



**DERİDEKİ TÜMÖRÜN ISING MODELİ KULLANILARAK CREUTZ  
CELLULAR AUTOMATON İLE SİMÜLASYONU**

**Lütfiye Dilara DEMİRER**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FİZİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OCAK 2025**

## 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.

Lütfiye Dilara DEMİRER

17/01/2025

# DERİDEKİ TÜMÖRÜN ISING MODELİ KULLANILARAK CREUTZ CELLULAR AUTOMATON İLE SİMÜLASYONU

(Yüksek Lisans Tezi)

Lütfiye Dilara DEMİRER

GAZİ UNIVERSITY  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2025

## ÖZET

Cilt kanseri, her yıl dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyen en yaygın kanser türlerinden biridir. Bu durum, cilt hücreleri kontrolsüz bir şekilde büyüdüğünde ortaya çıkar ve kötü huylu (kanserli) veya iyi huylu (kansersiz) olabilen tümörlere yol açar. Melanom, en az yaygın ancak en ciddi cilt kanseri türüdür. Cilde rengini veren melanin üretmekten sorumlu hücreler olan melanositlerden kaynaklanır. Bu çalışmada, bir cilt tümörü olan Malign Melanom tümör hücreleri, Ising modeli kullanılarak Creutz Cellular Automaton ile simüle edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, kanser hücreleri ile sağlıklı hücreler arasındaki etkileşimler sonucu kanser hücrelerinin gelişimini zamanın bir fonksiyonu olarak incelemektir. Algoritmada kullanılan Ising modeli, tümör gelişimini zamanın bir fonksiyonu olarak gözlemlemek için konum uzayında yerel etkileşimler ve ayrı zaman adımları ile deterministik bir yaklaşım sağlar. Simülasyondan elde edilen veriler ile deneysel veriler uyum halindedir. Bu çalışmanın öngörücü tıp alanına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Bilim Kodu : 20206  
Anahtar Kelimeler : Cilt kanseri, kanser, creutz cellular automata, ising model, tümör Hücreleri  
Sayfa Adedi : 57  
Danışman : Prof. Dr. Ziya MERDAN

THE SIMULATION OF SKIN TUMOR USING ISING MODEL ON THE CREUTZ  
CELLULAR AUTOMATON

(M. Sc. Thesis)

Lütfiye Dilara DEMİRER

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2025

ABSTRACT

Skin cancer is one of the most common types of cancer, affecting millions of people worldwide each year. This condition occurs when skin cells grow uncontrollably, leading to tumors that can be malignant (cancerous) or benign (noncancerous). Melanoma is the least common but most serious type of skin cancer. It originates in melanocytes, the cells responsible for producing melanin, which gives skin its color. In this study, malignant melanoma tumor cells, a skin tumor, were simulated with Creutz Cellular Automaton using the Ising model. The aim of this study is to examine the development of cancer cells as a function of time as a result of interactions between cancer cells and healthy cells. The Ising model used in the algorithm provides a deterministic approach with local interactions in position space and discrete time steps to observe tumor development as a function of time. The data obtained from the simulation is in agreement with the experimental data. It is thought that this study can contribute to the field of predictive medicine.

Science Code : 20206  
Key Words : Skin cancer, creutz cellular automata, ising model, tumor cells  
Page Number : 57  
Supervisor : Prof. Dr. Ziya MERDAN

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam esnasında bana inancını yitirmeyen, her koşulda bilgisini, birikimini paylaşan, yüksek sabrı ve eğitimciliği ile yol gösteren ve yardımını bir an bile esirgemeyen değerli danışmanım Prof. Dr. Ziya MERDAN başta olmak üzere; programın yazılımında ve geliştirilmesinde emeği geçen saygıdeğer Prof. Dr. Mustafa Kemal ÖZTÜRK'e, kanser konusundaki bilgi birikimini ve önerilerini paylaşan saygıdeğer Prof. Dr. Hakkı Taştan'a ve Esra KUPELİ AKKOL'a teşekkür eder ve saygılarımı sunarım. Hayatımın her anında bana olan inancını, güvenini ve desteğini sonuna kadar hissettiren ve Eğitim-Öğretim sürecimde bana maddi manevi en büyük desteği veren biricik aileme teşekkür ederim. Ayrıca kıymetli hayat arkadaşım, sevgisi ve desteğini ilk andan beri benimle paylaşan sevgili eşim Burak DEMİRER'e teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

|  | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| ÖZET .....   | iv           |
| ABSTRACT.....  | v            |
| TEŞEKKÜR.....  | vi           |
| İÇİNDEKİLER .....  | vii          |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....  | ix           |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....   | x            |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....   | xi           |
| 1. GİRİŞ.....  | 1            |
| 2. CİLT KANSERİ.....   | 3            |
| 2.1. Kanser.....   | 3            |
| 2.2. Cilt Kanseri .....  | 7            |
| 2.2.1. Cilt kanserinin nedenleri.....  | 7            |
| 2.2.2. Cilt Kanserini anlamak.....   | 10           |
| 2.2.3. Cilt kanseri tanı ve tedavi yöntemleri .....  | 12           |
| 2.2.4. Cilt kanseri hakkında yapılan teorik çalışmalar.....  | 16           |
| 2.2.5. Derideki tümörün ısing modeli kullanılarak creutz cellular<br>automaton ile simülasyonu ..... | 20           |
| 3. TEORİ VE MODEL.....   | 21           |
| 3.1. Ising Model .....   | 21           |
| 3.2. Hücresel Otomat (Cellular Automaton) Modeli .....   | 25           |
| 3.3. Creutz Cellular Automata.....   | 27           |
| 3.4. Standart Algoritma .....  | 29           |
| 4. SİMÜLASYON HESAPLAMALARI VE SONUÇLAR.....   | 35           |
| 4.1. Creutz Cellular Automaton Yöntemi ile Cilt Kanseri Simülasyonu.....                             | 35           |
| 4.2. Simülasyon Sonuçları .....  | 38           |
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....  | 45           |

**Sayfa**

|                 |    |
|-----------------|----|
| KAYNAKLAR ..... | 51 |
| ÖZGEÇMİŞ .....  | 57 |



## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| <b>Çizelge</b>  | <b>Sayfa</b> |
|---|--------------|
| Çizelge 1.1. Cilt kanseri sınıflandırması .....   | 2            |
| Çizelge 4.1. Simülasyon verilerine göre gün ve hücre sayıları.....  | 41           |
| Çizelge 4.2. Gerçek Hücre verilerine göre gün ve hücre sayıları .....   | 41           |
| Çizelge 4.3. Simülasyon verilerine göre gün ve hücre sayıları ve hücre verilerine göre gün ve hücre sayıları..... | 43           |



## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil   | Sayfa |
|---|-------|
| Şekil 1.1. Deri katmanları ve en sık görülen deri kanseri türleri .....   | 1     |
| Şekil 2.1. Normal hücre ve kanserli hücre .....   | 3     |
| Şekil 2.2. Kanser hücresinin ilerleyişi .....   | 4     |
| Şekil 2.3. Kanser hücreleri ve metastaz .....   | 4     |
| Şekil 2.4. Melanomda kontrolsüz çoğalma örnekleri .....   | 8     |
| Şekil 2.5. Melanom tanısında ABCDE kuralı.....  | 14    |
| Şekil 3.1. 1-boyutta Ising model örgü yapısı .....  | 22    |
| Şekil 3.2. İkili bit CA gelişim kuralları.....  | 26    |
| Şekil 3.3. Dört boyutlu hiperkübik örgüde bir spinin dönüştürülebileceği<br>mümkün spin durumları için $\Delta H_i$ enerji değişimlerine örnekler<br>( $K=\Delta=0$ ).....  | 32    |
| Şekil 3.4. Cellular Automaton standart algoritma akış şeması .....  | 33    |
| Şekil 4.1. Tümör hücresel yapısının Ising modelde gösterimi [38]. Bu modelde,<br>nekrotik bölgeler '0', bölünmeyen (non-proliferatif) hücreler '1', aktif<br>olarak bölünen (proliferatif) hücreler '2' ve sağlıklı dokular ise '3' ile<br>temsil edilmiştir..... | 36    |
| Şekil 4.2. Cilt hücrelerinin Ising modeli.....  | 39    |
| Şekil 4.3. Biyolojik Model-30 gün .....   | 40    |
| Şekil 4.4. Biyolojik Model-60 Gün.....  | 40    |
| Şekil 4.5. Biyolojik Model-90 gün .....   | 40    |
| Şekil 4.6. Simülasyon verileri sonucunda elde edilen grafik.....  | 41    |
| Şekil 4.7. Gerçek hücre verileri sonucunda elde edilen grafik .....   | 42    |
| Şekil 4.8. Simülasyon verilerine göre gün sayısına karşılık gelen kanserli hücre<br>ve gerçek hücre verilerine göre gün sayısına karşılık gelen kanserli<br>hücre sayısı grafiği .....  | 42    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

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

### **Simgeler**

### **Açıklamalar**

**cm**

Santimetre

**mm**

Milimetre

### **Kısaltmalar**

### **Açıklamalar**

**BCC**

Bazal Hücreli Karsinom

**BT**

Bilgisayarlı Tomografi

**DMBA**

Dimetilbenz Antrasen

**FISH**

Fluorescence In Situ Hybridization

**MR**

Manyetik Rezonans

**MM**

Malign Melanom

**NGS**

Next Generation Sequencing

**SCC**

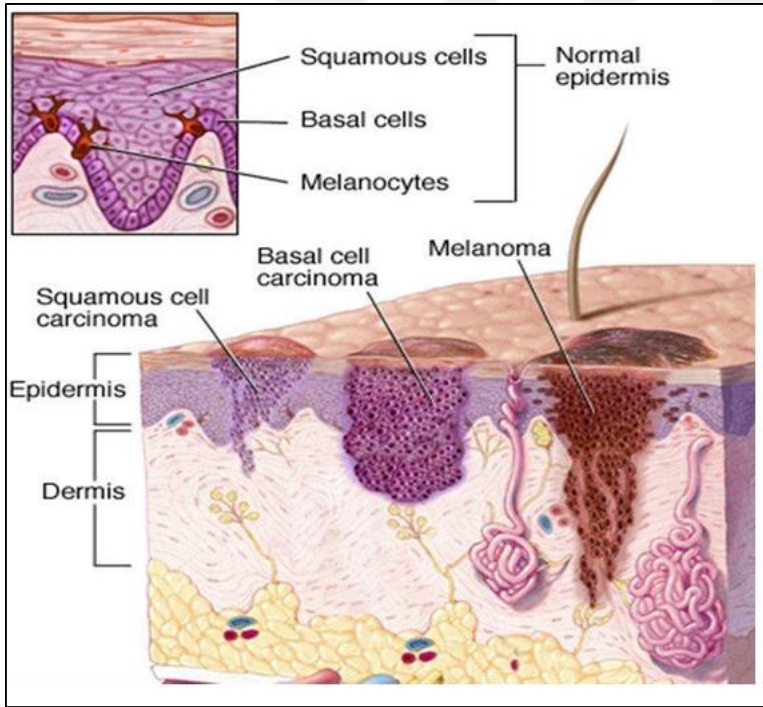
Skvamöz Hücreli Karsinom

**UV**

Ultraviyole Işın

## 1. GİRİŞ

Günümüzün en dikkat çeken sağlık sorunlarından biri olan kanser, karmaşık yapısı, gelişim süreçleri ve tedavi yöntemleriyle çok yönlü araştırmaların merkezinde yer almaktadır. Özellikle dünya genelinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın görülen kanser türü cilt kanseridir. Dünya genelinde her gün 9500'den fazla kişi cilt kanseri tanısı almakta ve bu hastalık, her saat iki veya daha fazla kişinin yaşamını yitirmesine neden olmaktadır [1-3]. Güncel verilere göre, dünya genelinde 3,3 milyondan fazla kişide toplamda 5,4 milyonun üzerinde melanom dışı cilt kanseri vakası tespit edilmiştir. Ayrıca, her yıl cilt kanseri tanısı alan kişi sayısının, diğer tüm kanser türlerinin toplamından daha fazla olduğu belirlenmiştir [2]. Cilt kanserlerinin yıllık tedavi maliyetinin yaklaşık 8,1 milyar dolara ulaştığı tahmin edilmektedir. Bu bütçenin yaklaşık 4,8 milyar doları melanom dışı cilt kanserlerine, 3,3 milyar doları ise melanom tedavisine ayrılmaktadır [4].



Şekil 1.1. Deri katmanları ve en sık görülen deri kanseri türleri.

Cilt kanseri, başlıca üç türe ayrılır (Şekil 1.1). Bazal hücreli karsinom (BCC), skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve malign melanom (MM) en yaygın cilt kanseri türleri arasında yer almaktadır. Dünya genelinde, son 20 yılda melanom dışı cilt kanserlerinin (BCC ve SCC) teşhis ve tedavisinde %77'lik bir artış gözlemlenmiştir [5]. Melanom dışı cilt kanserlerinin

yaklaşık %90'ı, güneşten gelen ultraviyole (UV) radyasyonuna maruz kalma ile doğrudan ilişkilidir [6]. Bu kanser türleri arasında en yaygın olanı, her yıl dünya genelinde yaklaşık 3,6 milyondan fazla vakayla teşhis edilen bazal hücreli karsinomdur (BCC) [1,7]. İkinci en yaygın tür olan skuamöz hücreli karsinom (SCC) ise her yıl tahmini 1,8 milyondan fazla yeni vaka ile dikkat çekmektedir [1,7]. Melanom dışı cilt kanserlerinden kaynaklanan ölümler dünya genelinde her ay 5.400'den fazla kişiyi etkilemektedir [8]. Özellikle organ nakli yapılan bireylerde, SCC geliştirme riski genel popülasyona göre yaklaşık 100 kat daha fazladır [9].

Malign melanom vakalarının büyük çoğunluğunun güneşe bağlı olarak geliştiği bilinmektedir. İngiltere'de gerçekleştirilen bir araştırma, melanomların yaklaşık %86'sının güneşten kaynaklanan ultraviyole (UV) radyasyona maruz kalmaya bağlanabileceğini göstermiştir [10]. Ayrıca, biyopsi sonrasındaki tedavi süresi ile sağkalım oranları arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır. Biyopsiden sonraki ilk 30 gün içinde tedavi edilen evre-I melanom hastalarına kıyasla, tedavinin 30-59 gün içinde yapılması hastalıktan ölme riskini %5 oranında artırırken, bu süre 119 günü aştığında risk %41'e kadar yükselmektedir [11]. ABD'de melanomun tüm evrelerinde ortalama beş yıllık sağkalım oranı %94 olarak kaydedilmiştir. Melanomu erken evrede teşhis edilen hastalar için bu oran %99'un üzerine çıkarken, hastalığın lenf düğümlerine yayılması durumunda %74'e, uzak organlara metastaz yapması durumunda ise %35'e kadar düşmektedir [2].

Kanserin ölümcül olmasının başlıca nedeni, hastalığın erken evrelerinde belirtilerin ya hiç ortaya çıkmaması ya da mevcut semptomların genellikle önemsenmemesidir. Diğer tüm kanser türlerinde olduğu gibi, cilt kanserinde de erken teşhis, hem tedavi başarısını artırmak hem de hastaların yaşam süresini uzatmak açısından kritik bir öneme sahiptir.

Çizelge 1.1. Cilt kanseri sınıflandırması

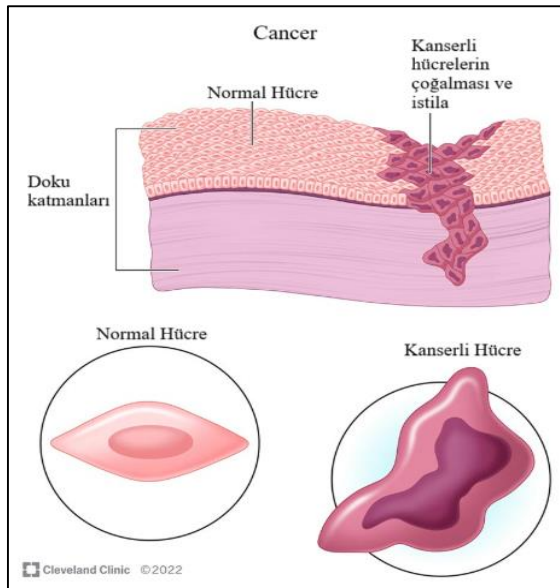
| Cilt Kanseri Türü              | Dış görünüş                                  | Metastaz yapma potansiyeli | Yaygın Tedavi Seçenekleri             |
|--------------------------------|--|----------------------------|---------------------------------------|
| Bazal Hücreli Karsinom (BCC)   | İnci benzeri şişlik veya kırmızı, pullu yama | Nadir                      | Cerrahi, topikal kemoterapi           |
| Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC) | Kırmızı, pullu yara veya sert şişlik         | Olası                      | Ameliyat, radyoterapi, kemoterapi     |
| Melanom                        | Yeni ben veya var olan ben değişti           | Yüksek                     | Cerrahi, immünoterapi, hedefli tedavi |

## 2. CİLT KANSERİ

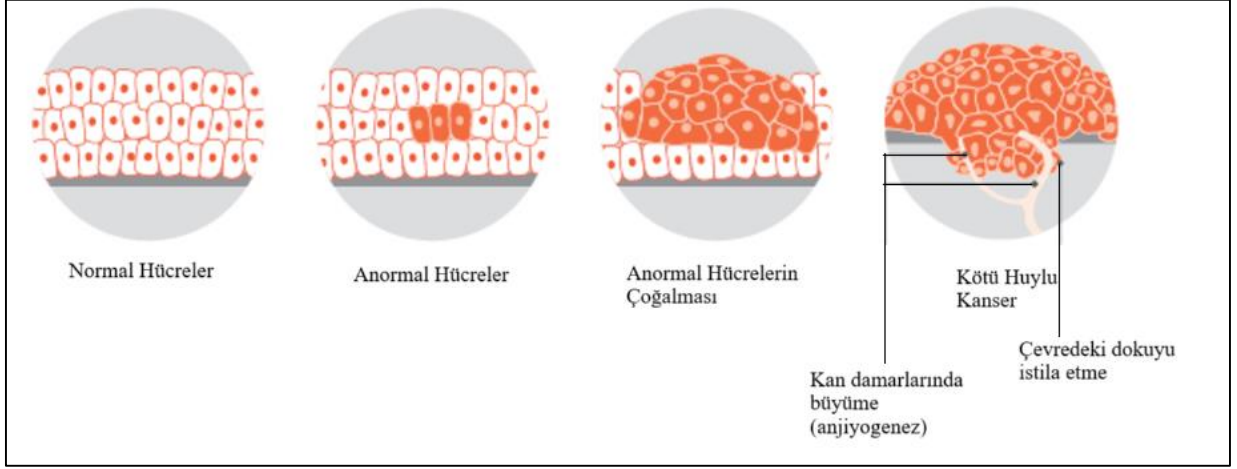
### 2.1. Kanser

Kanserin gelişiminde genetik faktörler, zararlı madde kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve kanserojen maddelere maruz kalma gibi biyolojik ve çevresel etmenler önemli bir rol oynar. Bu faktörlerin bir araya gelmesi, kanser riskini artırabilir ve farklı kanser türlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Normal şartlarda hücreler, büyüme ve çoğalmalarını sıkı bir şekilde düzenleyen mekanizmalarla kontrol altında tutulur. Ancak genetik mutasyonlar veya çevresel faktörlerin etkisiyle bu düzen bozulabilir ve hücreler anormal bir şekilde büyüyüp çoğalmaya devam eder. Bu süreç, zamanla tümör olarak adlandırılan bir kitle oluşumuna yol açabilir. Kanser, bu kontrolsüz hücre büyümesi ve çoğalması ile vücutta yayılım gösteren bir dizi hastalığı tanımlayan genel bir terimdir. Kanserli hücreler neredeyse her tür doku hücresinden kaynaklanabildiği için kanser, aslında 100'den fazla farklı hastalık türünü ifade eder.

Kanser, hücrelerin doğal sınırlarını aşarak çevredeki dokuları istila etmeye başladığında veya diğer organlara yayıldığında (metastaz), ciddi bir hastalık haline gelir. Metastaz, kanserin başlıca ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Neoplazm ve kötü huylu tümör kanser için sıklıkla kullanılan diğer terimlerdir [14].

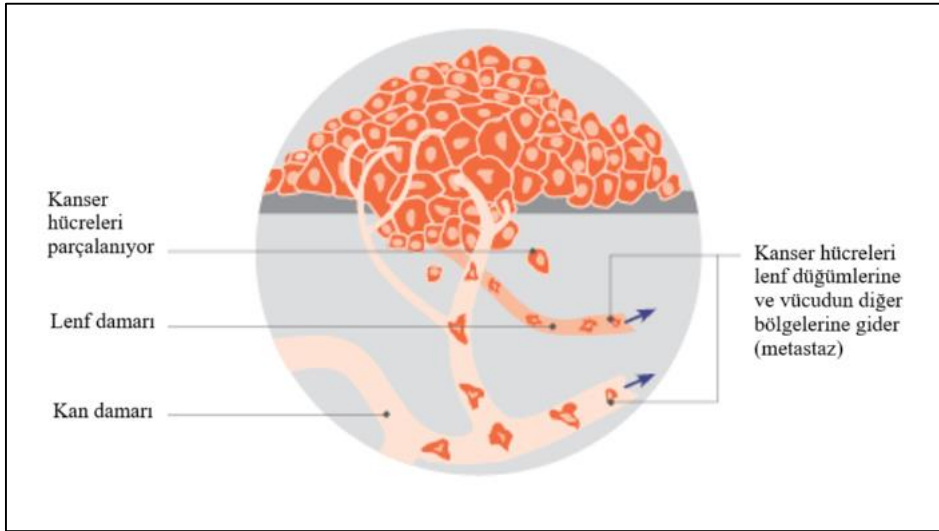


Şekil 2.1. Normal hücre ve kanserli hücre



Şekil 2.2. Kanser hücresinin ilerleyişi

Kanser hücreleri, oluştuğu tümörden ayrılarak kan dolaşımı veya lenf sistemi aracılığıyla vücutun farklı bölgelerine taşınabilir. Bu hücreler, yeni yerleştikleri bölgelerde ikincil tümörler yani metastazlar oluşturarak hastalığın daha da yayılmasına neden olur. Metastaz süreci, kanserin tedavi edilmesini zorlaştıran en kritik aşamalardan biridir. Kanser, etkilenen organların veya sistemlerin normal işlevlerini bozarak vücutta ciddi problemlere yol açabilir. Tedavi edilmediği durumlarda, bu durum erken ölüme neden olabilecek kadar ciddi sonuçlar doğurabilir [12,13].



Şekil 2.3. Kanser hücreleri ve metastaz

Dünya genelinde 100'den fazla farklı kanser türü tanımlanmıştır. Sağlık uzmanları bu kanserleri başladıkları bölgeye ve etkiledikleri doku türüne göre sınıflandırmaktadır. Kanser

türleri genellikle şu üç ana sınıfa ayrılır:

- **Katı Tümörler:** Kansere vakalarının %80 ila %90'ını oluşturan bu grup en yaygın görülen kanser türüdür. Cilt, meme, kolon ve akciğerler gibi epitel dokuda gelişen karsinomlar ile kemik ve bağ dokularında oluşan sarkomlar bu sınıfa dahildir.
- **Kan Kanseri:** Kan hücrelerinde veya lenfatik sistemde başlayan kanser türleri arasında lösemi, lenfoma ve multipl miyelom yer alır.
- **Karma Kanserler:** Birden fazla sınıf veya alt tipe sahip kanserlerdir. Örneğin, karsinosarkom ve adenoskuamöz karsinom, hem karsinom hem de sarkom özelliklerini taşır.

Kanser, her bireyi etkileyebilme potansiyeline sahip olsa da, hastalığın görülme sıklığı; ırk, cinsiyet ve yaş gibi faktörlere göre değişiklik göstermektedir. 2022 Kansere Yıllık Raporu'na göre:

- Erkekler (doğumda erkek olarak tanımlananlar, AMAB), kadınlara (doğumda kadın olarak tanımlananlar, AFAB) kıyasla kansere daha fazla yakalanmaktadır.
- 60 yaş ve üzerindeki bireyler, diğer yaş gruplarına oranla daha yüksek risk altındadır.
- Siyahi erkekler (AMAB), diğer ırk gruplarındaki bireylerden daha yüksek kansere yakalanma oranına sahiptir.
- Amerikan yerlisi veya Alaska yerlisi kadınlar (AFAB), diğer ırk gruplarındaki kadınlara kıyasla kansere daha fazla maruz kalmaktadır.

Bu veriler, kanserin bireyler üzerindeki etkilerinin yalnızca biyolojik faktörlere değil, aynı zamanda demografik farklılıklara da bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Kanser, her bireyde farklı belirtilerle kendini gösterebilen karmaşık bir hastalıktır. Hastalığın türü, evresi ve kişinin genel sağlık durumu, belirtilerin şiddeti ve çeşitliliğini etkiler. Erken evrelerde fark edilmesi zor olan bu hastalık, ilerledikçe daha belirgin hale gelebilir. Sık karşılaşılan genel belirtiler arasında: yorgunluk, gece terlemeleri, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı, sürekli ağrı ve ciltte meydana gelen değişiklikler (benlerin büyümesi, renk değişimi veya yeni oluşumlar) yer alır. Ayrıca, bazı kanser türleri, organa özgü ek belirtilere neden olabilir. Örneğin; akciğer kanserinde kan tükürük, kolon kanserinde dışkıda kan görülmesi gibi.

Kanser, genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bu mutasyonlar, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına ve tümör oluşumuna yol açar. Her ne kadar genetik yatkınlık kanser riskini artırsa da, sigara kullanımı, sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam ve çevresel faktörler gibi pek çok etken de kanser gelişiminde önemli rol oynar.

Kanser riskini artıran faktörler arasında: ailede kanser öyküsü, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, obezite, güneş ışınlarına aşırı maruz kalma, bazı virüs enfeksiyonları ve hormon tedavileri sayılabilir.

Unutmayın: Erken teşhis, kanserle mücadelede en önemli adımdır. Düzenli sağlık kontrolleri, sağlıklı yaşam alışkanlıkları ve herhangi bir belirti karşısında doktora başvurmak, hayat kurtarabilir.

Kanser tedavileri, hastalığın türüne, evresine ve hastanın genel sağlık durumuna göre çeşitlilik gösterir. Yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemleri arasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, hedefli tedavi, hormon tedavisi ve kemik iliği nakli sayılabilir.

- Cerrahi: Tümörün cerrahi olarak çıkarılması, özellikle erken evre kanserlerde sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir.
- Kemoterapi: Kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyen güçlü ilaçların kullanıldığı bir tedavi yöntemidir.
- Radyoterapi: Yüksek enerjili ışınlar kullanarak kanser hücrelerini öldürmeyi amaçlar.
- İmmünoterapi: Vücudun kendi bağışıklık sistemini güçlendirerek kanser hücreleriyle savaşmasını sağlar.
- Hedefli tedavi: Kanser hücrelerindeki genetik mutasyonları hedef alarak daha spesifik bir tedavi sunar.
- Hormon tedavisi: Kanser hücrelerinin büyümesini teşvik eden hormonların etkisini azaltır.
- Kemik iliği nakli: Kemik iliği hasar gören hastalarda, sağlıklı kök hücrelerle değiştirilmesi işlemidir.

Kanser yükü, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum, bireyler, aileler ve sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, kanser hastalarının zamanında ve kaliteli tedaviye

ulaşması oldukça zordur. Ancak, gelişmiş sağlık sistemlerine sahip ülkelerde erken teşhis ve etkili tedavi yöntemleri sayesinde kanserle mücadelede önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

## 2.2. Cilt Kanseri

### 2.2.1. Cilt kanserinin nedenleri

Cilt kanseri, ultraviyole (UV) radyasyonun neden olduğu genetik hasarların birikimi sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalık, epitelial kökenli hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize edilir. Melanoma, bazal hücreli karsinoma (BCC) ve skuamöz hücreli karsinoma (SCC) en sık görülen cilt kanseri türleridir.

#### Etiyolojik faktörler

- UV Radyasyon: UV radyasyon, cilt kanserinin en önemli etiyolojik faktörüdür. UVB ışınları, timin dimerlerinin oluşmasına neden olarak DNA hasarını doğrudan tetiklerken, UVA ışınları, oksidatif stresi artırarak dolaylı olarak DNA hasarına katkıda bulunur.
- Genetik Yatkınlık: Aile öyküsü, cilt kanseri riskini artıran önemli bir faktördür. Melanomda BRAF, CDKN2A ve CDK4 gibi genlerdeki mutasyonlar sıklıkla görülür. Ayrıca, xeroderma pigmentosum gibi DNA onarım mekanizmalarındaki genetik defektler de cilt kanseri riskini önemli ölçüde artırır.
- İmmün Supresyon: Organ nakli, HIV/AIDS ve immünsüpresif ilaç kullanımı gibi durumlar, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve dolayısıyla cilt kanseri riskini artırmasına neden olabilir.
- Çevresel Faktörler: Kronik yaralar, yanıklar, kimyasal maddelere maruziyet ve bazı viral enfeksiyonlar (HPV) cilt kanseri riskini artırabilir.
- Yaşam Tarzı Faktörleri: Solaryum kullanımı, aşırı güneşlenme, sigara kullanımı ve dengesiz beslenme gibi yaşam tarzı faktörleri de cilt kanseri riskini artıran faktörler arasında yer alır.

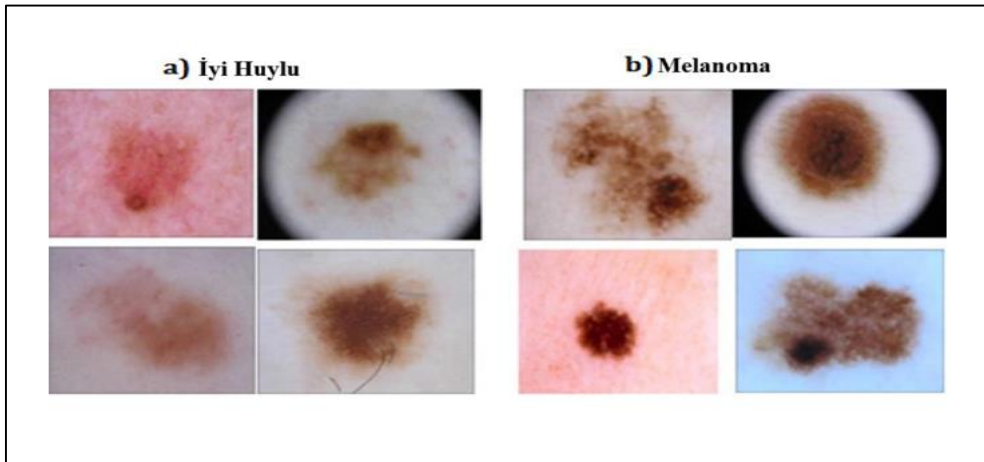
#### Moleküler mekanizmalar

Cilt kanserinin patogenezi, DNA hasarının onarılamaması, onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu gibi moleküler olayların karmaşık bir etkileşimidir.

Bu olaylar, hücre proliferasyonunun artmasına, apoptozun inhibisyonuna ve metastazın gelişmesine yol açar.

- DNA Hasarı ve Onarımı: UV radyasyonun neden olduğu DNA hasarının, nükleotid eksizyon onarımı (NER) gibi mekanizmalar tarafından tamir edilememesi, mutasyon birikimine ve kanser gelişimine neden olur.
- Onkogen Aktivasyonu: BRAF, RAS ve MYC gibi onkogenlerdeki mutasyonlar, hücre büyümesini ve proliferasyonunu artırarak tümör gelişimini hızlandırır.
- Tümör Baskılayıcı Gen İnaktivasyonu: TP53, CDKN2A ve RB gibi tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar veya metilasyon gibi epigenetik değişiklikler, hücre büyümesini kontrol altına alamama durumu kanser gelişimine yol açar.

Cilt kanseri, çok faktörlü bir hastalık olup, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşam tarzı faktörlerinin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Moleküler düzeyde ise, DNA hasarı, onkogen aktivasyonu ve tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu gibi mekanizmaların önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Cilt kanserinin önlenmesi için güneşten korunma, düzenli cilt muayenesi ve sağlıklı yaşam tarzı gibi önlemler alınması büyük önem taşımaktadır.



Şekil 2.4. Melanomada kontrolsüz çoğalma örnekleri [27].

Melanoma, cilt kanserlerinin en agresif türlerinden biridir ve erken teşhis, başarılı tedavi için kritik öneme sahiptir. Bu hastalığın etiyojisi, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin karmaşık bir etkileşimi ile ilişkilidir. Bu bağlamda, melanom riskini azaltmaya yönelik önleyici stratejiler geliştirmek büyük önem taşımaktadır.

### UV Radyasyonuna maruziyetin azaltılması

- Güneş Koruyucu Kremler: Geniş spektrumlu, yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin düzenli kullanımı, UVB ve UVA ışınlarının zararlı etkilerinden korunmada etkili bir yöntemdir. Güneş kremi, ciltte koruyucu bir bariyer oluşturarak DNA hasarını azaltır ve güneş yanıklarını önler.
- Gölge Tercihi: Özellikle öğle saatlerinde güneşin dik geldiği zamanlarda gölge alanlarda bulunmak, UV radyasyonuna maruziyeti önemli ölçüde azaltır.
- Koruyucu Giyim: Şapka, gözlük ve uzun kollu kıyafetler gibi koruyucu giysiler, güneş ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek güneş yanıklarını ve cilt hasarını önler.

### Düzenli cilt kontrolü

- Kendini İnceleme: Bireyler, vücutlarında yeni veya değişen benler, kızarıklıklar veya diğer cilt lezyonları olup olmadığını düzenli olarak kontrol etmelidir.
- Profesyonel Muayene: Dermatolog tarafından düzenli cilt muayenesi, erken teşhis için önemlidir. Özellikle aile öyküsünde melanoma veya genetik yatkınlığı olan bireyler, daha sık aralıklarla muayene olmalıdır.

### Risk faktörlerinin yönetimi

- Genetik Yatkınlık: Ailede melanoma öyküsü olan bireyler, güneşten korunma konusunda daha dikkatli olmalı ve düzenli cilt kontrollerine gitmelidir.
- Cilt Tipi: Açık tenli, çil ve kızıl saçlı bireyler, güneş ışınlarına karşı daha hassas olduklarından, daha sıkı güneş koruma önlemleri almalıdır.
- Yaşam Tarzı: Sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi ve dengesiz beslenme gibi yaşam tarzı faktörleri, bağışıklık sistemini zayıflatarak kanser riskini artırabilir. Bu nedenle, sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemek önemlidir.

Melanoma, erken teşhis edildiğinde başarıyla tedavi edilebilen bir hastalıktır. UV radyasyonuna maruziyeti azaltmak, düzenli cilt kontrolü yapmak ve sağlıklı yaşam alışkanlıkları benimsemek, melanom riskini önemli ölçüde azaltabilir. Bu önleyici stratejilerin yaygınlaştırılması, melanoma yükünü azaltmada kritik bir rol oynayacaktır.

### **2.2.2. Cilt kanserini anlamak**

Cilt kanseri, küresel bir halk sağlığı sorununu teşkil eden ve çeşitli histolojik alt tipleri bulunan heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar arasında, melanom, agresif seyri ve metastaz yapma eğilimi nedeniyle en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Melanom, melanositlerin kötü huylu transformasyonu sonucu ortaya çıkan bir kanser türüdür. Erken teşhis ve tedavi, melanomda prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir.

#### Melanoma patogenezi ve tedavi zorlukları

Melanoma patogenezi, UV radyasyonuna maruziyetin neden olduğu genetik hasarlar, onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu gibi kompleks moleküler mekanizmalar ile ilişkilidir. Bu genetik ve moleküler değişiklikler, melanositlerin kontrolsüz proliferasyonuna ve invaziv özellik kazanmasına yol açar.

İleri evre melanomda, kemoterapiye direnç gibi önemli bir tedavi zorluğu bulunmaktadır. Kanser hücrelerinin kemoterapötik ajanlara karşı geliştirdiği direnç mekanizmaları, tedavi etkinliğini sınırlamaktadır. Bu durum, yeni ve daha etkili tedavi stratejilerine olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

#### Alternatif tedavi yaklaşımları

Geleneksel kemoterapi ve cerrahi yaklaşımların yanı sıra, doğal ürünlerden elde edilen fitokimyasalların melanom tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirildiği çalışmalar hız kazanmıştır. Bu doğal bileşikler, kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etme, apoptozu indüklemeye ve angiogenesisi engelleyerek kanser hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını önleyebilirler.

#### Cilt kanseri önleme stratejileri

Cilt kanseri, özellikle melanom, önlenilebilir bir hastalıktır. UV radyasyonuna maruziyeti azaltmak, düzenli cilt muayeneleri ve sağlıklı yaşam tarzı, cilt kanseri riskini önemli ölçüde azaltabilir. Güneş koruyucu kremlerin kullanımı, gölgede kalma, koruyucu giysiler ve düzenli cilt self-exam, bireylerin alabileceği en önemli önleyici tedbirlerdir.

Cilt kanseri, özellikle melanom, kompleks bir hastalık olup, etiyolojisi ve tedavisi hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Erken teşhis, etkili tedavi ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi, melanomla mücadelede önemli adımlar olacaktır. Gelecekte, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımıyla, her hastanın genetik profiline ve tümör özelliklerine göre özel tedavi rejimleri geliştirilmesi, melanom tedavisinde yeni bir dönem başlatabilir.

Cilt kanseri, epitelyal kökenli hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalık, dünya genelinde sıklıkla görülen ve mortaliteye neden olabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ultraviyole (UV) radyasyon, cilt kanserinin en önemli etiyolojik faktörlerinden biri olarak kabul edilir.

### Cilt kanseri türleri

- Bazal Hücreli Karsinom (BCC): Cildin bazal tabakasındaki hücrelerden kaynaklanan, genellikle yerel invaziv özelliği olan en sık görülen cilt kanseri türüdür.
- Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC): Cildin skuamöz hücrelerinden kaynaklanan, BHK'ya göre daha hızlı büyüme ve metastaz yapma potansiyeli olan cilt kanseri türüdür.
- Melanoma: Melanositlerden kaynaklanan, en agresif ve metastatik potansiyeli en yüksek olan cilt kanseri türüdür.

### Etiyoloji ve patogenezi

UV radyasyon, cilt hücrelerinde DNA hasarına neden olarak mutasyonlara yol açar. Bu mutasyonlar, proto-onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu gibi moleküler olayları tetikleyerek kanser gelişimini başlatır. Genetik yatkınlık, immünsüpresyon ve bazı virüsler de cilt kanseri riskini artıran diğer faktörler arasında yer alır.

### Cilt kanseri belirtileri ve tanı

Cilt kanserleri, genellikle ciltte yeni oluşan lezyonlar, mevcut benlerde değişiklikler veya kızarıklık şeklinde kendini gösterir. ABCDE kuralı (Asimetri, Sınır, Renk, Çap, Evrim) melanomu tespit için kullanılan önemli bir kıstastır. Tanı, dermatoskopi, biyopsi ve histopatolojik inceleme ile konulur.

## Cilt kanseri önleme

Cilt kanseri, erken teşhis ve etkili tedavi ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Önleme stratejileri, UV radyasyonuna maruziyeti azaltmaya yöneliktir. Bunlar arasında;

- Güneş koruyucu kremler: Geniş spektrumlu, yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin düzenli kullanımı
- Gölge tercih etmek: Özellikle öğle saatlerinde gölge alanlarda bulunmak
- Koruyucu giysiler: Şapka, gözlük ve uzun kollu kıyafetler
- Düzenli cilt muayenesi: Kendi kendine cilt muayenesi ve düzenli dermatolojik kontrol.

### **2.2.3. Cilt kanseri tanı ve tedavi yöntemleri**

Cilt kanseri tanısında, görsel muayene, dermatoskopi, biyopsi ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Dermatoskopi, lezyonların detaylı incelenmesini sağlar. Biyopsi, kesin tanı için histopatolojik inceleme yapılmasını gerektirir. İleri evrelerde, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Moleküler tanı yöntemleri (FISH, NGS) ise genetik mutasyonları ve biyobelirteçleri belirleyerek kişiselleştirilmiş tedaviye olanak tanır.

Cilt kanseri, karmaşık bir hastalık olup, etiyolojisi ve tedavisi hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Erken teşhis, etkili tedavi ve önleyici stratejiler, cilt kanseri ile mücadelede önemli adımlar olacaktır

## Tanı

### *Klinik muayene*

Dermatolog, ciltteki şüpheli lezyonları görsel olarak değerlendirir. Görsel inceleme, melanom için ABCDE kriterleri doğrultusunda yapılan ilk adım olmaya devam etmektedir: Asimetri, sınır düzensizliği, renk değişimi, çap >6 mm ve evrim.

### *Dermatoskopi*

Büyüteçli bir cihaz olan dermatoskop ile lezyonlar daha detaylı bir şekilde incelenir. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme, pigmentli ve pigmentsiz lezyonların ayrıntılı değerlendirilmesine imkan tanır ve malignitelerin erken tespitini artırır.

### *Biyopsi*

Biyopsi ve ardından yapılan histolojik analiz, bir histopatolojiyi doğrulamak için altın standarttır. Atipik mitozlar, invazyon derinliği ve lenfositik infiltrasyon gibi belirli özellikler değerlendirilir. Şüpheli lezyondan küçük bir doku örneği alınarak mikroskop altında incelenir.

### *Görüntüleme yöntemleri*

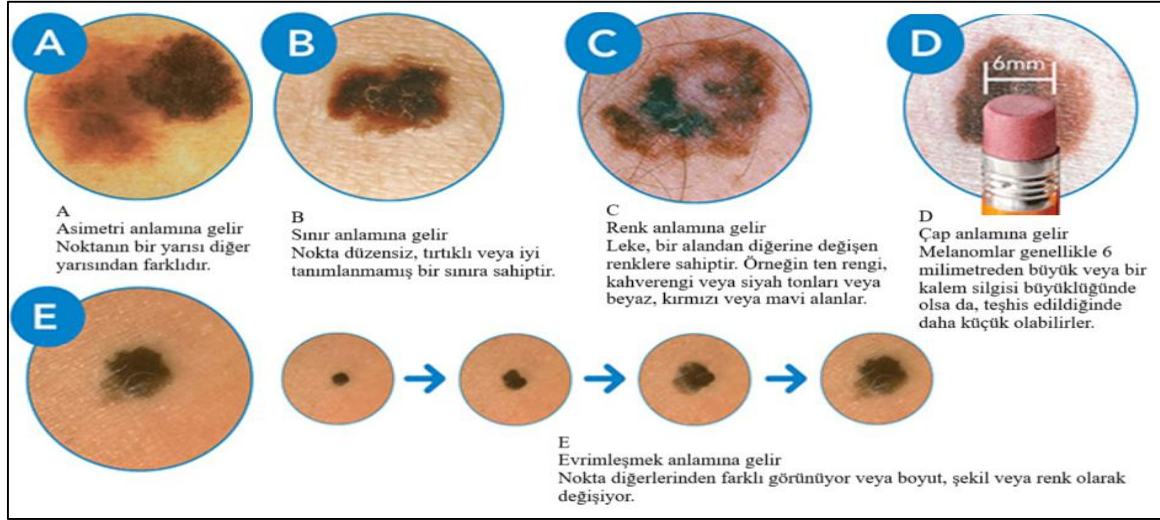
İleri evrelerde, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi yöntemler kullanılabilir.

### *Moleküler tanı*

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve yeni nesil dizileme (NGS) gibi testler, genetik mutasyonları ve biyobelirteçleri belirleyerek tanı ve tedavi kararlarını alırken önemli bir rol oynar. Dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) ise hastalık ilerlemesini izlemek için yeni bir araç olarak ortaya çıkmaktadır.

En tehlikeli cilt kanseri olan Melanomun erken teşhis ve tanısında *ABCDE* kuralı kullanılır:

- Asimetri (Asymmetry): Benin bir yarısı diğer yarısıyla uyuşmaz.
- Sınır (Border): Benin kenarları düzensiz, pürüzlü veya tırtıklıdır.
- Renk (Color): Ben farklı renklerde olabilir (kahverengi, siyah, beyaz, kırmızı).
- Çap (Diameter): Ben 6 mm'den büyüktür.
- Evrim (Evolving): Benin boyutu, şekli veya rengi zamanla değişir [26].



Şekil 2.5. Melanom tanısında ABCDE kuralı.

Melanom tanısı genellikle biyopsi ile konur; bu işlemde küçük bir doku örneği alınır ve mikroskop altında incelenir. Tanı konulduktan sonra, tedavi seçenekleri kanserin evresine bağlı olarak belirlenir.

### Tedavi

Cilt kanseri tedavisinde cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hedefli tedavi ve immünoterapi gibi çeşitli yöntemler kullanılır. Tedavi seçimi, kanser türü, evre ve hastanın genel durumuna göre belirlenir.

- Cerrahi: Erken evre cilt kanserlerinde en sık kullanılan yöntemdir.
- Radyoterapi: Cerrahiye ek olarak veya tek başına kullanılabilir.
- Kemoterapi: İleri evre veya metastatik hastalıkta kullanılır.
- Hedefli tedavi: Kanser hücrelerindeki spesifik molekülleri hedefleyerek tedavi sağlar.
- İmmünoterapi: Bağışıklık sistemini güçlendirerek kanser hücreleriyle savaşmayı amaçlar.

Cilt kanserinin genetik temelleri üzerine yapılan çalışmalar, kansere yatkınlığı artıran genlerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu bilgiler, risk altındaki kişilerin erken teşhis ve önleme stratejilerinden faydalanmasını sağlayabilir. Ayrıca, kanser hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını kontrol eden mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar, yeni ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açabilir.

Ameliyat: Erken evre melanom için birincil tedavi cerrahi eksizyondur. Bazı durumlarda, daha geniş bir eksizyon veya lenf nodu çıkarılması gerekebilir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi: Bu prosedür, kanser hücrelerinin yayılma olasılığının yüksek olduğu ilk lenf nodunun çıkarılarak, kanserin yayılıp yayılmadığının belirlenmesini içerir.

Mohs ameliyatı: Melanom dahil cilt kanserlerini katman katman çıkaran özel bir tekniktir. Bu yöntem, mümkün olduğunca fazla sağlıklı doku korunarak, tüm kanserli doku tam olarak çıkarılmasını sağlar.

Hedefli tedavi: Bu tedavi, kanserin büyümesinde ve yayılmasında rol oynayan belirli molekülleri hedef alır.

İmmünoterapi: Bu tedavi, vücudun bağışıklık sistemini kanser hücreleriyle savaşması için güçlendirir.

Nanoteknoloji: İlaç iletimi için nano taşıyıcılar, tedavi hassasiyetini artırır ve hedef dışı etkileri en aza indirir.

CRISPR-Cas9: Deneysel gen düzenleme teknikleri, onkogenik mutasyonları düzeltmede potansiyel göstermektedir.

Multidisipliner Yönetim: Dermatoloji, onkoloji ve cerrahi uzmanlıklarının entegrasyonu, özellikle karmaşık vakalar için en iyi hasta sonuçlarını garanti eder.

Tanıda Yapay Zeka (AI): Yapay zeka destekli dermatoskopi araçları, malignite riskinin yüksek düzeyde ve spesifikle tahmin edilmesi ve tanısal doğruluk önemli oranda artırılması amacıyla geniş kapsamlı veri kümeleri üzerinde sınıflandırılmaktadır. Cilt kanseri teşhisinde dermatoskopi, biyopsi ve ileri görüntüleme yöntemleri analitik tanı araçları arasında yer almakta, tedavileri cerrahi müdahale, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavileri kapsamaktadır. Son yıllarda, özellikle immünoterapi ve gen terapisi gibi gelişmiş tedaviler, cilt tedavisi yoluyla umut veren sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Cilt kanserinin etiyojisi, genetik yatkınlıklar, ultraviyole (UV) radyasyonu gibi faktörler

ve yaşam tarzının ortaya çıkması gibi çok çeşitli unsurlardan etkilenmektedir. Moleküler biyolojideki ilerlemeler, bu teknolojinin ilerlemesini ve tedavilere direnç mekanizmalarını aydınlatmakta, merkezi karmaşık altyapısını daha iyi anlamamıza olanak tanımaktadır. Dermatoskopi gibi görsel görüş araçlarından biyobelirteçlere kadar genişleyen teknolojik gelişmeler, erken teşhisin ayrıntılarında önemli rol oynamıştır. Bununla birlikte, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler, daha etkili sonuçlar sunarken, mevcut sınırların genişletilebilmesi adına daha kapsamlı bir şekilde incelenmelidir.

Teorik bileşenler ve yeni tedavi stratejileri geliştirme çalışmaları hızla ilerlemekte, bilim dünyasında önemli açılımlar yaratmaktadır. Bu bağlamda, bu tez çalışması, mevcut literatür bilgilerinden yararlanarak, hücrelerin birbirleri ile etkileşimleri baz alınarak geliştirilen algoritma ile Ising modeli kullanılarak cilt kanserinin zamana bağlı olarak hücresel gelişimi incelenecektir. Elde edilen bulgulardan cilt kanserinin zamana bağlı gelişimi ve tedavisi için çalışmalar yapan araştırmacılara bilimsel veriler sunulacaktır.

#### **2.2.4. Cilt kanseri hakkında yapılan teorik çalışmalar**

Cilt kanseri üzerine yapılan araştırmalar, hastalığın nedenlerini daha iyi anlamamızı ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmemizi sağlamaktadır. Bu çalışmalar, genetik faktörlerin, çevresel etkilerin ve yaşam tarzının cilt kanseri riskini nasıl etkilediğini incelemekte; aynı zamanda erken teşhis yöntemleri ve yeni tedavi yaklaşımlarına odaklanmaktadır.

Son yıllarda yapılan önemli çalışmalar arasında: Genetik mutasyonların cilt kanserindeki rolü, epigenetik değişiklikler, immünoterapi ve hedefli tedaviler yer almaktadır.

#### Gelecekteki çalışmalar

- Kişiselleştirilmiş tıp: Her hastanın genetik yapısına ve tümör özelliklerine göre özel tedavi planları oluşturulması.
- Cilt kanseri aşılı: Cilt kanserini önlemek için aşılarda geliştirilmesi.
- Yapay zeka destekli teşhis: Cilt kanseri tanısında görüntüleme teknolojileri ve yapay zeka algoritmalarının kullanılması.

Cilt kanseri riskini azaltmak için alınabilecek önlemler,

### *Moleküler mekanizmalar*

DNA hasarı onarımı, hücre döngüsü düzenlemesi ve apoptoz gibi cilt kanseri gelişiminde rol oynayan moleküler yollardır.

### *Kanser genomı*

Yeni nesil dizilemenin (NGS) ortaya çıkması, cilt kanseri genomunun kapsamlı bir şekilde profillenmesine olanak sağlar. Çalışmalar, BRAF, NRAS ve TP53 gibi genlerde tekrarlayan mutasyonları tanımlar. Ortaya çıkan araştırmalar, kodlamayan RNA'lara ve melanom ilerlemesindeki düzenleyici rollerine odaklanmaktadır.

### *Direnç mekanizmaları*

Hedefli ve immünoterapilerdeki gelişmelere rağmen, direnç hala büyük bir zorluktur. Teorik modeller, tümör heterojenliğinin, adaptif sinyal yollarının ve bağışıklık mikroçevre değişikliklerinin terapötik dirence katkıda bulunduğunu öne sürmektedir.

### *İnsidans ve risk faktörleri*

Nüfus temelli çalışmalar, özellikle melanom olmak üzere cilt kanseri insidansında artan UV maruziyeti, yaşam tarzı değişiklikleri ve yaşlanan nüfusa atfedilen tutarlı bir artış olduğunu ortaya koymaktadır. Coğrafyaya göre tabakalandırılan çalışmalar, Avustralya ve Güney Avrupa gibi daha yüksek UV endekslerine sahip bölgelerdeki artan yaygınlığı vurgulamaktadır. Son çalışmalar, DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi epigenetik modifikasyonların cilt kanseri ilerlemesinde ve ilaç direncindeki rolünü vurgulamaktadır.

Yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesi ve erken teşhis yöntemlerinin iyileştirilmesi gibi alanlarda yapılan çalışmalar artmaktadır. Cilt kanseri üzerine çok sayıda teorik çalışma yürütülmüştür ve çeşitli yönlere odaklanılmıştır:

- Cilt kanseri gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar,
- Erken teşhis ve prognoz için biyobelirteçlerin tanımlanması,
- Yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi,

- Halk sağlığı müdahaleleri yoluyla cilt kanserinin nlenmesi.

Bu alışmalar cilt kanserini anlamamıza ve etkili nleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılarda bulunmuştur.

### Cilt kanseri üzerine teorik alışmalar

Cilt kanseri üzerine teorik çalışmalar, epidemiyolojisini, moleküler mekanizmalarını ve potansiyel tedavi yollarını anlamaya yönelik geniş bir araştırma yelpazesini kapsar. Bu araştırmalar klinik ilerlemeler için temel oluşturur ve nleme ve yönetim için halk sağlığı politikalarına rehberlik eder.

### Yenilikçi terapötik stratejiler

#### *Klinik ncesi ilaç geliştirme*

Yeni yolları hedefleyen küçük moleküllü inhibitörler araştırılmaktadır. Nanoteknoloji tabanlı ilaç verme sistemleri, mevcut tedavilerin etkinliğini ve güvenlik profillerini geliştirmektedir.

#### *Gen düzenleme teknikleri*

CRISPR-Cas9'un cilt kanseri modellerinde uygulanması, onkojenik mutasyonları düzeltme ve işlevsel rollerini inceleme potansiyeli sunmaktadır.

#### *Aşılar ve immünomodülasyon*

Neoantijenleri hedeflemek üzere tasarlanmış kişiselleştirilmiş kanser aşıları, melanom tedavisinde ivme kazanmaktadır. Teorik araştırma, güçlü T hücresi tepkileri için dendritik hücre aktivasyonunu geliştiren adjuvanları araştırmaktadır.

## Tahmini modelleme ve AI uygulamaları

### *Tanıda yapay zeka (AI)*

AI odaklı dermatoskopi araçları, tanı doğruluğunu artırmak ve yüksek duyarlılık ve özgüllükle malignite riskini tahmin etmek için büyük veri kümeleri üzerinde eğitilmektedir.

### *Prognostik modelleme*

Makine öğrenimi algoritmaları, sonuçları tahmin etmek ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine rehberlik etmek için klinik, genomik ve histopatolojik verileri entegre eder.

Teorik ve klinik çalışmalar, moleküler temellerinden yenilikçi tedavilere kadar cilt kanserinin anlaşılmasını önemli ölçüde ilerletmiştir. Ancak, temel zorluklar devam etmektedir:

- İmmünoterapi gibi gelişmiş tedavilere yönelik yüksek maliyet ve erişilebilirlik engelleri.
- Metastatik veya dirençli tümörlü hastalarda tedavilerin sınırlı etkinliği.
- Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda çeşitli popülasyonların yetersiz temsil edilmesi.

En yaygın kötü huylu tümör olan Melanom cilt kanseri, önemli halk sağlığı ve klinik zorluklar ortaya koymaktadır. Nedenleri, moleküler mekanizmaları ve tedavi seçeneklerinin açıklığa kavuşturulmasında ilerleme kaydedilmiş olsa da, artan insidans, iyileştirilmiş önleyici stratejilere olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Genomik, immünoterapi ve yapay zeka tabanlı teknolojilerdeki gelişmeler, cilt kanseri bakımını dönüştürme konusunda umut vaat etmektedir. Ancak, erişilebilirlik ve eşitlikteki boşlukları ele almak, bu yeniliklerin tüm hastalara fayda sağlamasını sağlamak için kritik önem taşıyacaktır. Temel araştırma, klinik uygulama ve halk sağlığı girişimlerini entegre ederek, cilt kanserinin küresel yükü önemli ölçüde azaltılabilir. Örneğin, cilt kanserinin genetik temelleri üzerine yapılan çalışmalar, kansere yatkınlığı artıran genlerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu bilgiler, risk altındaki kişilerin erken teşhis ve önleme stratejilerinden faydalanmasını sağlayabilir. Ayrıca, kanser hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını kontrol eden mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar yeni ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açabilir.

### **2.2.5. Derideki tümörün ısing modeli kullanılarak creutz cellular automaton ile simülasyonu**

Deriye rengini veren melanin adlı renk pigmentleri, melanosit denilen cilt hücreleri tarafından üretilir. Bu hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünüp çoğalması sonucunda meydana gelen cilt kanseri melanom veya melanoma olarak tanımlanır. Bütün kanser türleri içinde cilt kanseri en sık görülen kanser türüdür.

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 deri tümörü olan maling melanom tümör hücrelerinin Ising modeli kullanılarak Creutz Cellular Automaton ile simülasyonu yapılmıştır.

### 3. TEORİ VE MODEL

#### 3.1. Ising Model

Tüm maddeler, doğada bulunan en küçük yapı taşları olan atomlardan oluşur ve bu atomlar, maddenin temel özelliklerini belirleyen kimyasal ve fiziksel davranışların temelini oluşturur.

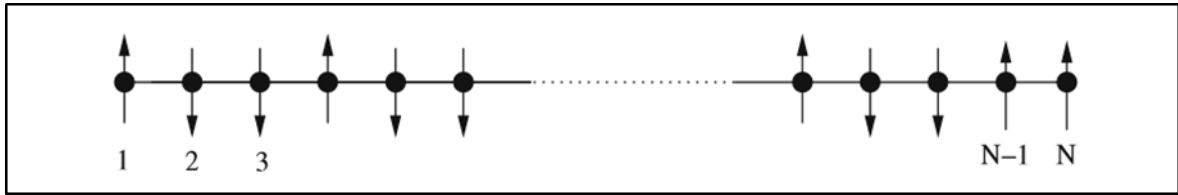
Atomlar, oluşturdukları elementin yapısına ve elektronlarının düzenine bağlı olarak farklı fiziksel özellikler sergiler. Bu fiziksel farklılıklar, maddelerin çeşitli davranışlarını etkiler ve bunlardan biri de maddenin bir halden diğerine geçişini ifade eden faz geçişi olgusudur. Bir maddenin belirli bir sıcaklık ve basınç koşulunda mevcut fiziksel halinden ani ve belirgin bir şekilde başka bir hale dönüşmesi, faz geçişi olarak adlandırılır. Gündelik yaşamda sıkça karşılaştığımız bu fenomen, maddenin temel özelliklerini anlamamıza olanak tanır. Örneğin, suyun sıvı halden gaz haline geçmesi, yani buharlaşma, faz geçişine dair en yaygın ve gözlemlenebilir durumlardan biridir.

Faz geçişine dair verilebilecek bir diğer dikkat çekici örnek, maddelerin paramanyetik durumdan ferromanyetik duruma belirli bir sıcaklıkta geçişidir. Ferromanyetiklik, özellikle demir (Fe) ve nikel (Ni) gibi katı maddelerde gözlemlenir ve bu durum, kritik bir sıcaklığın altında atomik spinlerin dış manyetik alanın etkisiyle tek bir yönde hizalanarak polarize olmasıyla ortaya çıkar. Bu dönüşüm, maddenin manyetik özelliklerini belirleyen ve Curie sıcaklığı olarak adlandırılan kritik sıcaklık seviyesine bağlı olarak gerçekleşir. Kritik sıcaklık değerinin altındayken madde, ferromanyetik özelliklerini korur; ancak bu sıcaklığın üzerine çıktığında paramanyetik davranış sergilemeye başlar. Bununla birlikte, kritik sıcaklık yalnızca sıcaklık değişimiyle değil, ortamda mevcut olan manyetik alanın varlığı ve gücüyle de doğrudan ilişkilidir. Eğer ortamda bir manyetik alan mevcutsa, bu alanın varlığı kritik sıcaklığın değerini artırarak faz geçişi davranışını etkileyebilir.

Cisimlerin sahip olduğu elektronların yörüngesel hareketleri ve spin özellikleri, manyetik dipol momentlerin oluşumuna neden olur. Bu manyetik dipol momentlerin toplam değeri, cismin hacmine oranlandığında mıknatıslanma olarak adlandırılan fiziksel büyüklük elde edilir. Mıknatıslanma, cismin manyetik özelliklerini ve dış manyetik alanlarla etkileşim kapasitesini belirleyen temel bir ölçüt olarak karşımıza çıkar.

Birbirine komşu atomlar arasındaki etkileşim, maddenin Curie sıcaklığına ulaşmasıyla belirgin şekilde zayıflar ve bu durum spinlerin zıt yönlerde kutuplanmalarının sayısının neredeyse eşit hale gelmesine yol açar. Bu süreç sonucunda, ferromanyetik özellik sergileyen bir madde, paramanyetik bir duruma geçiş yapar. Bu önemli fenomen, ilk kez 1907 yılında Weiss tarafından detaylı bir şekilde incelenmiştir. Weiss'in çalışmasında, paramanyetiklik ile ferromanyetiklik arasındaki bu dönüşüm, örgü boyutundan bağımsız olarak gözlemlenmiş ve manyetik özelliklerin temel mekanizmalarına ışık tutmuştur. Ising'in çalışma sonuçları, modelin iki temel sınırlamasını ortaya koymaktadır. İlk olarak, Ising model yalnızca tek boyutlu sistemler için çözülebilmektedir. İkinci olarak ise bu model, tek boyutlu yapısı nedeniyle faz geçişini öngörememektedir. Ancak 1944 yılında Onsager, bu modele yönelik önemli bir ilerleme kaydetmiş ve transfer matrisi yöntemini kullanarak modelin iki boyutlu çözümünü gerçekleştirmiştir. Onsager'in yöntemi, Ising modelinden farklı olarak, sonlu sıcaklıklarda faz geçişlerinin varlığını ortaya koymuş ve bu alandaki anlayışı derinleştiren önemli bir kilometre taşı olmuştur [41]. Daha sonra, Rudolf Peierls tarafından Ising modelinin iki boyutlu yapısı detaylı bir şekilde incelenmiş ve sonlu bir sıcaklıkta kendiliğinden manyetizasyonun oluşabileceği teorik olarak gösterilmiştir [42]. Bu çalışma, manyetik faz geçişlerinin temelini anlamada önemli bir adım olmuştur. Peierls'in ardından Kramers ve Wannier, modelin kritik sıcaklık davranışını ele alarak faz geçişlerinin özelliklerini derinlemesine araştırmışlardır [28, 29].

Ising modelinin temel prensibi, d-boyutlu bir örgü üzerinde yer alan ve her biri N adet olan örgü noktalarındaki spin değişkenlerinin dinamiklerini incelemektir (Şekil 3.1). Bu basit ancak güçlü model, faz geçişlerinin temel mekanizmalarını açıklamada önemli bir araç olarak kullanılmaktadır.



Şekil 3.1. 1-boyutta Ising model örgü yapısı

Ising modeline göre, her bir spin değişkeni  $S_i$ , yalnızca  $\pm 1$  değerlerini alabilir.  $S_i = +1$  olduğunda spin "yukarı",  $S_i = -1$  olduğunda ise spin "aşağı" yönelimde kabul edilir.

Buradaki  $i$  indeksi, spinlerin örgü üzerindeki konumunu ifade eder ( $i = 1, 2, \dots, N$ ). Sistemin manyetizasyonu, yukarı yönelimli spinlerin sayısı ile aşağı yönelimli spinlerin sayısı arasındaki fark üzerinden tanımlanır ve bu, sistemin makroskopik manyetik özelliğini belirler. Modeldeki tüm spin değişkenleri, bir spin kümesi olarak ifade edilir ve bu küme  $\{S_i\}$  ile gösterilir.

Sistemin enerjisi ise aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$E_I\{S_i\} = - \sum \langle ij \rangle J_{ij} S_i S_j - H \sum N \quad (3.1)$$

Bu denklemde,  $E_I$  Ising enerjisini,  $J_{ij}$  ise  $i$  ve  $j$  spinleri arasındaki etkileşimin kuvvetini temsil eder.  $\langle ij \rangle$  notasyonu, en yakın komşu spin çiftleri üzerinden toplam alındığını gösterir.  $H$  ise sistemin maruz kaldığı dış manyetik alanı ifade eder. Özel olarak, tüm spin çiftleri için etkileşim sabiti  $J$  olarak sabitlenirse, komşu spinler paralel yönlendiğinde sistemin enerjisi  $+J$ , zıt yönlendiğinde ise  $-J$  kadar azalır. Sistemdeki tüm spinler,  $z$  eksenini boyunca uygulanan  $H$  dış manyetik alan yönünde ( $J > 0$  için) veya zıt yönde ( $J < 0$  için) hizalanmaya çalışır.

Eğer etkileşim sabiti  $J$  negatif ise ( $J < 0$ ), komşu spinler birbirlerine ve uygulanan dış manyetik alana zıt yönlene eğilimi göstererek antiferromanyetik bir düzen oluştururlar. Ancak  $J$  pozitif olduğunda ( $J > 0$ ), komşu spinler birbirleriyle ve dış manyetik alanla aynı yönde hizalanmaya çalışarak ferromanyetik bir yapı sergilerler.

Ising modelindeki manyetik sistemlerin termodinamik özelliklerini incelemek için, (3.1) denklemi ile verilen  $E_I$  enerjisi temel alınır. Bu enerjiye sahip bir sistemin tüm olası durumlarının istatistiksel ağırlıklarını belirlemek için ise bölüşüm fonksiyonu kullanılır:

$$Z_I(H, T) = \sum_{S_1} \sum_{S_2} \dots \sum_{S_N} e^{\beta E_I\{S_i\}} \quad (3.2)$$

Burada  $\beta = 1/k_b T$  ve  $k_b$ , Boltzman sabitidir. Helmholtz serbest enerjisi gibi termodinamik sistemlerin davranışını anlamada kritik bir rol oynayan termodinamik potansiyeller, bölüşüm fonksiyonu aracılığıyla hesaplanabilir. Bölüşüm fonksiyonu, bir sistemin tüm mikro durumlarına karşılık gelen olasılıkları içeren bir toplam olarak tanımlanır ve bu sayede sistemin makroskopik özellikleriyle mikro düzeydeki durumu arasında bir köprü kurar.

$$A_I(H, T) = -kT \log Z_I(H, T) \quad (3.3)$$

Burada  $A_I$  serbestlik enerjisidir.

Serbestlik enerjisi yardımıyla;

$$U_I(H, T) = -\frac{kT^2 \partial \left( \frac{A_I}{kT} \right)}{\partial T} \quad (\text{iç enerji}) \quad (3.4)$$

$$C_I(H, T) = \frac{\partial U_I}{\partial T} \quad (\text{ısı kapasitesi}) \quad (3.5)$$

$$M_I(H, T) = -\frac{\partial \left( \frac{A_I}{kT} \right)}{\partial T} \quad (\text{manyetizasyon}) \quad (3.6)$$

değerlerine de ulaşılabilir. Bir malzemeye dışarıdan herhangi bir manyetik alan uygulanmadığında ( $H=0$ ), malzemenin kazandığı manyetizasyona "kendiliğinden manyetizasyon"  $M_I(0, T)$  adı verilir. Ferromanyetik malzemeler, bu özelliği en belirgin şekilde gösteren maddelerdir. Bu tür malzemelerde, sıfır manyetik alanda bile manyetik momentler kendiliğinden hizalanarak net bir manyetizasyon oluştururlar, yani  $M_I(0, T)$  sıfırdan farklıdır [30].

İki boyutlu Ising modeli matematiksel olarak çözülebilse de, özellikle faz geçişleri ve kritik olaylar gibi karmaşık davranışların detaylı incelenmesi, bilgisayar simülasyonlarına dayanmaktadır. Bu simülasyonlar, modelin farklı sıcaklık ve manyetik alan koşullarındaki davranışlarını sayısal olarak modelleyerek, teorik tahminlerin doğrulanmasına ve yeni fiziksel içgörülerin elde edilmesine olanak tanır [30]. Ising modelini simüle etmek için kullanılan yöntemlerden biri, Vichniac tarafından geliştirilen Q2R algoritmasıdır. Bu algoritmada, sistemin toplam enerjisi, komşu spinler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan Ising enerjisi ile belirlenir. Sistemin enerjisini değiştirmeden, yani termodinamik dengeyi koruyarak, rastgele seçilen bir spinin yönü tersine çevrilir. Bu sayede, sistemin farklı enerji durumları arasında geçişler yapılarak uzun süreli davranışı incelenir. Ising modelini simüle etmek için kullanılan diğer bir popüler yöntem ise Creutz Cellular Automaton'dur. Bu yöntemde, sistemdeki her bir spin, belirli kurallara göre komşularıyla etkileşime girer ve zaman içinde sistemin durumu adım adım güncellenir. Creutz Cellular Automaton, özellikle

paralel hesaplama ortamlarında etkin bir şekilde uygulanabilen bir simülasyon yöntemidir. 1983'te M. Creutz tarafından önerilen bu algoritma, "demon" adı verilen ve sistemdeki her bir spin ile etkileşime geçen hayali parçacıklar kullanır. Bu demonlar, sistemin toplam enerjisini koruyarak spinlerin yönlerini değiştirmeye yarayan bir nevi enerji taşıyıcısı görevi görürler. Böylece, sistemin farklı enerji durumları arasında geçişler sağlanır ve dengeye ulaşması hızlandırılır.

### 3.2. Hücresel Otomat (Cellular Automaton) Modeli

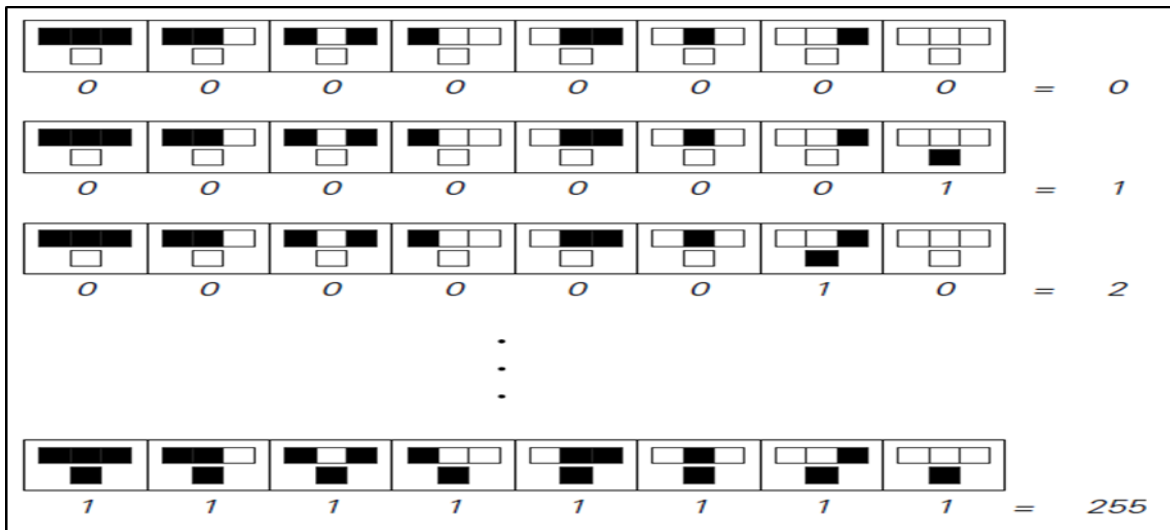
Biyolojik sistemlerin karmaşık davranışlarını anlamak amacıyla, John von Neumann ve Stanislaw Ulam tarafından ortaya atılan hücresel otomasyon (CA) kavramı, ilk kez 1986 yılında Stephen Wolfram tarafından kapsamlı bir teorik çerçeveye oturtulmuştur. Wolfram'ın çalışmaları, CA'ların çeşitlilik gösteren davranışlarını ve evrensel hesaplama gücünü ortaya koyarak bu alandaki araştırmalara önemli katkılar sağlamıştır [31]. Bir hücresel otomasyon sisteminde, uzayın ayrık birimlerine karşılık gelen hücreler, basitçe 0 veya 1 gibi iki farklı durumdan birini alır. Bu hücreler, belirli bir zaman aralığında, komşularının durumlarına bağlı olarak yeni bir duruma geçerler. Bu geçişler, önceden tanımlanmış basit kurallar kümesi ile yönetilir. Bu sayede, basit kurallardan yola çıkarak oldukça karmaşık ve düzensiz davranışlar ortaya çıkabilir [31-33]. Hücresel otomasyonlar, sadece bir boyutla sınırlı kalmayıp, iki boyutlu düzlemler, üç boyutlu hacimler ve hatta daha yüksek boyutlu uzaylarda da incelenebilir. Bu sayede, doğal dünyada gözlemlediğimiz karmaşık yapı ve davranışları daha iyi anlamak için güçlü bir araç sunar. Basit kurallara dayanan hücresel otomasyon modelleri, karmaşık ve dinamik sistemlerin davranışlarını taklit etmek için güçlü bir araçtır. Bu modellerde, sonsuz uzayda düzenlenmiş bir ızgara üzerindeki her bir hücre, belirli bir değere sahiptir. Bu değer, hücrenin çevresindeki komşularının durumlarına ve önceden tanımlanmış kurallara göre zaman içinde değişir. Bu basit mekanizma sayesinde, doğal dünyada gözlemlenen karmaşık desenler, evrim ve kendi kendini düzenleme gibi olguların temel mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olur [34,35].

Hücresel otomasyonlar, basit bir yapıya sahip olmalarına rağmen, karmaşık sistemlerin davranışlarını taklit edebilme özelliğiyle dikkat çeker. Bu sistemlerde, uzayın ayrık bölümlere ayrılması ve her bir bölgenin belirli bir durum almasıyla basit bir model oluşturulur. Zaman ilerledikçe, hücreler komşularıyla etkileşime girer ve durumlarını günceller. Bu süreç, önceden tanımlanmış kurallar tarafından yönetilir ve sistemin zaman

içinde nasıl evrileceğini belirler. Bir boyutlu bir hücreli otomasyon, zaman içinde evrilen basit bir yapay sistemdir. Bu sistemde, hücreler bir çizgi üzerinde sıralanır ve her bir hücre, belirli bir anda sadece bir durumu alır. Hücrelerin durumları, komşularının durumlarına ve önceden belirlenmiş bir kural kümesine göre belirlenir. Bu kurallar, hücrelerin nasıl etkileşime gireceğini ve sistemin genel davranışını nasıl şekillendireceğini tanımlar. Her hücre, ikili bir durum olarak siyah veya beyaz renkle temsil edilir. Sistemin bir sonraki evresine geçişi sırasında, hücrelerin yeni durumları, önceden belirlenmiş kurallar çerçevesinde komşu hücrelerinin mevcut durumlarına bağlı olarak belirlenir.

$$S^{i}_{t+1} = F(S^{i-r_t} \dots S^i_t \dots S^{i+r_t}) \quad (3.7)$$

Burada F sembolü, hücreli otomasyonun evrimini belirleyen kural kümesini temsil eder. Bu kurallar, bir hücrenin bir sonraki durumunu, kendisinin ve belirli bir komşuluk içindeki diğer hücrelerin mevcut durumlarına göre belirler. Örneğin, Şekil 3.2'de gösterildiği gibi, her hücre sadece sağ ve solundaki komşularıyla etkileşime girdiğinde  $r=1$ , iki durumlu (siyah veya beyaz) bir hücre için toplam  $2^3 = 8$  farklı komşuluk durumu oluşur. Bu da,  $2^8 = 256$  farklı kuralın mümkün olduğu anlamına gelir. Genel olarak, K durumlu bir hücre ve N komşuluk için, toplam  $K^N$  farklı kural tanımlanabilir [36].



Şekil 3.2. İkili bit CA gelişim kuralları [31].

CA modellemesi, biyolojik sistemlerin karmaşık dinamiklerini anlamak için güçlü bir araçtır. Özellikle tümör büyümesi ve yayılımı gibi süreçleri simüle etmek için sıklıkla tercih edilir. CA, tümörün heterogenitesini (bölgesel farklılıklar, alt klonlar), çevresel etkileri

(damarlanma, besin, oksijen) ve tedavi yanıtlarını modelleyebilir. Özellikle, tümörün çevresindeki ekstrasellüler matrisin karmaşık yapısını ve hücre-matris etkileşimlerini başarılı bir şekilde temsil edebilme yeteneği, CA'yı kanser araştırmalarında vazgeçilmez kılar.

### 3.3. Creutz Cellular Automata

Monte Carlo ve Moleküler Dinamik simülasyonları, istatistiksel mekanik sistemlerin davranışlarını sayısal olarak incelemek için sıkça kullanılan yöntemlerdir. Monte Carlo yöntemi, özellikle denge durumundaki sistemlerin özelliklerini tahmin etmek için uygundur. Bu yöntemde, sistemdeki parçacıklar (örneğin, spinler) belirli bir sıcaklıkta rastgele yürüyüşler yapar. Her adımda, bir parçacığın yeni bir konuma veya yönelimine geçme olasılığı, Boltzmann faktörü ile orantılıdır. Bu sayede, sistem zamanla termodinamik dengeye ulaşır ve elde edilen sonuçlar, Boltzman dağılımına uygun olur.

Moleküler Dinamik simülasyonlarında, sistemin gelişimi, Hamiltonyen fonksiyonu adı verilen bir enerji fonksiyonu aracılığıyla belirlenir. Bu fonksiyon, sistemin potansiyel ve kinetik enerjilerini içerir. Sabit sayıda parçacık ( $N$ ), sabit hacim ( $V$ ) ve sabit enerji ( $E$ ) koşullarında yapılan bu simülasyonlarda, parçacıkların konumları ve hızları, Newton'un hareket yasalarına göre zaman içinde adım adım hesaplanır. Monte Carlo yönteminden farklı olarak, Moleküler Dinamik simülasyonlarında rastgele sayı üretici kullanılmaz ve sistemin sıcaklığı, virial teoremi gibi yöntemlerle enerjinin eşit dağılımı prensibinden hareketle hesaplanır.

CCA (Cellular Automata) modeli, Monte Carlo ve Moleküler Dinamik simülasyonlarının belirli özelliklerini bir araya getirerek, karmaşık sistemlerin davranışlarını modellemek için kullanılan bir yöntemdir [37]. Bu çalışmada, her bir hücrenin durumu, dört ikili bit ile temsil edilmektedir. Bu bitlerden biri, Ising modeli'nden alınan bir spin  $B_i$  ile, diğer ikisi ise spinin eşlenik momentumuna karşılık gelen demon enerjileri ( $D_1, D_2$ ) ile ilişkilidir. Son bit ise, hücrenin uzay-zaman konumunu belirlemek için kullanılır. Spin ve demonlar, sırasıyla 0 veya 1 değerlerini alabilir. Sistemin toplam enerjisi ise, öncelikle Ising spinlerinin etkileşimlerinden kaynaklanan bir potansiyel enerji terimi  $H_I$ ,

$$H_I = -J \sum_{\langle ij \rangle} S_i S_j \quad (3.8)$$

ile ifade edilir.

Burada  $S_i$  ve  $S_j$  sırasıyla  $i$  ve  $j$  indeksli spinlerin değerlerini temsil eder ve  $\langle ij \rangle$  notasyonu, en yakın komşu olan spin çiftleri üzerinden yapılan bir toplamı ifade eder. Bu ifade, sistemdeki spinlerin birbirleriyle olan etkileşimlerinin toplam enerjisini hesaplamak için kullanılır.

$$S_i = 2B_i - 1 \quad (3.9)$$

ifadesinden,  $B_i$  değeri önemli olmaksızın 1 veya -1 sonucunu vereceğini bilebiliriz. Demon enerjileri, bir spinin çevresindeki  $n$  tane komşusu ile olan etkileşimlerini temsil eder ve,

$$E_D = 4(2^0 \chi D_1 + 2^1 \chi D_2 + \dots + 2^n \chi D_n) \quad (3.10)$$

şeklinde ifade edilir.

(3.10) denklemindeki 4 çarpanı, sistemin enerji korunumunu sağlamak için kritik öneme sahiptir. Zira, bir spinin yönünü değiştirmek (yani döndürmek) için, demonun taşıdığı kinetik enerjinin, Ising enerjisindeki değişimin en az dört katı olması gerekmektedir. Bu sayede, sistemin toplam enerjisi sabit kalırken, spinler yeni konfigürasyonlara geçebilir. Örgünün toplam kinetik enerjisi ise, tüm demonların enerjilerinin toplamı olarak,

$$H_K = \sum E^i_D \quad (3.11)$$

şeklinde hesaplanır.

Burada  $E_i$ , sistemdeki  $i$ . örgü noktasında bulunan demonun sahip olduğu kinetik enerjiyi ifade eder. Sistemin toplam enerjisi ise, Ising spinlerinin etkileşimlerinden kaynaklanan potansiyel enerji ( $H_I$ ) ile demonların kinetik enerjilerinin toplamı ( $H_K$ ) olarak verilen,

$$H = H_I + H_K \quad (3.12)$$

eşitliği ile hesaplanır. Bu çalışmada, sistemdeki spinlerin yönlerinin değiştirilmesi sırasında,

yani sistemin gelişimi boyunca toplam enerji korunumunun sağlanması temel bir prensiptir. Creutz hücresel otomat yöntemi ve Ising modeli kullanılarak geliştirilen algoritma sayesinde, Cilt Kanseri gibi karmaşık sistemlerin dinamikleri incelenmiştir.

### 3.4. Standart Algoritma

Creutz Cellular Automaton modeli, karmaşık sistemlerin davranışlarını simüle etmek için kullanılan güçlü bir araçtır. Bu modelde, sistemdeki her bir hücre, manyetik özellikleri, hareket durumu ve simetri özellikleri gibi farklı özellikler taşıyan üç değişkenle temsil edilir. Bu değişkenler arasında, hücrenin manyetik özelliğini gösteren Ising spin değişkeni önemli bir yer tutar. Ising spin değişkeni, 0, 1, 2 gibi farklı değerler alarak hücrenin manyetik alan yönündeki durumunu belirtir.

Sistemdeki toplam enerji, Ising spin enerjisi olarak adlandırılan bir denklemlle hesaplanır. Bu denklemde, hücreler arasındaki etkileşimler, dış etkiler ve daha karmaşık etkileşimler gibi faktörler dikkate alınır. Denklemdaki parametreler, sistemin özelliğine göre belirlenir ve etkileşimlerin kuvvetini ifade eder.

Creutz Cellular Automaton modeli, malzeme bilimi, biyofizik ve yapay zeka gibi farklı alanlarda geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu model sayesinde, manyetik malzemelerin davranışları, biyolojik sistemlerdeki süreçler ve sosyal ağların evrimi gibi karmaşık olgular daha iyi anlaşılabilir. Ayrıca, yeni malzemelerin tasarımı, ilaç keşfi ve yapay zeka algoritmalarının geliştirilmesi gibi alanlarda da önemli bir araç olarak kullanılmaktadır.

Creutz Cellular Automaton modelinde, her bir hücreye atanan  $B_i$  değişkeni, hücrenin durumunu (örneğin, manyetik yönelim veya enerji seviyesi) temsil eder.  $S_i = B_i - 1$  ilişkisiyle elde edilen  $S_i$  değişkeni ise, Ising modelindeki spin değerini ifade eder. Bu sayede, sistemin manyetik özellikleri daha kolay incelenebilir.

Sistemin toplam enerjisi,

$$H_I = J \sum_{\langle ij \rangle} S_i S_j + \Delta \sum_i S_i^2 + K \sum_{\langle ij \rangle} S_i^2 S_j^2 + L \sum_{\langle ij \rangle} (S_i^2 S_j + S_i S_j^2) \quad (3.13)$$

şeklinde ifade edilir.

Spin, bir parçacığın veya sistemin içsel açısal momentumudur ve manyetik özelliklerle ilişkilendirilir. Momentum ise, bir cismin kütlesi ile hızının çarpımına eşit olan ve hareket miktarını ifade eden fiziksel bir büyüklüktür. Bu modelde, momentum, spinin zaman içindeki değişimini ve dolayısıyla sistemin dinamik davranışını temsil eder. Sistemdeki toplam enerji ( $H$ ), spinlerin etkileşiminden kaynaklanan potansiyel enerji ( $H_I$ ) ile kinetik enerjinin toplamı olarak ifade edilir:

$$H=H_I+H_K$$

Sistemde enerji korunumu yasası titizlikle gözetilir. Bir spinin durumundaki herhangi bir değişiklik, sistemin toplam enerjisinde bir kaymaya neden olur. Bu kayıp, momentumun kinetik enerjisinde eşdeğer bir kazanç veya kayıpla telafi edilir. Böylece, sistemin toplam enerjisi, yani Ising enerjisi ve kinetik enerjinin toplamı, her adımda sabit kalır. Bu sayede, simülasyon fiziksel gerçekliğe uygun bir şekilde ilerler ve sistemin termodinamik özellikleri doğru bir şekilde modellenir.

Bu model, manyetik sistemlerin yanı sıra, biyolojik sistemler, sosyal ağlar ve hatta ekonomik modeller gibi çeşitli kompleks sistemlerin davranışlarını anlamak için güçlü bir araçtır. Ancak, modelin bazı basitleştirmeleri nedeniyle, gerçek dünyadaki sistemlerde gözlemlenen tüm etkileri tam olarak yansıtmayabilir. Örneğin, sistemdeki enerji kayıpları (disipasyon) gibi faktörler, modelde tam olarak dikkate alınmamaktadır. Bu nedenle, daha gerçekçi simülasyonlar elde etmek için modelde geliştirmeler yapılması gerekebilir.

Creutz Cellular Automaton algoritması, bir sistemdeki parçacıkların manyetik özelliklerini simüle etmek için kullanılan bir bilgisayar programıdır. Bu program, sistemdeki parçacıkların (spinlerin) durumlarını rastgele değiştirerek, sistemin zaman içinde nasıl değiştiğini gözlemler. Tıpkı bir manyetik maddenin ısıtıldığında mıknatıslanma özelliğini kaybetmesi gibi, bu algoritma da sistemin farklı sıcaklıklardaki davranışını incelememize olanak tanır. Algoritma, sistemin toplam enerjisini koruyarak çalışır, yani enerji yoktan var olmaz veya yok olmaz, sadece bir formdan diğerine dönüşür. Bu sayede, simülasyon sonuçları gerçek dünyadaki fiziksel olaylarla uyumlu olur. Sistemin evrimi, eşzamanlı güncelleme yöntemi ile simüle edilir. Bu yöntemde, tüm siyah hücrelerin durumu aynı anda güncellenir. Sistemin toplam enerjisi ve kinetik enerjisi, sırasıyla (3.15) ve (3.16) numaralı denklemlerle verilir. Enerji korunumu ilkesi, kinetik enerjideki değişimin, Ising

enerjisindeki değişime eşit olduğunu gösterir (3.17 ve 3.18). Dört boyutlu bir hiperkübik örgüde, bir hücrenin ortalama sekiz komşusu bulunur. Bu komşuların spin durumları, sistemin mikroskopik durumunu belirler.

$$H^t_T = H^{t+1}_T \quad (3.14)$$

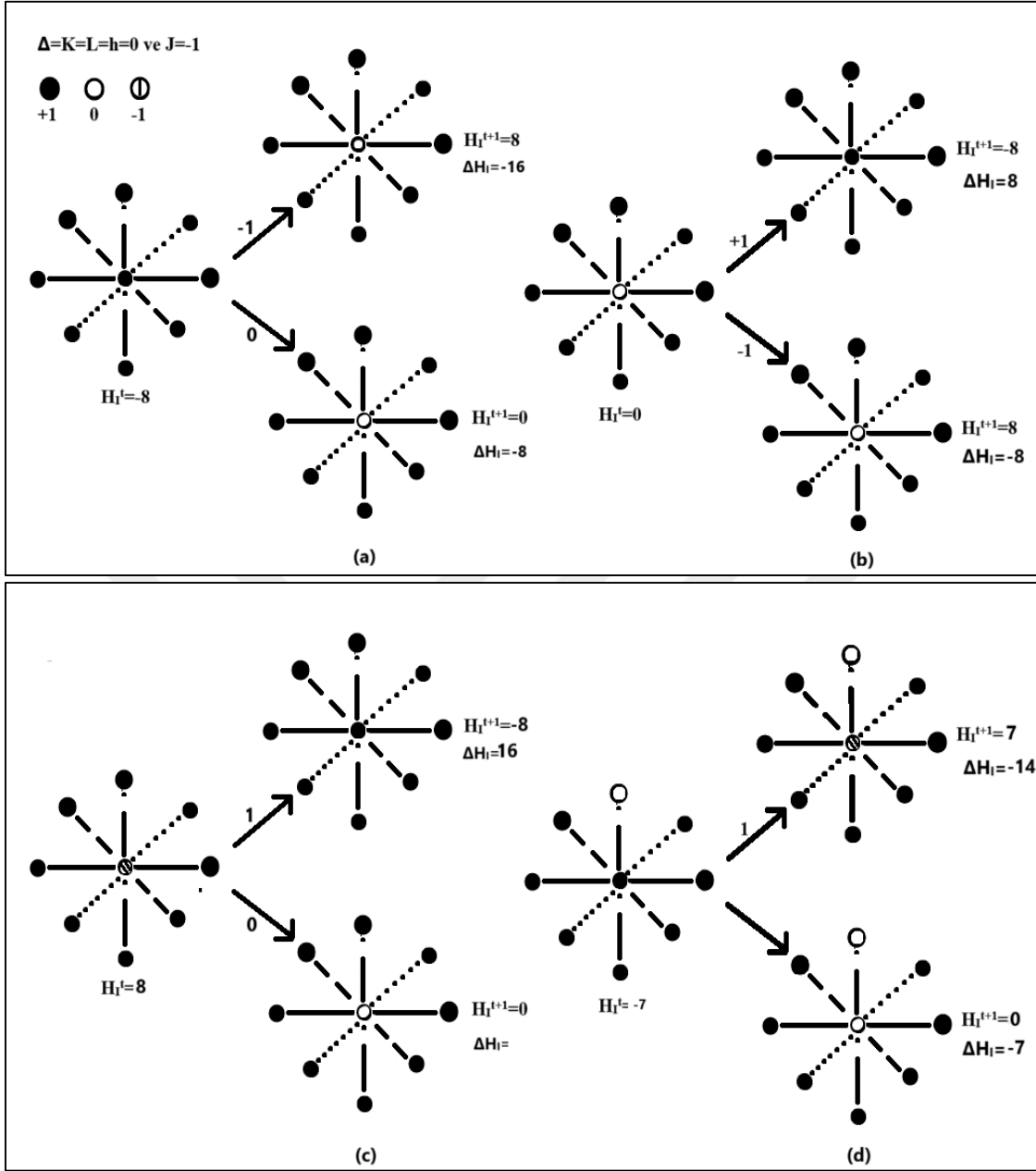
$$H^t_I + H^t_K = H^{t+1}_I + H^{t+1}_K \quad (3.15)$$

$$H^{t+1}_K = H^t_I - H^{t+1}_I + H^t_K \quad (3.16)$$

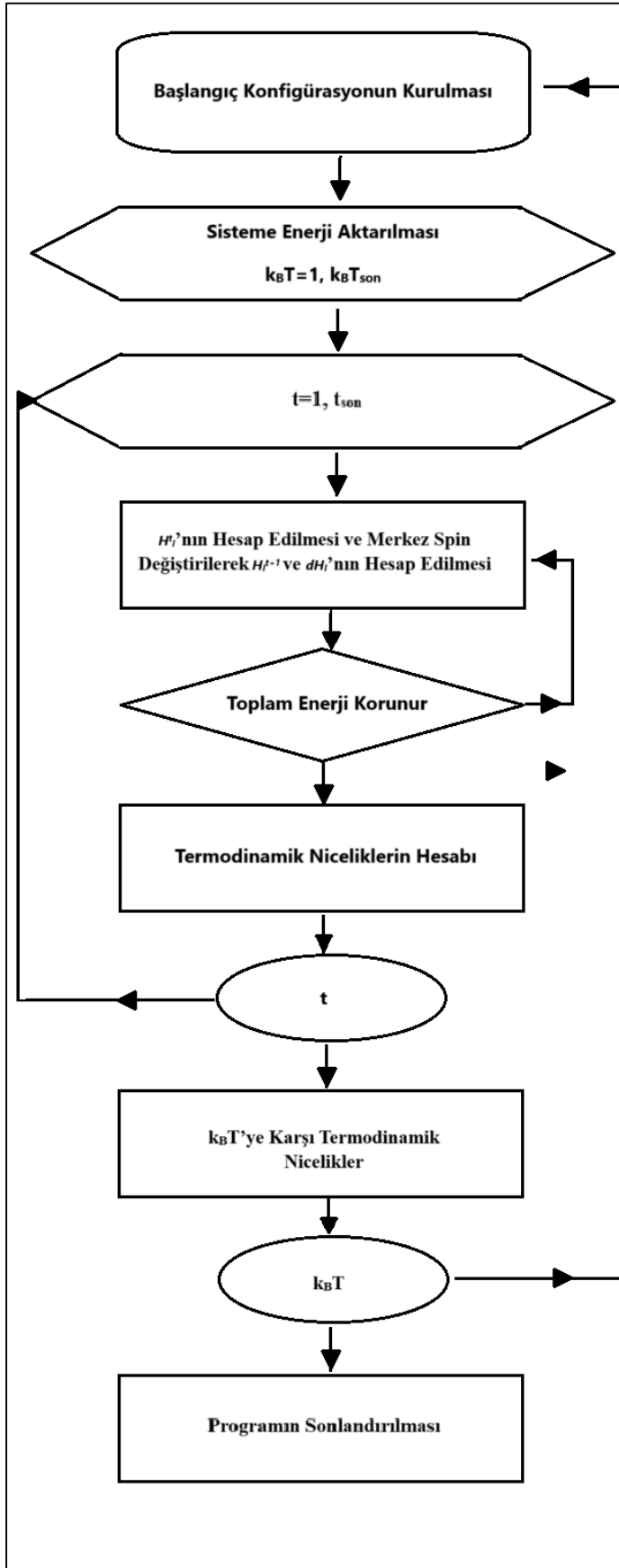
$$H^{t+1}_K = H^t_K + \Delta H_I \quad (3.17)$$

Sistemdeki bir hücrenin enerjisi, komşularının spin durumlarına bağlı olarak hesaplanır. Bir spinin durumunu değiştirmek, sistemin toplam Ising enerjisinde bir değişim yaratır. Bu değişim miktarı,  $\Delta H_I$  ile gösterilir. Eğer  $\Delta H_I$  negatif ise, sistem daha düşük enerjili bir duruma geçer ve bu değişim kendiliğinden gerçekleşir. Ancak,  $\Delta H_I$  pozitif ise, sistemin bu yeni duruma geçebilmesi için dışarıdan enerji verilmesi gerekir. Bu enerji, genellikle kinetik enerji şeklinde sağlanır.  $\Delta H_I = 0$  olması, sistemin dejenere bir duruma sahip olduğunu gösterir. Bu durumda, sistemin farklı mikroskopik durumları aynı enerjiye sahiptir. Parite biti, sistemin simetri özelliklerini takip etmek için kullanılır. CA algoritması, Ising modelinin dinamiklerini simüle etmek için, sistemin zaman içindeki evrimini diskretize eder. Bu sayede, karmaşık fiziksel sistemlerin davranışları incelenebilir. şekil 3.2’de tüm algoritma bir akış çizelgesi ile özetlenmiştir.

şekil 3.1,  $K=A=0$  parametreleri için bir hiperkübik örgüde bir spinin farklı konfigürasyonlarına geçiş sırasında oluşan enerji değişimlerini göstermektedir. Görüldüğü gibi, spinin durumunu değiştirmek için gereken enerji miktarı, komşu spinlerin durumlarına bağlı olarak değişmektedir.



Şekil 3.3. Dört boyutlu hiperkübik örgüde bir spinin dönüştürülebileceği mümkün spin durumları için  $\Delta H_I$  enerji değişimlerine örnekler ( $K=A=0$ ).



Şekil 3.4. Cellular Automaton standart algoritma akış şeması.

Üçüncü adımda verilen bir toplam enerji değeri için sistemin sıcaklığı aşağıdaki şekilde tanımlanan kinetik enerji ortalama değerlerinden elde edilir.

$$\langle E_i \rangle = \frac{\sum_{n=0}^m n e^{-\frac{4nJ}{k_B T}}}{\sum_{n=0}^m e^{-\frac{4nJ}{k_B T}}} \quad (3.18)$$



## 4. SİMÜLASYON HESAPLAMALARI VE SONUÇLAR

### 4.1. Creutz Cellular Automaton Yöntemi ile Cilt Kanseri Simülasyonu

Cilt kanseri yapısal olarak çok çeşitlilik göstermektedir. Cilt kanseri hücreleri, cilt katmanlarına farklı şekillerde yerleşebilir ve yayılabilir. Kanseri türü, evre ve hastanın genel durumu, tümörün büyüme ve yayılma şeklini etkileyen önemli faktörlerdir.

Kanser hücrelerinin cilt içindeki yerleşimi ve yayılımı, kanser türüne, evresine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak değişebilir. Bazı kanserler yerel olarak kalırken, bazıları ise lenf bezlerine veya diğer organlara sıçrayabilir (metastaz).

**Yerel Yayılım:** Kanseri hücreleri başlangıçta bulunduğu bölgede kalabilir veya çevre dokulara yayılabilir.

**Metastaz:** Kanseri hücreleri kan veya lenf sistemleri yoluyla vücudun diğer bölgelerine taşınabilir ve orada yeni tümörler oluşturabilir.

Tümörün histolojik incelemesinde, katmanlı bir yapı dikkat çeker. Bu katmanlar, tümörün büyüme sırasındaki farklı evrelerini yansıtır. Merkezdeki nekrotik bölge, yetersiz beslenme ve oksijenlenme nedeniyle ölen hücrelerden oluşur. Bu bölgeyi çevreleyen katmanlardaki hücreler ise daha az aktif olup, çoğunlukla hücre döngüsünün G0 fazında bulunurlar. Cilt tümörlerinde, merkezde genellikle besin ve oksijen yetersizliği nedeniyle durağan hale gelmiş, çoğunlukla G0 evresinde bulunan kanseri hücreleri yer alır. Bu hücreler, sıklıkla mutan p53 proteini taşıyarak hücre döngüsünü durdurur. Durağan hücrelerin çevresinde ise, daha aktif olarak bölünen ve tümörün büyümesini sürdüren hücreler bulunur. Bu bölgedeki hücreler, çevreden besin ve oksijen alarak enerji üretir ve yeni hücreler oluşturur. Tümörün en dış kısmında ise, tümör ile sağlıklı doku arasındaki etkileşimi sağlayan tümör mikro çevresi yer alır. Özellikle melanom gibi cilt kanserlerinde, melanosit kökenli hücrelerin melaninin etkisiyle farklı renklerde görünebilen, melanotik ve amelanotik bölgeler oluşabilir.

Toplamda üç bölgeden oluşan tümör yapısına göre model Şekil 4.1 de gösterildiği gibidir.

|   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |

Şekil 4.1. Tümör hücresel yapısının Ising modelde gösterimi [38]. Bu modelde, nekrotik bölgeler '0', bölünmeyen (non-proliferatif) hücreler '1', aktif olarak bölünen (proliferatif) hücreler '2' ve sağlıklı dokular ise '3' ile temsil edilmiştir.

Bu çalışmada, tümörün farklı bölgelerinin (nekrotik, durağan, proliferatif gibi) zaman içindeki değişimleri, hücresel otomat (CCA) yöntemiyle modellenmiştir. Bu modelde, her bir hücrenin durumu (örneğin, canlı veya ölü) 4 farklı değerden biri ile temsil edilmiştir. Hücreler arasındaki etkileşimler ise Ising modelindeki manyetik spinlerin etkileşimi gibi ele alınmıştır. Tümörün büyümesi için gerekli olan besin enerjisi, Ising modelindeki kinetik enerjiye benzetilmiştir. Sistemin toplam enerjisinin sabit tutulması ise, tümörün besin kaynağının sınırlı olduğu bir ortamda büyüdüğünü göstermektedir. Tümörün farklı bölgeler arasındaki geçişler, gerçekçi bir tümör büyüme sürecini taklit etmek üzere özenle belirlenmiş dört kurala göre gerçekleşmiştir.

Bu kurallara göre;

I.  $0 \rightarrow 0$

Tümörün merkezinde yer alan nekrotik bölge, büyüme potansiyeli olmayan ölü hücrelerden oluşur ve tümörün ilerlemesini engelleyen bir bariyer oluşturur.

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

Durağan haldeki bir kanser hücresi, uygun koşullar altında nekrotik bir yapıya dönüşerek ölebilir veya kontrolsüz bölünmeye başlayarak tümörün büyümesini hızlandırabilir.

### III. 2→1

Kanser hücrelerinin çoğalması, karmaşık bir süreç olup, hücrenin genetik yapısı, çevresel faktörler ve tedavi yöntemleri gibi birçok faktöre bağlıdır. Durağan evre, bu sürecin bir parçası olabilir ancak kanser hücrelerinin kaderini tek başına belirlemez.

### IV. 3→2

Tümörün çevresindeki hücreler, yalnızca kontrolsüz büyüme özelliği kazanarak kanser hücresine dönüşebilecek şekilde sınırlandırılmıştır.

Diğer tüm olası dönüşümler (örneğin, sağlıklı hücreye dönüşüm veya farklı bir hücre tipine dönüşüm) simülasyon dışında tutulmuştur. Başlangıçta, 30 gün için 30x30, 60 gün için 60x60, 90 gün için 90x90 boyutunda bir ızgara üzerinde küçük bir tümör çekirdeği oluşturulmuş ve sistemin başlangıç enerjisi rastgele belirlenmiştir. Bu çekirdekten başlayarak, tümörün zaman içindeki büyümesi ve farklı bölgelerdeki hücrelerin sayısı incelenmiştir. Elde edilen veriler kullanılarak tümörün büyüme hızı ve hacmi hesaplanmıştır. Tümör mikro çevresinde bulunan hücrelerin yalnızca kontrolsüz çoğalan kanser hücrelerine dönüşebileceğini belirtir.

### Mikroskopik yöntem

Elde edilere ulaşabilmek için tüm dokular %10'luk formaldehitte sabitlenmiştir. Dokular Thermo Scientific Excelsior yardımıyla işlenmiştir. Dokular Histocentre 2 kullanılarak paraffin bloklar arasına gömülmüştür. Marin camı yardımıyla 3.5 mikron boyutunda kesitler alınmıştır. Tüm kesitler hematoksilin-eozin ile boyanacak ve ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

### *Hayvanlar ve deney planı*

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurumu (BAP) tarafından desteklenen, 05/2018-11 kodlu bu çalışmada, çeşitli bitkilerin inflamatuvar bağırsak enfeksiyonlarında etkilerinin araştırılması kapsamında kobaylardan elde edilen ortalama ağırlıkları 180–200 gram olan ve 40 haftalık Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Çalışma süresince sıçanlar;  $23 \pm 4$  °C sıcaklık,

%50 ± 6 nem ve 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık ışık döngüsünde bir ortamda tutuldu. Hayvanlara ad-libitum olarak standart sıçan yemi ve su verildi. Deneyde hayvanlara uygulanan tüm işlemler, proje bütçesi karşılanarak Kobay Şirketi'nden hizmet alınarak Etik Kurul tarafından onaylanan rapor doğrultusunda gerçekleştirildi.

Bir haftalık ortam adaptasyonundan sonra sıçanlar rastgele her grupta 10 hayvan olacak şekilde 4 farklı gruba ayrıldı.

- (i) Kontrol: Standart sıçan yemi ile beslendi ve hiçbir tedavi uygulanmadı.
- (ii) DMBA: 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA) (Sigma Chemical, St Louis, MO), susam yağında çözülmüş, çalışmanın 1. ve 30. günlerinde bu gruptaki hayvanlarda deri tümörü gelişimi için intraperitoneal. (ip) 50 mg / kg ve hayvanlar 30 gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi.
- (iii) DMBA: Bu gruptaki hayvanlara ayrıca i.p. 50 mg / kg DMBA verildi ve sıçanlar 60 gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi.
- (iv) DMBA: Bu grupta, hayvanlara i.p. 50 mg / kg DMBA verildi ve sıçanlar 90 gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi [66-69].

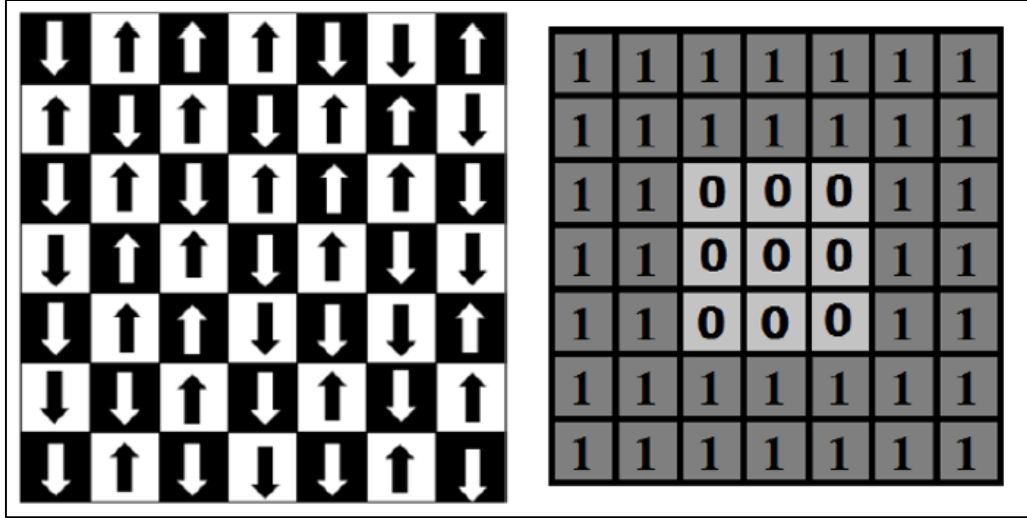
Bu çalışmada, cilt kanseri hücrelerinin farklı zaman adımlarında büyüme ve gelişimi incelenmiştir. İzole bir sistemde modellenen 30, 60, 90 günlük sürelerde hücrelerin gelişimleri incelenmiştir.

#### 4.2. Simülasyon Sonuçları

Creutz Cellular Automaton (CCA) modelini kullanarak, malign melanom gibi deri kanserlerinin hücresel gelişimi simüle edildi. Bu simülasyonlarda, kanserli hücrelerin sağlıklı dokudaki hücrelerle olan etkileşimleri ve bu etkileşimlerin zaman içindeki evrimi detaylı bir şekilde incelendi. Özellikle, kanser teşhisinden sonraki 30, 60 ve 90 günlük süreçlerde kanser hücrelerinin sayısındaki artışı modelleyerek, hastalığın ilerleyişini tahmin etmeye yönelik bir grafik elde edildi. Bu grafik, farklı hastalar ve farklı tedavi yöntemleri için genel geçer bir model oluşturma potansiyeli taşımaktadır. Model, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğini değerlendirmek ve hastalığın seyrinin kişiye özel olarak takip edilmesini sağlamak için de kullanılabilir. Örneğin, bir ilacın etkisiyle kanser hücrelerinin sayısında azalma olması durumunda, model bu durumu da yansıtabilecektir. Bu çalışmada,

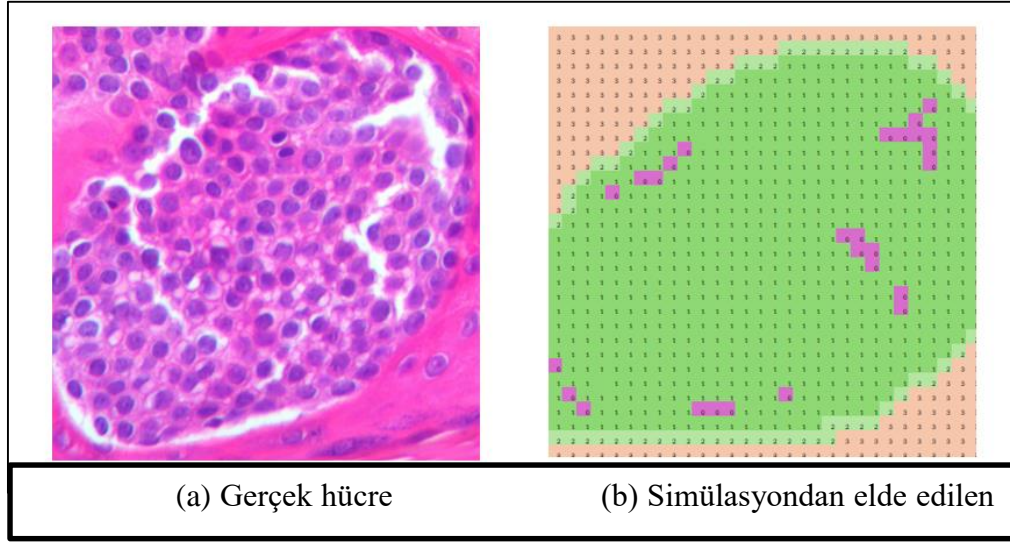
cilt kanserinin gelişimi Creutz Cellular Automaton (CCA) üzerindeki iki boyutlu Ising modelinin simülasyonu ile incelenmiştir.

Cilt hücreleri, gösterildiği gibi Ising modeline adapte edilmiştir. Burada, cilt kanseri hücreleri “0” ve normal hücreler “1” olarak tanımlanmıştır.

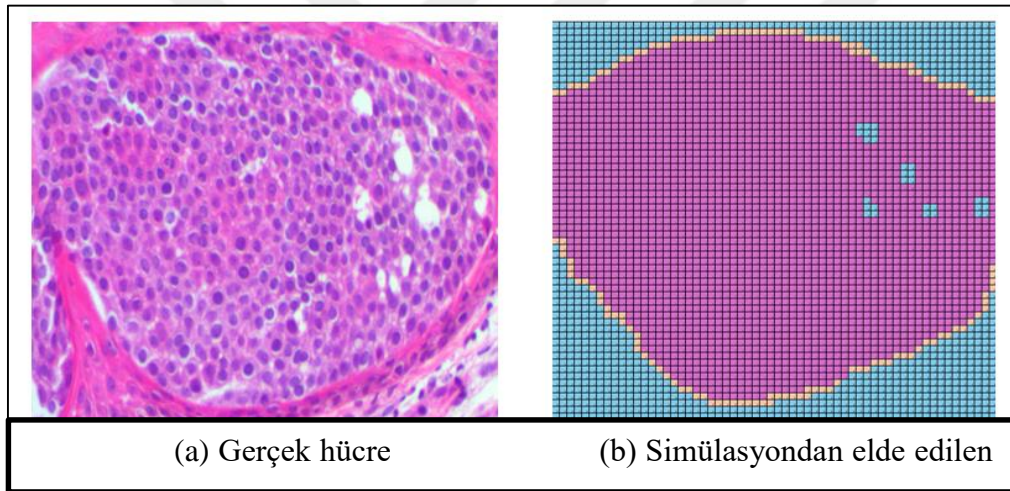


Şekil 4.2. Cilt hücrelerinin Ising modeli

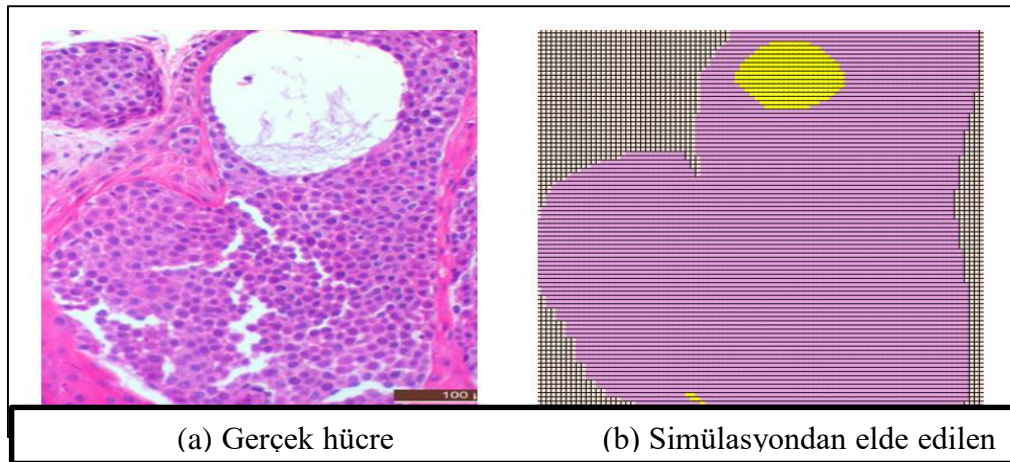
Bu simülasyonda, herhangi bir tedavi müdahalesi olmadan, sağlıklı hücrelerin kanserleşme süreci incelenmiştir. Modelde, kanser hücrelerinin büyümesi için gerekli enerji, bir fiziksel sistemdeki enerjiye benzetilerek modellenmiştir. Bu enerji, kanser hücrelerinin çoğalması ve yayılması için gerekli olan kaynakları temsil eder. Ancak, modelin basitleştirilmesi amacıyla, kanser hücrelerinin büyümesini destekleyen yeni kan damarlarının oluşumu (anjyogenez) gibi karmaşık biyolojik süreçler bu çalışmada göz ardı edilmiştir. Bu yaklaşım, kanser hücrelerinin intrinsik büyüme özelliklerine odaklanarak, kanser gelişiminin temel mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olur.



Şekil 4.3. Biyolojik Model-30 gün



Şekil 4.4. Biyolojik Model-60 Gün

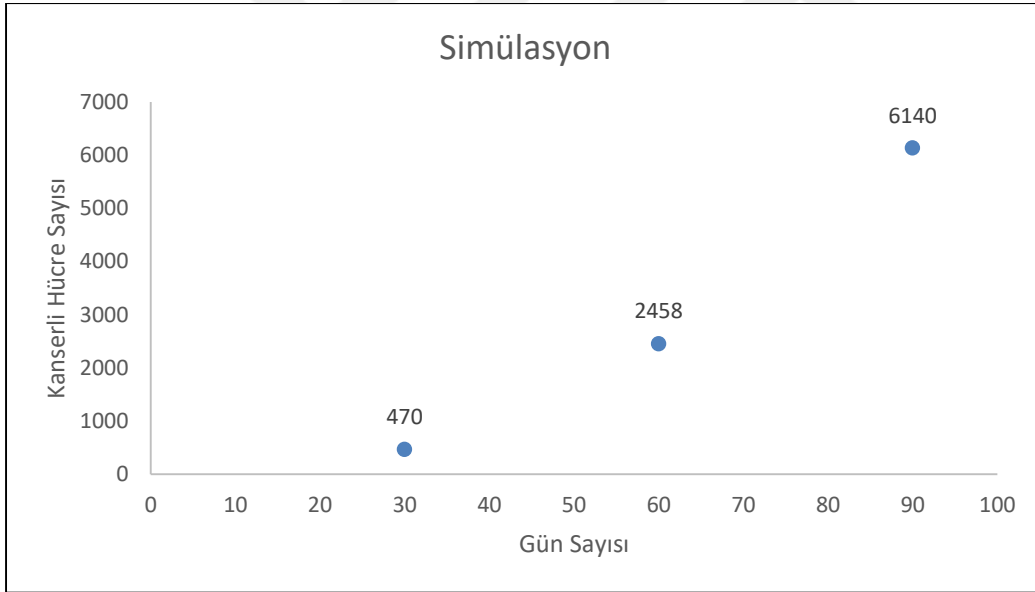


Şekil 4.5. Biyolojik Model-90 gün

Creutz Cellular Automaton (CCA) modeli üzerindeki iki boyutlu Ising modelini temel alan simülasyonlar, gerçek dünyadaki cilt kanseri tümörlerinin gelişimini oldukça başarılı bir şekilde taklit etmiştir. Simülasyon sonuçları ile deneysel veriler arasında elde edilen yüksek düzeyde uyum, modelin biyolojik sistemlerin karmaşık dinamiklerini yakalamada ne kadar etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle, tümör büyüme hızları, hücre yoğunluğu dağılımları ve invaziv davranışlar gibi önemli parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir.

Çizelge 4.1. Simülasyon verilerine göre gün ve hücre sayıları.

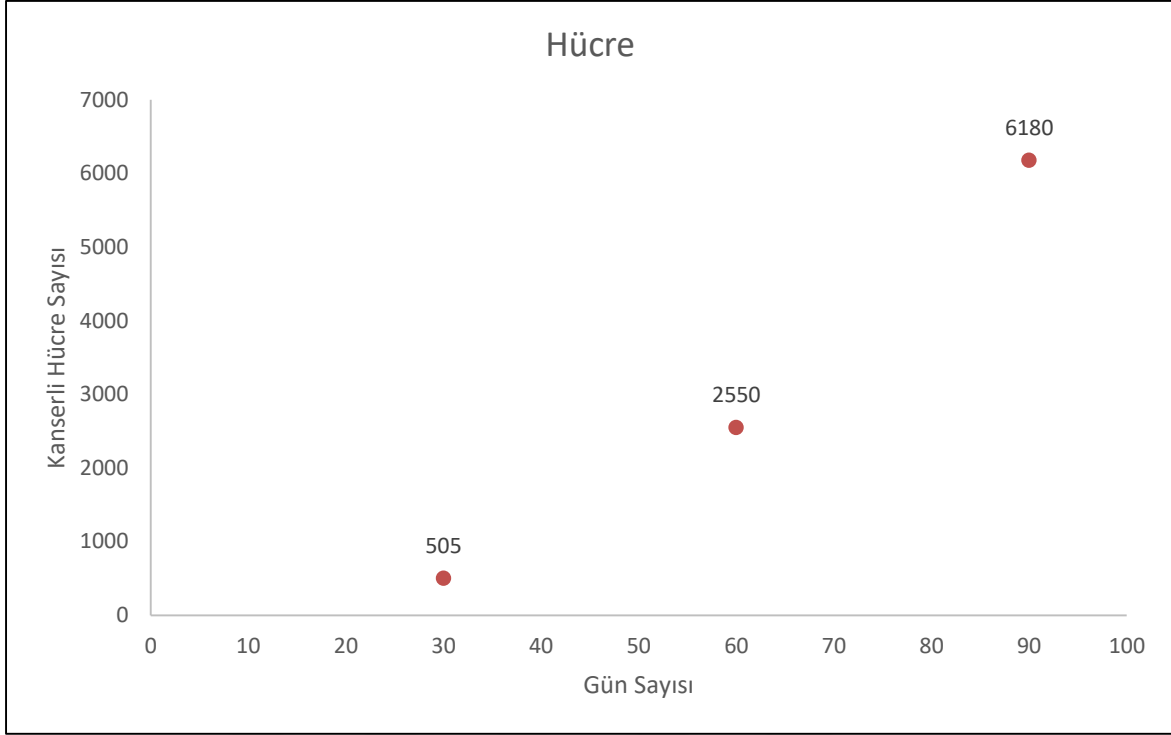
|   |  |
|---|--|
| ▪ | 30 günde toplam kanserli hücre sayısı 470  |
| ▪ | 60 günde toplam kanserli hücre sayısı 2458 |
| ▪ | 90 günde toplam kanserli hücre sayısı 6140 |



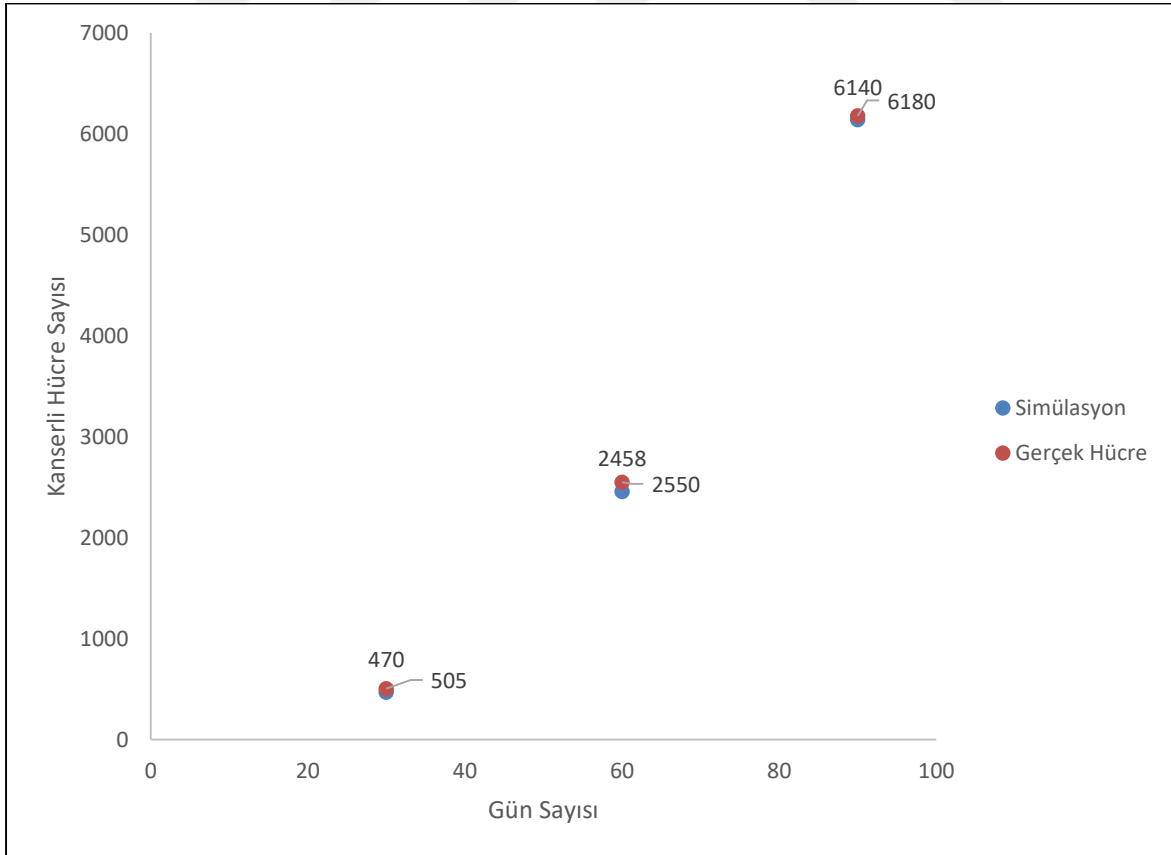
Şekil 4.6. Simülasyon verilerine göre gün sayısına karşılık gelen kanserli hücre sayısı grafiği.

Çizelge 4.2. Gerçek Hücre verilerine göre gün ve hücre sayıları.

|   |  |
|---|--|
| ▪ | 30 günde toplam kanserli hücre sayısı 505  |
| ▪ | 60 günde toplam kanserli hücre sayısı 2550 |
| ▪ | 90 günde toplam kanserli hücre sayısı 6180 |



Şekil 4.7. Gerçek Hücre verilerine göre gün sayısına karşılık gelen kanserli hücre sayısı grafiği.



Şekil 4.8. Simülasyon verilerine göre gün sayısına karşılık gelen kanserli hücre ve gerçek hücre verilerine göre gün sayısına karşılık gelen kanserli hücre sayısı grafiği.

Çizelge 4.3. Simülasyon verilerine göre gün ve hücre sayıları ve hücre verilerine göre gün ve hücre sayıları.

| Gerçek Hücre verilerine göre gün ve hücre sayıları | Simülasyon verilerine göre gün ve hücre sayıları |                          |  |
|--|--|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/>                           | 30 günde toplam kanserli hücre sayısı 505        | <input type="checkbox"/> | 30 günde toplam kanserli hücre sayısı 470  |
| <input type="checkbox"/>                           | 60 günde toplam kanserli hücre sayısı 2550       | <input type="checkbox"/> | 60 günde toplam kanserli hücre sayısı 2458 |
| <input type="checkbox"/>                           | 90 günde toplam kanserli hücre sayısı 6180       | <input type="checkbox"/> | 90 günde toplam kanserli hücre sayısı 6140 |

Bu çalışma, cilt kanseri araştırmalarında Creutz Cellular Automaton (CCA) üzerindeki iki boyutlu Ising modelinin simülasyonunun doğruluğunu ve etkinliğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, prediktif tıp alanında önemli katkılar sağlayabilir ve gelecekteki kanser araştırmaları için umut verici bir temel sunabilir.



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser hastalığının genetik ve moleküler çeşitliliği, günümüzde kapsamlı araştırmalara konu olsa da, tek bir kanser türü için evrensel bir tanı ve tedavi yaklaşımının bulunmasını zorlaştırmaktadır. Aynı kanser türü içerisinde, genetik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler ve tümör mikroçevresi gibi faktörler nedeniyle çok sayıda alt tür ortaya çıkabilmektedir. Bu alt türler, farklı biyolojik davranışlar sergileyerek, farklı tedavi yöntemlerine farklı yanıtlar verebilmektedir. Bu durum, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımının önemini vurgulamakta ve her hastanın genetik yapısının, tümör özelliklerinin ve genel sağlık durumunun dikkate alınarak tedavi planlarının oluşturulmasını gerektirmektedir.

Cilt kanseri, dünyada en yaygın görülen kanser türlerinden biridir ve tüm kanserler içinde büyük bir paya sahiptir. Ancak bu oran, melanom ve melanom dışı cilt kanserleri (özellikle bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlar) dahil edilip edilmediğine bağlı olarak değişir.

Tüm kanserlerin %40'ından fazlası cilt kanseridir. Bu oran, çoğunlukla melanom dışı cilt kanserlerini içerir.

Melanom, daha az yaygın olmasına rağmen, cilt kanseri kaynaklı ölümlerin büyük bir kısmından sorumludur ve tüm kanserlerin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Toplamda, cilt kanserlerinin küresel kanser vakalarındaki payı, %40 ila %50 arasında kabul edilir. Ancak bu oran ülkeden ülkeye, özellikle güneşe maruz kalma ve koruyucu önlemlerin uygulanma düzeyine göre değişebilir. Kanser tedavisinde kullanılan görüntüleme ve tanı yöntemlerinin sunduğu veriler, tedavi planlamasında giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, bu yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü, tümörün histolojik tipi, lokalizasyonu ve evresi gibi faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Özellikle erken evrelerde, küçük boyutlu ve heterojen yapılu tümörlerin tespiti, mevcut görüntüleme yöntemlerinin sınırlamaları nedeniyle zorlu bir süreçtir. Bu durum, daha hassas ve spesifik tanı yöntemleri geliştirme ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır.

Son yıllarda, biyopsi, immünohistokimya, moleküler genetik ve genomik analizler gibi yöntemlerle tümörlerin daha detaylı karakterizasyonu mümkün hale gelmiştir. Bu sayede, hastalığın biyolojik özellikleri daha iyi anlaşılmakta ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Bununla birlikte, erken teşhis için yeni biyobelirteçlerin ve sıvı biyopsi

gibi non-invaziv yöntemlerin keşfi, kanserle mücadelede önemli bir araştırma alanıdır.

Kanser tedavisinde erken teşhis ve etkili tedavi planlaması, hastalığın prognozunu belirlemede kritik öneme sahiptir. Ancak, tümörlerin karmaşık yapısı ve büyüme hızları, geleneksel görüntüleme yöntemleriyle her zaman net bir şekilde belirlenemiyor. Bu durum, kanser araştırmalarında bilgisayar destekli simülasyon modellerine olan ihtiyacı artırmıştır. Düchting ve Vogelseanger tarafından geliştirilen Cellular Automaton (CA) modeli, bu alanda önemli bir dönüm noktası olmuştur. CA modeli, canlı hücrelerin davranışlarını ve etkileşimlerini basit kurallar kümesiyle simüle ederek, tümör büyümesini ve yayılmasını modellemeye olanak tanır. Ising modelinin bu modele eklenmesiyle oluşturulan Creutz CA modeli ise, tümör hücrelerinin çevreleriyle olan etkileşimlerini daha detaylı bir şekilde incelemeye imkan vermiştir. Bu tür simülasyon modelleri, kanser tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesinde ve mevcut tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Örneğin, farklı tedavi yöntemlerinin tümör büyümesi üzerindeki etkileri, simülasyonlar aracılığıyla incelenerek en uygun tedavi seçeneği belirlenebilir. Ayrıca, yeni ilaçların ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi sürecinde de CA modelleri kullanılarak ön klinik çalışmalar yapılabilir.

Ancak, CA modellerinin de bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Bu modeller, gerçek dünyadaki tüm karmaşıklığı tam olarak yansıtmakta zorlanabilir. Ayrıca, model parametrelerinin belirlenmesi ve doğrulama süreçleri oldukça karmaşıktır. Bu nedenle, CA modelleri diğer deneysel ve klinik verilerle birlikte değerlendirilmelidir.

Cellular Automaton modelleri, kanser araştırmalarında önemli bir araç olmasına rağmen, bu modellerin tek başına kullanılmasıyla kesin sonuçlar elde etmek mümkün değildir. Bu modeller, diğer deneysel ve klinik verilerle birlikte kullanıldığında, kanser tedavisinde daha etkili stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Kanser gibi karmaşık ve dinamik bir hastalığın anlaşılması ve tedavisi için geleneksel deneysel yöntemler zaman alıcı ve maliyetli olabilir. Bu noktada, bilgisayar simülasyonları, biyolojik süreçleri matematiksel modellerle temsil ederek, araştırmacılara önemli avantajlar sunar.

Kanser gibi kompleks bir hastalığın teşhis ve tedavisinde, zaman ve maliyet kritik öneme sahiptir. Simülasyonlar, bu konuda önemli bir çözüm sunar. Özellikle, çekimlerin sıklığı ve radyasyon etkisi gibi faktörlerin hastalığın seyri üzerindeki etkilerini incelemek için simülasyonlar oldukça elverişlidir. Farklı görüntüleme protokollerinin radyasyon dozu ve teşhis doğruluğu arasındaki denge, simülasyonlar sayesinde daha iyi anlaşılır ve daha güvenli görüntüleme stratejileri geliştirilebilir.

Simülasyonlar, aynı zamanda her hastanın genetik yapısı, tümör özellikleri ve tedaviye verdiği yanıt gibi faktörleri dikkate alarak, kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına yardımcı olur. Yeni ilaçların etkinliği ve güvenliği de simülasyonlarda test edilerek, klinik deneylere geçmeden önce daha başarılı sonuçlar elde etme olasılığı artırılabilir.

Ancak, simülasyon modellerinin sınırlamaları da göz ardı edilmemelidir. Model karmaşıklığı ve kullanılan verilerin kalitesi, simülasyon sonuçlarının doğruluğunu etkileyen önemli faktörlerdir. Yapay zeka ve makine öğrenimi gibi teknolojilerin simülasyonlara entegre edilmesiyle, bu sınırlamaların üstesinden gelinerek daha gerçekçi ve güvenilir modeller geliştirilebilir.

Simülasyonlar, kanser araştırmalarında ve klinik uygulamalarda giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Zaman, maliyet ve kişiselleştirilmiş tıp gibi konularda önemli avantajlar sunan simülasyonlar, gelecekte kanser tedavisinde yeni ufuklar açacaktır.

Kanser gibi kompleks bir hastalığın teşhis ve tedavisinde, zaman ve maliyet kritik öneme sahiptir. Simülasyonlar, bu konuda önemli bir çözüm sunar. Özellikle, çekimlerin sıklığı ve radyasyon etkisi gibi faktörlerin hastalığın seyri üzerindeki etkilerini incelemek için simülasyonlar oldukça elverişlidir. Farklı görüntüleme protokollerinin radyasyon dozu ve teşhis doğruluğu arasındaki denge, simülasyonlar sayesinde daha iyi anlaşılır ve daha güvenli görüntüleme stratejileri geliştirilebilir.

Simülasyonlar, aynı zamanda her hastanın genetik yapısı, tümör özellikleri ve tedaviye verdiği yanıt gibi faktörleri dikkate alarak, kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına yardımcı olur. Yeni ilaçların etkinliği ve güvenliği de simülasyonlarda test

edilerek, klinik deneylere geçmeden önce daha başarılı sonuçlar elde etme olasılığı artırılabilir.

Ancak, simülasyon modellerinin sınırlamaları da göz ardı edilmemelidir. Model karmaşıklığı ve kullanılan verilerin kalitesi, simülasyon sonuçlarının doğruluğunu etkileyen önemli faktörlerdir. Yapay zeka ve makine öğrenimi gibi teknolojilerin simülasyonlara entegre edilmesiyle, bu sınırlamaların üstesinden gelinerek daha gerçekçi ve güvenilir modeller geliştirilebilir.

Simülasyonlar, kanser araştırmalarında ve klinik uygulamalarda giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Zaman, maliyet ve kişiselleştirilmiş tıp gibi konularda önemli avantajlar sunan simülasyonlar, gelecekte kanser tedavisinde yeni ufuklar açacaktır.

Bu çalışma, malign melanom gibi agresif bir cilt kanseri türünün, biyolojik süreçlerinin bilgisayar ortamında simüle edilmesiyle, hastalığın ilerlemesinin daha iyi anlaşılmasına yönelik önemli bir adım atmıştır. Geliştirilen model, melanom hücrelerinin büyümesi, yayılması ve çevre dokularla etkileşimi gibi karmaşık süreçleri zaman içinde takip ederek, hastalığın doğal seyri hakkında detaylı bilgiler sunmaktadır.

Elde edilen simülasyon sonuçları, gerçek dünyadaki klinik çalışmalardan elde edilen verilerle karşılaştırıldığında yüksek bir uyum göstermiştir. Bu durum, modelin biyolojik gerçekliği yansıtmada noktasında başarılı olduğunu ve melanomun patogenezi için yeni anlayışlar sunabileceğini göstermektedir.

Simülasyon modelinin sunduğu avantajlar arasında, farklı tedavi yaklaşımlarının etkilerinin in vitro ve in vivo deneyler yapılmadan önce değerlendirilebilmesi sayılabilir. Bu sayede, klinik çalışmalarda kullanılacak tedavi stratejileri daha hedefli ve etkili bir şekilde belirlenebilir. Ayrıca, model, melanomun erken evrelerindeki biyolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olarak, erken teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Gelecekte, bu tür simülasyon modelleri, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımının yaygınlaşmasıyla birlikte daha da önemli hale gelecektir. Her hastanın tümörünün genetik yapısı, mutasyon profili ve mikroenviyonu farklı olduğundan, simülasyon modelleri sayesinde hastalığın her bir hasta için özel bir tedavi planı oluşturulmasına yardımcı olunabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, melanom gibi karmaşık bir hastalığın anlaşılması ve tedavisinde bilgisayar simülasyonlarının büyük bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. Gelecekte, daha gelişmiş simülasyon modelleri sayesinde, melanom ve diğer kanser türlerinin tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilebilir.





## KAYNAKLAR

1. Rogers, H.W., Weinstock, M.A., Feldman, S.R., Coldiron, B.M. (2012). ABD nüfusunda melanom dışı cilt kanseri (keratinosit karsinomları) insidans tahmini, *JAMA Dermatol*, 151(10):1081-1086.
2. İnternet: Amerikan Kanser Derneği. Kanser Gerçekleri ve Rakamları 2024. Web: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2024-cancer-facts-figures.html>, Son Erişim Tarihi: 17.10.2024
3. Mansouri, B., Housewright, C. (2017). Aktinik keratozların tedavisi - istisnadan ziyade kural. *JAMA Dermatol*, 153(11),1200.
4. Guy, G.P., Machlin, S.R., Ekwueme, D.U., Yabroff, K.R. (2015). ABD'de cilt kanseri tedavisinin yaygınlığı ve maliyetleri. *American Journal of Preventive Medicine*, 48(2),183-187.
5. Mohan, S.V., Chang, A.L. (2014). Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Current Dermatology Reports*, 3(1), 40-45.
6. Koh, H.K., Geller, A.C., Miller, D.R. (1996). Melanom ve cilt kanseri için önleme ve erken teşhis stratejileri: Güncel durum. *Arch Dermatol*, 132(4), 436-442.
7. İnternet: Zorlu Bir Cilt Kanseri İstatistiğine Yeni Yaklaşımımız. Cilt Kanseri Vakfı, 40 (40). Web: <https://www.skincancer.org/blog/our-new-approach-to-a-challenging-skin-cancer-statistic>, Son Erişim Tarihi: 20.08.2024.
8. Fitzmaurice, C. (2019). Küresel Hastalık Yüğü Kanser İşbirliği. Küresel, bölgesel ve ulusal kanser insidansı, ölüm oranı, kaybedilen yaşam yılları, sakatlıkla yaşanan yıllar ve 29 kanser grubu için sakatlığa göre ayarlanmış yaşam yılları, 1990 ila 2017. *JAMA Oncol*, 5(12):1749-1768.
9. Lindelöf, B., Sigurgeirsson, B., Gäbel, H. (2000). Organ nakli sonrası 5356 hastada cilt kanseri görülme sıklığı. *British Journal of Dermatology*, 143(3), 513-9.
10. Parkin, D.M., Mesher, D., Sasieni, P. (2011). 2010 yılında İngiltere'de güneş (ultraviyole) radyasyonuna maruz kalmaya bağlı kanserler. *British Journal of Cancer*, 105, 66-69.
11. Conic, R.Z., Cabrera, C.I., Khorana, A.A., Gastman, B.R. (2018). Ulusal Kanser Veritabanı kullanılarak melanom cerrahi zamanlamasının sağkalım üzerindeki etkisinin belirlenmesi. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(1), 40-46
12. İnternet: Avustralya Sağlık ve Refah Enstitüsü. (2021). Avustralya Hastalık Yüğü Çalışması 2018: Risk faktörü yüğü hakkında etkileşimli veriler. *Canberra: AIHW*. Avustralya. 1-67. URL: <https://www.aihw.gov.au/reports/burden-of-disease/abds-2018-interactive-data-risk-factors>, Son Erişim Tarihi: 20.08.2024.
13. İnternet: Avustralya Sağlık ve Refah Enstitüsü. (2023). Avustralya'daki kanser verileri. *Canberra: AIHW*. Avustralya. 1-388. URL: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer/cancer-data-in-australia>, Son Erişim tarihi: 20.08.2024.

14. İnternet: Collins, S. (Ocak 2024). 2024 - ABD'nin 2 Milyondan Fazla Yeni Kanser Vakası Beklediği İlk Yıl. *Amerikan Kanser Derneği*. URL: <https://www.cancer.org/research/acs-research-news/facts-and-figures-2024.html>, Son Erişim Tarihi: 19.08.2024.
15. İnternet: Kanser Hakkında Her Şey. *Amerikan Kanser Derneği*. URL: <https://www.cancer.org/cancer.html>, Son Erişim tarihi: 19.08.2024.
16. İnternet: Amerikan Kanser Derneği tıbbi ve editoryal içerik ekibi. (Eylül 2024). Kanser Evrelemesi. *Amerikan Kanser Derneği*. URL: <https://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/staging.html>, Son Erişim Tarihi: 19.08.2024.
17. İnternet: ACS Tıbbi İçerik ve Haber Personeli. (Ocak 2022). Kanserden Ölme Riski Hızla Düşmeye Devam Ediyor. *Amerikan Kanser Derneği*. URL: <https://www.cancer.org/research/acs-research-news/facts-and-figures-2022.html>, Son Erişim Tarihi: 19.08.2024.
18. Brown, J.S., Amend, S.R., Austin, R.H., Gatenby, R.A., Hammarlund, E.U., Pienta, K.J. (2023). Kanser Tanımının Güncellenmesi. *Mol Kanser Araştırması*. 1;21(11), 1142-1147.
19. İnternet: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü, Kanser Genomiği Merkezi. Sarkom Çalışması. URL: <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga/studied-cancers/sarcoma-study>, Son Erişim Tarihi: 19.08.2024.
20. İnternet: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü, SEER Eğitim Modülleri. Kanser Sınıflandırması. URL: <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>, Son Erişim Tarihi 19.08.2024.
21. İnternet: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü. Kalıtsal Kanser Riski için Genetik Test. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/genetic-testing-fact-sheet>, Son Erişim Tarihi 19.08.2024.
22. İnternet: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü. Kanser Nedir? URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>, Son Erişim Tarihi 19.08.2024.
23. İnternet: Zheng, R., Wang, S., Zhang, S. ve diğerleri. (Kasım 2023). 2020 yılında kanser geliştirmenin küresel, bölgesel ve ulusal yaşam boyu olasılıkları. *Science Bulletin*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10640926>, Son Erişim Tarihi 19.08.2024.
24. Eltayef, H., Li, Y., Liu, X. (2017). Detection of Melanoma Skin Cancer in Dermoscopy Images. *Physics Journal Conference Series*, 787, 1-8.
25. Kalal, B.S., Upadhy, D., Pai, V.R. (2017). Chemotherapy resistance mechanisms in advanced skin cancer. *Oncology Reviews*, 11(1), 1-7.
26. İnternet: ABCDES of Melanoma. *American Academy of Dermatology Association*, URL: <https://www.aad.org/public/diseases/skin-cancer/find/at-risk/abcdes>, Son Erişim Tarihi: 18.08.2024.

27. Abbasi, M.A. (2024). *Melanoma Skin Cancer Detection Using Deep Learning And Classical Machine Learning Techniques*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Aydın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.
28. Peierls, R. (1936). Ising's model of ferromagnetism. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 32, 477-481.
29. Kramers, H. A. Wannier, G. H. (1941). Statistics of the two-dimensional ferromagnet part I. *Physical Review*, 60, 263.
30. Merdan, Z. (2003). *Altı Boyutlu Ising Modelinin Creutz "Cellular Automaton"ında İncelenmesi*. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
31. Wolfram, S. (2002). *A new kind of science*. Champaign, Illinois: Wolfram Media, Inc.
32. Wolfram, S. (1986). *Theory and applications of cellular automata*, World Scientific.
33. Ilachinski, A. (2002). *Cellular automata: A Discrete universe*. (2. Baskı). Singapore: World Scientific Publishing, 5-17.
34. Pires, A., Landau, D.P. Hermann, H. (1989). *Computational physics and cellular automata*, Cambridge: World Scientific, 208.
35. Sirakoulis, G. C., 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.
36. Xiao, X., Shao, S., Ding, Y., Huang, Z., Chen, X. Chou, K. C. (2005). Using cellular automata to generate image representation for biological sequences. *Amino Acids*, 28(1), 29-35.
37. Creutz, M. (1986). Deterministic Ising dynamics. *Annals of Physics*, 167, 62-72.
38. Züleyha, A., Ziya, M., Selçuk, Y. Kemal, Ö. 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.
39. Schwartz, M. (1961). A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer*, 14(6), 1272-1294.
40. Mehrara, E., Forssell-Aronsson, E., Ahlman, H. Bernhardt, P. (2007). Specific growth rate versus doubling time for quantitative characterization of tumor growth rate. *Cancer Research*, 67(8), 3970-3975.
41. Nolting, W. Ramakanth, A. (2009). *Quantum theory of magnetism*. Berlin: Springer Science & Business Media.
42. Huang, K. (1987). *Statistical mechanics* (2. Basım). Canada: John Wiley & Sons.

43. Yesiltas, S. (2018). *Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) Tümör Hücrelerinin Ising Modeli Kullanılarak Creutzcellular Automaton ile Simülasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 27-37.
44. Artuc, Z. (2018). *Glioblastoma Multiforme (GBM) Tümör Hücrelerinin Ising Modeli Kullanılarak Creutz Cellular Automaton ile Simülasyonu*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 13-27.
45. Büyükayan, B. (2022). *Sağ Koroner Damarın Difüzyonla Sınırlı Kümeleşme (Dla) Modeli ile Simülasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 20-24.
46. Gokbel Keklikoglu, D. (2019). *Prostat Kanseri Hücrelerinin Ising Modeli Kullanılarak Creutzcellular Automaton ile Simülasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 23-27, 35.
47. Gencoglu, H., Orhan, C., Sahin, K. (2017). *Current Vascular Pharmacology*, 15(4), 327-338.
48. In, G.K, Hu, J.S., Tseng, W.W. (2017). *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 9(8), 533-550.
49. Sharma, V., Paliwal, R., Janmeda, P., Sharma, S. (2012). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(6), 2563-2569.
50. Abedin, Z., Sen, S., Field, J. (2012). *Chemical Research in Toxicology*, 25(1), 113-121.
51. Karabulut, A.B, Karadag, N., Gurocak, S., Kiran, T., Tuzcu, M., Sahin, K. (2014). *Food and Chemical Toxicology*, 70, 128-133.
52. Baxter, R.J. (1982). *Exactly Solved Models in Statistical Mechanics*, London: Academic Press Ltd, 32.
53. Merdan, Z., Aktekin, N. (2003). Increasing the Precision in the Simulation of the Six-dimensional Ising Model on the Creutz Cellular Automaton. *Gazi University Journal of Science*, 16(4), 671-676.
54. Artuc, Z., Merdan, Z., Yesiltas, S., Ozturk, M.K., Tez, M. (2017). *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 486, 901-907.
55. Merdan, Z., Bayirli, M., Gunen, A., Bulbul, M. (2016). *International Journal of Theoretical Physics*, 55(4), 2031-2039.
56. Merdan, Z., Bayirli, M., Ozturk, M.K. (2010). *Zeitschrift für Naturforschung, A*. 65(8-9), 705-710.
57. Merdan, Z., Bayirli, M., Ozturk, M.K. (2009). *Zeitschrift für Naturforschung*, 64(12), 849-854.
58. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424.

59. İnternet: Cancer Facts & Figures 2020 (American Cancer Society, Atlanta, GA, 2020)  
Web: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html>. Son Erişim Tarihi: 30.07.2020.
60. Hu, S.L., Chang, A., Perazella, M.A., Okusa, M.D., Jaimes, E.A., Weiss, R.H. (2016). *Journal of the American Society of Nephrology*, 27, 2227-2237.
61. Sanjuan, M. A. F. (2017). Physics of cancer: the new adventure of physicists against cancer. *Contemporary Physics*, 58(2), 176-178.
62. Creutz, M. (1986). Deterministic ising Dynamics, *Annals of Physics*, 167(1), 62-72.
63. Yankelevitz, D. F., Kostis, W. J., Henschke, C. I., Heelan, R. T., Libby, D. M., Pasmantier, M. W. Smith, J. P. (2003). Overdiagnosis in chest radiographic screening for lung carcinoma: frequency. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 97(5), 1271-1275.
64. Gorlova, O., Peng, B., Yankelevitz, D., Henschke, C. Kimmel, M. (2005). Estimating the growth rates of primary lung tumours from samples with missing measurements. *Statistics in Medicine*, 24(7), 1117-1134.
65. Mehrara, E., Forssell-Aronsson, E., Ahlman, H. Bernhardt, P. (2007). Specific growth rate versus doubling time for quantitative characterization of tumor growth rate. *Cancer Research*, 67(8), 3970-3975.
66. In, G.K., Hu, J.S., Tseng W.W. (2017). Treatment of advanced, metastatic soft tissue sarcoma: latest evidence and clinical considerations. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 9, 533-550.
67. Sharma, V., Paliwal, R., Janmeda, P., Sharma S. (2012). Chemopreventive efficacy of *Moringa oleifera* pods against 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene induced hepatic carcinogenesis in mice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13, 2563-2569.
68. Abedin, Z., Sen, S., Field, J. (2011). Aldo-keto reductases protect lung adenocarcinoma cells from the acute toxicity of B [a] P-7, 8-trans-dihydrodiol. *Chemical Research in Toxicology*, 25, 113-121.
69. Karabulut, A.B., Karadag, N., Gurocak, S., (2014). Apricot attenuates oxidative stress and modulates of Bax, Bcl-2, caspases, NFκ-B, AP-1, CREB expression of rats bearing DMBA-induced liver damage and treated with a combination of radiotherapy. *Food and Chemical Toxicology*, 70, 128-133.





*Gazili olmak ayrıcalıktır*