



Research Article

Journal of Smart Systems Research (JOINSR) 2(2), 86-94, 2021

Received: 18-August-2021 Accepted: 15-September-2021



## Holografik Görüntülerde Kenar Tabanlı Fraktal Özniteliklerin Hücre Canlılık Analizlerinde Başarısı

Muhammed Ali PALA<sup>1\*</sup>, Murat Erhan ÇİMEN<sup>1</sup>, Mustafa Zahid YILDIZ<sup>1</sup>, Gamze Güney  
ESKİLER<sup>2</sup>, Asuman Deveci ÖZKAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Elektrik ve Elektronik Mühendisliği, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Türkiye

<sup>2</sup> Tıbbi Biyoloji ABD, Sakarya Üniversitesi, Türkiye

### ÖZ

Hücre kültürlerinin görüntülenmesi ve canlılık analizlerinin yüksek doğruluk ile yapılması etkin ilaçlar geliştirilmesi süreçlerinde oldukça önemlidir. Bu amaç doğrultusunda lenssiz dijital holografik mikroskopi sistemleri, hücrelerin görüntülenmesinde ve karakterize edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemlerin düşük maliyeti, kullanım kolaylığı ve kolay entegrasyonu gibi avantajları nedeniyle kaynak sınırlı laboratuvarlar dahil birçok deneysel çalışma sürecin yürütülmesinde kullanılmaktadır. Bu çalışma kapsamında MCF-7 meme kanseri hücrelerinin canlılık analizlerinde, hücrelerin kenar yapılarının fraktal özniteliklerinin kullanılabilmesi incelenmiştir. Hücrelerin kırınım dalgaları lenssiz holografik mikroskopi düzeneği ile yakalanmış, nümerik yöntemlerle ham hologramlar yeniden oluşturulmuştur. Hücrelere ait fraktal boyutlarının hesaplanmasında farklı kenar bulma yöntemleri kullanılmış ve bu yöntemlerin başarısı çeşitli makine öğrenmesi yöntemleriyle araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, hücre canlılık analizlerinde hücre kenar fraktal boyutlarının %84,10 başarı oranında yapılabileceği göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** makine öğrenmesi, fraktal, meme kanseri, hücre canlılığı, holografi

## The Success of Edge-Based Fractal Features in Cell Viability Analyzes in Holographic Images

### ABSTRACT

Imaging of cell cultures and performing viability analyzes with high accuracy are very important in the development of effective drugs. For this purpose, lens-less digital holographic microscopy systems are widely used for imaging and characterizing cells. Due to the advantages of these systems such as low cost, ease of use and easy to integration, many experimental studies, including resource-limited laboratories, are used in the execution of the process. In this study, the use of fractal features of the edge structures of cells in viability analyzes of MCF-7 breast cancer cells was investigated. The diffraction patterns of the cells were captured with a lens-less holographic microscopy device, and raw holograms were reconstructed using numerical methods. Different edge detection methods were used to calculate the fractal dimensions of cells, and the success of these methods was investigated with various machine learning methods. The results obtained show that cell edge based fractal dimensions can be performed with a success rate of 84.10% in cell viability analyses.

**Keywords:** machine learning, fractal dimension, breast cancer, cell viability, holography

\* Corresponding Author's email: [pala@subu.edu.tr](mailto:pala@subu.edu.tr)

## 1 Giriş

Hücre ve mikro-partiküllerin görüntülenmesi, analiz edilmesi ve sonuçlardan anlamlı ilişkilerin çıkarılması klinik teşhis ve tedavi süreçlerinin yürütülmesinde oldukça önemlidir. Laboratuvar ortamlarında yapılan hücresel duyarlılık, tepki ve ilaç çalışmaları klinik başarıya ulaşmada ilk basamak faaliyetlerdir [1], [2]. Bu nedenle dünya çapında yapılan birçok kanser araştırmasında, hücre kültürleri üzerinde uygulanan çeşitli ilaçların etkisi incelenerek öncül çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Çoğu laboratuvarında, özellikle kaynak sınırlı ortamlarda, bu tip çalışmalar genellikle geleneksel optik mikroskop veya akış sitometresi kullanılarak yapılmaktadır. Bu inceleme yöntemlerinde kullanılan özelleşmiş ekipmanlar kullanılması maliyetli arttırmakta ve ayrıca analiz sürelerinin uzunluğu nedeniyle zaman kaybına neden olmaktadır. Bu yöntemlerin kullanılması doğrudan uzman tecrübesine bağlı olmakta dolayısıyla birçok sübjektif değerlendirme meydana gelmektedir. Diğer taraftan, son yıllarda hücre çeşitliliğinin artması ve ilaç endüstrisinin gelişimi nedeniyle, hücre deneylerinin çeşitliliği artmış ve doğrulama sağlamak amacıyla fazla miktarda örnek toplanması gerekmektedir [3]–[6]. Belirtilen sebeplerden ötürü uzmanlaşmış, hızlı, verimliliği yüksek, maliyeti düşük ve uzmanlara yardımcı bir karar-destek sistemi sağlayacak cihazlara olan talep hem bilimsel hem de ticari çevrede oldukça yüksek talep görmektedir.

Son yıllarda mikro-nano teknolojisinde görülen gelişmeler, kompakt, düşük maliyetli ve entegrasyonu kolay görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkarmıştır. Lenssiz dijital eksen-üstü holografik mikroskopi (DIHM) bu yöntemler arasında tıp ve mühendislik alanlarında sorunların çözümü açısından sağladığı özellikleri dolayısıyla ile birçok avantajı beraberinde getirmektedir [7]–[9]. DIHM yöntemleri sağladığı büyük görüş alanı (FOV), mikron-altı seviyede görüntüleme olanak sağlaması, kompakt yapısı ve düşük maliyeti ile diğer yöntemlere kıyasla büyük avantajlar sağlamaktadır [10]. DIHM, tıp alanında hücre hatlarının görüntülenmesinde [11], hücre hatlarının gerçek zamanlı olarak izlenmesinde, hemogram testlerinde, idrar testlerinde, hücre canlılık testlerinde, patolojik örneklerin incelenmesinde, flüoresans görüntüleme ve tüm bu tekniklerin yanı sıra medikal örneklerin 3D görüntülenmesine olanak sağlamaktadır [12].

Kanser hücrelerinin sınıflandırılmasında hücrenin morfolojik öznitelikleri önemli bir ayırım yöntemidir. Canlılık testlerinde bu özniteliklerin incelenmesi yüksek doğruluk oranları ile yapılabilmektedir. Hücrelerin sınırlarının belli bir yapıda olması ve pürüzleşmenin düşük olması, kanserli hücrenin boyama yöntemleri sonrasında canlı olduğuna, sınırların belli ölçütlere sığmaması ve pürüzleşmenin yüksek olması ise ölü kanser hücresi olduğunun en önemli göstergelerinden birisidir. Bu ayırım çeşitli özniteliklerle yapılabilir olup, kullanılan birçok öznitelik çıkarım yöntemi hücrenin görüntü içinde bulunduğu konuma bağlıdır. Elde edilen özniteliklerin sınıflandırılması amacıyla literatürde birçok yaklaşım bulunmakta olup, makine öğrenmesi yöntemleri sınıflandırma problemlerinin çözümünde yaygın olarak kullanılmaktadır [13]–[15]. Tahmin temeline dayalı sistemlerde, mevcut değişkenler göz önünde bulundurularak gelecekteki bilinmeyen değerler regresyon yöntemleriyle veya sınıflandırma yöntemleriyle elde edilebilmektedir. Makine öğrenmesi, gelecek ile ilgili tahmin yapılmasını sağlayacak kural ve ilişkileri ortaya çıkaran ve veriyi çeşitli eşitliklerle tanımlayan yöntemlerdir [16], [17].

Bu çalışmada MCF-7 meme kanseri hücre hatları tasarlanan DIHM sistemiyle görüntülenmiş, elde edilen hücrelerin kenar tabanlı fraktal öznitelikleri çıkarılmış ve makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak bu öznitelikler sınıflandırılmıştır. DIHM sistemi ışık yayan diyot kullanılarak tasarlanmış, hücrelerin kırınım desenleri CMOS görüntüleme sensörü yardımıyla toplanmıştır. Hologramları elde etmek ve kullanılan materyalleri senkronize çalıştırmak için görüntüleme sistemi mikrobilgisayar üzerine inşa edilmiştir. Tüm görüş alanı hologram verilerinden hücreler alt imgeler olarak kaydedilmiş ve ardında her bir alt görüntüye çeşitli kenar bulma algoritmaları uygulanmıştır. Farklı yöntemlerle elde edilen hücrelere ait fraktal öznitelikler makine öğrenmesi algoritmaları aracılığıyla sınıflandırılmıştır. Önerilen yöntemin hücre canlılık analizlerinde hücreleri canlı ve ölü olarak ayırmada başarılı olduğu gösterilmiştir.

## 2 Yöntem ve Metot

### 2.1 Holografi

Holografi kavramı ilk olarak Gabor tarafından önerilmiştir. Tanım olarak eksen-üstü holografi, nesneye kırınım desenleri ile referans dalgaının aynı eksenini paylaşması olarak tanımlanmaktadır. Deneysel düzenekleri temel olarak ışık kaynağı ve görüntüleme sensöründen oluşmaktadır. Işık kaynağından çıkan dalgaların bir kısmı düzlemdeki nesne tarafından dağıtılarak obje dalgasını ( $O$ ), dağıtılmayan kısım ise referans dalgayı ( $R$ ) dalgasını oluşturur. Bu iki dalga, nesnenin daha ileri bir düzlemde etkileşime girerek, sensör tarafından kaydedilmesi kırınım desenlerini meydana getirmektedir. Hologram düzleminde, obje dalgası ve referans dalga iki-boyutlu yoğunluk dağılımına sahip bir girişim deseni üretir ( $|I(x, y)|^2$ ):

$$|I(x, y)|^2 = |R + O|^2 = |R|^2 + |O|^2 + R^*O + O^*R \quad (1)$$

Burada,  $R^2$  ışık kaynağından çıkan referans dalga,  $O^2$  objenin sıfır derece terimi olup ihmal edilebilir derecede küçüktür.  $R^*O$  gerçek imge ve  $O^*R$  ikiz imge olup,  $R^*$  ve  $O^*$  ifadeleri dalgaların karmaşık eşleniklerini göstermektedir.

Hologramların yeniden yapılandırma süreçleri için çeşitli yöntemler kullanılabilir [18]. Bu çalışmada yakalanan hologramları yeniden elde etmek amacıyla açısal spektrum yöntemi kullanılmıştır. Sensör düzleminde elde edilen kırınım desenleri Fourier domenine aktarılmış ve ardından denklem 2'de verilen transfer fonksiyonu ile çarpılmıştır.

$$H(f_x, f_y, z) = \begin{cases} \exp\left[iz \frac{2\pi}{\lambda} \sqrt{1 - (\lambda f_x)^2 - (\lambda f_y)^2}\right], & (\lambda f_x)^2 + (\lambda f_y)^2 < 1, \\ 0, & \text{diğer} \end{cases} \quad (2)$$

$H(f_x, f_y, z)$  Fourier düzleminde transfer fonksiyonu,  $z$  yayılım mesafesi,  $\lambda$  ışık kaynağının dalga boyu,  $(f_x, f_y)$  ifadeleri ise Fourier uzayında koordinatlarıdır. Oluşturulan transfer fonksiyonunun, Fourier uzayına çevrilen hologram verisi ile çarpılır, ardından tekrar zaman uzayına dönüştürülür.

$$I(x, y, z_2) = \mathfrak{F}^{-1} \left\{ \mathfrak{F} \{ I(x, y, 0) \} H(f_x, f_y, z_2) \right\} \quad (3)$$

Burada,  $I(x, y, z_2)$  geri yayılım alanında elde edilen görüntü,  $I(x, y, 0)$  sensör düzlemindeki hologram verisi,  $H(f_x, f_y, z_2)$  ifadesi obje düzlemindeki transfer fonksiyonunu ifade etmektedir. Denklemde  $\mathfrak{F}$  ve  $\mathfrak{F}^{-1}$  ifadeleri iki boyutlu Fourier ve tersini ifade etmektedir. Elde edilen geri yayılan alan formu, faz ve genlik bilgisini içermektedir. Çalışma kapsamında sadece genlik bilgisi ile ilgilenilmiştir.

### 2.2 Görüntüleme Sistemi

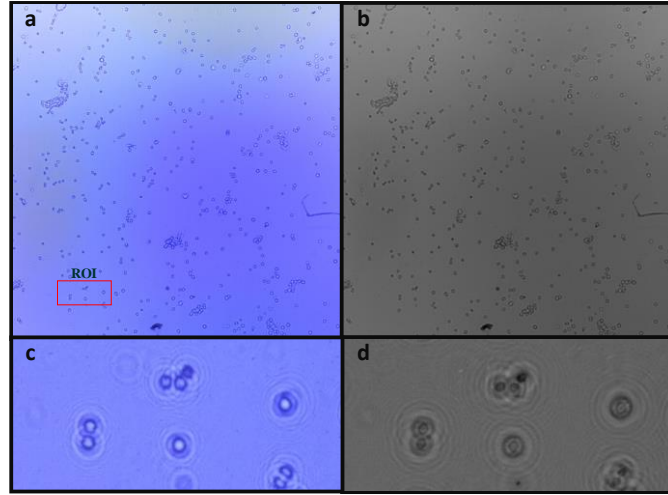
Hücelere ait hologramları yakalamak için LED aydınlatmalı dijital eksen-üstü holografik mikroskopi düzeneği tasarlanmıştır. Örnek düzlemi, LED ışık kaynağı tarafından aydınlatılmış ve örnek düzleminden kaynaklı girişim desenleri CMOS sensör tarafından kaydedilmiştir. LED kaynaklar kolay kullanım ve maliyetleri dolayısıyla lenssiz görüntüleme sistemlerinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Çalışmada kullanılan LED kaynak 405 nm dalga boyundadır. Girişim desenlerini elde etmek için ışık kaynağının uzamsal tutarlılığı gereklidir. Bu amaç için LED ışık kaynağını 300  $\mu\text{m}$  pinhole

odaklandırılmıştır. CMOS görüntüleme sensörünün pozlama zamanı, ISO ve beyaz dengesi gibi parametreler mikro bilgisayar yardımıyla manuel olarak ayarlanmıştır. CMOS görüntüleme sensörü BAYER filtreye sahip olmasından ötürü, yakalanan hologramlar RGB görüntü olup, kaydedilme süreçlerinde sadece yeşil kanal kullanılmıştır. Kaydedilmiş holografik imgeler yeniden yapılandırma ve sınıflandırma amacıyla bilgisayara aktarılmıştır.

### 2.3 Veri Hazırlama

Bu çalışmada fraktal özelliklerin canlılık testlerinde kullanılabilirliğini göstermek amacıyla literatürde sıklıkla kullanılan MCF-7 hücre hattı kullanılmıştır. MCF-7 hücre hattı %10 serum ve %1 penisilin ile desteklenmiştir. 37 C° ve %5 CO<sub>2</sub> şartlarında inkübe edilmiştir. Canlı ve ölü hücrelere ait görüntüleri toplayabilmek amacıyla hücre kültürleri oda sıcaklığına bırakılmış ve doğal olarak ölmeleri sağlanmıştır. Canlılık analizleri için tripan mavisi yöntemiyle hücreler boyanmıştır.

Elde edilen holografik verilere açılal spektrum yöntemi uygulanarak yeniden çatılmıştır. Şekil 1' de elde edilen görüntü ve holografik yeniden çatma sonucu elde edilmiş görüntüler verilmiştir.



Şekil 1. a) Tripan mavisi ile boyanmış hücrelerden elde edilen hologram görüntüsü, b) holografik görüntülerin yeniden yapılandırılması, c) a'da verilen ilgili hedef bölgenin ham hologram görüntüsü, d) c'de verilen aynı hedef bölgenin yeniden yapılandırılmış görüntüsü

### 2.4 Görüntü Ön-İşleme

Her bir bireysel hücreye ait fraktal boyutun hesaplanması ve sınıflandırılması amacıyla görüntülerden hücreler bölütlenerek alt imgeler şeklinde kaydedilmiştir. Tüm slayt görüntülerine öncelikle gri seviye dönüşümü uygulanmıştır. Gri seviye olarak elde edilen imgelere Otsu yoluyla adaptif olarak ikili imgeye çevrilmiştir, ikili imgelere dairesel doldurma işlemi uygulanmıştır [19]. Doldurma uygulanan ikili görüntülerde kanser hücrelerinin merkezlerin bulmak amacıyla morfolojik aşındırma işlemi uygulanmıştır. Bu işlem sonucu olarak elde edilen ikili görüntülerin morfolojik yapılarına göre merkezleri belirlenmiştir. Merkezleri belirlenen kanser hücrelerinin konumları orijinal imgelerin konumlarıyla örtüştürülmüş ve orijinal imgelerden bu merkezler orta noktaya gelecek şekilde 64x64

piksel büyüklüğünde alt imgeler kesilmiştir. Şekil 2.'de ön-işleme adımları verilmiştir.



Şekil 2. Ön-işleme adımları

## 2.5 Fraktal Kutu Sayma Metodu

Kutu sayma metodu özellikle görüntülerde sıklıkla kullanılan bir fraktal boyut hesaplamam yöntemidir. Çalışmada hücre görüntüleri Prewitt, Sobel, Log ve Zero-cross yöntemleri kullanılarak kenar özellikleri ayrı ayrı çıkarılmış ve kaydedilmiştir. Fraktal boyut hesabı için kenar özelliklerini içeren 64x64 imgeler aralıklı bölümlerle iterasyona alınmış ve her iterasyonda kutu içine kenar denk gelmişse bir arttırmaktadır [20]–[22]. Bu çalışma içerisinde 10 iterasyona kadar kutu sayım işlemi yapılmış ve tüm hücelere uygulanmıştır. En son sayılan kutu adedi nihai sonuç olarak kabul edilmiş ve denklem 4’de verildiği üzere fraktal boyut hesaplanmıştır.

$$D_{i+1,i} = \frac{\log(N_{i+1}) - (N_i)}{\log(2^{i+1}) - (2^i)} \quad (4)$$

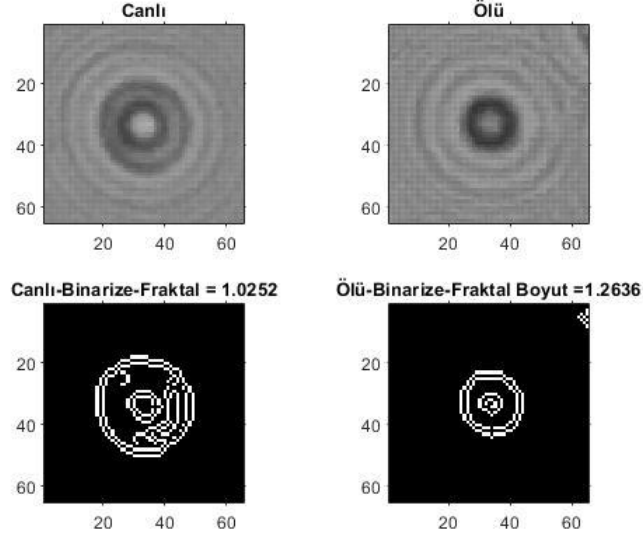
## 2.6 Makine Öğrenmesi Yöntemleri

Sınıflandırma problemlerinin çözülmesi amacıyla birçok yöntem literatürde sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışma kapsamında Karar Ağaçları, K-En yakın komşuluk, Bayes ağları, Destek Vektör Makinaları, Lojistik Regresyon ve doğrusal diskriminant yöntemleri elde edilen fraktal veri setine uygulanmıştır. Kullanılan tüm yöntemlere sırasıyla eğitim ve test verileri uygulanmıştır. Tüm yöntemlerin başarı kıyaslaması doğruluk performans metriği üzerinden yapılmış olup, en başarılı sonuçlara Bayes Ağları ile ulaşılmıştır. Bayes sınıflayıcılar olasılıksal teoremler kullanılarak sınıflandırma işlemini gerçekleştirilir. Tüm veri setinde bulunan özniteliklerin hangi sınıfa hangi olasılık oranıyla ait olduğunu bulur. Bayes ağları yönlü dönüşsüz ağlardır ve her düğüm ayrı bir değişkeni ifade eder. Ayrıca bu değişkenler arasındaki sıralama da Bayes Ağları ile gösterilebilir.

## 3 Sonuçlar

Sınıflandırma yöntemi sonucu olarak üretilen tahmin sınıfları ile veride bulunan gerçek sınıflar ayrı ayrı kümelerde ifade edilir. Bu kümeler ile sınıflandırma sonucunun çeşitli parametreleri hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. Tahmin edilen pozitif değer ile gerçek pozitif değer kesişimi doğru pozitif (TP), tahmin edilen pozitif değer ile gerçek negatif değer kesişimi yanlış pozitif (FP), tahmin edilen negatif değer ile gerçek pozitif değer kesişim kümesi yanlış negatif (FN) ve tahmin edilen negatif değer ile gerçek negatif değer kesişim kümesi doğru negatif (TN) olarak isimlendirilir. Çalışma kapsamında sınıflandırma başarısını göstermek amacıyla doğruluk performans ölçütü kullanılmıştır.

Önceki bölümlerde bahsedilen yöntemler her bir hücre görüntüsüne uygulanmıştır. Örnek bir gösterim Şekil 3’te verilmiştir.



Şekil 3. Örnek hesaplama sonucu

Görüntülerin ikili görüntü haline getirilmesi amacıyla farklı denemeler ve farklı yöntemlerden faydalanılmıştır. Kenar bulma için ise Sobel, Log, Zero-cross ve Prewitt yöntemleriyle denemeler yapılmıştır. Çeşitli yöntemlerin farklı sınıflandırıcılar ile elde edilmiş doğruluk değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Farklı yöntemlerin fraktal boyutu sınıflandırma başarısı

Kenar bulma yöntemi	Sınıflandırma Doğruluk Performansı (%)					
	Karar Ağaçları	KNN	Bayes	Destek Vektör Makinaları	Lojistik Regresyon	Doğrusal Diskriminant
Prewitt	75,60	78,90	<b>84,10</b>	75,70	76,50	76,90
Sobel	73,30	72,30	73,70	73,30	<b>74,50</b>	74,10
Log	61,80	63,70	<b>63,70</b>	63,30	63,30	<b>63,70</b>
Zero-cross	64,10	60,20	<b>63,70</b>	52,60	63,70	62,50

Tablo 1’de elde edilen sonuçlar incelendiğinde, sitotoksiste analizlerinde hücrelerin kenar tabanlı fraktal boyutlarının kullanılması sınıflandırma işlemlerinde başarılı olduğu görülmüştür. Bayes ağları ve Prewitt kenar bulma algoritması kullanılarak elde edilen sınıflandırma başarısı %84,10 ile diğer yöntemlere kıyasla daha başarılı sonuçlar üretmiştir. Ayrıca denenmiş olan veri madenciliği yöntemleri gömülü sistemlerde ön eğitim sonrasında hızlı bir şekilde çalışabilmektedir.

## 4 Beyanname

### 4.1 Çalışma Sınırlamaları

Yazar(lar), bu çalışmada araştırma sonucunu önemli ölçüde etkileyebilecek herhangi bir sınırlama ile karşılaşmadığını beyan eder.

### 4.2 Teşekkür

BİYOTAM ve ArelMED-I üyelerine teknik destekleri, tavsiyeleri ve geri bildirimleri için teşekkür ederiz.

### 4.3 Finansman Kaynağı

Bu çalışma Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü 2020-01-01-011 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Sorumlu yazar Muhammed Ali PALA, BİDEB 2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurtiçi Doktora Burs Programı kapsamında tez çalışması desteklenmiş olup, destekleyen TÜBİTAK'a katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

### 4.4 Çıkar Çatışması

Bu çalışma çıkar çatışması yoktur.

## 5 İnsan ve Hayvanlarla İlgili Çalışma

Bu tür bir çalışma için resmi onay gerekli değildir.

### 5.1 Etik Onay

Bu tür bir çalışma için resmi onay gerekli değildir.

### 5.2 Bilgilendirilmiş Onay

Bu çalışma için katılımcı onayı gerekli değildir.

### 5.3 Yazar Katkıları

**Muhammed Ali PALA:** Makale için fikir geliştirme, sonuçlara ulaşma yöntemlerini planlama, sonuçların açıklanması ve sunumu için sorumluluk alma, literatür taraması sorumluluğunu alma, makalenin tamamının oluşturulmasında katkı sağlama.

**Murat Erhan ÇİMEN:** Makale için fikir geliştirme, sonuçlara ulaşma yöntemlerini planlama, sonuçların açıklanması ve sunumu için sorumluluk alma, literatür taraması sorumluluğunu alma, makalenin tamamının oluşturulmasında katkı sağlama.

**Mustafa Zahid YILDIZ:** Makale için fikir geliştirme, sonuçlara ulaşma yöntemlerini planlama, sonuçların açıklanması ve sunumu için sorumluluk alma, literatür taraması sorumluluğunu alma, makalenin tamamının oluşturulmasında katkı sağlama.

**Gamze Güney ESKİLER:** Makale için fikir geliştirme, sonuçlara ulaşma yöntemlerini planlama, sonuçların açıklanması ve sunumu için sorumluluk alma, literatür taraması sorumluluğunu alma, makalenin tamamının oluşturulmasında katkı sağlama.

**Asuman Devenci ÖZKAN:** Makale için fikir geliştirme, sonuçlara ulaşma yöntemlerini planlama, sonuçların açıklanması ve sunumu için sorumluluk alma, literatür taraması sorumluluğunu alma, makalenin tamamının oluşturulmasında katkı sağlama.

## Kaynakça

- [1] C. M. Beaufort, J. C. A. Helmijr, A. M. Piskorz, M. Hoogstraat, and K. Ruigrok-Ritstier, "Ovarian Cancer Cell Line Panel (OCCP): Clinical Importance of In Vitro Morphological Subtypes," *PLoS One*, vol. 9, no. 9, p. 103988, Sep. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0103988.
- [2] S. J. Wigmore, K. C. Fearon, K. Sangster, J. P. Maingay, O. J. Garden, and J. A. Ross, "Cytokine regulation of constitutive production of interleukin-8 and -6 by human pancreatic cancer cell lines and serum cytokine concentrations in patients with pancreatic cancer.," *Int. J. Oncol.*, vol. 21, no. 4, pp. 881–886, 2002, doi: 10.3892/ijo.21.4.881.
- [3] J. Wang and J. Yi, "Background: Two Paradoxical ROS-Manipulation Strategies in Cancer Treatment," *Cancer Biol. Ther.*, vol. 7, no. 12, pp. 1875–1884, 2008, doi: 10.4161/cbt.7.12.7067.
- [4] F. Joris, D. Valdepérez, B. Pelaz, T. Wang, S. D.-A. biomaterialia, and undefined 2017, "Choose your cell model wisely: the in vitro nanoneurotoxicity of differentially coated iron oxide nanoparticles for neural cell labeling," *Elsevier*, Accessed: Jun. 16, 2020. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706117302246>.
- [5] J. Blagg, P. W.-C. cell, and undefined 2017, "Choose and use your chemical probe wisely to explore cancer biology," *Elsevier*, Accessed: Jun. 16, 2020. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610817302556>.
- [6] J. Wang, L.-P. Guo, L.-Z. Chen, Y.-X. Zeng, and S. H. Lu, "Identification of Cancer Stem Cell-Like Side Population Cells in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line," *AACR*, 2007, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4343.
- [7] A. Greenbaum *et al.*, "Imaging without lenses: Achievements and remaining challenges of wide-field on-chip microscopy," *Nat. Methods*, vol. 9, no. 9, pp. 889–895, 2012, doi: 10.1038/nmeth.2114.
- [8] C. P. Allier *et al.*, "Dynamic quantitative analysis of adherent cell culture by means of lens-free video microscopy," *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 1, p. 59, 2018, doi: 10.1117/12.2289525.
- [9] S. N. A. Morel *et al.*, "Wide-Field Lensfree Imaging of Tissue Slides," in *Advanced Microscopy Techniques IV; and Neurophotonics II*, 2015, no. September, p. 95360K, doi: 10.1364/ECBO.2015.95360K.
- [10] M. Euan and O. Aydogan, "Unconventional methods of imaging: computational microscopy and compact implementations," 2016, Accessed: Feb. 21, 2019. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0034-4885/79/7/076001/pdf>.
- [11] M. Rempfler *et al.*, "Tracing cell lineages in videos of lens-free microscopy," *Med. Image Anal.*, vol. 48, pp. 147–161, 2018, doi: 10.1016/j.media.2018.05.009.
- [12] C. P. Allier *et al.*, "Video lensfree microscopy of 2D and 3D culture of cells," no. April 2016, p. 89471H, 2014, doi: 10.1117/12.2038098.



- [13] H. Geppert, M. Vogt, and J. Bajorath, “Current trends in ligand-based virtual screening: molecular representations, data mining methods, new application areas, and performance evaluation,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 50, no. 2, pp. 205–216, 2010, doi: 10.1021/ci900419k.
- [14] M. A. Pala, M. E. Çimen, Ö. F. Boyraz, M. Z. Yıldız, and A. F. Boz, “Meme Kanserinin Teşhis Edilmesinde Karar Ağacı Ve KNN Algoritmalarının Karşılaştırmalı Başarım Analizi,” *Acad. Perspect. Procedia*, vol. 2, no. 3, pp. 544–552, 2019, doi: 10.33793/acperpro.02.03.47.
- [15] Ö. F. Boyraz, M. A. Pala, M. E. Çimen, A. F. Boz, and M. Z. Yıldız, “Mikrobilgisayar Tabanlı El-Bilek Damar Örüntüleri Kullanılarak Biyometrik Kimlik Doğrulama İşleminin Yapılması,” *Acad. Perspect. Procedia*, vol. 2, no. 3, pp. 593–600, 2019, doi: 10.33793/acperpro.02.03.58.
- [16] B. Pang, L. Lee, and S. Vaithyanathan, “Sentiment Classification using Machine Learning Techniques,” *Proc. - Symp. Log. Comput. Sci.*, no. July, pp. 97–106, 2011, doi: 10.1109/LICS.2011.23.
- [17] M. E. Çimen, Z. Garip Batık, M. A. Pala, B. A. Fuat, and A. Akgul, “Modelling of chaotic motion video with artificial neural networks,” *CHAOS THEORY Appl.*, vol. 1, no. 1, pp. 38–50, 2019.
- [18] Z. Ren, Z. Xu, and E. Y. Lam, “End-to-end deep learning framework for digital holographic reconstruction,” *Adv. Photonics*, vol. 1, no. 01, p. 1, 2019, doi: 10.1117/1.ap.1.1.016004.
- [19] A. Criminisi, P. Pérez, and K. Toyama, “Region filling and object removal by exemplar-based image inpainting,” *IEEE Trans. Image Process.*, vol. 13, no. 9, pp. 1200–1212, Sep. 2004, doi: 10.1109/TIP.2004.833105.
- [20] M. E. Çimen, Z. B. Garip, Ö. F. BOYRAZ, İ. Pehlivan, M. Y. Yıldız, and A. F. Boz, “An Interface Design for Calculation of Fractal Dimension,” *Chaos Theory Appl.*, no. 2019, pp. 3–9, 2020.
- [21] M. A. F. Sanjuán, “Unpredictability, uncertainty and fractal structures in physics,” *Chaos Theory Appl.*, no. 1970, pp. 1–4, 2020.
- [22] S. AGARWAL, “Designing a Pseudo-Random Bit Generator Using Generalized Cascade Fractal Function,” *Chaos Theory Appl.*, pp. 11–19, 2021, doi: 10.51537/chaos.835222.



© 2020 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).