



**GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM) TÜMÖR HÜCRELERİNİN
ISING MODELİ KULLANILARAK CREUTZ CELLULAR AUTOMATON
İLE SİMÜLASYONU**

Züleyha ARTUÇ

**DOKTORA TEZİ
FİZİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

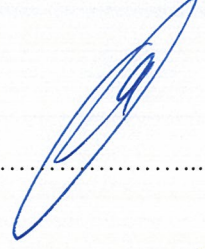
ŞUBAT 2018

Züleyha ARTUÇ tarafından hazırlanan “GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM) TÜMÖR HÜCRELERİNİN ISING MODELİ KULLANILARAK CREUTZCELLULAR AUTOMATON İLE SİMÜLASYONU” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Fizik Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Ziya MERDAN

Fizik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

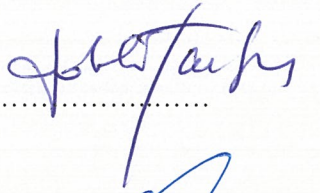
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.



Başkan: Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Prof. Dr. Ziya MERDAN

Fizik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

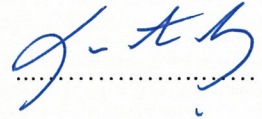
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Doç. Dr. Kutalmış GÜVEN

Fizik Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

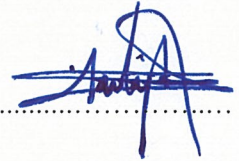
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Doç. Dr. Hülya ÖZTÜRK

Fizik Anabilim Dalı, Ahi Evran Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Doç. Dr. Mustafa Kemal ÖZTÜRK

Fizik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.



Tez Savunma Tarihi: 19/02/2018

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Züleyha ARTUÇ

19/02/2018

GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM) TÜMÖR HÜCRELERİNİN ISING MODELİ KULLANILARAK CREUTZCELLULAR AUTOMATON İLE SİMÜLASYONU

(Doktora Tezi)

Züleyha ARTUÇ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2018

ÖZET

Tümör için yapılan bilgisayar modellemeleri, tümörün karmaşık doğası ve bilgisayarların kapasitelerinden dolayı zorluklara sahiptirler; fakat bu modeller tümör ile tümörün mikro çevresi arasındaki etkileşimini anlamak için farklı bakış açısı sağlamaktadır. Ayrıca bilgisayar modellemeleri, kanserin özelleştirilmiş tedavileri için stratejiler geliştirmektedir. Bu çalışmada bir beyin tümörü olan glioblastoma multiforme (GBM) tümör hücrelerinin iki boyutta Ising modeli kullanılarak Creutz Cellular Automaton ile simülasyonu yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, damarlanmanın olmadığı durumda, kanser hücreleri ile sağlıklı hücreler arasındaki etkileşimler sonucunda kanser hücrelerinin yarıçapa göre gelişimini zamanın bir fonksiyonu olarak incelemektir. CCA algoritması üzerinde kullanılan Ising model, tümör gelişimini zamanın bir fonksiyonu olarak gözlemek için konum uzayındaki lokal etkileşimleri ve kesikli zaman basamakları ile deterministik yaklaşım sağlamaktadır. Simülasyon sonuçları sabitlenmiş tümör yarıçapları için verilmiştir ve sonuçlar teorik ve klinik datalar ile uyumludur.

.

Bilim Kodu : 20206
Anahtar Kelimeler : GBM tümör, Kanser, Creutz Cellular Automata, Ising Model
Sayfa Adedi : 51
Danışman : Prof. Dr. Ziva MERDAN

SIMULATION OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME (GBM) TUMOR CELLS USING
ISING MODEL ON THE CREUTZ CELLULAR AUTOMATON

(Ph. D. Thesis)

Züleyha ARTUÇ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

February 2018

ABSTRACT

Computational models for tumors have difficulties due to complexity of tumor nature and capacities of computational tools, however, these models provide different visions to understand interactions between tumor and its micro environment. Moreover computational models have been progressed to improve individualized treatments strategies for cancer. In this study, cells of glioblastoma multiforme (GBM) which is one of the brain tumor types are simulated by using two dimensional Ising model with Creutz cellular automata. The aim of this study is to investigate avascular cancer cells growth which is as a result of interaction between healthy cells cancer cells with respect to radius of tumor and as a function of time. Ising model on CCA algorithm provides a deterministic approach with discrete time steps and local interactions in position space to view tumor growth as a function of time. Simulation results are given for fixed tumor radius and they are compatible with theoretical and clinic data

Science Code : 20206

Key Words : GBM tumor, Cancer, Creutz Cellular Automata, Ising Model

Page Number : 51

Supervisor : Prof. Dr. Ziya MERDAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli danışmanım Prof. Dr. Ziya Merdan'a sabrı ve desteği için sonsuz teşekkür ederim. Bu çalışmada kullanılan algoritmanın geliştirilmesinde emeği geçen saygıdeğer Doç. Dr. Mustafa Kemal Öztürk'e, kanser konusundaki bilgi birikimini ve önerilerini paylaştan saygıdeğer Prof. Dr. Hakkı Taştan'a ve onkolog Doçent Dr. Mesut Tez'e teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Eğitim-Öğretim hayatım boyunca sabır gösteren, ilgisini esirgemeyen ve her daim destek olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Doktora süresinde yardımını ve dostluğunu esirgemeyen arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Cihan Kürkcü'ye ve Selçuk Yeşiltaş'a teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve beni her zaman destekleyen canım teyzem Prof. Dr. Pervin Arıkan'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. TEORİ VE MODEL	13
2.1. Ising Model	13
2.1.1. İstatistik mekanikte ve termodinamikte manyetik faz geçişi	13
2.1.2. Ising model.....	19
2.2. Cellular Automaton.....	23
2.3. CCA Metoduyla GBM Tümörün Homojen Ortamda Ising Model Kullanılarak Modellenmesi	27
3. SİMÜLASYON HESAPLAMALARI VE SONUÇLAR.....	31
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	51

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Wolfram CA sınıflandırması	25
Çizelge 3.1. Simülasyon sonuçları ve sonuçların karşılaştırılması.....	32



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Kanser hücrelerinin karakteristik özellikleri	4
Şekil 1.2. Sağlıklı (normal) hücrelerin bölünme evreleri	5
Şekil 1.3. (a) GBM tümörün MRI görüntüsü, (b) Küresel olarak kabul edilen tümör yapısı.....	7
Şekil 2.1. (a) Serbest uçlu Ising zinciri, (b) Torodial Ising zinciri	21
Şekil 2.2. Tümör gelişimine etki eden faktörler	26
Şekil 2.3. (a) Ising Modelde spinlerin gösterimi, (b) GBM tümör hücrelerinin ve çevresinin Ising model için uyarlanması	29
Şekil 3.1. (a) GBM tümörün yarıçapa bağlı değişimi, (b) GBM tümörün hacme bağlı değişimi	35
Şekil 3.2. (a) Nekrotik hücre sayısının zamana göre değişimi, (b) Yerinde kanser hücre sayısının zamana göre değişimi, (c) Kontrolsüz çoğalan hücre sayısının zamana göre değişimi, (d) Sağlıklı hücre sayısının zamana göre değişimi	37
Şekil 3.3. GBM tumor gelişiminin 50x50 örgüde görüntüsü	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

μ	Manyetik moment
A	Selonoidin kesit alanı
B	Manyetik alan
C	Isı kapasitesi
E	Enerji
E_D	“Demon” enerjisi
F	Serbest enerji
$G(r)$	Spinler arası etkileşim fonksiyonu
$G(T,M)$	Serbest manyetik enerji fonksiyonu
H	Manyetik alan
H_I	Ising spin enerjisi
H_K	Kinetik enerji
I	Akım
J	Değiş tokuş sabiti
k_b	Boltzmann sabiti
L	Uzunluk
M	Manyetizasyon (Mıknatıslanma)
N	Düzen parametresinin bileşen sayısı
n	Selonoid sarım sayısı
r	Spinler arası etkileşim mesafesi
S	Entropi
s	Spin
T	Sıcaklık
t	Zaman
V	Hacim
W	İş

Simgeler**Açıklamalar** Z_N

Bölüşüm fonksiyonu

 ε

Elektromotor kuvveti

 φ

Manyetik akı

 χ

Manyetik alınganlık

Kısaltmalar**Açıklamalar****CA**

Cellular Automata

CCA

Creutz Cellular Automaton

DNA

Deoksiribo Nükleik Asit

DT

Hacimsel iki katına çıkma süresi

GBM

Glioblastoma Multiforme

MRI

Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRNA

Mesajcı Ribo Nükleik Asit

Q2R

Quatre 2 reversible

RNA

Ribo Nükleik Asit

SGR

Özel tümör büyüme hızları

1. GİRİŞ

Kanser çağımızın en yaygın hastalıklarından olup; oluşumu, gelişimi ve tedavisi bakımından karmaşık yapıya sahip hastalıktır. Kanser hastalığının radyasyona maruz kalmak, kansorejen maddelerle etkileşmek, baskılanmış bağışıklık sistemi ve sağlıklı beslenme gibi birçok nedenden dolayı ortaya çıktığı kabul edilmekle beraber; kanser bir hastalıklar grubu olarak tanımlanmaktadır. Bütün kanser türlerinin moleküler düzeyde epigenetik, genetik, RNA genetiği ve proteomların yapısında gerçekleşen değişimler (mutasyonlar) sonucunda kanser oluşumunu engelleyen gen ve proteinlerin işlevlerini yitirmesiyle ortaya çıktığı bilinmektedir [1].

Kanserin moleküler/hücrel düzeyde anlaşılması hastalığa karşı yeni tedavilerin geliştirebilmesinde hayati önem taşımaktadır. Günümüzde özellikle ilk kez 1942'de C.H.Waddington tarafından tanımlandığı kabul edilen epigenetik konusu kanser oluşumunun incelenmesinde önemli rol oynamaktadır [2]. Epigenetik, genler ile genlerin ürünlerinin etkileşimini inceleyen bir çalışma alanı olarak hayata geçmiş olmasına rağmen; artık genlerdeki DNA'da bulunan başlıca dizilimden bağımsız oluşan kalıcı değişimleri inceleyen çalışma alanı olarak anılmaktadır [3]. Kanser hastalığının gelişiminde, epigenetik değişimler ile genetik değişimlerin hastalığın ilerlemesinde rol oynadığı ve hatta bazı kanser türlerinde epigenetik değişimlerin hastalığın başlamasında kilit rolü olduğu savunulmaktadır [4,5].

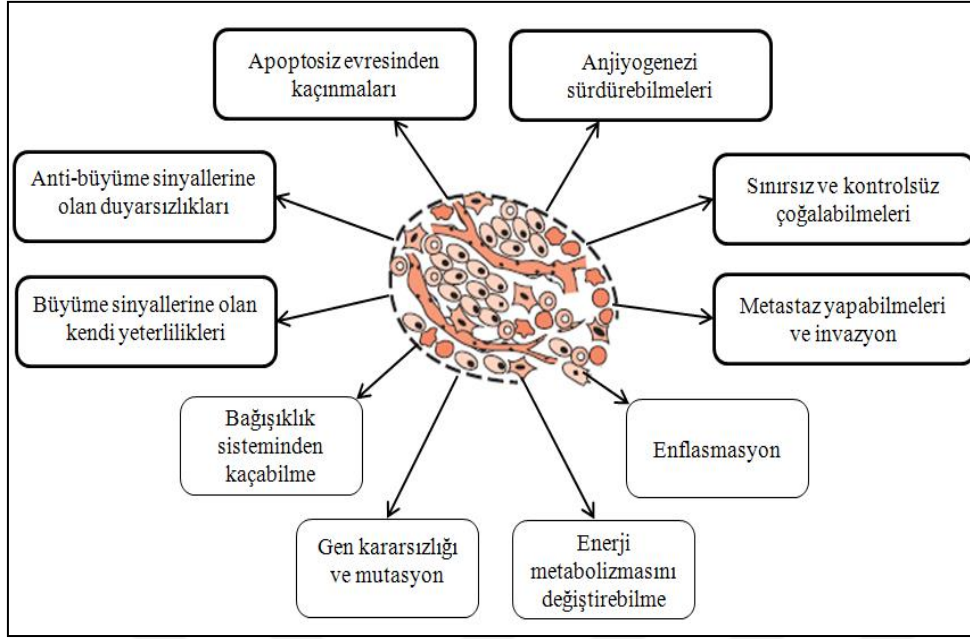
Bunların yanında kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda kanser hücrelerinin kendilerine has karakteristik özellikleri tespit edilerek bir kısmı genelleştirilmiştir. Kanser hücreleri sağlıklı hücrelerden farklı olarak başlıca altı tane özellikleri ile tanımlanabilmektedir [6]. Bu özellikler kısaca şöyle özetlenebilir:

- i. Büyüme sinyallerine olan kendi yeterlilikleri: Sağlıklı hücreler dinlenme evresinden aktif bölünme evresine geçmeden önce büyüme sinyaline ihtiyaç duyarlarken; kanser hücreleri bu sinyali kendileri verebilmektedir. Bir başka deyişle, sağlıklı hücrelerin çoğalabilmeleri içinde bulundukları çevreye bağlı olurken; kanser hücrelerinde çoğalma çevresinden gelecek olan büyüme sinyallerinden bağımsız hale gelmektedir ve hatta kanser hücreleri kendi büyüme sinyallerini üretebilmektedir.

- ii. Anti-büyüme sinyallerine olan duyarsızlıkları: Sağlıklı hücreler hücre çoğalma döngüsünde anti-büyüme sinyalini algılayıp bölünüp bölünmeyeceğine, dinlenme evresine ya da mitoz sonrası evreye döneceğine karar verirler ve böylece iç denge (homeostasis) sağlandığında hücre büyümesini durdururlar. Kanseri hücreleri bu sinyale duyarsızlık gösterirler ve “büyümeyi sınırlama” ya duyarsız kalırlar.
- iii. Apoptosis (doğal hücre ölümü) evresinden kaçınmaları: Sağlıklı hücrelerde DNA hasarı olduğunda, hücre büyümesini baskılayan genler hücre çoğalmasını durdurarak DNA tamir mekanizmalarını başlatır. Eğer DNA’daki hasar tamir edilemeyecek durumda ise bu yapı programlı hücre ölümüyle (apoptosis) ortadan kaldırılır. Kanseri hücreleri apoptosise direnç gösterirler
- iv. Sınırsız ve kontrolsüz çoğalabilmeleri: Sağlıklı hücrelerde genler kromozom denilen yapılar içerisinde ve kromozomların uç kısımlarında “telomer” adı verilen genlerin korunmasını sağlayan nükleotid diziler bulunur. Sağlıklı hücreler (kök hücreler dışında) belirli bir süre bölündükten sonra telomerlerin kısalmasından dolayı yaşlılık dönemine girerler ve ölürlər. Kanseri hücreleri yaşlanmamak için “telomeras” adı verilen enzimlerinin aktivitesi artırılır ve telomerlerin kısalmasını engellerler. Böylece sınırsız çoğalma yeteneğine sahip olurlar.
- v. Anjiyogenezi (damarlanmayı) sürdürebilmeleri: Damarlardan sağlanan oksijen ve besin hücre yaşamını idame ettirmede çok önemlidir. Hızla sınırsız çoğalma yeteneğinden dolayı, kanseri hücreleri yüksek miktarda glikoza ihtiyaç duyarlar ve bu yüzden yeni damarların oluşumuna sebep olurlar.
- vi. Metastaz yapabilmeleri ve doku istila edebilmeleri (invazyon): Sağlıklı hücreler yer değiştirmezler, fakat kanseri hücreleri yer değiştirebilmektedir. Kanseri hücreleri, sağlıklı hücreleri bir arada tutan molekülleri kaybederler ve ekstrasellüler matriksle etkileşerek hücre yüzeyindeki hücre adezyonuna yardım eden bir grup protein olan integrinleri değiştirirler. Değişmiş olan integrinler büyüme faktörü reseptörleriyle birlikte çalışarak kanseri hücresinin hareket etmesini yani başka bir yere göç etmesini (metastaz) sağlarlar ve bunun sonucunda doku istilasını gerçekleştirir.

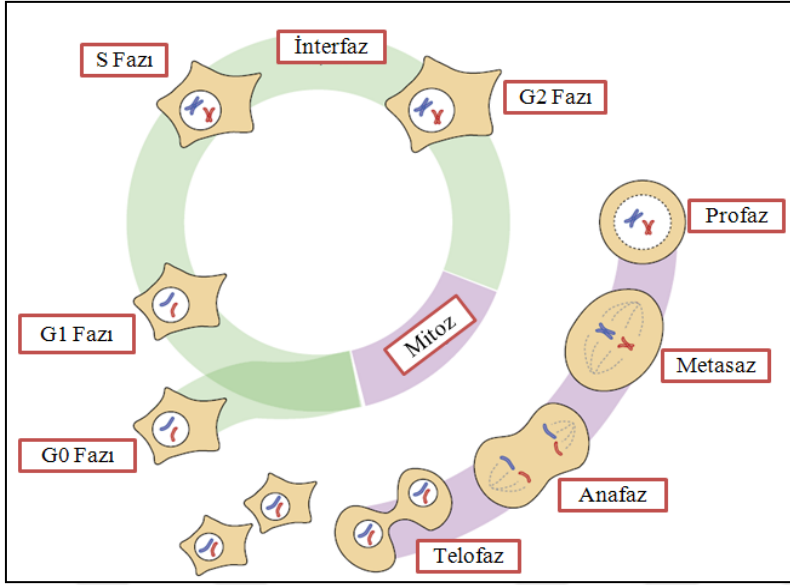
Bu özelliklerin yanına yeni ortaya çıkan birkaç özellik daha eklenmiştir ve bütün özellikler Şekil 1.1’de gösterilmiştir [7]. Bu eklenen özellikler şunlardır:

- i. Enflamasyon (Kanserleşmeyi destekleyen iltihaplanma): Kanser hücrelerinin oluşturduğu tümör ortamında kanser hücrelerinin yanında iltihaplanmayla ilişkili bağışıklık sistemi hücreleri de bulunur. Bu iltihaplı hücreler hücre büyüme faktörlerini ve enzimleri etkileyerek kanser hücrelerinin yayılmasını ve anjiyogenezi destekleyici bir ortam oluşturur. Ayrıca bu iltihaplı hücreler DNA'nın hasar görmesine ve dolayısıyla kanserin ilerlemesine neden olur.
- ii. Enerji metabolizmasını değiştirebilme: Kanser hücreleri çok hızlı bölünme yeteneğine sahiptirler ve bu yüzden fazla miktarda enerjiye ihtiyaç duyarlar. Bunun için oksijen varlığını önemsemeden glikozu kullanarak sürekli enerji üretirler. Bu durum "Warburg etkisi" olarak bilinmektedir [8].
- iii. Gen kararsızlığı ve mutasyon: Kanser hücrelerinin karakteristik altı özelliği genomik değişimlerin sonucunda gözlenmektedir. DNA tamirinde görev alan enzimlerin fonksiyonlarının bozulması/yok olması yanlış tamir yollarına katkıda bulunarak gen yapısındaki bozulmaların artmasını destekleyici olur. Bu durumda gen kararsızlıklarına katkıda bulunduğu görülmektedir.
- iv. Bağışıklık sisteminden kaçabilme: Bağışıklık sistemi vücuda giren yabancı maddeleri tanıyan ve onları yok eden mekanizmadır. Sağlıklı hücreler, bağışıklık sistemi hücrelerinin kendilerini tanımlarını sağlayan proteinleri yüzeylerinde taşır böylece bağışıklık sistemi için görünmez olarak sayılırlar. Kanser hücreleri, bağışıklık sistemi için yabancı madde olarak algılanmaktadır ve bağışıklık sistemini harekete geçirmektedir. Ancak kanser hücreleri de bu proteinleri yüzeylerinde taşıyarak bağışıklık sistemine görünmez olmayı öğrenir.



Şekil 1.1. Kanseri hücrelerinin karakteristik özellikleri [7]

Kanseri mikro boyutlardaki araştırma konularından bir DNA yapısının mutasyonudur. DNA mutasyonu sonucunda mitoz hücre bölünmesi aşamalarında değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Sağlıklı hücreler Şekil 1.2’de görüldüğü hücre bölünme döngüsüyle çoğalırlar ve bu döngü içerisinde belirli kontrol noktalarından geçerler [9]. Hücrenin bölünme evrelerinden interfaz evresi kendi bünyesinde dört aşamadan oluşmaktadır. Bunlar G0, G1, S ve G2 fazları olarak adlandırılmıştır. G0 fazı hücrenin dinlenme gösterdiği evredir, G1 fazında S fazının işlemesi için gerekli proteinler sentezlenir, S fazında DNA sentezlenir, G2 fazında mitozun gerçekleşmesi için gerekli olan proteinler üretilir ve mitoz bölünme profaz, metafaz, anafaz ve telofaz faz döngüsü sonucunda gerçekleşir. İnsanlarda özellikle 17. kromozomda bulunan ve mitoz bölünme sırasındaki kontrollerin gerçekleştirilmesinde önemli rol oynayan p53 tümör baskılayıcı proteininin mutasyonunun kanseri öncelikli sebebi olduğu keşfedilmiştir [10]. P53 proteini mitoz bölünmede deformasyonlu hücrelerin (DNA dizilimi yanlış kodlanan hücrelerin) çoğalmasını engelleyip; bu hücrelerin yok edilmesinde görevlidir. P53 proteinin mutasyonu sonucunda deformasyonlu yapıya sahip hücrelerin çoğalması engellenemez. Kanseri hücreleri de deforme hücrelerdir ve p53 proteini işlevini yitirdiğinde kontrolsüz ve hızla çoğalırlar.



Şekil 1.2. Sağlıklı (normal) hücrelerin bölünme evreleri [9]

Kanserin mikro boyutlardaki gelişimini ve tedavilerini araştıran, disiplinler arası bir konu olan ve teknolojinin ilerlemesiyle önem kazanan bir başka konu teorik modellemedir. Günümüzde kanserle ilgili yapılan teorik modellemeler klinik çalışmaları destekleyici olmanın ve klinik çalışmalara öngörü sunabilmenin yanı sıra klinik çalışmaların taşıdığı riskleri azaltan ve özelleştirilmiş tedavilere ışık tutan çalışmalar sunmuştur.

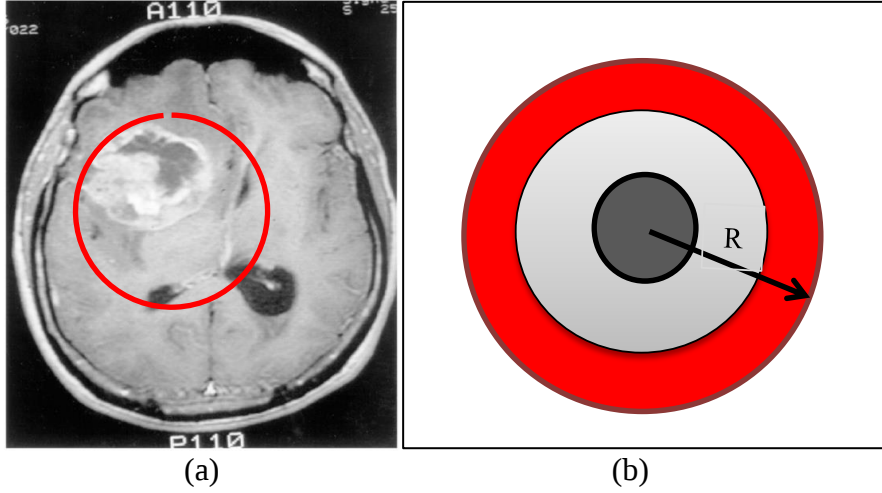
Teorik çalışmaların matematiksel altyapıları biyolojik canlı sistemlerin karmaşıklığından dolayı zorluklarla karşılaşmaktadır. Örneğin bir canlı hücre her biri özelleşmiş görevleri yerine getiren birçok farklı yapı içermekte ve bu yapılar devamlı olarak birbirleriyle dinamik olarak etkileşmektedir. Matematiksel olarak canlı hücrelerden oluşmuş bir sistemi tanımlamak için birçok parametre tanımlamak ve lineer olmayan dinamik etkileşimleri de formüllestirmek gerekmektedir. Karşılaşılan zorluklara rağmen malign tümörlerin büyümesinin ve tedavilerin incelenmesinde oldukça fazla sayıda matematiksel modellemeler geliştirilmiştir [11-16].

Teorik modellemelerin içerisinde canlı yapıların incelenmesinde matematiksel modellemeler yanında öne çıkan yaklaşımlardan biri “Cellular Automata (CA)” yaklaşımıdır [17-23]. CA yaklaşımı içerisinde lineer olmayan etkileşimler barındıran karmaşık sistemlerin incelenmesinde kullanılan basit matematiksel gösterimdir. CA yaklaşımı, modelleme için tanımlanan kurallarla kesiklilik veya süreklilik arz ettiği gibi algoritma

mantığı çerçevesinde deterministik olarak ya da olasılık fonksiyonlarıyla da tanımlanabilmektedir. Malign tümörlerin fiziksel olarak incelenbilmesinde stokastik ve olasılıklı yaklaşımlar gerçeğe daha uygun sonuçlar verebilmesinden dolayı CA modeli ve bu modelle birlikte oluşturulan hibrit modellemeler biyolojik bir yapı olan tümör gelişiminin incelenmesinde ön plana çıkmaktadır. Özellikle, kanser çeşitleri arasında karmaşık ve saldırgan yapısıyla öne çıkan Glioblastoma multiforme (GBM) beyin tümörünün mikro boyuttaki tümör ve tümörün çevresi ile olan etkileşim mekanizmaları CA temelli birçok modellemeyle çalışılmıştır. GBM tümörü diğer kanser türlerinden ayıran özelliği hasta yaşam oranının oldukça düşük düzeylerde olmasıdır. GBM tümör beyinde bulunduğu yere, hastanın yaşına, cinsiyetine ve biyolojik durumuna bağlı olarak hasta yaşam süresinde farklılıklar göstermesine rağmen, tanı sonrası tedavi ve ameliyat süreçleri dâhilinde hastaların yaşam süreleri ortalama bir yıl civarında seyrettiği gözlemlenmiştir [24,25]. Bu düşük yaşam olasılığı nedeniyle GBM tümörünün biyolojik, kimyasal ve fiziksel dinamiğinin incelenmesi ve çözülebilmesi hastalar için özelleştirilmiş tedavilerin bulunabilmesinde önem taşımaktadır.

GBM tümörünün gelişimi ve tedavisi teorik olarak homojen ve heterojen ortamlarda incelenmiştir. Burada homojen ortam damarların, besin ve oksijen difüzyonlarının sabit kabul edildiği veya hesaba katılmadığı ve dış etkilerin (damarlanma, bağışıklık sistemi, tedavi etkilerinin) olmadığı ortamlar olarak düşünülürken; heterojen ortamlar dış etkilerin bir veya birden fazlasının incelendiği ortamlar olarak düşünülmüştür. Günümüzde bütün dış etkilerin ve iç etkileşimlerin aynı anda hesaplanarak yapılabildiği bir modelleme matematiksel zorluklar ve algoritma karmaşıklığı sebebiyle henüz yapılamamıştır.

GBM tümörü ve diğer kanserli tümörler genel olarak Şekil 1.3'te görüldüğü gibi üç bölgeden oluşmaktadır [26]. Üç bölgenin en iç kısmı nekrotik yani ölü kanserli hücreler olarak tanımlanmaktadır. Bu bölge hücrelerin yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli besin, oksijen vb. yapılara sahip değildir. Orta bölge yerinde kanser hücreleridir ve bu bölgedeki kanserli hücreler bölünmeye hazır, fakat bölünmeyen canlı kanser hücreleridir. Bu bölgedeki hücreler hücre içi ve hücre dışı etkileşimlere göre nekrotik ya da kontrolsüz çoğalan hücre tipine geçiş yapabilir. En dış bölge kontrolsüz çoğalan kanser hücreleridir ve tümörün hacimsel büyümesini tetikleyen ve besin kaynaklarına en yakın bölgedir.



Şekil 1.3. (a) GBM Tümörün MRI görüntüsü (b) Küresel olarak kabul edilen tümör yapısı, koyu gri bölge “nekrotik bölge”, açık gri bölge “yerinde kanser bölgesi” ve kırmızı bölge “ kontrolsüz çoğalan kanser hücreleri bölgesi” [26]

GBM tümörünün gelişimi CA modellemesiyle şimdiye kadar tümör gelişimi, mitoz bölünme hızı etkileri, oksijensiz solunum, bağışıklık sistemi, kimyasal tedavi, damarlanmanın oluşumu/ etkisi, ikincil kanserli hücre kolonilerinin varlığının etkisi gibi birçok alt başlık altında çalışılmıştır.

GBM tümörünün gelişimini dinamik büyüme olarak ele alan ve tümörün stokastik yapıda olduğunu göz önünde tutarak daha hassas sonuçlar elde etmek amacıyla Jan Poleszczuk ve Heiko Enderling CA temelli bir modelleme geliştirmişlerdir [21]. Yüksek performanslı ve çoklu skalada Monte Carlo simülasyonlarının kullanıldığı çalışmada, geliştirilen model veri yapısı, hafıza girişi ve uygulama teknikleri üzerine yoğunlaşarak çalışılmıştır. Kanser hücrelerinin döngüsü üzerinden kanser hücreleri, kanser kök hücresi olanlar ve olmayanlar şeklinde iki sınıf olarak programa dâhil edilmiştir çünkü kanser kök hücrelerinin bölünmeleri sonsuzken kanser hücrelerinin bölünme sayıları sınırlı olarak hesaplamalar yapılmıştır. Geliştirilen model gerçeğe daha yakın sonuçlar vermiştir; özellikle tümör dış sınırlarında gözlenen küçük fraktallara neden olan kanser hücrelerinin gelişim görüntüleri elde edilebilmiştir. An-Shen Qi ve diğerleri ise CA modeli kullanarak kanserli tümörün büyümesini incelemişlerdir [22]. Tümör büyümesinde hacimsel büyüme için geçerliliği makroskopik boyutlarda oldukça kabul edilen Gompertz Model [27] formülasyonunun temel alındığı bu çalışmada, bu modelin mikroskopik boyutta işlevinin tanımlaması yapılmıştır. Ayrıca bu model tümörün sadece yüzey gelişimi bazında değil, iç kısımda gerçekleşen etkileşimleri de hesaba katarak daha gerçekçi sonuçlara ulaşmayı sağlamıştır. Makroskopik

boyutta küresel gelişim gösteren tümörün, burada incelenen model algoritmasıyla mikroskopik boyutta fraktal yapıda olduğu gözlenmiştir. Deneysel bir çalışma olan “Tümör Büyümesinin Evrensel Dinamiği” çalışmasında, tümör kolonilerini hücre içerilerinde 16 çeşit tümörü ve deney tüpü ortamında 15 çeşit kanserli hücre kolonilerini incelenmiştir [28]. Bu çalışmada tümör gelişiminde fraktal yapıda büyümelerin geliştiğini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada ayrıca tümör gelişiminin Gompertzian büyüme kuralının (küresel tümör büyümesinin) geçerli olmadığı, tümörlerin ve kolonilerin lineer şekilde gelişim gösterdiği söylenmiştir. Antonio Bru ve arkadaşlarının ilerleyen zamanlarda yaptıkları bir tümör büyümesinin fraktal analizinde kanserli hücre kolonilerinin ara yüzlerindeki dalgalanmaları anlayabilmek için dinamik ölçeklendirme yapmaya çalışmışlar ve bu modellemede stokastik kısmi diferansiyel denklemleri kullanmışlardır [29]. Burada deneye dayalı sonuçlara uygun parametre ayarlamak yerine, kendi modellemeleri içerisinde uyguladıkları parametreler ile çalışmışlardır. Böylece yapı içerisinde kesikli ve sürekliliği incelemişler ve fraktal büyümeden küresel büyümeye doğru gidişi incelemişlerdir. Bir hibrit model olarak bir başka çalışmada Ising modelin genişletilmiş şekli olan “*Cellular Potts Model*” ve “*Lattice Gas CA*” modellerinin kombine edilerek kanser gelişimi incelenmeye çalışılmıştır [30]. Buradaki amaç kanser gelişimine fiziksel bir bakış açısıyla yaklaşmak olup, kanserli hücre-kanserli hücre, kanserli hücre-nekrotik hücre ve nekrotik hücre-nekrotik hücre eşleşmeleri ve hücrelerin ilerlemesi standart CA yaklaşımından farklılık göstermektedir. Hücrelerin ilerlemesinde komşuluk şartları uygulanması yerine ilerleme hızları tanımlanmış ve algoritma reaksiyon basamağı (mitoz, apoptosiz, nekrosiz veya değişim olmaması) ve ilerleme basamağından sonra hız dağılımının yer aldığı üçüncü bir basamak tanımlanmıştır. Bu modelleme sayesinde kanser gelişimi Potts modele dayalı tanımlanmış eşleşme parametreleriyle kolaylıkla incelenmiştir.

Kanserli hücrelerin mitoz gerçekleştirebilme hızları tüm kanser türleri için önemli olan bir başka konu olup, tümör içerisindeki mitozların gerçekleşmesinde hücreler arasındaki iletişim sinyalleri, kanserli hücre ve çevresinin şartları (hücreler arası mekanik basınç gibi) önemli rol oynamaktadır. Lev Naumov ve diğerleri bu konuyla ilgili tümör büyümesinde mitoz bölünmenin gerçekleşme hızının etkisini araştırmak üzere CA modellemesi yapmışlardır [31]. Bütün kanserli hücrelerin mitoz olasılıklarının aynı olduğu varsayılan bu çalışmada besin difüzyonu hesaba katılmıştır. Tümör büyümesinde Gompertz kuralını kullanılmış ve aynı zamanda deneysel olarak da çalışılmıştır. Tümör büyümesinin,

modellemede ve deneysel çalışmada uyum gösterdiği tümör içerisindeki mitoz gerçekleştirecek hücrelerin oranının artmasıyla daha fazla üstel davranış gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Tümör gelişimde ortaya çıkan oksijensiz solunum, tümör gelişiminin karmaşık olan bir başka alt başlığıdır. Oksijensiz solunumda oksijenli solunuma göre oldukça az miktarda enerji (Adenin Tri-Fosfat, ATP) üretilmesine rağmen; kanserli hücrelerin glikolizi tercih ettiği bilinmektedir. Literatürde “Warburg Etkisi” olarak bilinen ve Otto Warburg ve arkadaşları tarafından 1920 lerin başında yapılmış çalışmanın sonucunda oksijen varlığında kanserli hücrelerin glikolizi tercih ettiğini gözlenmiştir [32]. Bu tercihin arkasındaki nedenler henüz tam olarak anlaşılamamış olup konu ile ilgili çalışmalar epigenetik değişiklikler, mRNA ve protein yapısı değişikliklerinin araştırılması [33] gibi konular ile devam etmektedir. P. Gerlee ve A.R.A. Anderson daha önce yapmış oldukları hibrit CA modelini geliştirerek kanserli hücrelerde oksijensiz solunumun ortaya çıkışını incelemişlerdir [34,35]. Oksijen yoğunluğunun, hücre dışı matris (ECM) yoğunluğunun (sadece besin yoğunluğunu düşünmüşlerdir) ve damarların dikkate alındığı bu çalışmada oksijen yetersizliğinde parmak şekline benzer tümör büyümesi gözlenirken, hücre dışı matris yoğunluğu arttıkça tümör büyümesi daha yoğun ve şekli daha kompakt bir tümör büyümesi gözlenmiştir. Bununla birlikte dallanmış parmak şekline benzeyen tümörün daha saldırgan fenotipinde olduğu ve tümörün çevresiyle etkileşiminin tümörün morfolojisini ve gelişimsel dinamiğini etkilemede önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın bir benzeri olan, damarların ve artan glikoliz tümör metabolizmasının etkileri CA model ile çalışılmıştır [36]. Glikoz ve H^+ iyonu difüzyonlarının diferansiyel denklemlerle tanımlandığı çalışmada mikro-damar ağı CA durum vektörü olarak tanımlanmıştır. H^+ iyonu hücre pH değişiminin göstergesi olarak erken tümör gelişimindeki etkisinin incelenmesinde 5 farklı iyon yoğunluğunu incelenmiştir ve mikro damarla yoğunluna bağlı olarak karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre H^+ iyonu yoğunluğundaki artışı kanserli hücrelerin yayılmasında avantaj sağladığı fakat her H^+ iyonu yoğunluğu için farklı mikro damar yoğunluğu gerektiği ortaya çıkmıştır. Bununla beraber belirli bir mikro damar yoğunluğu (en uygun yoğunluk) tanımlanmış ve bu değer kanserli hücreler için uygun fakat sağlıklı hücreler için uygun olmayan H^+ iyonu yoğunluk değeri olarak belirtilmiştir. Optimal yoğunluğunun altındaki değerlerde hem sağlıklı hem de kanserli hücrelerin öldüğü belirtilirken, en uygun H^+ iyonu yoğunluğu üzerindeki değerlerde mikro damarların oksijensiz solunum sonucunda üretilen

asidi kolaylıkla tümör bölgesinden uzaklaştırabildikleri ve böylece kanserli hücrelerin sağlıklı hücrelere karşı olan avantajlarını kaybettiği söylenilmiştir.

Bağışıklık sistemi kanserli tümör yapılarında anlaşılması gereken bir diğer alt çalışma dalıdır. Bağışıklık sistemi hücrelerinin tipine ve işlevine göre verdiği cevaplar mikro çevresindeki karmaşık etkileşimler dâhilinde farklılık gösterebilmektedir. Bağışıklık sistemi tümör büyümesini inhibite edici yönde davranmasının yanında, tümör büyümesini destekleyici yönde de davranış gösterebilmesinden dolayı kanser hücreleriyle başlattığı etkileşimler oldukça karmaşıktır [37]. Bağışıklık sisteminin karmaşık yapısının etkileşimleri kısmi diferansiyel denklemlerle hibritleştirilen CA modeli kullanarak incelemeye çalışılmıştır [38]. Bu hibrit modelle besin kaynağı yanında gelişen tümör ve bağışıklık sisteminin karmaşık yapısı çalışılmıştır. Küresel tümör büyümesinin temel alındığı bu modelde bağışıklık sistemi düşünülürken doğal öldürücü hücreler ve sitolitik lenfosit T hücreleri olmak üzere iki tip hücre hesaplamalara katılmıştır. Simülasyonlar sonucunda klinik çalışmalarda lenfosit T hücrelerinin varlıklarının tümör gelişimini inhibite ettiği gözleminin doğruluğu ortaya konmuştur. Bağışıklık sistemi doğal öldürücü hücreleri kanserli hücreleri öldürmede yeterli başarıyı gösteremezken; lenfosit T hücreleri kanserli hücrelerle savaşmaya devam etmiştir.

Davide Alemani ve diğerleri bir başka hibrit modelleme yaparak erken tümör gelişiminde (damarlanmanın ortaya çıkmadığı evrede) besin difüzyonu ve bağışıklık sistemi tepkilerini incelemişlerdir [39]. Simülasyonlarda “Lattice Boltzman” (LB) metod besin difüzyonunu, olasılıklı CA metodu tümör hacimsel büyümesi ve “Lattice Gas Cellular Automata” metodu bağışıklık sistemini modellemede kullanılmıştır. LB metodunun, tümör gelişiminin stokastik karmaşık yapısında oluşan mikro-mezo-makro boyutlardaki etkileşimlerinin olasılık fonksiyonlarıyla tanımlayabilmesi özelliği ile daha realistlik sonuçlara ulaşılmıştır. Simülasyonlar sonucunda kanserli hücrelerin ve bağışıklık sistemi hücrelerinin besin kaynakları yanında kümелendiği ve bunun sonucunda fraktal yapıda (parmak şekli benzeri) tümör büyümesi gözlenmiştir.

Kanser tedavisi uzun yıllardır araştırılan ve çalışılan bir diğer konudur. İlaç tedavilerinin (kemoterapi), radyoterapi tedavilerinin ve günümüz itibariyle belirsizliğini koruyan kök hücre tedavisinin kanserle mücadelede tartışılmaz önemi vardır. Günümüzde sahip olunan

ileri teknolojiye rağmen, tümörün kendi yapısında oluşturabildiği direnç nedeniyle tedavi sürecinde istenilen sonuçlar alınamamaktadır. Tümörün tedaviye karşı gösterdiği direncin sebepleri henüz net olarak anlaşılmamış olup kanserli hastalarda farklılık gösterebilmektedir. Kanserli hücrenin apoptosize duyarsız kalması, kanserli hücrelerin genetiğinin kararsızlığı sonucunda ortaya çıkan heterojen ortam ya da epitel-mezenkimal transformasyonu (EMT) ilaç direncinin oluşmasında etkili olabilmektedir [40,41]. Kanser tedavisinde istenilen sonuçlara ulaşılması için çalışmalar çok yönlü (klinik ve teorik olarak) devam etmektedir. Bu yönde yapılan teorik çalışmalardan birini Gibin G. ve arkadaşları yapmıştır [42]. CA modelin kullanıldığı bu çalışmada hücre döngüsünün heterojenliğinin kemoterapiye verilen cevaba etkisi araştırılmıştır. Tümör içi moleküler düzeyde hücre döngüsü sebebiyle heterojen ortamı pertübe edilen kanser hücrelerinin kemoterapiye direnç göstermesinin yanında, tümör dışı olarak oksijenin sınırlı taşınması ve anjiyogenesiz, glikoz metabolizması, hücre canlılığı sürdürebilme ve damarlanma genlerinin yazılımını etkinleştiren *Hypoxia-inducible Factor 1* (HIF-1) α [43] yolunun aktivasyonu kanserli hücrelerin kemoterapiye direnç göstermelerinin sebepleri olarak alınarak; daha önce bahsedilmiş olan hücre döngüsü evreleri (G0, G1, S, G2 evreleri) üzerinden modelleme yapılmıştır. Simülasyonlar sonucunda ilaç tedavisinin etkinliğinin kanserli tümör hücrelerinin boyutsal yayılımına ve bu hücrelerin etrafındaki mikro çevreye ve ilacın dağılımına oldukça bağlı olduğu gözlenmiştir. İlacın zehirli etkisinin ortaya çıkışının ise ilaçların kanserli hücrelere ulaşma süresine, kemoterapiler arasında bırakılan zamana ve hücre döngüsünün heterojen yapısına bağlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca belirli aralıklarla ve belirli dozlarda alınan kemoterapi tümör hücrelerinin boyutsal yayılımının değişmesine sebep olarak doku oksijen dağılımının yeniden düzenlenmesine ve ilacın tümöre ulaşmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir. E.A. Reis ve diğerleri kemoterapi tedavisinin bir başka CA modelini yapmışlardır [44]. Gompertzian kuralını temel alarak yola çıktıkları bu çalışmada, geliştirdikleri CA model ile damarlanmanın olmadığı tümör gelişimini incelemişlerdir. Modellemenin sonucunda tümör sınırlarının gerçekte olduğu gibi düzensiz gelişim gösterdiğini ve nekrotik hücrelerin zamanla oluştuğunu göstermişlerdir. Ayrıca tedavi simülasyonlarında kemoterapinin tümörün dış yüzeyinden başlayarak merkeze doğru etki gösterdiği belirtilmiştir ki gerçekte de bu prensip işlemektedir.

CA ve CA hibrit modelleriyle kanser üzerine birçok çalışma yapılmıştır. CA metodu ile birleştirilen modellerden biri Ising Modelidir. Fizikte ferromanyetik malzemelerin faz

geçişlerinin incelenmesinde kullanılan Ising modeli, termodinamik istatistiğinde değişken bir parametre olan serbest enerji veya serbest enerjinin türevlerinde ıraksama oluştuğunda gözlenen faz geçişlerini incelemede kullanılmaktadır. Sistemin toplam enerjinin sabit kabul edildiği bu modelde faz geçişleri atomik spin değişimleri aracılığıyla incelebilmektedir. Her spinin komşularıyla olan etkileşimleri incelenebilmekte ve böylece fiziksel sistemin davranışı gözlenebilmektedir. Ising modelinin analitik çözümleri dış manyetik alan yokluğunda iki boyutta yapılabilirken daha yüksek boyutlardaki sistemlerin faz geçişlerinin kısmen veya tamamen anlaşılabilmesi simülasyon çalışmalarıyla yapılmaktadır. Ising model kanserin karmaşık doğasının anlaşılmasında farklı bir yaklaşım olarak ele alınmalıdır. Fiziksel olarak bakıldığında kanser hücre tipleri arasındaki değişimler faz geçişi olarak düşünülebileceği gibi sağlıklı hücrelerin de kanserli hücrelere dönüştüğü düşünülebilir [45]. Bu şekilde sağlıklı hücreler bir duruma karşılık gelirken kanser hücreleri bir başka fiziksel durum olarak tanımlanabilir ve fiziksel durumlar arasındaki geçiş faz geçişi olarak ele alınabilir.

Kanser dinamiğın oldukça karmaşık yapıya sahip olması ve yaşamsal önem taşıması görüldüğü üzere tıp, biyoloji, genetik, matematik ve fizik gibi alanlarda yoğun olarak çalışılmakta olan bir konu olmasını getirmektedir. Kanser hastalarının yaşamlarını sürdürebilmesi ve tedavi süreçlerinin zorluklarını yenebilmelerinin hedeflendiği bu çalışmalarda disiplinler arası bir birlikteliğin oluşturulması ve farklı bakış açılarının kazanılması önemlidir. Bu amaçla bu tez çalışmasında GBM beyin tümörünün gelişimi Creutz CA metodu kullanılarak Ising Modeli ile homojen ortamda incelenmiştir.

Bu çalışmanın ikinci kısımda modellemenin arkasındaki teorik yaklaşım anlatılmıştır. Üçüncü kısımda yapılan simülasyonların sonuçları açıklanmıştır. Son kısımda ise bu çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması yapılmıştır.

2. TEORİ VE MODEL

2.1. Ising Model

2.1.1. İstatistik mekanikte ve termodinamikte manyetik faz geçişi

Faz geçişi kısaca maddenin mevcut durumdan farklı bir başka duruma ani geçişi olarak tanımlanabilir. Bu durum değişimleri parçacıklar arası etkileşim sonucunda ortaya çıkmaktadır. Faz geçişine örnek olarak sıvı-gaz geçişi, para manyetik-ferromanyetik geçişi ya da normal iletken-süper iletken geçişi verilebilir [46]. Faz geçişinin önemli noktalarından biri faz değiştiren maddenin davranışının, maddenin birkaç parçacığının gösterdiği davranışa benzer olmasıdır. Bir diğer önemli nokta ise, faz geçişinde mikroskopik boyuttaki parçacıkların tamamen farklı bir duruma nasıl geçtiğinin anlaşılabilmesidir. İstatistik Mekanik çok parçacıklı sistemlerin davranışlarını istatistik ve olasılık teorisini kullanarak incelemeye yarayan matematiksel bir araç olarak tanımlanabilir. Böylece fiziksel sistemlerin mikro boyuttaki davranışları ile makro boyutta olan doğadaki davranışları açıklanır.

Manyetik faz geçişleri (ferromanyetik ve paramanyetik durumlar arasındaki faz geçişleri) Ising modelin yaygın olarak kullanıldığı çalışma alanıdır. Manyetik faz geçişleri maddenin mıknatıslanmasındaki değişime dayanmaktadır ve bir maddenin mıknatıslanma niceliği maddenin ölçülen manyetik dipol momentinin, maddenin hacmine oranı ile hesaplanır. Mıknatıslanma ve madde içindeki manyetizma elektronların yörünge hareketleri ve spin özelliklerinden kaynaklanır çünkü madde yapısından dolayı tamamlanmamış elektron yörüngesinde çiftlenmemiş elektrona sahiptir.

Birbiriyle etkileşmeyen N tane spin içeren, B dış manyetik alan içerisinde spin $\frac{1}{2}$ ve manyetik momenti μ olan ve ısı banyosunda dengede olan T sıcaklığında bir sistem düşünülün [47]. B manyetik alanında manyetik momentlerin etkileşim enerjisi

$$E = -\mu \cdot B = -\mu_z B. \quad (2.1)$$

Burada $\mu_z B$ manyetik alanı yönündeki μ manyetik momentinin bileşenidir. Manyetik moment $\frac{1}{2}$ spine sahip olduğu için iki olası durumu vardır $s = \pm 1$ olmak üzere $\mu_z = s \mu$. Spinlerin etkileşmediği sistemlerde, dış manyetik alanın yokluğunda spinler rastgele yukarı

ya da aşağı yerleşirler çünkü belirli bir yön seçimi yoktur ve ortalama iç enerji sıfırdır. Dış manyetik alanın varlığında ise net manyetik moment ve enerji sıfır değildir. Bu sebeple manyetik momentin ve enerjinin ortalama değerleri dış manyetik alan varlığında hesaplanacaktır. Spinlerin örgü içerisinde yerleri sabitlendiğinde spinler ayrıştırılabilir parçacıklar olur ve kuantum mekaniğine göre spinlerin alabileceği değerler iki değer ile sınırlandırılır. Her spin bağımsız ve birbirinden ayırt edilebilir düşünüldüğünde bir spin için bölüşüm fonksiyonu Z_1 , N spinli sistemin bölüşüm fonksiyonunu Z_N bulmak için $Z_N = Z_1^N$ ilişkisinden yararlanılabilir. Burada k_b Boltzmann sabiti ve $\beta = 1/k_b T$ olmak üzere;

$$Z_N = \sum_{s_1=\pm 1} \sum_{s_2=\pm 1} \dots \sum_{s_N=\pm 1} e^{\beta \mu B \sum_{i=1}^N s_i} = \left[\sum_{s_i=\pm 1} \right]^N = Z_1^N \text{ dir.} \quad (2.2)$$

Z_1 bulmak için,

$$Z_1 = \sum_{s_1=\pm 1} e^{\beta \mu B s_1} = e^{\beta \mu B} + e^{-\beta \mu B} = 2 \cosh(\beta \mu B) \text{ yazılır.} \quad (2.3)$$

Böylece,

$$Z_N = (2 \cosh \beta \mu B)^N \text{ olur.} \quad (2.4)$$

Kanonik küme için T sıcaklığında B dış manyetik alanındaki sistemin termodinamik özellikleri şöyle olur:

$$F = -kT \ln(Z_N) = -NkT \ln(Z_1) = -NkT \ln(2 \cosh \beta \mu B) \quad (2.5)$$

Burada F , Gibbs serbest enerjisidir. Sistemin ortalama enerjisi ise şu şekildedir:

$$\bar{E} = -\frac{\partial \ln Z_N}{\partial \beta} = -\frac{\partial (\beta F)}{\partial \beta} = -N \mu B \tanh(\beta \mu B). \quad (2.6)$$

Manyetik sistemlerde ısı kapasitesi, ortalama manyetizasyon ve manyetik alınganlık önemli parametrelerdir. Isı kapasitesi C , sabit dış manyetik alan altında enerjinin artmasından kaynaklanan sıcaklık değişiminin bir ölçüsüdür ve

$$C = \left(\frac{\partial E}{\partial T} \right)_B = -k\beta^2 \frac{\partial E}{\partial \beta} \text{ şeklinde ifade edilir.} \quad (2.7)$$

Denklem 2.6 ve 2.7'den birbiriyle etkileşmeyen N spinli bir sistem için ısı kapasitesi

$$C = kN(\beta\mu B)^2 \operatorname{sech}^2(\beta\mu B) \text{ dir.} \quad (2.8)$$

Sistemin ortalama manyetizasyonu şöyle ifade edilir:

$$M = \mu \sum_{i=1}^N s_i. \quad (2.9)$$

Manyetik alınganlık χ dış manyetik alandaki değişimler sonucu sistemin manyetizasyonunda oluşan değişimlerin bir ölçüdür ve

$$\chi = \left(\frac{\partial M}{\partial H} \right)_T \text{ ifadesiyle hesaplanır.} \quad (2.10)$$

Denklem 2.9' da manyetizasyon zıt yöndeki spinlerin farkı olsun diye μ ihmal edilebilir ve böylece spin başına düşen ortalama manyetizasyon m ile çalışmak genellikle daha uygun olur.

$$m = \frac{1}{N} M. \quad (2.11)$$

Toplam enerjinin E_0 spinlerin etkileşim enerjisi ve $-MB$ dış manyetik alanda Spinlerin etkileşim enerjisi olmak üzere toplam enerji $E=E_0-MB$ şeklinde ifade edilebildiği göz önüne alındığında, M ve χ değerlerini $\ln Z$ nin türevleri cinsinden ifade edilebilir. Bu durumda bölüşüm fonksiyonu şu şekilde yazılabilir:

$$Z = \sum_s e^{-\beta(E_{0,s} - M_s B)} \quad (2.12)$$

Burada $E_{0,s}$ ve M_s ifadeleri s mikro durumdaki M ve E_0 değerlerine karşılık gelmektedir.

Denklem 2.12'den yola çıkıldığında,

$$\frac{\partial Z}{\partial B} = \sum_s \beta M_s e^{-\beta(E_{0,s} - M_s B)} \quad \text{elde edilir.} \quad (2.13)$$

Ortalama manyetizasyon şu şekilde verilebilir:

$$M = \frac{1}{Z} \sum_s M_s e^{-\beta(E_{0,s} - M_s B)} \quad (2.14a)$$

$$M = \frac{1}{\beta Z} \frac{\partial Z}{\partial B} = kT \frac{\partial \ln Z_N}{\partial B} \quad (2.14b)$$

Denklem 2.5, denklem 2.14b içerisine yerleştirilirse,

$$M = -\frac{\partial F}{\partial B} \quad \text{olur.} \quad (2.14c)$$

Manyetizmanın termodinamiğini incelemeye gelindiğinde temel manyetik alan olan B tanımından farklı olarak yeni bir manyetik alan tanımlanması gerekir çünkü B manyetik alanının bir kısmı kontrol edilebilmektedir. Teldeki akım doğrudan kontrol edebilirken; malzemedeki manyetik dipol momentlerden kaynaklanan manyetik alanın katkısı doğrudan kontrol edilemez. Bu sebepten dolayı V sistemin hacmi olmak üzere yeni manyetik alan H tanımı yapılır.

$$H = \frac{1}{\mu_0} B - \frac{M}{V} \quad (2.15)$$

Bu ifadede elektromanyetizmanın standart notasyonuna uygunluk açısından spin sayısı N yerine sistemin hacmi V kullanılmıştır. H değeri kontrol edilebilir ve M değeri ölçülebilir olduğundan dolayı burada amaç termodinamik bir ilişki olan $dW = -PdV$ ifadesini H cinsinden yazarak eşdeğer manyetik alanı bulmaktır. Uzunluğu L , birim başına sarım sarısı n olan içinde manyetik malzeme barındıran bir solenoid ele alalım. Akım telden geçtiğinde, tellerde elektro motor kuvveti ε (emf) üretilir. Manyetik malzeme tarafından yapılan iş yani güç - εI ifadesine eşittir. Faraday yasasından bilindiği üzere

$$\varepsilon = -\frac{d\phi}{dt} = ALn \frac{dB}{dt} \text{ dir.} \quad (2.16)$$

Burada A solenoidin kesit alanı, ϕ ise her bir dolanımdan geçen manyetik akıdır ve $\phi = BA$ şeklindedir. Sistem tarafından yapılan iş

$$dW = -\varepsilon Idt = ALn IdB \text{ olur.} \quad (2.17)$$

Ampere Yasası ideal solenoid içerisindeki H bulmada kullanılabilir.

$$H = nI \text{ .} \quad (2.18)$$

Denklem 2.17, denklem 2.16’da kullanılır.

$$dW = ALHdB = VHdB \text{ elde edilir.} \quad (2.19)$$

Denklem 2.15 ifadesi denklem 2.19 eşitliğini ifade etmek için kullanıldığında

$$dW = \mu_0 VHdH + \mu_0 HdM \text{ .} \quad (2.20)$$

Denklem 2.20’de eşitliğin sağ tarafındaki ilk ifade, içerisinde manyetik malzeme olmasa bile var olan alan enerjisini göstermektedir. Burada manyetik malzemelerin termodinamiği anlaşılmaya çalışıldığından bu ilk ifade yok sayılabilir.

$$dW = \mu_0 HdM \text{ .} \quad (2.21)$$

Bu ifade bizi serbest manyetik enerji $G(T,M)$ kavramıyla tanıştırır ve şuna eşittir:

$$dG(T, M) = -SdT + \mu_0 HdM . \quad (2.22)$$

Serbest manyetik enerji ile Gibbs serbest enerji arasındaki ilişki şöyledir:

$$F = G - \mu_0 HdM \quad (2.23)$$

Böylece

$$dF(T, M) = dG(T, M) - \mu_0 HdM - \mu_0 MdH \text{ olur.} \quad (2.24a)$$

Denklem 2.22, denklem 2.24a'da kullanılırsa

$$dF(T, M) = -SdT - \mu_0 MdH \text{ elde edilir.} \quad (2.24b)$$

Bu durumda şunu elde ederiz:

$$\mu_0 M = \frac{\partial F}{\partial H} . \quad (2.25)$$

μ_0 katsayısı genellikle H içerisinde ele alındığından dolayı, denklem 2.21'den denklem

2.25'de olan eşitlikler aşağıdaki ifadelerle yeniden yazılabilirler.

$$dW = HdM \quad (2.26)$$

$$dG(T, M) = -SdT + HdM \quad (2.27)$$

$$F = G - HdM \quad (2.28)$$

$$dF(T, M) = -SdT - MdH \quad (2.29)$$

$$M = \left(\frac{\partial F}{\partial H} \right)_T . \quad (2.30)$$

Ayrıca manyetik alınganlık da şu şekilde ifade edilebilir:

$$\chi = \left(\frac{\partial M}{\partial H} \right)_T \quad (2.31)$$

Serbest enerji $F(T,M)$, T ve M hem deneysel hem de teorik olarak kolaylıkla kontrol edilebilmesinden dolayı çoğunlukla daha kullanışlıdır.

2.1.2. Ising Model

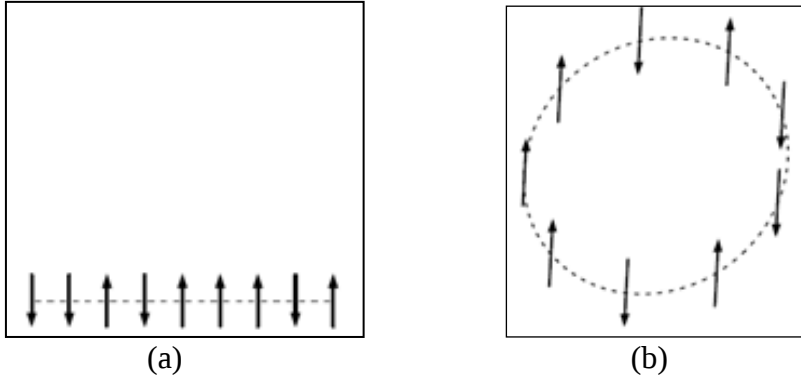
Katıhal fiziğinin önemli konularından biri olan ferromanyetizmadır. Ni ve Fe gibi malzemeler bir dış manyetik alan uygulandığında aniden polarize olarak; spinleri uygulanan manyetik alanla aynı yönlü dizilir. Bu durum kritik sıcaklık olarak tanımlanan Curie sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda gözlenirken Curie sıcaklığının üzerindeki sıcaklıklarda spinler rastgele dizilir ve net manyetik alan oluşur [48]. Ising model ferromanyetik malzemelerin yapılarının incelenmesinde istatistik mekaniğin en önemli modellerinden biridir. Model ilk kez 1920 de Wilhelm Lenz tarafından önerilmiş ve doktora öğrencisi olan Ernst Ising tarafından 1925 yılında tek boyutta tam olarak çözülmüştür [49,50]. Modelin ilk varsayımı mıknatıs özelliği olan malzemelerin bir ızgara örgü içerisine spin yukarı ya da spin aşağı olarak yerleştirilip; istenilen sıralamada bu spinlerin arasındaki kısa mesafeli etkileşimlerin incelenebilecek olmasıydı. Ising modelin tek boyuttaki çözümü faz geçişlerini içermediğinden dolayı model üzerine çalışmalar devam etmiş ve 1944 yılında Lars Onsager iki boyutta Ising modeli dış manyetik alan yokluğunda çözümüne ulaşmış ve faz geçişini göstermiştir [51]. 1936 yılında Rudolf Peirls düşük sıcaklıklarda iki boyutlu Ising modelde ferromanyetizmanın varlığını kanıtlamış fakat çözümüne ulaşamamıştır [52]. Bundan beş sene sonra Kramers ve Wannier ferromanyetizmanın ortaya çıktığı kritik sıcaklığı T_c bulmuşlardır [53]. Üç boyutta Ising modelin henüz tam çözümüne ulaşamamıştır fakat çözüm için teorik yaklaşımlar geliştirilmiştir ve bunlarının en yaygın olanları ortalama alan teorisi, renormalizasyon grup teorisi, moleküler dinamik ve Monte Carlo simülasyonlarıdır [54-56]. Ising model ilerleyen yıllarda ilgi çekmiştir ve kimya, moleküler biyoloji ve genetik gibi diğer bilim alanlarında kullanılmaya başlanmıştır [57-59].

Ising model fizikte farklı sistemler için kullanılabilir. Manyetik iyonların Ising spin değişkenleri spin bileşenleri olarak alınırken, iki cins atomlu alaşımların (A, B atomlarının alaşımları) spin değişkenleri kristal örgüde belirli yerlere yerleşen A ya da B atomunu gösterir. Bunların yanında akışkan sistemlerin davranışlarını incelerken örgüdeki spin değişkenleri molekül varlığını +1 molekül yokluğunu -1 olarak gösterir. Bu tez çalışmasında Ising modelin spin yukarı +1 ve spin aşağı -1 olarak yapılandırılan model kullanıldığı için bunun üzerinden Ising model anlatılacaktır.

Ising Modelde örgü hücrelerine yerleştirilen her spin +1 veya -1 değerlerini alır. Komşu spinler arasındaki etkileşim enerjisi spin yönleri paralelse $+J$, spin yönleri zıt ise $-J$ olarak alınır ve toplam enerji şu formda yazılabilir[60]:

$$E = -J \sum_{i,j=nn(i)}^N s_i s_j - H \sum_{i=1}^N s_i . \quad (2.32)$$

Burada s spin, $s_i = \pm 1$ ve J değiş tokuş sabitidir ve manyetik alan pozitif z yönünde kabul edilmiştir ($J > 0$). Denklem 2.32'nin sağ tarafındaki ilk terim spin çiftlerinin üzerinden en yakın komşuların toplamıdır. Burada en yakın komşu spinler arası etkileşim bir kere sayılır. Manyetik moment μ manyetik alan H içinde barındırılır. Manyetizasyon net pozitif spinlerin sayısı olur yani yukarı ve aşağı spinlerin farkıdır. Spin sayısı sabitlenmiş olduğundan dolayı kanonik küme seçilir ve bölüşüm fonksiyonunu buna göre değerlendirilir. Tek boyutlu Ising model ile örgüye yerleştirilmiş bir kanonik kümede bir sistemin termodinamik özelliklerini hesaplamak için bölüşüm fonksiyonunu yeniden yapılandırmak gerekir çünkü spinler arası etkileşim vardır. Denklem 2.4 artık geçerli değildir. Mikro durumların karşılık geldiği enerjileri tek tek saymak için bölüşüm fonksiyonu Z_N sınırlı sayıda spinler N için hesaplanır, sonrasında $N \rightarrow \infty$ limiti alınır. Tek boyutlu Ising model ile sistemin durumlarının sayısının çok fazla olmasına rağmen ($N \gg 1$ için 2^N tane olur) Z_N küçük N için bulunup sonrasında herhangi bir N için genelleştirilebilir.



Şekil 2.1. (a) Serbest Uçlu Ising Zinciri (b) Torodial Ising Zinciri

Sınırlı sayıda Ising zinciri için sınır koşullarının belirlenmesi gerekir. Bu koşullardan biri serbest uçlu durumdur (şekil 2.1a). Böylece her spin komşu bir spin ile etkileşir. Bir diğer sınır koşulu seçimi torodial seçimdir (şekil 2.1b). Burada N inci spin ilk spine bağlıdır ve Ising zincir halka şeklindedir. Hangi sınır koşulunun seçileceği termodinamik limit $N \rightarrow \infty$ olduğu için önem taşımaz fakat dış manyetik alanın yokluğunda Z hesaplanırken serbest sonlu sınır koşulunun seçilmesi daha uygundur. Dış manyetik alan yokluğunda serbest uçlu sınır koşullarında Ising zincirinin enerjisi

$$E = -J \sum_{i=1}^{N-1} S_i S_{i+1} \quad \text{şeklindedir.} \quad (2.33)$$

İki spin $N=2$ için bölüşüm fonksiyonu düşünüldüğünde bu spinler iki durumda bulunabilir: İki spin yukarı veya aşağı olursa $-J$ enerji, iki spin birbirine zıt yönlü olursa (yukarı-aşağı veya aşağı-yukarı spinler) $+J$ enerjiye sahip olacaklardır. $N=2$ için bölüşüm fonksiyonu Z_2 ifadesi

$$Z_2 = 2e^{\beta J} + 2e^{-\beta J} = 4 \cosh \beta J \quad \text{olur.} \quad (2.34)$$

$N=3$ için bölüşüm fonksiyonu Z_3 ise

$$Z_3 = 2e^{2\beta J} + 4 + 2e^{-2\beta J} = (2 \cosh \beta J) Z_2 \quad \text{olur.} \quad (2.35)$$

Böylece Z_N ile Z_{N-1} arasındaki genel ilişki şu şekilde ifade edilebilir:

$$Z_N = (2 \cosh \beta J) Z_{N-1} = 2(2 \cosh \beta J)^{N-1}. \quad (2.36)$$

Yukarıdaki ifadenin tekrarlanmasıyla yararlanarak N sayıda spin içeren Ising zinciri için bölüşüm fonksiyonu Z_N

$$Z_N = \sum_{s_1=\pm 1} \dots \sum_{s_N=\pm 1} e^{\beta J \sum_{i=1}^{N-1} s_i s_{i+1}} \quad \text{şekilde yazılabilir.} \quad (2.37)$$

$N=3$ için 2.37 ifadesi açılırsa denklem 2.36'deki ifadeye ulaşılır. Bu bölüşüm fonksiyonu kullanılarak Helmholtz serbest enerjisi

$$F = -kT \ln(Z_N) = -kT (\ln 2 + (N-1) \ln 2 \cosh \beta J) \quad \text{olur.} \quad (2.38)$$

Termodinamik limit $N \rightarrow \infty$ uygulanırsa, Helmholtz serbest enerjisi şöyle olur:

$$F = -NkT \ln(2 \cosh \beta J). \quad (2.39)$$

Spin etkileşimleri tekdüze kabul edildiğinde, spinler arası etkileşim fonksiyonu $G(r)$ spinler arası etkileşim mesafesi r olmak üzere aşağıdaki gibi tanımlanabilir:

$$G(r) = \overline{s_k s_{k+r}}. \quad (2.40)$$

Denklem 2.32'den

$$G(r) = \frac{1}{Z_N} \sum_{s=\pm 1} \dots \sum_{s_N=\pm 1} s_k s_{k+r} \exp \left[\sum_{i=1}^{N-1} \beta J s_i s_{i+1} \right] \quad \text{olur.} \quad (2.41)$$

Burada Z_N ifadesi şu şekildedir:

$$Z_N = 2 \prod_{i=1}^{N-1} 2 \cosh \beta J \quad (2.42)$$

Bölüşüm fonksiyonunu genelleme yöntemi spinler arası etkileşim fonksiyonu $G(r)$ için yapıldığında şu sonuca ulaşılır:

$$G(r) = 2 \prod_{k=1}^r \tanh \beta J_{k+r-1} \quad (2.43)$$

Ising modelin analitik çözümü için serbest uçlu sınır koşulları kullanılmış olsa da modelin simülasyonlarında toroid sınır koşullarının kullanılması daha uygundur. Daha yüksek boyutlarda Ising modelinin uygulanması için Metropolis, Creutz gezgin “demon”, spin küme, Swendsen-Wang veya Wolff algoritmaları kullanılabilir [60]. Ising model düşünüldüğünde simülasyonu için Metropolis algoritması şu şekilde uygulanabilir:

- ❖ N spinli sistem için bir mikro durum seçilir. Genellikle bütün spinlerin paralel olduğu durum ya da spinlerin rastgele seçildiği $T \rightarrow \infty$ durum.
- ❖ Rastgele bir spin seçilip spinin çevrilip çevrilmeyeceğine bakılır. Buna en yakın komşular tarafından belirlenen sistemdeki enerji değişimi ΔE ile karar verilir. Eğer

$\Delta E > 0$ ise spin çevrilmesi $p = e^{-\beta \Delta E}$ olasılığına göre gerçekleşir. $\Delta E < 0$ ise spinin değişimi kabul edilir.

- ❖ Yukarıdaki spin çevirme basamağı defalarca tekrarlanarak sistem dengeye ulaştığında E , M , C ve χ hesaplanır.

Ising modelde dış manyetik alanın varlığı ele alındığında termodinamik özellikleri hesaplayabilmek için transfer matris metodu kullanılır [61,62].

2.2. Cellular Automaton (CA)

CA 1950’lerin başında John von Neumann ve Stanislaw Ulam tarafından biyolojik sistemler için önerilmiştir [19]. Böylece biyolojik bir yapının/sistemin bilgisayarla incelenebileceği

görülmüştür. Zaman içerisinde bilgisayar teknolojilerinin gelişimiyle CA metodunun yapılandırılması, optimizasyonu ve adaptasyonu yapılmıştır. Özellikle 1970 lerde John Conway tarafından yapılan “Life” (yaşam oyunu) dikkatleri üzerine toplamıştır [63,64]. Bu algoritma ile bir çeşit ekosistem incelenmiştir. Algoritmada hangi hücrenin yaşayacağına veya öleceğine basit birkaç kuralla karar verilebilmektedir. Biyolojik yapılar üzerine çalışılırken doğan CA’nın zamanla fizikteki önemi ortaya çıkmıştır. 1980 lerde Stefan Wolfram istatistik termodinamiğinde kendi kendini düzenleyen ve çevresiyle etkileşen sistemler için CA modelinin kullanılmasının üzerinde durmuştur [65-68]. Günümüzde CA fen bilimleri, beşeri bilimler ve şehir planlama gibi birçok konuda kullanılmaktadır.

CA karmaşık sistemlerin (dinamik sistemlerin) anlaşılmasında kullanılan; sonsuza genişletilebilen sonlu bir ızgara şeklindeki örgü içerisinde, incelenmek istenilen yapıların örgü hücreleri içerisine yerleştirilmesiyle elde edilen bir matematiksel metot olarak tanımlanabilir. Burada her hücre bir durum ile karakterize edilir ve tanımlanan kurallara (lokal kurallar) göre kesikli zaman basamaklarında, kendi komşu hücreleriyle etkileşerek sistemin gelişimini gösterirler. CA tanımını şunları içermektedir:

1. Izgara örgüden kaynaklanan karmaşıklıktan kaçınmak için periyodik sınır koşulları kullanılır,
2. Sonsuza genişletilebilen sonlu örgü içerisindeki hücreler bir durum belirtir,
3. Her örgü hücresi için birinci veya ikinci dereceden komşularıyla etkileşir ve her hücre kendi durumuna ve komşu hücrelerin durumlarına bağlı olarak aynı kurallarla gelişir,
4. Lokal kurallar deterministik ya da olasılıksal olarak belirlenebilir,
5. Sistemin gelişimi kesikli zaman basamaklarında gerçekleşir,
6. Hücreler senkronize (eş zamanlı) veya senkronize olmadan güncellenebilir; tüm ızgara örgü eşzamanlı hesaplanabilirken her hücre tek başına güncellenebilir. Senkronize olmayan güncellemelerde değişen hücre durumu komşuları için anında hesaba katılır. Senkronize olmayan güncelleme CA metodunda nadiren kullanılır. Bir boyutta en basit şekliyle CA çalışma prensibi şu şekildedir:

1- Izgara örgü oluşturulur

[illegible]

2- Örgü içerisindeki hücrelerin durumları belirlenir (0 ve 1 ile ifade edilen durumlar)

1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

3- Komşu etkileşimleri kuralları tanımlanır ve hesaplamaya verilir.

1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1
		?										

Burada her hangi bir t anında bir hücrenin durumu, $t-1$ anındaki durumuna ve komşu hücrelerin durumlarına bağlı olarak gelişir.

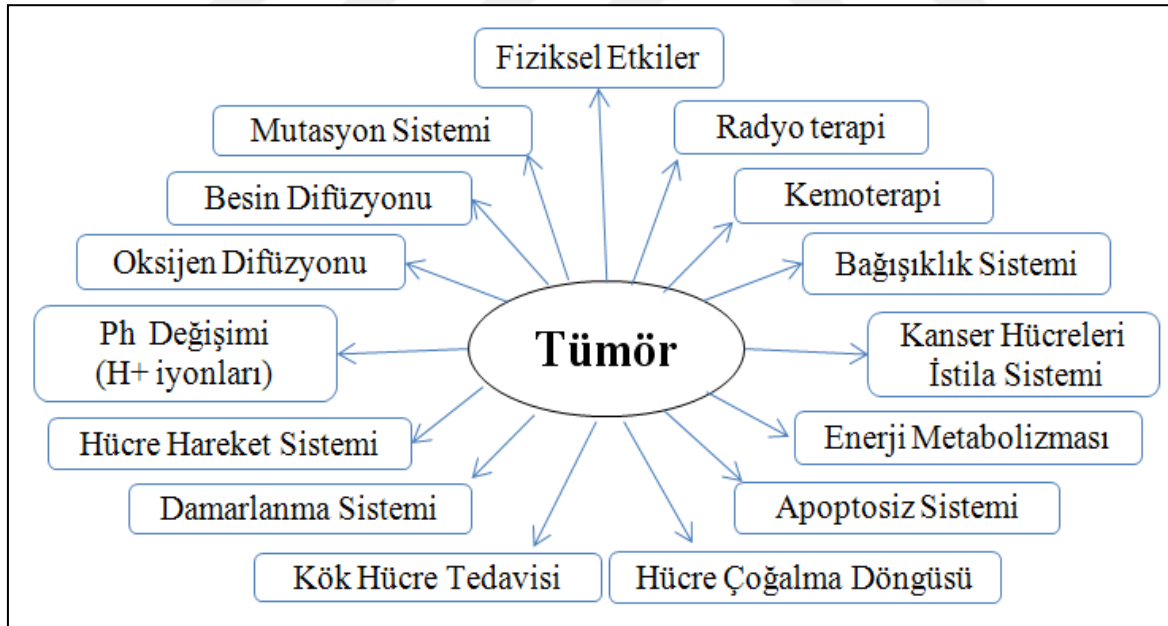
CA kolaylıkla kurgulanabilinen bir metot olarak görünse de matematiksel analizin yapılması zorluklar içermektedir. Özellikle CA sınıflandırılması algoritmanın oluşturulması için önem taşımaktadır. Stefan Wolfram CA sınıflandırmasını yapmış ve dört grupta kategorize etmiştir [69]. Çizelge 2.1’de görüldüğü gibi sınıflandırma basitten karmaşık yapılara doğrudur ve en zor matematiksel analiz 4. sınıf kategorisine aittir.

Çizelge 2.1. Wolfram CA sınıflandırması

1.Sınıf	En basit davranışı gösteren CA, neredeyse bütün başlangıç durumları tekdüze son durumla sonuçlanır.
2. Sınıf	Farklı başlangıç koşulları farklı son durumlara neden olur fakat bu farklı son durumlar, sonsuza kadar aynı kalan veya birkaç hesaplama adımıyla kendini tekrarlayan yapıların belirli setlerini içerir.
3. Sınıf	Buradaki davranış rastgele görünmesinden daha karmaşıktır fakat bazı kendini tekrarlayan örüntüler görülür (çoğunlukla üçgen formunda).
4. Sınıf	Buradaki davranış 2. ve 3. sınıf davranışın arasındadır. Hem tahmin edilebilir hem de rastgele örüntü formlarını içerir.

CA biyolojik yapıların incelenmesinde başarılı sonuçlar verdiği keşfedildiğinden bu yana canlı yapıların çevresiyle etkileşimlerini araştırmada yaygın olarak kullanılmaktadır. CA yaklaşımı ile canlı doku büyümesi [70], protein dizilimleri [71], mikro bakterilerin

süzülmesi ve kümeleşmesi [72], bağışıklık sistemi tanımlaması [73], popülasyon hareketinin ve aşılamanın salgın hastalıkların ilerlemesine etkisi [74] ve bu tez çalışmasının konusu olan tümör büyümesi gibi bir çok biyolojik konu çalışılmıştır. Makro boyuttaki tümör yapının mikro boyutta gösterdiği davranışları incelemek açısından CA yaklaşımı, lokal kurallarıyla komşu etkileşimlerini (yapının çevresiyle etkileşimini) anlayabilmek için bize imkan sunmaktadır. Ayrıca CA modeli kısmi diferansiyel denklemler ile sağlanamayan sistem kararlılığını sağlar. Şöyle ki kısmi diferansiyel denklemler ile algoritması yazılmış modelleri genişletmek istenildiğinde eklenen parametreler sistemin kararlı yapısını değiştirebilir ve sorun yaşatabilirken; CA model ile bu problemle karşılaşılmemaktadır [75,76]. Buna ek olarak biyolojik yapılarda özellikle tümör büyümesinde görülen düzensiz örüntüler için diferansiyel denklem çözümleri sorun teşkil etmektedir [77]. CA modellerle düzensiz gelişimleri incelemek ve yeni parametre eklemek daha kolaydır. Tümör gelişimi birçok parametreyle ifade edildiği için çok karmaşık matematik analiz gerekmektedir [78]. Bu karmaşıklığı anlayabilmek açısından tümör gelişimine etki eden faktörler şekil 2.2’de kısaca gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Tümör gelişimine etki eden faktörler

2.3. GBM Tümörün Homojen Ortamda CCA Metoduyla Ising Model Kullanılarak Modellenmesi

Ising modelin simülasyonları Monte Carlo metodunun kritik düşüş ile rastgele konfigürasyon oluşturmada zaman alan Metropolis algoritması veya simülasyonları daha hızlı yapabilen Swendsen-Wang ve Wolff algoritmaları kullanılarak yapılmaktadır [79]. Bu algoritmalar genelde kanonik küme varsayımı üzerinden yapılmaktadır. Mikrokanonik küme düşünüldüğünde ise iki algoritma öne çıkmaktadır. Bunlardan ilki “Quatre 2 reversible” (Q2R) algoritmasıdır. Q2R algoritması spin-spin etkileşme enerjisinin (Ising veya iç enerji) sistemin toplam enerjisine karşılık geldiği algoritmadır. Q2R algoritmada spin sadece spin çevirme sistemin toplam spin enerjisi değişmeyeceğinde gerçekleşir [80]. Şöyle ki; örgü hücrelerinin her biri +1 veya -1 değerlerinden birini alarak spin tarafından işgal edilir ve rastgele oluşturulan konfigürasyonda hesaplama başlatılır. Her hesaplama basamağında sistemin toplam spin enerjisinin değişip değişmeyeceğine bakılır ve değişim olmayacaksa spin yönü çevrilir. Bu algoritma sabit enerjili mikrokanonik küme için kullanılmaktadır çünkü bütün spinler aynı anda güncellenemez [81]. Örgü iki alt örgüye indirgenerek sırayla spin etkileşimlerine lokal olarak dış manyetik alan yokluğunda bakılır. Curie sıcaklığının altında manyetizasyon gözlenirken daha düşük sıcaklıklarda ve enerjilerde hesaplamanın basamak sayısı arttırılsa bile manyetizasyonda dalgalanmalar ortaya çıkmaktadır. Bu dalgalanmalar ise doğru değerlere ulaşılmasına engel olmaktadır. Mikrokanonik sistemler için Ising modelde kullanılan bir diğer algoritma M. Creutz tarafından geliştirilen Creutz Cellular Automaton (CCA) algoritmasıdır [82]. Creutz bu algoritmada Monte Carlo metodunda örgü etrafında sistem ve çevresi arasında enerji transferini sağlayan “demon” olarak adlandırılan değişkeni örgüde bir yapı olarak ele almıştır. Her örgü hücresi spine karşılık gelen eşlenik momentumda rol oynayan “demon” olarak adlandırılan bir değişkene bağlanır ve böylece enerji, Monte Carlo yöntemindeki gibi transfer olmak yerine Ising iç etkileşimin bir parçası olur. Creutz’un algoritmasında sistemin toplam enerjisi korunacak şekilde demon veya demonlar rast ge le spinleri ziyaret eder. Demonların örgüyü geziyor olmalarından dolayı bu algoritmaya Creutz’un gezgin “demon” algoritması denilmektedir. Creutz 1986 yılındaki çalışmasında bu yaklaşımla Ising modelin iki boyutlu uzayda deterministik bir CA yapısını geliştirmiştir. Modelde iki boyuttaki kare örgüdeki her bir hücreye dört ikili “bit” karşılık gelmektedir. Bir hücredeki değişkenlerin $t+1$ basamağında alacağı değerler, hesaplamanın t anındaki kendi değeri ile örgüde kendine en yakın komşu hücrelerdeki değişkenlerin sahip olduğu değerlerinden elde edilir. Her örgü hücresindeki

dört ikili “bit” den ilki, 0 veya 1 değerlerini alabilen Ising spinidir ve B_i ile sembolize edilir. Dış manyetik alanın yokluğunda ($H=0$) $S_i=2B_i-1$ olmak üzere, Ising spin enerjisi H_I şu şekilde tanımlanmaktadır:

$$H_I = -J \sum_{\langle ij \rangle} S_i S_j . \quad (2.44)$$

Burada $\langle ij \rangle$ bütün en yakın komşu hücre çiftleri üzerinden toplamı göstermektedir.

Her bir hücredeki ikinci ve üçüncü “bit” ise “demon” a yani spine karşılık gelen eşlenik momentuma karşılık gelmektedir. Bu “bit” ler 0, 1, 2 ve 3 değerlerini alabilen bir tam sayıyı temsil etmektedir. $D_{1,i}$ ve $D_{2,i}$ olarak ifade edilen bu “bit” ler kinetik enerji ile ilişkilendirilğinde momentum değişkenine karşılık gelen kinetik enerji H_K ifadesi aşağıdaki gibi yazılır

$$H_K = 4 \sum_i (D_{1,i} x 2^0 + D_{2,i} x 2^1) . \quad (2.45)$$

Burada 4 çarpanı eklenmiştir çünkü denklem 2.44’deki ifadede herhangi bir spinin döndürülmesi sadece Ising enerjinin dört katı olduğunda mümkün olur ve bu şekilde kinetik terimin özellikleri korunur. Sistemin toplam enerjisi koruyan spin yenileme algoritması şu şekildedir:

$$H = H_I + H_K . \quad (2.46)$$

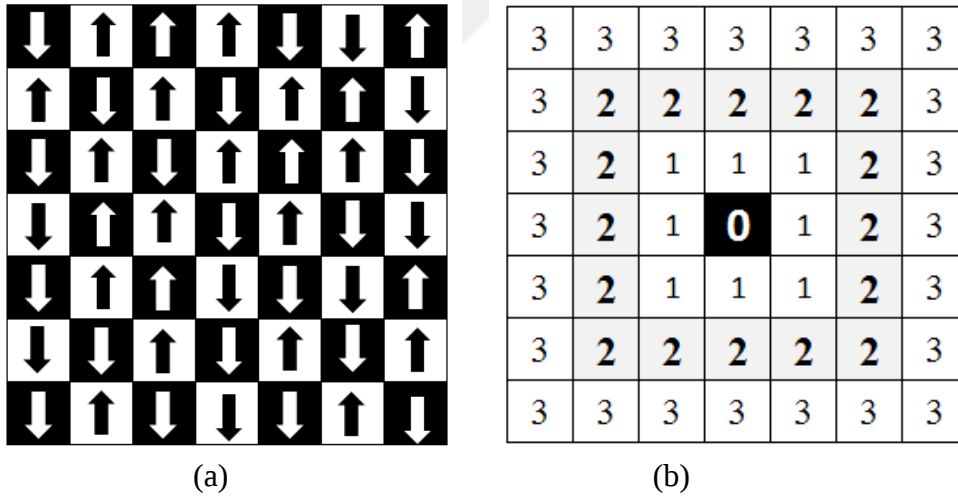
Creutz’un tanımladığı dördüncü “bit” her örgü hücresiyle ilgili uzay-zaman eşleniğidir. Bu “bit” dama tahtası stilinde yenileme sağlayarak Ising modelinin CA ile simülasyonunun yapılabilmesini mümkün kılmaktadır. Dama tahtası stili yenilemeye göre dama tahtasının siyah (1) hücrelerine ait spinlere kural uygulanarak spin döndürme girişiminde bulunulur ve rengi beyaza (0) çevrilir; beyaz hücrelerin ise sadece rengi siyaha çevrilir. Rengi beyaza çevrilen siyah hücrelerin spini döndürülerek ($1 \rightarrow 0$ veya $0 \rightarrow 1$) Ising enerjisindeki değişimi ΔH_I hesaplanır. Bu enerji değişimi, sistemin toplam enerjisinin korunuyor olma şartı altında test edilir. Elde edilen ΔH_I değeri bu hücrenin momentum değişkenine

aktarılabilecekse veya momentum değişkeninden alınabilecek bir değere karşılık geliyorsa spin döndürülür. Spin döndürülebilmiş ise buna uygun olarak momentum da değiştirilir. Bu işlem periyodik sınır şartları altında örgüdeki bütün siyah hücelere aynı zaman adımıyla uygulanır. Simülasyon gelişimi süresince rast gele hareket, konfigürasyon uzayı boyunca devam eder. Demon enerjisinin hesabı aşağıdaki ifade yardımıyla bit sayısı göz önünde bulundurularak şu şekilde yapılır:

$$E_D = 4(2^0 D_1 + 2^1 D_2 + 2^2 D_3 + 2^3 D_4 + 2^4 D_5 + \dots). \quad (2.47)$$

CA yöntemi Ising model simülasyonları kolay uygulanabilme ve hesaplamalarda zaman kazanabilme açısından getirdiği avantajlarıyla zaman içerisinde yaygın olarak daha yüksek mertebedeki boyutlar için de çalışılmıştır [83-90].

Bu tez çalışmasında GBM tümörün gelişimini incelemek için oluşturulan Ising modelinde CCA yöntemiyle çalışılmıştır. GBM tümörün birinci bölümde anlatılmış olan yapısı Ising modele Şekil 2.3’de gösterildiği gibi adapte edilmiştir.



Şekil 2.3. (a) Ising modelde spinlerin gösterimi. (b) GBM tümör hücrelerinin ve çevresinin Ising modele uyarlanması (nekrotik bölge 0, yerinde kanser bölgesi 1, Kontrolsüz hızla çoğalan bölge 2, sağlıklı hücreler 3 ile gösterilmiştir)

GBM tümörün CCA metoduyla Ising modeli kullanılarak yapılan bu adaptasyonunda hücre çeşitleri arasındaki geçişler (faz geçişleri) tümörün biyolojik yapısına göre şekillendirilerek aşağıdaki kurallara göre tanımlanmıştır:

i. $1 \rightarrow 0$ veya $1 \rightarrow 2$

Yerinde kanser hücresi nekrotik veya kontrolsüz çoğalan kanser hücresine dönüşebilir

ii. $2 \rightarrow 1$

Kontrolsüz çoğalan kanser hücresi yerinde kanser hücresine dönüşebilir

iii. $3 \rightarrow 2$

Sağlıklı hücreler kontrolsüz çoğalan kanser hücrelerine dönüşebilir.

Yukarıdaki geçişlerin dışındaki geçişler yasaklanmıştır. Burada esas olan kanser hücrelerinin doğasındaki özelliklerdir. Kanser hücrelerinin sınırsız bölünüp çoğalmaları ve apoptosize olan duyarsızlıklarından dolayı besini normal hücrelere göre daha fazla tükettikleri bilinmektedir. Bu çalışmada besine ulaşamayan kanser hücreleri çoğalamamakta veya ölmektedir.

GBM tümörün Ising modelinde momentum değişkenine karşılık gelen kinetik enerjinin besin enerjisine karşılık geldiği kabul edilmektedir. GBM tümör sisteminin toplam enerjisinin sabit olarak alınmasıyla tümör çevresinde damarlanma oluşumuna izin verilmemektedir ve böylece tümör ortamı homojenliğini korumaktadır.

Bir sonraki bölümde biyolojik yapı olan GBM tümörün gelişiminin mikro kanonik bir yöntem olan CCA metodu kullanılarak algoritması geliştirilmiş Ising Modeli ile yapılan hesaplamaların sonuçları verilmiştir.

3. SİMÜLASYON HESAPLAMALARI VE SONUÇLAR

GBM tümörünün gelişimi üzerine S. Torquato, A.R. Kansal ve diğerleri yaklaşık on sene çalışmışlardır [91-95]. İlk olarak homojen ortamda GBM tümörünün gelişimini CA ile modellemişler ve sonrasında modellerini geliştirerek tümör alt popülasyonlarının ortaya çıkması, tümör tedavisi ile tümörün tedaviye olan direncini ve damarlanmanın tümör gelişimine etkileri gibi konular üzerine çalışmalar yapmışlardır. S Torquato 2011 yılında CA modeli ile Ising modelini birleştiren çalışmasında kanser konusunda fizik bilimin önemini ortaya koymuş ve GBM tümörünün gelişimine sunulan fiziksel bakış açısı ile teorik modellemeler içerisinde farklılığıyla öne çıkmıştır [96]. Klinik çalışmalarla oldukça uyumlu sonuçların elde edildiği bu çalışmada CA model üç uzamsal boyut ve zaman boyutu ile 4 boyut olarak modellenmiştir. Modelde GBM tümörün küresel katı yapıda olduğu kabul edilmiş ve tümör hücre tipleri (nekrotik, yerinde kanser ve kontrolsüz çoğalan kanser hücreleri) arasında faz geçişleri olduğu kabul edilerek Ising model ile çalışılmıştır. Çalışmada Ising modelle mevcut CA modeli yeniden yapılandırılmış ve temel birkaç mikroskopik parametre kullanarak makroskopik boyuttaki tümör gelişimi hakkında bilgi edinilmiştir.

Bu tez çalışmasında CCA metoduna dayanılarak geliştirilen Ising Model ile küresel olduğu varsayılan GBM tümörün homojen ortamda (tümör çevresinde yeni damarların oluşmadığı, tedavinin olmadığı ve tümör çevresindeki besin difüzyonunun sabit düşünüldüğü ortamda) gösterdiği davranış iki boyutta incelenmiştir.

Simülasyonlar 710x710 kare örgü içerisinde başlangıç enerjileri aynı; fakat başlangıç konfigürasyonları farklı olan 8 ayrı sistem için 900 Monte Carlo adımı ilerletilerek yapılmıştır ve sonuçların ortalamaları alınmıştır. Ayrıca örgü hücrelerinin içerisine tümör hücrelerinin ölçeklendirmesinde maksimum tümör yarıçapı 25 mm olarak kabul edilmiş ve simülasyonlar da başlangıç tümör yarıçapı 0,65 mm olarak alınmıştır.

Tümör gelişiminde önemli olan kritik değerlerin başında tümörün fark edilebilir lezyon, tanı konulabilme ve ölümcül olan tümör büyüklükleri geldiği için bu çalışmanın sonuçları GBM tümör için kritik olan tümör yarıçapı değerlerine göre verilmiştir (Çizelge 3.1). Ayrıca bu kritik değerler için tümör hacminin iki katına çıkma süreleri (DT) ve özel tümör büyüme

hızları (SGR) denklem 3.1 ve 3.2’de verilmiştir [97] :

$$DT = \frac{\ln 2 \times (t_2 - t_1)}{\ln(V_2 / V_1)} \quad (3.1)$$

$$SGR = \frac{\ln 2}{DT} \quad (3.2)$$

Burada V_1 değeri t_1 zamanlarındaki tümör hacmi ve V_2 değeri t_2 zamanlarındaki tümör hacmidir.

Çizelge 1’de görüldüğü üzere GBM tümör için incelenen kritik değerler lezyonun ortaya çıkması, hastalığın tanısının konulması ve ölümcül büyüklüğe ulaşma yarıçap değerleridir. Klinik çalışmalarda lezyonun ortaya çıkması için 5 mm, hastalığın tanısının konulması için 18,5 mm ve ölümcül yarıçap için 25 mm olarak verilmiştir [96]. Simülasyon sonuçlarına göre yapılan hesaplamalarda bu yarıçap değerlerine ulaşmak için geçen süreler incelenmiş ve elde edilen simülasyon sonuçlarının [96] ile uyumlu olduğu görülmüştür. Simülasyonlara göre ilk lezyon oluşumu 234 günde ortaya çıkarken, tanı konulması için 456 gün geçmesi gerekmektedir. Normal seyrinde devam eden hastalık yaklaşık 1,5 sene içerisinde ölümcül duruma gelmektedir. GBM tümörünün diğer tümörlere göre daha kısa sürede ölümcül duruma gelmesinin başlıca sebebi kafatası sınırlaması ve tümörün hızla büyümesidir.

Çizelge 3.1. Tez Çalışması Simülasyon sonuçları ve sonuçların [96] ile karşılaştırılması (İlk satır bu tez çalışmasındaki simülasyon sonuçları, ikinci satır [96] makalesinin sonuçları)

	Lezyonun ortaya çıkması	Tanı Konulması	Ölümcül Değer
Yarıçap	5±0.03 mm 5 mm	18.5±0.03 mm 18,5 mm	25±0.01 mm 25 mm
Zaman	234±0.03 gün 223 gün	456±0.40 gün 454 gün	569 ±0.50 gün 560 gün

Çizelge 3.1. (devam) Tez Çalışması Simülasyon sonuçları ve sonuçların [96] ile karşılaştırılması (İlk satır bu tez çalışmasındaki simülasyon sonuçları, ikinci satır [96] makalesinin sonuçları)

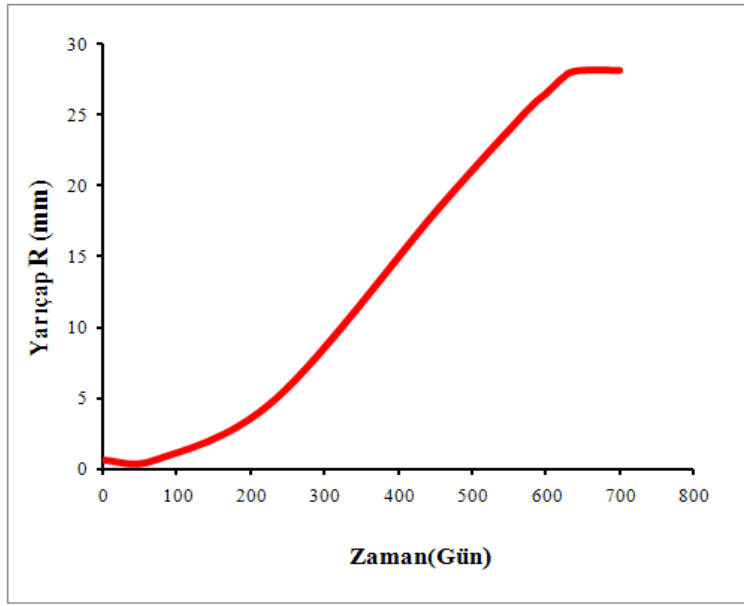
Çiftlenme Zamanı	14 gün 45 gün	68 gün 70 gün	101 gün 105 gün
Hücre Sayısı	2.7×10^{10} 10^9	9.6×10^{10} 5×10^{10}	9.9×10^{10} 10^{11}
Özel Büyüme Hızı	0.050 -	0.010 -	0.006 -
Büyüme Oranı	0.04 0.30	0.02 0.20	0.01 0.09
Ölü Hücre Oranı	0.92 0.49	0.93 0.55	0.96 0.60

Klinik olarak tümörün çiftlenme zamanı, büyüme oranı, nekrotik hücre oranı ve kanser hücrelerinin sayısı tümörün ne derecede kötü huylu olduğunu ve tümörün ileri zamanda nasıl ilerleyeceğini tahmin edebilme açısından önemli parametrelerdir. Bu çalışmada GBM tümörü için çiftlenme zamanlarına bakıldığında lezyonun ortaya çıkma yarıçap değerinde çalışma [96] ile farklılık elde edilmiştir. Simülasyonlarda 5 mm tümör yarıçapı için tümör çiftlenme süresinin 14 gün olarak bulunması iki çalışma arasındaki hücreleme yöntemi farkını vurgulamaktadır. Modelde bütün örgü hücrelerinin boyutları aynı alınmış ve örgü hücreler içerisinde tümör hücrelerinin sayıları sabit alınmıştır. S Torquato çalışmasında hücre yoğunluğunu, hücrelerin tümör merkezine göre uzaklıklarına bağlı değişken olarak ele almıştır. Buna göre tümör merkezinden uzaklaştıkça hücre yoğunluğu azalmaktadır. Bizim çalışmamızda tümör gelişimindeki ilk evre verilen başlangıç şartları ve hücre tipleri arasındaki geçiş şartları sebebiyle daha kısa sürede gerçekleşmiştir. Kanserli hücrelerin hastalığın başlangıcında daha hızlı ilerlediği, zamanla bu ilerlemenin yetersiz besin kaynağı, yer sınırlaması gibi sebeplerden dolayı yavaşladığı ve deneysel olarak 5 mm yarıçap için

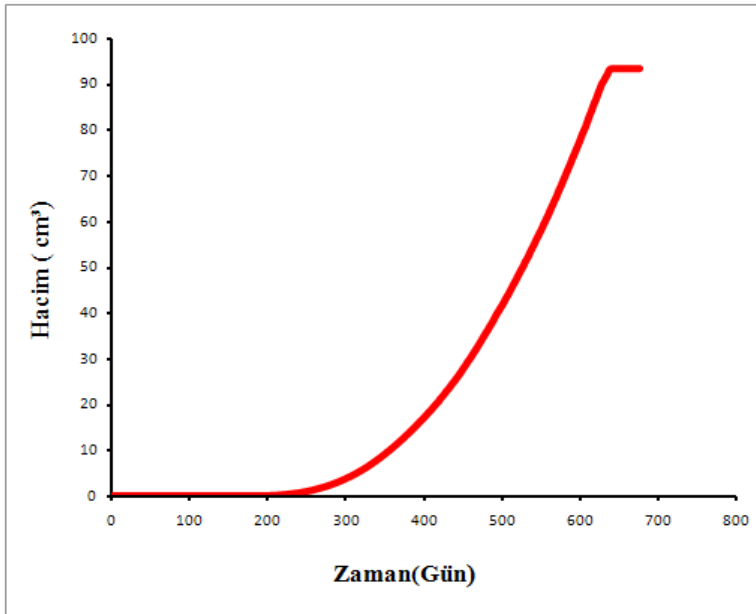
çiftlenme süresinin 36 gün olduğu göz önüne alındığında elde edilen sonuç kabul edilebilir düzeydedir. Hastalığa tanı konulması ve ölümcül yarıçap değerleri için ise iki çalışmanın sonuçlarının birbiriyle uyumlu olduğu görülmektedir.

GBM tümörün kritik yarıçaplarında tümörün hücre sayısı, özel büyüme hızı, büyüme oranı ve nekrotik hücre oranlarına bakıldığında tümörün ilk evrelerinin daha hızlı ilerlediği anlaşılmaktadır. Zaman geçtikçe tümörün büyümesi yavaşlamaktadır ve nekrotik hücre sayısı artmaktadır. Bu tez çalışmasından elde edilen değerler ile literatür değerlerinin sayısal olarak farklılık göstermesi kanserli hücrelerin örgü hücresi içerisinde farklı şekilde ölçeklendirilmesinden kaynaklanmaktadır.

GBM tümörü, küresel tümörler için kabul edilen üstel büyüme göstermiştir (şekil 3.1). Tümör yarıçapının ve hacminin değişimi incelendiğinde tümörün ilk oluşum zamanlarında hızla büyüme gösterdiği ve zaman ilerledikçe büyüme hızının azaldığı görülmektedir. Tez çalışmasında tümör büyüklüğünün maksimum olduğu noktada tümör yarıçap değeri yaklaşık 27 mm dir. Bu yarıçap değeri ile deneysel olarak ölümcül kabul edilen 25 mm yarıçap değeri ile uyumludur. Ayrıca modellemede önemli olan nokta tümör yarıçapının 25 mm ulaşması için geçen süredir. Ölümcül GBM tümörün hacmi $62,5 \text{ cm}^3$ olarak hesaplanabilirken, bu değer kesinlik göstermemektedir. Malignant tümörün gelişimi hastanın yaşı, genetik yapısı, beslenmesi gibi birçok faktöre bağlı olduğu gibi tümörün beyindeki yerine bağlı olarak da farklılık göstermektedir. Kanser daha önce de belirtildiği üzere çok karmaşık yapıya sahiptir ve bu çalışmanın amacı makro boyutta gelişimi gözlenen GBM tümörün hücresel boyuttaki davranışını anlamaya çalışmaktır. Özellikle hastalığın ne zaman ve nerede başladığını anlayabilmek ve hastalığın ilerleyişine dair doğru tahminler yürütebilmek için teorik modellemelere ihtiyaç duyulmaktadır; çünkü günümüzdeki mevcut teknoloji ile kanserin ilk oluşum evreleri gözlenememektedir.



(a)



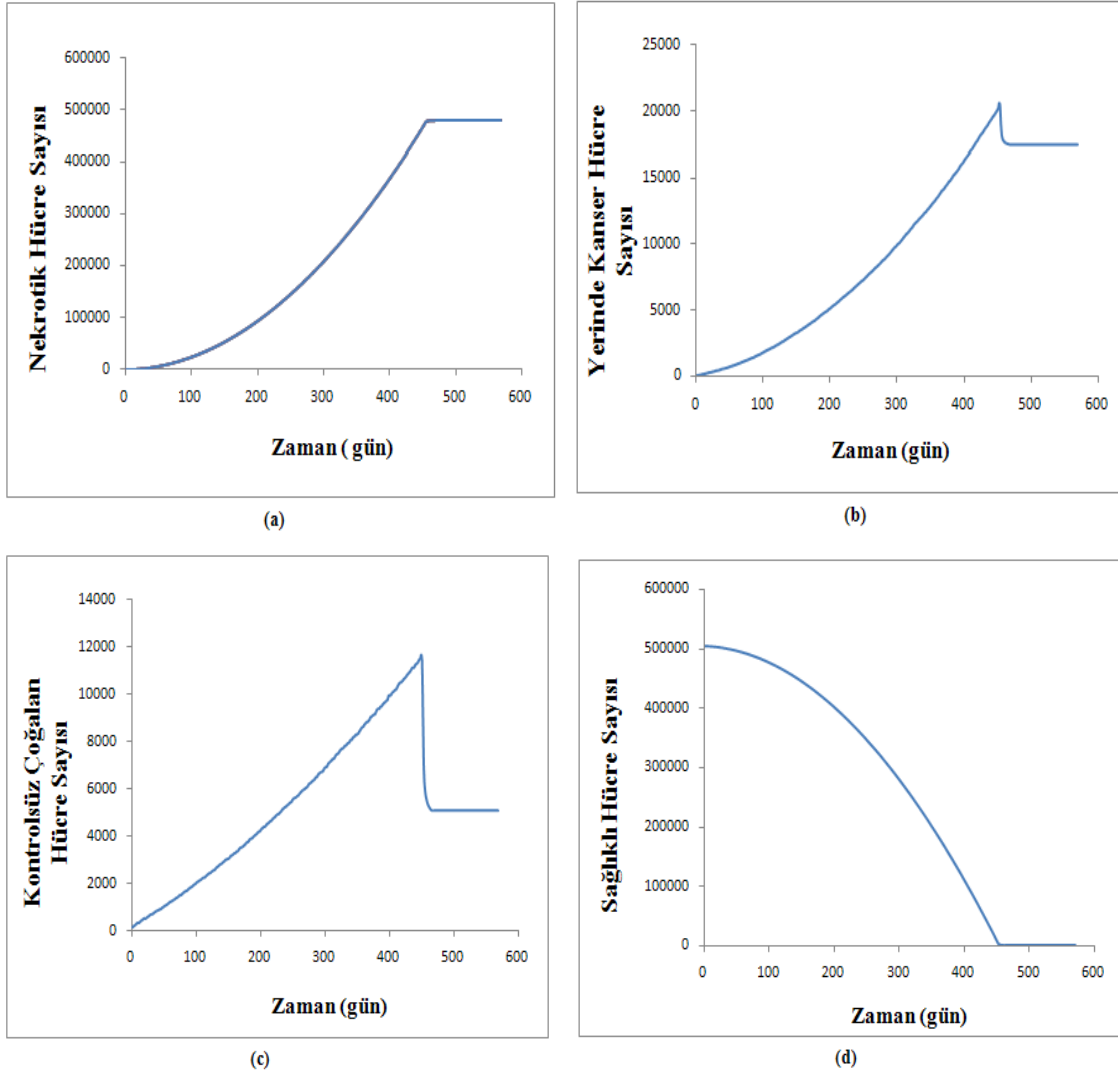
(b)

Şekil 3.1. GBM Tümörün (a) Yarıçapı ve (b) Hacminin zamana bağlı değişimi

GBM tümörünü oluşturan hücre tiplerinin (nekrotik, yerinde kanser ve hızla çoğalan hücrelerin) ve faz geçişi yaklaşımıyla kanser hücresine dönüşen sağlıklı hücrelerin zaman bağlı sayıca değişimleri Şekil 3.2’de verilmiştir. Nekrotik hücre sayısı, tümör yarıçapı maksimum değerine ulaşana kadar üstel artış göstermiş ve bu noktaya ulaştıktan sonra sabit değer almıştır. Yerinde kanser hücreleri aynı üstel davranışla artmış; yarıçap maksimum değerine ulaştıktan sonra düşüşe geçip sabitlenmiştir. Buradaki hücre sayısındaki azalma

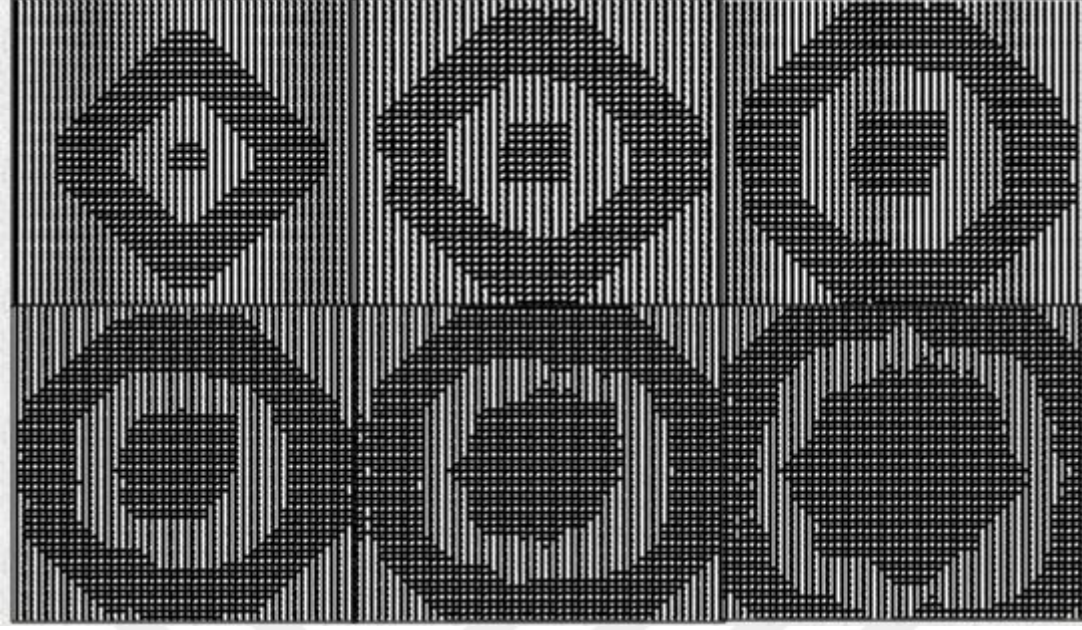
yerinde kanser hücrelerinin nekrotik hücrelere dönüşümüdür. Simülasyonlarda verilen sınır ve faz geçişi kurallarıyla ölümcül yarıçap değerine ulaşıldıktan sonra simülasyon basamakları devam ettiği için yerinde kanser hücrelerinin nekrotik bölgeye geçişi olmuştur. Kontrolsüz çoğalan kanser hücre sayısı tümör yarıçapının artmasına paralel olarak artarken tümör hacmi doyuma ulaştıktan sonra sağlıklı hücrelerle arasındaki faz geçişi sona ermiş ve yerinde kanser hücrelerine dönüşmüştür. Sağlıklı hücreler ise tümör gelişimine uygun olarak azalmıştır. Şekil 3.2d'de sağlıklı hücre sayısının yarıçapın maksimum noktasından sonra sağlıklı hücrelerin sistemde yok olduğu sonucuna varılmaktadır; fakat bu durum kare örgü tümör ortamında büyüyen küresel tümör için realistik değildir. Bu indirgenmenin gözlenme sebebi, maksimum yarıçap noktasında ihmal edilebilecek sayıda sağlıklı hücre kalmış olmasıdır.

Tümör hücre tiplerindeki ve sağlıklı hücrelerdeki değişim, hücrelerin canlılığını devam ettirebilmeleri için gerekli olan enerjiye sahip olmalarına bağlıdır. Bu tez çalışmasında sisteme başlangıçta verilen enerjinin besin enerjisi olarak kabul edilmiştir ve bu enerji hücre tipleri arasındaki etkileşimler sonucu gözlenen faz geçişlerinin kaynağıdır.



Şekil 3.2. GBM tümör hücre tiplerinin (a) Nekrotik Hücre (b) Yerde kanser hücre (c) Kontrolsüz çoğalan hücre (d) Sağlıklı Hücre Sayılarının zamana göre değişimleri

710x710 örgüde tümör gelişiminin görüntüsünün alınması teknik olarak zor olduğu için aynı sistemin 50x50 örgüde görüntüsü alınmıştır (Şekil 3.3). Örgü büyüklüğü küçüldükçe makro boyutta elde edilen tümörün küresel şekle dönüştüğü simülasyon sonunda görülmektedir. Büyük örgüde, bir örgünün içerdiği hücre sayısı arttığından dolayı simülasyon görüntüsünün sonuna doğru küresel şekle ulaşılmıştır. Her ne kadar küçük örgü daha az detaylı bilgi sunuyor olsa da, makro boyutta tümör gelişimi hakkında yeterli bilgi sunmaktadır. Burada önemli nokta modellemenin doğruluğunu destekleyen tümör kesitinin görüntüsünün elde edilmesidir.



Şekil 3.3. GBM tümörünün gelişiminin 50x50 örgüde görüntüsü. En iç kısımdan en dış kısma doğru hücre tipleri sırasıyla nekrotik, yerinde kanser, kontrolsüz çoğalan ve sağlıklı hücrelerdir

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma disiplinler arası çalışma konusu olan kanser için fiziksel bakış açılarının geliştirilmesine destek olmak ve biyolojik bir yapının mikro boyutta anlaşılmasına ışık tutmak amacıyla yapılmıştır. Biyolojik yapılar, fizikte çevresiyle etkileşimi sürekli olan ve bu nedenle uzun süreli fiziksel dengeye ulaşamayan dinamik sistemler olarak tanımlanabilmektedir. Genel olarak bakıldığında bir canlı hücre üç temel yapının birlikte çalışmasıyla canlılığını sürdürmektedir [98]. Bu üç yapının ilki proteinlerden oluşan ve hücrenin şeklini, esnekliğini, hareketini sağlayan ve hücre organellerini bir arada tutan hücre iskeletidir. İkincisi yağ ve proteinden oluşan, hücreye madde girişini ve hücreden madde çıkışını kontrol eden hücre zarıdır. Üçüncüsü ise hücre büyümesini, hücre göçünü, hücre farklılaşmasını, hücrenin normal şartlar altında canlılığının devamını ve morfogenezini düzenleyen hücre dışı matristir. Bu üç yapı birlikte fiziksel sınırlamalara (viskozite, elastik özellik, hücre içi ve dışı basınç gibi) maruz kalan biyolojik sinyallerin doğru işlev göstermesi için etkin yapı oluşturur. Kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelerden farklı özelliklere sahip olması, sağlıklı hücrelerin maruz kaldığı fiziksel sınırlamaları etkilemekte ve sağlıklı hücre ortamını değiştirmektedir. Tıbbi görüntüleme cihazlarının hücresel boyutlarda bilgi edinebilmede yetersiz kalmalarından dolayı, kanser hücrelerinin sebep olduğu mikro çevre değişimleri ve kanser hücrelerinin kendi aralarındaki mikro etkileşimler tam olarak anlaşılamamıştır. Bu yüzden kanser hücrelerinin mikro boyuttaki davranışlarını anlayabilmek için teorik modellemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu modellemeler her ne kadar matematiksel zorluklarla karşı karşıya kalıyor olsa da, deneysel ve klinik çalışmalarla uyumlu sonuçlar ortaya koymuşlardır.

Bu tez çalışmasında beyin kanseri türleri içerisinde ölümcül olan GBM tümörünün gelişimi CCA üzerinde Ising Modelinin uygulanmasıyla iki boyutta incelenmiştir. GBM tümörünün yapısında bulunan kanser hücre tiplerinin birbirleriyle ve tümör çevresiyle olan etkileşimleri, ferromanyetik malzemelerde gözlenen faz geçişleri gibi düşünülerek GBM tümörünün zaman içerisindeki gelişimi incelenmiştir. GBM tümörü ve çevresi fiziksel bir sistem olarak ele alındığında sağlıklı hücreler bir durumu temsil ederken kanser hücreleri çeşidine göre başka durumları temsil etmektedir. Tümör ortamının homojen kabul edilmesi, tümör sisteminin izole bir sistem olmasını sağlamaktadır. Tümör yapısının karmaşıklığı model algoritmalarını matematiksel zorluklara sürüklemektedir; fakat modellemelerin amaçlarından biri karmaşık

yapıların gelişimlerini az sayıda parametre kullanarak gerçekçi sonuçlara sağlayabilmektedir. Bu çalışmada kanserin incelenmesi için geliştirilen algoritma ile GBM tümörünün gelişimi zamanın bir fonksiyonu olarak ele alınmıştır. Klinik ve deneysel datalara dayanan kritik tümör yarıçapı değerlerine (lezyon, tanı koyma ve ölümcül yarıçap değerlerine) göre incelenen GBM tümör gelişiminde üstel ve küresel şekle dönüşen büyüme gözlenmiştir. Ayrıca simülasyon sonuçları literatürle uyumlu olarak GBM tümörün başlangıç evresinde hızla büyüdüğünü ve zaman ilerledikçe de büyümenin yavaşladığı göstermiştir. GBM tümörün büyüme hızının düşmesi, bu tümörün kafatası içerisinde maruz kaldığı sınırlı yerden kaynaklanmaktadır. Tespit edilebilir lezyon oluşumu sonrasında tümörün hacim çiftlenme süresi 18,5 mm yarıçap için 68 gün ve 25 mm yarıçap için 101 gün olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlara paralel olarak tümörün özel büyüme hızları ile büyüme oranları da zamanla azalma göstermiştir. Tümörün kendi içerisindeki etkileşimi incelendiğinde ise nekrotik tümör hücrelerinin oransal olarak yerinde kanser ve kontrolsüz çoğalan kanser hücrelerinden fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç beyindeki sınırlı besin kaynaklarının hızla tüketilmiş olduğunu ima eder ve bu durum başlangıçta tümörün sahip olduğu büyüme hızının zamanla düşüşünü de açıklar. Bu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında GBM tümörün ölümcül yarıçapa (25mm) ulaşması 569 gün sürmüştür. GBM tümör hastalarının yaşam süresinin tespit edilebilir lezyon sonrasında 1-1,5 yıl olduğu göz önüne alındığında homojen ortam temel alınarak yapılan bu tez çalışmasından elde edilen bu sonuç klinik sonuçları desteklemektedir.

Dinamik bir yapı olan kanserin erken dönem gelişimi hakkında bilgi edinebilmek, hastalıkla mücadele yani hastalığının tedavisi bakımından önem taşımaktadır. Özellikle ölümcül olan GBM tümörün ilk gelişim evresinin anlaşılması tümörü kontrol altına alabilmede hayati önem taşımaktadır. Bu çalışmada, ilk gelişim zamanında tümör yapısı hakkında bilgi edinmeyi yani tümör hücre çeşitleri arasındaki mikro etkileşimleri ve tümörün kendi çevresiyle olan mikro etkileşimleri anlayabilmek için Creutz'un Cellular Automata yaklaşımına Ising model uygulanmıştır. Geliştirilen algoritma minimum parametre kullanarak GBM tümörün gelişiminin incelenmesini sağlamıştır. Bu çalışmanın algoritması yeni parametrelerin eklenebilmesine olanak verecek şekilde tasarlanmıştır ve ilerleyen zaman içerisinde bu algoritmanın heterojen tümör ortamında GBM tümörün gelişiminin, kanser kök hücrelerinin GBM tümörün gelişimine nasıl etkilediğinin ve GBM tümörün tedavi altında nasıl bir davranış gösterdiğinin incelenmesi için adaptasyonları yapılacaktır.

Teorik modellemeler tümörün karmaşık yapısının anlaşılabilmesini ve kişiselleştirilmiş kanser tedavilerinin geliştirilebilmesini sağlamak amacıyla farklı yöntemlerle çalışmaya devam etmelidir. Denge durumunda olmayan dinamik tümör gelişimin olabildiğince gerçekçi bir modelinin oluşturulabilmesi, karşılaşılan matematiksel zorluklar ve bilgisayar sınırlamalarına rağmen önemini koruyan bir çalışma konusu olduğundan dolayı kanser hastalığının anlaşılabilmesi için disiplinler arası çalışmalar arttırılmalı ve yeni algoritmalar geliştirilmelidir.





KAYNAKLAR

1. Hassanpour, H. S., Dehghani M. (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4, 127-129.
2. Haig, D. (2012). The epidemiology of epigenetics. *International Journal of Epidemiology*, 41(1), 13-16.
3. Sharma, S., Kelly, T. K. and Jones, P. A. (2010). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 31(1), 27–36.
4. Peter W Laird. (2005). Cancer epigenetics. *Human Molecular Genetics*, 14(1), R65–R76.
5. Feinberg, A. P., Ohlsson R., Henikoff S. (2006). The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Natural Review Genetics*, 7(1), 21–33.
6. Hanahan. D., Weinberg, R. A. (2011). The hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
7. Pecorino, L. (2012). *Molecular Biology of Cancer Mechanism* (3rd edition). United Kingdom: Oxford Press, 2.
8. Kondoh, H. (2008). Cellular life span and the Warburg effect. *Experimental Cell Research*, 314(9), 1923-1928.
9. Jongsma, M., Berlin, I. and Neefjesi, J. (2015). On the move: organelle dynamics during mitosis. *Trends in Cell Biology*, 25(3), 112-124.
10. Duffy, M. J., Synnott, N. C., Crown, J. (2017). Mutant p53 as a target for cancer treatment. *European Journal of Cancer*, 83, 258-265.
11. Grecu, D., Carstea, A. S., A. T., Vişinescu, G. A. (2007). Mathematical modeling of tumor growth. *Romanian Reports in Physics*, 59(2), 447–455.
12. Cui, S., Friedman A. (2001). Analysis of a mathematical model of the growth of necrotic tumors. *Journal of Mathematical Analysis and Application*, 255(2), 636-677.
13. de Pillis, L. G., Radunskaya A. E., and Wiseman, C.L. (2005). A Validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Research*, 65(17), 7950-7958.
14. Levine, H. A., Pamuk, S., Sleeman, B. D., Nilsen-Hamilton, M. (2001). Mathematical modeling of capillary formation and development in tumor angiogenesis: penetration into the Stroma. *Bulletin of Mathematical Biology*, 63(5), 801-863.
15. Roose, T., Chapman, S. J. and Maini, Philip K. (2007). Mathematical models of avascular tumor growth. *Society for Industrial and Applied Mathematics Review*, 49(2), 179–208.

16. Collis, J., Hubbard, M. E. and O'dea, R. D. (2017). A multi-scale analysis of drug transport and response for a multi-phase tumour model. *European Journal of Applied Mathematics*, 28(3), 499-534.
17. Bandini, S., Mauri, G., Serra R. (2001). Cellular automata: From a theoretical parallel computational model to its application to complex systems. *Parallel Computing*, 27(5), 539-553.
18. Kari, J. (2004). Theory of cellular automata: A survey, *Theoretical Computer Science*, 334(1), 3-33.
19. Ilachinski, A. (2002). *Cellular Automata: A Discrete Universe*. Singapore: Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
20. Kansal, A.R, Torquato, S, Harsh, G.R, Chiocca, E.A and Deisboeck, T.S. (2000). Simulated brain tumor growth using a three-dimensional cellular automaton. *Journal of Theoretical Biology*, 203(4), 367–382.
21. Poleszczuk, J. and Enderling, H. (2014). A High-performance cellular automaton model of tumor growth with dynamically growing domains. *Applied Mathematics*, 5(1), 144-152.
22. Qi, A., Zheng, X., Du, C. Y., An, B. S. (1993). A Cellular automaton model of cancerous growth. *Journal of Theoretical Biology*, 161(1), 1-12.
23. Monteagudo, A., Santos, J. (2014). Studying the capability of different cancer hallmarks to initiate tumor growth using a cellular automaton simulation. Application in a cancer stem cell context. *Bio Systems*, 115, 46–58.
24. Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J. B., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A. A., Gijtenbeek, J., Marosi, J., Vecht, C. J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., Weller, M., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Mirimanoff, R. O., on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncology*, 10(5), 459-466.
25. Lacroix, M., Dima A., Fourtney, D. R., Gokaslan, Z. L., Shi, W., Demonde, F., Lang, F. F., Mccutcheon I. E., Hassenbusch, S. J., Holland, E., Hess, K., Michael, C., Miller D., and Sawaya, R. (2017). A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery*, 95(2), 190–198.
26. Kansal, A.R., Torquato, S., Harsh, G. R., Chiocca, E.A., and Deisboeck, T.S. (2000). Cellular automaton of idealized brain tumor growth Dynamics. *Bio Systems*, 55(1), 119-127.

27. Lo, C.F. (2007). Stochastic Gompertz model of tumour cell growth. *Journal of Theoretical Biology*, 248(2), 317–321.
28. Bru, A., Albertos, Jose', S., Subiza, Jose', L., Garcí'a-Asenjo, L. and Bru', I. (2003). The universal dynamics of tumor growth. *Biophysical Journal*, 85(5), 2948-2961.
29. Bru, A., Casero, D., de Franciscis, S., Herrero, M. A. (2008). Fractal analysis and tumor growth. *Mathematic and Computer Modelling*, 47(5), 546-559.
30. Ghaemi, M. and Shahrokhi, A. (2006). Combination of the Cellular Potts Model and Lattice Gas Cellular Automata for Simulating the Avascular Cancer Growth. In: El Yacoubi S., Chopard B., Bandini S. (eds) Cellular Automata. ACRI 2006. *Lecture Notes in Computer Science*. Germany: Springer, Berlin, Heidelberg, 297-303.
31. Naumov, L., Hoekstra, A., Sloot, P. (2012). The influence of mitoses rate on growth dynamics of a cellular automata model of tumour growth. *Procedia Computer Science*, 1(1), 971–978.
32. Chen, X., Qian, Y., Wu, S. (2015). The Warburg effect: Evolving interpretations of an established concept. *Free Radical Biology and Medicine*, 79, 253-263.
33. Upadhyay, M., Samal, J., Kandpal, m., Singh, O. V., Vivekanandan, P. (2013). The Warburg effect: Insights from the past decade. *Pharmacology and Therapeutics*, 137(3), 318–330.
34. Gerlee, P., Anderson A.R.A. (2007). An evolutionary hybrid cellular automaton Model of Solid Tumor Growth. *Journal of Theoretical Biology*, 264(4), 583–603.
35. Gerlee, P., Anderson A.R.A. (2008). A hybrid cellular automaton model of clonal evolution in cancer: The emergence of the glycolytic phenotype. *Journal of Theoretical Biology*, 250(4), 705–722.
36. Patel, A. A., Gawlinski, E. T., Lemieux, S. K., and Gatenby, R. A. (2001). A cellular automaton model of early tumor growth and invasion: The effects of native tissue vascularity and increased anaerobic tumor metabolism. *Journal of Theoretical Biology*, 213(3), 315–331.
37. Domingues, P., González-Tablas, M., Otero, A., Pascual, D., Miranda, D., Ruiz, L., Sousa, P., Ciudad, J., Gonçalves, J. M., Lopes, M. C., Orfao, A., Tabernero, M. D. (2016). Tumor infiltrating immune cells in gliomas and meningiomas. *Brain, Behavior, and Immunity*, 53, 1-15.
38. Mallet, D.G. and De Pillis, L.G. (2006). A cellular automata model of tumor–immune system interactions. *Journal of Theoretical Biology*, 239(3), 334-350.
39. Alemani, D., Pappalardo, F., Santo, M. P., Brusica, M. V. (2012). Combining cellular automata and lattice Boltzmann method to model multiscale avascular tumor growth coupled with nutrient diffusion and immune competition. *Journal of Immunological Methods*, 376 (1-2), 55–68.

40. Burrell, R. A., Swanton, C. (2014). Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance. *Molecular Oncology*, 8(6), 1095–1111.
41. Singh, A., Settleman, J. (2010). EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*, 29(34), 4741–4751.
42. Powathil, G. G., Gordon, K. E., Hill, L. A., Chaplain, M. J. (2012). Modelling the effects of cell-cycle heterogeneity on the response of a solid tumour to chemotherapy: Biological insights from a hybrid multiscale cellular automaton model. *Journal of Theoretical Biology*, 308, 1–19.
43. Semenza, G. L. (2003). Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 721–732.
44. Reis, E.A., Santos, L.B.L., Pinho, S.T.R. (2009). A cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 388(7), 1303–1314.
45. Davies, P. C.W., Demetrius, L. and Tuszynski, J. A. (2011). Cancer as a dynamical phase transition. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 8(1), 30.
46. Yeomans, J.M. (1992). *Statistical Mechanics of Phase Transitions*, United States of America: Oxford University Press INC., 1.
47. Gould, H. and Tobochnik, J. (2010). *Statistical and thermal physics with computer applications*. USA, Princeton University Press, 230–235.
48. Huang, K. (1987). *Statistical Mechanics* (2nd edition). USA: John Wiley & Sons, 341.
49. Arch, M. N. (2005). History of the Lenz-Ising Model 1920–1950: From Ferromagnetic to Cooperative Phenomena. *History of. Exact Sciences*, 59(3), 267–318.
50. Arch, M. N. (2009). History of the Lenz–Ising Model 1950–1965: from irrelevance to relevance. *History of. Exact Sciences*, 63, 243–287.
51. Onsager, L. (1944). Crystal Statistics I.A Two-Dimensional Model with an Order-Disorder Transition. *Physical Review*, 65, 117.
52. Peierls, R. (1936). Ising's Model of Ferromagnetism. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 32(3), 477–481.
53. Kramers, H. A. and Wannier, G. H. (1941) Statistics of the Two-Dimensional, Ferromagnet Part I. *Physical Review*, 60, 263.
54. Plischke, M. and Bergersen, B. (2006) *Equilibrium Statistical Physics* (3rd edition). Singapore: World Scientific, 63–137.
55. Kadanoff, L. P. (2000). *Statistical Physics: Statics, Dynamics, and Renormalization*, Singapore, World-Scientific, 269–290.

56. Frenkel, D., Smit, B. (1996). *Understanding Molecular Simulation: from Algorithms to Applications*. USA: Academic Press, 23-108.
57. Cipra, B. A. (1987). An Introduction to the Ising Model. *The American Mathematical Monthly*, 94(10), 937-959.
58. Majewski, J., Li, H. and Ott, J. (2001). The Ising Model in Physics and Statistical Genetics. *American Journal of Human Geneticst*, 69(4), 853–862.
59. Li, X., Feltus, F. A., Sun, X., Wang, J. Z. and Luo, L. (2011). Identifying differentially expressed genes in cancer patients using a non-parameter Ising model. *Proteomics*, 11(19), 3845-3852.
60. Merdan Z. (2003). *Altı Boyutlu Ising Modelinin Creutz “Cellular Automaton”ında İncelenmesi*, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
61. Abraham, D. B., Martin-L, A. (1973). The Transfer Matrix for a Pure Phase in the Two-dimensional Ising Model. *Communications in. Mathematical. Physics*. 32(3), 245-268.
62. Lou, S.L., Wu, S.H. (2000). Three-Dimensional Ising Model and Transfer Matrices. *Chinese Journal of Physics*, 38(4), 841-854.
63. Gardner, M. (1970). The fantastic combinations of john conway's new solitaire “game \life”. *Scientic American*, 223(4), 120-123.
64. Gardner, M. (1971). On cellular automata, self-reproduction, the garden of eden and the “game of \life”. *Scientic American*, 224(2), 112-115.
65. Wolfram, S. (1983). Statistical mechanics of cellular automata. *Reviews of Modern Physics*, 55, 601-644,
66. Wolfram, S. (1984). Universality and complexity in cellular automata. *Physica D*, 10, 1-35.
67. Wolfram, S. (1984). Cellular automata as a model of complexity. *Nature*, 311(5985), 419-424.
68. Wolfram, S. (2002). *A New Kind of Science*. USA: Wolfram Media, Inc., 58-62.
69. Martínez G.J., Seck-Tuoh-Mora J.C., Zenil H. (2013) *Wolfram’s Classification and Computation in Cellular Automata Classes III and IV*. In: Zenil H. (eds) *Irreducibility and Computational Equivalence. Emergence, Complexity and Computation*, volume 2. Germany: Springer, Berlin, Heidelberg, 237-259.
70. Vitvitsky, A. A. (2014). Cellular automata with dynamic structure to simulate the growth of biological tissues. *Numerical Analysis and Applications*, 7(4), 263–273.
71. Xiao, X., Shao, S., Ding, Y. Huang, Z., X. Chen, X. and Chou, K.-C. (2005). Using cellular automata to generate image representation for biological sequences. *Amino Acids*, 28(1), 29–35.

72. Stevens, A. (2000). A stochastic cellular automaton modeling gliding and aggregation of myxobacteria. *Society for Industrial and Applied Mathematics on Applied Mathematics*, 61(1), 172–182.
73. Tomé, A. and Drugowich de Felício, J. R. (1996). Probabilistic cellular automaton describing a biological immune system. *Physical Review E*, 53(4), 3976-3981.
74. Sirakoulis, G. Ch., Karafyllidis, I., Thanailakis, A. (2000). A cellular automaton model for the effects of population movement and vaccination on epidemic propagation. *Ecological Modelling*, 133(3), 209-223.
75. Bagnoli, F., Li', P. and Ruffo, S. (2001). *Dynamical Modelling in Biotechnologies*. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 113-123.
76. Chopard, B. and Droz, M. (1998). *Cellular automata modeling of physical systems* (1st Edition). UK: Cambridge University Press, 1-7.
77. Yang, X.-S. and Young, Y. (2005). *Cellular Automata, PDEs and Pattern Formation*, in: Handbook of Bioinspired Algorithms and Applications. USA: Chapman & Hall/CRC Press, 271-282.
78. Ünsal, S. (2014). Multiscale Tumor Modeling, Yüksek Lisans Tezi, ODTÜ Enformatik Enstitüsü, Ankara.
79. Wolff, U. (1989). Comparison between cluster Monte Carlo algorithms in the Ising model. *Physics Letters B*, 228(3), 379-382.
80. Lang, W. M. and Stauffer, D. (1987). Test of three-dimensional Q2R Ising algorithm. *Journal of Physica. A: Mathematical and General*, 20, 5413-5415.
81. Hermann, H. J., Carmesin, H. O. and Stauffer, D. (1987). Periods and clusters in Ising cellular automata. *Journal of Physica. A: Mathematical and General*, 20, 4939-4948.
82. Creutz, M. (1986). Deterministic Ising Dynamics. *Annals of physics*, 167, 62-72.
83. Aktekin, N., Erkoç, Ş. (2000). The test of the finite-size scaling relations for the six-dimensional Ising model on the Creutz cellular automaton. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 284(1), 206–214.
84. Aktekin, N. (1996). Simulation of the four-dimensional Ising model on the Creutz cellular automaton. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 232(1), 397-407.
85. Aktekin, N. (1995). Simulation of the three-dimensional Ising model on the Creutz cellular automaton. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 219(3), 436-446.
86. Aktekin, N. (1997). Simulation of the eight-dimensional Ising model on the Creutz cellular automaton. *International. Journal of Modern Physics C*, 8(2), 287-292.

87. Merdan, Z., Günen, A. and Mulazımoğlu, G. (2005). Effects of the Number of energy Levels of a demon for the simulation of the four-dimensional Ising model on the Creutz cellular automaton. *International. Journal of Modern Physics C*, 16(8), 1269-1278.
88. Merdan, Z., Duran, A., Atille, D., G. Mulazımoğlu, G. and Günen, A., (2006). The test of the Finite-size Scaling Relations of the Ising Models Inseven and eight-dimensional Ising model on the Creutz cellular automaton. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 366(1), 265–272.
89. Merdan, Z., Atille, D. (2007), The effect of the number of simulations on the exponents obtained by finite-size scaling relations for the even-dimensional Ising model on the Creutz cellular automaton. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 376, 327–336.
90. Aktekin, N., Günen, A. and Sağlam, Z. (1999). Finite-size scaling study of The Four-Dimensional Ising Model on the Creutz Cellular Automaton. *International. Journal of Modern Physics C*, 10(5), 875-881.
91. Kansal, A. R, Torquato, S, Chiocca, E. A. and Deisboeck, T. S. (2000). Emergence of a subpopulation in a computational model of tumor growth. *Journal of Theoretical Biology*, 207(3), 431–441.
92. Schmitz, J. E., Kansal, A. R. and Torquato, S. (2002). A Cellular automaton model of brain tumor treatment and resistance. *Journal of Theoretical Medicine*, 4(4), 223–239.
93. Gevertz, J. L. and Torquato, S. (2006). Modeling the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth. *Journal of Theoretical Biology*, 243(4), 517–531.
94. Gevertz, J. L., Gillies, G. and Torquato, S. (2008). Simulating tumor growth in confined heterogeneous environments. *Physical Biology*, 5(3), 036010.
95. Gevertz, J. and Torquato, S. (2009). Growing heterogeneous tumors in silico. *Physical Review E*, 80, 051910.
96. Torquato, S. (2011). Toward an Ising model of cancer and beyond. *Physical Biology*, 8(1), 015017.
97. Mehrara, E., Forsell-Aronsson, E., Ahlman, H. and Bernhardt, P. (2007). Specific Growth Rate versus Doubling Time for Quantitative Characterization of Tumor Growth Rate. *Cancer Research*, 67(8), 3970-3975.
98. Smith, A. S. (2010). Physics challenged by cells. *Nature Physics*, 6(10), 726-729.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Artuç, Züleyha
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 1982/ Elazığ
 e-mail : zuleyhaartuc@gmail.com



Eğitim

Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	ODTÜ Mikro ve Nano Teknoloji Bölümü	2011
Lisans	ODTÜ Fizik Bölümü	2007
Lise	Isparta Gazi Lisesi	1999

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2013-2014	MAN Türkiye A.Ş.	Ar-Ge Merkezi Koordinasyon Sorumlusu

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Artuç, Z., Üstünel, H., and Toffoli, D. (2014). First principles investigation of NO₂ and SO₂ adsorption on γ -Al₂O₃ supported mono- and diatomic metal clusters. *Royal Society of Chemistry Advances*, 4, 48492.

Artuç, Z., Merdan, Z., Yeşiltaş, S., Öztürk, M. K., Tez, M. (2017). Simulation of glioblastoma multiforme (GBM) tumor cells using ising model on the Creutz Cellular Automaton. *Physica A: Statistical mechanics and its Applications*, 486, 901-907.



GAZİ GELECEKTİR..