



**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK) TÜMÖR
HÜCRELERİNİN ISING MODELİ KULLANILARAK CREUTZ
CELLULAR AUTOMATON İLE SİMÜLASYONU**

Selçuk YEŞİLTAŞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL 2018

Selçuk YEŞİLTAS tarafından hazırlanan “KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK) TUMÖR HÜCRELERİNİN ISING MODELİ KULLANILARAK CREUTZ CELLULAR AUTOMATON İLE SİMÜLASYONU” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Fizik Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Ziya MERDAN

Fizik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan: Prof. Dr. Mehmet Tolga DOĞRU

Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Mustafa Kemal ÖZTÜRK

Fizik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 12/09/2018

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

.....

Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

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

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

Selçuk Yeşiltaş

12/09/2018

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK) TÜMÖR HÜCRELERİNİN ISING MODELİ KULLANILARAK CREUTZCELLULAR AUTOMATON İLE

SİMÜLASYONU

(Yüksek Lisans Tezi)

Selçuk YEŞİLTAS

GAZİ UNIVERSITY

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2018

ÖZET

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) kanser hücrelerinin birincil tümör bölgesinden, lenf veya dolaşım sistemini kullanarak göç etme yeteneğine sahip metastatik ve bu sebeple de ölümcül bir kanser çeşididir. Diğer kanser çeşitlerinde olduğu gibi, kanserin tedavisinde ve ilerlemesinde önemli role sahip olan erken tümör gelişimi ve bu sürece ait patofizyolojik ve fiziksel mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Klinik ve deneysel çalışmaların zaman ve maliyet bakımından ekonomik olmayışı sebebiyle kanserin erken evrede gelişimi ve ilerlemesi teorik çalışmaların en önemli konu başlıklarından biri olmuştur. Teorik çalışmalar kansere has görünüm oluşturmak üzere algoritmalar sağlar ve hücresel boyutta kanser hücreleri arasındaki etkileşimlerin anlaşılması için yardımcı olur. Bu çalışmada, hücresel seviyede kanserli ve sağlıklı hücreler arası etkileşimler fiziksel sistemlerdeki faz geçişleri olarak kabul edilmiştir. Burada sağlıklı hücre malign yapıli hücrelere ve malign yapıdaki hücreler ise nekrotik yapıli hücrelere dönüşebilmektedir. KHDAK tümör gelişimini zamanın bir fonksiyonu olarak gözlemlemek için Creutz Cellular Automaton'da (CCA) iki boyutlu Ising modelini kullandık. Çalışma sonuçlarımız klinik verilerle uyum içerisinde.

Bilim Kodu : 20206

Anahtar Kelimeler : KHDAK, Kanser, Creutz Cellular Automata, Ising Model

Sayfa Adedi : 59

Danışman : Prof. Dr. Ziya MERDAN

THE SIMULATION OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) TUMORIOUS
CELLS USING ISING MODEL WITH CREUTZ CELLULAR AUTOMATON

(M. Sc. Thesis)

Selçuk YEŞİLTAS

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

September 2018

ABSTRACT

NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) is a metastatic disease that cancer cells have ability to migrate from their original location to other tissue or organ parts by lymphatic system or blood vessels therefore it is one of the deadly cancer types. Like other cancer types, early tumor development which has an important role for progression and treatment of cancer and pathophysiologic and physical mechanism has not been fully understood. Since clinic and experimental studies are not economical in terms of time and material, early tumor development and progression of the cancer has become one of the important subjects for theoretical studies. Theoretical studies develop algorithms to provide visions for individualized treatments for cancer and contribute the understanding of the interaction among cancer cells at cellular level. In this study, interactions between cancer cells and healthy cells at cellular level are considered as phase transitions in a physical system such that healthy cell can transform malignant cell and malignant cell can transform necrotic cell. We present two dimensional (2D) Ising model on Creutz cellular automaton (CCA) algorithm to observe NSCLC tumor growth as a function of time. Our results are in agreement with clinical data.

Science Code : 20206

Key Words : NSCLC, Cancer, Creutz Cellular Automata, Ising Model

Page Number : 59

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 Doçent Dr.Mesut Tez'e 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 iki yıl önce hayatımı birleştirdiğim, sevgisi ve desteğini ilk andan beri paylaşan sevgili eşim Ezgi Yeşiltaş'a da teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek Lisans süresinde dostluğunun yanında bilgilerini ve yardımını hiç çekinmeden paylaşan Dr. Züleyha Artuç'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. AKCİĞER KANSERİ.....	5
2.1. Kanser	5
2.2. Akciğer Kanseri	10
2.2.1. Akciğer kanserinin nedenleri	10
2.2.2. Akciğer kanseri	12
2.2.3. Akciğer kanseri tanı ve tedavi yöntemleri	13
2.2.4. Akciğer kanseri hakkında yapılan teorik çalışmalar	22
3. TEORİ VE MODEL	27
3.1. Ising Model	27
3.2. Hücresel Otomat (Cellular Automaton) Modeli	30
3.3. Creutz Cellular Automata	31
4. SİMÜLASYON HESAPLAMALARI VE SONUÇLAR.....	35
4.1. Creutz Cellular Automaton Yöntemi ile KHDAK Simülasyonu.....	35
4.2. Simülasyon Sonuçları.....	37
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	49

ÖZGEÇMİŞ	59
----------------	----



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Anatomik evre grupları.....	14
Çizelge 4.1. A, B ve C sistemleri için yarıçapa göre VDT değerleri.....	40



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Akciğer Kanseri Sınıflandırması	2
Şekil 2.1. Hücre Siklusu modeli	6
Şekil 2.2. Kanser hücrelerinin özellikleri	8
Şekil 2.3. Akciğer kanserli hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüsü.....	10
Şekil 2.4. Akciğer kanseri çeşitleri histolojik dağılım grafiği.	12
Şekil 3.1. 1-boyutta Ising model örgü yapısı	28
Şekil 3.2. İkili bit CA gelişim kuralları.....	31
Şekil 4.1. Tümör hücresel yapısının Ising modelde gösterimi.....	35
Şekil 4.2. A sistemi için (a) yarıçapın zamana göre değişimi (b) tümör hacminin zamana bağlı değişimi	38
Şekil 4.3. B sistemi için (a) yarıçapın zamana göre değişimi (b) tümör hacminin zamana bağlı değişimi	38
Şekil 4.4. C sistemi için (a) yarıçapın zamana göre değişimi (b) tümör hacminin zamana bağlı değişimi	39
Şekil 4.5. A sistemi için tümör yarıçapına bağlı VDT dağılımı	42
Şekil 4.6. B sistemi için tümör yarıçapına bağlı VDT dağılımı.....	42
Şekil 4.7. C sistemi için tümör yarıçapına bağlı VDT dağılımı.....	43
Şekil 4.8. A sistemi için (a) Kontrolsüz çoğalan hücre sayısının (b) Sağlıklı hücre sayısının zamana göre değişimleri	43
Şekil 4.9. B sistemi için (a) Kontrolsüz çoğalan hücre sayısının (b) Sağlıklı hücre sayısının zamana göre değişimleri	44
Şekil 4.10. C sistemi için (a) Kontrolsüz çoğalan hücre sayısının (b) Sağlıklı hücre sayısının zamana göre değişimleri	44
Şekil 4.11. A sisteminde gelişen kanser hücrelerinin 250x250 matris yapıda görüntü kesiti	45
Şekil 4.12. B sisteminde gelişen kanser hücrelerinin 250x250 matris yapıda görüntü kesiti	45
Şekil 4.13. C sisteminde gelişen kanser hücrelerinin 250x250 matris yapıda görüntü kesiti	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

Açıklamalar

mm

Milimetre

Kısaltmalar

Açıklamalar

ALK

Anaplastik Lenf Kinas

ATP

Adenozin Tri-Fosfat

CA

Cellular Automata

CCA

Creutz Cellular Automata

CT

Bilgisayarlı Tomografi

DNA

Deoksiribo Nükleik Asit

EGFR

Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü

KHAK

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

RNA

Ribonükleik Asit

SGR

Öz Büyüme Oranı

VDT

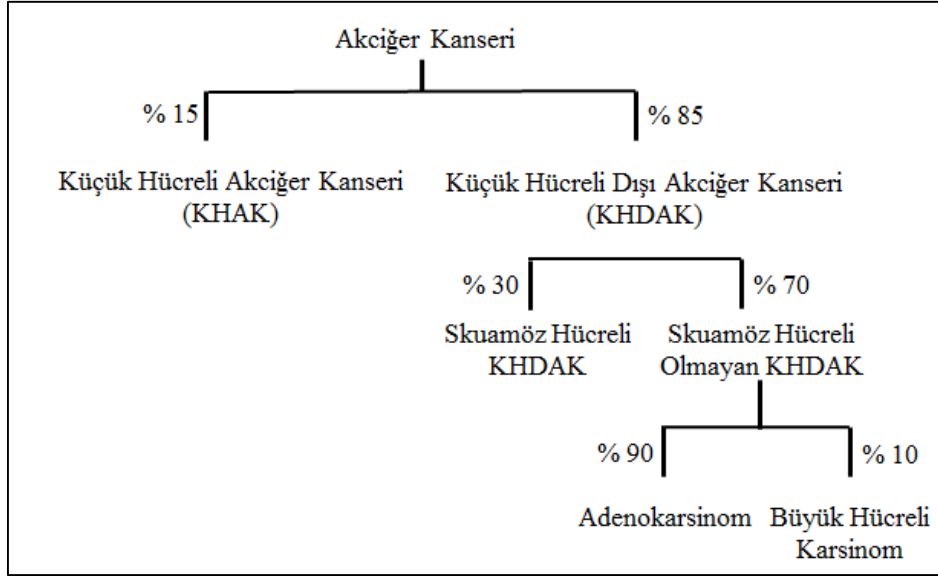
Hacim Çiftlenim Zamanı

1. GİRİŞ

Çağımızın en çok dikkat çeken hastalıklarından biri olan kanser hastalığı kompleks yapısı, gelişimi ve tedavileri açısından çok boyutlu olarak çalışılan bir konudur. Erkeklerde prostat, akciğer, kolon, kalınbağırsak kanserlerinin; kadınlarda ise göğüs, akciğer, kolon, kalınbağırsak, rahim kanserlerinin ve çocuklarda kan kanserinin öne çıktığı kanser hastalığının 277 çeşidinin olduğu bilinmektedir [1]. Ayrıca akciğer kanserinin erken evrede teşhis edilmesinde ve tedavisinde karşılaşılan zorluklar bu hastalığın ölüm oranını oldukça yükseltmektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde kanserle ilişkili ölüm oranları, gelişmemiş ülkelere nazaran daha yüksektir [2]. Tütün ve tütün ürünleri kullanımı, hava kirliliği, radon ve asbeste maruz kalma ve genetik faktörlerin kanser oluşumunda öncül rol oynadığı da bilinmektedir.

Akciğer kanseri; Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. KHAK kendi başına ele alınırken KHDAK ise alt akciğer kanseri tipleri içermektedir (Şekil 1.1). Şekil 1.1’de görüldüğü üzere, akciğer kanseri hastalarının % 15’lik kısmı KHAK hastası iken %85’i KHDAK hastasıdır. KHDAK hastalığı yassı yapıda genellikle örtücü doku işlevi yapan skuamöz hücrelerden kaynaklanan ve kaynaklanmayan olarak iki gruba ayrılmış ve KHDAK hastalarının % 30’ u skuamöz hücreli akciğer kanserine sahipken, % 70 ise bunun dışında kalmaktadır. Ayrıca skuamöz hücreli olmayan KHDAK hastalarının % 10’luk kısmı büyük hücreli karsinom hastası iken kalan % 90 oranına sahip kısmın adenokarsinoma (bezsiz kökenli olan veya bezsiz bir yapıda meydana gelen habis karsinom) sahip olduğu görülmektedir [3].

Kanser hastalığının ölümcül olmasındaki en büyük neden, hastalığın ilk evrelerinde belirtilerin ortaya çıkmamasıdır. Balgam yapısının değişmesi, göğüs ağrısı ve kesilmeyen öksürük gibi belirtiler hastalığın ilk evrelerinde görülmezler veya hasta tarafından önemsenmezler. Ayrıca görüntüleme cihazları, sadece akciğer kanserinin değil, birçok kanser çeşidinin erken evrede farkedilebilmesi için yetersiz kalmaktadır. KHDAK hastalığında da erken teşhis, tedavi ve yaşam süresinin artırılması bakımından hayati önem taşımaktadır.



Şekil 1.1. Akciğer kanseri sınıflandırması [3]

Günümüzde bilgisayar teknolojilerinin gelişimiyle birlikte ölümcül bir hastalık olan kanserin gelişimi ve tedavisi için yapılan atılımlar orantılı olarak artmıştır. İstatistik, Matematik, Biyoloji, Tıp ve Fizik gibi bilim dallarının disiplinler arası çalışmalarıyla birlikte ortaya çıkan teorik modellemeler, kanser gibi karmaşık yapıya sahip, heterojen değişkenlik gösteren hastalıkların gelişim süreçlerinin ve seyirlerinin değerlendirilebilmesi için öngörü sağlamaktadır. Özellikle görüntüleme cihazlarının yetersiz kaldığı kanser hücrelerin erken gelişim süreçlerinin anlaşılabilmesinde teorik modellere ihtiyaç duyulmaktadır. Hücresel (mikro) boyutlarda kanser hücrelerinin birbirleriyle ve mikro çevreleriyle olan etkileşimleri hakkında öngörü sunabilen modeller klinik çalışmalara destek olmaktadır. Bu modellemelerde en yaygın kullanılan metodlardan biri cellular automata (CA) metodudur [5-11]. CA metodu basit bir ızgara örgü içerisine yerleştirilen ajanların birbiriyle etkileşimlerinin incelenebilmesini sağlayan basit ve etkin yöntemdir.

CA metodu homojen veya heterojen etkileşimler barındıran karmaşık sistemlerin incelenbilmesinde kullanılabildiği gibi modelleme için tanımlanan kurallara bağlı algoritma mantığı çerçevesinde deterministik olarak ya da olasılık fonksiyonlarıyla da tanımlanabilmektedir. Kanserli tümörlerin fiziksel olarak incelenbilmesinde stokastik veya olasılıklı yaklaşımların uygunluğu sayesinde, CA yöntemi ve bu yöntemle oluşturulan hibrit modellemeler kullanışlı olmaktadır [12-14].

CA metodu ile birleştirilen modellerden bir tanesi de Ising Modelidir. Fizikte Ising modeli ile değişken bir parametre olan serbest enerji veya serbest enerjinin türevlerinde ıraksama oluştuğunda gözlenen faz geçişleri incelenir. Sistemin toplam enerjisinin korunduğu bu modelde faz geçişleri atomik spin değişimleri aracılığıyla incelenebilmektedir. Her spinin komşularıyla olan etkileşimleri hesaplanabilmekte ve böylece fiziksel sistemin davranışı gözlenebilmektedir. Ising modelinin analitik çözümleri dış manyetik alan yokluğunda iki boyutta yapılmıştır fakat daha yüksek boyutlardaki sistemlerin faz geçişlerinin incelenebilmesi için simülasyon hesaplamaları gerekmektedir. Fiziksel açıdan düşünüldüğünde kanser hücreleri etkileşimleri faz geçişi olarak ele alınabilmektedir [15]. Bu şekilde sağlıklı hücreler bir fiziksel duruma karşılık gelirken kanser hücreleri bir başka fiziksel durum olarak tanımlanmakta ve bu durumlar arasındaki etkileşimler faz geçişi olarak düşünülebilmektedir.

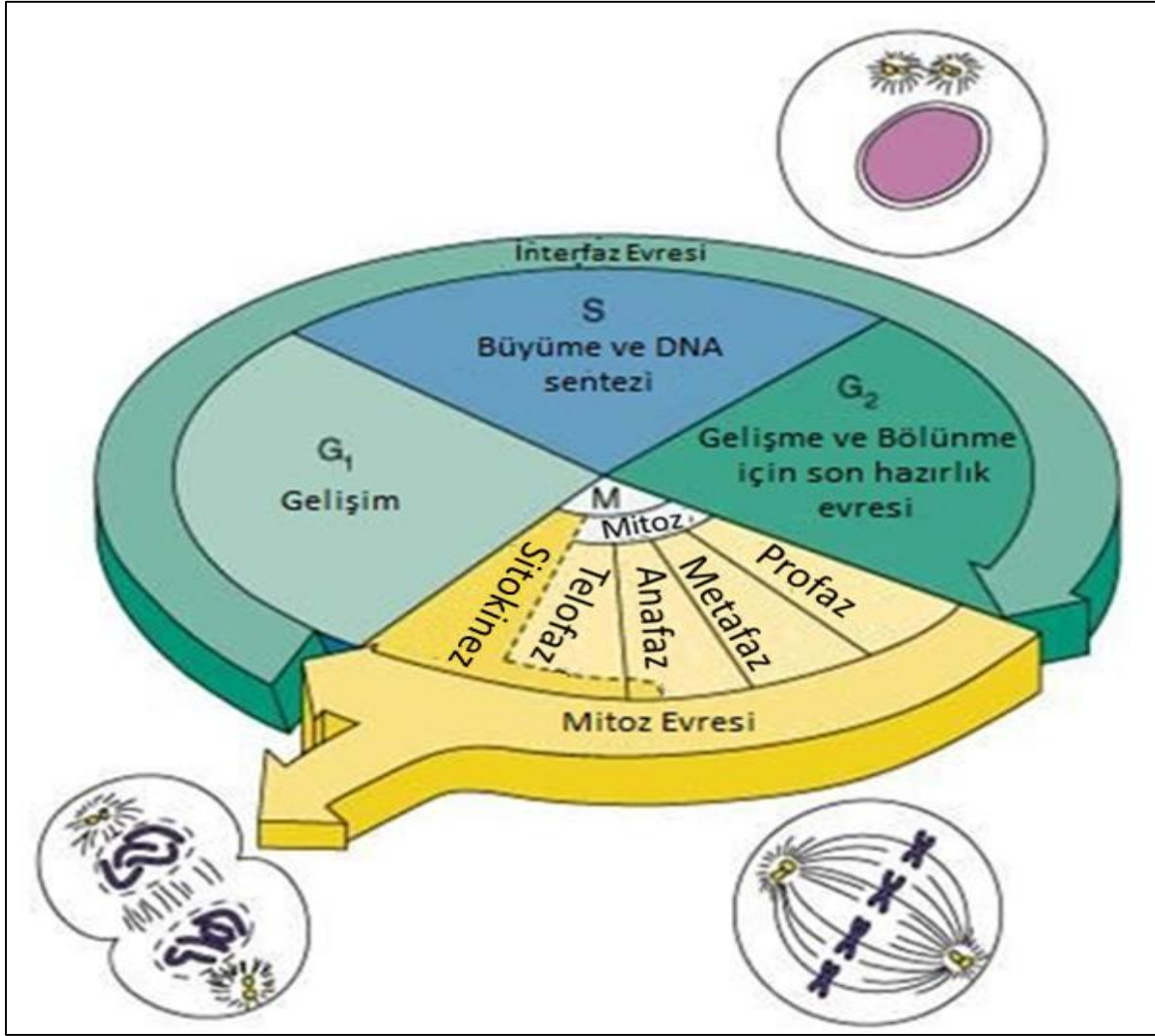
Bu tez çalışmasında akciğer kanserinin en yaygın türü olan KHDAK hastalığı hücresel boyutta ele alınarak, erken kanser gelişimi hakkında bilgi edinebilmek amacıyla, CA yönteminin 1986 yılında M. Creutz tarafından geliştirilen Creutz Cellular Automata [16] yöntemi ve Ising modelin beraber kullanıldığı bir algoritma ile geliştirilmiştir. Bu çalışmanın ikinci kısmında KHDAK hastalığı hakkında bilgi verilmiştir. Üçüncü kısımda modellemenin dayandığı teorik yaklaşım anlatılmıştır. Dördüncü kısımda simülasyon hesapları yer almaktadır. Son kısımda ise çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi yapılmıştır.

2. AKCİĞER KANSERİ

2.1. Kanser

Kanser hastalığının ortaya çıkmasında genetik değişimlerden tütün ürünleri kullanımına, beslenme alışkanlıklarına ve kanserojen maddelere maruz kalma gibi birçok biyolojik ve çevresel sebebin rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle kanser oluşumunun mikro boyuttaki nedenleri, hastalığın oluşumunun yanı sıra hastalık için geliştirilen ve geliştirilecek olan tedavilerin tespiti açısından hayati önem taşımaktadır. Mikro boyutta hastalığın ortaya çıkmasının başlıca sebepleri arasında genetik, epigenetik, RNA genetiği ve proteomların yapılarındaki mutasyonlar sonucunda işlevlerini yitirmeleri yer almaktadır [17]. Ayrıca kanserin oluşumu sürecinde, onkogenlerin baskın özellik kazanması, tümör baskılayıcı genlerin özelliklerini yitirmesine ve böylece mutant yapıların oluşmasına sebep olur. Bunun sebeplerinden birinin, insanlarda bulunan ve mitoz bölünme sırasındaki kontrollerin gerçekleştirilmesinde önemli rol oynayan onkogenik mutant p53 tümör baskılayıcı proteininin mutasyonu olduğu bilinmektedir [18].

Sağlıklı hücreler belirli kontrol noktalarından geçtikleri hücre bölünme döngüsüyle çoğalırlar. Bu döngü interfaz, profaz, metafaz, anafaz ve telofaz olmak üzere beş evreden oluşmaktadır [7]. İnterfaz evresi ayrıca kendi bünyesinde dört evre barındırmaktadır. Bunlar G0, G1, S ve G2 evreleri olarak adlandırılmıştır. G0 evresi hücrenin dinlenme özelliği gösterdiği evre iken; G1 evresi S evresi için gerekli proteinlerin sentezlendiği alt evredir. S evresinde ise DNA sentezlenir ve G2 evresinde mitozun gerçekleşmesi için gerekli olan proteinler üretilir (Şekil 2.1.). Bu döngü içerisinde P53 proteini mitoz bölünme sırasında DNA dizilimi yanlış kodlanan hücrelerin çoğalmasını engelleyip; bu hücrelerin yok edilmesinde görevlidir. P53 proteinin mutasyonu sonucunda yanlış kodlanan hücrelerin (kanser hücrelerinin) çoğalması engellenemez ve bu hücreler çoğalırlar.



Şekil 2.1. Hücre Siklusu modeli[19]

Bunun dışında kanser hücreleri üzerine hücre boyutunda yapılan çalışmalarda kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelerden farklı özellikler gösterdiği araştırılmıştır. 2011 yılında ise bu özellikler altı başlık altında toplanmıştır (Şekil 2.2) [20]. Bunlar;

2.1.1. I. Bölünme sinyallerini sürdürme

G₀ dinlenme evresinde olan hücre aktif bölünme sürecine girmek için bulunduğu dokuya bağlı olarak bölünme sinyaline ihtiyaç duyar. Buna karşın tümör hücreleri dışarıdan gelecek sinyallere bağımlı değildir. Hatta bu sinyalleri kendileri üretebilirler. Bu otonom yapıya erişmelerinde hücre dışı büyüme sinyallerinin değişimi, değişen sinyallerin hücreler arası aktarımı ve bu sinyalleri harekete çeviren hücre içi yapı hareketliliği olmak üzere üç yol olduğu düşünülmektedir.

2.1.2. II. Büyüme engelleyici sinyallerden kaçınma

Sağlıklı bir hücrede, hücrenin iç dengesi ve dinlenme durumu, çevre doku yapısı ve komşu hücrelerden gelen büyüme karşıtı sinyaller tarafından yönetilmektedir. Kansersiz hücreler ise bu sinyallere karşı duyarsızdırlar.

2.1.3. III. Hücre ölümüne karşı direnç gösterme

P53 proteini ya da Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) gibi tümör baskılayıcı yapıların mutasyonu sonucunda hücre apoptozise yönlendirilmez. Böylece kanser hücreleri apoptozisten kaçır. P53 proteinin mutasyonu, kanser türlerinin yaklaşık %50 sinde gözlemlenmiştir [21].

2.1.4. IV. Anjiyogenezi (damarlanmayı) destekleme

Bir organın gelişimi esnasında damarlanma, kontrollü bir şekilde yönlendirilir. Damarların gelişimi sayesinde ise hücrelerin besin ve oksijen ihtiyacı karşılanır. Tümör hücrelerinde ise damarlanma oluşumu, tümör yapısının besin ve enerji ihtiyacını karşılayacak şekilde kontrolsüz olarak gerçekleşir. Tümörler büyümek amacıyla pro-anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörleri arasında dengeyi bozarak damar oluşturmaya ve böylece gelişmeyi sürdürürler [22].

2.1.5. V. Sınırsız sayıda kendini eşleme

Hücreler arası iletişim sayesinde hücre siklusu durdurulabilmektedir. Fakat hücrelerin kendini eşleyebilme özelliği kazanması onun çevresi ile iletişim kurması ile elde edeceği sinyale ihtiyacını ortadan kaldırır. Ayrıca genlerin oluşturduğu kromozom yapılarının uç kısımlarında “telomer” adı verilen yapılar bulunmaktadır. Telomerlerin kısalması ile hücreler yaşlılık dönemine girer ve sonunda ölürler. Tümör hücreleri ise telomerlerin kısalmasını engelleyerek sınırsız sayıda kendini eşleyebilme yeteneğine sahip olurlar.

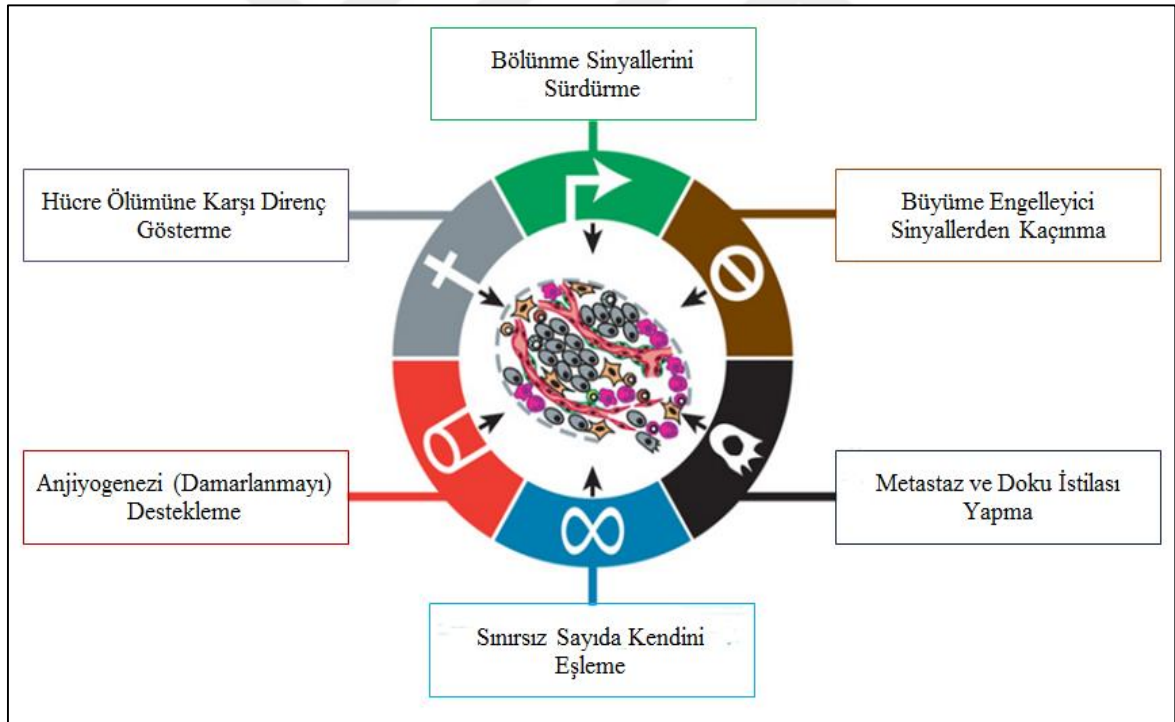
2.1.6. VI. Metastaz ve doku istilası yapma

Malign (kötü huylu) tümörler çevre dokuyu istila etme eğilimindedir. Metastaz, kanser hücresinin başlangıç bölgesinden ayrılıp farklı ikincil bir tümör oluşturmak üzere

yayılmasını içerir. Metastaz kanserle ilişkili ölümlerde temel sebep olarak görülmektedir. Kontrolsüzce çoğalan tümör besin ihtiyacını difüzyon ile sağlayamadığı durumda anjiyogenezi başlatır. Metastazın genellikle bu aşamada başladığı söylenmektedir [14].

Metastazın yayılma basamakları ise şu şekilde gelişir;

- Bölgesel olarak tümör hücreleri birincil tümörden ayrılır ve temel hücre duvarını ihlal eder.
- Kan ve lenf dolaşım sistemlerine bulaşarak yer değiştirebilir ya da kan içeriğindeki diğer maddelerle etkileşir,
- Organların mikro damar yollarında tutunur,
- Farklı dokulara göç ederek orada kolonileşir,
- Metastazı sonuca ulaştıracak şekilde damarlanma meydana getirir [23].



Şekil 2.2. Kanser hücrelerinin özellikleri [20]

Bu altı özelliğe ek olarak farklı kanser çeşitleri için farklı özellikler de belirtilmektedir. Bunlardan bir tanesi kendilerine ait enerji üretimini sağladıkları yönündedir. Bir hücre kendisini eşlerken yüksek miktarda enerjiye ihtiyaç duyar. Kanser hücrelerinin metabolizmaları, normal hücre metabolizmasından yüksek olduğu için çok daha fazla enerjiye ihtiyaç duyacaktır. Normal hücreler enerji (adenozin tri-fosfat (ATP)) üretimi için

aerobik solunumu kullanır. Normal hücrelerin tersine birçok kanser hücresi ise anaerobik glikoza ihtiyaç duyar. Bu yöntem hücrelerin ATP üretimi için etkisiz bir yöntemdir. Bu enerjiyi karşılayabilecekleri en verimli olay ise oksijenli solunum ile ortaya çıkar. Oksijen kıtlığı (hipoksi) durumunda 1 glikoz yıkımına karşılık 2 ATP enerji üretimi sağlanıyorken; oksijenin bulunduğu durumda 1 glikoz yıkılması ile 36 ATP enerji ürün olarak elde edilmektedir. Fakat tümör, gelişimi sırasında oksijen olsun ya da olmasın glikozu kullanarak enerji üretmeye çalışır. Bu olay “*Warburg etkisi*” olarak bilinmektedir [23]. Ayrıca yapılan çalışmalarda hipoksinin kanserli hücre gelişiminde farklı etkileri de gözlemlenmiştir. Bazı tümör çeşitleri için hipoksi, kanser yayılımını geliştirirken (Kolon kanseri) bazı kanser çeşitlerinde yavaşlamaya sebep olmuştur (Akciğer kanseri) [24]. Tümörün büyümesi sonucunda tümör kütlesi içinde kalan bazı hücrelerin oksijen eksikliği sebebi ile hipoksi durumuna geçtiği düşünülmektedir [12]. Böylece tümör mutasyonu artırarak metastatik fenotip üretimini sağlamaktadır. Ayrıca anjiyogenik faktör salgılama ve düşük apoptozis özelliğine sahip alt klonlar oluşturma özelliği de bu süreç içerisinde yer almaktadır. Başka bir çalışmada ise hipoksi durumunda kalan tümör hücresinin dinlenme evresine geçtiği ve bu harekete p53 proteinindeki mutasyonun sebep olduğu söylenmektedir [25, 26]. Hipoksi durumuna geçen tümör hücresinin alt klonları arasında bir çekişme başlamakta ve bu çekişme en çabuk mutasyon geçirip duruma ayak uyduracak klonun oluşması ile sonlanmaktadır. Yüksek oksijen konsantrasyonu tümör hücrelerinin, genelde dairesel/küresel morfolojiye ve düşük proliferasyon potansiyeline sahip yapı oluşturmaya sebep olduğu düşünülürken; düşük oksijen konsantrasyonunun parmaklı morfoloji ve yüksek proliferasyon potansiyeli geliştirmesine sebep olduğu düşünülmektedir [27]. Onkogenlerin normal hücrelerde kararsızlık oluşturmaları da tümör gelişimi için bir etken olarak görülmektedir [21]. Genlerdeki farklılaşma tümörün benign (iyi huylu) ya da malign (kötü huylu) durumu almasında da etkili olduğu kabul edilirken, birincil tümörlerde EGFR geninde oluşan bir mutasyon, baskın onkogenik etki doğurmaktadır [28]. Bunun sebebi olarak ise agresif yapıda gen oluşturmada görülmektedir. Ayrıca birçok kanser çeşidinde EGFR’nin baskılanmış olduğu gözlenmiştir [29-31]. Yapılan başka bir çalışmada ise kromozomlardaki kararsızlığın eksik genom taşıyan mutant klon yapısından kaynaklandığı da söylenmektedir. Bir başka deyişle, tümörün mutant haldeki alt klonları tarafından oluşturulan heterojen yapı, hastanın yaşam süresini azaltarak, yüksek ölüm riski yaratmaktadır [32].

Tümör gelişiminde rol alan bir başka etmen basınçtır. Tümör büyüyerek bulunduğu dokuda yayılmaktadır ve bu durumda tümörün maruz kaldığı basınç değişmektedir. Basınç değişimi ise tümörün iç ve dış dinamiklerinde değişimlere sebep olmaktadır. Dışarıdan uygulanan basıncın hücre proliferasyonunu duraklattığı gözlemlenmiştir [33]. Ayrıca tümörün katı basınç etkisinde genellikle küresel bir form aldığı gözlenmiş ve bu oluşumun sebebi olarak tümör üzerindeki basıncın, tümörün her yerine eşit oranda dağıtılması olduğu belirtilmiştir [33,34].

Kanser hücrelerinin diğer bir özelliği ise bağışıklık sisteminden kaçabilmesidir. Bağışıklık sistemimiz vücudumuza giren yabancı maddelerle savaşabilme yeteneğine sahip yapılar barındırmaktadır. Bu yapılar makrofajlar, doğal öldürücüler (NK hücreleri) ve T lenfositleridir. Kanser hücreleri bağışıklık sistemi hücrelerine görünmez olmayı öğrenirler ve böylece bu hücrelerden kaçarlara [35].

2.2. Akciğer Kanseri

2.2.1. Akciğer kanserinin nedenleri



Şekil 2.3. Akciğer kanserli hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüsü [37]

Akciğer Kanseri Dünya üzerindeki kanserle ilişkili ölüm sebepleri arasında yaklaşık %13 lük bir oranla ilk sırayı tutmaktadır [36]. Türkiye’de 2016 yılında Sağlık Bakanlığının yayınladığı rapora göre 2009-2013 yılları arasında Türkiye’deki kanser vakaları sıralamasında, birinci sırada bulunan *sindirim* yollarına bağlı kanserlerden hemen sonra, *solunum* yollarına bağlı kanser tipleri yer almaktadır. Bu rapora göre ülkemizde akciğer kanseri vakaları cinsiyete göre de değerlendirilmiştir. Akciğer kanserinin görülme sıklığı erkeklerde birinci sırayı alırken, kadınlarda dördüncü sırada bulunmaktadır. Ulusal Kanser Ajansının verdiği bilgiye göre 2012 yılında Türkiye’de ve Dünyada en fazla görülen kanser çeşidi yine akciğer kanseri olmuştur [38].

Akciğer kanserinin ortaya çıkmasındaki nedenlerin başında tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı gelmektedir. Tütün ürünlerinin kullanımına bağlı olarak, sigara içenlerin kansere yakalanma riski, kullanmayanlarınkine oranla 20-40 kat daha fazla bulunmuştur [39]. Ayrıca akciğer kanseri ile pasif içicilik arasında da bir ilişki olduğu gözlenmiştir [40]. Pasif içicilik, bireyin aktif olarak sigara tüketmediği, ortamda tüketilen tütün ürünlerinin dumanından etkilendiği durumu belirtir. Tarihte ilk olarak 1981 yılında yapılan epidemolojik çalışmalara göre, pasif içiciliğin akciğer kanserine yakalanma riskini artırdığı belirtilmiştir. Fakat etkisinin zayıf olması sebebiyle yüksek risk grubunda sayılmamaktadır [41]. Akciğer kanserinin oluşumu ve gelişiminde tütün ve tütün ürünlerinin etkisi çok yüksek olduğu anlaşılmış olduğundan dolayı hem ulusal, hem de uluslararası düzeyde “*Tütün Kontrol Programı*” başlatılmıştır [38].

Akciğer kanserinin bir diğer sebebi olarak mesleki maruziyet gösterilmektedir. Uluslararası kanser ajansına göre yaklaşık 150 karsinojen ajan tanımlanmıştır. Bu ajanlar içerisinde 8 tanesi direkt olarak akciğeri hedeflemektedir. Bunlar azalan risk sıralamasına göre; arsenik, krom, asbest, nikel, kadmiyum, berilyum, silika ve dizel dumanlardır. Bu ajanlar dışında, hardal gazı ve kömür ürünleri de yer almaktadır. Uranyum madencilerinin en çok karşı karşıya kaldığı durum radon maruziyetidir [41]. Ayrıca sanayileşmenin yoğun olduğu bölgelerde kanser vakaları ile sıkça karşılaşmaktadır, çünkü akciğer kanseri oluşumunda hava kirliliği de önemli rol oynamaktadır [42].

Çevresel etkiler ve tütün ürünleri kullanımı haricinde genetik faktörlerin de akciğer kanserine yakalanma riskini artırdığı gözlemlenmiştir. Birincil derecede akrabalarında akciğer kanseri öyküsü bulunan hastaların risk taşıdıkları belirtilmektedir [41]. Bütün bu

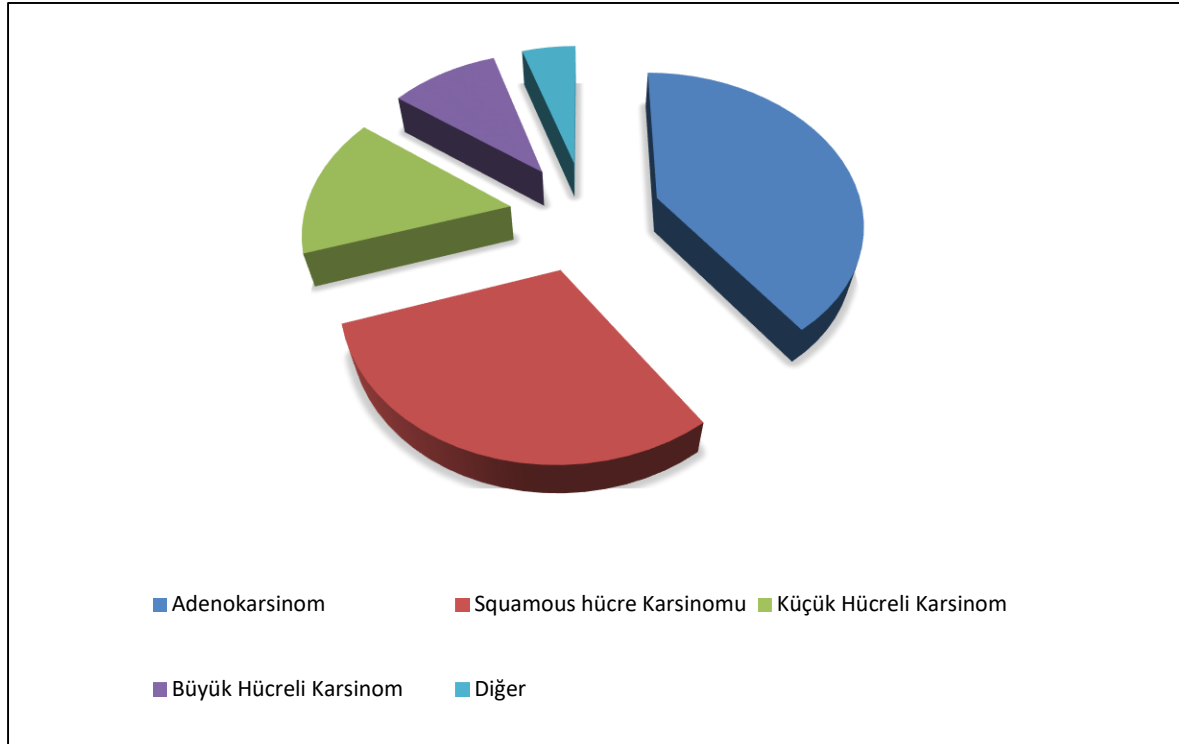
sebeplerle beraber hastanın yaşına ve cinsiyetine bağlı olarak akciğer kanserine yakalanma riski değişkenlik göstermektedir [39, 41].

Akciğer kanseri yukarıdaki nedenlerden dolayı ortaya çıkan genetik değişimler ve bu değişimlerin sebep olduğu diğer değişimler sonucunda oluşmaktadır. Özellikle epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) geninin ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geninin translokasyonunun mutasyona uğraması akciğer kanserinin ortaya çıkmasının başlıca nedenleridir [28, 43].

2.2.2. Akciğer kanseri

Akciğer kanseri Dünya genelinde en çok ölümle sonuçlanan kanser vakalarının içerisinde yer almaktadır. Bunun sebebi, hastalığın tanısının, klinik semptomların geç ortaya çıkması, görüntüleme teknolojilerinin yetersiz kalması ve hastalığın gelişmiş düzeye ulaşmasından sonra tespit edilmesinden kaynaklanır.

Akciğer kanseri küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Akciğer kanseri çeşitleri histolojik dağılım grafiği

KHAK hastalığı sigara kullanımına bağlı, erken evre yayılımı gösteren saldırgan akciğer kanseri türüdür ve akciğer kanseri vakalarının % 15 lik kısmını oluşturmaktadır [44]. Genellikle akciğerin perihiler bölgesinde (hilus ile çevreli ve ana arterleri, hava yollarını içeren bölge) ortaya çıkar, hızla büyür; lokal istila veya uzak bölgede metastaz gerçekleştirmesi sonucunda semptomları belirir [45]. KHAK hastalığı kemoterapiye ve radyoterapiye cevap vermesine rağmen tedavisi zordur.

KHDAK hastalığı dünya üzerindeki akciğer kanseri vakalarının %80-85'ini oluşturmaktadır [3, 21, 41]. KHDAK epitel hücrelerden meydana gelir ve farklı özellikte alt çeşitlere sahiptir. Bunlar; squamous hücre karsinomu, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdur [31, 46, 47].

Squamous hücre karsinomu KHDAK çeşitlerinin % 30 kadarını oluştururken; bronş tüpleri içinde ve akciğerlerin merkezlerinde erken evrelerde ortaya çıkmaktadır [3,48]. Bu tip KHDAK hastalığının sigara kullanımı ile ilişkisi yüksektir. Özellikle tütün ürünlerine sürekli maruz kalma durumu bu tip karsinoma yakalanma riskini artırmaktadır [49].

Adenokarsinom ise % 90 lık görülme oranına sahiptir ve KHDAK çeşitleri arasında en çok karşılaşılandır [3]. Göğüs duvarına 2 cm den daha yakın perifer bölgesinde belirmektedir ve diğer çeşitlere göre daha yavaş ilerlediğinden dolayı, çevre dokulara yayılmadan teşhisi mümkündür [48]. Bu vakaların % 10-60 arasındaki oranda EGFR ve ALK mutasyonları gözlenmektedir [51]. Bu mutasyonlar ise erkeklere nazaran kadınlarda daha sık karşılaşılmıştır [50].

Büyük hücreli karsinom % 10 luk kısmı oluşturur, genellikle akciğerin merkezinde ve göğüs duvarında görülmektedir ve bu çeşidin tespiti ise ancak diğer çeşitlerin elenmesi ile gerçekleşmektedir[3, 48].

2.2.3. Akciğer kanseri tanı ve tedavi yöntemleri

Akciğer kanseri tümör boyutu, nodül oluşturma ve metastaz yeteneklerine göre evrelendirilir. KHDAK için oluşturulan akciğer kanseri evrelerinin kriterleri Amerikan Kanser Ortak Komitesince şu şekilde düzenlenmiştir [46];

- T₁;Tümör boyutunu ve tümörün gelişmekte olduğunu belirtir,

- N; kanserin, yakın bölgedeki lenf nodüllerine sıçradığını belirtir,
- M; Kanserin, diğer organlara sıçradığını belirtir.

Bu evrelendirme, TNM sınıflandırması olarak adlandırılır. Tümör görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılacak tanı yöntemlerinin yorumlanması için araştırmacılara önemli çıktılar sunar [3, 52]. Amerikan kanser ortak komitesince oluşturulan anatomik evre grupları Çizelge 2.1. de gösterilmektedir.

Çizelge 2.1. Anatomik evre grupları

Evre	Tümör (T)	Nodül (N)	Metastaz (M)
0	T in situ	N0	M0
Ia	T1a, T1b	N0	M0
Ib	T2a	N0	M0
IIa	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIb	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIa	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIb	T4	N2	M0
	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1a
	Herhangi T	Herhangi N	M1b

Bu evre gruplandırmasının detayları ise şu şekilde oluşur:

I. T Kategorisi

TX: Balgam sitolojisinde veya Bronş fırçalama yöntemi ile görülmüş, fakat birincil tümörün belirlenemediğini belirtir.

T0: Birincil tümöre dair hiçbir belirti olmadığını belirtir.

Tis: Sadece hava kanallarının üst kısmında dizilen hücrelerde görülür. Tümör akciğerin derinlerine inmemiştir ve aynı zamanda “carcinoma in situ” olarak adlandırılır.

T1: Akciğeri saran zara(visceral pleura) erişememiş, ana bronş kollarını etkilememiş, 3 cm den küçük tümörleri niteler. Eğer tümör 2 cm boyutunda ya da daha küçükse T1a, 2 ila 3 cm arasında bir boyuta sahipse T1b olarak nitelendirilir.

T2: Bu kategoride tümör, aşağıda sayılan özelliklerden bir ya da bir kaçını gösterir.

Boyutu 3 ila 7 cm arasındadır. Nefes borusunun ikiye ayrıldığı carina bölgesine 2 cm den uzaktır ya da ana bronşa bulaşmıştır. Akciğer zarında gelişir. Hava yollarını kısmen tıkamış fakat pnömoni geliştirmemiş ya da tüm ciğere sıçramamıştır. Tümör eğer 5 cm boyutunda ya da daha küçükse T2a, 5 ila 7 cm arasında ise T2b olarak nitelendirilir.

T3: Bu kategoride tümör, aşağıda sayılan özelliklerden bir ya da bir kaçını gösterir.

Boyutu 7 cm den büyüktür. Kalbi saran zarda, göğüs duvarında, diyaframda veya ciğerler arası orta boşukta (pleura) gelişir. Ana bronşlarda büyür, karinaya 2 cm den yakındır fakat bulaşmamıştır. Tüm ciğerlerde pnömoni oluşturur ya da tüm ciğeri kapsayacak şekilde hava yollarında büyür. Bir ciğerin aynı lobunda iki veya daha fazla tümör nodülü görülür.

T4: Bu kategoride tümör, aşağıda sayılan özelliklerden bir ya da bir kaçını gösterir.

Tümör herhangi bir boyutta, akciğerler arası boşlukta, kalpte aort gibi geniş kan damarlarında, soluk borusunda, gırtlakla mideyi bağlayan kanalda(esophagus), omurgada veya carinada gelişir. Bir akciğerin farklı loblarında iki veya daha fazla nodül bulunur.

II. N Kategorisi

NX: Yakın bölgede lenf nodülü gözlenmemiştir.

N0: Yakındaki lenf nodülüne yayılma olmamıştır.

N1: Kanseri lenf nodüllerine veya bronşun akciğere girişi yaptığı bölge etrafına yayılmıştır

N2: Kanseri carina etrafındaki lenf nodüllerine ya da akciğerler arası boşluğa yayılmıştır.

N3: Kanser köprücük kemiği yakınındaki lenf nodüllerine yayılmıştır veya akciğer girişindeki ya da orta lenf nodüllerinde yayılmıştır.

III. M Kategorisi

M0: Başka bir organa ya da bölgeye sıçrama olmamıştır. Burada kastedilen, diğer akciğer lenf nodülü, karaciğer, kemik ve beyindir.

M1a: Bu kategoride tümör, aşağıda sayılan özelliklerden herhangi birisini gösterir.

Kanser diğer akciğere yayılmıştır. Kanser pleuraya nodül biçiminde yayılmıştır. Akciğer etrafındaki sıvıda bulunur. Kalp etrafındaki sıvıda bulunur.

M1b: Kanser diğer lenf nodüllerine ya da karaciğer, kemik ve beyin gibi organlara yayılmıştır.

Akciğer evreleri ise şu şekilde gruplanmaktadır:

I. Okült (Gizli) Kanseri

TX,N0,M0: Kanseri balgam ya da diğer akciğer sıvısında görülmüş fakat diğer testlerle bulunamamış ve yeri belirlenememiştir.

II. 0 Evresi

Tis, N0, M0: Sadece hava kanallarının üst kısmında dizilen hücrelerde görülür. Tümör akciğerin derinlerine diğer dokuları istila etmemiştir. Farklı bölgelere ya da lenf nodüllerine yayılmamıştır.

III. IA Evresi

T1a/T1b, N0, M0: Kanseri 3 cm den büyük değildir. Akciğerleri saran zara erişmemiş ve ana bronşun kollarını etkilememiştir. Lenf nodüllerine veya farklı bölgelere yayılmamıştır.

IV. IB Evresi

T2a, N0, M0: Bu kategoride tümör, aşağıda sayılan özelliklerden bir ya da bir kaçını gösterir.

Tümör 3 ila 5 cm arasındadır. Ana bronшта gelişir ve carinaya 2 cm den yakın değildir. Akciğeri saran zar üzerinde (visceral pleura) gelişir. Kısmen hava yollarını tıkar. Kanser lenf nodülleri ya da farklı bölgelere yayılmaz.

V. IIA Evresi

Bu grup üç farklı kombinasyondan oluşur.

T1a/T1b, N1, M0: 3 cm den büyük olmayan akciğeri saran zarda bulunmayan, ana bronşun kollarına bulaşmamış tümördür. Tümör akciğerdeki ya da akciğer girişi bölgesindeki lenf nodüllerine yayılmıştır. Farklı bölgelere yayılım gerçekleşmemiştir.

T2a, N1, M0: Tümör 3 ila 5 cm arası boyuta sahiptir. Ana bronшта gelişir ve carinaya 2 cm den yakın değildir. Akciğeri saran zar üzerinde (visceral pleura) gelişir. Kısmen hava yollarını tıkar. Tümör akciğerdeki ya da akciğer girişi bölgesindeki lenf nodüllerine yayılmıştır. Farklı bölgelere yayılım gerçekleşmemiştir.

T2b, N0, M0: Tümör 5 ila 7 cm arası boyuttadır. Ana bronшта gelişir ve carinaya 2 cm den yakın değildir. Akciğeri saran zar üzerinde (visceral pleura) gelişir. Kısmen hava yollarını tıkar. Kanser lenf nodülleri ya da farklı bölgelere yayılmaz.

VI. IIB Evresi

T2b, N1, M0: Tümör 5 cm ila 7 cm arası boyuttadır. Ana bronшта gelişir ve carinaya 2 cm den yakın değildir. Akciğeri saran zar üzerinde (visceral pleura) gelişir. Kısmen hava yollarını tıkar. Ayrıca tümör akciğerdeki ya da akciğer girişi bölgesindeki lenf nodüllerine yayılmıştır. Farklı bölgelere yayılım gerçekleşmemiştir.

T3 ,N0 ,M0: Tümör 7 cm den büyüktür. Kalbi saran zarda, göğüs duvarında, diyaframda veya ciğerler arası orta boşukta (pleura) gelişir. Ana bronşlarda büyür, carinaya 2 cm den

yakındır fakat bulaşmamıştır. Tüm ciğerlerde pnömoni oluşturacak kadar ya da tüm ciğeri kapsayacak şekilde hava yollarında büyür. Bir ciğerin aynı lobunda iki veya daha fazla tümör nodülü görülür. Lenf nodüllerine veya farklı bölgelere yayılmamıştır.

VII. IIIA Evresi

T1/T2/T3, N2, M0: Tümör herhangi bir boyutta, akciğerler arası boşlukta, kalpte aort gibi geniş kan damarlarında, soluk borusunda, gırtlakla mideyi bağlayan kanalda(esophagus), omurgada veya carinada gelişmemiştir. Carina etrafındaki lenf nodüllerine ya da akciğerler arası boşluğa yayılmıştır. Diğer bölgelere yayılımı bulunmaz.

T3, N1, M0: 7 cm den büyük boyuttadır. Kalbi saran zarda, göğüs duvarında, diyaframda veya ciğerler arası orta boşlukta (pleura) gelişir. Ana bronşlarda büyür, karinaya 2 cm den yakındır fakat bulaşmamıştır. Tüm ciğerlerde pnömoni oluşturur ya da tüm ciğeri kapsayacak şekilde hava yollarında büyür. Bir ciğerin aynı lobunda iki veya daha fazla tümör nodülü görülür. Kanseri sadece lenf nodüllerine veya bronşun akciğere girişi yaptığı bölge etrafına yayılmıştır.

T4, N0/ N1, M0: Tümör herhangi bir boyutta, akciğerler arası boşlukta, kalpte aort gibi geniş kan damarlarında, soluk borusunda, gırtlakla mideyi bağlayan kanalda(esophagus), omurgada veya carinada gelişir. Bir akciğerin farklı loblarında iki veya daha fazla nodül bulunur. Kanseri lenf nodüllerine veya bronşun akciğere girişi yaptığı bölge etrafına yayılımı kesin değildir.

VIII. IIIB Evresi

Herhangi T, N3, M0: Tüm ciğerlerde pnömoni oluşturacak ya da tüm ciğeri kapsayacak şekilde büyür. Kanseri köprücük kemiği yakınındaki lenf nodüllerine yayılmıştır ya da akciğer girişindeki orta lenf nodüllerinde yayılmıştır. Daha uzak bölgelere yayılmamıştır.

T4, N2, M0: Tümör herhangi bir boyutta, akciğerler arası boşlukta, kalpte aort gibi geniş kan damarlarında, soluk borusunda, gırtlakla mideyi bağlayan kanalda(esophagus), omurgada veya carinada gelişir. Bir akciğerin farklı loblarında iki veya daha fazla nodül bulunur. Kanseri carina etrafındaki lenf nodüllerine ya da akciğerler arası boşluğa yayılmıştır. Diğer bölgelere yayılımı yoktur.

IX. IV Evresi

Herhangi T, herhangi N, M1a: Kanser herhangi bir büyüklüğe sahip olabilir. Yakın bölgelerde ya da yakın lenf nodüllerinde yayılmış olabilir. Kanser diğer akciğere yayılmıştır. Kanser pleuraya nodül biçiminde yayılmıştır. Akciğer etrafındaki sıvıda bulunur. Kalp etrafındaki sıvıda bulunur.

Herhangi T, herhangi N, M1b: Kanser herhangi bir büyüklüğe sahip olabilir. Yakın bölgelerde ya da yakın lenf nodüllerinde yayılmış olabilir. Kanser diğer lenf nodüllerine ya da karaciğer, kemik ve beyin gibi diğer organlara yayılmıştır.

Kanser bir hücrenin malignant dönüşümü ile başlar. Bu hücre büyür fakat tam anlamıyla tespit edilemeyecek kadar küçük boyutlardadır. Bu andan itibaren hücre gelişiminde çok uzun bir süreç yaşanır. Bazı anlarda tümör tespit edilebilecek kadar büyür fakat hastalığa dair semptomlar göstermez. Semptomların başlamasıyla hastalık tıbbi yardım ile teşhis edilir. Tümörün malign dönüşümden teşhis edilene kadar geçirdiği süreye klinik öncesi aşama denir. Klinik öncesi süreç tümör yaşıntısının tamamının $\frac{3}{4}$ lük kısmını oluşturur [53]. Klinik öncesi aşamanın tanımına bağlı olarak, hastalığın erken evrede teşhisi tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Tümörün boyutu, tedavinin ya da analiz çeşidinin belirlenmesinde ve sağ kalım süresinin artırılmasında en etkili yol göstericidir. Lezyon 1 mm den küçükse klinik olarak engellenebilir, fakat görüntüleme yöntemleri için en alt sınır 5 mm dir. Yapılan çalışmalar metastazın, lezyonlar 1-2 mm'ye ulaşması sonrasında, anjiyogenezi oluşumu sırasında ortaya çıktığını söyler [41]. Bu sebeple tümör, görüntülenebildiği boyutlara ulaştığında geç döneme girilmiş olur [4,54, 55]. Özellikle ileri aşama KHDAK hastalarında tedavi eksikliği sebebi ile 1 yıllık sağ kalım oranı %10 dan daha düşüktür ve metastaz gelişimi gözlenmiştir [46].

Genellikle bir tümörün lezyonsuz 2 yıllık gelişimi benign olarak nitelendirilir. 2 yıl duraklama durumunda bulunan nodüllerin malign yapılı olma ihtimalleri çok düşüktür. Bu noktada nodülün kendi hacmindeki artışı gözlemlenir. Akciğer kanseri için önemli bir parametre olan nodülün kendi hacmini çiftelediği gün sayısı, Hacim Çiftlenim Zamanı olarak adlandırılır (VDT). VDT, benign ve malign tümörlerin ayırımında yardımcı olur. Kısa VDT değerine sahip nodüller agresif yapılı olarak nitelendirilir ve kötü sonuç beklentisine sebep olur. Buna karşın bazı malign yapılı tümörlerin çok uzun VDT değerleri

olduğu da görülmüştür. Bu şu anlama gelmektedir; tümörün 2 yıllık durumu o tümörün benign yapısının kesinliğini göstermez [56]. Lillington (1991) tekil pulmonar nodüller üzerine yapmış olduğu çalışmada, VDT'nin 450 günden fazla sürdüğü bir çok nodül tespit etmiştir [57, 58]. Bu çalışmaya göre malign yapıları nodüllerin VDT'si 400 günden azdır. Pulmonar nodüller üzerine yapılan başka bir çalışmada, Spratt JS ve Spratt JA (1976), VDT'si 500 günden yavaş gelişen her nodülün genel olarak benign olduğunu belirtmiştir [59, 60]. Sağ kalımla VDT arasındaki ilişkide bazı etmenler farklılık yaratmaktadır. Bunlar; yaş, cinsiyet, tümör çeşidi, sigara tüketimi, terapi çeşidi, hastalığa bağlı semptomlar, hücre tipi, T, N, M faktörleri ve tümör evresidir. Ancak bunların arasında hangisinin daha etkili olduğu tam olarak söylenememektedir [61]. Örnek olarak; KHDAK vakalarında kadınlardaki çiftlenim zamanı erkeklere oranla daha uzun olarak hesaplanmıştır [39] fakat; ölçüm sıklığı ve görüntüleme süresinin uzunluğu VDT değerlerinde bir değişim yaratmamıştır [53].

Görüntüleme yöntemleri ile elde edilen sonuçlara göre Akciğer kanseri evresi kesinleştirildikten sonra hastaya uygulanacak tedavi yöntemleri de kendi içerisinde çeşitlilik göstermektedir. Kanser tedavisi konusunda yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemlerden bir tanesi cerrahi müdahaledir. Bu yöntemle tümörlü bölge boyutu belirlendikten sonra, boyuta göre uygulanacak cerrahi müdahale çeşidi seçilir. Akciğer kanseri tedavisinde Lobektomi olarak adlandırılan cerrahi müdahalede tümör boyutu önemsenmeden akciğerin bir lobu alınırken segmentektomi de, akciğerin küçük bir kısmı alınır [61]. Bu kısım içerisinde atar ve toplardamarlarla birlikte havayolları da alınır.

Cerrahi müdahalede bulunulmamış ya da cerrahi müdahaleyi reddeden hastalarda radyoterapi veya kemoterapi kullanılmaktadır. Radyoterapi; kanserli bölge üzerine fotonlarla karbon iyonları düşürülerek, ameliyatsız nodül alımı için uygulanır. Bu yöntemde tümör, lenf yakınlarında dahi olsa metastaz görülmez. Erken evre tedavisinde 2 yıllık sağ kalım oranının artması, düşük maliyeti ve hasta sıhhatindeki çabuk düzelme sebebiyle tercih edilir. Bu terapi ile I. evre KHDAK'da ikincil aşama tedavi olarak kullanıldığında ameliyatsız hastalarda yüksek oranda bölgesel kontrol sağlanmıştır [46, 48]. Radyasyon tedavisi üzerine yapılan bir çalışmada; tedavinin bölgesel tümör alımında etkisinin çok büyük olduğu görülmüştür. Radyasyonun dozu ve uygulama süresi araştırılmış, ışınları kesikli veya sürekli olmak üzere iki farklı şekilde uygulamışlardır. Bu

çalışmada kesikli olarak verilen ışınların sağ kalım süresi üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir [62].

Kemoterapi, tıpkı bağışıklık sistemimizdeki T lenfositleri gibi kanserle savaşan kimyasal ajanlardan oluşmaktadır. KHDAK tedavisi üzerine yapılan çalışmalarda kemoterapi, diğer tedavi çeşitlerine göre daha uzun süreçte kabul görmüştür [63]. Bunun en büyük sebebi ise düşük sağ kalım oranı, yüksek oranda metastaz oluşumu ve ciddi yan etkilere sahip olmasıdır. Kemoterapinin etkinliğinin tümöre has yüzeye ve boyuta bağlı olduğu bilinmektedir. Tümörün anti-proliferatif ajanlara karşı gösterdiği direnç tümör yüzeyinde bulunan klonlar arttıkça gelişecek, kemoterapiye karşı gösterdiği direnç ise tümör boyutu arttıkça artacaktır. Ayrıca kemoterapi tümör yüzeyindeki tüm hücreleri öldürmek üzere hareket ederken; buna karşın, iç kısımlara doğru yoğunlaşan hücreler kemoterapi etkisinden kaçarak kendilerine yeni bir proliferatif tabaka oluşturacak ve hayatta kalacaklardır [33]. Günümüze kadar gelişen kemoterapi ilaçlarının içerisinde en çok platin tabanlı kompleks ilaçlar kullanılsa da, etkileri akciğer kanserinin olduğu dokuya ve tümörün evresine göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca kemoterapik ilaç maliyetinin yüksek olması da bu tedavi yönteminin tercihinde olumsuz etki yapmaktadır.

İlaç tedavisi olarak bilinen başka bir tedavi yöntemi moleküler hedef terapisiidir. Özellikle EGFR hücre yüzeyinde bulunan, büyüme ve proliferasyonla ilgili yolları aktif hale getiren Tyrosin Kinaz reseptörü ile ilgilidir [48]. Birçok kanser çeşidinde EGFR'nin baskılanmış olduğu gözlenmiştir. Bunun için gefinitib ve erlotinib isimli iki molekül ajan tyrosin kinaz aktivitesini hedefler. Her iki ajan da tersinirdir ve amaçları EGFR kinaz bölgesinde ATP bağlayarak hücrenin bölünmek için ihtiyacı olan enerjisini kesmektir [31]. Bu ajanların, uygulanma sırası da büyük önem taşımaktadır. Tyrosin kinaz inhibitörlerinin kemoterapiyle birlikte verilmesi bir etki göstermezken, önce kemoterapi sonrasında ise tirosin kinaz inhibitörünün oral yolla verilmesi kanser hücrelerinde apoptozisin oluşumunu daha çok sağlamıştır. Özellikle oral tyrosin kinaz inhibitörünün, EGFR mutasyonu oluşmuş ya da yüksek sayıda gen kopyasına sahip hastalarda daha etkili olduğu gözlenmiştir [5].

2.2.4. Akciğer kanseri hakkında yapılan teorik çalışmalar

Akciğer kanserinin gelişimin anlaşılması için kullanılan VDT değerleri genellikle elde edilen görüntülemeler üzerinden ele alınmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri arasında en sık kullanılanlardan birisi bilgisayarlı tomografi (CT) görüntülemesidir. CT, akciğer kanserinin erken teşhisi için geliştirilmiş bir görüntüleme yöntemidir [39] fakat her ne kadar iyi bir yöntem olsa da hastalığın erken evrelerinin anlaşılmasında eksik kalmaktadır. Ayrıca kanser hastalığının tedavi edilebilmesi açısından erken evrede teşhis yapabilmek ve tümörün erken evredeki davranışları hakkında bilgi edinmek hayati önem taşımaktadır. Bu sebeple görüntüleme tekniklerinin yetersizliklerini ortadan kaldırabilmek amacıyla teorik modellemeler ön plana çıkmaktadır. Bu modellemeler Genetik, Biyoloji, Kimya, Fizik, Matematik ve Tıp alanlarının ortak çalışma alanlarıdır. Modellemelerdeki amaçlar arasında kişisel tedavi stratejileri geliştirebilmesi, hastalığının gelişiminin anlaşılabilmesi ve erken evre tümör gelişiminin anlaşılmasına katkıda bulunma olarak sıralanabilmektedir. Özellikle hücresel boyuttaki kanser hücreleri ve bu hücrelerin mikro çevreleriyle olan etkileşimlerinin anlaşılabilmesi hastaların hayatta kalması ve yaşam sürelerinin artırılması açısından önem taşımaktadır. Bu amaçlar doğrultusunda yapılmış birçok teorik modelleme çalışması mevcuttur. Bu çalışmalar arasında öne çıkanlardan biri matematiksel modellemelerdir. Matematiksel modeller, karmaşık yapıya sahip kanser hastalığında, kanser hücrelerinin mutasyonları, gelişimleri ve bağışıklık sistemi ile çekişmeleri gibi birçok olayı tanımlamada başarılı olmuştur[64-72]. Ancak lineer olmayan dinamik yapılı, canlı bir sistemin tanımlanabilmesi için birçok matematiksel parametreye ihtiyaç duyulmaktadır.

Canlı organizmalar üzerine yapılan, canlı organizma içi (in vivo) ve canlı organizma dışı (in vitro) çalışmalar, hasta sağlığı, araştırmanın süreci ve ekonomik giderler sebebi ile büyük sorunlar oluşturmaktadır. Bu çalışma yöntemlerine ek olarak geliştirilen simülasyon ortamında çalışma (in silico) ise diğerlerinin sahip olduğu olumsuzluklardan uzak bir biçimde sürecin incelenmesini mümkün kılmaktadır. Kendiliğinden yapılan karmaşık dinamik sistemlere sahip kanser çeşitleri karşısında elde edilecek başarı, geleneksel olmayan, yenilikçi yaklaşımlarla ve takım halinde yapılmış disiplinler arası çalışmalarla mümkün olur [73].

Kanser gelişimi üzerine yapılan çalışmalar arasında matematiksel yöntemler çok büyük yer kaplamaktadır. Bu modellerden bir tanesi, Gompertz modelidir [74]. Bu modele göre tümör hacminin zamana bağlı değişimi incelenmektedir.

$$V = V_0 \exp\left(\frac{A}{B}(1 - \exp(-\beta t))\right) \quad (2.1)$$

Bu denklemde, V_0 , $t=0$ anındaki tümör hacmini vermektedir. A , başlangıç büyüme oranı ve B , başlangıç büyüme oranının üstel düşüş oranı olmak üzere, parametreler olarak tanımlanır. Gompertz eşitliği, uzun süreçte üstel büyümeyi modeller ve sadece tek klonu sahip birincil tümör gelişimini veren bir ifadedir. Ayrıca bu tip matematik modeller, basit koşullarda tümör gelişimi verse bile, tümör gelişimine etki eden diğer faktörleri içermez [75]. Tümör gelişiminin matematiksel modellemesi üzerine yapılan çalışmalardan bir diğeri ise tümör mikro çevre faktörleri üzerine kurulmuştur. Bu çalışmalarda yine matematiksel modellemeler aracılığı ile hücresel dinamik elemanlarının değişimleri sağlanır. Bir çalışmada, tümör gelişimi sırasında kanser hücrelerinin evrimi ve kemoterapi ilaçlarına karşı kanser hücrelerinin geliştirdiği cevaplar diferansiyel denklemler tarafından desteklenen bir cellular automaton yöntemi ile araştırılmıştır [12]. Bu bakış açısıyla fiziksel çıktılar alınabilecek simülasyonlar için geliştirilen matematiksel modellemeler kısmi diferansiyel denklem ağırlıklıdır. Bunun sebebi ise diferansiyel denklemlerin, genel olarak istenen bilgidен daha fazlasını, sürekli yapıda ve sonsuz sayıda değeri üretmekle yeteneğidir. Bu çalışmalara ek olarak kanser gelişimi üzerine geliştirilen matematiksel modellerin bir örneği de, tümörün besin dağılımını gösteren bir diferansiyel denklem yapısıdır [76]. Bu modelden sonra, 1997 yılında avasküler tümör gelişimi sırasındaki besin dağılımı üzerine bir model geliştirilmiştir [77]. Bir başka çalışmada ise, apoptozis ve nekroz yayılımı üzerinde besin difüzyonu etkileri incelenmiştir [78]. Diğer bir çalışmada ise, biyolojik açıdan hücre boyutu ve yüzey izotropisi sebebi ile oluşan çeşitliliği gidermek için istatistik fiziğin “rastgele sıralı ataması”ndan yararlanılmıştır [8]. Alarcon, Byrne ve Maini (2003), normal ve kanserli hücre gelişimleri üzerinde kan akışı ve kırmızı kan hücrelerinin oluşturduğu heterojenliğin etkilerini araştırmışlardır [79]. Bu modelde bölgesel damar ağındaki oksijen dağılımı, yapısal adaptasyon, akışkan dinamiği ve kırmızı kan hücrelerinin devinimi gibi birçok değişkeni içeren damarsal dinamikler tanımlanmış sonrasında ise oluşan heterojen çevredeki kanserli ve normal hücrelerin dinamikleri incelenmiştir.

Tümör gelişimi üzerine yapılan çalışmalar arasında, geliştirilen matematiksel modellemeler dışında bilgisayar modellemeleri de kanser hastalığının incelenmesinde kullanılır. Laboratuvar ortamlarında geliştirilen çok boyutlu sistemlerin araştırılması maliyet ve zaman açısından uygunluk göstermemekle birlikte teknik anlamda da zorluklar (teknik eleman, araç ve gereç) içermektedir [80]. Bu sebeplerden dolayı, bilgisayar simülasyonları, karmaşık yapıya sahip biyolojik olayların araştırılması ve geliştirilmesi bakımından önemli bir yere sahiptir. Kanser gibi karmaşık hastalıkların incelenmesi için geliştirilen bilgisayar modellemeleri içerisinde en çok dikkat çeken model Hücresel Otomat (Cellular Automaton (CA)) modelidir. CA, uzay ve zamanın değişken olduğu etkileşimlerin bölgesel olarak geliştiği fiziksel sistem modelidir. Kanser CA modeli ile yapılan çalışmalarından ilki; Düchting ve Vogelsaenger tarafından 1984 yılında yapılan çalışmadır. Bu çalışmada, kanserli hücre gelişimi üzerinde radyoterapi etkisi araştırılmış, kemoterapi etkisine ise sadece değinilmiştir [81]. Kübik yapıda geliştirdikleri modelde sadece küçük ölçekli tümörleri araştırmışlardır. Daha sonrasında olasılıklı hücresel otomat modeli kullanılarak bağışıklık sistemi [82], glikolitik fenotipin kanser yayılımı [83] ve mikro çevredeki besin konsantrasyonunun baz alındığı, çalışmalar yapılmıştır [84]. Değinilen son iki çalışmada, bütün hücreler aynı tip fenotipe sahip hücreler olarak ele alınmıştır. Yani kanserli hücre ile normal hücreler aynı özellikleri göstermektedir. Anderson (2005) yaptığı çalışmada, tümör yayılımı üzerine hibrit bir model geliştirmiştir [85]. Bu modelde tümör hücrelerinin yer değiştirme davranışları modellenmek üzere farklı fenotipe sahip hücreler kullanılmıştır. Daha sonrasında yaptıkları bir çalışmada ise, yine aynı modelle, tümörün mikro çevresinden alınan verilere bağlı olarak gelişen tümör davranışları incelenmiştir [28]. Tümörün damarlanma evresine geçmeden önceki davranışlarını incelemek amacı ile yaptıkları çalışmada, doku dilimi halinde iki boyutlu örgü kullanmışlardır. Her bir CA gerçek bir hücre boyutunda alınmış ve kendilerine ait karar mekanizmaları tanımlanmıştır. Karar mekanizması ise hücre genotipi ve mikroçevresi arasındaki etkileşime bağlı olarak gelişir. Ayrıca, tümör ve konak arasındaki etkileşim, mikroorganizmaların dinamik davranışları ve mekanizmaların tanımları, “*dynamic scaling*” yöntemi ile incelenmiştir [86]. Tümörün damarlanma mekanizması üzerine yapılan araştırmalar oldukça yoğundur. Bu çalışmalarda, kan akışı ve kan hücrelerinin heterojenliğinin tümör ve normal hücre gelişimine etkisi [79], damarlanma sonrasında tümörün yayılımı ve metastaz [87], tümörün damarlanma öncesi evresi [57], damar yoğunluğunun kanser yayılımındaki önemi [83], damarlanmış yapıdaki tümörde kemoterapi etkileri [88], araştırılmıştır. Özellikle hücrelerin kendisine ait karar

mekanizmalarının olduğu çalışmalarda, hibrit CA modeli kullanılmıştır. Hibrit CA çalışmalarında ise, glikolitik fenotip [82], tümör yayılımı, besin difüzyonu eksikliği sebebi ile tümörde oluşan damarlanma [28], kemoterapik ilaçların hücre döngüsünün hangi evresinde etkili olduğu [12], konularında çalışılmıştır. Yapılan bu hibrit çalışmalarda ayrıca mikroçevre ve oksijen konsantrasyonu etkileri de gözlenmiştir.

Çalışmaların, süreç içerisinde birbirini destekleyerek ilerlemesi kanser mekanizması üzerine edinilen bilgi birikimini oldukça artırmıştır. Kansal, Torquato, Harsh, Chiocca ve Deisboeck (2000), CA yöntemli simülasyon çalışmalarında, üç doğrusal boyut ve bir tane zaman olmak üzere toplam dört boyut üzerinden glioblastoma multiform (GBM) beyin kanseri için hücresel otomat modeli geliştirilmiştir. Bu modelde tümörün oluşturulacağı çevre için, Voronoi döşemesinin ikili örgüsü olan Delaunay üçgenleştirmesi kullanılmıştır. Tümör, merkezinde nekrotik bölge, çevresinde durağan (non-proliferatif) yapıda hücrelerin oluşturduğu tabaka ve en dış kısmında proliferatif özellik gösteren, büyüme ve gelişme eğilimli hücrelerin oluşturduğu tabaka olmak üzere toplam üç kısımdan oluşur. Tümörün etrafında ise inert yapılı normal hücreler bulunmaktadır. Tümör gelişimi için ise Gompertz gelişim fonksiyonu kullanılmıştır [8,75]. Geliştirilen bu model ile hastalığın teşhisinden hastanın ölümüne kadar geçen süreç incelenir. Modelde damarsız büyüme, alt popülasyon etkileri, tedavi ve tedavi direnç etkileri, damarlı ve erken tümör gelişimi, heterojen çevre ve fiziksel basıncın tümör üzerine etkileri incelenir. Tıbbi literatürde, tümör malignitesi ve prognozunun tanımlanması için kullanılan hücre sayısı, büyüme fraksiyonu, nekrotik fraksion ve hacim çiftlenim zamanı parametreleri programa tanıtılmış, ardından tedavi etkilerinin gözlemlenmek üzere, tedavi, mutasyon ve direnç parametreleride modellerine eklenmiştir [73].

Kanser konusuna farklı bir bakış açısı sunan bir diğer model Fizikte spin etkileşimlerinin kritik olan faz geçişlerinde incelenmesini sağlayan Ising modelidir. İlk olarak 1907 yılında paramanyetik ve ferromanyetik fazlar arası geçişler üzerinde çalışılan bu olay, E. Ising tarafından tek boyutta incelenmiştir [90, 91]. Ising modelin tek boyuttaki çözümü faz geçişlerini içermediğinden dolayı model üzerine çalışmalar devam etmiş ve 1944 yılında Lars Onsager iki boyutta Ising modelin, dış manyetik alan yokluğunda çözümüne ulaşmış ve faz geçişini göstermiştir. İki boyuttan daha yüksek boyutlarda çözümler ise bilgisayar simülasyonları ile yapılmaktadır. Ising modelin daha yüksek boyutlarının çözümleri için bilgisayar modelleri kullanılmaktadır. Bu modellerden Cellular Automaton modeli,

Ising modelin işleyişı ile uyum göstermektedir ve bu iki yaklaşım M. Creutz tarafından birlikte kullanılmıştır [16]. Kanser hastalığı fiziksel olarak düşünöldüğünde kanser hücreleri ve bu hücrelerin mikro çevreleriyle etkileşimleri faz geçişı olarak düşünölebilmektedir [15, 73, 92].



3. TEORİ VE MODEL

3.1. Ising Model

Her madde atomlardan oluşur. Bu atomlar oluşturduğu elementin yapısına ve elektronların özelliklerine göre fiziksel farklılıklar taşır. Maddelerin bu fiziksel farklılıklarından bir tanesi de faz geçişi olayıdır. Bir maddenin belirli bir sıcaklıkta mevcut fiziksel durumunun ani değişimine *faz geçişi* denir. Gündelik hayatımızda bu olayla birçok yerde karşılaşmaktayız. En belirgin örnek olarak, maddenin sıvı halinden gaz haline geçişini verebiliriz.

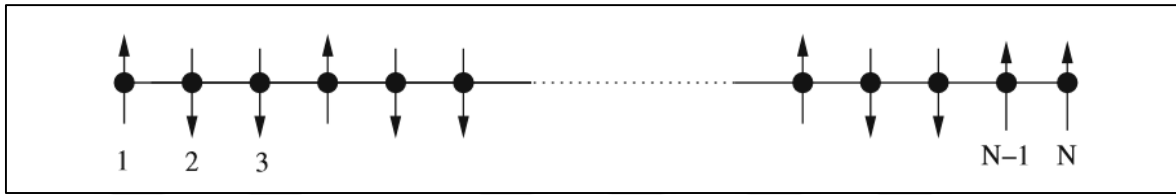
Faz geçişi için verilebilecek diğer bir örnek ise maddelerin, paramanyetiklikle ferromanyetiklik arasında belirli sıcaklıkta yaptığı geçiştir. Ferromanyetiklik, katı haldeki demir (Fe) ve nikel (Ni) gibi maddelerde, kritik sıcaklık altında, atom spinlerinin dış manyetik alan etkisiyle, tek bir yönde polarize olması ile gerçekleşir. Bu olay Curie sıcaklığı da denilen kritik sıcaklığa bağlı olarak değişir. Kritik sıcaklığın altında madde ferromanyetik özelliğini korurken, üzerine çıkıldığında paramanyetik özellik göstermeye başlar. Kritik sıcaklığın etkisi ayrıca ortamdaki manyetik alana bağlı olarak da değişmektedir. Eğer manyetik alan ortamda varlığını sürdürüyor ise kritik sıcaklığın değeri de buna bağlı olarak artar.

Cisimlerin taşıdığı elektronların yörünge hareketleri ve spin özellikleri sebebiyle manyetik dipol momentler oluşur. Bu dipol momentlerin, cismin hacmine oranı cismin mıknatıslanmasını verir.

Komşu atomlar arası etkileşim Curie sıcaklığına erişilmesi ile azalır ve spinlerin birbirine zıt kutuplananlarının sayısı hemen hemen eşit sayıda bulunur. Böylece ferromanyetik özelliğe sahip cisim, paramanyetik duruma geçer. Gözlemlenen bu olayın ilk çalışması 1907 yılında Weiss tarafından yapılmış ve bu çalışmada paramanyetiklik ile ferromanyetiklik arası geçişi örgü boyutundan bağımsız olarak gerçekleştirmiştir. Ising'in yaptığı çalışmanın sonuçlarında ise iki eksiklik bulunmaktadır. Birincisi; modelin sadece tek boyutta çözümleri vardır ve ikincisi ise modelde faz geçişi bulunmamaktadır. 1944 yılında ise Onsager modelin iki boyutta çözümünü transfer matrisi metodu ile gerçekleştirmiştir. Bu metodda bir boyutta Ising modelden farklı olarak sonlu sıcaklıkta faz

geçiş görülmektedir [90]. Daha sonrasında Rudolf Peirls tarafından iki boyutta Ising model araştırılmış ve sonlu bir sıcaklık altında kendiliğinden manyetiklenmenin oluştuğu gösterilmiştir [91]. Ardından Kramers ve Wainner tarafından da kritik sıcaklık araştırılmıştır [93, 94].

En basit anlamda Ising modelde, d-boyutta ve her biri N tane olan örgü noktalarındaki spin değişkenleri incelenir (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. 1-boyutta Ising model örgü yapısı

Buna göre her biri S_i ile etiketlenmiş spin değişkeni ± 1 değerini alabilir. Eğer $S_i = +1$ ise spin yukarı, eğer $S_i = -1$ ise spin aşağı durumda olduğu söylenir. i indisi ise spinin bulunduğu örgü konumu belirtir ($i = 1, 2, \dots, N$). Bu sistemde manyetizasyon, yukarı ve aşağı yönelimli spinlerin farkına göre belirir. Sistem $\{S_i\}$ ile tanımlanmış bir spin kümesi üzerinden tanımlanır. Bu sistemin enerjisi ise;

$$E_I\{S_i\} = -\sum_{\langle ij \rangle} J_{ij} S_i S_j - H \sum_{i=1}^N S_i \quad (3.1)$$

şeklinde verilir. Burada E_I ile Ising enerjisi, J_{ij} ile i . ve j . spinler arası etkileşme sabiti, $\langle ij \rangle$ ile en yakın komşu spin çiftleri üzerinden toplam alındığı gösterilir ve H ile dış manyetik alan temsil edilir. Burada J_{ij} etkileşme sabiti, bütün spin çiftleri için eşit ve J olarak alınırsa, komşu spinler arası etkileşimde, spinler birbirine paralel yöneldiği durum için etkileşim enerjisi $+J$, birbirine zıt olarak yöneldiği durumda ise $-J$ olarak alınır. Sistemi oluşturan spinler, z ekseninde, düzgün bir H dış manyetik alanı içerisinde manyetik alanla aynı ($J > 0$) ya da zıt yönlü ($J < 0$) olacak şekilde yönlendirilir. $J < 0$ durumunda, komşu spinler hem birbirlerine hemde dış manyetik alana zıt yönelme eğilimi gösterip antiferromanyetik olurken, $J > 0$ durumunda ise birbirleri ile ve dış manyetik alanla aynı yönde yönelmeye çalışacaklar ve ferromanyetik özellik kazanacaklardır.

Ising model ile gerekli fonksiyonları tanımlamak için (3.1) denkleminde verilen E_I enerjisine ihtiyacımız vardır. E_I enerjisine sahip bir sistem için bölüşüm fonksiyonu;

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

şeklinde verilir. Burada $\beta = 1/k_b T$ ve k_b , Boltzman sabitidir. Bölüşüm fonksiyonu bize Helmholtz serbestlik enerjisini kullanarak termodinamik fonksiyonları üretebilmemizi sağlar.

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

Burada A_I serbestlik enerjisini göstermektedir. Serbestlik enerjisi ile;

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

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

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

değerleri de hesaplanabilir. Dış manyetik alan yokluğunda ($H = 0$), $M_I(0, T)$ manyetizasyon değeri “kendiliğinden manyetiklenme” olarak adlandırılır. Ferromanyetik özellik gösteren maddeler içinse $M_I(0, T) \neq 0$ durumu oluşmaktadır [81].

Ising modelin iki boyutta çözümü mümkündür fakat faz geçişi ve kritik olayların anlaşılabilirliği, bilgisayar simülasyonları ile çözümlenmeye dayanır [81]. Ising model için kullanılan modellerden bir tanesi Vichniac tarafından ortaya atılan Q2R modelidir. Bu modelde sistemin toplam enerjisi, Ising enerji ya da iç enerji denilen spin-spin etkileşimi ile tanımlanır. Oluşan konfigürasyondaki yukarı ve aşağı spin değerlerinin sayısı birbirine eşitse, bulunulan spin terse çevrilir, bu sayede toplam enerjide değişme olmaz. Ising model için geliştirilen diğer bir model ise, Creutz Cellular Automaton olarak anılır. 1983 yılında M. Creutz tarafından geliştirilen bu algoritma, “demon” adı verilen ve örgüdeki her bir spini ziyaret eden bir ya da birkaç tane spine eşlenik momentum büyüklüğü tanımlar. Bu demonlar kinetik enerji taşıyan büyüklükler olarak kullanılırlar.

Günümüzde Ising model yardımı ile yapılan çalışmalardan en çok dikkat çeken model, biyolojik sistemler üzerine geliştirilenlerdir.

3.2. Hücresel Otomat (Cellular Automaton) Modeli

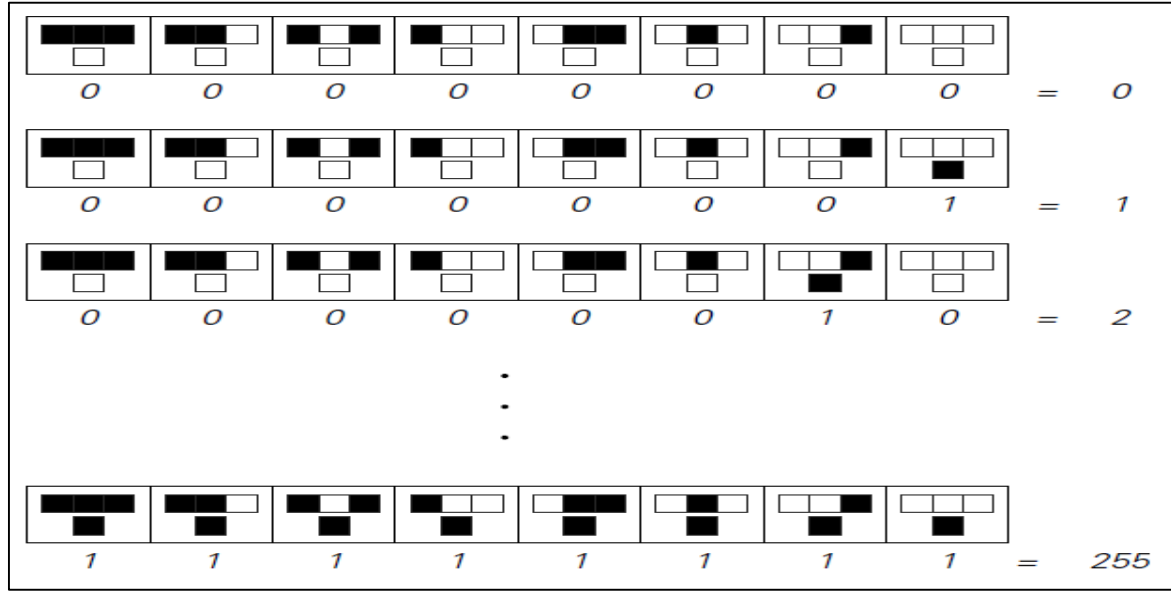
İlk olarak Neuman ve Ulam tarafından biyolojik sistemlerin simülasyonu için geliştirilen CA sistemin, ilk temel teorik adımları, 1986 yılında Wolfram tarafından atılmıştır [95]. Sistemde, her bir hücre ya da örgü noktası, bir satır oluşturacak şekilde, 0 veya 1 değerini alır. Bu hücreler her zaman adımında ve belirlenmiş kurallara göre yenilenir [7, 95-98]. CA sadece bir boyutta değil, iki ve daha yüksek boyutta da incelenebilmektedir.

Yapılarının basitliği sebebi ile CA modeli, birçok fiziksel süreç içerisinde karmaşık ve dinamik yapıları sistemlerin işleyişini gerçekçi açıyla açıklayabilir. Sonsuz genişleme miktarına sahip n boyutlu örgü düzenlemesinden oluşan CA modelinde, oluşan örgünün her bir noktası fiziksel bir değer alır. Bu değer ise bulunduğu bölgeye bağlı olarak değişir. Hücre etkileşimleri de komşu hücreler ile sınırlıdır. Algoritma, hücrenin komşu hücreleri ile etkileşiminin o andaki durumunu ele alır ve bir sonraki durumu hesaplar [99-100].

Genel olarak CA modeli; farklı dinamik davranışlar gösteren ve bölgesel ilişkilerin geçerli olduğu sistemlerdir. Hücreler, n olası sonlu sayıdaki bölgelerin oluşturduğu sistemde, bu bölgelerin herhangi birisinde bulunabilir. Bu n bölge ise eş zamanlı olarak farklı zaman adımlarında, bölgesel ve belirli etkileşim kurallarına bağlı kalarak yenilenir. Bütün değişkenleri farklı olan bu sistem, bir dizi zaman ve mekân değişim kurallarına bağlı olarak gelişir. Bir boyutta CA, bölgesel durum adı verilen zamana bağlı S_t^i değişkenlerinin bir dizisinden oluşur. Örgü noktası ya da hücre olarak oluşturulan bölgelerde bu bölgesel durumlar $i = 1, 2, \dots, N - 1$ noktalarında dizilir. Başlangıç olarak S_0 yapılanması tanımlanır ve buna bağlı olarak $S_t = S_t^1 S_t^2 \dots S_t^N$ yapılanmaları oluşturulur. Bu yapılanmaların gelişimi ise belirli bir kurala bağlı olarak değişecektir. Bu kurallardan önce hücrelerce tanımlanan serinin son elemanı, ilk elemanından öncesinde de olacak şekilde tanımlanır. Serinin son elemanından sonra ise ilk eleman geliyormuş gibi tanımlanmaktadır. Kural olarak ise; ilk hücreden başlanarak r komşuluklarına bakılır. Burada r değeri, hücresel otomatın her iki tarafından bir komşu hücrenin alınması ile oluşur. Herbir hücre siyah ya da beyaz renk alabilir. Bir sonraki adımda oluşturulacak CA için değişim şu şekilde çalışır.

$$S_{t+1}^i = F(S_t^{i-r} \dots S_t^i \dots S_t^{i+r}) \quad (3.7)$$

Burada F , kuralı belirtir. Bu kurala göre bir bölge baz alınarak r komşuluklarındaki hücre durumlarına göre geliştirilir. Örnek olarak Şekil 3.2. de gösterilen $r = 1$ durumunu inceleyelim. Bu örnekte toplam $2^3 = 8$ ihtimal bulunmaktadır. Böylece ikili bit kullanımına göre, toplamda ise $2^8 = 256$ kural meydana gelebilir. Bu örneği genelleştirirsek, K bölge içi N komşulukta K^N kural olur [101].



Şekil 3.2. İkili bit CA gelişim kuralları [95]

CA modeli birçok dinamik sorunu modellemek için kullanılır. Bu sorunlardan bir tanesi de biyolojik sistemlerdir. Bu model özellikle son yıllarda tümör gibi neoplastik yapıların gelişimi ve davranışı üzerine yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bir tümör modelinin oluşturulması için bölgesel farklılıklar, damarlanma, alt klon popülasyonu, terapi etkisi, besin ve oksijen yeterliliği gibi birçok tümör davranışının tanımlanması önemlidir. CA özellikle kanser yapısı etrafında bulunan çok hücreli matrisin karmaşıklığı ile başa çıkabilme yeteneğine sahiptir. Bu sebeple CA kanser gelişimi modellemesinde kullanılması çok faydalı olmaktadır.

3.3. Creutz Cellular Automata

Monte Carlo ve Molekül Dinamiği modelleri, istatistik sistemlerin simülasyonları için kullanılan araçlardır. Bu araçlardan Monte Carlo modeli; rastgele sayı üretici içeren ve

sabit sıcaklık değeri giriş parametresi olarak kullanıldığı bir modeldir. Bu modele göre, sıralı olarak spinler enerji değerine göre yönlerini değiştirir. Bir Monte Carlo adımı ise bütün örgüdeki spin yönlerinin değişmesi ile sonlanır. Sonuçta oluşacak herhangi bir düzenlenme ise Boltzman dağılımına uyar.

Molekül Dinamiği modelinde ise, belirli kurallar altında bir Hamiltonyen yardımı ile sistem gelişimi sağlanır. Bu sistemi oluşturan hücrelerin sayısı N , hacmi V ve sistemin toplam enerjisi E sabit değerdedir. Sistemi oluşturan parçacıkların konumu ve hızları ise zamana bağlı olarak klasik hareket denklemleri ile hesaplanır. Bu modelde Monte Carlo modelinden farklı olarak rastgele sayı üretici kullanılmaz. Monte Carlo yönteminden diğer bir farkı da, sıcaklığın giriş parametresi olarak verilmesi yerine, farklı serbestlik dereceleri arasında enerjinin eş bölüşümü kullanılarak hesaplanmasıyla sıcaklık değeri bulunmasıdır.

Monte Carlo ve Molekül Dinamiği modellerinin belirli özelliklerini taşıyan CCA yönteminde, her bir hücre için ikili bitler kullanılmaktadır [16]. Bu çalışmada dört ikili (binary) bit kullanıldığından dolayı dört bit üzerinden CCA modeli anlatılacaktır. Bu bitlerden bir tanesi Ising spini için geçerli olan B_i ile ifade edilir. İkinci ve üçüncü bitler ise spine eşlenik momentum olarak adlandırılan demon (D_1, D_2) enerjilerine karşılık gelir. Dördüncü bit ise hücrenin uzay-zaman eşleniği olarak verilir. Ising spini (B_i) ve demonlar (D_1, D_2) ikili bit olarak 0 ve 1 değerlerini alabilir. Sistemin iç veya potansiyel enerjisini karşılayan Ising spin enerjisi H_I ise;

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

ile ifade edilir. Burada S_i veya S_j , i 'inci veya j 'inci konumdaki spin değeridir ve $\langle ij \rangle$ en yakın komşu çiftleri üzerinden toplamı gösterir.

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

ifadesinden, B_i hangi değerini alırsa alsın 1 veya -1 sonucunu vereceği aşıkardır. Demon enerjileri ise n komşulukta;

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

ile ifade edilir. (3.10) de yapılan 4 çarpımının sebebi, bir spinin döndürülmesi için Ising enerjisinin dört katı değerinde kinetik enerji taşınması ile mümkün olmasından kaynaklanır. Örgünün toplam kinetik enerjisi ise böylece;

$$H_K = \sum E_D^i \quad (3.11)$$

ile verilir. Burada E_D^i , i'inci örgü noktasındaki demonun kinetik enerjisini verir. Bütün sistemin toplam enerjisi ise;

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

Eşitliği ile verilir. Bütün sistemdeki spinlerin döndürülmesi sırasında sistemin toplam enerjisi ise korunmalıdır.

Bu tez çalışmasında Creutz cellular automaton yönteminin Ising modeli ile kullanılmasıyla hazırlanan algoritma ile KHDAK gelişimini incelenmiştir.



4. SİMÜLASYON HESAPLAMALARI VE SONUÇLAR

4.1. Creutz Cellular Automaton Yöntemi ile KHDAK Simülasyonu

KHDAK yapısal olarak çok çeşitlilik göstermektedir. Tümörün akciğer üzerinde hipoksik etki altında kalma olasılığının çok düşük olduğu göz önüne alındığında akciğerler tümör hücrelerinin yerleştiği konak organ olarak tümör gelişimi için oldukça elverişli bir yapıya sahiptir. Özellikle oksijen miktarının bolluğu ve geniş yüzey alanına sahip olması kanser hücrelerinin yayılması için elverişli ortam sağlamaktadır.

Tümörün yapısında ise ilk olarak göze çarpan, tümörün katmanlı yapısıdır. Bu katmanlar birbirini sırayla saran tabakalar şeklinde oluşur. Genel yapısı itibariyle tümörün merkezinde tamamen ölü dokulardan oluşan nekrotik bölge bulunur. Bu çekirdeğin üzerinde ise çekirdeği kaplayan, durağan hücreler yer alır. Durağan hücreler genellikle, besin ve oksijen ihtiyacı karşılanamayan ve mutant p53 proteini tarafından G0 evresine yönlendirilmiş kanser hücreleri olarak ya da bölünmeyen (non-proliferative) hücreler olarak tanımlanır [25]. Bölünemeyen hücrelerin üzerinde ise, besin ve oksijen ihtiyacının karşılanabildiği, bu sayede hücrelerin bölünmek için enerji sentezlediği ve tümörün çevresi ile etkileşim halinde bulunduğu, bölünebilen (proliferative) hücreler yer alır. Bu bölgelerin dışında kalan doku kısımları ise tümör mikro çevresine karşılık gelir. 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 [92] (nekrotik bölge 0, non-proliferatif bölge 1, proliferatif bölge 2, sağlıklı hücreler 3 ile gösterilmiştir)

Yapılan bu çalışmada, bölgelerin gelişimi 4 ikili bitte CCA metodu kurallarına bağlı olarak elde edilmiştir. Bölgeler arası geçişler, Ising modeldeki faz geçişlerini taklit eder. Tümör besin enerjisi, Ising modeldeki momentum değişkenine karşılık gelen kinetik enerji ile karşılaşılır. Sistemin enerjisinin sabitliği ise avasküler homojen çevreyi tanımlar.

Simülasyondaki tümör bölgeleri arası geçişler, tümör gelişim sürecine sadık kalınarak dört kuralla sağlanmaktadır. Bu kurallara göre;

I. $0 \rightarrow 0$

Nekrotik bölgenin sabit kaldığı ve bununla sınırlandırıldığını belirtir.

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

Durağan evredeki kanser hücresinin nekrotik veya kontrolsüz çoğalan yapıya dönüşebileceğini belirtir.

III. $2 \rightarrow 1$

Kontrolsüz çoğalan kanser hücrelerinin yalnızca durağan evredeki kanser hücre yapısına dönüşebileceğini belirtir.

IV. $3 \rightarrow 2$

Tümör mikro çevresinde bulunan hücrelerin yalnızca kontrolsüz çoğalan kanser hücrelerine dönüşebileceğini belirtir.

Bu kurallar dışında kalan tüm olasılıklar ise yasaklanmıştır.

Simülasyonlarda 710x710 örgüye sahip olan tümör başlangıç durumunu gösteren bir çekirdek yapı oluşturulmuş ve sistemin enerji değeri, rastgele sayı üreticinden elde edilmiştir. Bu çekirdek yapı hesaba verilerek tümörün zamana bağlı gelişimi gözlenmiştir. Simülasyon sonuçlarından tümör yarıçapının ve hacminin zaman içerisindeki gelişimi ile nekrotik, durağan, kontrolsüz çoğalan ve geride kalan sağlıklı hücrelerin sayıları elde edilir. Simülasyondan alınan tümör yarıçapı ve gelişim zamanı sayesinde, tümör hacim

çiftlenim zamanı (VDT) Schwartz formülü [102] (Denklem 4.1) ve tümöre has büyüme oranı (SGR) [103] ile verilen formül (Denklem 4.2) ile hesaplanmıştır.

$$VDT = \frac{\ln 2x(t_2 - t_1)}{\ln(V_2/V_1)} \quad (4.1)$$

$$SGR = \frac{\ln 2}{VDT} \quad (4.2)$$

Burada V_1 , t_1 anındaki tümör hacmini, V_2 ise t_2 anındaki tümör hacmini tanımlamaktadır.

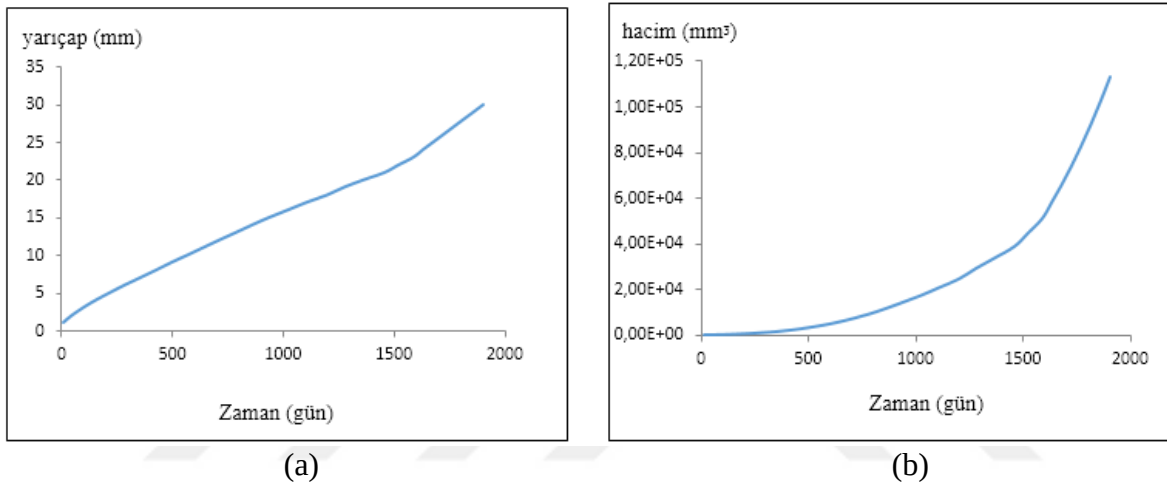
Bu tez çalışmasında izole bir sistem olarak ele alınan KHDAK kanser hücrelerinin gelişimleri, başlangıç enerjileri ve başlangıç konfigürasyonları farklı olan üç ayrı sistem incelenmiştir (A, B ve C sistemleri). Tümör başlangıç koşulları her bireye göre farklılık gösterir. Aynı şekilde sistemde kullanılacak besin etkileri için de hücreler birbirinden farklı cevaplar vermektedir. Simülasyon sonuçlarındaki farklılıklar da bireylerin sahip olduğu bu farklılıkları niteler. Simülasyonda hücreler üzerindeki besin etkileri dâhil edilmiştir. Sistemindeki besin etkisi düşük (C sistemi) olan örgüde kanserli hücre gelişimi yavaş olurken, yüksek olan örgüde kanserli hücre gelişimi artmaktadır (A sistemi). Her bir sistem için başlangıç enerjileri kendi içerisinde aynı alınmış ve başlangıç tümör konfigürasyonlar için farklı sekizer hesaplama yapılmıştır. 900' er zaman adımında elde edilen sonuçlar bu hesaplamaların ortalama değerleri olarak verilmiştir. Ayrıca kanserli hücre sayısı 10 mm yarıçapta 10^9 hücre olacak şekilde ölçeklendirilmiştir [104, 105]. Tümör büyümesinin maksimum yarıçap değeri ise erken tümör gelişiminin daha detaylı incelenebilmesi için her sistem için 30 mm olarak alınmıştır ve tümör hacmi küresel olarak hesaplanmıştır.

4.2. Simülasyon Sonuçları

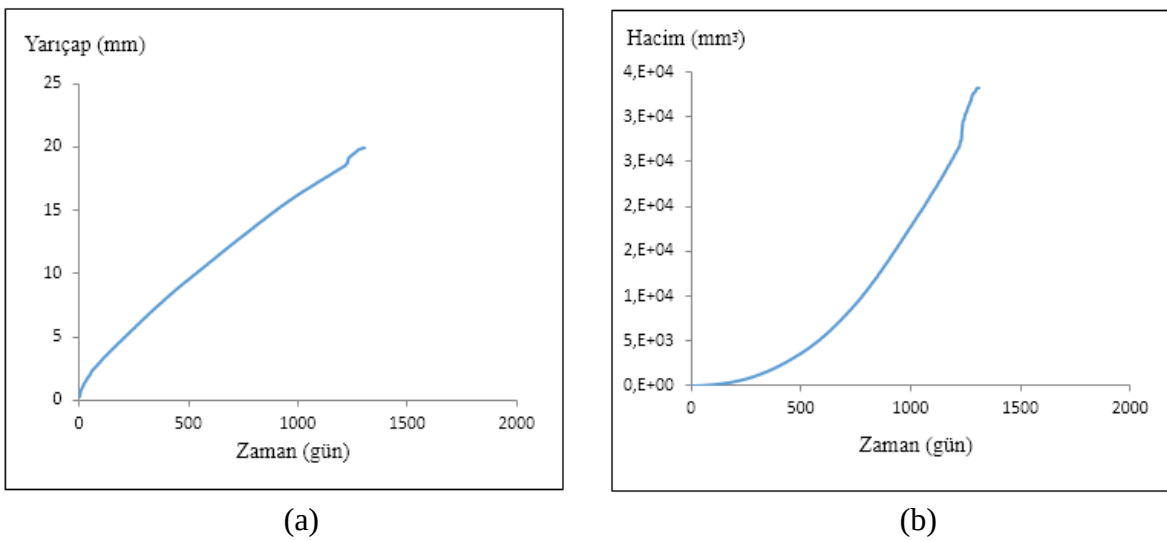
Başlangıç enerjileri farklı olan A, B ve C sistemlerin enerji büyüklükleri sırasıyla 1.8730, 1.8722 ve 1.8668 dir. Hesaplamalarda sistemin enerjisi besin enerjisi olarak düşünülmüştür. Yüksek enerji tümör sisteminin besin kaynağı bakımından daha elverişli bir bölgede ortaya çıktığı varsayılabilir. Enerjilerin yakın değerlerde alınma sebebi ise akciğerde besin kaynağı bakımından büyük farklılık olmadığı düşünülmektedir; çünkü akciğer etkileşim yüzey alanı ve oksijen sağlama oranıyla oldukça elverişli bir organdır. Akciğer üzerinde/içerisinde oluşan kanserli tümör, çoğalması için gereken enerjiye

kolaylıkla erişebilmektedir ve bu erişim akciğerlerin her hangi bölgesinde bronşlar sayesinde büyük farklılıklar göstermemektedir. Böylece kanserli hücrelerin yayılmasının besin ve oksijen kullanımına göre büyük farklılıklar göstermesi beklenmez.

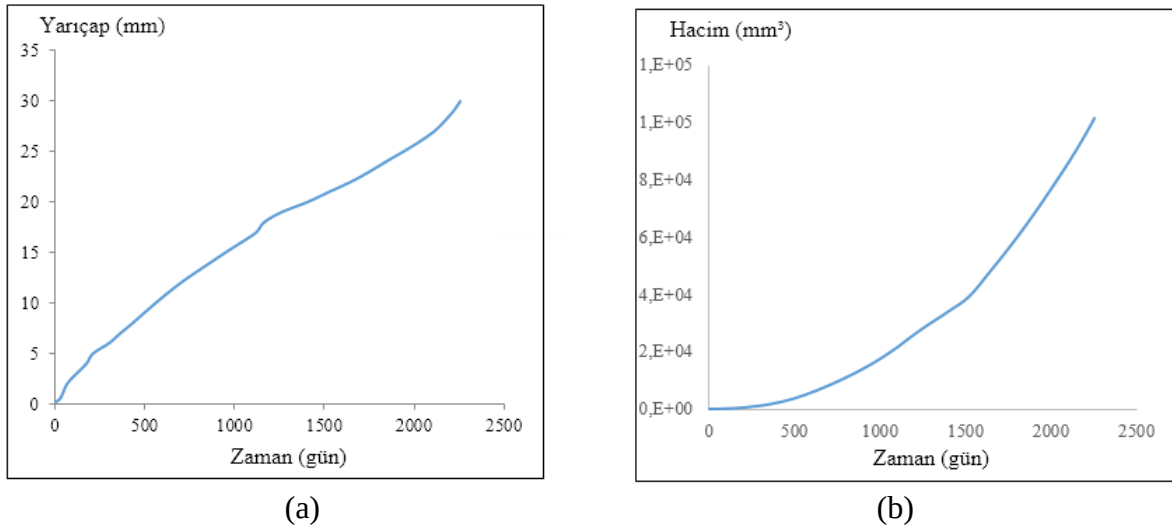
A, B ve C sistemlerinin yarıçaplarının ve hacimlerinin zamana göre gelişimleri üstel büyüme göstermiştir (Şekil 4.2, Şekil 4.3. ve Şekil 4.4) Üstel büyüme kanser türlerinin birçoğunda kabul edilmiş bir büyüme şeklidir ve enerji farklılığı bu özelliği etkilememiştir [35, 62, 106-111].



Şekil 4.2. A sistemi için (a) yarıçapın zamana göre değişimi (b) tümör hacminin zamana bağlı değişimi



Şekil 4.3. B sistemi için (a) yarıçapın zamana göre değişimi (b) tümör hacminin zamana bağlı değişimi



Şekil 4.4. C sistemi için (a) yarıçapın zamana göre değişimi (b) tümör hacminin zamana bağlı değişimi

Tümör gelişiminin erken evresinde besin kaynağı bulmakta zorlanmayan kanser hücreleri hızlı bir şekilde çoğalırken; zaman ilerledikçe artan kanser hücre sayısı ve besin kaynağının azalmasından dolayı tümör büyüme hızı hastalığın ileri evrelerine gidildikçe azalır. Bu azalma tümör hacminin çiftlenme süresinin (VDT) artmasına sebep olur. VDT değerinin doğru saptanması ise tümörün saldırgan olup olmadığını anlayabilmede önem taşımaktadır. Bu yüzden VDT değeri hastaya uygulanacak ilaç tedavileri ve cerrahi müdahalelerde hayati önem taşıyan parametredir. Akciğer kanseri üzerinde yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu VDT değerlerinin hesaplanması üzerinedir. VDT değeri için literatürde yapılan çalışmaların çok büyük kısmı klinik çalışma olup; birçok farklı özelliklere sahip olan hastaların BT veya X-ışını tarama sonuçlarına dayalı istatistiksel hesaplardan elde edilmiştir. Bu çalışmalarda ele alınan tümör yarıçap aralıkları farklı değerlere sahip olsa da hepsi akciğer kanseri için ortalama VDT değerlerinin 100-400 gün aralığında olduğu hakkında fikirbirliği içerisindeyler [58, 62, 110-116]. Bu tez çalışmasında örneklem kümesi oluşturmak yerine, tümörün mevcut görüntüleme yöntemlerinin eşik değerlerinin altında kalan ilk tümör gelişim evresi hakkında bilgi edinebilmek için her sistem gelişiminde 1 mm – 30 mm tümör yarıçap aralığında tümör yarıçapının her 1 mm lik artışında VDT değerleri hesaplanmıştır. Her sistem için hesaplanan VDT değerleri, tümör yarıçap değerine göre Çizelge 4.1 'de verilmiştir. Ayrıca sistemler için VDT değerinin tümör yarıçap değerine göre dağılımları Şekil 4.5. ile verilmiştir. Çizelge 4.1' de görüldüğü üzere, sistem enerjisi azaldıkça VDT değerlerinde artma gözlenmiştir. Bir başka deyişle enerjisi düşük olan tümör sisteminin büyümesi diğer

sistemlere göre daha yavaştır. A sistemi için 1mm - 30mm aralığında hesaplanmış ortalama VDT değeri ortalama yarıçap 15 mm için 233 gün olarak elde edilmiştir. B ve C sistemleri için bu değerler sırasıyla 232 gün ve 428 gün olarak hesaplanmıştır. Literatürde bulunan klinik değerlerin içerdiği farklı hastalardan ve farklı yarıçap değer aralıklarından elde edilen VDT değerleri çeşitlilik göstermektedir fakat bu tez çalışmasından elde sonuçlar kabul edilen genel VDT değer aralığındadır. Ayrıca elde edilen ortalama VDT değerlerinin literatürde genellikle alınan 18 mm ve üzeri yarıçap değerlerine değil 15 mm'ye denk geliyor olması yapılan simülasyonlarda tedavisiz sistemlerin çalışılmış olmasıdır. Hesapmalarda tedavinin tümör büyümesini inhibe edici özelliği kullanılmadığı için bu çalışmada kullanılan tümör sistemleri daha hızlı büyüme göstermektedir. Tümör yarıçapının 30 mm'ye ulaştığı anda en yüksek enerjili sistemde en çok sayıda 2. Bölge hücreleri (kontROLSÜZ çoğalan kanserli hücreler) bulunmaktadır ve besin enerjisi azaldıkça tümördeki 2. Bölge hücre sayısı azalmaktadır.

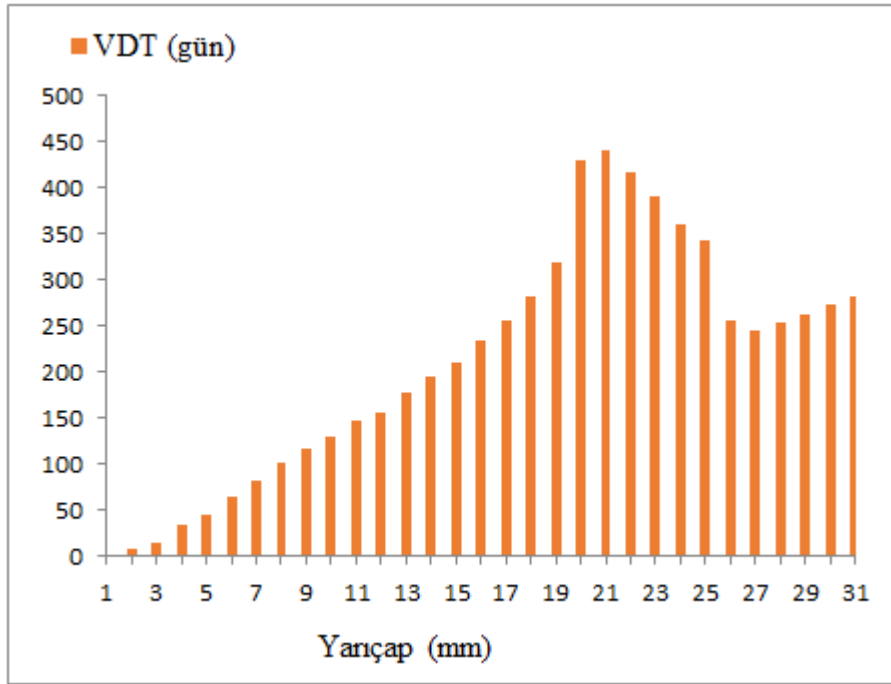
Çizelge 4.1. A, B ve C sistemleri için yarıçapa göre VDT değerleri

yarıçap (r)	VDT (gün)		
	A sistemi	B sistemi	C sistemi
1	7	12	16
2	15	16	55
3	34	33	78
4	46	47	109
5	65	63	130
6	81	74	190
7	102	88	229
8	117	105	278
9	130	123	323
10	147	144	370
11	155	163	416
12	177	178	459
13	195	194	508
14	210	211	554
15	233	232	607
16	256	255	665
17	282	287	726
18	318	321	768

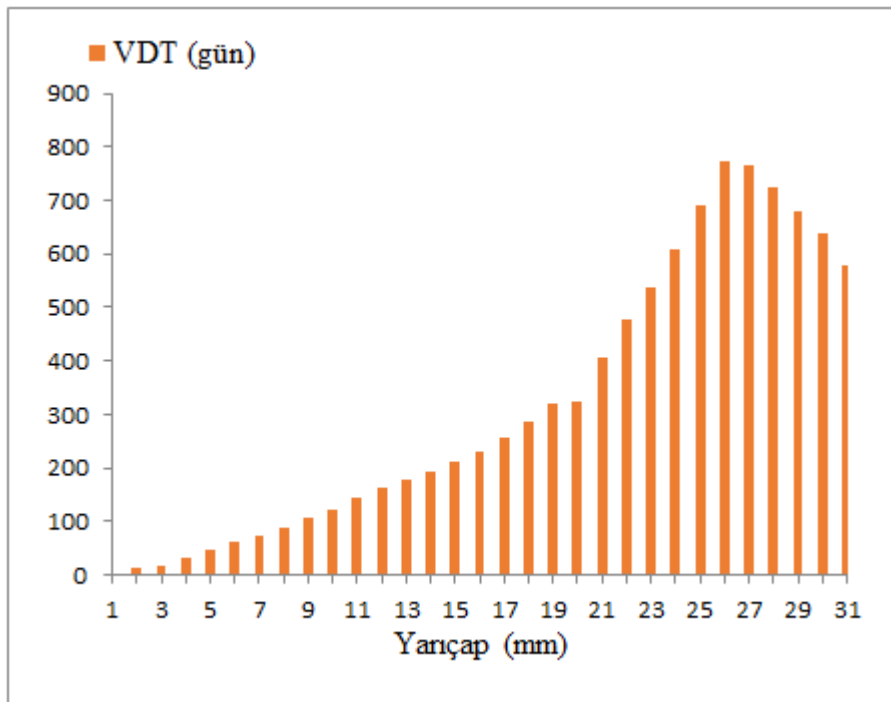
Çizelge 4.1. (devam) A, B ve C sistemleri için yarıçapa göre VDT değerleri

19	430	326	850
20	440	407	925
21	416	477	1.068
22	390	537	1.135
23	359	608	1.201
24	342	691	1.264
25	256	773	1.325
26	245	766	1.380
27	254	725	1.439
28	263	679	1.491
29	272	637	1.537
30	281	579	1.569

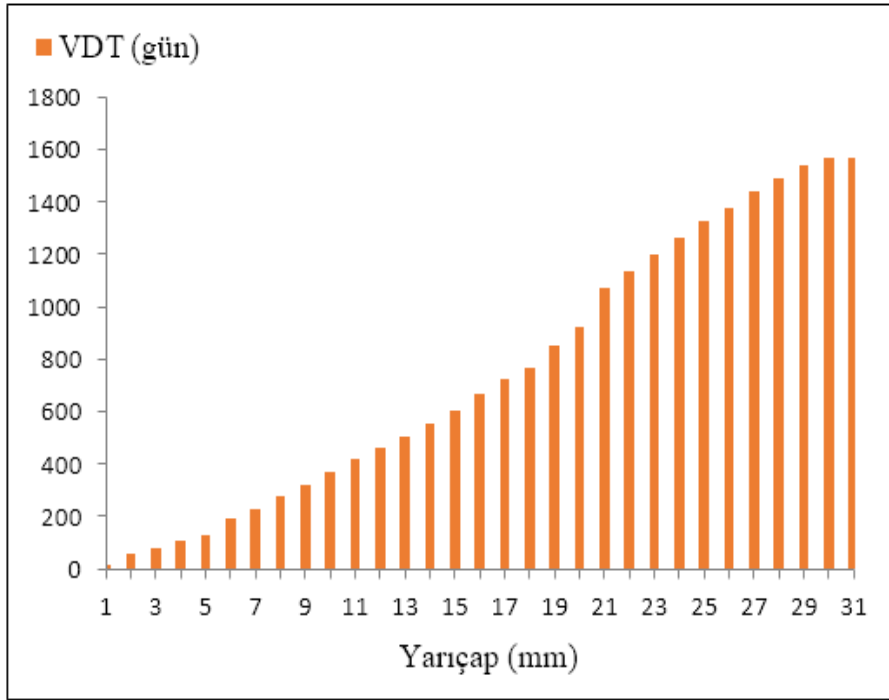
A, B ve C sistemleri için tümör yarıçapına bağlı VDT değerlerinin dağılımları Şekil 4.5., Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’de verilmiştir. Bütün sistemler tümör başlangıç evresinde aynı davranışı göstermiş ve VDT değerleri artmıştır. Fakat A sistemi tümör yarıçapı 21 mm’ye, B sistemi 26 mm’ye ulaştıktan sonra VDT değerleri maksimum değerlerini almıştır. Her iki sistemde de bu noktalar sonrasında VDT değerlerindeki düşüş gözlenmiştir. Bu durumun sebebi belirli bir yarıçapa kadar kanser yapısının parmaklı şekilde gelişip daha sonrasında küresel forma geçerek daha hızlı yarıçap artışı göstermesidir. A ve B sistemleri sahip oldukları daha yüksek sistem enerjisi sebebiyle C sistemine göre daha hızlı büyüme göstermiştir. Bir diğer deyişle 2. Bölge hücre sayıları daha yüksek büyüme oranıyla artış göstermiş ve böylece VDT değerlerinde azalma görülmüştür. A sistemi en hızlı büyümeyi gösterdiğinden dolayı tümör yarıçapı 30 mm değere yaklaştığında VDT değerlerinde tekrar azalma gözlenmiştir bunun sonucunda tümörün büyüme hızı artmıştır. C sistemi enerjisi en düşük sistem olduğundan dolayı 2. Bölge hücre sayısı en az olmaktadır ve bu C sistemindeki tümör gelişim hızının en düşük olmasının sebebidir. Yavaş büyüdüğünden dolayı bu sistemin maksimum VDT değerine ulaşip tekrar azalmaya başladığı kritik noktaya ulaşmaları daha uzun süre almaktadır.



Şekil 4.5. A sistemi için tümör yarıçapına bağlı VDT dağılımı

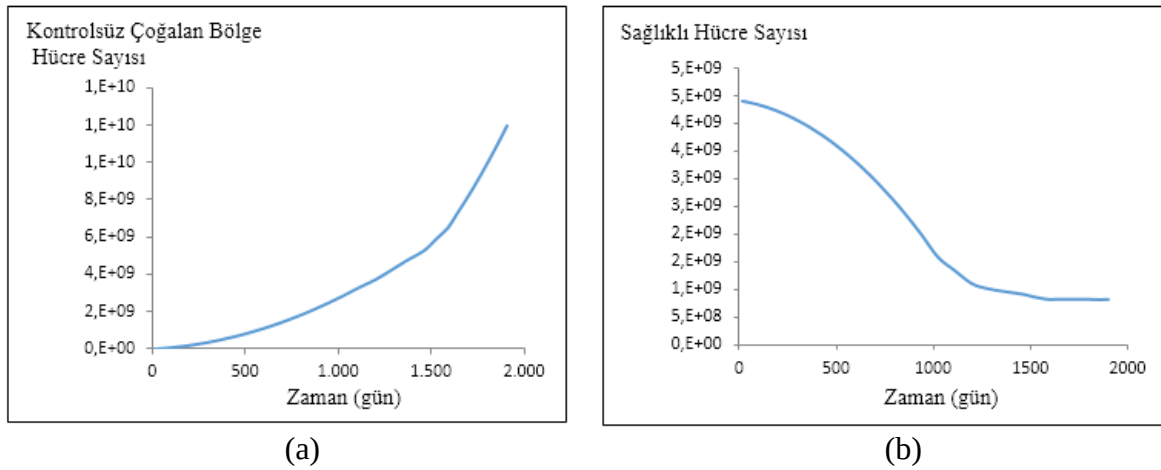


Şekil 4.6. B sistemi için tümör yarıçapına bağlı VDT dağılımı

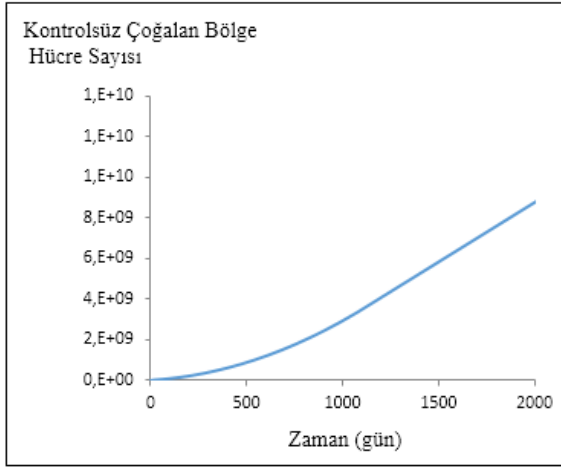


Şekil 4.7. C sistemi için tümör yarıçapına bağlı VDT dağılımı

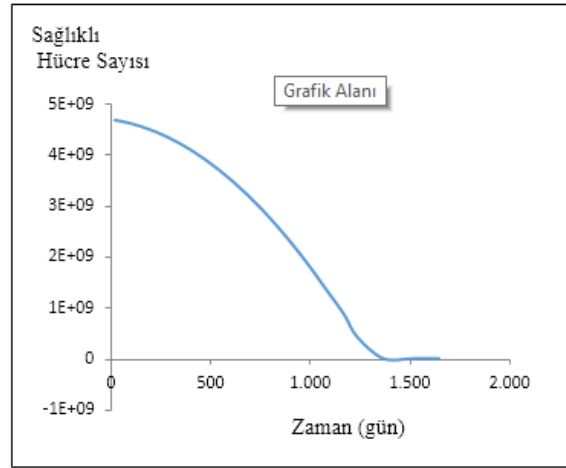
A, B ve C sistemleri için 2.bölge ve 3. bölge hücre sayılarının zamana göre değişimleri Şekil 4.8, Şekil 4.9 ve Şekil 4.10’da verilmiştir. Grafiklerde görüldüğü üzere üç sistemde kontrolsüz çoğalan bölge hücre sayısı artarken, sağlıklı hücre sayısı azalmıştır. Enerjisi en düşük olan C sisteminde kanserli hücre-sağlıklı hücre faz geçişleri besin enerjisinin düşük olmasından dolayı daha erken durmuştur. Diğer iki sistemde ise faz geçişleri daha uzun süre devam etmiştir. Grafiklerden enerjisi en yüksek olan A sisteminin en hızlı tümör büyümesini gösterdiği görülmektedir.



Şekil 4.8. A sistemi için (a) Kontrolsüz çoğalan hücre sayısının (b) Sağlıklı hücre sayısının zamana göre değişimleri

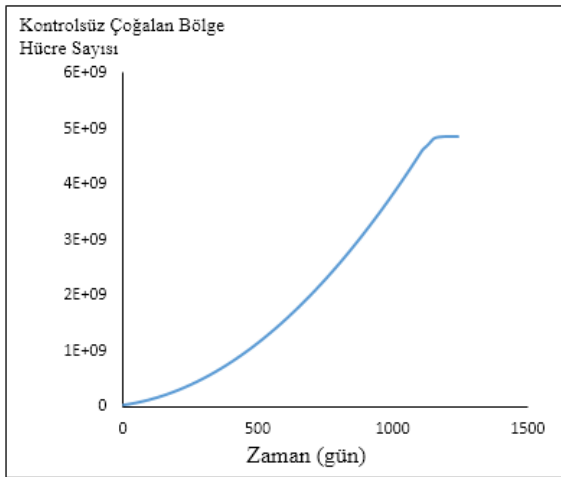


(a)

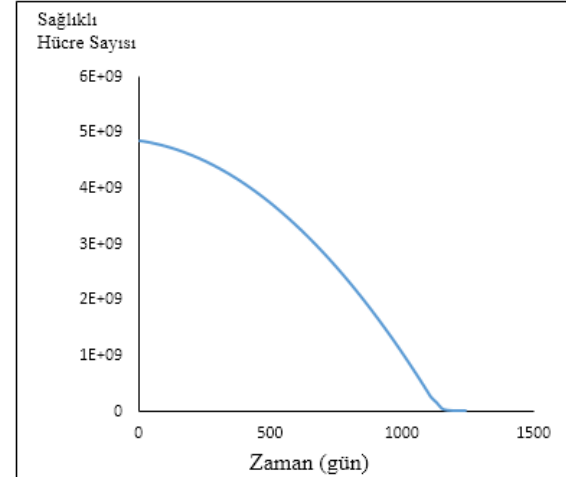


(b)

Şekil 4.9. B sistemi için (a) Kontrolsüz çoğalan hücre sayısının (b) Sağlıklı hücre sayısının zamana göre değişimleri



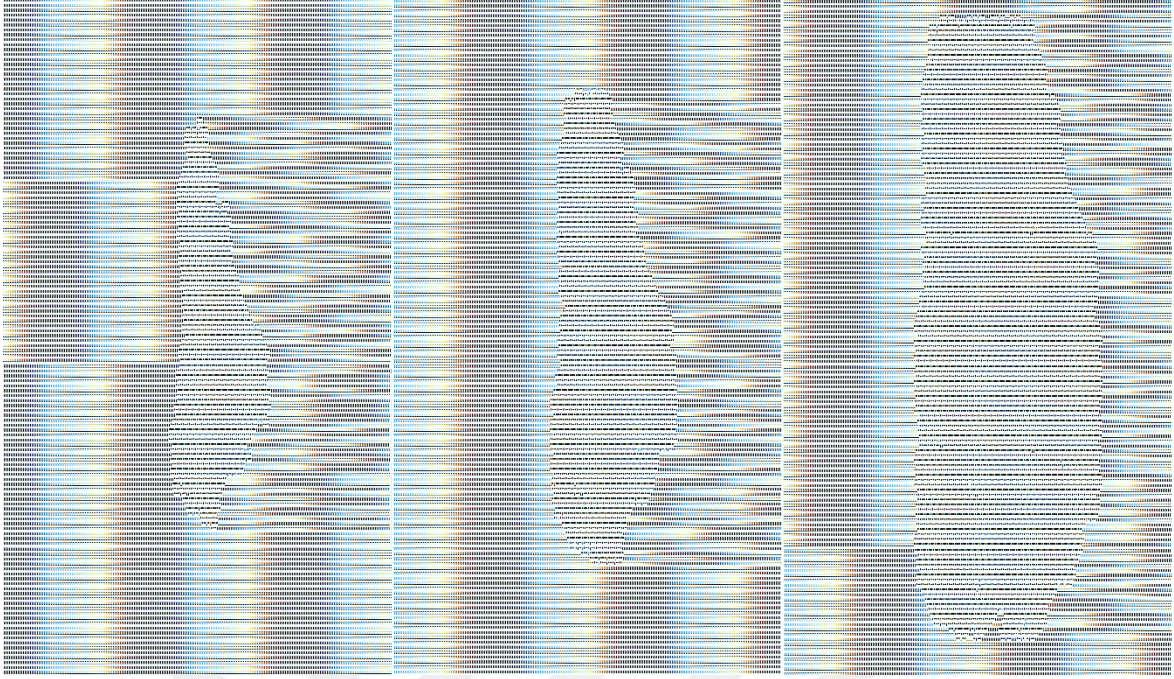
(a)



(b)

Şekil 4.10. C sistemi için (a) Kontrolsüz çoğalan hücre sayısının (b) Sağlıklı hücre sayısının zamana göre değişimleri

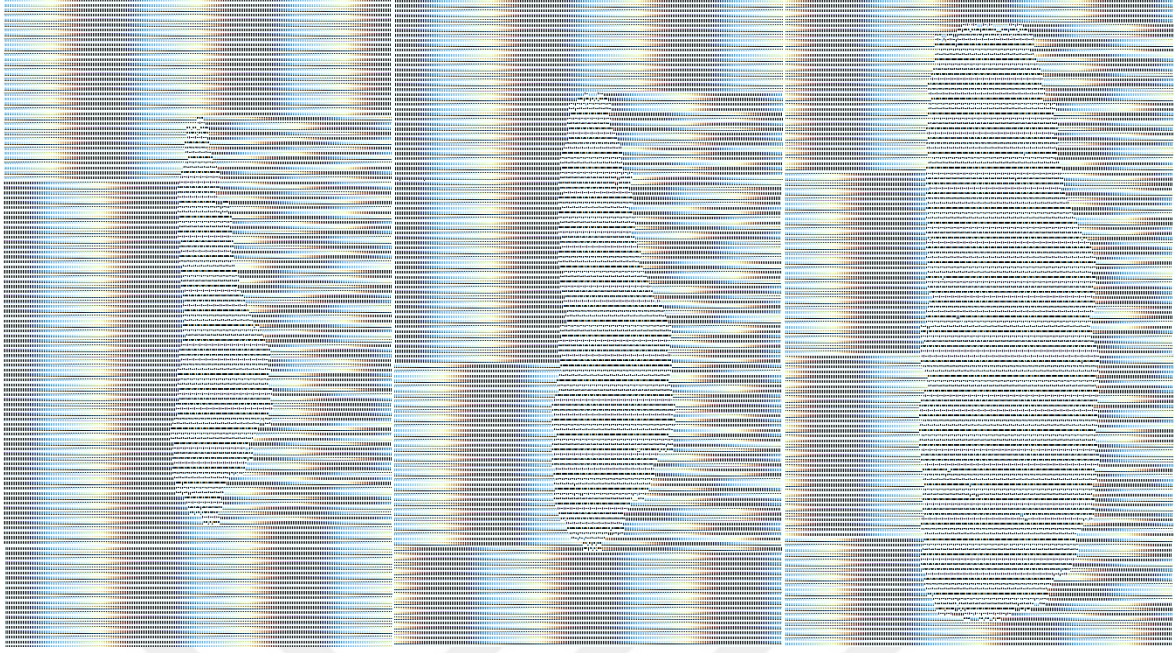
Şekil 4.11, Şekil 4.12 ve Şekil 4.13’de A, B ve C sistemleri için tümör gelişiminin iki boyutlu görüntüleri 250x250 örgüde verilmiştir. Başlangıçta parmak şekli gibi görünen tümör yüzey alanları zaman içerisinde örgü hücrelerinde kaymalar gözlenmiş ve yüzey alanı daireye dönüşmeye başlamıştır.



Şekil 4.11. A sisteminde gelişen kanser hücrelerinin 250x250 matris yapıda görüntü kesiti



Şekil 4.12. B sisteminde gelişen kanser hücrelerinin 250x250 matris yapıda görüntü kesiti



Şekil 4.13. C sisteminde gelişen kanser hücrelerinin 250x250 matris yapıda görüntü kesiti

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser hastalığının çeşitliliği sebebiyle, günümüzde çok geniş bir araştırma alanı olmasına rağmen tek bir kanser türü için bile kesin bir tanı ve tedavi yönteminin uygulanmasının yetersiz kaldığı görülmektedir. Aynı kanser çeşidinin alt türleri arasında dahi farklılıklar oluşmaktadır. KHDAK akciğer kanserleri içerisinde %85 oranında büyük bir paya sahiptir. Bu hastalık bulunduğu konak organ sebebiyle de büyük önem taşır. Bu noktada hangi tedavi yönteminin kullanılacağı görüntüleme ve diğer tanı yöntemlerinin sunduğu çıktılarına bağlı olarak belirlenmektedir. Ayrıca hastanın beslenme alışkanlığı, mesleği ve tütün kullanımı gibi birçok etmen sebebi ile uygulanacak tedavi yöntemi de değişiklik göstermektedir. Kanser hastalığının erken evrede teşhisi ise hastanın sağkalımı ve hastalığın prognozu bakımından büyük avantaj sağlamaktadır. Görüntüleme yöntemleri tümör yarıçapı 5 mm altındaki tümörleri teşhis edebilmekte yetersiz kalmaktadır. Kanser zararı olduğu evre ise yarıçapının 1 mm boyuta ulaştıktan sonrasındaki evredir. Bu sebeple kanserde erken teşhis kanser tedavisinde büyük önem taşımaktadır.

Klinik çalışmalarda kanser hücrelerinin kendi hacmini iki katına çıkardığı süre olan VDT ve öz büyüme oranı olarak adlandırılan SGR değerleri kanserin seyri hakkında bilgi edinmek üzere kullanılmaktadır. Bu değerlerin yaşanan çevreye, yaşa ve cinsiyete bağlı olmadan sadece kanserin çeşidine göre sonuçlar vermesi, klinik açıdan güvenilir olmalarını sağlamıştır.

Erken tedavi süresinin belirlenebilmesindeki gereklilik ve görüntüleme yöntemlerinde karşılaşılan zorluklar, kanser üzerine yapılan araştırmalarda bilgisayar simülasyonlarında yararlanmayı gerekli kılmıştır. Düchting ve Vogelseanger tarafından ortaya atılan ve daha sonrasında Wolfram tarafından geliştirilen Cellular Automaton yöntemi ile canlı hücrelerin hareketleri simüle edilmeye çalışılmıştır. Ising modelin de bu simülasyona katılması ile Creutz cellular automaton modeli oluşmuştur.

Kanser gibi canlı yapıların modellemesinde simülasyonlara bu denli ihtiyaç duyulmasının sebeplerinin başında zaman gelmektedir. Kanser hastalığı gibi ölümcül hastalıklarda zaman kaybedilmeden hastanın tanı ve tedavisinin yapılması büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple simülasyonlarla bu zaman kaybı en aza indirilmektedir. Bir diğer sebebi ise azalan maliyettir. Ayrıca çekimlerin sıklığı ve radyasyon etkisi de hastalığın seyrinde önemli

etkenler olduğu için simülasyonlar oldukça elverişli olmaktadır. Her ne kadar tam olarak gerçek sonuçları vermese de simülasyonlar, kullanılan diferansiyel denklemler ve her bir yardımcı terim sayesinde gerçeğe yaklaşmaktadır. Bütün bunları göz önüne alırsak zaman, maliyet ve isteklere cevap verme açısından simülasyonlar gelecek yıllar içerisinde tanı yöntemleri içerisinde oldukça büyük bir yere sahip olacaktır.

Yapılan bu çalışmada akciğer kanseri çeşitlerinden birisi olan KHDAK kanserinin üç ayrı sistemde zamana bağlı olarak ilerleyişi incelenmiş ve sonuçlarının klinik çalışmalarla uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Sistem besin enerjisinin düşük olduğu durumda kanser yayılımının daha yavaş bir gelişim sürdürdüğü, enerjinin yüksek olduğu durumda ise yayılımın daha hızlı olduğu görülmektedir.

Çalışma ile elde edilen sonuçlar klinik verilerle uyum içerisinde olsa da, sağlıklı bir tanı yöntemi geliştirebilmek için, hastalığın seyrini etkileyen birçok değişkenin simülasyona tanıtılması gerekmektedir. Ancak böyle bir yapıdaki simülasyon gerçeğe en yakın sonucu verecektir. Ayrıca yapılan simülasyonların sadece doktor değil hasta için de anlamlı hale gelmesi gerekmektedir. Özellikle tedavi uygulanmış ya da farklı evrelerdeki hastaların hastalıklarının seyri açısından incelenebilir olması da büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hassanpour, H. S. and Dehghani M. (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4, 127-129.
2. Jemal A., Bray F., Center, M. M., Ferlay J., Ward E. and Forman D. (2011). Global Cancer Statistics. *Cancer Journals*, 61, 69–90.
3. Gridelli, C., Rossi, A., Carbone, D. P., Guarize, J., Karachaliou, N., Mok, T., Petrella, F., Spaggiari, L. and Rosell, R. (2015). Non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15009.
4. Han, D., Heuvelmans, M. A. and Oudkerk, M. (2017). Volume versus diameter assessment of small pulmonary nodules in CT lung cancer screening. *Translational Lung Cancer Research*, 6(1), 52.
5. Bandini, S., Mauri, G. and Serra R. (2001). Cellular automata: From a theoretical parallel computational model to its application to complex systems. *Parallel Computing*, 27(5), 539-553.
6. Kari, J. (2004). Theory of cellular automata: A survey. *Theoretical Computer Science*, 334(1), 3-33.
7. Ilachinski, A. (2002). *Cellular automata: A Discrete universe*. Singapore: World Scientific Publishing.
8. Kansal, A.R, Torquato, S, Harsh, G.R, Chiocca, E.A and Deisboeck, T.S. (2000). Simulated brain tumor growth using a three-dimensional cellular automaton. *Journal of Theoretical Biology*, 203(4), 367–382.
9. Poleszczuk, J. and Enderling, H. (2014). A High-performance cellular automaton model of tumor growth with dynamically growing domains. *Applied Mathematics*, 5(1), 144-152.
10. Qi, A., Zheng, X., Du, C. Y. and An, B. S. (1993). A Cellular automaton model of cancerous growth. *Journal of Theoretical Biology*, 161(1), 1-12.
11. Monteagudo, A. and Santos, J. (2014). Studying the capability of different cancer hallmarks to initiate tumor growth using a cellular automaton simulation. Application in a cancer stem cell context. *Bio Systems*, 115, 46–58.
12. Powathil, G. G., Gordon, K. E., Hill, L. A. and Chaplain, M. J. (2012). Modelling the effects of cell-cycle heterogeneity on the response of a solid tumour to chemotherapy: Biological insights from a hybrid multiscale cellular automaton model. *Journal of Theoretical Biology*, 308, 1–19.
13. Alemani, D., Pappalardo, F., Santo, M. P. and Brusic, M. V. (2012). Combining cellular automata and lattice Boltzmann method to model multiscale avascular tumor growth coupled with nutrient diffusion and immune competition. *Journal of Immunological Methods*, 376(1-2), 55–68.

14. Gerlee, P. and Anderson A.R.A. (2008). A hybrid cellular automaton model of clonal evolution in cancer: The emergence of the glycolytic phenotype. *Journal of Theoretical Biology*, 250(4), 705–722.
15. Davies, P. C. W., Demetrius, L. and Tuszynski, J. A. (2011). Cancer as a dynamical phase transition. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 8(1), 30.
16. Creutz, M. (1986). Deterministic Ising dynamics. *Annals of Physics*, 167, 62-72.
17. Kreeger, P. K. and Lauffenburger, D. A. (2010). Cancer systems biology: A network modeling perspective. *Carcinogenesis*, 31(1), 2–8.
18. Duffy, M. J., Synnott, N. C. and Crown, J. (2017). Mutant p53 as a target for cancer treatment. *European Journal of Cancer*, 83, 258-265.
19. Reece, J. B., Urry L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., and Jackson, R. B. (2013). *Campbell Biology*. Pearson Higher Ed.
20. Hanahan, D. and Weinberg, R. A. (2011). The hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
21. Hanahan, D. and Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70.
22. Öztop, İ. (2009). Targeted therapy in non-small cell lung cancer. *International Journal of Hematology and Oncology*, 19(3), 184-194.
23. Harouaka, R. A., Nisic, M. and Zheng, S. Y. (2013). Circulating tumor cell enrichment based on physical properties. *Journal of Laboratory Automation*, 18(6), 455-468.
24. Vander Heiden M. G., Cantley L. C. and Thompson C. B. (2009). Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*, 324(5930), 1029–1033.
25. Floor, S. L., Dumont J. E., Maenhaut C. and Raspe E. (2012). Hallmarks of Cancer: Of All Cancer Cells, All The Time. *Trends in Molecular Medicine*, 18(9), 509-515.
26. Graeber, T., Osmanian, C., Jacks, T., Housman, D., C.J., K., S.W., L. and Giaccia, A. (1996). Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature*, 379, 88–91.
27. Kim, C., Tsai, M., Osmanian, C., Graeber, T., Lee, J., Giffard, R., DiPaolo, J., Peehl, D. and Giaccia, A. (1997). Selection of human cervical epithelial cells that possess reduced apoptotic potential to low-oxygen conditions. *Cancer Research*, 57, 4200–4204.
28. Gerlee, P. and Anderson A.R.A. (2007). An evolutionary hybrid CA model of solid tumour growth. *Journal of Theoretical Biology*, 246, 583–603.
29. Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., Harris, P. L., Haserlat, S. M., Supko, J. G., Haluska, F. G., Louis,

- D. N., Christiani, D. C., Settleman, J. and Haber, D. A. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*, 350(21), 2129-2139.
30. Krause, D. S. and Van Etten, R. A. (2005). Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *New England Journal of Medicine*, 353(2), 172-187.
 31. Nicholson, R. I., Gee, J. M. W. and Harper, M. E. (2001). EGFR and cancer prognosis. *European journal of cancer*, 37(4), 9-15.
 32. Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J. and Haber, D. A. (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer*, 7(3), 169-181.
 33. Jamal-Hanjani, M., Wilson, G. A., McGranahan, N., Birkbak, N. J., Watkins, T. B., Veeriah, S., Jhonsen, S. Mitter, D. H. R., Rosenthal, R., Salm, M., Horswell, S., Escudero, M. and Matthews, N. (2017). Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 376(22), 2109-2121.
 34. Brú, A., Albertos, S., Subiza, J. L., García-Asenjo, J. L. and Brú, I. (2003). The universal dynamics of tumor growth. *Biophysical Journal*, 85(5), 2948-2961.
 35. Brú, A. and Casero, D. (2006). The effect of pressure on the growth of tumour cell colonies. *Journal of Theoretical Biology*, 243(2), 171-180.
 36. Swann, J. B. and Smyth, M. J. (2007). Immune surveillance of tumors. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1137-1146.
 37. Kang, H., Lee, H. Y., Lee, K. S., & Kim, J. H. (2012). Imaging-based tumor treatment response evaluation: review of conventional, new, and emerging concepts. *Korean journal of radiology*, 13(4), 371-390.
 38. Malik, P. S. Raina, V. (2015). Lung cancer: Prevalent trends & emerging concepts. *The Indian Journal of Medical Research*, 141(1), 5.
 39. Sağlık Bakanlığı. (2016). Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 1-52.
 40. Özlü, T. and Bülbül, Y. (2005). Smoking and lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 53(2), 200-209.
 41. Alberg, A. J. and Samet, J. M. (2003). Epidemiology of lung cancer. *Chest*, 123(1), 21-49.
 42. Wood, D. E., Eapen, G. A., Ettinger, D. S., Hou, L., Jackman, D., Kazerooni, E., Klippenstein, D., Lackner, R. P., Leard, L., Leung, A.N.C., Massion, P. P., Meyers, B. F., Munden, R. F., Otterson, G. A., Peairs, K., Pipavath, S., Pratt-Pozo, C., Reddy, C., Reid, M. E., Rotter, A. J., Rotter, M. J., Schabath, M. B., Sequist, L. V., Tong, B. C., Travis, W. D., Unger, M. and Yang, S. C. (2012). Lung cancer screening. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 10(2), 240-265.
 43. Mao, Y., Yang, D., He, J. and Krasna, M. J. (2016). Epidemiology of lung cancer. *Surgical Oncology Clinics*, 25(3), 439-445.

44. Lindell, R. M., Hartman, T. E., Swensen, S. J., Jett, J. R., Midthun, D. E., Tazelaar, H. D. and Mandrekar, J. N. (2007). Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology*, 242(2), 555-562.
45. Lee, J. O., Kim, T. M., Lee, S. H., Kim, D. W., Kim, S., Chung, D. H., Kim, W. H., Kim, Y. T., Yang, S. C., Kim, Y. W., Heo, D. S. and Bang, Y. J. (2011). Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(9), 1474-1480.
46. Jackman, D. M. and Johnson, B. E. (2005). Small-cell lung cancer. *The Lancet*, 366(9494), 1385-1396.
47. Sher, T., Dy, G. K. and Adjei, A. A. (2008). Small Cell lung cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(3), 355–367.
48. Scott, W. J., Howington, J., Feigenberg, S., Movsas, B. and Pisters, K. (2007). Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 132(3), 234-242.
49. Karlıkaya, C. and Edis, E. Ç. (2005). lung cancer histopatology in the trace region of turkey and comparison with national data. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 53, 132-138.
50. Zappa, C. and Mousa, S. A. (2016). Non-small-cell lung cancer: current treatment and future advances. *Translational Lung Cancer Research*, 5, 288-300.
51. Levin, F., Norell, S. E., Johansson, H., Gustavsson, P., Wennerberg, J., Biörklund, A. and Rutqvist, L.E. (1998). Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck, *American Cancer Society*, 82, 1367-1375.
52. Kosaka, T., Yatabe, Y., Endoh, H., Kuwano, H., Takahashi, T. and Mitsudomi, T. (2004). Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: Biological and clinical implications. *Cancer Research*, 64, 8919-8923.
53. Pao, W. and Miller, V. A. (2005). Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: Current knowledge and future directions. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 2556–2568.
54. Baltayiannis, N., Chandrinos, M., Anagnostopoulos, D., Zarogoulidis, P., Tsakiridis, K., Mpakas, A., Machairiotis, N., Katsikogiannis, N., Kougioumtzi, I., Courcoutsakis, N. and Zarogoulidis, K. (2013). Lung cancer surgery: An up to date. *Journal of Thoracic Disease*, 5(4), 425-439.
55. Detterbeck, F. C. and Gibson, C. J. (2008). Turning gray: The natural history of lung cancer over time. *Journal of Thoracic Oncology*, 3, 781-792.
56. Patz, E. F., Rossi, S., Harpole, D. H., Herndon, J. E. and Goodman, P. C., (2000). Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer, *Chest*, 117, 1568-1571.

57. Okada, M., Nishio, W., Sakamoto, T., Uchino, K., Yuki, T., Nakagawa, A. and Tsubota, N. (2005). Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: The role of segmentectomy as a type of lesser resection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 129, 87-93.
58. Kanashiki, M., Tomizawa, T., Yamaguchi, I., Kurishima, K., Hizawa, N., Ishikawa, H., Kagohashi, K. and Satoh, H. (2012). Volume doubling time of lung cancers detected in a chest radiograph mass screening program: Comparison with CT screening. *Oncology letters*, 4(3), 513-516.
59. Lillington, G. A. (1991). Management of solitary pulmonary nodules, *Disease a Month*, 37(5), 269-318.
60. Spratt, J. S. and Spratt, J. A. (1976). The prognostic value of measuring the gross linear radial growth of pulmonary metastases and primary pulmonary cancers. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 71(2), 274-278.
61. Usuda, K., Saito, Y., Sagawa, M., Sato, M., Kanma, K., Takahashi, S., Endo, C., Chen, Y., Sakurada, A. and Fujimura, S. (1994). Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer*, 74(8), 2239-2244.
62. Villamizar, N. and Swanson, S. J. (2014). Lobectomy vs. segmentectomy for NSCLC (T< 2 cm). *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 3(2), 160.
63. Salazar, O. M., Rubin, P., Brown, J. C., Feldstein, M. L. and Keller, B. E. (1976). Predictors of radiation response in lung cancer. A clinico-pathobiological analysis. *Cancer*, 37(6), 2636-2650.
64. Bunn, P. A. and Kelly, K. (1998). New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clinical Cancer Research*, 4(5), 1087-1100.
65. Bellomo, N. and Delitala, M. (2008). From the mathematical kinetic, and stochastic game theory to modelling mutations, onset, progression and immune competition of cancer cells. *Physics of Life Reviews*, 5(4), 183-206.
66. Grecu, D., Carstea, A. S., Grecu, A. T. and Visinescu, A. (2007). Mathematical modelling of tumor growth. *Romanian Reports in Physics*, 59(2), 447.
67. Cui, S. and Friedman, A. (2001). Analysis of a mathematical model of the growth of necrotic tumors. *Journal of Mathematical Analysis and Application*, 255, 636-677.
68. de Pillis, L. G., Radunskaya A. E. and Wiseman, C.L. (2005). A Validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Research*, 65, 7950-7958.
69. Levine, H. A., Pamuk, S., Sleeman, B. D. and Nilsen-Hamilton, M. (2001). Mathematical modeling of capillary formation and development in tumor angiogenesis: penetration into the Stroma. *Bulletin of Mathematical Biology*, 63(5), 801-863.

70. Roose, T., Chapman, S. J. and Maini, Philip K. (2007). Mathematical models of avascular tumor growth. *Society for Industrial and Applied Mathematics Review*, 49, 179–208.
71. Collis, J., Hubbard, M. E. and O'dea, R. D. (2017). A multi-scale analysis of drug transport and response for a multi-phase tumour model. *European Journal of Applied Mathematics*, 28, 499-534.
72. Quaranta, V., Weaver, A. M., Cummings, P. T. and Anderson, A. R. (2005). Mathematical modeling of cancer: the future of prognosis and treatment. *Clinica Chimica Acta*, 357(2), 173-179.
73. Altrock, P. M., Liu, L. L. and Michor, F. (2015). The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature Reviews Cancer*, 15(12), 730.
74. Torquato, S. (2011). Toward an Ising model of cancer and beyond. *Physical Biology*, 8(1), 015017.
75. Wang, Y., Sung, C., Dartois, C., Ramchandani, R., Booth, B. P., Rock, E. and Gobburu, J. (2009). Elucidation of relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer patients can aid early decision making in clinical drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 86(2), 167-174.
76. Kansal, A. R., Torquato, S., Harsh Iv, G. R., Chiocca, E. A. and Deisboeck, T. S. (2000). Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics. *Biosystems*, 55(1-3), 119-127.
77. Adam J. A. (1986). A simplified mathematical model of tumour growth. *Mathematical Biosciences*, 81(2), 229-242.
78. Ward, J. P. and King, J. R. (1997). Mathematical modelling of avascular-tumour growth. *IMA Journal of Mathematical Applied in Medicine and Biology*, 14, 39-69.
79. Byrne, H. M. and Chaplain, M. A. J. (1998). Necrosis and apoptosis: distinct cell loss mechanisms in a mathematical model of avascular tumour growth. *Journal of theoretical Medicine*, 1(3), 223-235.
80. Alarcón, T., Byrne, H. M. and Maini, P. K. (2003). A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment. *Journal of Theoretical Biology*, 225(2), 257-274.
81. Merdan Z. (2003). *Altı boyutlu using modelinin creutz "Cellular Automaton"ında incelenmesi*. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
82. Düchting, W. and Vogelsaenger, T. (1984). Analysis, forecasting and control of three-dimensional tumor growth and treatment. *Journal of Medical Systems*, 8, 461–475.
83. Tomé, T. and de Felício, J. D. (1996). Probabilistic cellular automaton describing a biological immune system. *Physical Review E*, 53(4), 3976.

84. Patel, A. A., Gawlinski, E. T., Lemieux, S. K. and Gatenby, R. A. (2001). A cellular automaton model of early tumor growth and invasion: the effects of native tissue vascularity and increased anaerobic tumor metabolism. *Journal of Theoretical Biology*, 213(3), 315-331.
85. Ferreira, S.C., Martins, M.L. and Vilela, M.J. (2002). Reaction–diffusion model for the growth of avascular tumor. *Physical Review E*, 65, 021907.
86. Anderson, A.R.A. (2005). A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion. *Mathematical Medicine and Biology*, 22, 163–186.
87. Brú, A., Casero, D., De Franciscis, S., & Herrero, M. A. (2008). Fractal analysis and tumour growth. *Mathematical and Computer Modelling*, 47(5-6), 546-559.
88. Anderson, A. R. and Chaplain, M. A. J. (1998). Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 60(5), 857-899.
89. Ribba, B.T., Alarcon, T., Marron, K., Maini, P.K. and Agur, Z. (2004). The use of hybrid cellular automaton models for improving cancer therapy. *Lecture Notes in Computer Science*, 3305, 444–453.
90. Nolting, W. and Ramakanth, A. (2009). *Quantum theory of magnetism*. Berlin: Springer Science & Business Media.
91. Huang, K. (1987). *Statistical mechanics* (2. Basım). Canada: John Wiley & Sons.
92. Züleyha, A., Ziya, M., Selçuk, Y. and 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.
93. Peierls, R. (1936). Ising's model of ferromagnetism. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 32, 477-481.
94. Kramers, H. A. and Wannier, G. H. (1941) Statistics of the two-dimensional ferromagnet part I. *Physical Review*, 60, 263.
95. Wolfram, S. (2002) *A new kind of science*. Champaign, Illinois: Wolfram Media, Inc.
96. Wolfram, S. (1983). Statistical mechanics of cellular automata. *Reviews of Modern Physics*, 55, 527.
97. Wolfram, S. (1984), Universality and complexity in cellular automata. *Physica D*, 10, 1.
98. Wolfram, S. (1986). Theory and applications of cellular automata, *World Scientific*.
99. Pires, A, Landau, D.P. and Hermann, H. (1989). Computational physics and cellular automata, *World Scientific*.

100. Sirakoulis, G. C., Karafyllidis, I. and Thanailakis, A. (2000). A cellular automaton model for the effects of population movement and vaccination on epidemic propagation. *Ecological Modelling*, 133(3), 209-223.
101. Xiao, X., Shao, S., Ding, Y., Huang, Z., Chen, X. and Chou, K. C. (2005). Using cellular automata to generate image representation for biological sequences. *Amino Acids*, 28(1), 29-35.
102. Schwartz, M. (1961). A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer*, 14(6), 1272-1294.
103. Mehrara, E., Forssell-Aronsson, E., Ahlman, H. and Bernhardt, P. (2007). Specific growth rate versus doubling time for quantitative characterization of tumor growth rate. *Cancer Research*, 67(8), 3970-3975.
104. Atallah, S., Cook, G. G., MacRae, R. M., Cross, P., Bezjak, A., Hope, A. J. and Pantarotto, J. R. (2016). Specific growth rate in stage 1 non-small cell lung cancer treated with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 96(2), 3091.
105. Henschke, C. I., Yankelevitz, D. F., Yip, R., Reeves, A. P., Farooqi, A., Xu, D., Smith, J. P., Libby, D. M., Pasmantier, M. W. and Miettinen, O. S. (2012). Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. *Radiology*, 263(2), 578-583.
106. Hasegawa, M., Sone, S., Takashima, S., Li, F., Yang, Z. G., Maruyama, Y. and Watanabe, T. (2000). Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *The British Journal of Radiology*, 73(876), 1252-1259.
107. Castro, M. A. A., Klamt, F., Grieneisen, V. A., Grivicich, I. and Moreira, J. C. F. (2003). Gompertzian growth pattern correlated with phenotypic organization of colon carcinoma, malignant glioma and non-small cell lung carcinoma cell lines. *Cell Proliferation*, 36(2), 65-73.
108. Gorlova, O., Peng, B., Yankelevitz, D., Henschke, C. and Kimmel, M. (2005). Estimating the growth rates of primary lung tumours from samples with missing measurements. *Statistics in medicine*, 24(7), 1117-1134.
109. Jennings, S. G., Winer-Muram, H. T., Tann, M., Ying, J. and Dowdeswell, I. (2006). Distribution of stage I lung cancer growth rates determined with serial volumetric CT measurements. *Radiology*, 241(2), 554-563.
110. Geddes, D. M. (1979). The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth. *British Journal of Diseases of The Chest*, 73(1), 1-17.
111. Veronesi, G., Maisonneuve, P., Bellomi, M., Rampinelli, C., Durli, I., Bertolotti, R. and Spaggiari, L. (2012). Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 157(11), 776-784.
112. Arai, T., Kuroishi, T., Saito, Y., Kurita, Y., Naruke, T. and Kaneko, M. (1994). Tumor doubling time and prognosis in lung cancer patients: evaluation from chest

- films and clinical follow-up study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 24(4), 199-204.
113. Spratt Jr, J. S. and Spratt, T. L. (1964). Rates of growth of pulmonary metastases and host survival. *Annals of Surgery*, 159(2), 161.
114. Mizuno, T., Masaoka, A., Ichimura, H., Shibata, K., Tanaka, H. and Niwa, H. (1984). Comparison of actual survivorship after treatment with survivorship predicted by actual tumor-volume doubling time from tumor diameter at first observation. *Cancer*, 53(12), 2716-2720.
115. Garland, L. H., Coulson, W. and Wollin, E. (1963). The rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma. *Cancer*, 16(6), 694-707.
116. Yankelevitz, D. F., Kostis, W. J., Henschke, C. I., Heelan, R. T., Libby, D. M., Pasmantier, M. W. and 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.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : YEŞİLTAS, Selçuk
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 25/11/1986, Ankara
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (506) 549 39 55
 e-mail : syesltas@hotmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi	Devam Ediyor
Lisans	Trakya Üniversitesi	2013
Lise	M.E.V. Özel köksal Toptan Lisesi	2004

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2016- Halen	Özel ÇOSB MTAL	Fizik Öğretmeni
2013-2014	Ekipon Ortak Sağlık Güvenlik Birimi	Ofis Elemanı
2012-2013	Aşk İksiri Kozmetik Parfümeri	Satış Temsilcisi

YabancıDil

İngilizce, Rusça

Yayınlar

Züleyha, A., Ziya, M., Selçuk, Y. and 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.

Hobiler

Spor, Satranç, Bilgisayar programcılığı, Arduinio programlama, Kitap, Gitar.



GAZİ GELECEKTİR..