



**PROSTAT KANSER HÜCRELERİNİN ISING MODELİ KULLANILARAK
CREUTZ CELLULAR AUTOMATON İLE SİMÜLASYONU**

Didem GÖKBEL KEKLİKOĞLU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZİK ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KASIM 2019

Didem GÖKBEL KEKLİKOĞLU tarafından hazırlanan “PROSTAT KANSER HÜCRELERİNİN ISING MODELİ KULLANILARAK CREUTZ CELLULAR AUTOMATON İLE SİMÜLASYONU” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Fizik Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Ziya MERDAN

Fizik Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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

.....

Başkan: Prof. Dr. Mehmet Tolga DOĞRU

Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

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

.....

Üye: Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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

.....

Tez Savunma Tarihi: 21/11/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu çalışmanın 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.

.....
Didem GÖKBEL KEKLİKOĞLU
21/11/2019

PROSTAT KANSER HÜCRELERİNİN ISING MODELİ KULLANILARAK CREUTZ CELLULAR AUTOMATON İLE SİMÜLASYONU

(Yüksek Lisans Tezi)

Didem GÖKBEL KEKLİKOĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kasım 2019

ÖZET

Başlıca ölüm sebeplerinden biri olan kanser, multidisipliner bir çalışma alanı haline gelmiştir. Kanser hücrelerinin yapısı moleküler biyoloji ve genetik olarak incelenmekte, ilerlemesi çeşitli fiziksel ve matematiksel modeller kullanılarak tahmin edilebilmektedir. Bu çalışmada, prostat kanser hücrelerinin mikroçevreleriyle etkileşimi incelenerek kanserli hücrelerin zamanla büyümesi ve çoğalmasının modellenmesi amaçlanmıştır. Deney farelerinden elde edilen kanserli doku görüntüleri Creutz Cellular Automaton'da (CCA) iki boyutlu Ising modeli kullanılarak simüle edilip, belirli zaman aralıklarında incelenmiştir. Simülasyon sonucu elde edilen kanserli hücrelerin sayısının zamanla değişimi, deneysel sonuçlarla kıyaslanmıştır. Sonuçlar göstermektedir ki, CCA'da iki boyutlu Ising modeli kullanılarak oluşturulan simülasyon deney farelerine ait kanserli doku hücrelerinin gelişimi üzerine doğru tahminlerde bulunmuştur. Böylelikle, simülasyonun insan MRG görüntüleri için de kullanılabilmesi beklenmektedir. Bu sayede hekimlerin simülasyon yardımıyla hastalığın seyri üzerine doğru tahminde bulunabilecekleri savunulmuştur.

Bilim Kodu : 20206
Anahtar Kelimeler : Prostat Kanseri, Kanser, Creutz Cellular Automata, Ising Model
Sayfa Adedi : 47
Danışman : Prof. Dr. Ziya MERDAN

SIMULATION OF PROSTATE CANCER CELLS BY USING ISING MODEL ON THE CREUTZ CELLULAR AUTOMATON

(M. Sc. Thesis)

Didem GÖKBEL KEKLİKOĞLU

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

November 2019

ABSTRACT

One of the major causes of death, cancer has become a multidisciplinary field of study. The structure of cancer cells is examined in molecular biology and genetics and its progress can be predicted by using various physical and mathematical models. The aim of this study is to investigate the interaction of prostate cancer cells with their microenvironments and to model the growth and proliferation of cancerous cells over time. Cancer tissue images obtained from laboratory rats are simulated by using a two-dimensional Ising model on Creutz Cellular Automaton (CCA) and examined at specific time intervals. The change of the number of cancer cells obtained by simulation over time is compared to the experimental results. The results show that the simulation generated by using the two-dimensional Ising model on CCA has accurately predicted the development of cancerous tissue cells from laboratory rats. Thus, it is expected that the simulation can also be used for human MRI images. In this way, it is argued that doctors can predict the course of the disease with the help of simulation.

Science Code : 20206

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

Page Number : 47

Supervisor : Prof. Dr. Ziya MERDAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışması süresince değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol gösteren danışmanım Prof. Dr. Ziya MERDAN'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma boyunca bana yol gösteren ve kıymetli katkılarda bulunan Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN'a, kullanılan algoritmanın geliştirilmesinde yardımcı olan Prof. Dr. Mustafa Kemal ÖZTÜRK'e, kanser konusundaki bilgi birikimini ve önerilerini paylaşan Prof. Dr. Mehmet Tolga DOĞRU'ya teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Münevver GÖKBEL, kıymetli babam Mehmet GÖKBEL ve her daim doğru yoldan ilerlememi sağlayan değerli abim Fuat GÖKBEL'e en derin sevgi ve saygılarımı sunarım.

Her an dünyanın en şanslı insanı olduğumu hissettiren sevgili eşim Hayrettin Özgür KEKLİKOĞLU'na sevgisi ve desteği için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.	1
2. KANSER.....	3
3. KANSER FİZİĞİ	9
4. PROSTAT KANSERİ.	11
4.1. Prostat Anatomisi	11
4.2. Prostat Kanseri Nedenleri	12
4.2.1. Yaş	12
4.2.2. Etnik köken	13
4.2.3. Genetik faktörler	13
4.2.4. Diğer faktörler	14
4.3. Benign Prostat Hiperplazisi.....	17
4.4. Prostat Kanserinde Tanı	17
4.4.1. Prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü	17
4.4.2. Parmakla rektal muayene	17

Sayfa

4.4.3. TRUS eşliğinde biyopsi	18
4.5. Prostat Kanseri Evreleme	18
4.6. Gleason Derecelendirme Sistemi	19
5. TEORİ VE MODEL.....	23
5.1. Ising Model	23
5.2. Cellular Automaton	25
5.3. Creutz Cellular Automaton (CCA) Metoduyla Prostat Kanseri Hücrelerinin Homojen Ortamda Ising Model Kullanılarak Modellenmesi.....	27
6. BİYOLOJİK MODEL.....	31
7. SİMÜLASYON HESAPLAMALARI VE SONUÇLAR.....	35
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	47

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Prostat kanseri için epidemiyolojik risk faktörlerinin özeti.....	14
Çizelge 4.2. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) TNM tanımı (2018)	18
Çizelge 4.3. Prognostik grade gruplar.....	21

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Hücre döngüsü	4
Şekil 2.2. Kanserin özellikleri.....	6
Şekil 2.3. Kanserin diğer özellikleri	7
Şekil 4.1. Prostatın zonal anatomisi.....	12
Şekil 4.2. Histolojik dereceler.....	20
Şekil 5.2. İki boyutlu CA için a) 5 komşulu kare b) 9 komşulu kare	27
Şekil 5.3. (a) Ising modelde spinlerin şematik gösterimi. (b) prostat kanserli ve sağlıklı hücrelerin Ising modele uyarlanması (kanserli hücreler 0, sağlıklı hücreler 1)	29
Şekil 7.1. Kanserli hücre sayısının zamanla değişimi (60 günlük).....	35
Şekil 7.2. Sağlıklı hücre sayısının zamanla değişimi (60 günlük).....	36
Şekil 7.3. Kanserli ve sağlıklı hücre sayısının zamanla değişimi (simülasyon)	37
Şekil 7.4. Simülasyon algoritmasının optimizasyon grafiği	37
Şekil 7.5. Kanserli hücre yüzdesi değişimi	38
Şekil 7.6. Sağlıklı hücre yüzdesi değişimi	38
Şekil 7.7. Prostat kanser hücrelerinin zamanla gelişimi (a) 0 günlük (b) 15 günlük (c) 30 günlük (d) 45 günlük (e) 60 günlük	39

RESİMLERİN LİSTESİ**Resim****Sayfa**

Resim 6.1. Kanserli prostat bezi görüntüleri (a) 0 günlük (b) 15 günlük (c) 30 günlük (d) 45 günlük (e) 60 günlük	32
--	----

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

Açıklamalar

B_i	Ising spini
C_I	Isı kapasitesi
E_D	Demon enerjisi
E_I	Enerji
f	Serbest enerji
H	Dış manyetik alan
H_I	Ising enerji
H_K	Kinetik enerji
J	Spin çiftleri arasındaki etkileşme sabiti
M	Manyetizasyon
N	Düzen parametresinin bileşen sayısı
S_i	Spin
t	Zaman
T	Sıcaklık
U_I	İç enerji
χ	Manyetik alınganlık
Z_N	Bölüşüm fonksiyonu

Kısaltmalar

Açıklamalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
BAP	Bilimsel Araştırma Projeleri
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
CA	Cellular Automaton
CCA	Creutz Cellular Automaton

Kısaltmalar**Açıklamalar****DMBA**

7,12 dimetil benz[a]antrasen

DNA

Deoksiribo Nükleik Asit

EPIC

Avrupa Prospektif Kanser ve Nütrisyon Araştırması

MRG

Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCI

Ulusal Kanser Enstitüsü

PRM

Parmakla Rektal Muayene

PSA

Prostat Spesifik Antijen

RB

Retinoblastoma

RNA

Ribo Nükleik Asit

TRUS

Transrektal Ultrasonografi

UV

Ultraviyole

1. GİRİŞ

Kanser günümüzün en büyük problemlerinden biri olup kansere çözüm üretebilmek için hala birçok çalışma yapılmaktadır. Karmaşık yapısı yüzünden anlaşılması, önlenmesi ve tedavi edilmesi çok zor olsa da bugüne kadar önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Kanseri sadece biyolojik olarak incelemek yeterli gelmemiş ve fizik, matematik, bilgisayar bilimleri gibi birçok alanın ortak çalışmalarına ihtiyaç duyulmuştur. Bilgisayar yardımıyla matematiksel modeller kurarak kanserli hücrelerin birbirleriyle ve çevreleriyle fiziksel etkileşimlerini incelemek mümkün kılınmıştır. Aslında yapılmak istenen, kanserin doğal yapısını ve davranışlarını simülasyon ortamında taklit edip kanserin nasıl yayılacağını tahmin ederek kanserin ilerlemesine müdahale etmektir. Kanser farklı bünyelerde aynı şekilde ilerlemediği için kanseri bir kalıba sokmak ise mümkün değildir. Bu yüzden kurulan bu modeller hasta özelinde tümör gelişimini göstererek, hekimlere hastalığın seyrini öngörme konusunda yardımcı olacaktır.

Prostat bezi erkeğe özgüdür ve prostat kanseri erkeklerde en sık rastlanan kanserlerden biridir. Prostat idrar kanalını çevrelediği için idrar yapmada yaşanan sıkıntılar prostat kanserinin belirtilerindendir. Fakat, iyi huylu prostat büyümesi olarak da bilinen benign prostat hiperplazisinde (BPH) de aynı belirtilerle karşılaşıldığı için birbirinden ayırt etmekte zorlanılabilir [1]. Prostat kanseri yaş, etnik köken ve aile hikayesi gibi faktörlerle ortaya çıkar. Prostat kanserinin erkeklerde yaşla birlikte görülme ihtimali artmaktadır. Yaşla beraber gelen bu artış, diğer tümörlere oranla daha fazladır. Buna ek olarak, genetik faktörler de kanserin görülme riskini etkilemektedir, birinci derece yakın akrabası prostat kanseri olan erkeklerin prostat kanserine yakalanma eğilimi daha fazladır. Ayrıca, Afrika kökenli Amerikalılarda prostat kanseri riski, beyaz erkeklere göre %60 daha fazla olduğu görülmüştür [2].

Yapılan bu çalışmada deney farelerine ait prostat kanseri örneklerinden alınan doku görüntüleri, MATLAB kullanılarak oluşturulan görüntü işleme algoritması ile parçalara bölünmüş ve bir matris oluşturulmuştur. Bu matrisin her bir elemanı ya kanserli hücre ya da sağlıklı hücreye karşılık gelmektedir. Kanserli hücreler “0”, sağlıklı hücreler “1” olarak etiketlenerek doku görüntüleri sayısallaştırılmış ve simülasyona hazır hale getirilmiştir. Simülasyon Creutz Cellular Automaton’da (CCA) Ising modeli kullanılarak hazırlanmıştır.

Bu yöntem kanserli ve sağlıklı hücrelerin birbirleriyle etkileşimini sağlayarak tümör büyümesini gözlemlemeyi sağlamaktadır. Simölasyon sonuçlarından elde edilen veriler, var olan deneysel çalışmaları sonuçları ile kıyaslanmış ve sonuçlar yorumlanmıştır.

2. KANSER

Kanser dünya çapında önde gelen ikinci ölüm sebebidir, her altı ölümden biri kanser nedenlidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece 2019 yılında 1 762 450 kanser vakası görüleceği ve bu vakalardan 606 880'inin ölümle sonuçlanacağı tahmin edilmektedir [3]. Erkeklerde en sık görülen kanser türleri sırasıyla; prostat, akciğer, kolon ve idrar kesesi kanserleridir. Kadınlarda görülen kanser türlerinin en yaygın olanları sırasıyla; meme, akciğer, kolon, rahim ve tiroit kanserleridir. Çocuklarda ise en sık görülen kanser, kan kanseridir. Bunu sırasıyla beyin ve lenf nodlarında rastlanan kanserler izler [4].

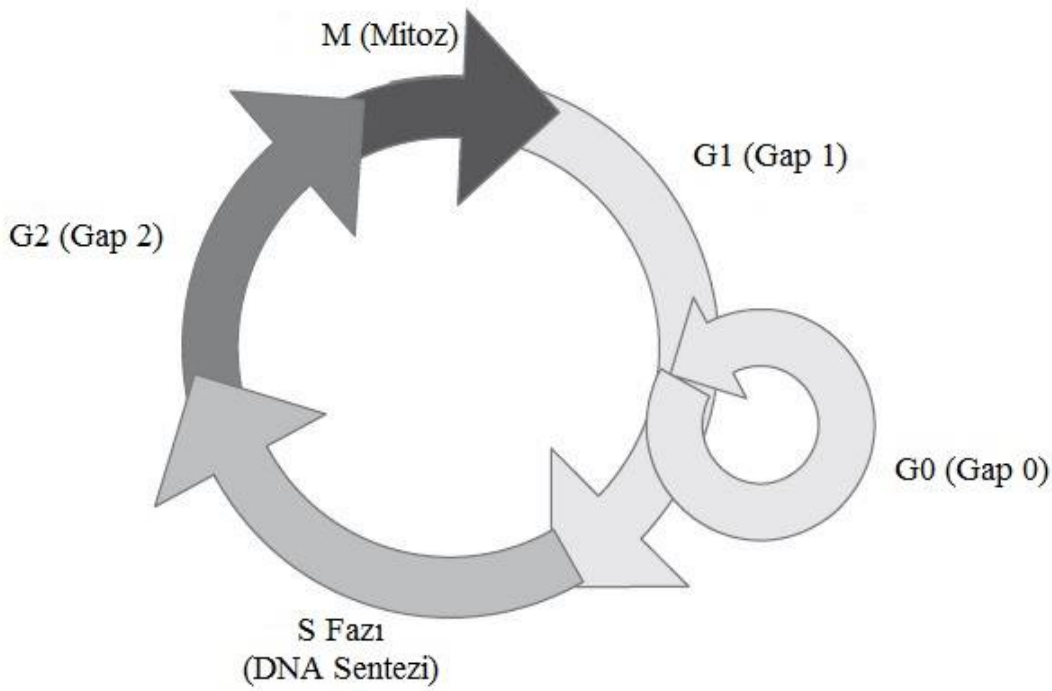
Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucu ortaya çıkan kompleks bir hastalık grubudur. Kanserlerin yaklaşık %85'i epitel hücrelerinde olup karsinom olarak adlandırılırlar. Kemik ve kas gibi mezoderm hücrelerinden türemiş kanserlere sarkoma, bezsel doku kanserlerine ise adenokarsinom denir [5].

Kanserin neden kaynaklandığını bilmek ve iyi anlamak, kanserden korunma ve baş etme konusunda kolaylık sağlayacaktır. Sigara kullanımı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve radyasyona maruz kalma gibi etkenler kanserin oluşumuna sebep olmaktadır. Kanser, iki tür karsinogenin (kansere neden olan ajan) etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu kategorilerden biri, hücre çoğalmasını ve göçünü kontrol altına alan genlere zarar veren ajanları içerir. Kanser, tek bir hücre, genellikle uzun yıllar boyunca, mutasyonları biriktirdiğinde ve sonunda hücre çoğalması üzerindeki çoğu kısıtlamadan kurtulduğunda ortaya çıkar. Mutasyonlar, hücre ve döllerin daha fazla değişiklik geliştirmelerine, gittikçe artan miktarlarda birikmelerine ve çoğunlukla anormal hücrelerden oluşan bir tümör oluşturmalarına sebep olur. Bu kategorilerden ikincisi, genlere zarar vermeyen ama tümör hücrelerinin ve öncüllerinin büyümesini seçici olarak artıran ajanları içerir. Habis tümörlerin birincil tehlikesi, hücrelerin bir kısmının göç etmesine ve böylece hastalığın vücudun diğer bölgelerine taşınmasına izin vererek metastaz yapabilmeleridir [6].

Kanserin hücre döngüsü sırasında meydana gelen değişiklik ve mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı açıktır. Düzenli bir şekilde, bir hücreden iki hücre oluşma sürecine hücre döngüsü denir. Hücre döngüsünde belirli kontrol noktaları vardır ve bu kontrol noktalarında sürecin doğru sırayla devam edip etmediği kontrol edilir. Hücre döngüsü mitoz ve interfaz

evrelerinden oluşur. Hücre döngüsü modeli Şekil 2.1’de gösterilmiştir. Mitoz evresi, profaz, metafaz, anafaz ve telofaz olmak üzere dört fazdan oluşur. İnterfaz ise, G1, S ve G2 fazlarından oluşur. G (Gap) fazları büyüme ve S (Synthesis) fazı DNA sentezi evreleridir. G1 fazında, DNA sentezi için gerekli RNA ve protein sentezi gerçekleşir. Çoğalmayı durduran hücreler G1 fazında hücre döngüsünden çıkabilir ve dinlenme evresi G0’a geçebilir. Aynı zamanda, G0’daki bölünmeyen hücreler tekrar G1 fazında hücre döngüsüne katılabilir. G2 fazında ise mitoz için gerekli proteinler üretilir [7].

p53 proteininin, hücre döngüsü süresince yanlış kodlanmış hücrelerin çoğalmasını engelleyip, bu hücrelerin yok edilmesini sağlayarak kanserin oluşumu ve ilerlemesinde baskılayıcı bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu proteinin mutasyonundan dolayı görevini yerine getirememesi sonucunda yanlış kodlanan hücreler büyüyüp çoğalarak kanser oluştururlar [8].



Şekil 2.1. Hücre döngüsü

Yapılan çalışmalarda, kanser hücrelerinin kendilerine özgü özellikleri olduğu görülmüş ve bu özellikler Şekil 2.2’de görüldüğü üzere altı başlık altında toplanmıştır [9]. Bunlar;

Bölünme Sinyallerini Sürdürme

Sağlıklı hücreler hücre döngüsünde büyüme sinyallerini kontrol altında tutarlar. Kanserli hücreler ise bu sinyalleri kendi lehlerine çevirebilme yeteneğine sahiptirler. Dışarıdan sinyal gereksinimi duymadan kendi kendilerine sinyal üretip büyüyebilirler.

Büyüme Baskılayıcılardan Kaçınma

Kanserli hücreler hücre döngüsünde hücrelerin çoğalıp çoğalamayacağına karar veren kontrol noktalarında görev yapan RB (retinoblastoma) ve p53 proteinlerine karşı direnirler. RB büyük ölçüde hücre dışından kaynaklanan büyüme inhibitörü sinyallerini dönüştürürken, p53 hücre içi işletim sistemleri içinde çalışan sensör ve anormallik sensörlerinden gelen girdileri alır.

Hücre Ölümüne Karşı Direnç Gösterme

Hücre döngüsü sırasında DNA hasarı oluştuğunda apoptozis (programlı hücre ölümü) gerçekleşir. Fakat kanser hücreleri apoptozise karşı direnirler.

Sınırsız Sayıda Kendini Eşleme Potansiyeli

DNA sarmalında kromozomların ucunda bulunan telomerler, her bir DNA sentezi sonucunda kısalırlar. Telomerlerin kısalması hücrelerin yaşlanmasına ve ölmesine neden olur. Kanser hücreleri telomerlerin kısalmasını engelleyip yaşam sürelerini uzatabilmek için telomerase enzimi kullanımını artırarak kendilerinin sınırsız eşlerler.

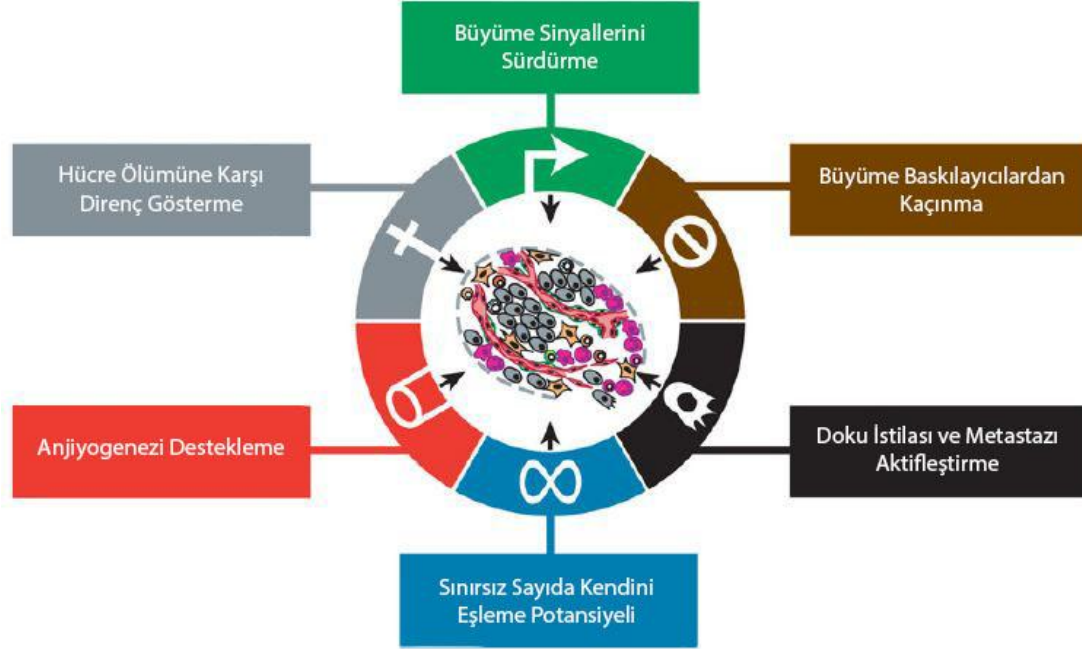
Anjiyogenezi Destekleme

Sağlıklı dokularda olduğu gibi tümörler de karbondioksit ve metabolik atıkların yanı sıra besin ve oksijen gereksinimi duyarlar. Bunun için kontrolsüz biçimde damarlanma gözlenir.

Doku İstilasası ve Metastaz Yapma

Kanserli hücreler bölgesel değildir ve istilacı bir yapıya sahiptirler. Kanser türüne göre

herhangi bir organ veya dokuya yayılabilirler.



Şekil 2.2. Kanserin özellikleri

Kanser üzerine yapılan çalışmalar sonucunda bu özelliklere dört özellik daha eklenmesine karar verilmiştir [5]. Bu özellikler Şekil 2.3'te görülebilir.

Gen Kararsızlığı ve Mutasyon

Gen koruyucuları, DNA hasarının tespit edilip onarılma mekanizmasının aktif hale getirilmesi, doğrudan kusurlu DNA'yı onarma ve DNA zarar görmeden önce genetik mutasyona yol açan moleküllerin etkisiz hale getirilmesi gibi kusurlara sahiptirler. Bu yüzden gen koruyucuları tümör baskılayıcı genlere benzerler. Kanser hücreleri tümör baskılayıcılardan kaçınma özelliğine sahip olduğundan, gen koruyucuları tümör ilerlemesi sırasındaki işlevlerini kaybederler.

Tümör Teşvik Edici İltihaplanma (Enflamasyon)

Enflamasyon, çoğalma sinyalleri vermeyi sürdüren büyüme faktörleri, hücre ölümünü

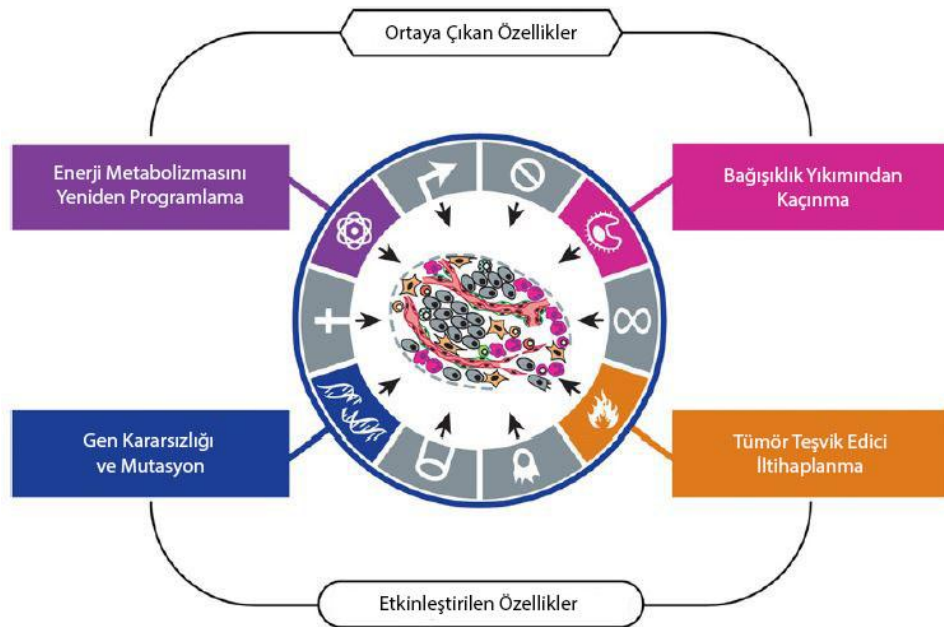
sınırlayan hayatta kalma faktörleri, proanjiyojenik faktörler, anjiyogenezi, doku istilası ve metastazı kolaylaştıran hücre dışı matris modifiye eden enzimleri içeren tümör mikro çevresine biyoaktif moleküller sağlayarak tümörün ilerlemesine katkı sağlayabilir.

Enerji Metabolizmasını Yeniden Programlama

Kanserli hücreler büyümek için enerjiye ihtiyaç duyarlar. Ortamda oksijen bulunmasa bile, glikoz kullanarak enerji üretebilirler. Bu duruma literatürde “Warburg etkisi” denmektedir [10].

Bağıışıklık Yıkımından Kaçınma

Kanser hücreleri bağışıklık sistemine karşı savaşmayı öğrenirler. Bağışıklık sisteminin onları sağlıklı hücre gibi görmesini sağlayan belirteçleri kullanırlar. Kendilerini sağlıklı hücre gibi gösterip bağışıklık sisteminden kaçmayı başarırlar.



Şekil 2.3. Kanser diğer özellikleri

3. KANSER FİZİĞİ

1953 yılında DNA'nın genetik kodu taşıyan, çift sarmal yapılı bir molekül olduğunun Watson Crick tarafından keşfinden sonra, canlı sistemlerdeki mekanizmaları anlamak için moleküler düzeyde çalışmalar yapmaya odaklanılmıştır. Bu çalışmalar sürerken kanserle mücadele etmek için, 1971'de ABD Başkanı Richard Nixon, kanserin biyolojik yapısının incelenmesi ve daha etkili kanser tedavileri geliştirilmesi için Ulusal Kanser Yasası'nı imzalamıştır. Bu hareket "Kanserle Savaş" adıyla anılmaktadır. Kanserle Savaş programı, insan kanserine neden olduğu düşünülen bir tür virüs olan retrovirüsü tanımlamayı amaçlasa da 1970'lerin ortalarına gelindiğinde çoğu vakada insan kaynaklı retrovirüs bulunamamasından dolayı başarısız olunmuştur. Fakat yine de retrovirüslerin neden olduğu habis hücre çoğalma potansiyeli taşıyan genlerin keşfi sağlanmıştır. Daha sonraki yıllarda kanserin tek bir genetik olayla açıklanamayacağı ve karmaşık bir yapısı olduğu fark edilmiştir. 2000 yılında tüm kanserlerin ortak biyolojik yapısını gösteren altı özellik ortaya çıkmıştır. Bunlar; büyüme sinyallerini sürdürme, tümör baskılayıcılardan kaçınma, hücre ölümüne karşı direnç gösterme, sınırsız sayıda kendini eşleyebilme, anjiyogenezi destekleme ve doku istilasidir. Kanser gelişimini anlamak için bu özelliklerin yeterli olacağı düşünülse de arzu edilen sonuçlara ulaşılamamıştır. Bu noktada tümörün içinde bulunduğu mikroçevreyle ilişkisi üzerine durularak, altı özelliğin ortaya koyulduğu zamandan 11 yıl sonra birkaç özellik daha eklenmiştir. Bu özellikler, enerji metabolizmasını yeniden programlama, bağışıklık yıkımından kaçınma gen kararsızlığı ve mutasyon ve tümör teşvik edici iltihaplanmadır [11].

Kanserle Savaş konusunda başarısız olduğu düşünülürken, fizik, matematik, bilgisayar bilimleri ve mühendislik alanındaki bilim adamlarının kanser araştırmalarında katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Aslında, bu yeni bir kavram değildir. Yıllardır sağlık fizikçileri, hastalıkların tanı, tedavi ve görüntülenmesi konusunda sağlık alanının bir parçasıdır. Bunun yanı sıra fiziksel düşünce ve görüşler, kanser hücreleri ve tümörlerin gelişimiyle ilgili mekanizmaları ve süreçleri aydınlatılabilir. Kanseri dirençli ve yok edilemez yapan nedenleri açıklayabilen fiziksel kanun ve matematiksel modelleri belirlemek kanserle mücadelede yardımcı olacaktır. Bu mücadele sırasında karşılaşılan zorluklar aslında fizikçilerin doğanın kanunlarını araştırmak için verdikleri çabalara benzetilebilir.

ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) o zamanlar müdür yardımcısı olan Anna Barker, son 40 yıl içinde milyon dolarlık büyük yatırımlara rağmen hayatta kalma oranının çok az değiştiğini söyleyerek fizikçi Paul Davies'i arayıp kanserle savaşmak için yardım istemiştir. Paul Davies kanser hakkında hiçbir şey bilmediğini ifade etse de bu zorlu görevi kabul etmiştir. 2009'da Ulusal Kanser Enstitüsü 12 Fizik Bilimi-Onkoloji Merkezi için bir ağ yaratmış ve 2015'te dört yeni merkezin ABD'ye yayılmasını sağlamıştır. Bu girişim yeni aktivitelerin geliştiği Avrupa'ya da yayılmıştır. Bu merkezler kanseri farklı bakış açılarıyla araştırmaya odaklanarak, altında yatan fiziksel ve dinamik prensipleri ortaya çıkarmayı amaçlamışlardır. Bu araştırma, kanserli hücrelerin mikroçevreleriyle etkileşimi ve dış mekanik kuvvetlerin etkisini inceleyerek, onkolojik tedavileri geliştirmenin yanında metastazı önceden tahmin etmeyi sağlayacaktır [12].

Fizikçiler kanser dinamikleriyle ilgili olayları kavramlaştırmak için faz geçişlerini kullanırlar. Bu, kanserin başlaması ve gelişimine istatistiksel fiziğin uygulanmasının bir örneğidir. Birçok iç ve dış etken tümörün gelişimi ve yayılmasından sorumludur. Bu etkenlerin çoğu kendilerini etkileyen süreç dinamiklerini içeren geri bildirim mekanizmaları ve doğrusal olmayan davranış tarafından yaratılır. Bu yaklaşımda temel amaç kanserin başlaması ve ilerlemesinin, fiziksel ve matematiksel modellerden gelen araçları ve deneysel, hesaplamalı ve teorik araç ve becerileri kullanarak niceliksel tanımını yapmaktır [12].

4. PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür ve dünya genelinde kanser nedenli ölümler arasında beşinci sıradadır. 2018 yılında dünya çapında 1 276 106 kişide prostat kanseri görülmüş ve bunların 358 989'u ölümle sonuçlanmıştır [13].

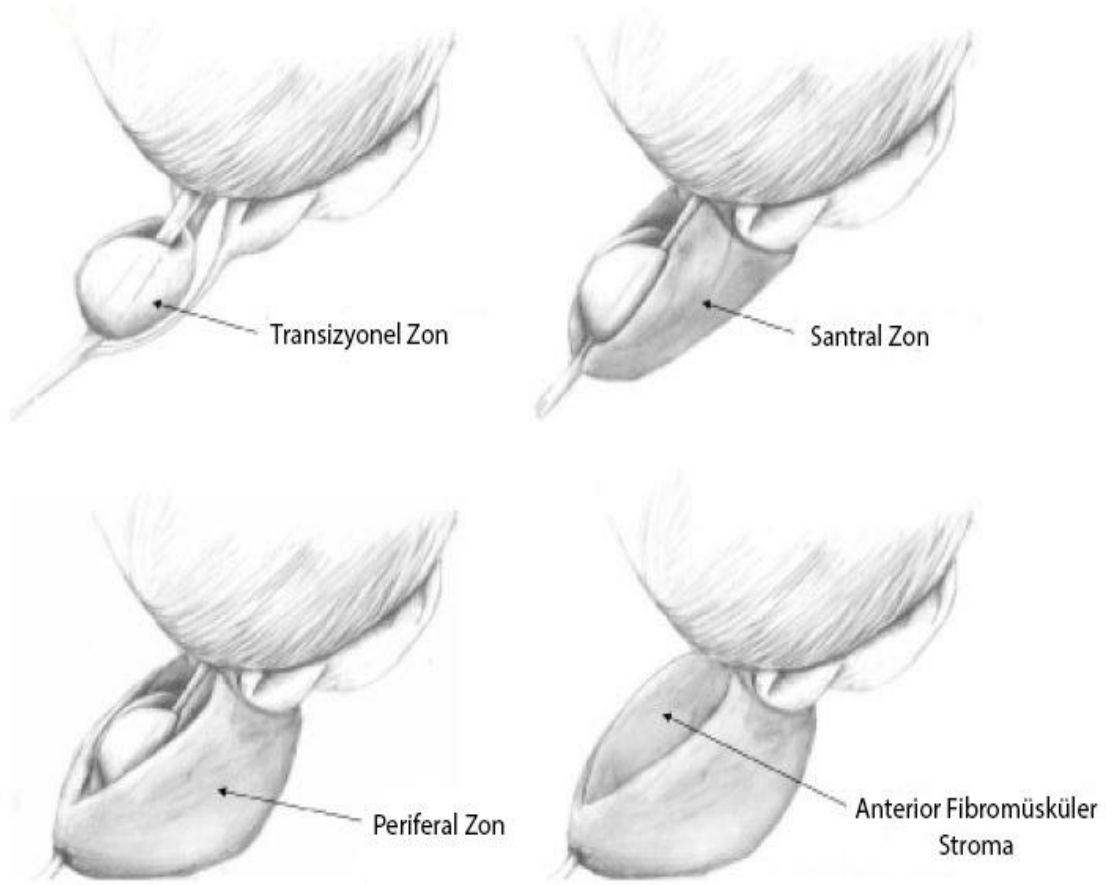
Prostat kanseri, prostat bezindeki hücreler kontrolsüz bir şekilde büyümeye başladığında ortaya çıkar. Hemen hemen tüm prostat kanserleri adenokarsinomdur. Diğer prostat türleri küçük hücreli prostat karsinom, nöroendokrin tümör, transizyonel hücreli karsinom ve sarkomdur.

4.1. Prostat Anatomisi

Prostat bezi, ergenlikten sonra testosteron dalgalanması sonucu gelişir. 3 cm yüksekliğinde 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında olan prostat bezi, yetişkinlerde 20 cm³ boyutlarına ulaşır. Mesanenin altında rektumun önünde yer alan, idrar ve semen taşıyan idrar kanalını çevreleyen prostat bezi, şekil ve boyut olarak hemen hemen bir cevize benzemektedir.

1968 yılına kadar prostat loblara ayrılmış şekilde tanımlanmıştır. Ancak, bu loblar normal prostatta değil sadece BPH'de görülmüştür. Bu yüzden prostat bölgesel anatomisi tanımlanmış ve Şekil 4.1'de görüldüğü gibi dört bölgeye ayrılmıştır [14].

- (i) Periferik zon, dokunun %70'inden fazlasını oluşturur. Prostat kanseri en sık burada ortaya çıkar.
- (ii) Santral zon, prostat bezinin yaklaşık %25'ini oluşturur. Karsinomaların nadir görüldüğü yerdir.
- (iii) Transizyonel zon, prostat bezi dokusunun %5-10'unu oluşturur. Erkeklerin yaşlanması ile görülen BPH'nin en çok rastlandığı yerdir.
- (iv) Anterior fibromusküler stromal zon, diğer üç bölgenin ön yüzeyini koruyan kalın bir tabakadır. Glandüler prostattan ayrılmayan yapısı, muhtemelen burada açıklanan anatomik özelliklerin tanınmasını geciktirmiştir [15].



Şekil 4.1. Prostatın zonal anatomisi

4.2. Prostat Kanseri Nedenleri

4.2.1. Yaş

Yaşa bağlı çalışmalar, prostat kanseri riskinin 55 yaşından sonra ciddi derecede artmaya başladığını, 70-74 yaşları arasında zirveye ulaştığını ve daha sonrasında hafifi hafif düşmeye başladığını göstermiştir [16].

Prostat kanseri, diğer tümörlerle karşılaştırıldığında yaşla birlikte daha çok artar. Ortalama yaşam süresinin artık daha uzun olması sebebiyle yaşlı popülasyonun artması da prostat kanserinin daha fazla görülmesine sebep olmaktadır. Bundan dolayı, prostat kanseri ana sağlık problemimiz olmaya devam edecektir [17].

4.2.2. Etnik köken

Prostat kanseri riski, Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz erkeklere göre %60 daha fazladır. Ölüm oranı ise, Afrika kökenli Amerikalılarda beyazların yaklaşık iki katıdır [18]. Etnik kökündeki bu farklılıkların sosyoekonomik ve biyolojik faktörler gibi çeşitli etkenlerle ilgili olduğu düşünülür. Örneğin, Afrika kökenli Amerikalılar düşük kaliteli sağlık hizmetine sahip oldukları için prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü yaptırmaları düşük bir ihtimaldir. Ayrıca, ABD’de geçmişe dönük yapılan araştırmalar, tanı sırasında Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz erkeklere göre daha yüksek PSA seviyesine sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Dahası, yapılan birkaç araştırmada, Afrika kökenli Amerikalılarda, yüksek prostat kanseri riskiyle ilişkili olan kromozom 8q24 değişkenlerinin daha yaygın olduğu ve EphB2 gibi tümör baskılayıcı ya da BCL2 gibi apoptozisi düzenleyen genlerin yüksek oranda değişim gösterdiği gözlenmiştir [19].

4.2.3 Genetik faktörler

Prostat kanseri riski, prostat kanserine yakalanmış babası veya erkek kardeşi olan erkeklerde, ailesinde prostat kanseri vakası görülmemiş erkeklere göre iki kat daha fazladır. Hatta, prostat kanserli erkek kardeşi olan erkeklerin, sadece babası prostat kanseri olmuş erkeklere göre bu hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksektir. Dolayısıyla, prostat kanserinin resesif ya da X kromozomuyla ilgili olduğu söylenebilir. Ailede prostat kanseri görülmesi, bir duyarlılık geninin kalıtımıyla olabilir. Bunun yanı sıra, ortak çevresel faktörlere maruz kalma yüzünden ya da sadece şans eseri bu tümöre rastlanabilir [20].

Prostat kanserinin genetik ve çevresel faktörlerini, tek ve çift yumurta ikizleri üzerinde incelemeler yaparak değerlendirmek mümkündür. İskandinav ülkeleri ve ABD’de yapılan bazı çalışmalar tek yumurta ikizlerinde yüksek uyumluluk oranı olduğunu göstermiştir. İsveç, Danimarka ve Finlandiya’da üç ikizde yapılan meta-analiz sonuçları, prostat kanseri için tahmin edilen kalıtım oranının %42 olduğunu göstermiştir. Bu oran, çalışılan tüm kanserlerin en büyüğüdür. Avustralya, İsveç ve ABD’de yaşayan beyaz erkeklerin ayrışma analizlerinin sonuçları yüksek riskli bir genin otozomal baskın kalıtımına destek vermektedir. Bununla birlikte, bir çalışmada, baskın kalıtımın çoğunlukla 60 yaşından küçük prostat kanseri tanısı konmuş erkeklerden geldiği, 70 yaşından sonra prostat kanseri tanısı konmuş erkeklerde ise kalıtsal faktörlerin daha az etkili olduğu görülmüştür [20].

4.2.4. Diğer faktörler

Batı tarzı beslenme şekli ve yaşam tarzının yaşandığı ülkelerde prostat kanserinin arttığı görülmektedir. Beslenme şeklinin prostat kanseri üzerindeki etkisi üzerine çalışmalar yapılmış ve bazı çalışmalar kırmızı ve işlenmiş etin prostat kanseri riskini artırdığını ileri sürmesine rağmen, meta-analiz sonucu herhangi bir bağlantı görülememiştir. Avrupa Prospektif Kanser ve Nutrisyon Araştırması (EPIC), süt ürünlerinden yüksek miktarda protein ve kalsiyum alımının yüksek prostat kanseri riskiyle ilişkili olduğunu bulmuştur. ABD’de yapılan bir kohort çalışma, kalsiyum ile ilgili benzer sonuçlar elde etmiştir. Bununla birlikte, yüksek prostat riskinin günde 2000 mg ve daha fazla kalsiyum tüketimiyle ilgili olduğu söylenir. Bu yüzden, sadece küçük bir Amerikan erkek popülasyonunun fazla kalsiyum tüketimi sebebiyle yüksek prostat kanseri riskini taşıdıkları görülmüştür. Obezitenin daha agresif prostat kanseri riskini artırdığı fakat daha az agresif tümörlere etki etmediği görülmüştür. Ayrıca, kilo veren erkeklerin, mevcut kilosunu 10 yıldır sürdüren erkelere göre prostat kanserine yakalanma riski daha düşüktür. Geçmiş dönemde sigara kullanımı, ilerlemeyen prostat kanseri tanısı için düşük risk oluştururken mevcut sigara kullanıcılarının prostat kanserinden ölme riski daha yüksektir [21].

Çizelge 4.1. Prostat kanseri için epidemiyolojik risk faktörlerinin özeti

	Gözlem	Kanıt	Sonuç
Var olan Faktörler			
Yaş	İnsidans yaşla birlikte artar	Tutarlı	Gecikme süresi uzun, süreç yavaştır.
Etnik Köken	Dünyada Afrika kökenli Amerikalılarda yüksek, Çin’de yaşayan Çinli erkeklerde düşüktür.	Tutarlı	Hem çevresel hem de genetik faktörlerin prostat kanserinde rol oynadığı ortaya atılır.
	Göçmenler, atalarının bulunduğu ülkelerdeki emsallerine nazaran daha yüksek risk altındadırlar.	Tutarlı	-Çevresel faktörlerin rolü olduğu öne sürülür. -Batılılaşmanın yüksek risk ile ilişkili olduğu öne sürülür.
Aile Hikayesi	Ailevi kümeleşme	Tutarlı	Genetik yatkınlığın rolü olduğu iddia edilir.

Çizelge 4.1. (devam) Prostat kanseri için epidemiyolojik risk faktörlerinin özeti

Muhtemel Faktörler				
Beslenme	Hayvansal yağ ve kırmızı et tüketimi yüksek risk ile ilişkilidir	Tutarsız		
	Selenyum ve vitamin E düşük risk ile ilişkili olabilir.	Kısmen tutarlı		-Bu bileşenlerin anti-karsinojenik olduğunu öne sürer. -Bu etkileri değerlendirebilmek için kemoprevansiyon çalışmaları devam etmektedir.
	Domates ürünlerinin tüketimi düşük risk ile ilişkilidir.	Kısmen tutarlı		Likopen prostat kanserinden koruyabilir.
	Turpgilleri tüketmek düşük risk ile ilişkili olabilir.	Öneri		Brokoli, karnabahar, Brüksel lahanası ve diğer turpgillerin tüketimi prostat kanserinden koruyabilir.
	Soğangilleri tüketmek düşük risk ile ilişkili olabilir.	Onay gerekiyor		
	Balık ve deniz yağları tüketimi düşük risk ile ilişkili olabilir.	Onay gerekiyor		
	Kalsiyum yüksek risk ile ilişkili olabilir.	Tutarlı		
	Sebze tüketimi düşük risk ile ilişkilidir.	Tutarsız		
IGFs benzeri faktörleri	(İnsülin büyüme)	IGF-1'in daha yüksek serum/plazma seviyeleri ve IGFBP-3'ün daha düşük seviyeleri yüksek risk ile ilişkili olabilir.	Kısmen tutarlı	-IGF'lerin prostat kanseri süreciyle ilişkili olduğu öne sürülür. -IGF'lerin klinik kullanımı değerlendirme aşamasındadır.

Çizelge 4.1. (devam) Prostat kanseri için epidemiyolojik risk faktörlerinin özeti

Meslek	Çiftçiler yaklaşık %10 aşırı risk taşır.	Tutarlı	Çiftçilerin tarım ilaçlarına maruz kalmasının ve yaşam tarzlarının prostat kanseri riskiyle ilişkili olduğu ortaya atılabilir.
	Ağır metal ve kauçuk endüstrisindeki işçiler yüksek risk taşıyabilirler.	Öneri	Bazı kimyasallara maruz kalmanın prostat kanseri riskini artırdığı iddia edilebilir.
Androjenler	Androjenlerin daha yüksek serum seviyeleri yüksek risk ile ilişkilidir.	Öneri	Prostat bezi içindeki androjenik etki kanser gelişiminde rol oynar.
Obezite	Abdominal obezite yüksek risk ile ilişkilidir.	Tutarlı	
Kronik Enflamasyon	Prostat biyopsisinde ve çıkarılan prostat dokusunda bulunan enflamasyon ve proinflatuar belirteçler yüksek risk ile ilişkilidir.	Öneri	İltihaplı durumlara neden olan faktörler prostat kanseri başlama ve ilerlemesinde rol oynayabilir.
Vitamin D	Vitamin D'nin daha yüksek serum seviyeleri düşük risk ile ilişkilidir.	Tutarsız	
Fiziksel Aktivite	Uzun vadeli fiziksel aktivite düşük risk ile ilişkili olabilir.	Tutarsız	
Karaciğer Sirozu	Sirozlu hastalar düşük riske sahip olabilir.	Tutarsız	
Diyabet	Diyabetli hastalar düşük riske sahip olabilir.	Tutarsız	
Sigara Kullanımı	Sigara kullanımı yüksek risk ile ilişkili olabilir.	Tutarlı	

4.3. Benign Prostat Hiperplazisi

Benign prostat hiperplazisi, prostatın yaşla birlikte kötücül olmayan biçimde büyümesidir. Genellikle yaşam kalitesini düşürmesine rağmen, hayati risk oluşturmeyen bir hastalıktır. Yapılan otopsi araştırmalarında, 40'larındaki erkeklerde %8, 60'larındaki erkeklerde %50, 90'larındaki erkeklerde ise %80 BPH gelişimi görülmüştür [22].

Hastalığın hafif seyrettiği durumlarda aktif izlem yapılabilir. Hastalık orta veya ileri düzeyde ise ilaç tedavisi uygulanarak hasta şikâyetlerinden kurtulabilir. Tedavinin etkili olmadığı durumlarda cerrahi müdahale gerekebilir. Hastalığın hayati risk oluşturmadağı bilinmesine rağmen, hastalık tedavi edilmediği durumlarda ya da geç teşhis edildiğinde böbrek yetmezliğinden mesane kanserine kadar birtakım sorunlarla karşılaşılabilir.

4.4. Prostat Kanseri Tanı

Prostat kanseri ve BPH'nin hastaların benzer şikâyetlerde bulunması yüzünden birbirinden ayırt edilmesi zor olabilir. Bu durumda prostat kanseri tanısı koyulabilmesi için parmakla rektal muayene (PRM), PSA ölçümü ve transrektal ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde biyopsi yapılması gereklidir.

4.4.1. Prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü

Prostat spesifik antijen (PSA) prostata özgüdür, fakat tek başına prostat kanseri belirleyicisi olamaz. BPH'de de PSA yükselebilir. PRM ile birlikte değerlendirilmelidir.

4.4.2. Parmakla rektal muayene

BPH ve prostat kanserini birbirinden ayırmak için kullanılan yöntemlerden biri parmakla rektal muayenedir (PRM). PRM ile prostattaki şüpheli sertlik veya prostat bezinin anormal şekli belirlenebilir.

4.4.3. TRUS eşliğinde biyopsi

PRM ve PSA ölçümü sonrası şüpheli durum söz konusuysa transrektal ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde biyopsi yapılarak patoloji sonucuna göre tanı koyulabilir.

4.5. Prostat Kanseri Evreleme

Evreleme prostat kanserinin nerede konumlandığını, nereye yayılacağını vücudun diğer kısımlarına yayılıp yayılamayacağını tanımlayabilmenin bir yoludur. Evreleme, hastaya uygulanacak tedavinin belirlenmesi ve tedavi sonrasındaki süreçte hastanın durumu hakkında yardımcı olacaktır. İki çeşit prostat kanseri evresi vardır [23]:

Klinik evreleme: PRM, PSA testi ve Gleason skoru sonuçları klinik evrelemenin başlangıcında yer alır. Bu testlerin sonucuna göre X-ray, kemik taramaları, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleriyle görüntüleme yapılır. Bunların sonucuna göre klinik evre belirlenir.

Patolojik evreleme: Ameliyat sırasında çıkarılan prostat dokusunun patolojik olarak incelenmesi ve laboratuvar sonuçlarına göre karar verilir. Ameliyat genellikle tüm prostat ve bazı lenf nodlarının çıkarılmasını kapsar. Çıkarılmış lenf nodları patolojik evreleme açısından daha fazla bilgi edinilmesini sağlar.

Çizelge 4.2. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) TNM tanımı (2018)

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Görüntüleme ile saptanamayan tümör
T1a	Ameliyat sırasında çıkarılan prostat dokusunun %5 veya daha azında bulunan tümör
T1b	Ameliyat sırasında çıkarılan prostat dokusunun %5'inden fazla olan tümör
T1c	Genellikle yüksek PSA'ya sahip hastalarda iğne biyopsisiyle saptanan tümör
T2	Sadece prostatta bulunan tümör (PRM ile saptanabilecek büyüklüktedir)

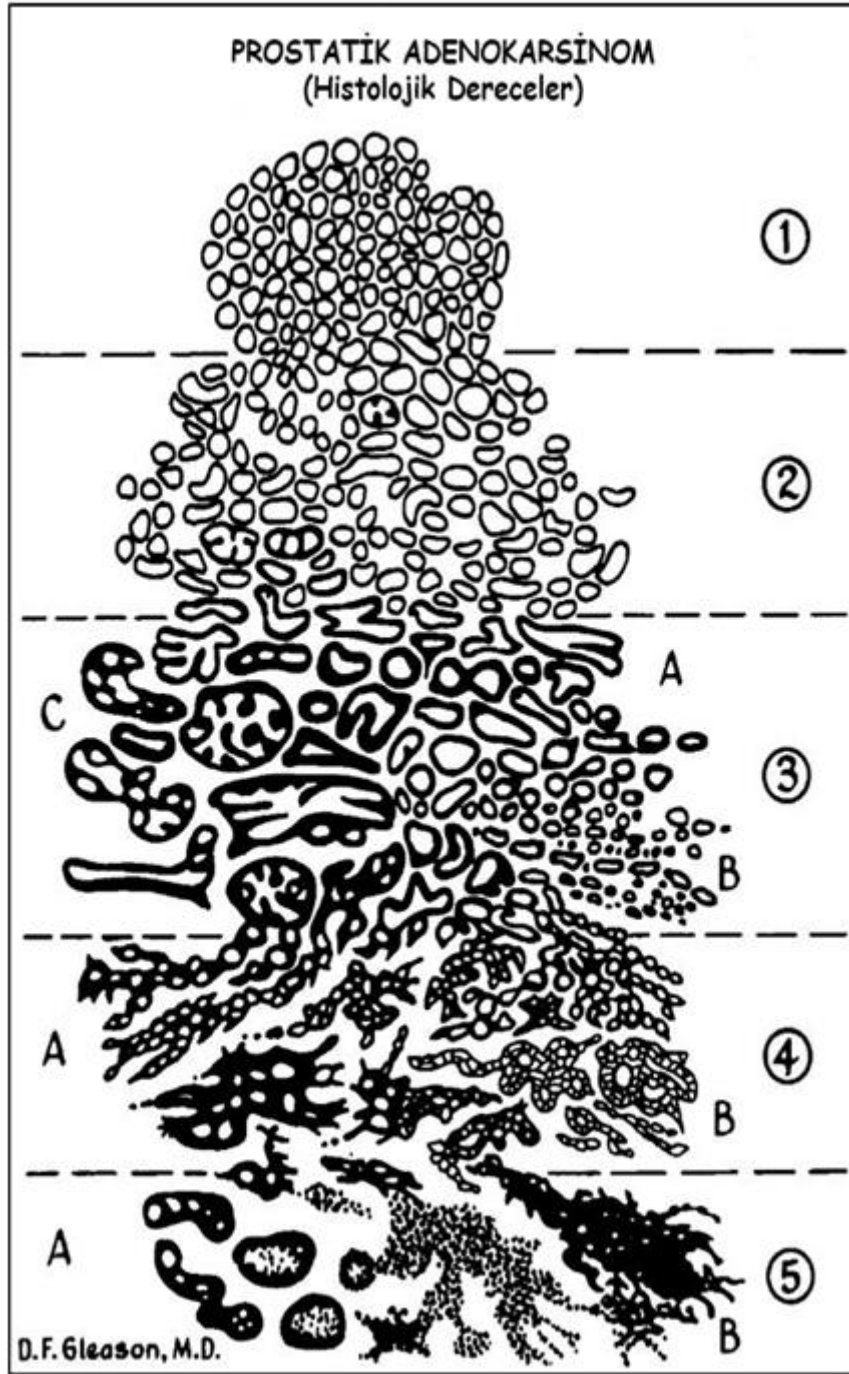
Çizelge 4.2. (devam) Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) TNM tanımı (2018)

T2a	Tümör bir lobun yarısını veya daha azını kapsar
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını kapsar (her iki lobu da değil)
T2c	Tümör her iki lobu da kapsar
T3	Prostat kapsülünü aşan tümör
T3a	Ekstrakapsüler yayılım (Tek taraflı ya da iki taraflı)
T3b	Seminal veziküle istila eden tümör
T4	Sabit veya seminal vezikül hariç komşu dokulara yayılmış tümör
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodunda/nodlarında metastaz
Uzak Metastaz (M)	
cM0	Uzak metastaz yok
cM1	Uzak metastaz var
cM1a	Bölgesel olmayan lenf nodu/nodları yayılımı
cM1b	Kemik yayılımı
cM1c	Kemik hastalığı olsun ya da olmasın, diğer bölgelere yayılım
pM1	Mikroskopik olarak doğrulanan uzak metastaz
pM1a	Mikroskopik olarak doğrulanan bölgesel olmayan lenf nodu/nodları
pM1b	Mikroskopik olarak doğrulanan kemik(lere) yayılım
pM1c	Mikroskopik olarak doğrulanan kemik hastalığı olsun olmasın diğer bölgelere yayılım

4.6. Gleason Derecelendirme Sistemi

Dr. Donald Gleason tarafından farklı histolojik paternlere dayanan prostat kanseri için bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Gleason derecelendirme sistemine göre doku Şekil 4.2’de görüldüğü gibi histolojik 5 paterne bölünür ve normal dokudan farklılaşması göz önünde bulundurularak 1’den 5’e kadar numaralandırılır. Tümörde en çok görülen patern birincil, ikinci en çok görülen patern ikincil olmak üzere, birincil ve ikincil olarak hangi paternleri içeriyorsa bunların numaraları toplanır ve 2 ile 10 arasında Gleason skoru elde edilir. Örneğin bir tümör birincil olarak 3 numaralı paterni, ikincil olarak 4 numaralı paterni

içeriyorsa, Gleason skoru $3+4=7$ olarak belirlenir. Bazı tümörler tek bir hücreli patern içerebilir ya da ikincil patern %5'in altında olabilir. Bu durumda, Gleason skoru ikinci patern göz ardı edilerek birinci patern göre belirlenmelidir. Örneğin tümör birincil olarak 4 numaralı patern uyuyorsa Gleason skoru $4+4=8$ olmalıdır [24].



Şekil 4.2. Histolojik dereceler

Patern 1: Benign bezlere benzer yuvarlak, birbirine yakın, küçük, düzgün bezler

Patern 2: Patern 1'deki kadar düzgün şekil ve boyutta olmayan, aralarında daha fazla uzaklık bulunan bezler

Patern 3: Çeşitli boyutlarda bezlerden çevre dokulara infiltrasyon mevcut

Patern 4: İç içe geçmiş, delikli yapılı, düzensiz bezler

Patern 5: Bezsiz yapı olmaksızın, tek tek hücreler, delikli, solid yapılar

Gleason skoru 7 ile ilgili özel bir durum söz konusudur. Yapılan birçok çalışma, (4+3=7) kanserlerinin, (3+4=7) kanserlerinden patolojik olarak daha kötü durumda olduğunu göstermiştir. Bu problemi çözmek için, Johns Hopkins hastanesi verileriyle yapılan araştırmalar sonucunda 2013'te yeni bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu yeni derecelendirme sisteminin Gleason derecelendirme sistemiyle birlikte kullanılması önerilmiştir [25].

Çizelge 4.3. Prognostik grade gruplar

Grade Grup I	Gleason skoru ≤ 6
Grade Grup II	Gleason skoru 3+4=7
Grade Grup III	Gleason skoru 4+3=7
Grade Grup IV	Gleason skoru 8
Grade Grup V	Gleason skoru 9-10

5. TEORİ VE MODEL

5.1. Ising Model

Maddelerin fiziksel durumundaki ani değişikliğe faz geçişi denir. Demir (Fe), Nikel (Ni) gibi ferromanyetik metallerde dış manyetik alan olmasa bile kritik sıcaklıkta faz geçişi gerçekleşir ve bu metaller kritik sıcaklığın üzerinde paramanyetik özellik gösterir. Bunun gibi sıvıdan gaza, normal iletkeniden süperiletkene, paramanyetiklikten ferromanyetikliğe geçiş, faz geçişlerinin en iyi bilinen örneklerindendir [26]. İstatistiksel mekanik, mekanik sistemlerin mikro boyutlardaki özelliklerini inceleyerek sistemlerin makro boyutlardaki özellikleriyle ilgili bilgiler verir.

İstatistiksel mekanikte kullanılan modellerden biri olan Ising model ferromanyetik maddelerin termodinamik özelliklerini incelemek için oluşturulan spinler arası basit etkileşimleri içeren bir modeldir. Ising modelde N tane sabit noktadan oluşan d -boyutlu periyodik bir örgü incelenir. Bu sistemde her bir örgü konumu, $+1$ veya -1 değerini alan S_i spin değişkenine karşılık gelir. Sistemde başka bir değişken yoktur. Spin yukarı olduğu durumda $S_i = +1$ iken, $S_i = -1$ durumu spin aşağı olduğunu ifade eder. i indisi örgü konumunu gösterir ve $i = 1, 2, \dots, N$ değerlerini alır. Bu durumda sistemin enerjisi,

$$H_I = - \sum_{\langle ij \rangle} J_{ij} S_i S_j - H \sum_{i=1}^N S_i \quad (5.1)$$

şeklinde tanımlanmaktadır [27].

Burada H_I Ising enerjisini, $\langle ij \rangle$ ise en yakın komşu spin çiftleri üzerinden işlem yapıldığını gösterir. H sistemin maruz kaldığı dış manyetik alanı simgelemektedir. J_{ij} ise manyetik alana göre değeri belirlenen komşu spin çiftleri arasındaki etkileşim sabitidir. Basit bir şekilde J ile gösterilebilir. Komşu spin çiftleri arasındaki etkileşim sonucunda dizilim aynı yönlü ($+J$) ya da zıt yönlü ($-J$) olabilir. Bunun yanı sıra, düzgün bir manyetik alan içerisinde yer alan komşu spin çiftlerinin doğrultusu dış manyetik alanın yönüyle aynı veya zıt yönlü olabilir. Aynı yönlü olduğu durumda, spin etkileşim sabiti $J > 0$ ve zıt yönlü olduğu durum için $J < 0$. $J > 0$ durumunda iken komşu spin çiftleri de birbirleriyle aynı

yönde olma eğiliminde olacak ve sistem ferromanyetik özellik gösterecektir. Aksi durumda komşu spin çiftleri hem dış manyetik alan hem de birbirleriyle ters yönde dizilip antiferromanyetik özellik gösterecektir.

Ising modelinde gerekli termodinamik fonksiyonları hesaplamak için E_I enerjisi gereklidir. E_I enerjili bir sistemin bölüşüm fonksiyonu,

$$Z_I(H, T) = \sum_{S_1} \sum_{S_2} \dots \dots \sum_{S_N} e^{-\beta E_I(S_i)} \quad (5.2)$$

şeklinde verilir. Burada S_i spin değişkeni ± 1 değerlerini aldığı için toplamda 2^N terim bulunur. Termodinamik fonksiyonlar genellikle Helmholtz serbest enerjisinden elde edilir. Helmholtz serbest enerji,

$$f(H, T) = -kTN^{-1} \log Z_I(H, T) \quad (5.3)$$

olarak tanımlanır. Serbest enerji ifadesi kullanılarak iç enerji U_I , ısı kapasitesi C_I , düzen parametresi (manyetizasyon) M ve manyetik alınganlık χ bulunabilir. Bu ifadeler sırasıyla aşağıda verilmiştir [28].

$$U_I(H, T) = -kT^2 \frac{\partial}{\partial T} \left(\frac{f}{kT} \right) \quad (5.4)$$

$$C_I(H, T) = \frac{\partial U_I}{\partial T} \quad (5.5)$$

$$M(H, T) = -\frac{\partial}{\partial H} \left(\frac{f}{kT} \right) \quad (5.6)$$

$$\chi(H, T) = \frac{\partial M}{\partial H} \quad (5.7)$$

5.2. Cellular Automaton

Biyolojik sistemlerin modellenenebilmesi amacıyla kullanılan cellular automatonun (CA) temelleri John von Neumann ve Stanislaw Ulam tarafından atılmıştır [29]. 1970’lerde ise John Conway tarafından “Hayat Oyunu” adı verilen hücrelerin canlı veya ölü olmasına dayanan bir CA oyunu icat edilmiştir [30]. Bu oyundan sonra popülerlik kazanan CA metodu, 1983 yılında Stephen Wolfram’ın fiziksel sistemlerin incelenmesi için tasarladığı model ile kullanılmaya devam etmiştir. Bir satır üzerinde 0 veya 1 değerlerine sahip bir hücre dizisinden oluşan temel CA’ların detaylı bir analizi verilmektedir. Burada her hücre en yakın komşuların değerlerini içeren belirli kurallara göre belirli zaman aralıklarında deterministik olarak gelişmektedir.

CA’lar kesikli uzay ve zaman değerlerine sahiptir. CA matris düzleminde bulunan hücrelerin komşuları ile etkileşmelerini temel alır. Hücrelerin $t + 1$ anındaki durumları, t anındaki durumlarının en yakın komşularıyla etkileşimi ile belirlenir. Genelde d-boyutlu sistemlerde periyodik sınır şartı kullanılan CA ile çalışılır. Fiziksel bir sistemin çözümü için oluşturulacak model sistemin yapısına uygun düzenli bir örgü, örgüyü oluşturan hücrelerin durumlarını belirten değişkenler ve hücrelerin etkileşimini sağlayan bölgesel bir kural içermelidir.

Bir boyutlu, her bir hücresi mod 2’de iki farklı değer alabilen CA modeli incelenirse, bu hücrenin komşuları kendisi, solundaki ve sağındaki en yakın hücrelerdir. Bu üç komşu hücre için olası $2^3 = 8$ değer vardır. Bölgesel kurallar 8 haneli ikili sayılar ile belirlenir. Bu durumda, bir boyutlu üç komşulu CA’da $2^8 = 256$ farklı CA kuralı vardır. Bu kurallara iki önemli kısıtlama getirilir. Birincisi, sadece 0’dan oluşan, “boş” veya “sessiz” ilk durum değişmeden kalırsa, CA kuralı geçersiz olarak düşünülecektir. Bu, 1 ile biten ikili özelliklerinin kurallarını yasaklar ve 0 ile 1 hücrelerinin davranışındaki simetriyi kaldırır. İkincisi, 100 ve 001 veya 110 ve 011 aynı değerleri versin diye kurallar yansıma simetrik olmalıdır. Bu kısıtlamalar, $a_1a_2a_3a_4a_2a_5a_40$ formundaki olası yasal 32 CA kuralını geride bırakır [31].

CA için bölgesel kurallar komşuluk içindeki hücrelerin Boolean fonksiyonu olarak düşünülebilir. t zaman adımıdaki m hücresindeki değeri $a_t(m)$ ile gösterildiğinde, mod 2 kural 90’a göre Boolean eşitliği,

$$a_{t+1}(m) = a_t(m-1) \oplus a_t(m+1) \quad (5.8)$$

şeklinde [31]. Burada, $\oplus$ mod 2’de toplama işlemini ifade eder. Şekil 5.1’de

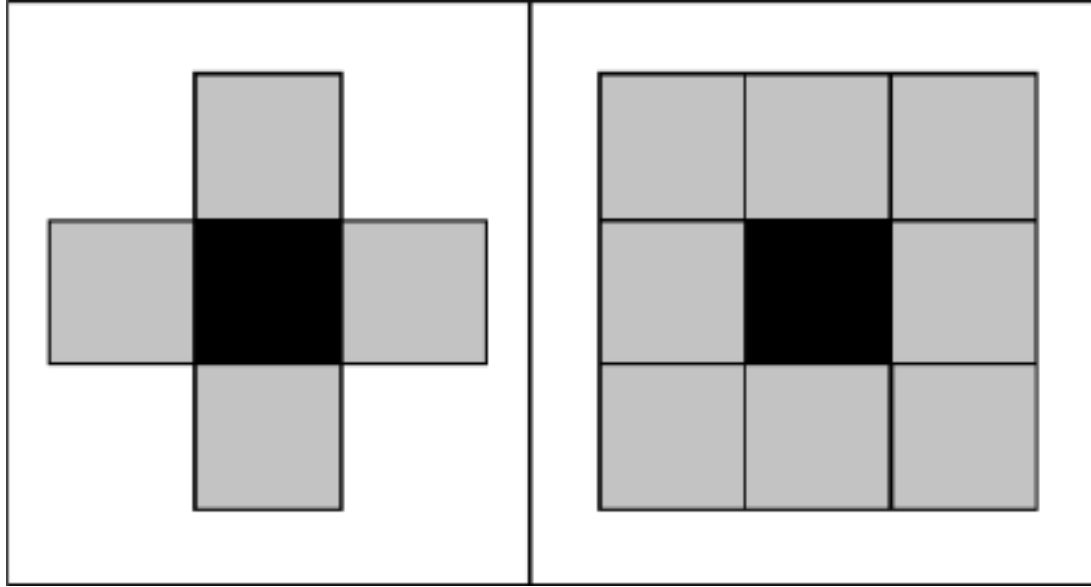
t	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
$t+1$	0			1			0			1			1			0			1			0		

Şekil 5.1. Bir boyutlu CA’nun zamanla gelişimi için bir örnek

CA kurallarının Boolean gösterimi hücrenin değerinin bir önceki adımdaki komşularının değerlerine bağlı olduğunu fakat önceki adımdaki kendi değerine bağlı olmadığını ortaya koymuştur. Böylece, bazı kuralların çevresel olduğu bilgisine ulaşılabilir. Yukarıdaki örneğin ondalık sayı sistemindeki karşılığı $0x2^0 + 1x2^1 + 0x2^2 + 1x2^3 + 1x2^4 + 0x2^5 + 1x2^6 + 0x2^7 = 90$ olduğu için kural 90 olarak anılmaktadır [32].

İki boyutlu CA’larda birkaç olası örgü ve komşu durumları vardır. İki boyutlu kare örgülerde beş komşulu ve dokuz komşulu durumlar vardır. İki boyutlu CA’lar bir boyutlu CA’lar gibi merkezdeki hücrenin komşularıyla olan etkileşimlerini inceler. Beş komşulu kare CA’da m hücresinin $t+1$ anındaki durumu aşağıdaki fonksiyon ile belirlenir [33]:

$$a_{i,j}^{t+1} = f(a_{i,j}^t + a_{i,j+1}^t + a_{i+1,j}^t + a_{i,j-1}^t + a_{i-1,j}^t) \quad (5.9)$$



(a)

(b)

Şekil 5.2. İki boyutlu CA için a) 5 komşulu kare b) 9 komşulu kare

Beş komşulu kare CA’da merkezdeki hücrenin sol, sağ, üst ve altındaki hücrelerle etkileşimine bakılır. Dokuz komşulu kare CA ise köşedeki komşular da ilave edilir. Her bir hücre 0 veya 1 değerlerini alırsa, beş komşu için olası $2^5 = 32$ değer vardır. Bu durumda, $2^{32} \cong 4 \times 10^9$ farklı CA kural vardır. Dokuz komşulu CA’lar ise $2^{512} \cong 10^{154}$ farklı kurala sahiptir.

5.3. Creutz Cellular Automaton (CCA) Metoduyla Prostat Kanseri Hücrelerinin Homojen Ortamda Ising Model Kullanılarak Modellenmesi

Michael Creutz 1983 yılında, yeni bir simülasyon tekniği geliştirmiştir. Bu teknikte, yeni bir değişken olan “demon” (spine eşlik eden momentum) adı verilen bir serbestlik derecesi tanımlamıştır. Bu değişken spinleri rasgele dolaşır ve toplam enerji korunacak şekilde sistemin kinetik enerji ihtiyacını karşılar [34]. 1986’da ise Ising modelin CA ile $d = 2$ boyutlu uzayda simülasyonunu tanımlamıştır [35]. Bu modelde kare örgü kullanmış ve örgüdeki her bir hücre için ikili bitler atamıştır. Dolayısıyla dört ikili bit üzerinden işlem yapılacaktır. İkili bitlerden ilki Ising spinine karşılık gelmekte ve B_i ile gösterilmektedir. B_i , 0 veya 1 değerlerini alabilir. Dış manyetik alanın olmadığı durumda ($H = 0$) Eş. 5.1,

$$H_I = -J \sum_{\langle ij \rangle} S_i S_j \quad (5.10)$$

ifadesine dönüşür. Burada $S_i = 2B_i - 1$ olup, $\langle ij \rangle$ toplamın en yakın komşu çiftleri üzerinden yapıldığını ifade eder. Dört ikili bit kullanılan bu modelde ikinci ve üçüncü bit demonlara ait bilgileri taşır. Bu bitler $D_{1,i}$ ve $D_{2,i}$ olmak üzere, momentum değişkenine karşılık gelen kinetik enerji,

$$H_K = 4 \sum_i (2^0 D_{1,i} + 2^1 D_{2,i}) \quad (5.11)$$

ile ifade edilir. $D_{1,i}$ ve $D_{2,i}$ bitleri 0 veya 1 değerlerini aldıkları için $(2^0 D_{1,i} + 2^1 D_{2,i})$ ifadesi 0, 1, 2 ve 3 değerlerini alabilir. Bu durumda momentum değişkenine karşılık gelen kinetik enerji 0, 4, 8 ve 12 değerlerini alacak olup güncellenecek spin sadece bu değerlerde ters çevrilecektir. İfadedeki 4 çarpanı, spinin ters çevrilmesi için Eş. 5.10'da hesaplanan kinetik enerjinin 4 katı olması gerektiğinden eklenmiştir. Böylece, toplam enerji,

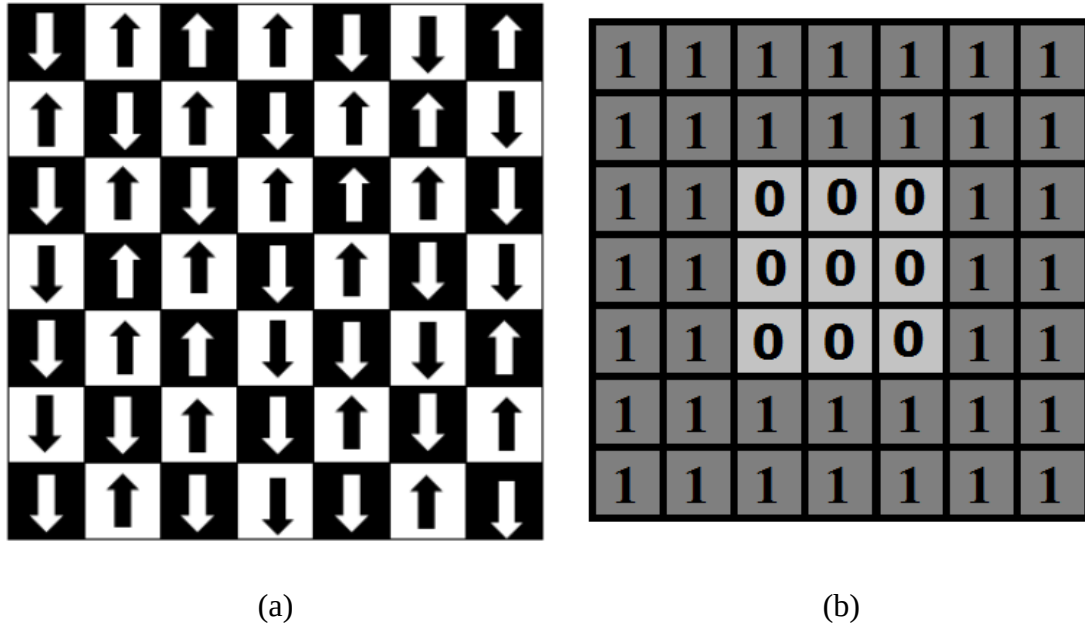
$$H = H_K + H_I \quad (5.12)$$

şeklinde tanımlanır. Son olarak, dördüncü ikili bit dama tahtası düzeninde çalışmayı mümkün kılmakta ve Ising modelinin CA ile simülasyonunu sağlamaktadır.

Simülasyonun ilk adımında siyah hücreler beyaza, beyaz hücreler siyaha çevrilir. Siyah hücrelerin spinleri ters çevrilir, yani spin yukarı ise spin aşağı, spin aşağı ise spin yukarı yapılır. Daha sonra, Ising enerjisindeki değişim hesaplanır. Bu enerji değişimi momentum değişkenine aktarılabilir ya da momentum değişkeninden alınabilirse, spin ters çevrilme işlemi tamamlanır ve momentum uygun bir şekilde değiştirilir. Aksi durumda, spin olduğu gibi kalır ve momentum değiştirilmez. Yapılan bu spin güncelleme işlemleri örgüdeki tüm siyah hücrelerin spinlerine aynı zaman adımında uygulanır. Simülasyon sistem dengeye (spin durumlarında değişiklik olmaması) gelinceye kadar bu işlemleri devam ettirir [36].

Bu tez çalışmasında prostat kanserinin gelişimi CCA metodu kullanılarak oluşturulan iki boyutlu Ising modelinde incelenmiştir. Prostat kanser hücreleri Ising modele Şekil 5.3'de gösterildiği gibi adapte edilmiştir. Bu modelde kanserli hücreler "0", sağlıklı hücreler "1" olarak tanımlanmıştır. Herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmadığı için kanserli hücrelerden

sağlıklı hücrelere geçiş olmayacağı düşünülerek, sadece sağlıklı hücrelerden kanserli hücrelere faz geçişine ($1 \rightarrow 0$) izin verilmiştir.



Şekil 5.3. (a) Ising modelde spinlerin şematik gösterimi. (b) prostat kanserli ve sağlıklı hücrelerin Ising modele uyarlanması (kanserli hücreler 0, sağlıklı hücreler 1)

Modeldeki demon enerjisi biyolojik sistemlerdeki kanserin büyüüp çoğalması için gereksinim duyduğu besin enerjisine karşılık gelir. Ayrıca, modelde toplam enerjinin korunması şartı kanserin besin ihtiyacı için anjiyogenez yapma ihtimalini göz ardı etmektedir.

Prostat kanseri enjekte edilmiş deney farelerinden elde edilen sonuçların CCA'da Ising model kullanılarak oluşturulan simülasyondan elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılması Bölüm 7'de verilmiştir.

6. BİYOLOJİK MODEL

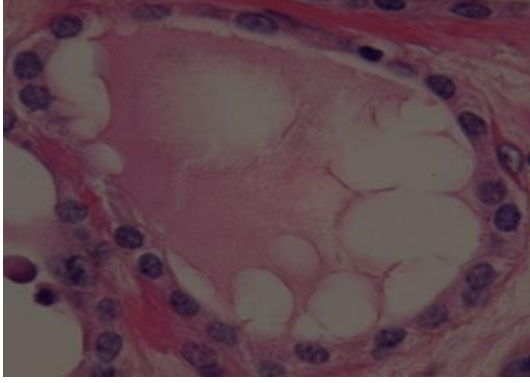
Bu tez çalışması kapsamında hayvan deneyleri yapılmamıştır. Gazi Üniversitesi Biyoloji bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN'ın 05/2018-11 kodlu BAP projesi kapsamında yapmış olduğu deney farelerinde prostat kanseri oluşturma çalışmasından elde edilen doku örneği görüntüleri kullanılmıştır.

Deney farelerinde prostat kanseri oluşturma çalışmasında, 40 haftalık Wistar albino deney fareleri kullanılmıştır. Çalışma sırasında, fareler 23 ± 4 °C sıcaklık, 50 ± 6 % nem ve 12 saat ışık, 12 saat karalık olacak şekilde ışık döngüsü olan ortamda tutulmuştur. Hayvanlar standart fare besini ve su ile beslenmiştir.

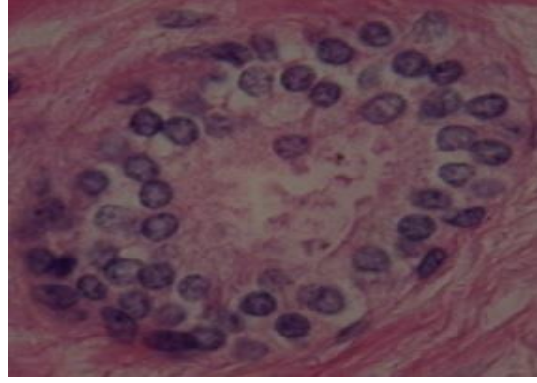
Bir haftalık hayvan adaptasyonundan sonra, fareler her bir grupta 10 fare olacak şekilde 4 ayrı gruba ayrılmıştır [37-40].

- (i) Bu gruptaki fareler standart beslenir ve herhangi bir işlem yapılmaz.
- (ii) Bu gruptaki farelerde fibroid tümör gelişimini incelemek için çalışmanın 1. ve 30. günlerinde, susam yağı içinde çözülmüş 50 mg/kg 7,12-dimetil benz[a]antrasen (DMBA) periton boşluğuna enjekte edilmiş ve fareler 15 gün standart fare besiniyle beslenmiştir.
- (iii) Bu gruptaki farelere de 50 mg/kg DMBA periton boşluğuna enjekte edilmiş ve fareler 30 gün standart fare besiniyle beslenmiştir.
- (iv) Bu gruptaki farelere 50 mg/kg DMBA periton boşluğuna enjekte edilmiş ve fareler 45 gün standart fare besiniyle beslenmiştir.

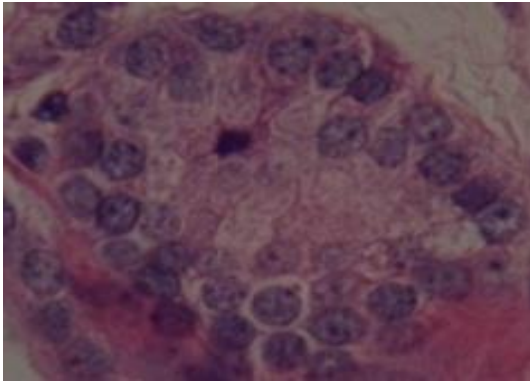
Tüm dokular %10'luk formaldehitte sabitlenmiştir. Dokular doku numunesi hazırlama aygıtı yardımıyla işlenmiştir. Daha sonra dokular parafin bloklar arasına gömülmüştür. Marin camı yardımıyla 3,5 μ m boyutunda kesitler alınmıştır. Tüm kesitler hematoksil-eozin ile boyanmış ve Resim 6.1'deki görüntüler elde edilmiştir.



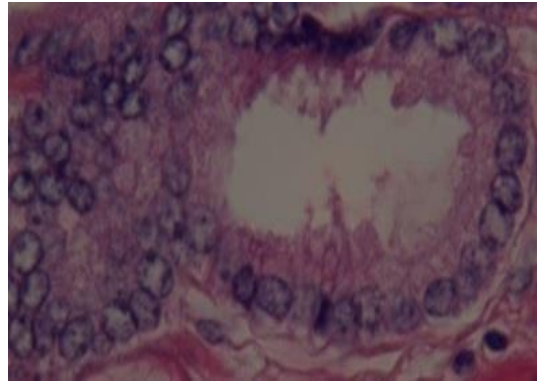
(a)



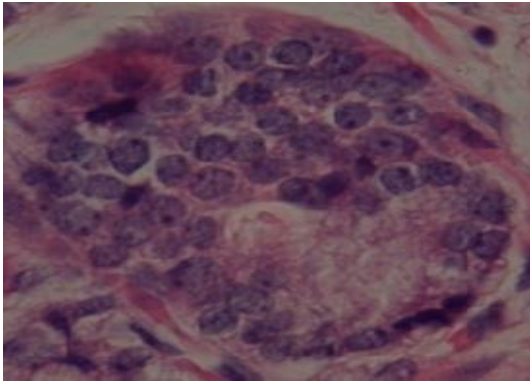
(b)



(c)



(d)



(e)

Resim 6.1. Kanserli prostat bezi görüntüleri (a) 0 günlük (b) 15 günlük (c) 30 günlük (d) 45 günlük (e) 60 günlük

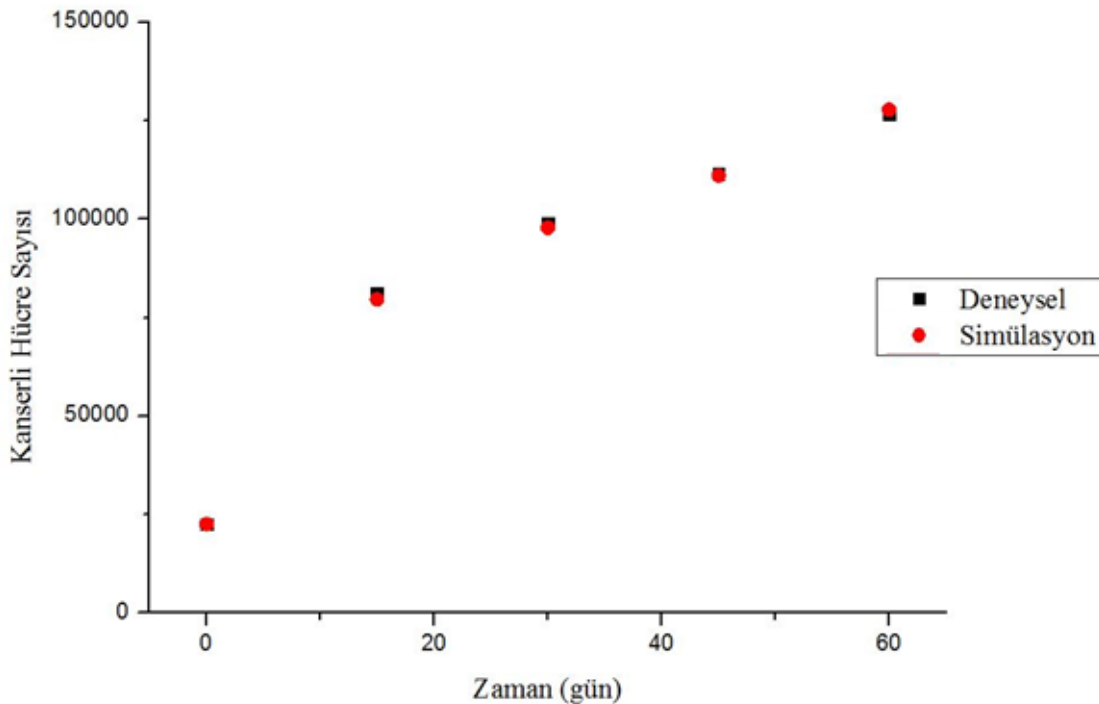
Prostat bez dokusu, kübik epitel dokusunun oluşturduğu bir bez kompleksi şeklindedir. Prostat bezinin çevresel etmenlere bağlı olarak, UV ışını, yanlış ilaç kullanımı, viral enfeksiyonu ajanlarına maruz kalması, in-vitro (hücre dışı) verilen kanserojen içerikli kimyasalların verilmesi gibi nedenler ile kanser gelişimi söz konusu olabilir. Prostat kanser dokusunda, belirleyici temel unsur, prostat bez lümeninde yer alan kübik epitel hücreleri

(kontROLSÜZ hücre bölünmesine bağlı olarak) sayısındaki artış olarak bilinir. Dolayısıyla, normal prostat bezindeki kübik epitel hücre sayısı, gün artışına bağlı olarak (0, 30, 45, 60 gün) artış göstermektedir. KontROLSÜZ hücre bölünmesi nedeniyle bu kübik epitel hücre artışı, gün sayısı ile paralel oranda artmaktadır. İşte bu artış, prostat kanserli dokularda, gün evresine bakılarak resimlenebilmekte ve prostat kanser dokusunun hücresel yapısı yorumlanabilmektedir. Bu bakımdan, prostat bezinin 0 gününe ait olan resim, normal prostat bez dokusunu temsil eder. Burada, kübik epitel hücreleri prostat bezi içinde genellikle tek sıra halinde sıralanmıştır. Bez yapısı normal görünümünde olup, etrafını sıkı bağ dokusu kaplamaktadır. 15 günlük çekilen resim, in vitro koşullarda kanser oluşturulan prostat bez dokusunu temsil eder. Burada, hücre döngüsü kontrolü yavaş yavaş kayıp edilmeye başlanıldığı için, prostat bezi içindeki kübik epitel hücrelerinde az da olsa kübik epitel hücre artışı gözlenmektedir. 30 günlük çekilen resimde, hücre döngü kontrolü kayıp edilmeye başlanıldığından, prostat bezi içindeki kübik epitel artışı; kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmektedir. 45 günlük çekilen resimde ise, prostat bez yapısını oluşturan kübik epitel hücre artışının diğer günlerde gerçekleşen kübik epitel artışından daha fazla olduğu belirlenmiştir. 60 günlük resimde ise, in vitro koşullarda oluşturulan prostat kanseri dokusunda en fazla kübik epitel hücre artışının olduğu görülmüştür. Burada, kanserli dokunun 60 günlük süre bekletilmesi sağlanmış ve sonuç olarak, prostat bez epitelini oluşturan kübik epitel hücrelerinin kontROLSÜZ hücre bölünmesi ile paralel olarak kübik epitel hücre artışının da çok daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durum histopatolojik değerlendirme açısından beklenen bir durum olarak kabul edilir.

7. SİMÜLASYON HESAPLAMALARI VE SONUÇLAR

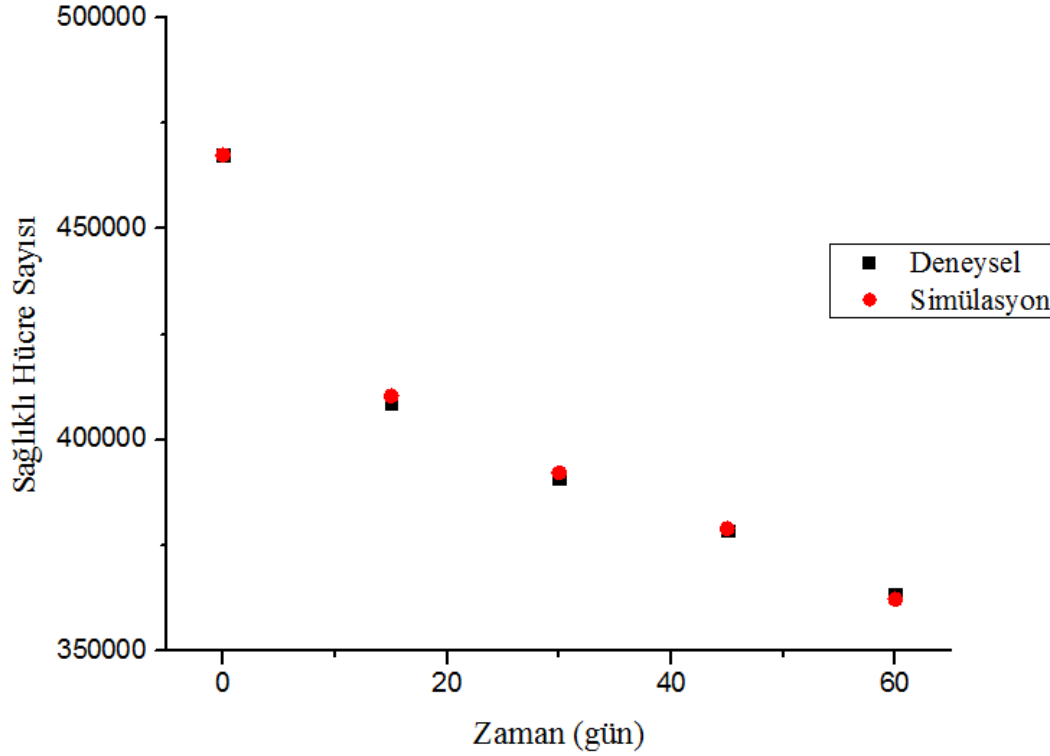
Deney farelerinden alınan 0, 15, 30, 45 ve 60 günlük kanserli doku görüntüleri, MATLAB kullanılarak oluşturulan görüntü işleme algoritmasında hücrelere bölünmüştür. Bu hücrelerin değeri, içinde kanserli hücre var ise “0”, sağlıklı hücre var ise “1” olarak tanımlanmıştır. Böylece, “0” ve “1” lerden oluşan 700x700 boyutlu örgüler elde edilmiştir. CCA’da iki boyutlu Ising modeli kullanılarak oluşturulan simülasyona, 0 günlük kanserli doku örneği örgü başlangıç durumu olarak verilmiştir. Simülasyon 10 kez çalıştırılıp ortalaması alınmış ve tümörün ilerlemesinin 180 Monte Carlo adımı sonrası durduğu gözlemlenmiştir.

Deneysel sonuçların simülasyonla karşılaştırılabilmesi için simülasyondan elde edilen veriler 0, 15, 30, 45 ve 60 günlük olmak üzere 5 veri üzerinden incelenmiştir. Kanserli hücre sayısı ilk başlarda hızla artarken daha sonra artma hızında yavaşlama gözlenmiştir. Kanserli hücre sayısının zamanla değişimini gösteren deneysel ve simülasyon sonuçları Şekil 7.1’de verilmiştir. Sonuçlar göstermektedir ki, deneysel çalışma ve simülasyon sonucunda elde edilen kanserli hücre sayıları birbirleri ile örtüşmektedir. Yapılan simülasyon, kanserli hücre sayısının zamanla ilerlemesi üzerinde mantıklı yaklaşım göstermiştir.



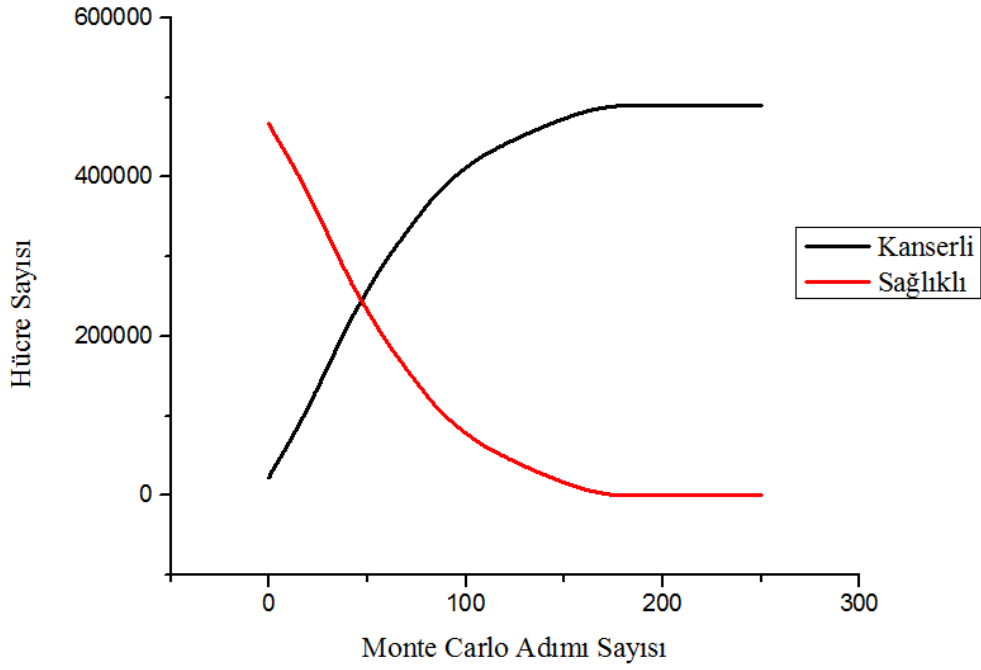
Şekil 7.1. Kanserli hücre sayısının zamanla değişimi (60 günlük)

Sağlıklı hücrelerin zamanla değişimi ise beklenildiği gibi Şekil 7.2’de görülebilir.



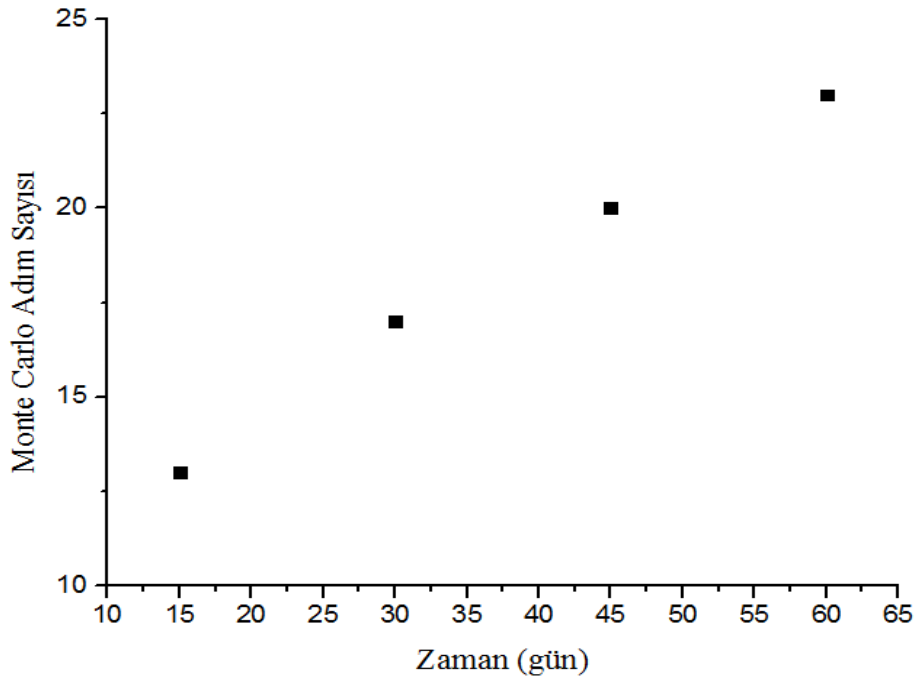
Şekil 7.2. Sağlıklı hücre sayısının zamanla değişimi (60 günlük)

Deneysel olarak elde edilen sonuçlar 60 günlük verileri kapsamaktadır. Bundan dolayı karşılaştırma analizi sadece 60 gün üzerinden yapılmış ve sonuçların birbirleriyle örtüştüğü görülmüştür. Simülasyon algoritması, başlangıç olarak verilen 0 günlük kanserli doku hücrelerinden elde edilen örgüyü, kanserli hücreler tüm dokuyu ele geçirene kadar devam ettirebilmektedir. Bu sayede, simülasyon algoritması tümör gelişimini 60 günden sonra da gözlemleyebilmeyi mümkün kılmaktadır. Şekil 7.1 ve Şekil 7.2’de 60 güne kadar karşılaştırılması yapılan kanserli ve sağlıklı hücre sayılarının, daha sonraki günlerde nasıl değişeceğini gösteren simülasyon sonucu Şekil 7.3’te gösterilmiştir.



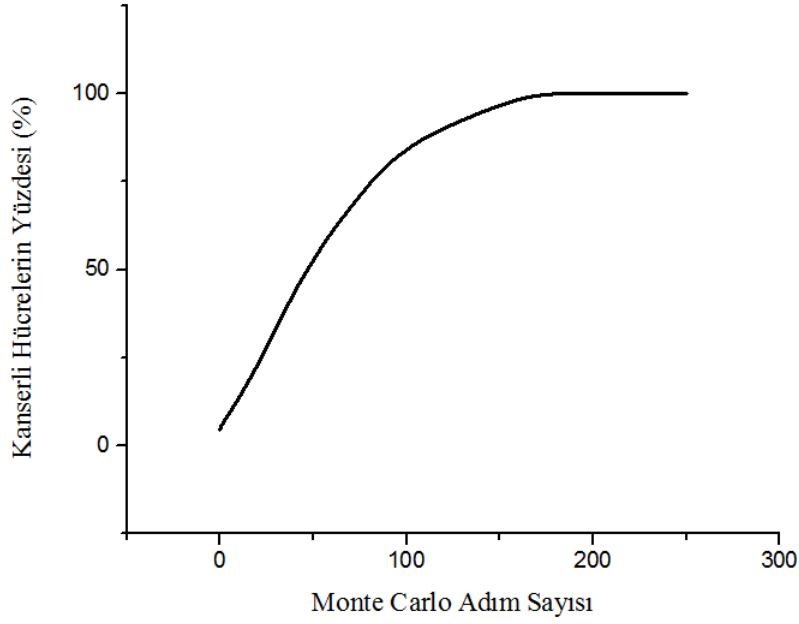
Şekil 7.3. Kanserli ve sağlıklı hücre sayısının zamanla değişimi (simülasyon)

Yapılan çalışmalar sonucunda simülasyon algoritmasına ait Monte Carlo adım sayılarına karşılık gelen gün sayıları belirlenerek, simülasyon algoritmasının optimizasyon grafiği Şekil 7.4'teki gibi elde edilmiştir. Bu sayede gün bazında tümör gelişimi tespit edilebilecektir.



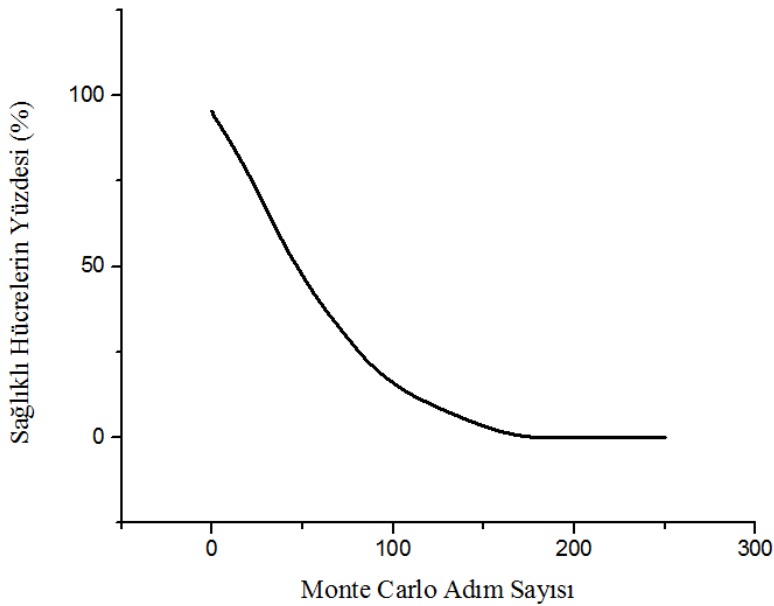
Şekil 7.4. Simülasyon algoritmasının optimizasyon grafiği

Başka bir açıdan bakmak gerekirse, kanserli bir doku örneğindeki kanserli hücre sayısının tüm dokuyu ele geçirene kadar geçen süredeki kanser ilerleyişinin yüzdesel gösterimi Şekil 7.5'te gösterilmiştir.



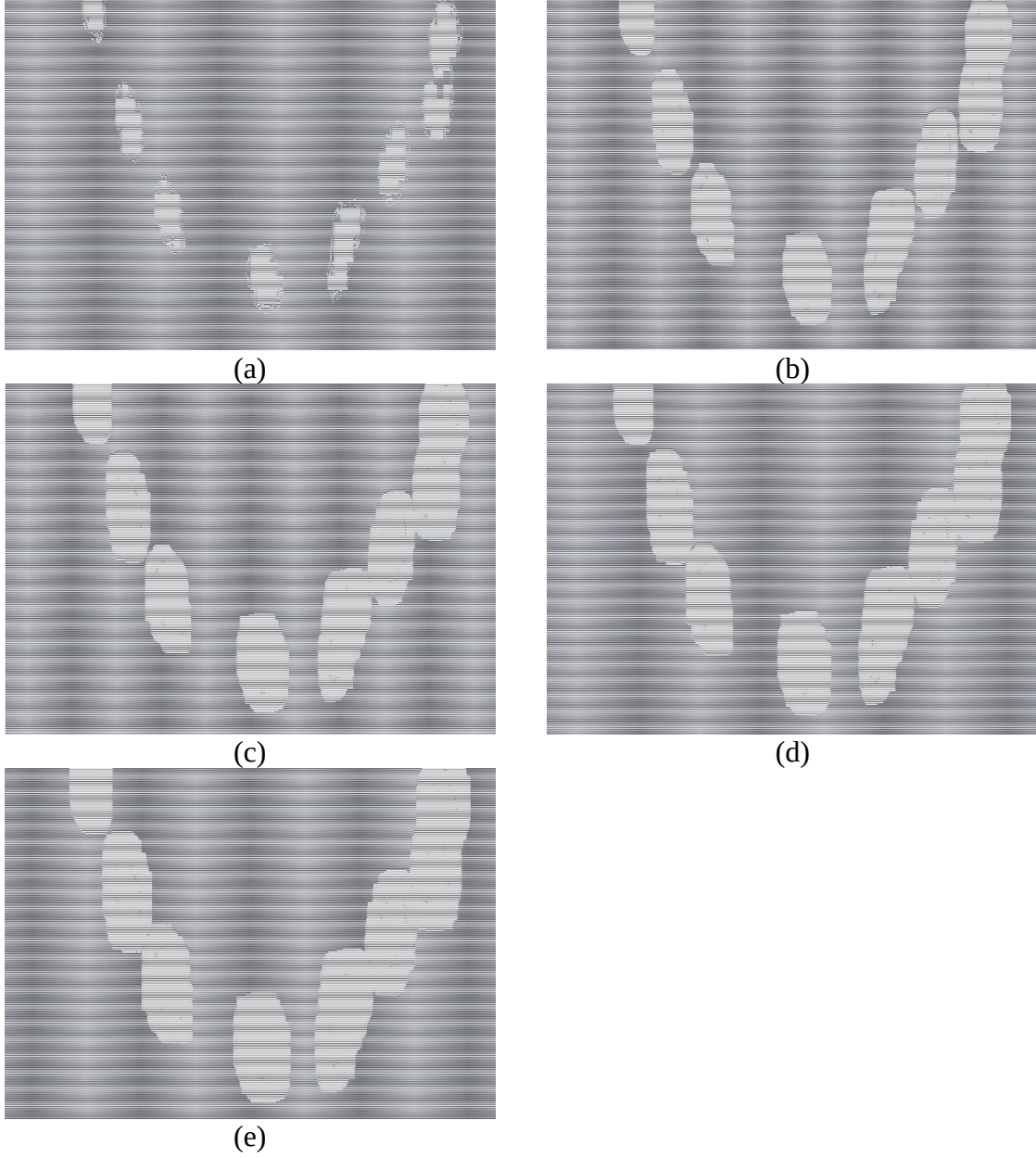
Şekil 7.5. Kanserli hücre yüzdesi değişimi

Aynı şekilde, sağlıklı hücrelerin zamanla yok oluşunun yüzdesel gösterimi Şekil 7.6'da görülebilir.



Şekil 7.6. Sağlıklı hücre yüzdesi değişimi

Simülasyona girdi olarak verilen 0 günlük kanserli doku görüntüsüne ait gelişim adımları Şekil 7.7’de verilmiştir. Simülasyon 700x700 örgüde çalıştırıldığı için kanserli dokuya ait tüm detayları göstermek teknik olarak mümkün değildir, bundan dolayı örgünün belirli bir kısmı paylaşılmıştır.



Şekil 7.7. Prostat kanser hücrelerinin zamanla gelişimi (a) 0 günlük (b) 15 günlük (c) 30 günlük (d) 45 günlük (e) 60 günlük

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser günümüzün en önemli ölüm sebeplerinden biridir. Kanser üzerine yapılan birçok çalışma, kanserin biyolojik yapısı ve davranışını anlamak üzerine olmuştur. Kanser uzun yıllar boyunca moleküler biyoloji ve genetik alanında incelenmiştir. Fakat yapılan bu çalışmalar yeterli gelmediği için farklı bilim dalları ile yapılan ortak çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur. Böylelikle kanser disiplinler arası bir çalışma konusu haline gelmiştir. Bu çalışmalara fiziksel yaklaşımlarla da katkı sağlanmaktadır. Kanser hücrelerinin ve mikroçevrelerinin fiziksel modellerinin yapıp tümör gelişiminin nasıl olacağını görmek mümkündür.

Bu tez çalışması kapsamında prostat kanser hücreleri enjekte edilmiş deney farelerinden elde edilen doku örneği görüntüleri kullanılarak, CCA’da iki boyutlu Ising modeli ile oluşturulan simülasyon algoritmasında incelenmiştir. Laboratuvar ortamında görülen tümör gelişimi simülasyon ortamında da test edilmiş ve sonuçların uyumlu olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda elde edilen uyumlu sonuçlar göstermektedir ki kanser hücrelerinin gelişimleri bilgisayar algoritmalarıyla tahmin edilebilmektedir. Böylelikle, hayvan deneyleri ile doğrulanan simülasyon algoritmasının prostat kanserli hastalarda da kullanılabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, hastalardaki tümör gelişiminin daha önceden görülebilmesi ve ona uygun tedavinin uygulanması da mümkün kılınacaktır.

Bu çalışmada kullanılan algoritma, incelediği bölge içerisindeki sistemin toplam enerjisinin sabit olduğunu kabul etmektedir. Diğer bir deyişle, kanser hücrelerinin damarlanma sergilemediği yani tümör ortamının homojen olduğu kabul edilmektedir. İlerleyen çalışmalarda daha hassas gelişim tahmininde bulunabilmek ve hastaya özel bir simülasyon uygulayabilmek için algoritmaya belirli parametreler eklemek mümkündür. Ayrıca kanserin tedavi sürecinin simülasyon ortamında gözlenebilmesi de mümkün kılınabilir.

KAYNAKLAR

1. Özseven, S. (2019). *Prostat Kanseri ve Benign Prostat Hiperplazisinin Erken Tanısında Potansiyel Biyobelirteç Olarak Serum MikroRNA'ların Rolü*, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, 3-4.
2. Hsing, A. W. ve Chokkalingam A. P. (2006). Prostate cancer epidemiology. *Frontiers in Bioscience*, 11, 1388-1413.
3. Siegel R. L., Miller K. D., ve Jemal A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7-34.
4. Hassanpour S. H. ve Denghani M. (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 127-129.
5. Pecorino, L. (2012). *Molecular Biology of Cancer* (Üçüncü Baskı). Oxford: Oxford University Press, 2-5.
6. Trichopoulos, D., Li, F. P., ve Hunter D. J. (1996). What causes cancer?. *Scientific American*, 275(3), 80-87.
7. Philips R., Kondev J., Theriot J., ve Garcia H. G. (2013). *Physical Biology of the Cell* (İkinci Baskı). New York: Garland Science, 115-116.
8. Duffy M. J., Synnott N. C., ve Crown J. (2017). Mutant p53 as a target for cancer treatment. *European Journal of Cancer*, 83, 258-265.
9. Hanahan D. ve Weinberg R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
10. Kondoh, H. (2008). Cellular life span and the Warburg effect, *Experimental Cell Research*, 314(9), 1923-1928.
11. Risler T. (2015). Focus on the physics of cancer, *New Journal of Physics*, 17, 1-8.
12. Sanjuan M. A. F. (2017). Physics of cancer: the new adventure of physicists against cancer, *Contemporary Physics*, 58(2), 176-178.
13. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., ve Jemal A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424.
14. Dasgupta P. ve Kirby R. S. (Editörler). (2012). *ABC of Prostate Cancer*, West Sussex: Blackwell Publishing LTD, 7-8.
15. Mcneal J. E. (1981). The zonal anatomy of the prostate, *The prostate*, 2(1), 35-49.
16. Gann P. H. (2002). Risk factors for prostate cancer, *Reviews in Urology*, 4(5), 3-10.

17. Haas G. P. ve Sakr W. A. (1997). Epidemiology of prostate cancer, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 47(5), 273-287.
18. Crawford E. D. (2003). Epidemiology of prostate cancer, *Urology*, 62(6), 3-12.
19. Rawla P. (2019). Epidemiology of prostate cancer, *World Journal of Oncology*, 10(2), 63-89.
20. Grönberg, H. (2003). Prostate cancer epidemiology, *The Lancet*, 361, 859-864.
21. Wu, I. ve Modlin C. S. (2012). Disparities in prostate cancer in African American men: what primary care physicians can do, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 79(5), 313-320.
22. Lim K. B. (2017). Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia, *Asian Journal of Urology*, 4(3), 148-151.
23. Örmeci, M. T. (2019). *Prostat Kensei Tanısı Koyulmuş Hastalarda Multiparametrik MRG Tetkiklerinin Prostat Kanseri Lokal Evrelemesindeki Rolünün Araştırılması*, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 19-20.
24. Dülgeroğlu, Y. (2019). *Prostat Kanseri, Benign Prostat Hiperplazisi ve Kronik Prostatitli Hastalarda Bazı MikroRNA'ların Dolaşımdaki Düzeylerinin Araştırılması*, Doktora Tezi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilecik, 25.
25. Pierorazio, P. M., Walsh P. C., Partin A. W., ve Epstein J. I. (2013). Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system, *BJI International*, 111(5), 753-760.
26. Yeomans J. M. (1992). *Statistical Mechanics of Phase Transitions*. Oxford: Clarendon Press, 1-2.
27. Baxter R. J. (1982). *Exactly Solved Models in Statistical Mechanics*. London: Academic Press Ltd, 32.
28. Huang, K. (1987). *Statistical Mechanics* (İkinci Baskı). New York: John Wiley & Sons, 342.
29. Burks, A. W. (1969). *Von Neumann's Self-Reproducing Automata: Teknik Rapor*. Ann Arbor, MI: University of Michigan, Office of Research Administration
30. Sarkar, P. (2000). A brief history of cellular automata, *ACM Computing Surveys*, 32(1), 80-107.
31. Wolfram, S. (1983). Statistical mechanics of cellular automata, *Reviews of Modern Physics*, 55(3), 601-644.
32. Kutlu, B. (1995). *İki Boyutlu Ising Modelin Creutz Cellular Automaton ile İncelenmesi*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 33.

33. Packard, N. H. ve Wolfram S. (1985). Two-dimensional cellular automata, *Journal of Statistical Physics*, 38(5-6), 901-946.
34. Creutz, M. (1983). Microcanonical Monte Carlo simulation, *Physical Review Letters*, 50(19), 1411-1414.
35. Creutz, M. (1986). Deterministic Ising dynamics, *Annals of Physics*, 167(1), 62-72.
36. Merdan, Z. (2003). *Altı Boyutlu Ising Modelinin Creutz "Cellular Automaton"ında İncelenmesi*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 68.
37. In, G. K., Hu, J. H., ve Tseng W. W. (2017). Treatment of advanced, metastatic soft tissue sarcoma: latest evidence and clinical considerations, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 9(8), 533-550.
38. Sharma V., Paliwal R., Janmeda P., ve Sharma S. (2012). Chemopreventive efficacy of moringa oleifera pods against 7,12-dimethylbenz[a]anthracene induced hepatic carcinogenesis in mice, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(6), 2563-2569.
39. Abedin, Z., Sen S., ve Field, J. (2012). Aldo-keto reductases protect lung adenocarcinoma cells from the acute toxicity of B[a]P-7,8-trans-dihydrodiol, *Chemical Research in Toxicology*, 25(1), 113-121.
40. Karabulut, A. B., Karadag, N., Gurocak, S., Kiran, T., Tuzcu, M., ve Sahin, K. (2014). Apricot attenuates oxidative stress and modulates of Bax, Bcl-2, caspases, NFκ-B, AP-1, CREB expression of rats bearing DMBA-induced liver damage and treated with a combination of radiotherapy, *Food and Chemical Toxicology*, 70, 128-133.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : GÖKBEL KEKLİKOĞLU, Didem
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 06.04.1990, İzmir
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 202 13 24
 e-mail : didemgokbel@gazi.edu.tr



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / FİZİK Bölümü	Devam ediyor
Lisans	ODTÜ / FİZİK Bölümü	2014
Lise	Buca Anadolu Lisesi	2008

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2017-Halen	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2014-2015	Renko LTD.	Fizikçi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Merdan, Z. ve Gokbel-Keklikoglu, D. (2018). The Test of a New Critical Exponent Q by Using Ising Model on the Creutz Cellular Automaton. *Acta Physica Polonica A*, 133(5), 1200–1204.

Hobiler

Tiyatro, Piyano, Müzik



GAZİ GELECEKTİR..