



Obez ve Sağlıklı Çocuklarda Koroid Kalınlığının Klinik İlişkisi: Makine Öğrenimi Çalışması

Clinical Relevance of Choroidal Thickness in Obese and Healthy Children: A Machine Learning Study

Erkan Bulut*, Sümeyra Köprübaşı**, Özlem Dayı***, Hatice Bulut****

*Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Optisyenlik Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

***Beylikdüzü Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çocuk Gelişimi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: "Random forest" (RF), "support vector machine" (SVM) ve "multilayer perceptrons" (MLP) algoritmalarının performansını karşılaştırarak maküler koroid kalınlığı (MKT) ve peripapiller koroid kalınlığının (PPKT) obez ve sağlıklı çocukların sınıflandırılması üzerindeki etkisini analiz etmek.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif karşılaştırmalı çalışmada yaşları 6-15 arasında olan 59 obez çocuk ve 35 sağlıklı çocuk optik koherens tomografi kullanılarak incelendi. MKT ve PPKT, fovea ve optik diskten 500 µm, 1.000 µm ve 1.500 µm mesafelerde ölçüldü. Çıkarılan tüm özelliklerin en belirgin olanlarını belirlemek için üç farklı özellik seçim algoritması kullanıldı. Çıkarılan özelliklerin sınıflandırma etkinliği, RF, SVM ve MLP algoritmaları kullanılarak analiz edildi ve bunların obezleri sağlıklı çocuklardan ayırt etmedeki etkinlikleri gösterildi. Ölçümlerin kesinliği ve güvenilirliği kappa analizi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Korelasyon özellik seçimi algoritması, farklı özellik seçim yöntemleri arasında en başarılı sınıflandırma sonuçlarını üretmiştir. Obez ve sağlıklı grupları birbirinden ayırmada en belirgin özellikler PPKT temporal 500 µm, PPKT temporal 1.500 µm, PPKT nazal 1.500 µm, PPKT inferior 1.500 µm ve subfoveal MKT idi. RF, SVM ve MLP algoritmaları için sınıflandırma oranları sırasıyla %98,6, %96,8 ve %89 idi.

Sonuç: Obezite, özellikle subfoveal bölgede ve optik disk başından 1.500 µm uzaklıktaki dış yarım dairede olmak üzere çocukların koroidal kalınlıkları üzerinde etkilidir. Hem RF hem de SVM algoritmaları, obez ve sağlıklı çocukları sınıflandırmada etkili ve doğru yöntemlerdir.

Anahtar Kelimeler: Koroid kalınlığı, özellik seçimi, makine öğrenme, obez çocuklar, optik koherens tomografi

Cite this article as: Bulut E, Köprübaşı S, Dayı Ö, Bulut H. Clinical Relevance of Choroidal Thickness in Obese and Healthy Children: A Machine Learning Study. Turk J Ophthalmol 2023;53:161-168

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Dayı, Beylikdüzü Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: ozlemkuru_uutf@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-7008-077X
Geliş Tarihi/Received: 26.03.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 21.09.2022

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2022.36724

Abstract

Objectives: To analyze the effect of macular choroidal thickness (MCT) and peripapillary choroidal thickness (PPCT) on the classification of obese and healthy children by comparing the performance of the random forest (RF), support vector machine (SVM), and multilayer perceptrons (MLP) algorithms.

Materials and Methods: Fifty-nine obese children and 35 healthy children aged 6 to 15 years were studied in this prospective comparative study using optical coherence tomography. MCT and PPCT were measured at distances of 500 µm, 1,000 µm, and 1,500 µm from the fovea and optic disc. Three different feature selection algorithms were used to determine the most prominent features of all extracted features. The classification efficiency of the extracted features was analyzed using the RF, SVM, and MLP algorithms, demonstrating their efficacy for distinguishing obese from healthy children. The precision and reliability of measurements were assessed using kappa analysis.

Results: The correlation feature selection algorithm produced the most successful classification results among the different feature selection methods. The most prominent features for distinguishing the obese and healthy groups from each other were PPCT temporal 500 µm, PPCT temporal 1,500 µm, PPCT nasal 1,500 µm, PPCT inferior 1,500 µm, and subfoveal MCT. The classification rates for the RF, SVM, and MLP algorithms were 98.6%, 96.8%, and 89%, respectively.

Conclusion: Obesity has an effect on the choroidal thicknesses of children, particularly in the subfoveal region and the outer semi-circle at 1,500 µm from the optic disc head. Both the RF and SVM algorithms are effective and accurate at classifying obese and healthy children.

Keywords: Choroidal thickness, feature selection, machine learning, obese children, optical coherence tomography

Giriş

Çocukluk çağı obezitesi dünyada son derece yaygın bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi "artan bir küresel salgın" ilan etmiştir. Dünya genelinde 22 milyon 5 yaş altı çocuk ve 150 milyon okul çağındaki çocuğun fazla kilolu olduğu ve çocukluk çağı obezite prevalansının %10 olduğu tahmin edilmektedir.² Bir çocuğun beslenme ve büyüme durumunu gösteren çeşitli parametreler olsa da, DSÖ tarafından önerilen parametre Z-skorudur. Z-skoru sistemi, bir referans

medyan veya ortalama değer ile bir dizi standart sapmadan (SS) oluşur. Ölçümleri yaş ve cinsiyete göre standartlaştırarak daha doğru değerlendirmeler yapılmasına olanak sağlar.³ Z-skor sistemi, yaşa göre ağırlık Z-skoru, yaşa göre boy Z-skoru (YGBZ), boya göre ağırlık Z-skoru ve yaşa göre vücut kitle indeksi (VKİ) Z-skoru (VKİZ) gibi bir dizi antropometrik değeri hesaplamak için kullanılabilir. Çocukların beslenmesini ve gelişimini tanımlamak için oftalmolojik araştırmalarda en sık kullanılan VKİ. Bununla birlikte, VKİZ'nin obeziteyi değerlendirmede en yararlı teknik olduğu bildirilmiştir.⁴

Obezite, katarakt, glokom, kuru göz, diyabetik retinopati ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu dahil olmak üzere pek çok oküler hastalıkla ilişkili bulunmuştur.^{5,6,7} Obezite ile göz hastalıkları arasındaki ilişkinin nedeni net olarak bilinmemekle birlikte obeziteye bağlı kronik oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve vasküler hasar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁶ Diyabet, hipertansiyon ve endokrin hastalıklar gibi çeşitli sistemik hastalıklarda da koroid kalınlığında değişiklikler gözlenir.^{8,9} Obezitenin gözler üzerindeki etkileri ile ilgili az sayıda çalışma vardır ve maküler koroid kalınlığı (MKK) ve peripapiller koroid kalınlığı (PPKK) hakkında ayrıntılı bir araştırma yapılmamıştır.^{10,11,12}

Bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle yapay zeka, veri analizinde geleneksel parametrik testlerin yerini almaya başlamıştır. Yapay zekanın en önemli alt kümesi olan makine öğrenmesi, çok sayıda bilgisayar verisinin yapılarını ve doku örüntülerini analiz ederek bilgiyi yorumlamayı, verileri sınıflandırmayı ve geleceğe yönelik öngörülerde bulunmayı mümkün kılmaktadır.^{13,14} Çok sayıda karmaşık verinin analizinde makine öğrenmesi algoritmalarının konvansiyonel istatistiksel yöntemlere göre daha verimli, etkili ve doğru olduğu tespit edilmiştir.^{13,15,16}

Rastgele orman ("random forest", RF) algoritması bir gruplama, korelasyon ve diğer göreve özgü topluluk öğrenme sürecidir.¹⁷ Destek vektör makinesi ("Support vector machine", SVM), sınıflandırma ve korelasyon analizi için öğrenme tekniklerine sahip regüle edilen bir sınıflandırma algoritmasıdır. SVM algoritması başarılı bir şekilde çok boyutlu ve doğrusal olmayan sınıflandırmalar yapılmasına olanak vermektedir.¹⁸ Çok katmanlı algılayıcılar ("multilayer perceptrons", MLP), sürekli bir bağımlı değişken ile iki veya daha fazla bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılan iyi bilinen bir korelasyon algoritmasıdır.¹⁹

Farklı göz hastalıklarını sınıflandırmak için oftalmoloji alanında çeşitli görüntü sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır. Dong ve ark.²⁰ RF, rastgele fern ve SVM kullanarak çeşitli özellik setleri ile göz durumu tahminiyle ilgili bir çalışma yapmışlar ve rastgele orman/fern ile yüksek başarı bildirmişlerdir. Agarwal ve ark.²¹ tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kataraktların saptanmasında çok katmanlı bir metodolojinin SVM ve MLP ile %94 ve %75 başarı oranına sahip olduğunu gösterilmiştir. Improta ve ark.²² konjenital nistagmusu saptamak için yenidoğanların elektrookülografi ve infrared okülografi ile kaydedilen göz izleme paternlerini incelemiştir. Konjenital nistagmus ile ilgili değişkenleri tespit etmek için RF, lojistik

regresyon ağacı, gradyan güçlendirilmiş ağaç, K-en yakın komşu, MLP ve SVM gibi makine öğrenme algoritmaları aracılığıyla gerçekleştirilen bir regresyon analizinin uygulanabilirliğini göstermişlerdir. Avilés-Rodríguez ve ark.²³ dijital funduskopi görüntülerinin topolojik veri analizi ve SVM, karar ağacı, k-NN, rastgele orman, lojistik regresyon (LoGit) ve MLP gibi makine öğrenme yöntemleri ile göz fundus görüntülerinin kalite değerlendirmesini gerçekleştirmişlerdir. da Cruz ve ark.²⁴ SVM, RF, naif Bayes, MLP, rastgele ağaç ve RBF Network gibi makine öğrenme algoritmalarını kuru göz sendromu sınıflandırması için değerlendirmiş ve RF sınıflandırıcısını ile en yüksek performansın (%97 doğruluk) elde edildiğini bildirmiştir.

Bu çalışmada, RF, SVM ve MLP algoritmalarının MKK ve PPKK farklılıklarına göre obez ve sağlıklı çocukların sınıflandırılmasındaki performansını inceledik ve karşılaştırdık. Çocukluk çağı obezitesinin koroid kalınlığı üzerindeki etkisini incelemeyi ve modern bir analiz yöntemi olan makine öğrenmesi algoritmalarını kullanarak birçok göz hastalığı için risk oluşturabilecek erken klinik değişiklikleri tanımayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma bağımsız bir etik kurul tarafından incelendi ve biyomedikal araştırmalarda insan deneklerin korunmasına yönelik ilkelere ve geçerli kılavuzlara uygunluğu onaylandı.

Bu prospektif karşılaştırmalı çalışmada 1 Haziran 2020-1 Aralık 2020 tarihleri arasında çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalına rutin takip amacıyla başvuran 6-15 yaş arası sağlıklı ve obez çocuklar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı ve obstrüktif uyku apnesi sendromu gibi kronik hastalıkların varlığı; herhangi bir ilaç kullanım öyküsü; şaşılık, katarakt, glokom, ambliyopi, üveit, optik disk anomalisi ve retina hastalığı gibi oküler hastalıklar; geçirilmiş göz ameliyatı öyküsü; sferik veya silindirik 2 diyoptriden fazla refraksiyon kusuru; kaliteli optik koherens tomografi (OKT) görüntülemesine izin vermeyen kornea, lens veya vitreus opasitesi; OKT görüntülemesi için kooperasyonun yetersiz olması olarak belirlendi.

Fizik Muayene

Boy ve kilo ölçümleri dijital skala ve duvara monte Harpender stadiometre ile yapıldı. Z-skorları, DSÖ AnthroPlus yazılımı (www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools) kullanılarak belirlendi. Hem VKİZ hem YGBZ için obezite +2 SS'nin üstü ve normal kilo 1 ile +1 SS arası olarak tanımlandı.³ Kan basıncı, dinlenme periyodundan sonra 10 dakika içinde en az 3 kez otomatik sfingomanometre (Omron M2 HEM7121E, Omron Healthcare Co, Japonya) kullanılarak ölçüldü. Gerekli dinlenme süresinden sonra yapılan toplam üç ardışık ölçümün ortalaması kan basıncı olarak kaydedildi. Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı düzeyleri 95 percentilin üzerinde olan çocuklar hipertansif kabul edildi.²⁵

Oftalmolojik Muayene

Deneyimli bir oftalmolog tarafından her hastaya en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, sferik eşdeğeri, biyomikroskopik muayenesi, göz içi basıncı (GİB), santral kornea kalınlığı (SKK),

aksiyel uzunluk (AU), ön kamara derinliği (ÖKD) ölçümleri ve OKT görüntülemesinden oluşan ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Katılımcıların yalnızca sağ gözleri çalışmaya alındı. Refraksiyon ölçümleri için otokeratorefraktometri (Topcon KR -800, Topcon Medical Systems, Inc., Fukuoka, Japonya) kullanıldı. Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB, temassız tonopakimetre (NT -530P, Nidek Co., Gamagori, Japonya) ile SKK ölçümü yapıldı. AU ve ÖKD optik biyometri (Nidek Axial Length - Scan, Nidek Co., Gamagori, Japonya) ile ölçüldü. Retina ve koroid kalınlıkları Spectralis OKT (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) kullanılarak değerlendirildi.

Tüm OKT görüntüleme ve değerlendirmeleri aynı deneyimli göz hekimi tarafından pupil dilatasyonu olmadan yapıldı. Tüm muayeneler diüurnal değişiklikleri en aza indirmek için sabah 9:00 ile 11:00 arasında gerçekleştirildi. Retina kalınlığı ve ortalama ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka (GHT + İPT) kalınlığı 512x128 boyutlarında maküler küp ile Spectralis OKT sisteminin otomatik segmentasyon değerleri kullanılarak ölçüldü. MKK ölçümleri için OKT HD 1-line-EDI protokolünün yüksek çözünürlüklü fovea taraması kullanıldı. Koroid kalınlığı retina pigment epiteline karşılık gelen hiperreflektif hattın dış kenarından sklera iç tabakasına kadar manuel olarak ölçüldü. MKK ölçümleri fovea merkezinde ve fovea merkezinden 500 µm, 1.000 µm ve 1.500 µm nazal ve temporal mesafelerde yapıldı. PPKK değerlendirmesi için OKT HD 5-Line Raster-EDI protokolü kullanılarak optik diskin ortasından dikey ve yatay düzlemlerde taramalar gerçekleştirildi.²⁶ Bu taramada, optik disk hem yatay hem de dikey düzlemde iki eşit bölüme ayrıldı. Daha sonra, nazal, temporal, süperior ve inferior bölgelerin her birinde, optik disk kenarına 500 µm, 1.000 µm ve 1.500 µm mesafelerde PPKK ölçümleri yapıldı (Şekil 1). Hem MKK hem PPKK ölçümleri, gözlemciler arası tekrarlanabilirlik için farklı seanslarda iki maskeli (kör) göz hekimi (E.B., O.D.) tarafından %100 büyütmede yapıldı. Retina sinir lifi tabakası kalınlığı ve çukurluk -disk oranı analizi için OKT Disk Küp 200x200 protokolü kullanıldı. Süperior, inferior, nazal, temporal ve ortalama RNFLT değerleri otomatik olarak hesaplandı.

Verilerin Analizi

Özellik Ekstraksiyonu ve Seçimi

Anlamli kabul edilen tüm özellikleri manuel olarak ölçtük ve bu parametrelerin hipotezimizi doğrulayıp doğrulamadığını test ettik. Manuel olarak çıkarılan tüm özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

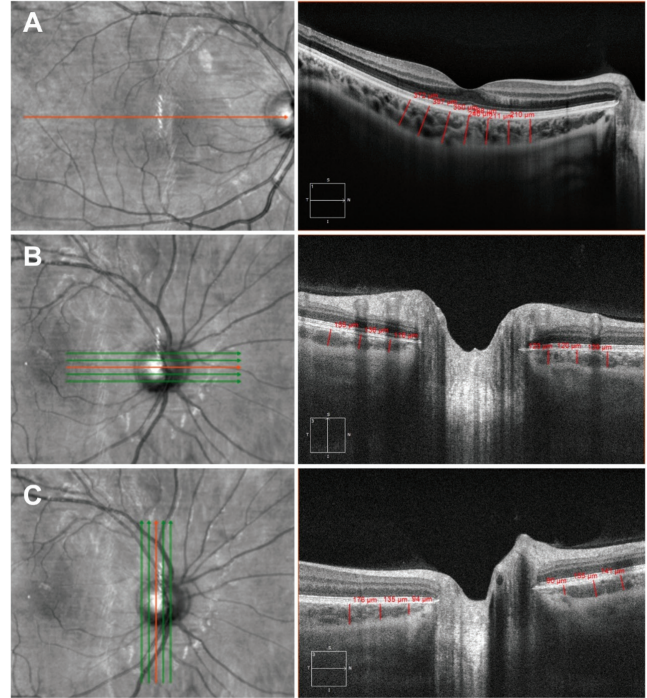
Özellik seçim teknikleri, en önemli parametrelerin seçilmesi prosedürüne dayanmaktadır. Özellik seçimi, öncelikle parametre sayısını en aza indirmek için modelden bilgilendirici olmayan veya ilgili olmayan öngörücüleri çıkarılması ile yapılır. Farklı sistemlerin sınıflandırma verimliliği, veri sınıflandırmasındaki yeteneklerine bağlıdır. Daha kolay, daha hızlı ve verimli bir sınıflandırma sistemi oluşturmak için değişken sıralama ("variable ranking", VR), korelasyon özellik seçimi ("correlation feature selection", CFS) ve temel bileşen analizi ("principal

component analysis", PCA) olmak üzere üç özellik seçim algoritması kullandık. Çıkarılan tüm özellikler VR, CFS ve PCA algoritmalarına girildi ve özellik vektörü en belirgin özellikler seçilerek oluşturuldu. Bu özellik vektörü sınıflandırma algoritmaları için girdi olarak kullanıldı (Şekil 2).

Makine Öğrenmesi için Sınıflandırıcılar

Özellik seçimi sürecinden sonra, çıkarılan özelliklerin sınıflandırma etkinliği, RF, SVM ve MLP algoritmaları kullanılarak analiz edildi ve bunların obez çocukları sağlıklı çocuklardan ayırt etmedeki etkinlikleri karşılaştırıldı. Seçilen özelliklere göre RF, SVM ve MLP'nin verimliliği analiz edildi ve karşılaştırıldı. Farklı algoritmaların verimliliği, farklı şekilde yapılandırıldıkları için değişebilir. RF, eğitim sırasında çok sayıda karar ağacı oluşturur ve ardından testi çıkararak çalışır.^{17,18} SVM algoritması, bir eğitim veri seti kullanarak özellikleri sadece bir alt sınıfa yada diğerine atar ve bu nedenle tahmin edilemeyen, ikilik ve doğrusal bir sınıflandırıcıdır.¹⁸ MLP genellikle hangi değişkenin beklenen çıktı üzerinde en büyük etkiye sahip olduğunu ve hangi değişkenlerin birbirleriyle ilişkili olduğunu belirlemek için kullanılır.¹⁹

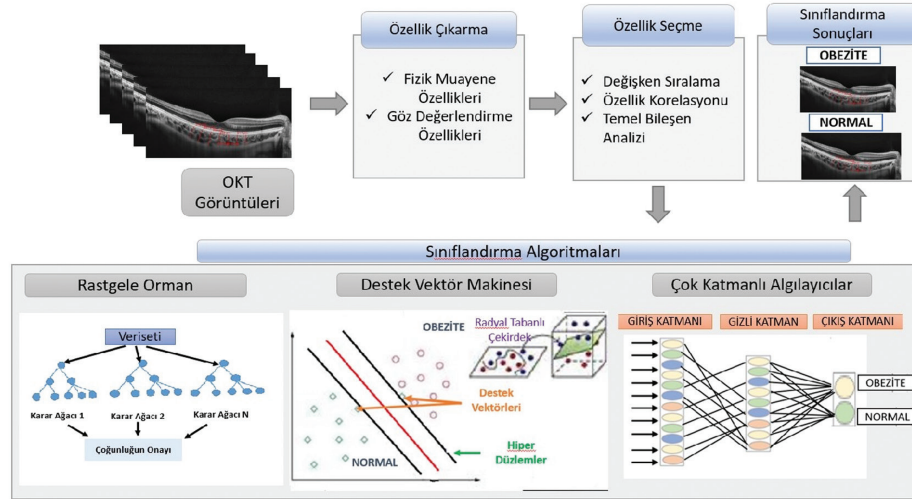
Yapay zeka tabanlı sınıflandırma sistemleri, kesinlik (pozitif tahmin), hatırlama (duyarlılık) ve F-ölçümü kullanılarak ölçülebilir. Sadece doğru pozitif tahminlere bakan kesinliğin



Şekil 1. Maküler ve peripapiller koroid kalınlığı ölçümleri için bir örnek (sağ göz). A) Maküla koroid kalınlığı santral foveada ölçüldü (sol panel: çizgi fundusa göre taramanın alındığı yeri gösterir; sağ panel: çizgiler nazal (sol) ve temporal (sağ) kadrantlardaki ölçüm bölgelerini gösterir). B) Optik diskin merkezinden yatay düzlemde peripapiller koroid kalınlığı ölçümleri (sol panel: çizgiler fundusa göre taramanın alındığı yeri gösterir; sağ panel: çizgiler nazal (sol) ve temporal (sağ) kadrantlardaki ölçüm bölgelerini gösterir). C) Optik diskin merkezinden dikey düzlemde peripapiller koroid kalınlığı ölçümleri (sol panel: çizgiler fundusa göre taramanın alındığı yeri gösterir; sağ panel: çizgiler üst (sağ) ve alt (sol) kadrantlardaki ölçüm bölgelerini gösterir)

Tablo 1. Çıkarılan tüm özellikler				
Fizik muayeneye dayalı özellikler	Göz muayenesine dayalı özellikler	OKT görüntüleme tabanlı PPKK özellikleri	OKT görüntüleme tabanlı MKK özellikleri	OKT görüntüleme tabanlı diğer özellikler
Yaş Cinsiyet Boy Kilo VKİ VKİZ YGBZ Sistolik KB Diastolik KB	Sferik eşdeğer AU ÖKD GİB Pakimetri	PPKK temporal 500 PPKK temporal 1000 PPKK temporal 1500 PPKK nazal 500 PPKK nazal 1000 PPKK nazal 1500 PPKK süperior 500 PPKK süperior 1000 PPKK süperior 1500 PPKK inferior 500 PPKK inferior 1000 PPKK inferior 1500	MKK fovea MKK temporal 500 MKK temporal 1000 MKK temporal 1500 MKK nazal 500 MKK nazal 1000 MKK nazal 1500	GHT + İPT kompleksi kalınlığı MK Ortalama ç/d oranı Dikey ç/d oranı RSLTK temporal RSLTK nazal RSLTK süperior RSLTK inferior RSLTK ortalama

ÖKD: Ön kamara derinliği, AU: Aksiyel uzunluk, KB: Kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi, VKİZ: Yaşa göre VKİ Z-skoru, ç/d: Çukurluk/disk, GHT+İPT: Ganglion hücre tabakası + iç pleksiform tabaka, YGBZ: Yaşa göre boy Z-skoru, GİB: Göz içi basıncı, MKK: Maküler koroid kalınlığı, MK: Maküla kalınlığı, OKT: Optik kohrens tomografi, PPKK: Peripapiller koroidal kalınlık, RSLTK: Retina sinir lifi tabakası kalınlığı



Şekil 2. Önerilen tanıma sisteminin akış şeması

aksine, hatırlama aynı zamanda gerçekleşmeyen pozitif tahminlere de bakar. F-ölçümü bize kesinlik ve hatırlama değerlerinin harmonik ortalamasını verir. F-ölçümü değerini kullanmanın primer amacı, uniform dağılım göstermeyen veri setlerine uygun olmayan bir model seçmekten kaçınmaktır. F-ölçümü, kesinlik ve hatırlamayı tüm nitelikleriyle birlikte tek bir ölçümde birleştirmek için kullanılan bir yöntemdir. Ölçümlerimizin güvenilirliğini ve doğruluğunu değerlendirmek için kappa analizi yaptık. Kappa değeri 0 ile +1 arasında değişmektedir. Kappa değeri 1'e yaklaştıkça sistem güvenilirliği artar.²⁷

Bulgular

Çalışma grubuna 59 obez çocuk (35 kız, 24 erkek) ve kontrol grubuna 35 sağlıklı çocuk (21 kız, 14 erkek) dahil edildi.

Üç farklı özellik seçim yöntemi arasında CFS algoritması en başarılı sınıflandırma sonuçlarını üretti. CFS algoritması,

subfoveal koroid kalınlığının en ayırt edici özellik olduğunu belirledi. Bunu temporal 500 µm, temporal 1.500 µm, nazal 1.500 µm ve inferior 1.500 µm PPKK değerleri izledi. Bu özelliklere ek olarak, PCA algoritması sferik eşdeğer değerini özellik olarak seçti. Ancak, sferik eşdeğer özelliği yokken, sınıflandırma başarı oranı daha yüksekti.

RF, SVM ve MLP algoritmalarının stabilitesini ve güvenilirliğini test etmek için 10 kat çapraz doğrulama işlemi kullanıldı. Veri seti iki bölüme ayrıldı ve verilerin %70'i eğitim ve %30'u test için kullanıldı. Seçim yanlılığını azaltmak için, veri setinden on kez rastgele örnekleme ile farklı eğitim ve test setleri oluşturuldu.

Çocukları koroid kalınlığına göre normal veya obez olarak sınıflandırmada RF, SVM ve MLP algoritmaları ile elde edilen konfüzyon matrisi ve sınıflandırma oranları [Tablo 2](#)'de gösterilmiştir. Sistemimizin genel doğruluk oranı RF'ye göre %98,9, SVM'ye göre %96,8 ve MLP'ye göre %89,4 idi.

Tablo 2. Obez ve sağlıklı çocukların koroid kalınlığına göre algoritma ile sınıflandırma sonuçları							
	GP oranı	YP oranı	Kesinlik	Hatırlama	F-ölçümü	Konfüzyon matrisi	
Rastgele orman (RF) algoritması							
Obez	1	0,029	0,983	1	0,992	59	0
Normal	0,971	0,000	1	0,971	0,986	1	34
Ağırlıklı ortalama	0,989	0,018	0,990	0,989	0,989		
Destek vektör makinesi (SVM) algoritması							
Obez	0,966	0,029	0,983	0,966	0,974	57	2
Normal	0,971	0,034	0,944	0,971	0,958	1	34
Ağırlıklı ortalama	0,968	0,031	0,968	0,968	0,968		
Çok katmanlı algılayıcılar (MLP) algoritması							
Obez	0,983	0,257	0,866	0,983	0,921	58	1
Sağlıklı	0,743	0,017	0,963	0,743	0,839	9	26
Ağırlıklı ortalama	0,894	0,168	0,902	0,894	0,890		
GP: Gerçek pozitif, YP: Yalancı pozitif							

RF ve SVM algoritmaları sağlıklı grubu sınıflandırmada eşit derecede başarılı olmasına rağmen, RF obez grubu belirlemede daha başarılı olmuştur. RF algoritması tüm obez veri setini doğru şekilde tanımlarken, SVM algoritması iki obez veri setini yanlış bir şekilde sağlıklı olarak sınıflandırdı. Yanlış sınıflandırılan çocukların VKİZ değerleri sırasıyla 2,01 ve 2,02 idi. Koroid tabakasının kalınlığı obez ve sağlıklı çocuklar arasında farklılık gösterdi ve bu fark hem RF hem de SVM algoritmaları ile grupların sınıflandırılmasında çok önemliydi.

Farklı öğrenme hızları ve mimarisi kullanılmasına rağmen, MLP algoritması ile başarı sadece %85,83'ten %89,36'ya yükseldi. Bu küçük değişikliğin nedeni büyük olasılıkla veri setinin sınırlı olması, lokal ekstremuma düşmesi ve spasyal bilgiden yoksun olmasıdır.

RF (%98,9) ve SVM (%96,8) için genel kesinlik oranı yüksekti, ancak MLP sistemi (%89,4) için nispeten yetersizdi. Benzer şekilde, RF ve SVM'nin genel F ölçüm sonuçları yüksekken (sırasıyla %98,9 ve %96,8), MLP sonucu (%89) düşüktü. RF ve SVM sistemleri için genel hatırlama oranları da sırasıyla %98,9 ve %96,8 idi. Bununla birlikte, RF ve SVM sistemlerinde obez grup için hatırlama değerleri sırasıyla %100 ve %96,6 idi. Bu, önerilen sistemin koroid kalınlığı ölçümlerini tanıma yeteneğinin gücünü doğrulamaktadır (Tablo 2). MLP sistemi için ortalama hatırlama oranı %89,4 idi. Ancak obez ve sağlıklı grupların hatırlama değerleri sırasıyla %98,3 ve %74,3 olarak bulundu (Tablo 2).

Güvenilirlik analizi sonucunda RF, SVM ve MLP için kappa katsayıları sırasıyla 0,9771, 0,9305 ve 0,7600 olarak hesaplandı.

Tartışma

Çalışmamızın bulgularına göre, obezite belirli ölçüm bölgelerinde koroid kalınlığı üzerinde etkili olmuş, ancak tüm ölçüm bölgelerinde etkili olmamıştır. Sonuçlar, obeziteye bağlı metabolik değişikliklerin, özellikle subfoveal bölgede ve optik disk başından 1.500 µm uzaklıktaki dış yarım dairede koroid kalınlığını etkilediğini göstermektedir. Obez çocuklarda koroid kalınlığını kapsamlı bir şekilde değerlendirmekle kalmayıp analizinde makine öğrenmesi tekniklerinin kullanıldığı çalışmamız dikkat çekicidir.

Literatürde çocukluk çağı obezitesinin oküler yapılar üzerindeki etkisini değerlendiren bazı çalışmalar mevcuttur. Baran ve ark.¹⁰ obez çocuklarda sağlıklı çocuklara göre GİB'nin daha yüksek ve RNFLT'nin daha düşük olduğunu tespit etmişler ve çocukluk çağı obezitesinin glokom gelişimine katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir. Sadece santral subfoveal bölgede koroid kalınlığını değerlendirmişler ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Ancak, MKK ve PPKK'nin kapsamlı bir değerlendirmesi yapılmamıştır. Bulus ve ark.¹¹ obez çocuklarda MKK'nin sağlıklı çocuklara göre daha kalın olduğunu saptamışlar ancak PPKK'yi değerlendirmemişlerdir. Ek olarak, 2006 yılında çocukluk çağı beslenme ve büyüme sınıflandırması için DSÖ tarafından bildirilen VKİZ'ye eşit olan VKİ SS skorunu da kullanmışlardır. Bulus ve ark.¹¹ VKİ SS skoru ile subfoveal MKK arasında güçlü pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma ile uyumlu olarak, subfoveal MKK'nin obeziteden etkilendiğini ve obezite ve kontrol grupları arasında ayırt edici bir özellik olduğunu tespit ettik.

Literatürde çeşitli hastalıklarda MKK'yi değerlendiren birçok çalışma mevcutken, PPKK'yi değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Read ve ark.²⁸ sağlıklı çocuklarda normal PPKK değerlerini ve varyasyonlarını araştırmış ve miyopik refraksiyon kusurunun PPKK'de azalmaya neden olduğunu doğrulamışlardır. Ozcimen ve ark.²⁹ kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında PPKK ve MKK'de inceme olduğunu göstermiştir. Koroidal incelmenin hipoksiden kaynaklanan vasküler dirence bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Komma ve ark.,³⁰ sağlıklı bireyler ve glokom hastalarında PPKK ve subfoveal koroid kalınlığını spektral domain OKT ve swept source OKT kullanarak değerlendirmiştir. Glokomlu hastalarda kontrollere göre swept source OKT'de koroid kalınlığının peripapiller bölgede anlamlı düzeyde arttığını, ancak maküla bölgesinde bu değişikliğin görülmediğini bulmuşlardır.

Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla çocukluk çağı obezitesinde PPKK'yi değerlendiren ilk çalışmadır. Ayrıca, önceki çalışmalarda çeşitli hastalıklarda koroidal kalınlıkları da içeren değerlendirmeler için geleneksel istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Mevcut literatürde, makine öğrenmesi algoritmalarını kullanarak MKK ve PPKK'yi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Makine öğrenmesinde özellik seçimi, aşırı uyumdan kaçınarak, zaman kazandıran bir model oluşturarak ve tasarlanan modeli daha insan dostu hale getirerek sınıflandırma verimliliğini artırmaya yardımcı olur. Sınıflandırma amaçlı özelliklerin sayısını en aza indirmek için literatürde çeşitli özellik seçimi yaklaşımları bulunmaktadır. Her bir özellik seçim yöntemi ile farklı alt kümeler oluşturulabilir. Tüm verileri üç farklı algoritma (VR, CFS ve PCA) kullanarak bir özellik seçim sürecinden geçirdik. MKK ve PPKK ile ilişkili parametrelerin hiçbirisi üç analizde hiçbirinde dışlanmamış ve hepsinde ayırt edici bulunmuştur. Sonuçlara göre, obez ve sağlıklı çocuklarda belirli ölçüm bölgelerinde koroid kalınlıkları anlamlı düzeyde farklıdır. Bu ölçüm bölgeleri PPKK temporal 500 µm, PPKK temporal 1.500 µm, PPKK nazal 1.500 µm, PPKK inferior 1.500 µm ve subfoveal bölgedir. PCA algoritmasında CFS algoritmasında seçilen ayırt edici özelliklere ek olarak sferik eşdeğer seçilmiştir. İki grubun sferik eşdeğer değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sferik eşdeğer bu gruplar için ayırt edici bir özellik olmadığından sınıflandırmada CFS algoritması PCA'dan daha iyi performans göstermiştir. Makine öğrenmesi algoritmaları, iki grubun sınıflandırmasında belirgin özellikleri tanımlarken, her grupta bu özelliklerin göreceli değerini göstermez. Makine öğrenmesi algoritmaları özelliklerin önemini ortaya koyduğundan, seçilen özelliklerin hepsinde sınıflandırma yapılıdır.

Bu çalışmada, hangi makine öğrenmesi algoritmasının sınıflandırmada daha iyi performans göstereceğini tahmin etmek zor olduğundan üç farklı sınıflandırma algoritmasının (RF, SVM ve MLP) sonuçlarını karşılaştırdık. İyi bir karşılaştırma ve sınıflandırma tekniği olduğu ve aykırı değerleri çok iyi tespit edebildiği için RF'yi kullanmayı seçtik. SVM, yüksek boyutlu problemleri çözmek ve doğru sınıflandırmalar oluşturmak için çok güçlü bir tekniktir. MLP, basit bir mimari oluşturulabilen,

modelin kolay kurulduğu ve hızlı bir şekilde hesaplandığı erişilebilir bir tekniktir. Lokal ekstremuma düşme riski, aşırı uyum becerisinin zayıf olması, teorik temelli rijit tasarım programlarının olmaması ve eğitim programının yönetilememesi MLP algoritmasının dezavantajlarıdır. RF algoritması genellikle sınıflamada daha başarılı olmasına rağmen SVM bazı durumlarda daha belirleyici olabilmektedir. Bu çalışmada kullanılan sınırlı ve dengeli olmayan veri setleri nedeniyle SVM ve MLP algoritmalarını kullanırken bazı zorluklarla karşılaştık. Bu zorlukların üstesinden gelmek için, çekirdek SVM algoritmasını uygulamadaki başarısını etkileyen çekirdek seçimine odaklandık. Hata payımızı azaltarak sınıflandırma verimliliğini artırmak için polinomal ve radyal taban çekirdeklerini kullandık. Ayrıca MLP algoritmasının başarısı ağ yapısından etkilendi. Ağ yapısı ne kadar karmaşıksa, MLP algoritması o kadar başarılı olacaktır. Ancak hata payını azaltmak için katman sayısını artırmadık.

RF, aykırı değerlere ve gürültüye karşı SVM'den daha iyi sonuçlar üretirken, veri setinin dengeli olmaması probleminin ele alınmasında başarılı değildir. Veri setimiz biraz dengesiz olmasına rağmen, RF ile elde edilen sonuçlar oldukça başarılıydı. MLP, koroid kalınlığına göre sınıflandırmada SVM ve RF'den daha az başarılı bulundu.

MLP algoritması tüm sınıflandırma teknikleri arasında en yüksek yanlış sınıflandırma oranına sahipti. MLP algoritması, üçü SVM algoritması tarafından da yanlış sınıflandırılan on çocuğu yanlış sınıflandırdı. MLP algoritması ile yanlış sınıflandırılan olgularda boy, kilo gibi özellikler açısından benzerlik saptamadık. Grup sınıflandırması açısından, SVM algoritmasının MLP algoritmasından daha iyi performans gösterdiğini keşfettik. SVM algoritmasına göre yanlış sınıflandırmanın temel nedeni çocukların VKİZ değerlerine göre obezite eşliğinde olmaları olabilir. Sonuç olarak VKİZ değeri yüksek obez olgularda SVM algoritmasının sınıflandırma başarısı daha yüksekti.

Makine öğrenimi algoritmalarının performansı ve kullanılan modellerin karmaşıklığı, verilerin kalitesi ve miktarından etkilenir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde veri setimize benzer bir açık veri seti bulunmamaktadır. Analizimiz ile ilgili bir kısıtlılık, veri seti boyutunun sınırlı olmasıdır. Ancak, tıbbi araştırmaların çoğunda yeterli sayıda olguya ulaşmada zorluklar yaşanmaktadır. Tıbbi araştırma için büyük miktarda yüksek kaliteli veri elde etmek zaman alan ve zor bir işdir. Literatürde küçük veri setleri ile makine öğrenmesi algoritmalarının kullanıldığı tıbbi araştırmalar yer almaktadır. Ruiz Hidalgo ve ark.,³¹ 131 gözün Pentacam kaynaklı beş parametresini kullanarak keratokonusu sınıflandırmak için makine öğrenmesi algoritmalarından yararlanmışlardır. An ve ark.³² 163 glokomatöz optik diski sınıflandırmak için makine öğrenme algoritmaları kullanarak glokomun klinik yönetimine yardımcı olabilecek sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir. Cartes ve ark.³³ makine öğrenmesi tekniklerini kullanarak kuru gözlü 20 hastada gözyaşı ozmolaritesinin değişkenliğini değerlendirmiştir. Makine öğrenmesi algoritmalarının OKT görüntülerinden otomatik tanı ve sınıflandırma analizlerini yüksek doğruluk, hız ve tutarlılıkla yapabileceği gösterilmiştir.³⁴ Ancak yapılan sınıflandırma testlerinde veri setinin küçük olmasının

sonuçlarımızın güvenilirliğini etkilememesi ve başarı oranını en üst düzeye çıkarmak için kappa değerlerini ölçtük. Kappa değeri, gözlemlenen kesinliği, tahmin edilen kesinlik (rastgele şans) ile karşılaştıran bir ölçüdür. Bu, model verimliliğinin çok daha iyi bir göstergesidir. Kappa değerleri RF, SVM ve MLP analizleri için sırasıyla 0,9771, 0,9305 ve 0,7600 olarak ölçüldü. Kappa istatistiklerine göre RF en doğru testti ancak SVM'nin güvenilirliği de RF'ye oldukça benzerdi. Veri seti sınırlı olmasına rağmen, kappa analizleri hem RF hem de SVM'nin obez ve sağlıklı çocukların sınıflandırılmasında çok başarılı ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

Sonuç

Çalışmamızda, MKK ve PPKK'nin obez ve sağlıklı çocuklar arasında farklılık gösterdiği ve bu iki grubun özellikle RF veya SVM algoritmaları kullanıldığında makine öğrenmesi algoritmaları ile etkin şekilde kategorize edilebildiği gösterilmiştir. Ek olarak, sağlıklı çocuklara kıyasla obezitenin belirli bölgelerde koroid kalınlığını etkilediği saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları, çocukları obez veya sağlıklı olarak sınıflandırmada subfoveal MKK'nin yanı sıra bazı bölgelerde (temporal 500 µm, temporal 1.500 µm, nazal 1.500 µm ve inferior 1.500 µm) PPKK ölçümlerinin önemine işaret etmektedir. Sınıflandırma performansını iyileştirmek için, daha büyük veri setleri ile yapılacak daha ileri derin öğrenme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Paris-Saclay Üniversitesi, CEA LIST, Yazılım Yoğun Teknolojiler Araştırma Laboratuvarı (LIST), Atom Enerjisi ve Alternatif Enerjiler Komisyonu'nda araştırma mühendisi olan Aysun Sezer'e teşekkürlerimizi sunarız. Veri bilimci olarak çalıştı ve araştırmamızda tüm istatistiksel testler ve makine öğrenmesi algoritmalarında bize destek verdi.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya dahil edilen kişiler ile gerçekleştirilen tüm prosedürler, ulusal ve/veya kurumsal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu ile daha sonra yapılan değişikliklere ve diğer eşdeğer etik standartlara uygundu. Çalışma için Biruni Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay numarası: 2020/40-06)

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan ve/veya yasal vasilerinden bilgilendirilmiş onam ve sözlü onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.B., Ö.D., Dizayn: E.B., S.K., Veri Toplama veya İşleme: E.B., Ö.D., Analiz veya Yorumlama: E.B., S.K., H.B., Literatür Arama: E.B., S.K., H.B., Yazan: S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kosti RI, Panagiotakos DB. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent Eur J Public Health*. 2006;14:151-159.
2. Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5(Suppl 1):4-104.
3. Mei Z, Grummer-Strawn LM. Standard deviation of anthropometric Z-scores as a data quality assessment tool using the 2006 WHO growth standards: a cross country analysis. *Bull World Health Organ*. 2007;85:441-448.
4. Cole TJ, Faith MS, Pietrobelli A, Heo M. What is the best measure of adiposity change in growing children: BMI, BMI %, BMI z-score or BMI centile? *Eur J of Clin Nutr*. 2005;59:419-425.
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related nuclear and cortical cataract : a case-control study in the Age-Related Eye Disease Study, AREDS Report No. 5. *Ophthalmology*. 2001;108:1400-1408.
6. Abramson N, Abramson S. Hypercoagulability: clinical assessment and treatment. *Sout Med J*. 2001;94:1013-1020.
7. Karti O, Nalbantoglu O, Abali S, Tunc S, Ozkan B. The assessment of peripapillary retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell layer changes in obese children: a cross-sectional study using optical coherence tomography. *Int Ophthalmol*. 2017;37:1031-1038.
8. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyr BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-1487.
9. Alam AA, Mitwalli AH, Al-Wakeel JS, Chaudhary AR, Zebaid MA. Plasma fibrinogen and its correlates in adult Saudi population. *Saudi Med J*. 2004;25:1593-1602.
10. Baran RT, Baran SO, Toraman NF, Filiz S, Demirbilek H. Evaluation of intraocular pressure and retinal nerve fiber layer, retinal ganglion cell, central macular thickness, and choroidal thickness using optical coherence tomography in obese children and healthy controls. *Niger J Clin Pract*. 2019;22:539-545.
11. Bulus AD, Can ME, Baytaroglu A, Can GD, Cakmak HB, Andiran N. Choroidal Thickness in Childhood Obesity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48:10-17.
12. Topcu-Yilmaz P, Akyurek N, Erdogan E. The effect of obesity and insulin resistance on macular choroidal thickness in a pediatric population as assessed by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31:855-860.
13. Hansen M, Dubayah R, Defries R. Classification trees: an alternative to traditional land cover classifiers. *Int J Remote Sens*. 1996;17:1075-1081.
14. Huang C, Davis LS, Townshend JRG. An assessment of support vector machines for land cover classification. *Int J Remote Sens*. 2002;23:725-749.
15. Foody GM. Sample size determination for image classification accuracy assessment and comparison. *Int J Remote Sens*. 2009;30:5273-5291.
16. Friedl MA, Brodley CE, Strahler AH. Maximizing land cover classification accuracies produced by decision trees at continental to global scale. *IEEE Trans Geosci Remote Sens*. 1999;37:969-977.
17. Svetnik V, Liaw A, Tong C, Culberson JC, Sheridan RP, Feuston BP. Random forest: a classification and regression tool for compound classification and QSAR modeling. *J Chem Inf Comput Sci*. 2003;43:1947-1958.
18. Jayadeva, Khemchandani R, Chandra S. Twin Support Vector Machines for pattern classification. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2007;29:905-910.
19. Liu M, Wang M, Wang J, Li D. Comparison of random forest, support vector machine and back propagation neural network for electronic tongue data classification: Application to the recognition of orange beverage and Chinese vinegar. *Sens Actuators B Chem*. 2013;177:970-980.
20. Dong Y, Zhang Y, Yue J, Hu Z. Comparison of random forest, random ferns and support vector machine for eye state classification. *Multimed Tools Appl*. 2016;75:11763-11783.

21. Agarwal S, Kumar M, Jangir SK, Sharma C. Computer-Aided Cataract Detection Using MLP and SVM. In *Artificial Intelligence and Global Society*. 2021;103-114.
22. Improta G, Ricciardi C, Cesarelli G, D'Addio G, Bifulco P, Cesarelli M. Machine learning models for the prediction of acuity and variability of eye-positioning using features extracted from oculography. *Health and Technology*. 2020;10:961-968.
23. Avilés-Rodríguez GJ, Nieto-Hipólito JJ, Cosío-León MLÁ, Romo-Cárdenas GS, Sánchez-López JD, Radilla-Chávez P, Vázquez-Briseño M. Topological Data Analysis for Eye Fundus Image Quality Assessment. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:1322.
24. da Cruz LB, Souza JC, de Sousa JA, Santos AM, de Paiva AC, de Almeida JDS, Silva AC, Junior GB, Gattass M. Interferometer eye image classification for dry eye categorization using phylogenetic diversity indexes for texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2020;188:105269.
25. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34:1887-1920.
26. Ho J, Branchini L, Regatieri C, Krishnan C, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of normal peripapillary choroidal thickness via spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011;118:2001-2007.
27. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-174.
28. Read SA, Alonso-Caneiro D, Vincent SJ, Collins MJ. Peripapillary choroidal thickness in childhood. *Exp Eye Res*. 2015;135:164-173.
29. Ozcimen M, Sakarya Y, Kurtipek E, Bekci TT, Goktas S, Sakarya R, Yener HI, Demir LS, Erdogan E, Ivacik IS, Alpfidan I, Bukus A. Peripapillary choroidal thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016;35:26-30.
30. Komma S, Chhablani J, Ali MH, Garudadri CS, Senthil S. Comparison of peripapillary and subfoveal choroidal thickness in normal versus primary open-angle glaucoma (POAG) subjects using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and swept source optical coherence tomography (SS-OCT). *BMJ Open Ophthalmol*. 2019;4:e000258.
31. Ruiz Hidalgo I, Rozema JJ, Saad A, Gatinel D, Rodriguez P, Zakaria N, Koppen C. Validation of an Objective Keratoconus Detection System Implemented in a Scheimpflug Tomographer and Comparison With Other Methods. *Cornea*. 2017;36:689-695.
32. An G, Omodaka K, Tsuda S, Shiga Y, Takada N, Kikawa T, Nakazawa T, Yokota H, Akiba M. Comparison of Machine-Learning Classification Models for Glaucoma Management. *J Healthc Eng*. 2018;2018:6874765.
33. Cartes C, López D, Salinas D, Segovia C, Ahumada C, Pérez N, Valenzuela F, Lanza N, López Solís RO, Perez VL, Zegers P, Fuentes A, Alarcón C, Traipe L. Dry eye is matched by increased intrasubject variability in tear osmolarity as confirmed by machine learning approach. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2019;94:337-342.
34. Tan Z, Scheetz J, He M. Artificial Intelligence in Ophthalmology: Accuracy, Challenges, and Clinical Application. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019;8:197-199.