

Kanser Biyoenformatiğinde Yapay Zeka

Dr. Yalçın ÖZKAN

Doç. Dr. Çiğdem SELÇUKCAN EROL



© PAPATYA YAYINCILIK EĞİTİM

Ankara Caddesi, Prof. Fahreddin Kerim Gökay Vakfı İşhanı Girişi
No: 11/6, Cağaloğlu (Fatih) / İstanbul

Tel : (+90 212) 527 52 96 (+90 532) 311 311 0
Faks : (+90 212) 527 52 97
e-mail : admin@papatyabilim.com.tr
Web : www.papatyabilim.com.tr
Dağıtım : TDK Bilim – www.tdk.com.tr

Kanser Biyoenformatiğinde Yapay Zeka

- Yalçın ÖZKAN ve Çiğdem SELÇUKCAN EROL

- | | | | |
|----------|--------|------|-----------------------------|
| 1. Basım | Aralık | 2018 | Sınırlı sayıda basılmıştır. |
| 2. Basım | Mart | 2019 | Tıpkı basım |

Yayın Danışmanı : Toros Rifat ÇÖLKESEN
Yayına Hazırlayan : Cengiz UĞURKAYA
Üretim : Necdet AVCI
Pazarlama : Mustafa DEMİR
Satış : TDK Bilim - www.tdk.com.tr
Sayfa Düzenleme : Çağla ORUL, Papatya ve Kelebek Tasarım
Basım ve Ciltleme : Özkaracan Matbaacılık (Sertifika No: 12228)
Evren Mah. Gülbahar Cad. No:62 Güneşli/İstanbul

©Bu kitabın her türlü yayın hakkı Papatya Yayıncılık Eğitim AŞ'ye aittir.

Yayınevinden yazılı izin alınmaksızın alıntı yapılamaz, kısmen veya tamamen hiçbir şekil ve teknikle ÇOĞALTILAMAZ, BASILAMAZ, YAYIMLANAMAZ. Kitabın, tamamı veya bir kısmının fotokopi makinesi, ofset gibi teknikle çoğaltılması, hem çoğaltan hem de bulunduranlar için yasadışı bir davranıştır.

Özkan, Yalçın ve Selçukcan Erol, Çiğdem.

Kanser Biyoenformatiğinde Yapay Zeka / Yalçın Özkan ve Çiğdem Selçukcan Erol - İstanbul:

Papatya Yayıncılık Eğitim, 2019.

xiv, 336 s.; 24 cm.

Kaynakça ve izin var.

Sertifika No: 11218

ISBN 978-605-9594-54-7

1. Kanser Veri Kümesi 2. Önişleme 3. Sınıflandırma Ağaçları 4. Derin Öğrenme

I. Title

Sevgili torunum Yaman Basmacı'ya
Yalçın ÖZKAN

Biricik oğlum Dağhan Erol'a
Çiğdem SELÇUKCAN EROL

Teşekkür

Bu kitabın yayınlanması konusunda desteklerinden ötürü Sayın *Toros Rifat ÇÖLKESEN*'e ve emeği geçen tüm Papatya Bilim Yayınevi çalışanlarına çok teşekkür ediyoruz.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	xii
Kitap Hakkında	xiii
Bölüm 1. R Programlama Diline Giriş	15
1.1. Bu Bölümün Amacı	15
1.2. R nin Kurulumu	15
1.3. Komut Satırı	16
1.4. R Dili Fonksiyonları	17
1.5. Nesne Değişkenleri	17
1.6. Aritmetik Operatörler	18
1.7. Veri Yapıları	18
1.7.1. Vektör	18
1.7.2. Faktör	20
1.7.3. Matris	22
1.7.4. Veri Çerçevesi	25
1.7.5. Liste	28
1.8. Program Denetimi	30
1.9. Döngüler	31
1.10. Kullanıcı Tanımlı Fonksiyonlar	32
1.11. İstatiksel Veri İşleme	33
1.12. Veri Dosyalarının Okunması	35
1.13. Grafikler	36
1.14. R Paketleri	38
1.15. Bioconductor	39
1.16. Özet	39
1.17. Araştırma Soruları	40
Bölüm 2. Biyoenformatik ve Yapay Zeka	41
2.1. Bölümün Amacı	41
2.2. Biyoenformatik	41
2.3. Kanser	42
2.4. Kanser Biyoenformatiği	46
2.5. Yapay Zeka	50
2.6. Biyoenformatik ve Yapay Zeka	52
2.7. Özet	53
2.8. Araştırma Soruları	53

Bölüm 3. Kanser Veri kümelerine Erişim	55
3.1. Bölümün Amacı	55
3.2. Kanser Veri Depoları	55
3.3. Bioconductor	55
3.3.1. Bioconductor Yazılımların Yüklenmesi	56
3.3.2. Biobase	56
3.3.3. ExpressionSet Nesnesi	56
3.3.4. Akut Lenfoblastik Lösemi Veri Kümesi Üzerine Bir Çalışma	57
3.3.5. R ile ALL Kanser Veri Kümesine Erişim	57
3.4. GEO Veri Deposu	58
3.4.1. GEO Veri Kayıtları	58
3.4.2. GEO Verisine Erişim: GEOquery Paketi	59
3.4.3. Yüksek Riskli Mesane Kanseri Veri Kümesi Üzerine Bir Çalışma	60
3.4.4. GDS Veri Kümelerine Erişim	60
3.4.5. GSE Veri Serilerine Erişim	65
3.5. ArrayExpress Veri Deposu	67
3.5.1. ArrayExpress Ham Veri Kümelerini Biocanductor Nesnesine Dönüş.	67
3.5.2. İşlenmiş Veri Kümelerini Biocanductor Nesnesine Dönüştürmek	69
3.5.3. Hazır R Dosyalarının Kullanılması	72
3.6. Özet	75
3.7. Araştırma Soruları	75
 Bölüm 4. Temel Önişleme Yöntemleri	 77
4.1. Bölümün Amacı	77
4.2. Kayıp Değerler	77
4.2.1. Kayıp Veri Analiz Yöntemleri	77
4.2.2. Kayıp Veri Uygulaması	78
4.3. Veri Ölçeklendirme	83
4.3.1. Ondalık Ölçeklendirme	83
4.3.2. Min-Mix Ölçeklendirme	84
4.3.3. Z-Score Ölçeklendirmesi	84
4.3.4. Ölçeklendirme Uygulaması	85
4.4. Veri Özetleme-Temel Bileşenler Analizi	86
4.4.1. Temel Bileşenler Analizi Uygulaması	88
4.5. Dengesiz Veri Kümeleri	91
4.5.1. Örnek Sayısının Azaltılması	92
4.5.2. Örnek Sayısının Arttırılması	92
4.5.3. Sentetik Veri Üretimi	92
4.5.4. Dengesiz Veri Kümeleri Uygulaması	92

4.6. Özet	95
4.7. Araştırma Soruları	95
Bölüm 5. Önışleme Aykırı Değerler	97
5.1. Bölümün Amacı	97
5.2. Aykırı Değerler	97
5.3. LOF Algoritması İle Aykırı Değerler	98
5.3.1. Alman Meme Kanseri Çalışma Grubu Veri Kümesi	99
5.3.2. Alman Meme Kanseri Verisi Üzerinde Aykırı Değerler	99
5.4. Yüksek Boyutlu Veri Kümelerinde Aykırı Değerler	101
5.4.1. Tütün ve Akciğer Kanseri Veri Kümesi	102
5.4.2. Akciğer Kanseri Veri Kümesinde Aykırı Değerler	103
5.5. Kümeleme Algoritmasının Kullanılması	104
5.5.1. Prostat Tümörleri Birincil Epitel Hücre Kültürü Analizleri	105
5.5.2. Kümeleme Algoritması İle Aykırı Değerlerin Bulunması	105
5.5.3. Sınıflandırma Algoritması İle Aykırı Değerlerin Bulunması	106
5.5.4. Kolorektal Kanseri İçin Yeni Bir Belirteç Çalışması	106
5.5.5. Kolorektal Kanseri Veri Kümesindeki Aykırı Değerler	107
5.6. Gen Füzyonlarına Yönelik Kanseri Aykırı Değer Analizi (COPA)	108
5.6.1. COPA Aykırı Değer Analizi	110
5.6.2. Prostat Kanseri Veri Kümesi	110
5.6.3. Prostat Kanseri Veri Kümesi Üzerinde COPA İle Aykırı Değerler	110
5.7. Özet	114
5.8. Araştırma Soruları	114
Bölüm 6. Önışlemede Ayırıklaştırma ve Öznitelik Seçimi	115
6.1. Bölümün Amacı	115
6.2. Ayırıklaştırma	115
6.2.1. ChiMerge Ayırıklaştırma Algoritması	115
6.2.2. Sınıf Öznitelik Bağımlılık Maksimizasyonu-CAIM Algoritması	119
6.2.3. Sınıf-Öznitelik Kontenjans Katsayısı-CACC Algoritması	123
6.3. Öznitelik Seçim Yöntemleri	125
6.3.1. Entropiye Dayalı Filtreler	126
6.3.2. Korelasyon Tabanlı Öznitelik Seçimleri	130
6.3.3. Cramer Phi Filtresi	137
6.3.4. ExpressionSet Nesnesine Uygulanabilen Filtreleme Yöntemleri	139
6.3.5. CMA Paketi ile Mikrodizilerde Filtreleme	141
6.4. Özet	144
6.5. Araştırma Soruları	144

Bölüm 7. Kanser Verisinde Sınıflandırma Süreci	145
7.1. Bölümün Amacı	145
7.2. Sınıflandırma Süreci	145
7.2.1. Adım 1: Önışleme ve Veri Kümesinin Bölünmesi	146
7.2.2. Adım 2: Sınıflayıcı Modelin ve Öngörülerin Elde Edilmesi	148
7.2.3. Adım 3: Sınıflayıcı Performansının Ölçülmesi	148
7.2.4. Doğruluk Ölçütleri	149
7.2.5. Performans Geliştirme Yöntemleri	150
7.2.6. ROC Eğrisi ile Performans Ölçümü	153
7.3. En İyi Modelin Seçilmesi	155
7.4. Özet	156
7.5. Araştırma Soruları	156
 Bölüm 8. Sınıflandırma Ağaçları	 157
8.1. Bölümün Amacı	157
8.2. C4.5 ve C5.0 Algoritmaları ile sınıflandırma	157
8.2.1. C4.5 Algoritmasının Uygulanması	158
8.2.2. C5.0 Algoritmasının Uygulanması	166
8.2.3. Meme Kanseri ile İlgili Klinik Biyopsi Verisinin C5.0 Algoritması ile Sınıflandırılması	170
8.3. Rastgele Orman Algoritması İle Sınıflandırması	177
8.3.1. Rastgele Orman Algoritmasının Uygulanması	177
8.4. Özet	183
8.5. Araştırma Soruları	183
 Bölüm 9. Bayes ve Destek Vektör Makinesi Sınıflandırıcıları	 185
9.1. Bölümün Amacı	185
9.2. Bayes Algoritması İle Sınıflandırma	185
9.2.1. Bayes Algoritmasının Uygulanması	186
9.3. Destek Vektör Makinesi Algoritması İle Sınıflandırma	193
9.3.1. Destek Vektör Makinesi Algoritmasının Uygulanması	196
9.4. Özet	203
9.5. Araştırma Soruları	203
 Bölüm 10. Yapay Sinir Ağları ve Derin Öğrenme	 205
10.1. Bölümün Amacı	205
10.2. Yapay Sinir Ağları İle Sınıflandırma	205
10.2.1. Yapay Sinir Ağları Algoritmasının Uygulanması	208
10.2.1.1. Akciğer İle İlgili Bir Çalışma	208

10.3. Derin Öğrenme Algoritması İle Sınıflandırma	214
10.3.1. Akut Miyoleid Lösemi İle İlgili Bir Çalışma	215
10.4.1. Meme Kanseri İle İlgili Klinik Biyopsi Verisinin Derin Öğrenme Algoritması İle Sınıflandırılması	221
10.5. Özet	226
10.6. Araştırma Soruları	226
Bölüm 11. Kanser Görüntü Verisinde Konvolüsyonel Derin Öğrenme	227
11.1. Bölümün Amacı	227
11.2. Konvolüsyonel Derin Öğrenme Algoritması	227
11.2.1. Konvolüsyonel Sinir Ağları Mimarisi	227
11.1.2. Konvolüsyon İşlemi	228
11.1.3. Konvolüsyon Katmanı	229
11.1.4. Havuz Katmanı	230
11.2.5. Tam Bağlantı Katmanı	230
11.3. Akciğer Kanseri Tomografi Görüntü Analizi	230
11.3.1. DICOM Görüntü Formatı	230
11.3.2. Akciğer Kanseri Görüntü Veri Kümesi	231
11.3.3. Analizde Kullanılacak R Paketleri	231
11.3.4. Tomografi Görüntülerinin Okutulması ve Önışleme	232
11.3.5. Resimlerin Görüntülenmesi	234
11.3.6. Model İçin Verinin Hazırlanması	236
11.3.7. Veri Kümesinin Bölünmesi	236
11.3.8. Konvolüsyonel Sinir Ağı Mimarisi	237
11.3.9. Konvolüsyonel Sinir Ağı Modelinin Elde Edilmesi	239
11.3.10. Modelin Performansı	240
11.4. Meme Kanseri Histopatolojik Görüntü Analizi	240
11.4.1. Meme Kanseri Histopatolojik Veri Kümesi	240
11.4.2. Histopatolojik Görüntülerin Okutulması ve Önışleme	243
11.4.3. Model İçin Verinin Hazırlanması	244
11.4.4. Veri Kümesinin Bölünmesi	245
11.4.5. Sınıfların Dengelenmesi	246
11.4.6. Konvolüsyonel Sinir Ağı Mimarisi	246
11.4.7. Konvolüsyonel Sinir Ağı Modelinin Elde Edilmesi	248
11.4.8. Modelin Performansı	249
11.5. Özet	250
11.6. Araştırma Soruları	250

Bölüm 12. Kanser Verisinde Kümeleme ve Geçerlilik Denetimleri	251
12.1. Bölümün Amacı	251
12.2. Kümeleme Çözümlemesi	251
12.3. Uzaklıklar	252
12.3.1. Öklid Uzaklığı	252
12.3.2. Manhattan ve Minkowski Uzaklığı	252
12.3.3. Hamming Uzaklığı	253
12.4. Klinik ve Mikrodizi Deneylerde Kümeleme	253
12.5. Kümelemede Geçerlilik Denetimi	254
12.5.1. İçsel Kriterler	254
12.5.2. Dışsal Kriterler	256
12.6. Mikrodizilerde Biyolojik Homojenlik Endeksi	258
12.6.2. Biyolojik Kararlılık Endeksi	258
12.7. Özet	259
12.8. Araştırma Soruları	259
 Bölüm 13. Hiyerarşik Kümeleme	 261
13.1. Bölümün Amacı	261
13.2. Hiyerarşik Kümeleme Yöntemleri	261
13.3. Birleştirici Kümeleme	261
13.3.1. Mamografik Kitle Verisinin Kümelenmesi	262
13.3.2. Berrak Hücreli Böbrek Sarkomu Araştırması	268
13.4. Ayırıcı Kümeleme	278
13.4.1. Serviks Kanseri İle İlgili Bir Araştırma	279
13.4.2. Verinin Okunması ve Önışleme	279
13.4.3. Kümeleme Modeli	280
13.4.4. İçsel Geçerlilik Endeksleri	281
13.4.5. Dışsal Geçerlilik Endeksleri	283
13.4.6. Biyolojik Geçerlilik Endeksleri	285
13.5. Özet	287
13.6. Araştırma Soruları	288
 Bölüm 14. Hiyerarşik Olmayan Kümeleme	 289
14.1. Bölümün Amacı	289
14.2. PAM Algoritması ile Kümeleme	289
14.2.1. Papiller Böbrek Hücreli Kasinomanın Moleküler Sınıflaması	290
14.2.2. Verinin Okunması ve Önışleme	290
14.2.3. Kümeleme Modeli	291
14.2.4. İçsel Geçerlilik Endeksleri	292

14.2.5. Dışsal Geçerlilik Endeksleri	294
14.2.6. Biyolojik Geçerlilik Endeksleri	296
14.3. CLARA Algoritması İle Kümeleme	298
14.3.1. Verinin Okunması ve Önışleme	298
14.3.2. Kümeleme Modeli	299
14.3.3. İçsel Geçerlilik Endeksleri	301
14.3.4. Dışsal Geçerlilik Endeksleri	303
14.3.5. Biyolojik Geçerlilik Endeksleri	304
14.4. Özet	307
14.5. Araştırma Soruları	307
Bölüm 15. Kümeleme Modellerinin Karşılaştırılması	309
15.1. Bölümün Amacı	309
15.2. Kümeleme Modellerinin Karşılaştırılması	309
15.2.1. Meme Kanseri Risk Veri Kümesi	309
15.2.2. Verinin Okunması	310
15.2.3. İçsel Geçerlilik Endeksleri	310
15.2.4. Dışsal Geçerlilik Endeksleri	313
15.3. Özet	315
15.4. Araştırma Soruları	316
Kaynakça	317
Dizin	333

Önsöz

Yapay zeka algoritmalarının günümüzde hemen hemen her alanda kullanılmaya başlandığını gözlemliyoruz. Özellikle kanser araştırmalarında bu eğilimin gittikçe kuvvetlendiğini söyleyebiliriz. Yapay zeka yöntemleri hastalıkların tanısında ve risk faktörlerinin değerlendirilmesinde araştırmacılara yardımcı olmaktadır. Veri analizleri yanı sıra, görüntü analizlerinde de kuvvetli bir destek sağlamaktadır.

Elinizdeki bu kitap, kanser biyoenformatiği ve yapay zeka algoritmaları konusunda çalışma yapmak isteyenler için tasarlanmıştır. Kanser veri kümelerine erişim, bu veri kümeleri üzerinde uygulanabilecek önışleme yöntemleri, kanser verisinin sınıflandırılması ve kümelenmesi gibi ana konuların ele alınması, bunun yanı sıra çok sayıda örnek uygulamayla araştırmacılara yol göstermek amacındayız. Kitapta sunulan yöntemler aracılığıyla klinik ve mikrodizi veri kümeleri kullanılarak bir hastanın kanser olup olmadığı veya kanser türü hakkında öngörüler geliştirilebilir. Bu özelliği nedeniyle yapay zeka uygulamalarının kanser konusunda bir erken uyarı sistemi olarak değerlendirilebileceğini söyleyebiliriz. Yapay zeka modelleri yardımıyla hastalıkların risk faktörleri ortaya konulabilir. Tedavi sürecinde uygulanan belirteçlerin gücünü belirlemede yine bu yöntemlere başvurulabilir. Yapay zeka yöntemlerinin kanser araştırmalarında kullanılabileceği bir diğer alan, MRI, CT, vb gibi görüntü verilerinden ve kanser ile ilgili patolojik görüntülerden tanı yapılabilmesidir. Hatta cilt kanserleri için elde edilen sayısal fotoğraflar üzerinden analiz edilerek kanser olup olmadığı konusunda öngörüler oluşturulabilir. Özetlenecek olursa, kanser araştırmacısı bu kitapta anlatılanları öğrendiği takdirde, kanser ile ilgili klinik, genetik ve görüntü veri kümelerini kullanarak bir kişinin kanser hastası olup olmadığı konusunda bir öngörüde bulunabilir; risk faktörleri hakkındaki bulgularını ortaya koyabilir; görüntü verisini kullanarak tümörlerin türü konusunda bir öngörüde bulunabilir.

Ancak yapay zekanın bugün ulaştığı gelişkin yeteneklere rağmen, elde edilen sonuçların geleneksel doğrulama yöntemleri ile kontrol edilmesi gerekir. Yapay zeka sistemleri sadece bir erken uyarı sistemi olarak doktorlara yardımcı olabilir, teşhisin doğruluğunu ve hızının artmasında destek sağlayabilir.

Kitabımız hem içerdiği konular hem de hacim açısından üniversitelerin lisans ve yüksek lisans bölümlerinde ders kitabı olacak biçimde tasarlanmıştır. Bu alanla ilgilenen herkese yararlı olması umuduyla...

Dr. Yalçın ÖZKAN

Doç. Dr. Çiğdem SELÇUKCAN EROL

Kitap Hakkında

Kitaptaki tüm uygulamalar R programlama dili ile hazırlanmıştır. Bu dil, yapay zeka ve makine öğrenmesi alanlarında tercih edilen bir dildir. R ile program yazmak kolay olup çok zengin araçlara sahiptir. R programlama dilini hiç bilmeyenler için birinci bölümü hazırladık. Kullanıcı R tecrübesi varsa, bu bölümü atlayabilir. Kitaptaki bu bölüm bir giriş niteliğindedir. Okuyucu bölüm sonundaki kaynak listesinden yararlanabilir. Bu kaynakların birçoğu internette ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Kitap içindeki uygulamaların bazılarında birinci bölümde söz edilmeyen kodlarla karşılaşılabilir. Bu tür kodları diğer R kitaplarından araştırmak mümkündür.

İkinci bölümde, kanser, biyoenformatik ve yapay zeka ile ilgili bazı kavramlara yer verilmektedir. Üçüncü bölümde, kanser veri kümelerine nasıl ulaşılabileceği konusu işlenmektedir. Kanser biyoenformatiği araştırmalarında klinik ve genomik veri yanı sıra görüntü verileri de kullanılmaya başlanmıştır. Üçüncü bölümde bazı önemli veri havuzlarından söz edilerek, bu veri kümelerine R programlama dili ile gerçek zamanlı olarak nasıl erişilebileceği üzerinde durulmaktadır. Dördüncü bölümde, veri kümelerine uygulanabilecek temel ön işleme yöntemleri anlatılmaktadır. Beşinci bölümde, veri kümesinin aykırı değerler içerip içermediğinin nasıl belirlenebileceği konusu işlenmektedir. Altıncı bölümde, ayrıklaştırma ve öznitelik seçme işlemleri konusu ele alınmıştır.

Özellikle klinik veri kümelerinde sayısal öznitelik değerlerin kategorik değerlere dönüştürülmesi, yani ayrıklaştırma işlemleri önem taşımaktadır. Bir diğer ön işleme yöntemi öznitelik seçimi olarak bilinmektedir. Veri kümesinde özniteliklerin sayısı azaltılarak analizlerin daha verimli biçimde yapılması amaçlandığında öznitelik seçim işlemlerine başvurulur.

Yedinci bölümde, makine öğrenmesinin en önemli konularından birisi olan sınıflandırma işlemlerine yer verilmektedir. Sınıflandırma süreci, modelleme ve elde edilen model performansının ölçülmesi gibi konular bu bölümde teorik olarak anlatılmaktadır. Sekizinci bölümde, ağaç tabanlı C4.5, C5.0 ve rastgele orman algoritmaları ele alınarak incelenmektedir. Dokuzuncu bölümde, Bayes ve Destek Vektör Makineleri isimli iki makine öğrenmesi algoritmasına yer verilmektedir. Onuncu bölümde ise Yapay Sinir Ağları ve Derin Öğrenme algoritmaları üzerinde durulmaktadır. Onbirinci bölümde ise, kanser görüntü verisinde Konvolüsyonel Derin Öğrenme konusu işlenerek, akciğer kanseri tomografi görüntülerinde yapay zeka yardımıyla kanserli hastaların nasıl belirlenebileceği üzerinde durulmaktadır.

Kitabımızın onikinci bölümünden itibaren son dört bölümünde kanser verisinde kümeleme işlemlerinin nasıl yapılabileceği üzerinde durulmaktadır. Kanser verisinin kümelenmesi amacıyla hiyerarşik kümeleme ve hiyerarşik olmayan kümeleme kategorilerinde birçok algoritmaya yer verdik. Kümeleme uygulamalarına en uygun modelin seçilmesi amacıyla içsel, dışsal ve biyolojik geçerlilik endeksleri kullanıldı.

Bu kitap *tekrarlanabilir* araştırma yöntemini benimsemiştir. Konular içinde sunulan R kodları sayesinde okuyucu aynı kodları aynı sıraya göre kullanarak problemleri test edebilir. Bazı örnek uygulamaları çalıştırdığınızda, kitapta verilen sonuçlardan farklı değerler elde edilebilir. Bu durumda yazdığınız kodlarda hata olabileceği gibi, uygulamada kullanılan veri kümesinin ilgili kaynakta güncelleştirilmiş olma olasılığını da göz önüne almak gerekir. Kitabımızın kapağında kullanılan resim “GNU Free Documentation License, Version 1.2” tarafından sağlanan haklara dayanılarak yayınlanmıştır.

Kitapta R kodlarıyla geliştirilen çok sayıda uygulamaya yer verilmiştir. Bu uygulamalarda kullanılan veri kümeleri, daha önce bir araştırmada farklı bir amaç için kullanılmış olabilir.