



FRAKTALI: OD LAJBNICA DO AI ALATA U OTORINOLARINGOLOGIJI

Svetlana Valjarević^{1,2}

1. Služba otorinolarinologije sa maksilofacijalnom hirurgijom, Kliničko-bolnički centar Zemun
2. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

*Autor za korespondenciju: Svetlana Valjarević, Vukova 9, Beograd
Tel: +381113772660, email: cecamilosevic@gmail.com*

FRACTALS: FROM LEIBNIZ TO AI APPLICATIONS IN OTORHINOLARYNGOLOGY

Svetlana Valjarević^{1,2}

1. Department of Otorhinolaryngology with Maxillofacial surgery, Clinical Hospital Center Zemun
2. Faculty of Medicine, University of Belgrade

*Corresponding author: Svetlana Valjarevic, Vukova 9, Belgrade, Serbia
Tel: +381113772660, email: cecamilosevic@gmail.com*

SAŽETAK

Fraktalna dimenzija predstavlja matematički parametar koji kvantifikuje kompleksnost bioloških struktura. U medicinskim naukama, primena fraktalne analize omogućava kvantitativno razlikovanje zdravog i patološki izmenjenog tkiva, kao i identifikaciju subtilnih promena koje prate proces senescencije, inflamacije i karcinogeneze. Integracija sa metodama veštačke inteligencije dodatno povećava dijagnostički potencijal ovog parametra i približava ga rutinskoj kliničkoj upotrebi. Iako postoje izazovi u pogledu standardizacije metodologije i interpretacije rezultata, aktuelni podaci ukazuju da fraktalna dimenzija ima značajan potencijal da postane deo savremenih alata digitalne patologije, otorinolarinologije i personalizovane medicine.

Ključne reči: *fraktalna dimenzija, teksturalna analiza, medicinska slika, veštačka inteligencija*

ABSTRACT

Fractal dimension is a mathematical parameter that quantifies the complexity and irregularity of biological structures. In medical sciences, fractal analysis enables quantitative differentiation between normal and pathological tissues, as well as the detection of subtle structural alterations associated with senescence, inflammation and carcinogenesis. Integration with artificial intelligence and machine learning approaches further enhances

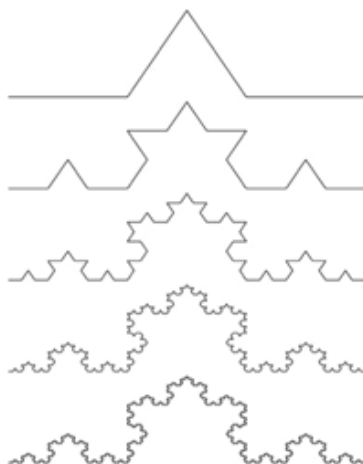
its diagnostic potential and brings it closer to clinical practice. Despite current limitations related to methodological standardization and interpretation, accumulating evidence suggests that fractal dimension may evolve into a valuable component of digital pathology, otolaryngology and personalized medicine.

Keywords: *fractal dimension, texture analysis, medical imaging, artificial intelligence*

UVOD- OSNOVI FRAKTALNE GEOMETRIJE

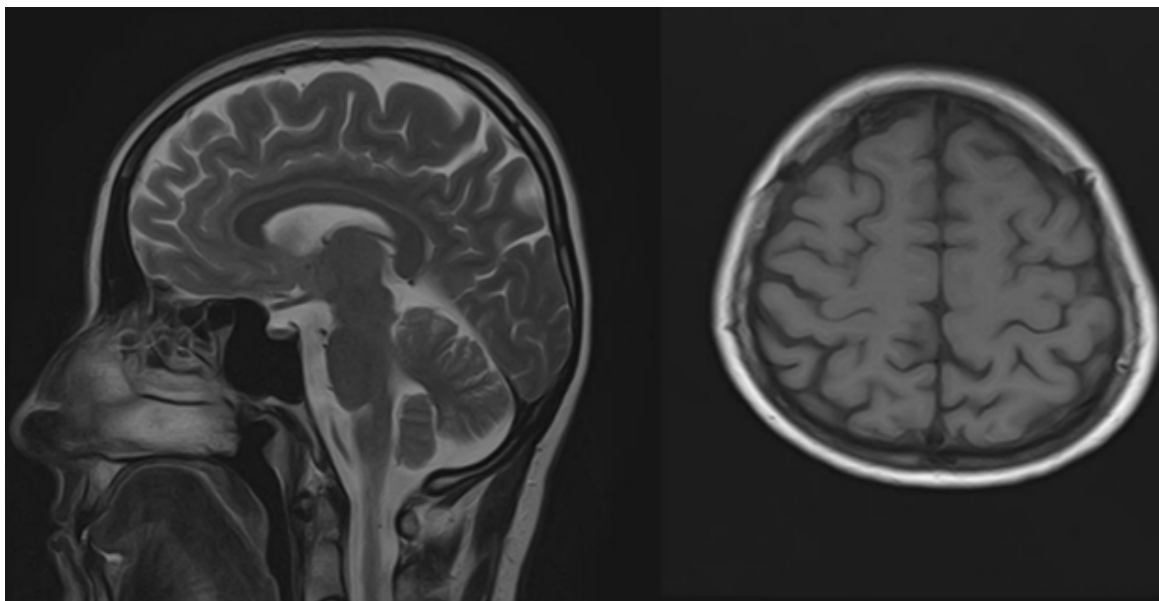
Tokom dugog vremenskog perioda, postavke Euklidske geometrije bile su osnovni koncept za opisivanje i konstrukciju objekata. Ipak, objekti u prirodi nisu pravilnih oblika i ne podležu zakonima Euklidske geometrije. Koncept fraktalne, odnosno necelobrojne dimenzije, kojim se proširuju mogućnosti opisivanja složenih oblika, uveo je matematičar Benoa Mandelbrot (Benoit Mandelbrot) objavljivanjem rada "How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension", 1967. godine u časopisu Science¹. U ovom radu Mandelbrot diskutuje o paradoksu obale, odnosno o svojstvu da se izmerena dužina obale povećava, kako se smanjuje jedinica mere- ako bi se koristio metar, rezultat bi bio kraći nego kada bi se dužina merila štapovima dužine 1 stope (30,48cm). Korišćenjem manje jedinice mere dobijali bismo veću izmerenu dužinu fraktalne strukture. Razlog je taj što se oblik strukture beskonačno ponavlja ukoliko strukturu posmatramo sa sve veće blizine, odnosno, obala ima oblik koji se ne može ni precizno premeriti ni opisati tradicionalnim pojmovima Euklidske geometrije.

Sam pojam fraktala Mandelbrot uvodi nekoliko godina kasnije, 1975. godine (fractus, latinski - slomljen). Od tada, fraktalna analiza počinje da se koristi u brojnim naučnim disciplinama². Fraktal je geometrijski oblik koji se može razložiti na manje delove tako da je svaki od njih identičan ili sličan umanjenoj kopiji celine. Fraktalnu figuru ili telo, dakle, karakteriše pojam samosličnosti koji podrazumeva da je svaki njegov deo sličan celini. Pošto su strukture slične na svim nivoima uvećanja, fraktali se smatraju beskonačno kompleksnim (Slika 1). Može se reći i da dimenzija fraktala ne ukazuje samo na njegovu kompleksnost detalja, nego i na stepen njegove neregularnosti, kao i na to u kojoj meri ispunjava neki euklidski prostor^{3,4}.



Slika 1. Fraktalna dimenzija- iteracije Kohove krive

Još u 17. veku nemački filozof i matematičar Lajbnic (baron Gottfried Wilhelm Freiherr von Leibniz) razmatrao je pojam samosličnosti kroz metafizičku teoriju monada pri kojoj je unutrašnja aktivnost svake monade u harmoniji sa aktivnošću svih ostalih⁵. Brojne strukture u prirodi imaju svojstvo samosličnosti- vidljivo pražnjenje atmosferskog elektriciteta (munje), izgled oblaka, reljefa, rečna korita, snežne pahuljice, delovi biljaka. U prirodi, biološke fraktalne strukture nastaju ponavljanjem istog morfogenetskog mehanizma više puta, na primer grananjem. U ljudskom organizmu, sistem krvotoka, limfotoka, struktura alveolarnog tkiva, linije koštanih preloma i otkucaji srca imaju fraktalnu strukturu, koja nije nasumično organizovana, već prati matematičke zakonitosti. Sa stanovišta evolucije, fraktalne strukture imaju značajne prednosti. Fraktalni algoritmi predstavljaju ekonomičan način morfogeneze, jer zahtevaju relativno male genetske programe⁶. Fraktalno grananje omogućava izgradnju složenih veza na kratkim rastojanjima. U membranama, fraktalno naboravanje umnožava površinu bez potrebe za povećanjem zapremine. Princip fraktalne konstrukcije omogućava morfogenezu složenih struktura koje su stabilnije od onih nastalih klasičnim skaliranjem. U toku embrionalnog razvoja mozak prolazi kroz proces girifikacije, odnosno formiranja karakterističnih nabora moždanog korteksa po principima fraktalne samosličnosti između samog organa i substrukture⁷ (Slika 2). Ovakva građa kore omogućava da se veća površina mozga smesti u relativno mali lobanjski prostor^{8,9}.



Slika 2. Složene konvolucije moždane površine (NMR, originalna slika- KBC Zemun)

FRAKTALNA DIMENZIJA

Biološki sistemi često pokazuju karakteristike samosličnosti i fraktalne organizacije, što odražava adaptivne i funkcionalne zahteve živih organizama. Primena fraktalne analize u medicini omogućava bolje razumevanje ovih obrazaca i može doprineti unapređenju dijagnostičkih i prognostičkih metoda u kliničkoj praksi. Osobine fraktala definišu se određenim parametrima, odnosno fraktalnom dimenzijom (D_f) koja je svojevrsni indikator kompleksnosti. Fraktalna dimenzija predstavlja vrednost koja određuje u kojoj meri neki

fraktal ispunjava prostor u kojem se nalazi. Iako postoji više definicija fraktalne dimenzije, nijedna od njih nije univerzalna. Najjednostavniji pristup je dimenzija samosličnosti, koja se, međutim, može primeniti samo na vrlo jednostavne geometrijske fraktale. Metod samosličnosti koristi promenu veličine (dužine, površine, zapremine) u odnosu na menjanje broja iteracija kod potpuno samosličnih objekata, te otuda i naziv. Za teorijski okvir najvažnija je Hausdorffova dimenzija, dok se u praktičnoj primeni najčešće koristi Minkovski-Bouligandova dimenzija³. U medicinskim naukama, fraktalna dimenzija predstavlja meru složenosti i nepravilnosti objekata i pokazala se pogodnom za opisivanje bioloških struktura koje poseduju samosličnost i nelinearne obrasce. Primena fraktalne analize omogućava kvantitativno razlikovanje normalnih i patoloških tkiva, kao i identifikaciju suptilnih promena koje prate proces senescencije, inflamacije ili karcinogeneze. Fraktalna analiza je matematički i biofizički algoritam koji se danas primenjuje u brojnim poljima medicinskih nauka, posebno u proučavanju ćelijske arhitekture i pakovanja hromatina. Izuzetno značajna primena beleži se u onkologiji, gde fraktalna dimenzija može doprineti proceni malignog potencijala tumora i njihovog biološkog ponašanja. Postoje brojne matematičke i računarske tehnike za njeno računanje. Matematički, izračunavanje fraktalne dimenzije može se ostvariti različitim metodama, kao što su box-counting, perimetar-area analiza ili metode bazirane na Fourierovoj transformaciji, pri čemu svaka metoda pruža kvantitativne parametre složenosti tkiva¹⁰.

Izračunavanje fraktalne dimenzije primenom box-counting metode podrazumeva prekrivanje fraktalnog objekta nizom kvadrata (engl. boxes) određene dužine ivice ϵ . Softver zatim izračunava broj kvadrata koji su barem delimično ispunjeni analiziranim objektom (engl. count, odnosno $N(\epsilon)$). Kada se koristi više različitih veličina kvadrata ϵ , fraktalna dimenzija se određuje na osnovu log-log grafika koji prikazuje zavisnost broja kvadrata od veličine ivice ϵ . Postoje brojni programi za fraktalnu analizu slike- Fractalyse, Fractal Dimension Estimator, Image J sa opcijom FracLac. Medicinska slika se analizira nakon prethodne manuelne ili softverske binarizacije digitalnih mikrograma^{11,12} ili se fraktalna dimenzija određuje na "gray scale" mikrogramima^{13,14}.

FRAKTALNA ANALIZA STRUKTURE ĆELIJE I HROMATINA

Jedan od ključnih izazova u savremenoj molekularnoj biologiji i epigenetici jeste razumevanje načina na koji je genetski materijal organizovan unutar jedra eukariotskih ćelija. Uprkos tome što ukupna dužina genomske DNK kod čoveka prelazi dva metra, ona je kompaktno spakovana u jedro prečnika svega nekoliko mikrometara, uz očuvanje funkcionalne pristupačnosti za osnovne biološke procese kao što su replikacija, transkripcija i popravka DNK. U tom kontekstu, tokom poslednjih decenija razvijeni su različiti modeli koji pokušavaju da objasne trodimenzionalnu organizaciju hromatina. Među njima, dva koncepta su imala posebno značajan uticaj: ranije dominantni model ekvilibrijumske globule i savremeniji model fraktalne globule. Model ekvilibrijumske globule zasniva se na klasičnoj teoriji polimera i pretpostavlja da se dugačka DNK molekula spontano pakuje u nasumičnu, termodinamički stabilnu globularnu strukturu. U takvom sistemu, kontakt između udaljenih regija DNK javlja se sa visokom verovatnoćom, dok se sama struktura odlikuje velikim brojem topoloških ukrštanja i čvorova. Ipak, sve veći broj eksperimentalnih nalaza dovodi u pitanje biološku relevantnost ovog modela¹⁵. Takva nasumična organizacija ne odgovara

stvarnoj organizaciji hromatina u ćeliji, jer ne omogućava prostornu segregaciju funkcionalnih domena, otežava pristup regulatornim sekvencama i ne objašnjava kako se izbegava zapetljavanje DNK koje bi moglo ometati njenu replikaciju i transkripciju. Takođe, eksperimentalne metode kao što je Hi-C (engl. chromosome conformation capture) pokazale su obrasce interakcija između regija hromatina koje nisu u skladu sa predviđanjima ekvilibriumskog modela. U cilju prevazilaženja ograničenja prethodnog modela, 2009. godine Lieberman-Aiden i saradnici predložili su koncept fraktalne globule kao alternativni način organizacije hromatina u jedru. Prema ovom modelu, DNK se organizuje u globulu koja se sastoji od fraktalno organizovanih petlji i međupetlji, tako da se na njega mogu primeniti pojedini principi karakteristični za fraktale¹⁶. Fraktalna globula predstavlja topološki uređenu, ali nelinearno organizovanu strukturu, u kojoj se segmenti DNK grupišu u veće funkcionalne jedinice (npr. topološki asocirane domene – TAD-ove), zadržavajući međusobnu prostornu segregaciju. Jedna od ključnih prednosti fraktalne globule jeste njena topološka stabilnost i dinamičnost koja omogućava raspakivanje i ponovno pakovanje hromatina u skladu sa transkripcionim i replikacionim zahtevima ćelije, bez potrebe za kompleksnim enzimatskim mehanizmima za raspakivanje DNK. Dodatno, ovaj model uspešno objašnjava eksperimentalno uočene obrasce između različitih regija genoma, pri čemu verovatnoća međusobne interakcije regija DNK opada prema matematičkim zakonitostima karakterističnim za fraktalne strukture¹⁷. Proučavanje pakovanja hromatina i ćelijske arhitekture može da doprinese razumevanju mnogih bioloških procesa, uključujući regulaciju gena, replikaciju DNK i mitozu. Korišćenjem fraktalne analize, moguće je objektivno odrediti promene u strukturi ćelije¹⁸. Fraktalna dimenzija u pojedinim delovima jedra može da se menja u zavisnosti od lokalne transkripcione aktivnosti, odnosno moguće je da transkripciono aktivni euhromatin i neaktivni heterohromatin u određenim uslovima mogu da imaju različite vrednosti fraktalne dimenzije¹³. Dokazano je da fraktalna analiza može da se koristi za detektovanje diskretnih promena nakon izlaganja ćelijskog jedra i hromatina potencijalno štetnim agensima¹⁹. Ovi agensi mogu da dovedu do promene u ekspresiji gena koji su uključeni u sistem promene DNK ili u regulisanje metaboličkih procesa. Fraktalna analiza uspešno detektuje rane promene koje se odvijaju tokom programirane ćelijske smrti, odnosno apoptoze, kao i strukturne alteracije u jedru nakon izlaganja letalnim vrednostima ultraljubičastih zraka. Istraživanja Pantića i saradnika pokazala su da se fraktalna složenost hromatina u jedru smanjuje tokom postnatalnog razvoja i procesa starenja u različitim ćelijskim populacijama, uključujući kortikalne i medularne limfocite timusa, epitelne ćelije proksimalnih bubrežnih tubula, ćelije makule denze, kao i hepatocite u jetri. Suprotno tome, kod eritroidnih prekursora u hematopoeznom tkivu slezine, zabeležen je porast neuređenosti hromatina sa starenjem, procenjen na osnovu teksturalne entropije. Takođe je uočen značajan pad fraktalne kompleksnosti arhitekture tkiva tokom postnatalnog razvoja i starenja, što je mereno fraktalnom dimenzijom u korteksu i meduli timusa, bubrega, hematopoeznom tkivu slezine i jetrinim lobulusima. Pokazano je da fraktalna dimenzija arhitekture tkiva značajno korelira sa fraktalnom dimenzijom hromatina u većini analiziranih tkiva i ćelijskih tipova. Nakon izazivanja DNK oštećenja u ćelijskoj kulturi, dolazi do izraženog smanjenja fraktalne dimenzije i lakunarnosti hromatina, što ukazuje na značajan uticaj unutrašnjih faktora povezanih sa ćelijskim starenjem – kao što su akumulacija DNK oštećenja i promene u epigenetskoj regulaciji hromatina – na procese starenja ispitivanih tkiva i ćelija ²⁰.

FRAKTALNA ANALIZA TEKSTURE TKIVA I ALATI VEŠTAČKE INTELIGENCIJE

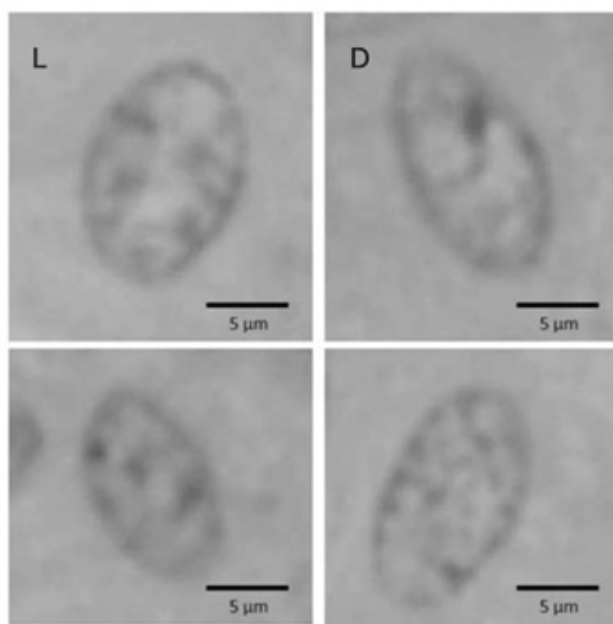
Analiza fraktalne dimenzije omogućava procenu stepena složenosti u obrascima, tako da se može primeniti na razne tipove medicinske slike³. Fraktalna analiza slika retine pacijenata sa dijabetesom pokazala je povezanost između niže fraktalne dimenzije i proliferativne dijabetične retinopatije i dokazala da smanjena fraktalna dimenzija predstavlja jednu od pet prediktivnih varijabli za razvoj dijabetične retinopatije²¹. Strukturalna složenost vanćelijskog matriksa analizom fraktala predstavlja objektivnu metodu za kvantifikaciju stepena crevne fibroze u histološkim uzorcima pacijenata sa Kronovom bolesti²². Istraživanja su ukazala da se parametri fraktalne dimenzije statistički značajno razlikuju kod karcinoma štitne žlezde u odnosu na benigne izraštaje^{23,24}. Podaci dobijeni analizom fraktalne dimenzije ukazali su na statistički značajne pri poređenju parametara maligno izmenjenog i benignog tkiva dojke¹⁸. Fraktalna analiza mikrosredine tumora kod planocelularnog karcinoma kože, sa fokusom na prostorne obrasce raspodele imunskih i vaskularnih markera, ukazala je na značajne razlike u vrednostima fraktalne dimenzije između preinvazivnog i invazivnog karcinoma za markere CD20 i CD31 kao i u smislu odnosa CD4/CD8. Ovi nalazi naglašavaju složenost i heterogenost mikrosredine tumora kod planocelularnog karcinoma i ističu potencijal analize fraktalne dimenzije kao kvantitativnog alata za karakterizaciju tumorske progresije²⁵.

Mašinsko učenje je grana veštačke inteligencije koja omogućava softverskim sistemima da uče iz podataka i s vremenom unapređuju svoje sposobnosti, bez potrebe za direktnom ljudskom intervencijom. Drugim rečima, ono omogućava programima da samostalno analiziraju informacije i prilagođavaju se novim situacijama, prateći određene principe koji oponašaju način rada ljudskog mozga²⁶. Suština mašinskog učenja jeste u korišćenju dostupnih podataka kako bi se razvili algoritmi i modeli sposobni da otkrivaju obrasce i odnose među informacijama, koje potom mogu da primene na nove, do tada nepoznate probleme. Ključni faktor uspešnosti ovih modela jeste kvalitet i relevantnost podataka koji se koriste u procesu učenja, kao i način njihove obrade²⁷.

Poslednjih decenija beleži se značajan napredak u razvoju savremenih informacionih tehnologija sa velikim potencijalom primene u biomedicinskim naukama. Programski jezici poput Java, PHP-a, JavaScripta i Pythona omogućavaju izradu aplikacija koje se uspešno se primenjuju u medicini – kako u okviru naučnih istraživanja, tako i u cilju poboljšanja dijagnostičkih i terapijskih procedura u svakodnevnoj kliničkoj praksi²⁸. Tradicionalna analiza radioloških snimaka, pri kojoj lekar specijalista vizuelno pregleda i tumači slike, sve češće se nadopunjuje ili čak zamenjuje upotrebom softverskih algoritama zasnovanih na kvantitativnoj računarskoj analizi. Ovi algoritmi omogućavaju izdvajanje karakterističnih informacija – tzv. radiomika – iz različitih izvora medicinskih slika kao što su ultrazvuk, kompjuterska tomografija, magnetna rezonanca i pozitronska emisiona tomografija²⁹. Razvoj digitalne patologije i savremenih metoda kvantitativne analize slike otvorio je nove mogućnosti za objektivno vrednovanje morfoloških karakteristika tkiva²⁷. Tradicionalna histopatološka analiza oslanja se na iskustvo i subjektivnu procenu patologa, dok digitalni pristup omogućavaju kvantitativnu, numeričku i reproduktivnu procenu kompleksnih struktura. U tom kontekstu, fraktalna geometrija i njen osnovni parametar – fraktalna dimenzija – zauzimaju sve značajnije mesto³⁰. U histologiji i patologiji, fraktalna analiza može biti korisna za procenu da li je ćelija maligno izmenjena, dok u onkologiji može da vrši procenu strukture

i oblika tumora, kao i za praćenje promena u tkivu tokom terapije. Novi pravci u personalizovanoj terapiji karcinoma podrazumevaju izračunavanje površine i zapremine tumora pomoću fraktalne dimenzije, da bi se precizirala doza zračenja ili citostatika kojima se tumor tretira³¹.

U istraživanju rađenom u Kliničko-bolničkom centru Zemun na mikrografima tkiva laringealnog karcinoma i hroničnog laringitisa kvantifikovane su vrednosti fraktalne dimenzije regiona od interesa i korišćene su kao ulazni podaci za treniranje i testiranje modela mašinskog učenja sa potpunim vektorima u biblioteci Scikit-learn za Python³². Dokazano je da morfološki slična jedra ćelija benigno i maligno izmenjene sluznice imaju statistički značajno različite parametre fraktalne dimenzije (Slika 3). Tačnost klasifikacije modela mašinskog učenja sa potpunim vektorima iznosila je 0,83 što je ukazalo na adekvatnu sposobnost modela da razlikuje kancerogene od nekancerogenih ćelija.



Slika 2. Složene konvolucije moždane površine (NMR, originalna slika- KBC Zemun)

ZAKLJUČAK

Fraktalna dimenzija kvantifikuje složenost i nepravilnost bioloških struktura, pružajući merljiv parametar koji se može koristiti u dijagnostičke svrhe. Njen značaj posebno dolazi do izražaja u oblasti digitalne patologije, gde može doprineti razvoju novih dijagnostičkih i prognostičkih biosenzora. Iako primena fraktalne analize još uvek nije standardizovana u rutinskoj kliničkoj praksi, aktuelni dokazi ukazuju da bi integracija sa metodama mašinskog učenja i veštačke inteligencije mogla značajno unaprediti proces dijagnostike i otvoriti nove perspektive u personalizovanoj medicini. AI tehnologije postaju sve veći deo savremene medicine i nose veliki potencijal za unapređivanje brojnih aspekata dijagnostike i lečenja. U tom kontekstu, neophodno je strateški pristupiti implementaciji informacionih tehnologija, uz nastojanje da se njihovi kapaciteti optimalno iskoriste, a da se istovremeno izbegnu potencijalni rizici i izazovi. Integracija alata zasnovanih na veštačkoj inteligenciji predstavlja važan korak ka podizanju kvaliteta rada u oblasti otorinolaringologije i medicinskih nauka uopšte.

SUKOB INTERESA I FINANSIRANJE

Autor izjavljuje da ne postoji sukob interesa.

Ovaj rad nije finansiran od strane nijedne institucije, organizacije ili fonda. Istraživanje i priprema rukopisa sprovedeni su isključivo u okviru redovnih profesionalnih aktivnosti autora.

ZAHVALNICA

Autor izražava zahvalnost Ministarstvu nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije na podršci u okviru projekta br. 451-03-66/2024-03/200110, potprojekta pod nazivom „Razvoj modela veštačke inteligencije zasnovanih na algoritmu slučajnih šuma za detekciju diskretnih strukturnih promena u ćelijskom jedru“ (rukovodilac potprojekta: prof. Igor Pantić)

REFERENCE:

1. Mandelbrot, B. How Long Is the Coast of Britain? Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension; Science. 1967; 156 (3775): 636–638.
2. Loh ND, Hampton CY, Martin AV, Starodub D, Sierra RG, Barty A, Erratum: Fractal morphology, imaging and mass spectrometry of single aerosol particles in flight. Nature. 2012; 123:11-99.
3. Reljin I, Reljin B. Fractal geometry and multifractals in analyzing and processing medical data and images. Archive of Oncology 2002;10(4):283-293
4. Mandelbrot BB, Kol B, Aharony A. Angular gaps in radial diffusion-limited aggregation: two fractal dimensions and nontransient deviations from linear self-similarity. Phys Rev Lett. 2002;88(5):055501.
5. Davis M, Ifrah G. The Universal Computer: The Road from Leibniz to Turing. The American Mathematical Monthly. 2002; 109(6):581.
6. Metze K. Fractal dimension of chromatin: potential molecular diagnostic applications for cancer prognosis. Expert Rev Mol Diagn. 2013;13(7):719-735.
7. Hofman MA. The Fractal Geometry of the Human Brain: An Evolutionary Perspective. Adv Neurobiol. 2024;36:241-258. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_12.
8. Grosu GF, Hopp AV, Moca VV, Bârzan H, Ciuparu A, Ercsey-Ravasz M, Winkel M, Linde H, Mureşan RC. The fractal brain: scale-invariance in structure and dynamics. Cereb Cortex. 2023;33(8):4574-4605. doi:10.1093/cercor/bhac363
9. Pantic I, Dacic S, Brkic P, Lavrnja I, Pantic S, Jovanovic T, Pekovic S. Application of fractal and grey level co-occurrence matrix analysis in evaluation of brain corpus callosum and cingulum architecture. Microsc Microanal. 2014 Oct;20(5):1373-81.
10. Karperien, A.L., Jelinek, H.F. (2024) Box-Counting Fractal Analysis: A Primer for the Clinician. u: Advances in Neurobiology, Springer International Publishing, 36: 15-55
11. Paunovic J, Vucevic D, Radosavljevic T, Vukomanovic Djurdjevic B, Stankovic S, Pantic I. Effects of Iron Oxide Nanoparticles on Structural Organization of Hepatocyte Chromatin: Gray Level Co-occurrence Matrix Analysis. Microsc Microanal. 2021;27(4):889-896. doi:10.1017/S1431927621000532
12. Pantic I, Paunovic Pantic J. Artificial Intelligence in Chromatin Analysis: A Ran-

dom Forest Model Enhanced by Fractal and Wavelet Features. *Fractal and Fractional*. 2024; 8(8):490. doi.org/10.3390/fractalfract8080490

13. Pantić I, Paunović Pantić J, Radojević Škodrić S. Primena fraktalne i teksturalne analize u medicinskoj fiziologiji, patofiziologiji i patologiji. *Medicinska istraživanja*. 2022;55(3):43-51.

14. Jurczyszyn K, Gedrange T, Kozakiewicz M. Theoretical Background to Automated Diagnosing of Oral Leukoplakia: A Preliminary Report. *J Healthc Eng*. 2020;2020:8831161. Published 2020 Sep 13. doi:10.1155/2020/8831161

15. Shi G, Liu L, Hyeon C, Thirumalai D. Interphase human chromosome exhibits out of equilibrium glassy dynamics. *Nat Commun*. 2018;9(1):3161. Published 2018 Aug 8. doi:10.1038/s41467-018-05606-6.

16. Lieberman-Aiden E, van Berkum NL, Williams L, Imakaev M, Ragoczy T, Telling A, Amit I, Lajoie BR, Sabo PJ, Dorschner MO, Sandstrom R, Bernstein B, Bender MA, Groudine M, Gnirke A, Stamatoyannopoulos J, Mirny LA, Lander ES, Dekker J. Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science*. 2009;326(5950):289-93.

17. Mirny LA. The fractal globule as a model of chromatin architecture in the cell. *Chromosome Res*. 2011;19(1):37-51. doi:10.1007/s10577-010-9177-0

18. da Silva LG, da Silva Monteiro WRS, de Aguiar Moreira TM, Rabelo MAE, de Assis EACP, de Souza GT. Fractal dimension analysis as an easy computational approach to improve breast cancer histopathological diagnosis. *Appl Microsc*. 2021;51(1):6.

19. Pantic I, Valjarevic S, Cumic J, Paunkovic I, Terzic T, Corridon PR. Gray Level Co-Occurrence Matrix, Fractal and Wavelet Analyses of Discrete Changes in Cell Nuclear Structure following Osmotic Stress: Focus on Machine Learning Methods. *Fractal and Fractional*. 2023;7(3):272. <https://doi.org/10.3390/fractalfract7030272>.

20. Pantic I, Harhaji-Trajkovic L, Pantovic A, Milosevic NT, Trajkovic V. Changes in fractal dimension and lacunarity as early markers of UV-induced apoptosis. *J Theor. Biol*. 2012;303:87-92.

21. Zhang Z, Deng C, Paulus YM. Advances in Structural and Functional Retinal Imaging and Biomarkers for Early Detection of Diabetic Retinopathy. *Biomedicines*. 2024; 12(7):1405. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071405>

22. Weber MC, Schmidt K, Buck A, Kasajima A, Becker S, Li C, et al. Fractal analysis of extracellular matrix for observer-independent quantification of intestinal fibrosis in Crohn's disease. *Sci Rep*. 2024;14(1):3988. Published 2024 Feb 17. doi:10.1038/s41598-024-54545-4

23. Gupta S, Savala R, Gupta N, Dey P. Fractal dimension and chromatin textural analysis to differentiate follicular carcinoma and adenoma on fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*. 2020;31(5):491-493. doi:10.1111/cyt.12787

24. Mattos AC, Florindo JB, Adam RL, Lorand-Metze I, Metze K. The Fractal Dimension Suggests Two Chromatin Configurations in Small Cell Neuroendocrine Lung Cancer and Is an Independent Unfavorable Prognostic Factor for Overall Survival. *Microsc Microanal*. 2022;23:1-5. doi: 10.1017/S1431927622000113.

25. Buruiană A, Șerbănescu M-S, Pop B, Gheban B-A, Gheban-Roșca I-A, Hendea RM,

Georgiu C, Crişan D, Crişan M. Fractal Dimension Analysis of the Tumor Microenvironment in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Insights into Angiogenesis and Immune Cell Infiltration. *Fractal and Fractional*. 2024; 8(10):600. doi.org/10.3390/fractalfract8100600.

26. Valjarevic S, Jovanovic M, Pantic I. Primena savremenih računarskih metoda u dijagnostici i lečenju karcinoma larinksa. *MedPodml* 2023, 74(5):14-20.

27. Valjarevic S, Jovanovic MB, Miladinovic N, Cumic J, Dugalic S, Corridon PR. et al. Gray-Level Co-occurrence Matrix Analysis of Nuclear Textural Patterns in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: Focus on Artificial Intelligence Methods. *Microscopy and Microanalysis*. 2023;29(3):1220-7.

28. Paunovic J, Vucevic D, Radosavljevic T, Vukomanovic Djurdjevic B, Stankovic S, Pantic I. Effects of Iron Oxide Nanoparticles on Structural Organization of Hepatocyte Chromatin: Gray Level Co-occurrence Matrix Analysis. *Microsc Microanal*. 2021;27(4):889-896.

29. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, Cook G. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med*. 2020;61(4):488-495. doi:10.2967/jnumed.118.222893

30. Pantic I, Paunovic Pantic J. Artificial Intelligence in Chromatin Analysis: A Random Forest Model Enhanced by Fractal and Wavelet Features. *Fractal and Fractional*. 2024; 8(8):490.

31. Alexiou A, Tsagkaris C, Chatzichronis S, Koulouris A, Haranas I, Gkigkitzis I. et al. The Fractal Viewpoint of Tumors and Nanoparticles. *Curr Med Chem*. 2023;30(3):356-370.

32. Valjarevic S, Jovanovic M, Paunovic Pantic J, Pantic I. A novel support vector machine learning approach using fractal and run-length matrix indicators for identifying nuclear changes in laryngeal cancer; *Medicinska istraživanja* 2025; 58(1):41-47 DOI: 10.5937/medi58-55403