğu, ikinci kümedeki 42 miRNA'nın 21'inin tanımlanmamış miRNA, 13'ünün (%76) onco-miR ve 8'inin (%100) ts-miR olduğu bulunmuştur.

Üçlü küme incelendiğinde; 37 miRNA'dan 21'inin tanımlanmamış miRNA olduğu, 8'inin (%47,06) onco-miR olduğu ve 8'inin (%100) ts-miR olduğu

bulunmuştur. Üçlü yapının diğer kümeleri incelendiğinde, kümelenen miRNA'ların onco-miR olduğu görülmektedir.

Dörtlü kümedeki kümelenmeler incelendiğinde, en yüksek sayıda miRNA'nın toplandığı gruptaki (36 miRNA) miRNA'ların 20'si tanımlanmamış miRNA, 8'i (%47,06) onco-miR ve 8'i (%100) ts-miR olarak gruplanmıştır. Beşli kümelerde ise 34 miRNA tek kümede toplanmış, bu miRNA'lardan 18'i tanımlanmamış, 8'i onco-miR (%47,06) ve 8'i (%100) ts-miR olarak gruplanmıştır. Onco-miR'lerin ise gruplara dağıldığı görülmüştür.

Altılı kümeleme yapıldığında ise 33 miRNA'nın aynı grupta toplandığı, bu alt kümede yer alan miRNA'lardan 17'sinin tanımlanmamış, 8'inin onco-miR (47,06) ve 8'inin (%100) ts-miR olduğu bulunmuştur.

Otuzlu miRNA'nın kümelenme yapısı incelendiğinde; ikili kümelemede yer alan 26 miRNA'nın oluşturduğu alt kümedeki miRNA'ların 8'i tanımlanmayan, 11'i (%73,33) onco-miR ve 7'si (%100) ts-miR olarak toplanmıştır. Üçlü kümelemede ise 21 miRNA aynı grupta yer alırken ts-miRNA'ların (7;%100) tamamını aynı grupta toplanmıştır. Dörtlü, beşli ve altılı kümelerde onco-miR'ler kümelere dağılırken, ts-miR'ler her aynı grupta toplanmıştır.

Yirmili miRNA'nın alt kümelenmelerinde ts-miR'ler, tüm kümelenmelerde tek grupta toplanmıştır. İkili kümelemede 16 miRNA'nın 4'ü tanımlanmamış, 10'u (%71,43) onco-miR, 2'si (%100) ts-mir olarak kümelenmiştir. Üçlü kümelemede, ikilideki yapıdakine çok benzer bir kümelenme gerçekleşmiştir. Dörtlü kümelemede 12 miRNA'nın yer aldığı alt kümedeki 4 miRNA tanımlanmamış, 6 miRNA onco-miR özellikli ve 2 miRNA da ts-mir özelliklidir.

On beş ve on miRNA'nın ikilli ve üçlü kümelenme yapıları incelendiğinde ts-miR'ler yine bir alt grupta toplanmış, onco-miR'ler ise gruplarda dağılmıştır.

8. TARTIŞMA

Iris veri setine bulanık C-ortamalar kümeleme algoritmasını uygulanarak 2'li ve 3'lü bulanık kümeler elde edilmiştir. Kümeleme sonuçları incelendiğinde İris çiçeğinin 2 farklı türüne ait değerlerinin önemli ölçüde çakıştığı bu nedenle de küme sayısının 2'li ve 3'lü sonuçlarının araştırmacıyı çelişkiye düşüreceği görülmektedir. Bu durum literatürdeki bulgularla da uyumludur. Nitekim Pal ve Bezdek (1997) çalışmalarında da bu durumu gözlemlemişlerdir (47). Halgamuge ve Glesner (1994) ise çalışmalarında çiçeklere ait sadece 2 özelliği kullanarak çok iyi bir sınıflandırma yapılabileceğini belirtmişlerdir. Rezaee ve arkadaşları (1997) çalışmalarında sadece taç yaprak (petal length) uzunluklarını kullanarak daha iyi bir sınıflama oranı elde etmişlerdir.

Çalışmamızın ikinci uygulamasında, miRNA gen ekspresyonu veri setine, bulanık C-ortalamlar algoritması uygulanmış, elde edilen kümelerdeki miRNA'ların ortak etki ettikleri mRNA yolları ve ALL ile ilişkisi incelenmiştir.

miRNA'lar hedefledikleri mRNA'lara bağlı olarak hem onkojenik hem de tümör baskılayıcı özellik gösterebilmektedir. Örneğin; miR-181a-5p'nin çok sayıda kritik genlerin regülasyonunu sağlayarak çeşitli kanser türlerinde tümör baskılayıcı fonksiyon gösterdiği belirlenmiştir. ALL ilişkili veri tabanı üzerinden yapılan değerlendirmede, miR-181a-5p'nin LMO2 geninin CDS, LMO1 ve PBX1 geninin ise 5' UTR bölgeleri ile etkileşim kurarak hastalık patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir (84, 85). 5448 adet mRNA'yı hedefleyen hsa-miR-146a-5p'nin (84) özellikle NUP214 geninin CDS bölgesi ile etkileşimi, ALL ile ilişkilendirilmiştir (84, 85).

hsa-miR-181a, miR-181 ailesine üyedir (68) ve 7024 adet mRNA'yı regüle etmektedir (84). miR-181 ailesi lökosit farklılaşması, olgunlaşması ve fonksiyonizasyonunda rol oynamaktadır (87). Bununla birlikte, miR-181a-5p'nin çok sayıda kritik genlerin regülasyonunu sağlayarak çeşitli kanser türlerinde tümör baskılayıcı fonksiyon gösterdiği belirlenmiştir (88-91). Glioblastomalarda miR-181a down regülasyonun olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (103). ALL ilişkili veri tabanı üzerinden yapılan değerlendirmede ise miR-181a-5p'nin LMO2 geninin CDS, LMO1 ve PBX1 geninin ise 5' UTR bölgeleri ile etkileşim kurarak hastalık patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir (85, 86).

hsa-miR-195 miR-15 precursor ailesinin bir üyesidir **(68)**. Bu ailenin özellikle kronik lenfoblastik lösemide (KLL) olmak üzere lösemi gelişimi ile ilişkili olduğunu belirten çok sayıda çalışma bulunmaktadır **(92-94)**. Tümör-supresif miRNA olarak adlandırılan hsa-miR-195-5p düzeyinin farklı tür kanserlerde azaldığı gösterilmiş **(95-98)**, ALL ve KLL’de buna zıt olarak miRNA üretim düzeyinin arttığı belirtilmiştir **(99)**. hsa-miR-195-5p, 6985 adet mRNA’yı regüle etmekte (düzenlemekte) **(84)**, bunlar arasında özellikle LYL1 geninin 5’UTR bölgesinin regülasyonu ALL patogeneğinde rol oynadığı görülmektedir **(85, 86)**.

hsa-miR-181b, miR-181 ailesine üyedir **(68)** ve 7187 adet mRNA’yı hedeflemektedir **(84)**. LMO2 geninin CDS, LMO1 ve PBX1 geninin ise 5’ UTR bölgeleri ile olan etkileşimi (miR-181a-5p ile aynı şekilde) ALL ile ilişkilendirilmiştir **(85, 86)**. Solid tümörlerde upregülasyonu (seviye artışı) apoptoz indüklenmesi (programlı hücre ölümüne yönlendirme) ile ilişkilendirilmiş olsa da **(100)**, ALL’de onkojenik özellik gösterebileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir **(101)**.

miRNA’ların tamamı henüz ALL için tanımlanmış durumda değildir. Örneğin; hsa-miR-1322 özofagus kanserinde onkojenik özellik gösteren mir-1322 ailesine üyedir **(68)** ve 5265 adet mRNA’yı hedeflediği görülmektedir **(84)**. Bununla birlikte literatürde bu miRNA’nın lösemi ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmadığı görülmüştür.

hsa-miR-297, miR-297 ailesinin bir üyesidir **(68)** ve 4662 adet mRNA’yı hedeflediği görülmektedir **(84)**. miR-297’nin kanser ilişkisi incelendiğinde, akciğer kanserindeki mekanizması bugüne kadar tam anlamıyla tanımlanamamıştır. Normal dokulara kıyasla akciğer adenokarsinomlarında up regüle olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur **(129)**. Ancak literatürde bu miRNA’nın ALL ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

hsa-miR-185, miR-185 ailesine üyedir **(68)** ve 6938 adet mRNA’yı hedeflediği görülmektedir **(84)**. NBN ve TCF3 genlerinin 3’UTR bölgeleri; LYL1 geninin CDS; TAL1 geninin 5’UTR bölgesi ile potansiyel eşleşmesi ALL ile ilişkilendirilmiştir **(85, 86)**. Bununla birlikte literatürde bu miRNA’nın ALL ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Oluşturulan tüm farklı kümelemeler değerlendirildiğinde; seçilen örnek ve küme sayısı ayırdına bakılmaksızın tümör baskılayıcı-miR'lerin tamamının her zaman bir arada, eleman sayısının en çok olduğu grupta toplandığı görülmektedir. Buradan yola çıkılarak yöntemin tümör baskılayıcı olarak tanımlanan miRNA'ları aynı kümede toplayabilecek başarıya sahip olduğu gösterilmiştir. Onko-miR'ler ise tüm kümelere dağılmış durumdadır.

hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-181a-3p, hsa-miR-1322, hsa-miR-1323, hsa-let-7b-5p miRNA'ları ile oluşturulan ikili ve üçlü kümelerde hsa-miR-181a-5p ve hsa-miR-146a-5p ayrı birer küme oluşturarak diğer sekiz miRNA'dan ayrılmıştır. İkili kümeleme oluşturulduğunda hsa-miR-181a-5p ve hsa-miR-146a-5p onko-miR'leri 1. kümeyi oluşturmuştur. Bu iki miRNA ortak 4050 adet transkripti hedeflemekte **(84)** fakat ikili arasında ALL ilişkili genlere ait ortak transkriptler bulunmadığı görülmektedir **(85, 86)**. Üçlü kümeleme yapıldığında, bu iki onko-miR ayrı kümeleri oluşturmuştur. ALL'de hsa-miR-181a'nın 5'UTR LMO1 ve PBX1; CDS LMO2 etkileşimi ve hsa-miR-195'in 5'UTR LYL1 etkileşimlerinin bu farklılığı sağladığı düşünülebilmektedir **(85, 86)**. Ayrıca, yolaklar incelendiğinde bu iki miRNA'nın yer aldığı yolakların kesişmemesi de kümelerin ayırıcı yapıda olduğunu göstermektedir **(85, 127)**.

En geniş kümeyi oluşturan sekiz miRNA incelendiğinde; hsa-miR-145-5p'nin tümör baskılayıcı-miR olarak tanımlandığı, hsa-miR-1322' nin ise ALL'de henüz tanımlanmamış olduğu, geri kalan altı tanenin ise onko-miR olduğu görülmektedir. Bu sekiz miRNA ortak olarak 82 adet mRNA'yı hedeflemektedir **(84)**. Oluşan bu kümede ALL'de tanımlanmış ortak hedefler bulunamamıştır **(85, 86)**.

miRNA sayısının on beş olduğu yapıda, yukarıdaki miRNA'lara hsa-miR-4312, hsa-miR-369-3p, hsa-miR-181a-2-3p, hsa-miR-548i ve hsa-miR-128-3p'nin eklendiği görülmektedir. Bu grup ikili ve üçlü kümelere ayrıldığında; hsa-miR-181a, hsa-miR-146a ve hsa-miR-128 her iki kümeleme çeşidinde de aynı kümede yer alırken; üç küme oluşturulduğunda hsa-miR-195 diğerlerinden ayrılarak bağımsız bir kümeyi oluşturmuştur. İkili kümede bulunan dört adet onko-miR'in ortak olarak 1601 adet transkripti hedeflediği belirlenmiştir **(84)**. Bu dört adet miRNA'nın yapılan çalışmalarda ALL'de tanımlanmış olan ortak transkriptleri hedeflemediği **(85, 86)** ve

ALL ilişkili ortak yolaklarda yer almadığı görülmektedir (85, 127). Aynı durum ikili küme için değerlendirildiğinde de geçerliliğini korumaktadır.

Tümör baskılayıcı-miR hsa-miR-145-5p; altı adet onko-miR ve dört adet tanımlanmamış miRNA ile birlikte iki küme yapısında da ortak şekilde geniş kümeyi oluşturmaktadır. Bu on bir miRNA incelendiğinde 60 adet transkripti ortak şekilde hedeflediği belirlenmiş (84) fakat bunlar adasında herhangi bir ayrımı gerçekleştirmeyi sağlayacak ALL ile daha önceden ilişkilendirilmiş ortak genler (85, 86) ve ortak yolaklar (85, 127) bulunamamıştır.

miRNA sayısı, yirmi miRNA'yı içerek şekilde genişletildiğinde gruba; hsa-miR-3173, hsa-miR-181d-5p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-7-1-3p onko-miR'leri ve hsa-miR-640 tümör baskılayıcı-miR'i eklenmiştir. Yirmi miRNA ikili, üçlü ve dörtlü kümelerine ayrılarak incelendiğinde oluşan kümelerin, 15'li miRNA küme yapısındaki ile aynı olduğu görülmektedir. Dörtlü küme yapısında ise, kümelenmeler arasında belirgin farklılıklar görülmüştür. İlk üç küme tamamen onko-miR'lerden oluşmaktadır. Birinci ve ikinci kümeler önceki anlatılan küme yapılarına benzerlik göstermektedir. Üçüncü küme apoptoz, lökosit reseptör sinyalleşmesi, lösemi ve genel kanser yolaklarında görevli (85, 127) hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-128-3p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-7-1-3p, hsa-miR-181b-5p onko-miR'lerini bir araya getirmiştir. Bu altı miRNA 1076 adet transkripti ortak şekilde hedeflemiştir (84). Fakat bu gruplanmanın ALL'de tanımlanmış ortak transkriptleri hedeflediği ile ilgili literatürde bir çalışma bulunamamıştır (85, 86).

Kümelenecek miRNA sayısı otuz miRNA'yı içerecek şekilde arttırıldığında miRNA'lara; hsa-miR-147b, hsa-miR-1284, hsa-miR-580-5p, hsa-miR-199b-5p, hsa-miR-606 tümör baskılayıcı, hsa-miR-708-5p onco-miR ve ALL'de henüz fonksiyonu tanımlanmamış olan hsa-miR-769-3p, hsa-miR-3174, hsa-miR-924, hsa-miR-297 miRNA'larının eklendiği belirlenmiştir. Kırk altı miRNA; ikili, üçlü, dörtlü, beşli ve altılı kümelerine ayrılmıştır. İkili kümelendirme ile elde edilen birinci küme, otuz miRNA'nın ikili kümelenmesinde elde edilen yapıyla aynıdır. İkinci küme ise yeni eklenen miRNA'larla birlikte genişlemiştir. Bu küme değerlendirildiğinde, kümede yer alan tüm miRNA'ların 4 adet mRNA'yı ortak olarak hedeflediği miRNA sorgulamasında görülmektedir (84). Bu kümede, ALL ile ilişkisi valide edilen bir mRNA bulunamamıştır. Kümede yer alan tümör baskılayıcı ve onko-miR'ler kendi

içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde ALL ilişkili herhangi bir ortak yolak **(85, 127)** ya da hedef transkript belirlenememiştir **(85, 86)**.

miRNA'lar üç kümeye bölündüğünde; hsa-miR-181a, hsa-miR-195, hsa-miR-128 aynı küme içinde yer almaktadır. Bu onco-miR'ler 2760 adet transkripti ortak şekilde hedeflemektedir **(84)**. Fakat bu kümede ALL ilişkisi valide edilmiş miRNA bulunamamıştır **(85, 86)**. Diğer bir kümede; hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-7-1-3p ve hsa-miR-708-5p onco-miR'leri yer almaktadır. Bu küme 793 adet ortak mRNA'yı hedeflediği görülmektedir **(84)**. Bu yapıda da ALL ile ilişkisi valide edilen ortak bir transkript bulunamamıştır **(85, 86)**. Üçüncü kümeyi oluşturan 21 miRNA'nın 6 tanesi onco-miR, 7 tanesi ise tümör baskılayıcı-miR olarak tanımlanmıştır. Tamamı 6 adet ortak mRNA'yı hedeflediği görülmektedir **(84)**. Ancak onco-miR'leri veya tümör baskılayıcı-miR'lerin ayırt edilmesini sağlayacak herhangi bir yolak **(85, 127)**, ALL ilişkili transkript **(85, 86)** ortaklığı sistemden elde edilememiştir.

Otuz miRNA'ya ait dörtlü küme yapısı, yirmi miRNA'ya ait dörtlü küme yapısıyla; üçüncü kümeye eklenen hsa-miR-708-5p onco-miR'i dışında aynıdır. Bu miRNA'nın eklenmesi hedeflenen ortak transkript sayısını azaltmış **(84)** fakat ayırt edici bir kümelenme sağlayamamıştır. Dördüncü kümeye beş tanesi tümör baskılayıcı olarak tanımlanmış dokuz adet miRNA daha eklenmiştir. Bu durum herhangi bir ortak kümelenmenin oluşmasına yol açmamıştır.

Otuz örneğe ait beşli ve altılı kümelenmeler birbirine çok benzer yapılar oluşturmuştur. İki kümelenme şeklinde de hsa-miR-181a-5p tek başına birinci kümeyi oluşturmaktadır. Benzer şekilde, hsa-miR-195-5p ve hsa-miR-128-3p onco-miR'leri iki kümelenmede de ikinci kümeyi meydana getirmektedir. Bu küme ortak şekilde ALL'de validasyonu sağlanmış, LYL1 geni **(85, 86)** üzerinden lökosit reseptör sinyalleşmesi ve lösemi ilişkili yolaklarda **(85, 127)** ortak şekilde görev yapmaktadır.

Beşli kümelemede hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-181a-3p, hsa-miR-1322, hsa-miR-181c-5p miRNA'ları bir arada bulunmaktadır. Bu kümelemenin büyük ölçüde miR-181 ailesini bir araya getirdiği görülmektedir **(68)**. Yine beşli kümede hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-7-1-3p, hsa-miR-708-5p onco-miR'leri bir arada bulunmaktadır. Fakat yapılan çalışmalar araştırıldığında ve sistemden sorgulama

yapıldığında elde edilen yapının, ortak herhangi bir ALL ilişkili transkripti hedeflediği **(85, 86)** ve sinyal yolağında bulunduğu gösterilememiştir **(85, 127)**.

Altılı kümelenme incelendiğinde ise; hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-181a-3p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-7-1-3p ortak bir kümeyi; hsa-miR-1322, hsa-miR-297, hsa-miR-708-5p ise ortak bir diğer kümeyi oluşturmakta; hsa-miR-146a-5p tek başına bir kümeyi oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalarda, kümelerin üyelerinin, ortak herhangi bir ALL ilişkili transkripti hedeflediği **(85, 86)** ve sinyal yolağında bulunduğu ile ilgili bir bilgi elde edilememiştir **(85, 127)**.

Çalışmada anlamlı olarak belirlenen 46 miRNA için literatür araştırıldığında ALL'de 17 tanesinin onko-miR, 8 tanesinin tümör baskılayıcı-miR olarak tanımlandığı, 21 tanesinin ise bu malignite için henüz tanımlanmadığı görülmüştür. Elde edilen bulguların değerlendirilmesinde bu 21 adet tanımlanmamış miRNA'nın her iki potansiyele de sahip olduğu göz önünde bulundurulmuştur.

Kırk altı miRNA'dan oluşan yapı iki kümeye ayrıldığında, hsa-miR-181a, hsa-miR-195, hsa-miR-146a ve hsa-miR-128 onko-miR'leri birinci kümeyi oluşturmaktadır. Birinci kümeyi oluşturan miRNA'lar 1601 adet transkripti hedeflediği belirtilmektedir **(84)**. Fakat yapılan araştırmalarda, kümelenmenin ALL'de tanımlanmış ortak transkriptleri hedeflediği **(85, 86)** ve ALL ilişkili ortak yolaklarda yer aldığı konusunda bilgi elde edilememiştir **(85, 127)**.

İkinci küme ise 13 tanesi onco-miR, 8 tanesi tümör baskılayıcı-miR olarak tanımlanan 42 adet miRNA'yı içerdiği görülmektedir. Bu yapı değerlendirildiğinde 1460 tane mRNA'yı ortak şekilde hedeflediği görülmektedir. Fakat ALL'de valide edilmiş mRNA'ları hedeflediğine **(85, 86)** ve ALL ilişkili yolaklarda ortak şekilde rol aldığına yönelik bilgi elde edilememiştir **(85, 127)**.

Oluşturulan üçlü kümeleme değerlendirildiğinde; hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-195-5p ve hsa-miR-128-3p onko-miR'leri birinci kümeyi oluşturmaktadır. Bu üç miRNA 1460 adet mRNA'yı hedeflediği görülmektedir **(84)**. Bu miRNA'lar arasında ALL ilişkili transkriptler belirlenememiştir **(85, 86)**. Aynı şekilde ALL ilişkili bilinen yolaklarda ortak şekilde görev aldıklarına dair bilgi bulunamamıştır **(85, 127)**. hsa-miR-181b, hsa-miR-146a, hsa-miR-155, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-7-1-3p, hsa-miR-708-5p onko-miR'leri ikinci kümeyi oluşturmaktadır. Ortak 793 adet mRNA'yı hedeflediği görülmektedir **(84)**. Literatürden ve sistemden sorgulama yapıldığında bu

kümenin kanser ilişkili yolaklarda yer aldığı görülmektedir. ALL özelinde sorulama yapıldığında ise ALL için tanımlanmış transkriptler yer almamaktadır (85, 86). Görev alınan yolaklar incelendiğinde önceden tanımlanan bir ortaklaşma bulunamamıştır (85, 127). Üçüncü küme, sekizer adet onko-miR ve tümör baskılayıcı-miR ve 21 adet tanımlanmamış miRNA'yı içermektedir. Bu kümenin de ortak hedef mRNA'ları olmasına rağmen henüz ortak ALL ilişkili bir transkript belirlenememiştir. Dörtlü kümeleme, hsa-miR-181a'yı tek başına birinci kümeye, hsa-miR-195'i ise yine tek başına ikinci kümeye yerleştirmektedir. hsa-miR-181a'nın sistem sorgulamasında kanser ile ilişkili yolaklarda, hsa-miR-195'in ise lösemili ile ilişkili yolaklarda yer aldığı görülmektedir. 456 adet mRNA'yı hedefleyen (84) hsa-miR-181b, hsa-miR-146a, hsa-miR-155, hsa-miR-1322, hsa-miR-128, hsa-miR-181c, hsa-miR-7-1* ve hsa-miR-708 üçüncü kümeyi meydana getirmektedir. Bu 8 miRNA'nın tümü tarafından hedeflenen bir ALL ilişkili transkript bulunamamıştır (85, 86). Dördüncü kümede ise sekiz tanesi onko-miR ve tümör baskılayıcı-miR olarak tanımlanmış 36 adet miRNA bulunmaktadır. Bunların ortak bir şekilde ayırt edilmesini sağlayan herhangi bir transkript belirlenememiştir.

Tüm örnekler beş kümeye ayrıldığında; yine hsa-miR-181a tek başına birinci kümeyi oluşturmaktadır. hsa-miR-195 ve hsa-miR-128 ise ALL'de valide edilmiş LYL1 transkriptini ortak hedeflediği görülmektedir (85, 86). Ayrıca lökosit reseptör sinyalleşmesi ve lösemi yolaklarında ortak şekilde görev alan bu yapı (85, 127) ikinci kümeyi meydana getirmektedir. hsa-miR-181b, hsa-miR-146a, hsa-miR-155, hsa-miR-181c ve hsa-miR-7-1* oncomiR'leri bir araya getirmiştir. Bu yapı incelendiğinde lösemi ile ilişkili yolaklarda yer aldığı görülmektedir. Üçüncü kümeyi; hsa-miR-181a*, hsa-miR-1322, hsa-miR-297, hsa-miR-708 miRNA'ları dördüncü kümeyi oluşturmaktadır. Bu miRNA'ların ALL'de valide edilmiş ortak bir transkriptte sahip oldukları belirlenememiştir. Beşinci kümede ise 34 miRNA bir arada yer almıştır Yapı sorgulandığında ALL ile ilişkili bilinen bir yolakta yer aldığı bilgisine ulaşılamamıştır.

Altılı kümeleme incelendiğinde; hsa-miR-181a ve hsa-miR-146a oncomiR'leri birinci kümeyi; hsa-miR-195 oncomiR'i ise tek başına ikinci kümeyi oluşturmaktadır. hsa-miR-181b, hsa-miR-155, hsa-miR-181a*, hsa-miR-181c, hsa-miR-7-1*, hsa-miR-708 oncomiR'leri üçüncü kümeyi; hsa-miR-1322, hsa-miR-297, hsa-miR-185 miRNA'lar ise tanımlanmayan karakteristikleri ile dördüncü kümeyi

meydana getirmektedir. hsa-miR-128 oncomiR'i ise tek başına beşinci kümede yer almaktadır. Altıncı küme ise yine sekizer tanesi tümör supressör, 7'si oncomiR ve kalanı tanımlanmamış olmak üzere otuz üç adet miRNA'yı içermektedir.

İlk kümede yer alan hsa-miR-181a ve hsa-miR-146a oncomiR'leri gastric kanser ve papiller tiroid karsinom gibi bilinen kanser yolaklarında yer almaktadır. İkinci kümede yer alan hsa-miR-195 oncomiR'inin ise ALL ile ilişkili bilinen yolaklarda yer aldığı literatür taraması ve sistem sorgulamasından görülmektedir. Üçüncü kümede yer alan oncomiR'lerin ise 219 mRNA'yı etkilediği ve kanser ile ilişkili yolaklarda yer aldığı bilgisine ulaşılmıştır. Dördüncü grupta karakteristik özellikleri bilinmeyen miRNA'lar bir arada toplanmış ve bu yapının ALL ile ilişkili yolaklarda yer aldığı sorgulamalardan elde edilmiştir. Beşinci kümede yer alan hsa-miR-128 oncomiR'inin de ALL ile ilişkili yolaklarda yer aldığı bilinmektedir. En büyük grubumuz olan 33 miRNA'yı barındıran son kümemizde ise tümör süpressörler bir arada yer almıştır. Bunun yanında tanımlanmayan büyük bir miRNA topluluğunu içermektedir. Yapı için sistem sorgulaması ve literatür taraması yapıldığında ALL ile ilişkili bilinen bir yolakta yer aldığı bilgisine ulaşılamamıştır.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada İris ve miRNA gen ekspresyonu olmak üzere, iki adet veri setinde bulanık C-ortalamlar kümeleme yöntemiyle uygulamalar yapılmıştır. İris veri setinde algoritmanın işlerliği değerlendirilmiş ve küme geçerlilik indeksleri ile hangi kümelemenin daha iyi olduğuna karar verilmeye çalışılmıştır.

miRNA veri setinde ise mirWalk, KEGG pathway, TargetScan, miRANDA yardımıyla kümelerdeki ortak mRNA yolakları belirlenmeye çalışılmıştır.

İris veri seti 3 farklı bölgeden elde edilen, çiçeklerin çanak ve taç yapraklarına ait 50'şer ölçümün bulunduğu toplam 150 ölçüm değerini ve 4 değişkeni içeren bir veri setidir. Bu veri setinde ikili ve üçlü bulanık kümeleme gerçekleştirilerek, grafiksel gösterimleri verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, Setosa ölçüm değerlerinin Virginica ve Versicolor bölgelerinde elde edilen ölçüm değerlerinden, tüm kümelerde ayrıldığı görülmüştür. 3'lü kümeleme sonuçları incelendiğinde Versicolor ve Virginica verilerinin çakıştığı bu nedenle de iyi ayırlamanın yapılamadığı, hesaplanan optimal küme geçerlilik indekslerinde de görülmektedir. Bulanık C-ortalamlar yöntemi çakışan kümeleri ayırmada yeterli performansı gösterememiştir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde Pal ve Bezdek (1997) çalışmalarında da bu durumu gözlemlemişler, yöntemin çakışan verileri ayıramadığını belirtmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda da çiçeklerin tüm ölçümleri yerine 2 özellik kullanarak iyi bir sınıflandırma yapılabileceği gösterilmiştir (128).

Çalışmanın ikinci uygulaması, miRNA gen ekspresyon veri seti kullanılarak yapılmıştır. 0-18 yaşları arasında yeni tanı almış, 43 akut lösemili hasta ve 14 kontrol olgusuna ait miRNA verilerinin bulunduğu çalışmada, 1078 adet miRNA'dan ALL'de (Acute Lymphoblastic Leukemia) prognostik önemi olan miRNA'lar seçilmiştir. Olgu ve kontrol gruplarında 2 kat ve üzerinde eksprese olan, olgu ve kontrol gruplarında ekspresyon değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunan genlerden t testi istatistik değerine göre seçimler yapılarak bulanık C-ortalamlar kümeleme yöntemi uygulanmış, ALL'de benzer özellikler gösteren miRNA'lar saptanmaya çalışılmıştır.

Oluşturulan kümelerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri karşılaştırılarak, bulanık C-ortalamlar yöntemiyle oluşturulan kümelerin, moleküler açıdan taşıdığı

anlam ve klinik olarak kullanılabilirliği tartışılmıştır. Kümelerin benzerliklerinin klinik olarak değerlendirilebilmesi için, ilk aşamada kümelerde yer alan miRNA'ların onko-miR ya da tümör baskılayıcı-miR özellikleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmada olgu kontrol grupları karşılaştırmasında T test istatistiğine göre anlamlı olarak belirlenen 46 miRNA için bulanık C-ortalamlar algoritması uygulanarak farklı bulanık kümeler elde edilmiştir. Literatür taraması ve sistemlerden sorgulamalar yapıldığında ALL'de 17 tanesinin onko-miR (kansere yol açan miRNA), 8 tanesinin tümör baskılayıcı-miR olarak tanımlandığı, 21 tanesinin ise bu malignite için henüz tanımlanmadığı görülmüştür. Elde edilen bulguların değerlendirilmesinde bu 21 adet tanımlanmamış miRNA'nın her iki potansiyele de sahip olduğu göz önünde bulundurulmuştur. Bu nedenle elde edilen değerler kesin değil, olası hesaplamaları içermektedir.

Oluşturulan tüm farklı kümelemeler değerlendirildiğinde; örneklem ve küme sayısını dikkate almaksızın tümör baskılayıcı-miR'lerin tamamının her zaman bir arada, en kalabalık grupta toplandığı belirlenmiştir. Buradan yola çıkılarak, yöntemin tümör baskılayıcı olarak tanımlanan miRNA'ları aynı kümede toplayabilecek başarıya sahip olduğu gösterilmiştir. Onko-miR'ler ise tüm kümelere dağılmış durumda bulunmaktadır.

Bulanık C-ortalamlar yöntemi uygulaması sonucunda elde edilen yeni miRNA yolaklarının bazılarının kanser ile ilişkisi bilinmekte, tanımlanmayan miRNA'ların da varlığı nedeniyle bazı yolaklar hakkında ise literatürde bilgi bulunmamaktadır. Bu ilişkilerden yola çıkarak miRNA ortak kümeleneceklerini keşfedebilmek için farklı bulanık yaklaşımların gen ekspresyon veri setlerinde uygulanması önem kazanmaktadır. Yeni yolakların araştırmacılar için ALL ile ilişkisinin araştırılmasında önemli ve yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bo Y, Klir G. Fuzzy Sets and Fuzzy Logic: Theory and Applications, 1995.
2. Woleński J. Jan Łukasiewicz On The Liar Paradox, Logical Consequence, Truth, and Induction. *Modern Logic* 1994; 4.4: 392-400.
3. Gaines, BR. Stochastic and fuzzy logics. *Electronics Letters* 1975; 11.9: 188-189.
4. Jantzen J. *Foundation of Fuzzy Control: A practical Approach*. John Wiley & Sons, 2013.
5. Wang LX. *A Course in Fuzzy Systems and Control*, Prentice-Hall PTR. Englewood Cliffs, NJ 1997
6. Reznik L. *Fuzzy Controllers handbook: how to design them, how they work*, Newnes, 1997.
7. Davis T. The Laboratory for International Fuzzy Engineering Research, ASIAN OFFICE OF AEROSPACE RESEARCH AND DEVELOPMENT APO AP 96337-00007, 1994.
8. McCulloch WS, Pitts W. Logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The Bulletin of Mathematical Biophysics* 1943; 5.4: 115-130.
9. Bezdek JC, Erlich R, Full W. FCM: The Fuzzy C-Means Clustering Algorithm. *Computers&Geosciences* 1984; 10.2-3: 191-203.
10. Takagi T, Sugeno M. Fuzzy Identification of Systems and its Applications to Modeling and Control, *IEEE Transactions on systems, Man, And Cybernetics* 1985; 1: 116-132.
11. Civanlar MR, Trussell HJ. Constructing membership functions using statistical data. *Fuzzy Sets and Systems* 1986; 18.1: 1-13.
12. Dombi J, Membership function as an evaluation, *Fuzzy Sets and Systems* 1990; 35.1: 1-21.
13. Xie XL, Beni G. A Validity Measure for Fuzzy Clustering, *IEEE Trans Pattern Anal Machine Intell* 1991; 13.8: 841-847.
14. Horikawa S, Furuhashi T, Uchikawa Y. On fuzzy modeling using fuzzy neural networks with the back-propagation algorithm, *IEEE Trans Neural Networks* 1992; 3.5: 801-806.

15. Cichocki A, Unbehauen R. Neural Networks For Optimization And Signal Processing, John Wiley & Sons, Inc 1993.
16. Lee HM, Wang WT. A neural network architecture for classification of fuzzy inputs. Fuzzy Sets and Systems 1994; 63.2: 159–173.
17. Flitman AM. Towards analysing student failures: neural networks compared with regression analysis and multiple discriminant analysis. Computers & Operations Research, 1997; 24.4: 367–377.
18. Bortolon G. An architecture of fuzzy neural networks for linguistic processing. Fuzzy Sets and Systems 1997; 100.1–3: 197–215.
19. Zahid N, Abouelala O, Limouri M, Essaid A et al. Unsupervised fuzzy clustering. Pattern Recognition Letters, 1999; 20.2: 123–129.
20. Dunyak JP, Wunsch D. Fuzzy regression by fuzzy number neural networks, Fuzzy Sets and Systems 2000; 112.3: 371–380.
21. Chi-Bin C, Lee ES. Switching Regression Analysis by Fuzzy Adaptive Network, European Journal of Operational Research 2001; 128.3: 647–663.
22. Tsutsui T, Arita S, Hori Y et al. Clinical Application of Fuzzy-logic Control of Blood Pressure through Anesthesia. In: Proceeding of the International Congress of Biomedical Fuzzy Systems & the Annual Meeting of Biomedical Fuzzy Systems Association: BMFS-Tokyo, 1991: 99–101.
23. Hamabata K, Tadashi S, Seizaburo A. Application of fuzzy inference to ultrasonographic diagnosis of liver cirrhosis. Medical Journal of Kagoshima University, 1997; 49.3: 147–164.
24. Takeda R, Makino K, Kawagoe H. Application of Fuzzy Logic to Diagnoses of Ovarian Tumors with MRI. In: Proceeding of the International Congress of Biomedical Fuzzy Systems & the Annual Meeting of Biomedical Fuzzy Systems Association: BMFS-Tokyo, 1991: 78–81.
25. Inada H, Kim TJ, Kusuda S, Sugahara T, Nishimaki K, Niihira S. Application of Fuzzy Measure in Classification of Childhood Bronchial Asthma. In: Proceedings of the International Congress of Biomedical Fuzzy Systems & the Annual Meeting of Biomedical Fuzzy Systems Association: BMFS-Tokyo, 1991: 65–66.
26. Zadeh LA. Probability measures of fuzzy events, Journal of mathematical analysis and applications 1968; 23.2: 421–427.

27. Ross TJ, Booker JM, Parkinson WJ. Fuzzy Logic and Probability Applications: Bridging the Gap. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2002.
28. Ross TJ. Fuzzy Logic with Engineering Applications, Addison Wesley, 1995: 14-16.
29. Zhao J, Bose BK, Fellow L. Evaluation of membership functions for fuzzy logic controlled induction motor drive. In: IECON 02 [Industrial Electronics Society, IEEE 2002 28th Annual Conference of the]. IEEE, 2002: 229-234.
30. Wu HC. Fuzzy-valued Integrals of Fuzzy-valued Measurable Functions with Respect to Fuzzy-valued Measures Based on Closed Intervals. Fuzzy Sets and Systems 1997; 87.1: 65-78.
31. Baykal N, Beyan T. Bulanık Mantık İlke ve Temelleri, Birinci Baskı, Ankara: Bıçaklar Kitabevi, 2004.
32. Miller DJ, Nelson CA, Cannon MB, Cannon KP. Comparison of Fuzzy Clustering Methods and Their Applications to Geophysics Data. Applied Computational Intelligence and Soft Computing 2009; 2009: 7.
33. Chattopadhyay S, Pratihari DK, De Sarkar SC. A Comparative Study Of Fuzzy C-Means Algorithm And Entropy-Based Fuzzy Clustering Algorithms. Computing and Informatics 2012; 30.4: 701–720.
34. Dunn JC. A Fuzzy Relative of the ISODATA Process and Its Use in Detecting Compact Well-Separated Clusters. J. Cybernetics 1973; 3.3: 32–57.
35. Bezdek JC. Partition structures: A tutorial. Analysis of Fuzzy Information, 1987; 3:81-107.
36. Correa C, Valero C, Barreiro P, Diago MP & Tardáguila J. A Comparison of Fuzzy Clustering Algorithms Applied to Feature Extraction on Vineyard. In: The Conference of the Spanish Association for Artificial Intelligence, 2011: 6-11.
37. Yıldız O, Bal A, Gülsecen S. Statistical and Clustering Based Rules Extraction Approaches for Fuzzy Model to Estimate Academic Performance in Distance Education. Eurasia Journal of Mathematics, Science & Technology Education 2015; 11.2: 391-404.
38. Shihab AI. Fuzzy Clustering Algorithms And Their Application to Medical Image Analysis, London, 2002.

39. Dalton L, Ballarin V, Brun M. Clustering Algorithms: On Learning, Validation, Performance, and Applications to Genomics. *Curr Genomics* 2009; 10.6: 430–445.
40. El-Melegy M, Zanyaty EA, Walaa MA, Aly F. On Cluster Validity Indexes In Fuzzy And Hard Clustering Algorithms For Image Segmentation. In: *Image Processing, 2007. ICIP 2007. IEEE International Conference on*. IEEE, 2007: p. VI-5-VI-8.
41. Atal S. Bulanık Kümeleme Analizi ve OECD Ülkelerinin Gelişmişlik Bakımından Kümelendirilmesi, YÜKSEK LİSANS TEZİ, ESOĞÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2015: 42-5.
42. Kenesei T, Balasko B, Abony J. “A MATLAB Toolbox and its Web Based Variant for Fuzzy Cluster Analysis”, In *Proceedings of the 7th International Symposium on Hungarian Researchers on Computational Intelligence*, 2006: 24-25.
43. Gustafson DE, Kessel WC. “Fuzzy Clustering with Fuzzy Covariance Matrix”, In: *Decision and Control including the 17th Symposium on Adaptive Processes*, 1978 IEEE Conference on. IEEE, 1979: 761-766.
44. Egrioglu E, Aladag CH, Yolcu U, Uslu VR, Erilli NA. Fuzzy time series forecasting method based on Gustafson–Kessel fuzzy clustering, *Expert Systems with Applications* 2011; 38.8: 10355-10357.
45. Abonyi J, Feil B. *Cluster analysis for data mining and system identification*. Springer Science & Business Media, 2007.
46. Gath I, Geva AB. Unsupervised optimal fuzzy clustering. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1989; 11.7: 773–780.
47. Pal NR, Bezdek JC. Correction to on cluster validity for the fuzzy c-means model, *IEEE Transactions on Fuzzy Systems* 1997; 5.1: 152-153.
48. Rezaee MR, Lelieveldt BPF, Reiber JHC. A new cluster validity index for the fuzzy c-means. *Pattern Recognition Letters*, 1998; 19.3: 237–246.
49. Wang W, Zhang Y. On fuzzy cluster validity indices. *Fuzzy Sets and Systems* 2007; 158.19: 2095–2117.
50. Saad MF, Alimi AM. Validity Index and number of clusters. *International Journal of Computer Science Issues* 2012; 9.1: 52-57.

51. Cebeci Z, Yıldız, F. Bulanık C-ortalamalar Algoritmasının Farklı Küme Büyüklükleri İçin Hesaplama Performansı ve Kümeleme Geçerliliğinin Karşılaştırılması. 9. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi, 2015: 227-239.
52. Grekousis G, Thomas H. Comparison of two fuzzy algorithms in geodemographic segmentation analysis: The Fuzzy C-Means and Gustafson-Kessel methods. *Applied Geography* 2012; 34: 125–36.
53. Azar A, El-Said S, Hassanien A. Fuzzy and Hard Clustering Analysis for Thyroid Disease, *Computer Methods and Programme in Biomedicine* 2013; 111.1: 1-16.
54. Lazerini B, Jain, LC, Dumitrescu D. Fuzzy Sets and Their Application to Clustering and Training. CRC Press LLC, 2000.
55. Windham MP. Cluster validity for fuzzy clustering algorithms, *Fuzzy Sets and Systems*, 1981; 5.2: 177-185.
56. Fukuyama Y, Sugeno M. A new method of choosing the number of clusters for the fuzzy c-means method. in *Proceedings of 5th Fuzzy Systems Symposium*, 1989: 247-250.
57. Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Reviews* 2009; 28.3-4: 369–378.
58. Ruvkun G. Glimpses of a tiny RNA world (Perspectives: Molecular biology). *Science* 2001; 294.5543: 797-800.
59. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75.5: 843-854.
60. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403.6772: 901–906.
61. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294:853–58.
62. Kwak PB, Iwasaki S, Tomari Y. The microRNA pathway and cancer. *Cancer Sci* 2010; 101.11: 2309-2315.
63. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J et al. The nuclear RNase III *Drosha* initiates microRNA processing. *Nature* 2003; 425.6956: 415-419.

64. Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R et al. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell* 2005; 123.4: 631-640.
65. <http://www.mirbase.org/index.shtml> Erişim tarihi: 01.05.2017
66. Pillai RS. MicroRNA function: multiple mechanisms foratiny RNA? *RNA* 2005; 11.12: 1753–1761.
67. Sheedy FJ, O'Neill LA. Adding fuel to fire: microRNAs as a new class of mediators of inflammation. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl 3: iii50-iii55.
68. <http://www.targetscan.org>Erişim tarihi: 01.05.2017
69. Li YL, Wang J, Zhang CY, Shen YQ, Wang HM, Ding L et al. MiR-146a-5p inhibits cell proliferation and cell cycle progression in NSCLC cell lines by targeting CCND1 and CCND2. *Oncotarget* 2016; 7.37: 59287-59298.
70. Meshkat M, Tanha HM, Naeini MM, Ghaedi K, Sanati MH, Meshkat M et al. Functional SNP in stem of mir-146a affects Her2 status and breast cancer survival. *Cancer Biomark* 2016;17.2: 213-222.
71. Xu B, Huang Y, Niu X, Tao T, Jiang L, Tong N et al. Hsa-miR-146a-5p modulates androgen-independent prostate cancer cells apoptosis by targeting ROCK1. *Prostate* 2015; 75.16: 1896-1903.
72. So AY, Zhao JL, Baltimore D. The Yin and Yang of microRNAs: Leukemia and immunity. *Immunol Rev* 2013; 253.1: 129-145.
73. Wang Y, Li Z, He C, Wang D, Yuan X, Chen J et al. MicroRNAs expression signatures are associated with lineage and survival in acute leukemias. *Blood Cells Mol Dis*2010; 44.3: 191-197.
74. Zhang H, Luo XQ, Zhang P, Huang LB, Zheng YS, Wu J et al. MicroRNA patterns associated with clinical prognostic parameters and CNS relapse prediction in pediatric acute leukemia. *PLoS One* 2009; 4.11: e7826.
75. Xu L, Zhong H, Wan H, Chen FY, Zhong J, Xiao F et al. miR-146a expression level as a novel putative prognostic marker for acute promyelocytic leukemia. *Dis Markers* 2014; 2014:150604.
76. Cowland JB, Hother C, Gronbaek K. MicroRNAs and cancer. *APMIS* 2007; 115: 1090 –1106.

77. Sevli S, Uzumcu A, Solak M, Ittmann M, Ozen M et al. The function microRNAs, small potent molecules in human prostate cancer. *Prostate Cancer P D* 2010; 13.3: 208-217.
78. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE et al. A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 353.17: 1793–1801.
79. Lin PY, Yu SL, Yang PC. MicroRNA in lung cancer. *Brit J Cancer* 2010; 103.8: 1144-1148.
80. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65.16: 7065–7070.
81. Garzon R, Volinia S, Liu CG, Fernandez-Cymering C, Palumbo T, Pichiorri F et al. MicroRNA signatures associated with cytogenetics and prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2008; 111.6: 3183–3189.
82. Eis PS, Tam W, Sun L, Chadburn A, Li Z, Gomez MF et al. Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102.10: 3627–3632.
83. Gironella M, Seux M, Xie MJ, Cano C, Tomasini R, Gommeaux J et al. Tumor protein 53- induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR- 155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104.41: 16170–16175.
84. <http://www.microrna.org/microrna/home.do> Erişim tarihi: 01.05.2017
85. <http://zmf.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk2/> Erişim tarihi: 01.05.2017
86. <https://www.omim.org/> Erişim tarihi:01.05.2017
87. Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester G, Min H, Liu G et al. miR-181a Is an Intrinsic Modulator of T Cell Sensitivity and Selection. *Cell* 2007; 129.1: 147-161.
88. Ma Z, Qiu X, Wang D, Li Y, Zhang B, Yuan T et al. miR-181a-5p inhibits cell proliferation and migration by targeting Kras in non-small cell lung cancer A549 cells. *Acta Biochim Biophys Sin* 2015; 47.8: 630-638.

89. Li Y, Kuscü C, Banach A, Zhang Q, Pulkoski-Gross A, Kim D, et al. miR-181a-5p Inhibits Cancer Cell Migration and Angiogenesis via Downregulation of Matrix Metalloproteinase-14. *Cancer Res* 2015; 75.13: 2674-2685.
90. He S, Zeng S, Zhou ZW, He ZX, Zhou SF. Hsa-micro RNA-181a is a regulator of a number of cancer genes and a biomarker for endometrial carcinoma in patients: a bioinformatic and clinical study and the therapeutic implication. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 1103-1175.
91. Korhan P, Erdal E, Atabey N. miR-181a-5p is downregulated in hepatocellular carcinoma and suppresses motility, invasion and branching-morphogenesis by directly targeting c-Met. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;450.4: 1304-1312.
92. Palamarchuk A, Efanov A, Nazaryan N, Santanam U, Alder H, Rassenti L et al. 13q14 deletions in CLL involve cooperating tumor suppressors. *Blood* 2010; 115.19: 3916-3922.
93. Pekarsky Y, Croce CM. Role of miR-15/16 in CLL. *Cell Death Differ* 2015; 22.1: 6-11.
94. Zanetti N, Balatti V, Bottoni A, Croce CM, Pekarsky Y. Novel insights in molecular mechanisms of CLL. *Curr Pharm Des* 2012; 18.23: 3363-3372.
95. Wu J, Ji A, Wang X, Zhu Y, Yu Y, Lin Y et al. MicroRNA-195-5p, a new regulator of Fra-1, suppresses the migration and invasion of prostate cancer cells. *J Transl Med* 2015; 13.1: 289.
96. Xu H, Hu YW, Zhao JY, Hu XM, Li SF, Wang YC et al. MicroRNA-195-5p acts as an anti-oncogene by targeting PHF19 in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2015; 34.1: 175-182.
97. Luo Q, Wei C, Li X, Li J, Chen L, Huang Y et al. MicroRNA-195-5p is a potential diagnostic and therapeutic target. for breast cancer. *Oncol Rep* 2014; 31.3: 1096-1102.
98. Luo Q, Zhang Z, Dai Z, Basnet S, Li S, Xu B et al. Tumor-suppressive microRNA-195-5p regulates cell growth and inhibits cell cycle by targeting cyclin dependent kinase 8 in colon cancer. *Am J Transl Res* 2016; 8.5: 2088-2096
99. Zanetti DL, Rivadavia F, Molfetta GA, Barbuzano FG, Proto-Siqueira R, Silva-Jr WA et al. miRNA expression profiles in chronic lymphocytic and acute lymphocytic leukemia. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40.11: 435-440.

100. Zhi F, Wang Q, Deng D, Shao N, Wang R, Xue L et al. MiR-181b-5p downregulates NOVA1 to suppress proliferation, migration and invasion and promote apoptosis in astrocytoma. *PLoS One* 2014; 9.10: e109124.
101. Li X, Li D, Zhuang Y, Shi Q, Wei W, Ju X. Overexpression of miR-708 and its targets in the childhood common precursor B-cell ALL. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60.12: 2060-2067.
102. Heneghan HM, Miller N, Lowery AJ, Sweeney KJ, Kerin MJ. MicroRNAs as Novel Biomarkers for Breast Cancer. *J Oncol* 2009; 2009: 950201.
103. Küçük Hüseyin Ö, Öztürk O. miRNALAR ve Meme Kanserindeki Etkileri. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi* 2013; 3.5: 13-24.
104. Zhang T, Zhao D, Wang Q, Yu X, Cui Y, Guo L et al. MicroRNA-1322 regulates ECRG2 allele specifically and acts as a potential biomarker in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Carcinog* 2013; 52.8: 581-590.
105. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99.24: 15524-15529.
106. Michael MZ, O'Connor SM, Van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific mi-croRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1.12: 882-891.
107. Le Quesne J, Caldas C. Micro-RNAs and breast cancer. *Molecular Oncology* 2010; 4.3: 230-241.
108. Metzler M, Wilda M, Busch K, Viehmann S, Borkhardt A. High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39.2: 167-169.
109. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005; 65.14: 6029-6033.
110. Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, Yamada H, Yanagisawa K, Tomida S et al. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. *Cancer Res* 2005; 65: 9628-9632.
111. Peterson SM, Thompson JA, Ufkin ML, Sathyanarayana P, Liaw L, Congdon CB. Common features of microRNA target prediction tools. *Front Genet* 2014; 5: 23.

112. Enright AJ, Bino J, Gaul U, Tuschl T, Sander C, Marks DS. MicroRNA targets in *Drosophila*. *Genome Biol* 2003; 5.1: R1.
113. Hofacker IL, Fontana W, Stadler PF, Bonhoeffer S, Tacker M, Schuster P. Fast folding and comparison of RNA secondary structures. *Monatsh. Chemie*, 1994; 125.2: 167–188.
114. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: Integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2011; 39:D152–157.
115. Lagana`A, Forte S, Giudice A, Arena MR, Puglisi PL, Giugno R et al. miRo: A miRNA knowledge base. *Database* 2009, article ID bap008; doi: 10.1093/database/bap008.
116. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120.1: 15-20.
117. Grimson A, Farh KK, Johnston WK, Garrett-Engele P, Lim LP, Bartel DP. MicroRNA targeting specificity in mammals: determinants beyond seed pairing. *Mol Cell* 2007; 27.1: 91-105.
118. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19.1: 92-105.
119. Garcia DM, Baek D, Shin C, Bell GW, Grimson A, Bartel DP. Weak seed-pairing stability and high target-site abundance decrease the proficiency of lsy-6 and other microRNAs. *Nat Struct Mol Biol* 2011; 18.10: 1139-1146.
120. Wang X, El Naqa IM. Prediction of both conserved and nonconserved microRNA targets in animals. *Bioinformatics* 2008; 34: 325–332.
121. Wang X, Wang X. Systematic identification of microRNA functions by combining target prediction and expression profiling. *Nucleic Acids Res* 2006; 34.5: 1646–1652.
122. Linsley PS, Schelter J, Burchard J, Kibukawa M, Martin MM, Bartz SR et al. Transcripts targeted by the microRNA-16 family cooperatively regulate cell cycle progression. *Mol. Cell. Biol* 2007; 27.6: 2240–2252.
123. Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, Sato Y, Morishima K. KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: D353–D361.
124. <https://archive.ics.uci.edu/ml/machine-learning-databases/iris/iris.data>Erişim tarihi: 05.01.2017

125. oğulu , Kavaklı K, Vergin C, Aksoylar S, Duyu M, Durmaz B. Lösemi Tipi, Tedaviye Yanıt ve Prognoz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi, 2011, TÜBİTAK, 109S076.
126. Duyu M, Durmaz B, Gunduz C, Vergin C, Karapinar DY, Aksoylar S ve ark. Prospective Evaluation of Whole Genome MicroRNA Expression Profiling in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, BioMed 2014.
127. <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html> Erişim tarihi: 01.05.2017
128. Halgamuge SK, Glesner M. Neural Networks in designing fuzzy systems for real world application. Fuzzy Sets and Systems 1994; 65.1: 1-12.
129. Sun Y, Zhao J, Yin X, Yuan X, Guo J, Bi J. miR-297 acts as an oncogene by targeting GPC5 in lung adenocarcinoma Cell Proliferation, 2016, 49.5: 636-643.

EKLER

Tablo 8. 2’li ve 3’lü kümeler için üyelik dereceleri matrisi

2’li küme için üyelik dereceleri **3’lü küme için üyelik dereceleri**

Üyelikler

	1	2
[1,]	0.996639485	0.0033605151
[2,]	0.987628133	0.0123718674
[3,]	0.987406552	0.0125934484
[4,]	0.983235148	0.0167648515
[5,]	0.994877080	0.0051229205
[6,]	0.967634811	0.0323651890
[7,]	0.987349313	0.0126506868
[8,]	0.999566622	0.0004333783
[9,]	0.962845699	0.0371543010
[10,]	0.993204585	0.0067954153
[11,]	0.982234309	0.0177656914
[12,]	0.996455606	0.0035443940
[13,]	0.985683373	0.0143166274
[14,]	0.956241842	0.0437581583
[15,]	0.934180036	0.0658199637
[16,]	0.908639188	0.0913608116
[17,]	0.969772197	0.0302278027
[18,]	0.996639485	0.0033605151
[19,]	0.949173433	0.0508265669
[20,]	0.987351290	0.0126487100
[21,]	0.987008795	0.0129912049
[22,]	0.992209676	0.0077903237
[23,]	0.972434294	0.0275657061
[24,]	0.997747514	0.0022524864
[25,]	0.987386750	0.0126132500
[26,]	0.989272684	0.0107273160
[27,]	0.999879862	0.0001201383
[28,]	0.996346992	0.0036530081
[29,]	0.995777569	0.0042224309
[30,]	0.990565202	0.0094347977
[31,]	0.990916490	0.0090835097
[32,]	0.989099006	0.0109009945
[33,]	0.964406863	0.0355931367
[34,]	0.943080522	0.0569194782

Üyelikler

	1	2	3
[1,]	0.9964733414	2,39E+03	1,14E+03
[2,]	0.9730096494	1,85E+04	8,48E+03
[3,]	0.9776389508	1,52E+04	7,21E+03
[4,]	0.9635322892	2,50E+04	1,14E+04
[5,]	0.9939984763	4,05E+03	1,95E+03
[6,]	0.9304507689	4,70E+04	2,25E+04
[7,]	0.9775132049	1,52E+04	7,25E+03
[8,]	0.9999369153	4,31E+01	1,99E+01
[9,]	0.9225703038	5,28E+04	2,46E+04
[10,]	0.9834280681	1,14E+04	5,15E+03
[11,]	0.9636309639	2,45E+04	1,18E+04
[12,]	0.9914862878	5,85E+03	2,66E+03
[13,]	0.9693327053	2,10E+04	9,66E+03
[14,]	0.9162524471	5,60E+04	2,77E+04
[15,]	0.8773228961	7,97E+04	4,30E+04
[16,]	0.8300898328	1,10E+05	6,00E+04
[17,]	0.9444844043	3,67E+04	1,88E+04
[18,]	0.9964733414	2,39E+03	1,14E+03
[19,]	0.8917869903	7,31E+04	3,51E+04
[20,]	0.9768481880	1,56E+04	7,56E+03
[21,]	0.9638052097	2,51E+04	1,11E+04
[22,]	0.9862983266	9,27E+03	4,43E+03
[23,]	0.9544955743	3,00E+04	1,55E+04
[24,]	0.9879996300	8,35E+03	3,65E+03
[25,]	0.9619796590	2,67E+04	1,14E+04
[26,]	0.9700883809	2,08E+04	9,10E+03
[27,]	0.9978125723	1,51E+03	6,82E+02
[28,]	0.9927414381	4,95E+03	2,31E+03
[29,]	0.9931235860	4,67E+03	2,21E+03
[30,]	0.9770882461	1,58E+04	7,10E+03
[31,]	0.9761442368	1,65E+04	7,33E+03
[32,]	0.9748518908	1,72E+04	7,98E+03
[33,]	0.9320017983	4,51E+04	2,29E+04
[34,]	0.8927033428	7,02E+04	3,71E+04

Tablo 8. 2’li ve 3’lü kümeler için üyelik dereceleri matrisi (devamı)**Üyelikler**

	1	2
[35,]	0.993204585	0.0067954153
[36,]	0.989620582	0.0103794176
[37,]	0.979071370	0.0209286298
[38,]	0.994047301	0.0059526985
[39,]	0.966562770	0.0334372301
[40,]	0.999169355	0.0008306453
[41,]	0.994412565	0.0055874347
[42,]	0.920419274	0.0795807257
[43,]	0.972686626	0.0273133735
[44,]	0.998865199	0.0011348012
[45,]	0.976462602	0.0235373977
[46,]	0.985683373	0.0143166274
[47,]	0.987052227	0.0129477731
[48,]	0.985299318	0.0147006818
[49,]	0.987005911	0.0129940886
[50,]	0.997549335	0.0024506649
[51,]	0.043529714	0.9564702859
[52,]	0.032450005	0.9675499949
[53,]	0.024488270	0.9755117300
[54,]	0.222716717	0.7772832825
[55,]	0.017402849	0.9825971508
[56,]	0.067401805	0.9325981946
[57,]	0.021747548	0.9782524522
[58,]	0.569909779	0.4300902212
[59,]	0.019689608	0.9803103919
[60,]	0.302845944	0.6971540555
[61,]	0.465215622	0.5347843777
[62,]	0.098791688	0.9012083121
[63,]	0.165380126	0.8346198738
[64,]	0.013464176	0.9865358236
[65,]	0.351485008	0.6485149918
[66,]	0.047577363	0.9524226366
[67,]	0.082352397	0.9176476034
[68,]	0.134616962	0.8653830380
[69,]	0.064094762	0.9359052384
[70,]	0.229255250	0.7707447496
[71,]	0.027861801	0.9721381990
[72,]	0.128455370	0.8715446300
[73,]	0.013028199	0.9869718006

Üyelikler

	1	2	3
[35,]	0.9834280681	1,14E+04	5,15E+03
[36,]	0.9833813658	1,12E+04	5,41E+03
[37,]	0.9595420958	2,71E+04	1,33E+04
[38,]	0.9926144115	4,98E+03	2,40E+03
[39,]	0.9331691292	4,53E+04	2,16E+04
[40,]	0.9984835370	1,04E+03	4,79E+02
[41,]	0.9942973683	3,84E+03	1,86E+03
[42,]	0.8379960489	1,10E+05	5,18E+04
[43,]	0.9474894758	3,54E+04	1,71E+04
[44,]	0.9966468801	2,30E+03	1,05E+03
[45,]	0.9422485213	3,98E+04	1,79E+04
[46,]	0.9693327053	2,10E+04	9,66E+03
[47,]	0.9736866788	1,78E+04	8,49E+03
[48,]	0.9713101708	1,95E+04	9,16E+03
[49,]	0.9741716274	1,74E+04	8,38E+03
[50,]	0.9970704014	2,00E+03	9,33E+02
[51,]	0.0396263985	3,65E+05	5,96E+05
[52,]	0.0318692598	7,30E+05	2,38E+05
[53,]	0.0257989245	2,76E+05	6,98E+05
[54,]	0.0547597033	8,59E+05	8,65E+04
[55,]	0.0257236267	7,19E+05	2,55E+05
[56,]	0.0044884340	9,78E+05	1,74E+04
[57,]	0.0312129593	6,55E+05	3,14E+05
[58,]	0.2958341637	5,69E+05	1,35E+05
[59,]	0.0303580096	6,40E+05	3,30E+05
[60,]	0.0880779511	8,13E+05	9,84E+04
[61,]	0.2205273013	6,30E+05	1,50E+05
[62,]	0.0105098293	9,59E+05	3,04E+04
[63,]	0.0462415004	8,54E+05	1,00E+05
[64,]	0.0127683343	8,79E+05	1,08E+05
[65,]	0.1097850604	7,91E+05	9,93E+04
[66,]	0.0439788476	6,32E+05	3,24E+05
[67,]	0.0142403104	9,36E+05	5,00E+04
[68,]	0.0107489244	9,65E+05	2,45E+04
[69,]	0.0297161608	8,21E+05	1,49E+05
[70,]	0.0472514422	8,83E+05	6,95E+04
[71,]	0.0244685053	7,87E+05	1,89E+05
[72,]	0.0231707557	9,20E+05	5,64E+04
[73,]	0.0242412459	6,65E+05	3,11E+05

Tablo 8. 2’li ve 3’lü kümeler için üyelik dereceleri matrisi (devamı)**Üyelikler**

	1	2
[74,]	0.014293161	0.9857068391
[75,]	0.050588684	0.9494113162
[76,]	0.040804000	0.9591960004
[77,]	0.019104010	0.9808959898
[78,]	0.009537898	0.9904621023
[79,]	0.036933213	0.9630667875
[80,]	0.367746443	0.6322535571
[81,]	0.282501205	0.7174987946
[82,]	0.318748290	0.6812517102
[83,]	0.194355630	0.8056443702
[84,]	0.011622451	0.9883775493
[85,]	0.114608411	0.8853915889
[86,]	0.061006239	0.9389937607
[87,]	0.020646973	0.9793530265
[88,]	0.064258233	0.9357417668
[89,]	0.167453758	0.8325462423
[90,]	0.214765241	0.7852347590
[91,]	0.116610317	0.8833896829
[92,]	0.021826349	0.9781736509
[93,]	0.164895047	0.8351049525
[94,]	0.550341263	0.4496587371
[95,]	0.138893567	0.8611064326
[96,]	0.124903845	0.8750961552
[97,]	0.122758390	0.8772416098
[98,]	0.054714925	0.9452850752
[99,]	0.670651652	0.3293483481
[100,]	0.147799720	0.8522002803
[101,]	0.050740293	0.9492597069
[102,]	0.024367629	0.9756323713
[103,]	0.056294251	0.9437057492
[104,]	0.018897164	0.9811028357
[105,]	0.031570794	0.9684292064
[106,]	0.114160336	0.8858396640
[107,]	0.210008308	0.7899916916
[108,]	0.085355426	0.9146445743
[109,]	0.041083337	0.9589166628
[110,]	0.087186856	0.9128131441
[111,]	0.008233369	0.9917666310
[112,]	0.007921493	0.9920785072

Üyelikler

	1	2	3
[74,]	0.0115014923	8,93E+05	9,53E+04
[75,]	0.0252735484	8,46E+05	1,29E+05
[76,]	0.0367090402	7,04E+05	2,59E+05
[77,]	0.0295101840	4,17E+05	5,54E+05
[78,]	0.0196749600	2,70E+05	7,10E+05
[79,]	0.0046165774	9,71E+05	2,43E+04
[80,]	0.1233870645	7,70E+05	1,07E+05
[81,]	0.0763633248	8,32E+05	9,20E+04
[82,]	0.0956781157	8,04E+05	1,01E+05
[83,]	0.0317355256	9,15E+05	5,33E+04
[84,]	0.0237392176	6,47E+05	3,29E+05
[85,]	0.0279975037	8,91E+05	8,10E+04
[86,]	0.0346333192	7,96E+05	1,70E+05
[87,]	0.0327144512	4,85E+05	4,83E+05
[88,]	0.0287006017	8,33E+05	1,39E+05
[89,]	0.0265872664	9,22E+05	5,14E+04
[90,]	0.0425465997	8,90E+05	6,73E+04
[91,]	0.0165454512	9,38E+05	4,54E+04
[92,]	0.0126391727	8,98E+05	8,89E+04
[93,]	0.0217893662	9,36E+05	4,26E+04
[94,]	0.2778346035	5,86E+05	1,36E+05
[95,]	0.0130250339	9,57E+05	2,95E+04
[96,]	0.0143369500	9,51E+05	3,50E+04
[97,]	0.0098869130	9,66E+05	2,43E+04
[98,]	0.0128272275	9,31E+05	5,65E+04
[99,]	0.3958967535	4,82E+05	1,22E+05
[100,]	0.0138782641	9,57E+05	2,93E+04
[101,]	0.0168213369	1,20E+05	8,63E+05
[102,]	0.0261693250	7,10E+05	2,64E+05
[103,]	0.0064283347	4,00E+04	9,54E+05
[104,]	0.0121558071	1,36E+05	8,52E+05
[105,]	0.0051285341	4,39E+04	9,51E+05
[106,]	0.0380603711	1,58E+05	8,04E+05
[107,]	0.0796613905	7,68E+05	1,52E+05
[108,]	0.0215250742	1,08E+05	8,71E+05
[109,]	0.0133896976	1,08E+05	8,78E+05
[110,]	0.0222927779	1,08E+05	8,70E+05
[111,]	0.0188704621	2,63E+05	7,18E+05
[112,]	0.0170114260	2,58E+05	7,25E+05

Tablo 8. 2’li ve 3’lü kümeler için üyelik dereceleri matrisi (devamı)**Üyelikler**

	1	2
[113,]	0.024148071	0.9758519293
[114,]	0.041992483	0.9580075168
[115,]	0.022378060	0.9776219403
[116,]	0.010907077	0.9890929231
[117,]	0.015256075	0.9847439247
[118,]	0.140849403	0.8591505969
[119,]	0.132494898	0.8675051019
[120,]	0.041518723	0.9584812771
[121,]	0.040971996	0.9590280039
[122,]	0.045926501	0.9540734985
[123,]	0.122656006	0.8773439939
[124,]	0.004218337	0.9957816631
[125,]	0.037009822	0.9629901779
[126,]	0.069180950	0.9308190497
[127,]	0.006068789	0.9939312110
[128,]	0.006182677	0.9938173231
[129,]	0.019246803	0.9807531973
[130,]	0.057101702	0.9428982984
[131,]	0.080836616	0.9191633844
[132,]	0.140143058	0.8598569418
[133,]	0.019246803	0.9807531973
[134,]	0.001407086	0.9985929142
[135,]	0.026825995	0.9731740048
[136,]	0.098997573	0.9010024270
[137,]	0.032150383	0.9678496167
[138,]	0.015901407	0.9840985935
[139,]	0.014245010	0.9857549898
[140,]	0.027046904	0.9729530961
[141,]	0.026357526	0.9736424742
[142,]	0.022180544	0.9778194562
[143,]	0.024367629	0.9756323713
[144,]	0.047481748	0.9525182525
[145,]	0.037009822	0.9629901779
[146,]	0.010876123	0.9891238768
[147,]	0.011572449	0.9884275511
[148,]	0.004602118	0.9953978816
[149,]	0.025203235	0.9747967645
[150,]	0.015262246	0.9847377545

Üyelikler

	1	2	3
[113,]	0.0012069886	1,09E+04	9,88E+05
[114,]	0.0272794217	7,78E+05	1,94E+05
[115,]	0.0260263274	7,02E+05	2,72E+05
[116,]	0.0143300831	1,81E+05	8,05E+05
[117,]	0.0055448160	6,05E+04	9,34E+05
[118,]	0.0542553271	1,92E+05	7,54E+05
[119,]	0.0522340053	2,01E+05	7,47E+05
[120,]	0.0331219678	6,90E+05	2,77E+05
[121,]	0.0016396213	1,18E+04	9,87E+05
[122,]	0.0232292512	8,36E+05	1,41E+05
[123,]	0.0446065451	1,79E+05	7,77E+05
[124,]	0.0214638942	6,57E+05	3,22E+05
[125,]	0.0033893690	2,58E+04	9,71E+05
[126,]	0.0114583443	6,34E+04	9,25E+05
[127,]	0.0173352405	7,86E+05	1,96E+05
[128,]	0.0207474129	7,19E+05	2,61E+05
[129,]	0.0101190052	1,11E+05	8,79E+05
[130,]	0.0076951023	4,75E+04	9,45E+05
[131,]	0.0203964684	1,06E+05	8,74E+05
[132,]	0.0542244082	1,92E+05	7,54E+05
[133,]	0.0101190052	1,11E+05	8,79E+05
[134,]	0.0209695496	4,55E+05	5,24E+05
[135,]	0.0248052462	2,99E+05	6,76E+05
[136,]	0.0299588767	1,36E+05	8,34E+05
[137,]	0.0163979126	1,47E+05	8,36E+05
[138,]	0.0087535054	9,69E+04	8,94E+05
[139,]	0.0169168345	8,30E+05	1,53E+05
[140,]	0.0037050972	3,20E+04	9,64E+05
[141,]	0.0006389323	5,58E+03	9,94E+05
[142,]	0.0153630352	1,53E+05	8,32E+05
[143,]	0.0261693250	7,10E+05	2,64E+05
[144,]	0.0036930153	2,51E+04	9,71E+05
[145,]	0.0033893690	2,58E+04	9,71E+05
[146,]	0.0106923302	1,28E+05	8,61E+05
[147,]	0.0250155507	5,90E+05	3,85E+05
[148,]	0.0138756337	2,01E+05	7,85E+05
[149,]	0.0230709595	2,49E+05	7,28E+05
[150,]	0.0261065981	6,40E+05	3,34E+05

Tablo 14. 20'li gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler

Genler	4 Küme	3 Küme	2 Küme	n	Ort	Std Sap	Min	Maks	c1/c2	c2/c1
hsa-miR-181b	4	2	2	43	467,47	389,27	3,43	1496,63	6,451	0,155
				14	72,46	63,59	1	219,35		
hsa-miR-146a	4	1	1	43	1135,73	1036,26	85,44	4905,47	3,477	0,288
				14	326,65	219	41,51	699,88		
hsa-miR-195	2	3	1	43	2251,43	1603	439,18	6635,19	2,339	0,428
				14	962,76	430,7	422,31	1792,7		
hsa-miR-155	4	2	2	43	515,25	445,55	86,51	2254,87	3,019	0,331
				14	170,68	136,83	19,55	466,43		
hsamiR145	3	2	2	43	197,73	201,01	16,88	1089,3	0,397	2,520
				14	498,27	315,55	82,75	1282,13		
hsa-miR-181a*	3	2	1	43	298,17	281,35	4,29	1023,42	2,842	0,352
				14	104,93	65,27	1	253,88		
hsa-miR-1322	3	2	1	43	452,02	408,74	1	1920,39	2,961	0,338
				14	152,64	134,28	1	452,88		
hsa-miR-1323	3	2	2	43	81,96	59,7	1	280,57	2,396	0,417
				14	34,21	26,39	1	83,53		
hsa-let-7b*	3	2	2	43	34,6	30,34	1	144,09	3,228	0,310
				14	10,72	13,23	1	39,41		
hsa-miR-181a	1	1	2	43	1810,68	1684,93	154,28	7306,92	2,738	0,365
				14	661,35	428,89	47,89	1267,5		
hsa-miR-128	4	1	2	43	1713,49	876,59	469,81	4218,89	2,377	0,421
				14	720,72	540,01	93,64	1920,39		
hsa-miR-4312	3	2	2	43	21,12	26,1	1	86,51	5,228	0,191
				14	4,04	6,6	1	24,37		
hsa-miR-369-3p	3	2	2	43	27,9	27,82	1	98,19	4,146	0,241
				14	6,73	12,64	1	43,31		
hsa-miR-181a-2*	3	2	2	43	222,03	153,48	18,11	706,57	2,060	0,485
				14	107,79	70,13	10,03	292,52		
hsa-miR-548i	3	2	2	43	22,12	35,38	1	145,93	12,022	0,083
				14	1,84	2,46	1	10,03		
hsamiR3173	3	2	2	43	60,87	56,32	1	201,85	2,642	0,379
				14	23,04	20,52	1	63,31		
hsa.miR.181c	4	2	2	43	438,16	484,63	1	2323,02	2,824	0,354
				14	155,18	116,41	1	360,75		
hsa-miR-640	3	2	2	43	45,072	39,276	1	126,725	0,492	2,031
				14	91,527	54,578	14,32	199,08		
hsa-miR-7-1*	4	2	2	43	739,63	391,42	177,39	2102,42	1,995	0,501
				14	370,78	186,26	68,13	693,96		
hsamiR181d	3	2	2	43	73,11	87,1	1	348,67	3,102	0,322
				14	23,57	24,45	1	83,53		

c1:ALL grubu, **c2:** BM grubu, **n:** örneklem sayısı **Ort:** Ortalama, **Std Sap:** Standart Sapma **c1/c2:** miRNA ekspresyon artışı, **c2/c1:** miRNA ekspresyon azalışı

Tablo 15. 30'lu gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler

Genler	6 Küme	5 küme	4 Küme	3 Küme	2 Küme	n	Ort	Std Sap	Min	Maks	c1/c2	c2/c1
hsa-miR-181b	6	1	2	3	2	43	467,47	389,27	3,43	1496,63	6,451	0,155
						14	72,46	63,59	1	219,35		
hsa-miR-146a	3	2	2	3	1	43	1135,73	1036,26	85,44	4905,47	3,477	0,288
						14	326,65	219	41,51	699,88		
hsa-miR-195	1	5	1	2	1	43	2251,43	1603	439,18	6635,19	2,339	0,428
						14	962,76	430,7	422,31	1792,7		
hsa-miR-155	6	2	2	3	2	43	515,25	445,55	86,51	2254,87	3,019	0,331
						14	170,68	136,83	19,55	466,43		
hsamiR145	5	4	4	1	2	43	197,73	201,01	16,88	1089,3	0,397	2,520
						14	498,27	315,55	82,75	1282,13		
hsa-miR-181a*	6	1	4	1	2	43	298,17	281,35	4,29	1023,42	2,842	0,352
						14	104,93	65,27	1	253,88		
hsa-miR-1322	2	1	4	1	2	43	452,02	408,74	1	1920,39	2,961	0,338
						14	152,64	134,28	1	452,88		
hsa-miR-1323	5	4	4	1	2	43	81,96	59,7	1	280,57	2,396	0,417
						14	34,21	26,39	1	83,53		
hsa-let-7b*	5	4	4	1	2	43	34,6	30,34	1	144,09	3,228	0,310
						14	10,72	13,23	1	39,41		
hsa-miR-181a	4	3	3	2	1	43	1810,68	1684,93	154,28	7306,92	2,738	0,365
						14	661,35	428,89	47,89	1267,5		
hsa-miR-128	1	5	2	2	1	43	1713,49	876,59	469,81	4218,89	2,377	0,421
						14	720,72	540,01	93,64	1920,39		
hsa-miR-4312	5	4	4	1	2	43	21,12	26,1	1	86,51	5,228	0,191
						14	4,04	6,6	1	24,37		
hsa-miR-369-3p	5	4	4	1	2	43	27,9	27,82	1	98,19	4,146	0,241
						14	6,73	12,64	1	43,31		
hsa-miR-181a-2*	5	4	4	1	2	43	222,03	153,48	18,11	706,57	2,060	0,485
						14	107,79	70,13	10,03	292,52		
hsa-miR-548i	5	4	4	1	2	43	22,12	35,38	1	145,93	12,022	0,083
						14	1,84	2,46	1	10,03		
hsamiR3173	5	4	4	1	2	43	60,87	56,32	1	201,85	2,642	0,379
						14	23,04	20,52	1	63,31		
hsa.miR.181c	6	1	2	3	2	43	438,16	484,63	1	2323,02	2,824	0,354
						14	155,18	116,41	1	360,75		
hsa-miR-640	5	4	4	1	2	43	45,072	39,276	1	126,725	0,492	2,031
						14	91,527	54,578	14,32	199,08		
hsa-miR-7-1*	6	2	2	3	2	43	739,63	391,42	177,39	2102,42	1,995	0,501
						14	370,78	186,26	68,13	693,96		

Tablo 15.30'lu gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler (devamı)

Genler	6 Küme	5 küme	4 Küme	3 Küme	2 Küme	n	Ort	Std Sap	Min	Maks	c1/c2	c2/c1
hsamiR181d	5	4	4	1	2	43	73,11	87,1	1	348,67	3,102	0,322
						14	23,57	24,45	1	83,53		
hsamiR7693p	5	4	4	1	2	43	36,43	28,63	1	106,15	2,024	0,494
						14	18	13,71	1	50,89		
hsamiR708	2	2	2	3	2	43	488,77	899,042	1	4551,18	10,501	0,095
						14	46,546	52,4	1	196,947		
hsamiR147b	5	4	4	1	2	43	33,391	27,911	1	106,147	2,481	0,403
						14	13,459	18,437	1	59,147		
hsamiR297	2	4	4	1	2	43	297,116	280,302	1	1043,553	2,246	0,445
						14	132,262	126,435	1	458,017		
hsamiR1284	5	4	4	1	2	43	53,615	43,19	1	199,853	2,052	0,487
						14	26,126	23,581	1	74,307		
hsamiR580	5	4	4	1	2	43	51,382	46,412	1	198,573	2,025	0,494
						14	25,368	19,188	1	58,093		
hsamiR3174	5	4	4	1	2	43	31,25	33,995	1	117,843	2,356	0,424
						14	13,263	11,847	1	35,907		
hsamiR924	5	4	4	1	2	43	17,823	24,614	1	109,417	3,455	0,289
						14	5,158	8,266	1	24,827		
hsamiR199b5p	5	4	4	1	2	43	36,299	45,522	1	244,97333	0,413	2,423
						14	87,968	90,071	1	362,615		
hsamiR606	5	4	4	1	2	43	27,885	31,262	1	137,797	0,497	2,012
						14	56,092	36,274	1	144,09		

c1:ALL grubu, **c2:** BM grubu, **n:** örneklem sayısı **Ort:** Ortalama, **Std Sap:** Standart Sapma **c1/c2:** miRNA ekspresyon artışı, **c2/c1:** miRNA ekspresyon azalışı

Tablo 16.46'lı gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler

No	miRNA	Küme 6	Küme 5	Küme 4	Küme 3	Küme 2	n	Ort	Std Sap	Min	Maks	c1/c2	c2/c1
1	hsa-miR-181b	6	4	4	2	2	43	467,47	389,27	3,43	1496,63	6,451	0,155
							14	72,46	63,59	1	219,35		
2	hsa-miR-146a	4	4	4	2	1	43	1135,73	1036,26	85,44	4905,47	3,477	0,288
							14	326,65	219	41,51	699,88		
3	hsa-miR-195	5	2	1	3	1	43	2251,43	1603	439,18	6635,19	2,339	0,428
							14	962,76	430,7	422,31	1792,7		
4	hsa-miR-155	6	4	4	2	2	43	515,25	445,55	86,51	2254,87	3,019	0,331
							14	170,68	136,83	19,55	466,43		
5	hsamiR145	1	1	3	1	2	43	197,73	201,01	16,88	1089,3	0,397	2,520
							14	498,27	315,55	82,75	1282,13		
6	hsa-miR-181a*	6	5	3	1	2	43	298,17	281,35	4,29	1023,42	2,842	0,352
							14	104,93	65,27	1	253,88		
7	hsa-miR-1322	3	5	4	1	2	43	452,02	408,74	1	1920,39	2,961	0,338
							14	152,64	134,28	1	452,88		
8	hsa-miR-1323	1	1	3	1	2	43	81,96	59,7	1	280,57	2,396	0,417
							14	34,21	26,39	1	83,53		
9	hsa-let-7b*	1	1	3	1	2	43	34,6	30,34	1	144,09	3,228	0,310
							14	10,72	13,23	1	39,41		
10	hsa-miR-181a	4	3	2	3	1	43	1810,68	1684,93	154,28	7306,92	2,738	0,365
							14	661,35	428,89	47,89	1267,5		
11	hsa-miR-128	2	2	4	3	1	43	1713,49	876,59	469,81	4218,89	2,377	0,421
							14	720,72	540,01	93,64	1920,39		
12	hsa-miR-4312	1	1	3	1	2	43	21,12	26,1	1	86,51	5,228	0,191
							14	4,04	6,6	1	24,37		
13	hsa-miR-369-3p	1	1	3	1	2	43	27,9	27,82	1	98,19	4,146	0,241
							14	6,73	12,64	1	43,31		
14	hsa-miR-181a-2*	1	1	3	1	2	43	222,03	153,48	18,11	706,57	2,060	0,485
							14	107,79	70,13	10,03	292,52		
15	hsa-miR-548i	1	1	3	1	2	43	22,12	35,38	1	145,93	12,02	0,083
							14	1,84	2,46	1	10,03		

Tablo 16.46'lı gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler (devamı)

No	miRNA	Küme 6	Küme 5	Küme 4	Küme 3	Küme 2	n	Ort	Std Sap	Min	Maks	c1/c2	c2/c1
16	hsamiR3173	1	1	3	1	2	43	60,87	56,32	1	201,85	2,642	0,379
							14	23,04	20,52	1	63,31		
17	hsa.miR.181c	6	4	4	2	2	43	438,16	484,63	1	2323,02	2,824	0,354
							14	155,18	116,41	1	360,75		
18	hsa-miR-640	1	1	3	1	2	43	45,072	39,276	1	126,725	0,492	2,031
							14	91,527	54,578	14,32	199,08		
19	hsa-miR-7-1*	6	4	4	2	2	43	739,63	391,42	177,39	2102,42	1,995	0,501
							14	370,78	186,26	68,13	693,96		
20	hsamiR181d	1	1	3	1	2	43	73,11	87,1	1	348,67	3,102	0,322
							14	23,57	24,45	1	83,53		
21	hsamiR7693p	1	1	3	1	2	43	36,43	28,63	1	106,15	2,024	0,494
							14	18	13,71	1	50,89		
22	hsamiR708	6	5	4	2	2	43	488,77	899,042	1	4551,18	10,50	0,095
							14	46,546	52,4	1	196,947		
23	hsamiR147b	1	1	3	1	2	43	33,391	27,911	1	106,147	2,481	0,403
							14	13,459	18,437	1	59,147		
24	hsamiR297	3	5	3	1	2	43	297,116	280,302	1	1043,553	2,246	0,445
							14	132,262	126,435	1	458,017		
25	hsamiR1284	1	1	3	1	2	43	53,615	43,19	1	199,853	2,052	0,487
							14	26,126	23,581	1	74,307		
26	hsamiR580	1	1	3	1	2	43	51,382	46,412	1	198,573	2,025	0,494
							14	25,368	19,188	1	58,093		
27	hsamiR3174	1	1	3	1	2	43	31,25	33,995	1	117,843	2,356	0,424
							14	13,263	11,847	1	35,907		
28	hsamiR924	1	1	3	1	2	43	17,823	24,614	1	109,417	3,455	0,289
							14	5,158	8,266	1	24,827		
29	hsamiR199b5p	1	1	3	1	2	43	36,299	45,522	1	244,9733	0,413	2,423
							14	87,968	90,071	1	362,615		
30	hsamiR606	1	1	3	1	2	43	27,885	31,262	1	137,797	0,497	2,012
							14	56,092	36,274	1	144,09		
31	hsa-miR-2115	1	1	3	1	2	43	51,217	43,371	1	198,067	0,461	2,169
							14	111,081	83,087	1	324,21		
32	hsa-miR-3140	1	1	3	1	2	43	21,488	39,813	1	191,5067	5,476	0,183
							14	3,924	5,509	1	18,9867		
33	hsa-miR-3115	1	1	3	1	2	43	26,376	43,495	1	154,0400	4,879	0,205
							14	5,406	13,859	1	52,6533		

Tablo 16. 46'lı gen seçimi sonucu elde edilen miRNA'ların ALL-BM ve C-BM gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler (devamı)

No	miRNA	Küme 6	Küme 5	Küme 4	Küme 3	Küme 2	n	Ort	Std Sap	Min	Maks	c1/c2	c2/c1
34	hsa-miR-4320	1	1	3	1	2	43	13,955	23,140	1	90,5600	4,069	0,246
							14	3,430	9,090	1	35,0133		
35	hsa-miR-1265	1	1	3	1	2	43	14,483	22,743	1	89,4933	3,807	0,263
							14	3,804	7,219	1	23,5467		
36	hsa-miR-1179	1	1	3	1	2	43	14,905	22,632	1	93,6400	3,763	0,266
							14	3,961	8,544	1	32,4533		
37	hsa-miR-29b-1*	1	1	3	1	2	43	18,364	33,747	1	192,413	3,654	0,274
							14	5,026	9,407	1	34,533		
38	hsa-miR-1178	1	1	3	1	2	43	29,212	45,598	1	196,533	3,369	0,297
							14	8,670	11,343	1	38,880		
39	hsa-miR-3121	1	1	3	1	2	43	33,638	36,173	1	141,410	2,793	0,358
							14	12,042	24,836	1	71,507		
40	hsa-miR-548w	1	1	3	1	2	43	16,118	22,167	1	73,695	2,578	0,388
							14	6,251	8,234	1	23,547		
41	hsa-miR-105*	1	1	3	1	2	43	28,362	30,494	1	133,900	2,576	0,388
							14	11,010	16,200	1	43,213		
42	hsa-miR-337-3p	1	1	3	1	2	43	33,023	39,386	1	192,413	2,532	0,395
							14	13,041	14,983	1	47,893		
43	hsa-miR-185*	3	1	3	1	2	43	183,586	221,422	1	939,377	2,423	0,413
							14	75,772	81,928	1	240,813		
44	hsa-miR-92a-1*	1	1	3	1	2	43	30,563	31,263	1	110,007	2,212	0,452
							14	13,815	18,299	1	52,653		
45	hsa-miR-1321	1	1	3	1	2	43	62,553	50,529	1	169,280	2,087	0,479
							14	29,973	37,069	1	135,817		
46	hsa-miR-27a*	1	1	3	1	2	43	60,133	53,511	1	261,013	2,019	0,495
							14	29,788	25,915	1	82,747		

c1:ALL grubu, **c2:** BM grubu, **n:** örneklem sayısı **Ort:** Ortalama, **Std Sap:** Standart Sapma **c1/c2:** miRNA ekspresyon artışı, **c2/c1:** miRNA ekspresyon azalışı

Tablo 20. 30'lu miRNA'nın bulanık kümeleme C ortalamalar yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu

miRNA	Küme 2	Küme 3	Küme 4	Küme 5	Küme 6
hsa-miR-181a	1	1	1	1	1
hsa-miR-195	1	1	2	2	2
hsa-miR-181b	2	2	3	3	3
hsa-miR-146a	1	2	3	4	5
hsa-miR-155	2	2	3	4	3
hsa-miR-145	2	3	4	5	6
hsa-miR-181a*	2	3	4	3	3
hsa-miR-1322	2	3	4	3	4
hsa-miR-1323	2	3	4	5	6
hsa-let-7b	2	3	4	5	6
hsa-miR-4312	2	3	4	5	6
hsa-miR-369-3p	2	3	4	5	6
hsa-miR-181a-2*	2	3	4	5	6
hsa-miR-548i	2	3	4	5	6
hsa-miR-128	1	1	3	2	2
hsa-miR-3173	2	3	4	5	6
hsa-miR-640	2	3	4	5	6
hsa-miR-181d	2	3	4	5	6
hsa-miR-181c	2	2	3	3	3
hsa-miR-7-1*	2	2	3	4	3
hsa-miR-769-3p	2	3	4	5	6
hsa-miR-147b	2	3	4	5	6
hsa-miR-1284	2	3	4	5	6
hsa-miR-580	2	3	4	5	6
hsa-miR-3174	2	3	4	5	6
hsa-miR-924	2	3	4	5	6
hsa-miR-199b-5p	2	3	4	5	6
hsa-miR-606	2	3	4	5	6
hsa-miR-297	2	3	4	5	4
hsa-miR-708	2	2	3	4	4

6'lı Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
2. grup	2	4912
4. grup	3	1274
3.grup	1	6798
4.grup	1	7847
5.grup	18	16
6.grup	5	358

5'li Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1.grup	4	915
4. grup	4	1102
3. grup	1	7847
4. grup	19	14
2. grup	2	4912

4'lü Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1. grup	1	8843
2. grup	1	7847
3. grup	7	653
4. grup	21	6

3'lü Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1. grup	3	2795
2. grup	6	801
3. grup	21	6

2'li Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1. grup	4	1613
2. grup	26	4

Tablo 21. 46'lı miRNA'nın bulanık C ortalamalar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu

miRNA	Küme 2	Küme 3	Küme 4	Küme 5	Küme 6
hsa-miR-181a	1	1	1	1	1
hsa-miR-195	1	1	2	2	2
hsa-miR-181b	2	2	3	3	3
hsa-miR-146a	1	2	3	3	1
hsa-miR-155	2	2	3	3	3
hsa-miR-145	2	3	4	5	6
hsa-miR-181a*	2	3	4	4	3
hsa-miR-1322	2	3	3	4	4
hsa-miR-1323	2	3	4	5	6
hsa-let-7b	2	3	4	5	6
hsa-miR-4312	2	3	4	5	6
hsa-miR-369-3p	2	3	4	5	6
hsa-miR-181a-2*	2	3	4	5	6
hsa-miR-548i	2	3	4	5	6
hsa-miR-128	1	1	3	2	5
hsa-miR-3173	2	3	4	5	6
hsa-miR-640	2	3	4	5	6
hsa-miR-181d	2	3	4	5	6
hsa-miR-181c	2	2	3	3	3
hsa-miR-7-1*	2	2	3	3	3
hsa-miR-769-3p	2	3	4	5	6
hsa-miR-147b	2	3	4	5	6
hsa-miR-1284	2	3	4	5	6
hsa-miR-580	2	3	4	5	6
hsa-miR-3174	2	3	4	5	6
hsa-miR-924	2	3	4	5	6
hsa-miR-199b-5p	2	3	4	5	6
hsa-miR-606	2	3	4	5	6
hsa-miR-297	2	3	4	4	4
hsa-miR-708	2	2	3	4	3
hsa-miR-2115	2	3	4	5	6
hsa-miR-27a	2	3	4	5	6

6lı Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1. grup	2	3545
2. grup	1	8843
3. grup	3	1498
4. grup	6	219
5. grup	1	8711
6. grup	33	5

5li Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1. grup	1	7847
2. grup	2	4912
4. grup	5	801
5. grup	4	232
1. grup	34	5

4lü Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1.grup	1	8843
2.grup	1	7847
3.grup	36	2
4.grup	8	461

3lü Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1. grup	3	2795
2. grup	6	801
3. grup	37	1

2li Küme	miRNA sayısı	Ortak mRNA sayısı
1. grup	4	1613
2. grup	42	**

Tablo 21. 46'lı miRNA'nın bulanık C ortalamalar kümeleme yöntemine göre sonuçları ve etki eden ortak mRNA'lar tablosu (devamı)

miRNA	Küme 2	Küme 3	Küme 4	Küme 5	Küme 6
hsa-miR-29b-1*	2	3	4	5	6
hsa-miR-3115	2	3	4	5	6
hsa-miR-3121	2	3	4	5	6
hsa-miR-3140	2	3	4	5	6
hsa-miR-337-3p	2	3	4	5	6
hsa-miR-4320	2	3	4	5	6
hsa-miR-548w	2	3	4	5	6
hsa-miR-105	2	3	4	5	6
hsa-miR-1178	2	3	4	5	6
hsa-miR-92a-1*	2	3	4	5	6
hsa-miR-1321	2	3	4	5	6
hsa-miR-185	2	3	4	5	4
hsa-miR-1179	2	3	4	5	6
hsa-miR-1265	2	3	4	5	6

Tablo 22. miRNA'ların özellikleri

onko-miR/ tümör baskılayıcı-miR	miRNA (güncel isimlendirme)	miRNA (eski isimlendirme)
onko-miR	hsa-miR-181a-5p	hsa-miR-181a
onko-miR	hsa-miR-195-5p	hsa-miR-195
onko-miR	hsa-miR-181b-5p	hsa-miR-181b
onko-miR	hsa-miR-146a-5p	hsa-miR-146a
onko-miR	hsa-miR-155-5p	hsa-miR-155
tümör baskılayıcı-miR	hsa-miR-145-5p	hsa-miR-145
onko-miR	hsa-miR-181a-3p	hsa-miR-181a*
x	hsa-miR-1322	hsa-miR-1322
onko-miR	hsa-miR-1323	hsa-miR-1323
onko-miR	hsa-let-7b-5p	hsa-let-7b
x	hsa-miR-4312	hsa-miR-4312
x	hsa-miR-369-3p	hsa-miR-369-3p
x	hsa-miR-181a-2-3p	hsa-miR-181a-2*
onko-miR	hsa-miR-548i	hsa-miR-548i
onko-miR	hsa-miR-128-3p	hsa-miR-128
onko-miR	hsa-miR-3173	hsa-miR-3173
tümör baskılayıcı-miR	hsa-miR-640	hsa-miR-640
onko-miR	hsa-miR-181d-5p	hsa-miR-181d
onko-miR	hsa-miR-181c-5p	hsa-miR-181c
onko-miR	hsa-miR-7-1-3p	hsa-miR-7-1*
x	hsa-miR-769-3p	hsa-miR-769-3p
tümör baskılayıcı-miR	hsa-miR-147b	hsa-miR-147b
tümör baskılayıcı-miR	hsa-miR-1284	hsa-miR-1284
tümör baskılayıcı-miR	hsa-miR-580-5p	hsa-miR-580
x	hsa-miR-3174	hsa-miR-3174
x	hsa-miR-924	hsa-miR-924
tümör baskılayıcı-miR	hsa-miR-199b-5p	hsa-miR-199b-5p
tümör baskılayıcı-miR	hsa-miR-606	hsa-miR-606
x	hsa-miR-297	hsa-miR-297
onko-miR	hsa-miR-708-5p	hsa-miR-708
x	hsa-miR-2115-5p	hsa-miR-2115
tümör baskılayıcı-miR	hsa-miR-27a-5p	hsa-miR-27a
x	hsa-miR-29b-1-5p	hsa-miR-29b-1*
x	hsa-miR-3115	hsa-miR-3115
onko-miR	hsa-miR-3121-5p	hsa-miR-3121
onko-miR	hsa-miR-3140-5p	hsa-miR-3140
x	hsa-miR-337-3p	hsa-miR-337-3p
x	hsa-miR-4320	hsa-miR-4320
x	hsa-miR-548w	hsa-miR-548w
x	hsa-miR-105-5p	hsa-miR-105
x	hsa-miR-1178-5p	hsa-miR-1178
x	hsa-miR-92a-1-5p	hsa-miR-92a-1*
x	hsa-miR-1321	hsa-miR-1321
x	hsa-miR-185-5p	hsa-miR-185
x	hsa-miR-1179	hsa-miR-1179
x	hsa-miR-1265	hsa-miR-1265

x: Tanımlanamayan miRNA

İris Veri Tabanı İçin Bulanık Ortalamalar Yöntemine Ait R Kodları

```
x<-rbind(iris$Sepal.Length, iris$Sepal.Width, iris$Petal.Length)

x<-t(x)

result<-cmeans(x,3,50,verbose=TRUE,method="cmeans")

print(result)

s3d <- scatterplot3d(result$membership, color=result$cluster, type="h",
angle=55, scale.y=0.7, pch=16, main="Pertinence")

plot(iris, col=result$cluster)

points(result$centers[,c(1,2)], col=1:3, pch=8, cex=2)

result$membership[1:3,]

table(iris$Species, result$cluster)
```

MİRNA'ların Seçilmesi Sırasında Bağımsız Örneklem T Testi İçin Uygulanan R Kodları

```
data <- read.table("all.txt", header = TRUE, dec = ",", row.names= 1)

data<- t(data)

rownames(data) <- NULL

data <- data.frame(data)

data <- data.frame(data, Class = as.factor(rep(c("C1", "C2"), c(43, 14))))

.selectGenes <- function(data, nGenes = 46, varFilter = 100, class = NULL, saveData
= TRUE){

  data <- data[complete.cases(data), ]

  expressions <- data[ ,colnames(data) != class]

  conditions <- as.factor(data[ ,class])

  vars <- apply(expressions, 2, var)
```

```

varSelected <- names(sort(vars, decreasing = TRUE)[1:500])

expressions <- expressions[, varSelected]

tStats <- apply(expressions, 2, function(x){
t.test(x ~ conditions)$stat

})

tStats <- sort(abs(tStats), decreasing = TRUE)

selectedGenes <- names(tStats[1:nGenes])

newData <- data.frame(expressions[,selectedGenes], Class = conditions)

if (saveData){
result <- list(newData = newData, SelectedGenes = selectedGenes)

write.table(newData, "newData.txt", row.names = FALSE, col.names = TRUE, sep =
"\t", dec = ",", quote = FALSE)

return(result)
} else {

result <- list(newData = newData, SelectedGenes = selectedGenes)

return(result)
}

}

result <- selectGenes(data = data, nGenes = 46, varFilter = 500, class = "Class",
saveData = TRUE)

result$SelectedGenes

result$newData

y=result$newData

View(y)

```

Yukarıda verilen kodlarda koyu renk ile ifade edilen kısım değiştirilecek, seçilmesi istenen örneklem sayısı değiştirilebilmektedir.

Seçilen miRNA'ların Bulanık Kümeler Algoritması Yardımıyla 2'li, 3'lü, 4'lü, 5'li ve 6'lı Kümelere Ayrılmasını Sağlayan R Yazılımı Kodları

```
x<-rbind (data$hsa.miR.181b, data$hsa.miR.187., data$hsa.miR.128,  
data$hsa.miR.148a, data$hsa.miR.146a, data$hsa.miR.195, data$hsa.miR.7.1.,  
data$hsa.miR.28.3p, data$hsa.miR.155, data$hsa.miR.181a)
```

```
View(x)
```

```
library(e1071)
```

```
result<-cmeans(x,3,100,verbose=TRUE,method="cmeans")
```

```
print(result)
```

Algoritmalar yinelenirken X matrisi yeniden tanımlanır. Kaç küme oluşturulması isteniyor ise cmeans fonksiyonunda belirtilerek algoritma çalıştırılır.

ÖZGEÇMİŞ

1.GENEL BİLGİLER

ADI SOYADI: Suriye ÖZGÜR (Stela SEVASTIYANOVA NANEVA)

DOĞUM TARİHİ ve YERİ: 05.01.1988 BULGARİSTAN-Kırcaali

ADRES: İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sk. Selvili İş Merkezi No:18 Kat:1,
Alsancak/ İzmir Kanser Şubesi

e-posta: suozgur35@gmail.com stellasevastiyanovananeva@gmail.com

2. EĞİTİM

2011-2017 Yüksek Lisans Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD

2008- 2011 Lisans-Çift Anadal Ege Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik

2007-2011 Lisans-Anadal Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik

3. ÇALIŞMA DENEYİMİ

Ekim 2013- ... Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu (IARC)- Halk Sağlığı
Müdürlüğü İzmir Kanser Şubesi, IARC İzmir Hub Araştırma Asistanlığı

Temmuz-Ağustos 2009 Denizbank Bursa Yıldırım Şubesi Stajyerliği

4. İLGİ ALANLARI

Biyoistatistik (İstatistiksel Modellemeler, Sağ kalım Analizleri, Klasik ve Bulanık Kümeleme Analizi- Veri Madenciliği- Yapısal Eşitlik Modelleri, ROC analizi, Geçerlilik Güvenirlik, Regresyon modelleri, Yapay Sinir Ağları, Karar Destek Sistemleri)

Epidemiyoloji (Kanser Epidemiyolojisi, Kanseri Önleme ve Maruziyet, Sağlık alanında araştırma yöntemleri, Metodolojik Araştırmalar)

5. ÜYELİKLER

R Project Yardımlaşma grubu

YABANCI DİLLER

İngilizce

Bulgarca

Rusça

• Okuma	Çok İyi	Başlangıç	Başlangıç
• Yazma	Çok İyi	Başlangıç	Başlangıç
• Konuşma	İyi	Başlangıç	Başlangıç

7. PROJELER

1. "İç ortam partikül ve volatil organik komponent maruziyetine bağlı kronik hava yolu hastalıklarının sıklığı, erken tanısı, izlemi ve önlenmesi", **Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi BAP Projesi, 2.101.2016.0002, Araştırmacı, 2016 Ocak- 2019 Şubat**
2. "Vezikoüreteral Reflülü çocuklarda veri madenciliği yöntemleri ile tanı ve izlem kriteri geliştirme" (Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Nefroloji AD-Dokuz Eylül Ün. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim-Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Matematik Bölümü)**TÜBİTAKProje No: 114S011-Araştırmacı**
- 3."Sağlıklı çocuklarda kan basıncı eğrilerinin belirlenmesi ve farklı eğri modellerinin karşılaştırılması" EÜ BAP 2012 (Ege Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD) **Proje No:2012 TIP 25-Araştırmacı**
4. "Akciğer Kanseri Gelişiminde 210^{Po} ve 222^{Rn} Maruziyetinin Katkısının İncelenmesi" Ege Üniversitesi BAP 2016 (Ege Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD, Nükleer Bilimler Enstitüsü)- **Araştırmacı**
5. "Afganistan Herat Bölgesi'nde Özofagus Kanseri Risk Faktörlerini Belirleme Bir Olgu Kontrol Çalışması", Hacettepe Üniversitesi BAP 2016, **Proje No: THD-2016-9177-Araştırmacı**

7.1 BAŞVURUSU YAPILAN PROJELER

- A. Akciğer Kanseri Gelişiminde 210^{Po} ve 222^{Rn} Maruziyetinin Katkısının İncelenmesi, TÜBİTAK 1001, Ocak 2017
- B. Çocuk böbrek transplant hastalarında nakil sonrası hipertansiyon gelişmesi ile serumda endotel ilişkili mikro RNA'ların greft fonksiyonları ve yaşam süresi üzerine etkisi, TÜBİTAK 1001, Ocak 2017

8. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve kongre kitabında basılan bildiriler:

A. Sultan Eser, **Suriye Özgür**, Cankut Yakut. Time Trend in Thyroid Cancer Incidence in Izmir, Turkey, IACR 2017 Utrecht 39th Annual IACR Scientific Conference, Utrecht, the Netherlands 17-19 October 2017 (Özet gönderilmiştir.)

A1. **Suriye Özgür¹**, Bakiye Göker Bağca², Muhterem Duyu³, Özgür Çoğulu⁴, Mehmet N. Orman¹. Fuzzy C Means Algorithm Applications on miRNA Gene Expression data and evaluation of miRNA pathways, 9th EMR and Italian Region of IBS Conference, Thessaloniki, Greece between 8-12 May 2017 (Oral Presentation) – **Yüksek lisans tezinden üretilmiştir.**

A2.**Suriye Özgür¹**, Bakiye Göker Bağca², Muhterem Duyu³, Özgür Çoğulu⁴, Mehmet N. Orman¹, 18. Ulusal ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Bulanık C-Ortalamlar Kümeleme Algoritmasının Genetik Veri Setinde Uygulaması, (Sözlü Bildiri)–**Yüksek lisans tezinden üretilmiştir.**

A3. Kose. T, Keskinoglu P.,**Ozgur S.**, Keskinoglu A., Orman M. N. Estimation of blood pressure percentiles model in healthy Turkish Children, 34th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, 25-29 August 2013, Munich, Germany

A4. Merve Gülşah Ulusoy*¹, Çiğdem Dinçkal², Pınar Tosun Taşar³, **Suriye Özgür⁴**, Nur Özge Akçam⁵, Ozan Fatih Sarıkaya², Aysin Noyan⁵, Soner Duman². Discovery Of Ensemble Methods On A Real Delirium Data From Hospital Database, , 9th EMR and Italian Region of IBS Conference, Thessaloniki, Greece between 8-12 May 2017 (Poster presentation).

A5. Ahmet Keskinoglu¹, **Suriye Özgür²**, Caner Alparslan³, Önder Yavaşcan³, Burak Ordin³ Pembe Keskinoglu⁴. Evaluation Of The Performance Of Some Data Mining Methods For Hardly Discriminated Clinical Diagnosis, 9th EMR and Italian Region of IBS Conference, Thessaloniki, Greece between 8-12 May 2017 (Poster Presentation)

A6. Pembe Keskinoglu¹, **Suriye Özgür²**, Timur Köse², Ahmet Keskinoglu³. Estimation Of Blood Pressure Percentiles In Healthy Children Using Polynomial

Regression, 9th EMR and Italian Region of IBS Conference, Thessaloniki, Greece between 8-12 May 2017 (Poster Presentation)

9. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

9.1. Deri Kanseri Ve Melanomlar, 1993-2014 İzmir Kanser Kayıt Merkezi Verileri. **Suriye Özgür**, Saniye Özenç, Neşe Bardakçı, Cankut Yakut, 21. Ege Onkoloji Günleri “Melanom ve Melanom Dışı Deri Kanseri Sempozyumu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Muhittin Erel Amfisi, 30-31 Mart 2017, İzmir, Türkiye. (Poster)

9.2. Prenatal Tanı İçin Biyokimyasal Yeni Bir Belirtecin Ayırt Ediciliğinin Farklı İstatistiksel yöntemlerle Değerlendirilmesi, **Suriye Özgür**¹, Pembe Keskinoglu², Ömer Erbil Doğan³, Gülnar Nuriyeva³, Semir Köse³, 18. Ulusal Biyoistatistik Kongresi ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, 26-29 Ekim 2016, Belek, Antalya (Poster)

9.3. Yapay Sinir Ağları İle Veziko Üreteral Reflü Hastalığının Prognozunu Tahminleme, **Suriye Özgür**¹, Pembe Keskinoglu², Timur Köse¹, Ahmet Keskinoglu³, 18. Ulusal Biyoistatistik Kongresi ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, 26-29 Ekim 2016, Belek, Antalya (Poster)

9.4. Gül Kitapçioğlu¹, Ayfer Haydaroglu¹, **Suriye Özgür**², Mehmet Nurullah Orman² -81260 Kanser Olgularının Değerlendirilmesi: Ege Üniversitesi Hastanesi Kanser Kayıtları, 20. Ulusal Kanser Kongresi, 19-23 Nisan 2013, Antalya, Türkiye (Sözlü sunum)

9.5. Gül Kitapçioğlu², Ayfer Haydaroglu¹, **Suriye Özgür**², Mehmet N. Orman² – Ege Üniversitesi 1992-2012 Yılları Beyin ve Meninks Tümörlerinin Değerlendirilmesi, 20. Ulusal Kanser Kongresi, 19-23 Nisan 2013, Antalya, Türkiye (Sözlü Sunum)

9.6. **Suriye Özgür**, Pembe Keskinoglu, Timur Köse, Vecdi Ataç, Oran Tahminlemede Sıralı Küme ve Basit Rasgele örnekleme performansını değerlendirme: Sağlık alanında Demans oran tahmini için bir uygulama. 16. Ulusal Biyoistatistik Kongresi, 10-12 Ekim 2014, Side / Antalya (Sözlü sunum).

9.7. Timur Köse, Pembe Keskinoglu, **Suriye Özgür**, Ahmet Keskinoglu, Mehmet N. Orman Çocuklarda kan basıncı eğrilerinin polinomial ve kantil regresyon ile tanımlanması, *16. Ulusal Biyoistatistik Kongresi*, 10-12 Ekim 2014, Side / Antalya (Poster).

9.8. Ahmet Keskinoglu, Pembe Keskinoglu, **Suriye Özgür**, Caner Alparslan, Önder Yavaşcan, Burak Ordin, Serdar Sarıtaş, Cengizhan Elmas. Veziko üreteral reflüde klinik ve laboratuvar yöntemlerinin ayırıcı tanıdaki yeri: Veri Madenciliği analizi ile klinik kararlara farklı bir yaklaşım, *11. Pediatri Kış Kongresi*, 15-18 Mart 2015., Bursa.

9.9. Caner Alparslan, Önder Yavaşcan, Ahmet Keskinoglu, Serdar Sarıtaş, Cengizhan Elmas, Nejat Aksu, **Suriye Özgür**, Pembe Keskinoglu. Üçüncü basamak hastanelerine başvuran vezikoüreteral reflülü çocuklarda risklerin değerlendirilmesi. *11. Pediatri Kış Kongresi*, 15-18 Mart 2015, Bursa.

10. YAYINLANMAK ÜZERE DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN ULUSLARARASI DERĞİYE GÖNDERİLMİŞ KABULÜ GELEN MAKALELER

1. Yasemin Atik Altınok¹, **Suriye Özgür**², Recı Meseri³, Samim Ozen¹, Sukran Darcan¹, Damla Göksen¹, Reliability And Validity Of The Diabetes Eating Problem Survey-Revised On Turkish Children And Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus, Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology.

11.YAYINLANMAK ÜZERE DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN ULUSLARARASI DERĞİYE GÖNDERİLMİŞ MAKALELER

1. Keskinoglu A, Yavaşcan O, Alparslan C, **Ozgur S**, Ordin B, Sarıtaş S, Aksu N, Keskinoglu P, The use of Neural Networks for Differential Diagnosis VUR in Children with UTI, BJU International.

2. Sultan Eser^{1,2}, Jenny Chang², Haris Charalambous³, Barbara Silverman⁴, Anna Demetriou³, Cankut Yakut², Omar Nimri⁵, Pavlos Pavlou³, **Suriye Özgür**², Ariana Znaor⁶, Argyrios Ziogas², Lisa Stevens⁷, Kevin Ward⁸, Freddie Bray⁶, Hoda Anton-Culver². Incidence Patterns of Colorectal Cancers in Four Countries of the Middle East Cancer Consortium (Cyprus, Jordan, Israel, Izmir (Turkey)) with Comparison to the United States Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program

Colorectal Cancer Incidence Patterns in MECC Populations, The Turkish Journal of Gastroenterology.

KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTILAR VE KURSLAR

1. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Kanser Kayıt Merkezi Canreg 5 Eğitimi, 6-8 Haziran 2017, Lefkoşa, Kıbrıs
2. Linear Mixed Models and Generalized Linear Mixed Models with Applications in Medicine 8. Summer School, 22- 23 May 2017, Ladin Hotel, Dalyan - Çeşme / İzmir
3. 21. Ege Onkoloji Günleri “Melanom ve Melanom Dışı Deri Kanserleri Sempozyumu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Muhittin Erel Amfisi, 30-31 Mart 2017, İzmir, Türkiye
4. 2. Bozyaka Mide Kanser Cerrahisinde Güncel Durum Sempozyumu, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 9 Aralık 2016, İzmir
5. Descriptive Epidemiology Research and Analytical Approach Using Population-Based Cancer Registry Data" which will be held on 26-30 September 2016 in Izmir, Turkey.
6. Kanser Tarama Konulu Afiş Yarışması İl Birinciliği, 10 Mayıs 2016, İzmir, Türkiye
7. IARC İzmir Hub Opening Ceremony, 24 February 2016, Izmir, Turkey
8. IARC İzmir Hub Advisory Committee Meeting, 23 February 2016, Izmir, Turkey
9. 1. Deneysel Hayvan Araştırmalarında Tasarım, Modeller ve Yayın Çalıştayı, 16-17 Ocak 2016, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye
10. Training visit of Kyrgyzstan Cancer Registry team to the Izmir Cancer Registry, 30 Nov-4 Dec 2015, Izmir, Turkey
11. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Kanser Kayıt Merkezinin İzmir Kanser Kayıt merkezinde eğitim toplantısı, 12 Kasım 2015, İzmir, Türkiye

12. Kocaeli Kanser Kayıt Merkezi Yerinde Değerlendirme ve Eğitimi, 16-20 Kasım 2015, Bursa, Türkiye
13. Bursa Kanser Kayıt Merkezi Yerinde Değerlendirme ve Eğitimi, 5-9 Ekim 2015, Bursa, Türkiye
14. Kanser Kayıtlılığı Değerlendirme Eğitimi, 2-3 Eylül 2015, Ankara, Türkiye
15. 15- June- 3 July 2015 Cancer Survival methods for Cancer Registries Lyon, France
16. Canreg4 Kanser Kayıtlılığı Programı Kursu, 20-22 Nisan 2015, İzmir, Türkiye
17. National Cancer Symposium-Applied Short Course in Cancer Epidemiology, Ankara, Turkey 1-3 April 2015
18. Yapısal Eşitlik Modelleme Kursu –Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD., Şubat 18-20 2015, Eskisehir, Türkiye
19. Uses of Cancer Registry Data in Cancer Control Research, October 21-22 2014, Ankara, Turkey
20. Kanser Kayıtlılığında Kalite Kontrolü Kursu, 14-16 Ekim 2014, Antalya, Türkiye
21. 16. Ulusal Biyoistatistik Kongresi, 10-12 Ekim 2014, Antalya, Türkiye (Sözlü ve poster bildirili katılım)
22. 23 June-4 July IARC Summer School on Cancer Epidemiology, Lyon, France
23. Held at Cesme Izmir on 26-27 May 2014, Generalized Linear Mixed Models with Applications in Medicine- Reading University- Ege University Biostatistics and Medical Informatics
24. Cancer Registry Training Course, Izmir, Turkey, 30 September- 4 October 2013
25. Held at Cesme, Izmir on 27-28 May 2013 Mixed Models with Medical Applications
26. 04-07 June 2012 Summer School in Epidemiological Methods in Cesme -İzmir
27. 14-15 Mayıs 2011 8. Uluslararası İstatistik Öğrenci Kolokyumu

28. 3-4-5 Mayıs 2011 9. Ege Üniversitesi Kariyer Günleri
29. 09. 05.2011 Bilge Adam Windows 7 Workshop Semineri
30. 4-5-6 Mayıs 2010 8. Ege Üniversitesi Kariyer Günleri
31. 16-17-18 Mart 2010 Gateway 3. Teknoloji Zirvesi
32. Temmuz-Ağustos 2009, Denizbank Bursa Yıldırım Şube Stajyerliği
33. 2009 Mayıs, Girişimcilik Semineri- Gateway
- Pazarlamada İletişim Semineri-Deulcom International
 - Çatışma Yönetimi Semineri
 - İletişim ve Davranış Geliştirme Semineri
 - Ege Üniversitesi İstatistik Araştırma Topluluğu

BİLGİSAYAR ve İSTATİSTİK YAZILIMLARINI KULLANMA BECERİSİ

SPSS- SPSS AMOS-SPSS Clementine for Data Mining Analysis

R Project

STATA

Statistica

MATLAB

NCSS-PASS

G-Power

SEER STAT

CanReg 4

CanReg 5

Joinpoint Regression

LISREL

MINITAB

ORANGE for Data Mining Analysis

WEKA for Data Mining Analysis

Q BASIC

MedCalc

SAS

JMP

Microsoft Office(Word, Excel, Powerpoint...)

