

BÖLÜM 13

OFTALMOLOJİDE YAPAY ZEKA UYGULAMALARI

Yasemin Fatma ÇETİNKAYA¹

GİRİŞ

Yapay zeka (Artificial Intelligence, AI), “görsel algı, karar verme ve ses tanıma gibi insan zekasını taklit ederek görevleri yerine getirebilen bilgisayar sistemlerinin geliştirilmesi” anlamına gelen en genel terimdir. Akıllı makineler yapma bilimi ve mühendisliği olarak tanımlanan AI, resmi olarak 1956’da doğdu. “Dördüncü sanayi devrimi” tanımını hakedecek çok önemli bir insanlık tarihi gelişmesi oldu (1). Tıpta yapay zekanın sanal ve fiziksel olmak üzere iki kullanım alanı vardır: Sanal kullanımı; elektronik sağlık kayıtları da dahil olmak üzere sağlık yönetim sistemlerinin kontrolü ve hekimlerin tedavi kararlarında aktif rehberliğe yarayan bilişim yaklaşımlarını içerir. Fiziksel kullanım ise en iyi şekilde yaşlı hastaya veya ilgili cerraha yardımcı olmak için kullanılan robotlarla temsil edilir.

Yapay zeka (Artifical Intelligence, AI), makine öğrenimi (Machine Learning, MI) ve derin öğrenme (Deep Learning, DL) terimleri zaman zaman birbirine karıştırılabilir, ancak bunları ayırt etmek önemlidir(1).

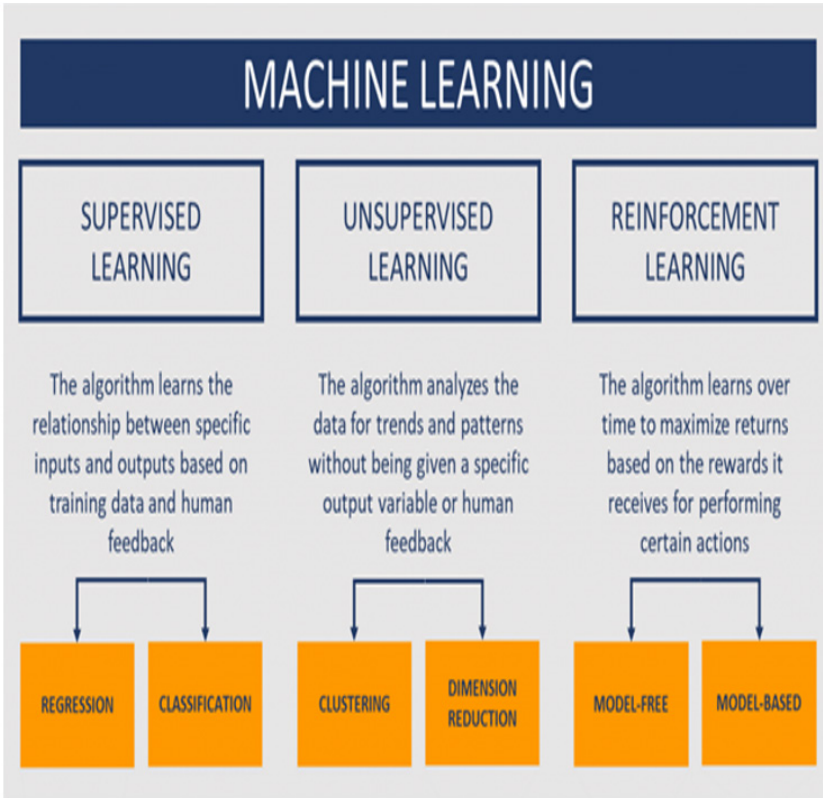
Yapay zeka insan zekasının makine süreçleri ve hesaplama yöntemi simülasyonu ile ilgilenen bir bilgisayar bilimi dalıdır. Görsel algılama, tanıma, konuşma, karar verme ve diller arası çeviri gibi normalde insan zekası gerektiren çeşitli görevleri gerçekleştirebilen bir bilgisayar sistemidir. Bilgisayar bilimi, olasılık, sinirbilim, psikoloji, dilbilim, kontrol teorisi, felsefe, optimizasyon, ekonomi ve mantık gibi birçok alandan araçlar kullanırken; ayrıca zamanlama, veri madenciliği, robotik kontrol sistemleri, yüz tanıma, konuşma tanıma gibi değişik birçok görevlerle de örtüşür.

MAKİNE ÖĞRENİMİ (ML)

Yapay zekanın alt kümesidir. Makine öğreniminin «öğrenme» kısmı, hatayı en aza indirmeye veya tahminlerinin doğru olma olasılığını en üst düzeye çıkarmaya çalışır. Belirli bir amaç için yazılmış bir program veya kod makinenin izleyeceği

¹ Op.Dr.Yasemin Fatma ÇETİNKAYA,Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,Göz Hastalıkları Kliniği, dryasminc@gmail.com

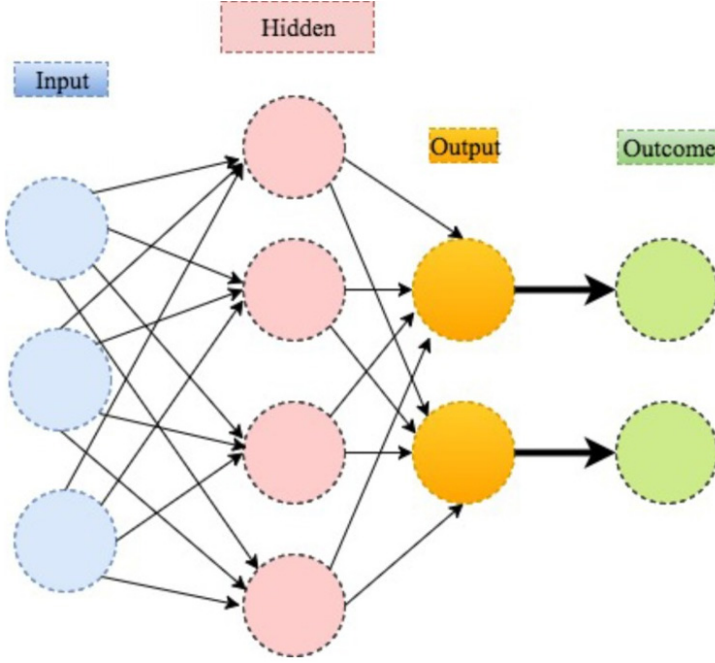
talimatları tanımlar. Girilen veriler ile makinenin gözlem ve öğrenmelerine göre otonom karar veren bir veri seti oluşur ve analiz edilir. Makine öğrenimi algoritmalarının girdileri, hasta 'özellikleri' ve bazen ilgilenilen tıbbi sonuçları içerir. Bir hastanın özellikleri genellikle yaş, cinsiyet, hastalık geçmişi vb. gibi temel verileri ve tanısal görüntüleme, gen ifadeleri, fizik muayene sonuçları, klinik semptomlar, ilaçlar vb. gibi hastalığa özgü verileri içerir. Özelliklerin yanı sıra, hastaların tıbbi sonuçları genellikle klinik araştırmalarda toplanır. Bunlara hastalık göstergeleri, hastanın hayatta kalma süreleri ve örneğin tümör boyutları gibi nicel hastalık seviyeleri dahildir. ML algoritmaları iki ana kategoriye ayrılabilir: denetimsiz öğrenme ve denetimli öğrenme(Şekil1). Denetimsiz öğrenme, özellik çıkarımı için iyi bilinirken, denetimli öğrenme, hasta özellikleri (girdi olarak) ve ilgilenilen sonuç (çıkıtı olarak) arasında bazı ilişkiler kurarak tahmine dayalı modelleme için uygundur(2). Daha yakın zamanlarda, yarı denetimli öğrenme, belirli dersler için sonucun eksik olduğu senaryolar için uygun olan denetimsiz öğrenme ve denetimli öğrenme arasında bir melez olarak önerilmiştir.



Şekil 1: Makine Öğrenmesi

DERİN ÖĞRENME (DEAP LEARNING ,DL)

DL yapay sinir ağlarının insan beyindeki sinir ağından ilham alınarak oluşturulmuş algoritmaların öğrendiği bir makine öğrenimi alt kümesidir Birçok katmana sahip bir sinir ağı olarak görebiliriz.(3)(Şekil2).



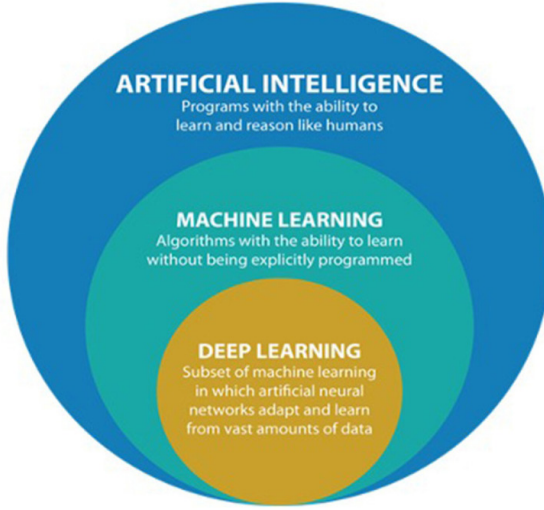
Şekil 2: Sinir ağı

İnsanın deneyimlerinden nasıl öğrendiğine benzer şekilde, derin öğrenme algoritması, sonucu daha iyiyi yapmak için her defasında ince ayarlamalar yaparak görevleri tekrar tekrar gerçekleştirir. DL; daha fazla matematik, daha fazla hesaplama ve daha fazla doğruluk ile ilgilenir.

Derin öğrenmeye (DL) dayalı yapay zeka (AI), son yıllarda muazzam bir küresel ilgi uyandırdı. DL, ses tanıma, görüntü tanıma, konuşma tanıma, biyoinformatik ve doğal dil işlemede geniş çapta birçok faaliyette benimsenmiştir. Ancak sağlık hizmetlerini daha yeni etkilemeye başlamıştır. Derin öğrenmenin son zamanlarda popüler olmasının bir başka nedeni de veri hacminin ve karmaşıklığının artmasıdır. Tıbbi araştırmalar alanında derin öğrenme uygulamasının 2016 yılında neredeyse iki katına çıktığını görüyoruz. Derin öğrenmenin net bir çoğunluğu görüntülerin karmaşık ve yüksek hacimli olması nedeniyle daha çok görüntüleme analizinde kullanılır.

Yapay zeka, makine öğrenimi ve derin öğrenme birbirinin içine geçmiş komplice ,aynı zamanda da biribiri ile sıkı ilişkileri olan mekanizmalardır(Şekil3).

Yapay zeka, makine öğrenimi ve derin öğrenmeyi kavramak için basit bir benzetme yapılmıştır. Austin Teksas'ın başkenti, Teksas Amerika da bir eyalet ve Amerika Birleşik Devletleri(ABD) bir ülkedir. Buna benzetildiğinde AI ,ABD 'dir. ML, verilere dayalı kuralların nasıl formülüle edileceğine ilişkin öğretim programları ile ilgilenen yapay zekanın alt dalı olan Teksas'dır.DL ise sinir ağlarını kullanarak kuralları formülüle eden ML nin alt dalı Austin'dir(1).



Şekil 3: Yapay zeka,makine öğrenmesi ve derin öğrenme şeması

Günümüzde yapay zeka denildiğinde aslında kastedilen Makine öğrenimidir. ML derin öğrenme ve doğrusal regresyonları kullanan veri biliminin temel direğidir.

Tıpta ve sağlık hizmetlerinde DL, öncelikle, göğüs röntgenlerinden tüberküloz(4),cilt fotoğraflarından malign melanom(5) ve kardiyovasküler risk tahmini (6) doku kesitlerinden meme kanserine ikincil lenf nodu metastazları gibi çeşitli tıbbi durumların saptanmasında güçlü tanısal performans gösterdi(7). DL benzer şekilde oküler görüntülemeye, esas olarak fundus fotoğrafları ve optik koherens tomografiye (OCT) uygulanmıştır. Oftalmolojide, fundus fotoğraflarına, optik koherens tomografiye ve görme alanlarına uygulanması sonucu, diyabetik retinopati ve prematüre retinopatisi, glokom benzeri disk, maküler ödem ve yaşa bağlı maküler dejenerasyonun tespitinde güçlü sınıflandırma performansı elde etmiştir(8). DL tekniklerinin kullanıldığı başlıca oftalmik hastalıklar arasında diyabetik

retinopati (DR) (9), glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (SMD) (9,11) ve prematüre retinopatisi (ROP) yer alır. DL aynı zamanda diğer hastalara da uygulanmıştır: Kıırma kusuru (18) ve kardiyovasküler risk faktörlerini tahmin edilmesi gibi (örneğin, yaş, kan basıncı, sigara içme durumu ve vücut kitle indeksi).

DL'nin oftalmolojideki birincil yararı, iyi oluşturulmuş kılavuzların mevcut olduğu diyabetik retinopati ve prematürite retinopatisi gibi taramalarda olabilir. Glokom ve senil maküla dejenerasyonu gibi diğer durumlar da tarama ve uzun süreli takip gerektirebilir. Bununla birlikte, tarama, hem gelişmiş ülkelerde hem de düşük ve orta gelirli ülkelerde sağlık sistemlerinden muazzam insan gücü ve finansal kaynaklar gerektirmektedir. Teletıp ile birlikte DL kullanımı, birinci basamak göz bakımı ortamlarında hastaları taramak ve izlemek için uzun vadeli bir çözüm olabilir. Bu derleme, oftalmoloji uygulamaları için yeni DL sistemlerini, klinik uygulamadaki olası zorlukları ve ileriye dönük olası yolları özetlemektedir.

Oküler görüntülemeye DL, birinci basamak ve toplum ortamlarındaki hastalar için önemli göz hastalıklarını taramak, teşhis etmek ve izlemek için olası bir çözüm olarak teletıp ile birlikte kullanılabilir. Bununla birlikte, oftalmolojide DL uygulamasıyla ilgili potansiyel zorluklar da vardır. Klinik ve teknik zorluklar, algoritma sonuçlarının açıklanabilirliği, adli tıp sorunları gibi. DL gelecekte oftalmolojinin nasıl uygulanacağı konusunda potansiyel olarak devrim yaratabilir.

OFTALMOLOJİDE DL UYGULAMALARI

Diyabetik Retinopati

Diyabetik Retinopati (DR), orta yaşlı gruplarda görme bozukluğunun önde gelen nedenidir. Küresel olarak, 2040 yılına kadar 600 milyon insan diyabetli olacak ve üçte biri DR'ye sahip olacak. ABD, Avustralya, Avrupa ve Asya'da (1980 ile 2008 arasında) popülasyona dayalı çalışmadan diyabetli 22.896 kişinin havuzlanmış analizi, herhangi bir DR 'nin (tip 1 ve tip 2 diyabette) genel prevalansının 34.6 olduğunu, %7 oranında da görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati gelişebileceğini göstermiştir(12) . DR taraması, zamanında sevk ve tedavi ile birleştiğinde, körlüğün önlenmesi için evrensel olarak kabul edilmiş bir stratejidir. DR taraması, oftalmologlar, optometristler, pratisyen hekimler sağlık teknisyenleri dahil olmak üzere farklı sağlık uzmanları tarafından yapılabilir. Tarama yöntemleri, doğrudan oftalmoskopi, lensli(90 D veya 78 D), midriatik veya midriatik olmayan retina fotoğrafçılığı, teleretinal tarama, ve retina video kaydı ile dilate gözde biyomikroskopik muayeneyi içerebilir. Bununla birlikte, DR tarama programları, uygulamanın kimler tarafından ve nerede, insan değerlendiricilerinin mevcudiyeti ve uzun vadeli finansal sürdürülebilirlik ile ilgili sorunlarla karşı karşıyadır.

Erken teşhis ve sevk için tarama, körlüğün önlenmesi için uygulamada yaygın olarak benimsenen stratejidir. Mali sorunlar ve tüm sahalarda insan izlemenin mevcudiyeti nedeniyle tarama programlarını gerektiği gibi uygulamak hala zor. Bu nedenle, DR'yi tespit etmek için güvenilir otomatik sistemlere olan ihtiyaç ortaya çıkmaktadır. DR'nin erken evrelerinde bile kılcal damarlar zayıflamaya başlar. Bu, retinada küçük kırmızı noktalar olarak görünen mikroanevrizmalara (MA) yol açan mikrovasküler yapıda anormalliklere neden olur. Bu zayıf kılcal damarlar yırtılarak daha büyük koyu kırmızı alanlar olarak görünen kanamalara neden olabilir. Ayrıca DR, kılcal damarları daha geçirgen hale getirerek sert eksüdalara (hard exuda) neden olur. Kılcal damar desteği başarısız olduğunda, yumuşak kenarlı soluk alanlar yumuşak eksüdalara (soft exuda) olarak görünür. Daha ciddi vakalarda, intraretinal mikrovasküler yapıda genişleme görülür. Yeni kırılan küçük damarlar, beslenmeden yoksun dokulardan gelen ve vitröz sıvıya dönüşürken ani bir görme kaybına yol açabilecek sinyallere yanıt olarak büyümeye başlar. Bu süreç neovaskülarizasyon olarak bilinir.

Son yaklaşımlar, görüntü verilerine dayalı Diyabetik Retinopati derecelendirmesi görevi için makine öğrenimi teknikleri ve evrişimli sinir ağları uygulamıştır. Tipik olarak, literatürde sunulan çalışmalarda, veri kümeleri, Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati Hastalığı Şiddet Ölçeği'ne (ICDRD) (13) göre beş dereceli DR için , sağlıklı, hafif DR, orta DR, şiddetli DR ve proliferatif DR için açıklmalıdır. Bu ölçekte DR, hafif veya daha fazla DR olan herhangi bir DR ile ilişkili lezyonun belirtileri olarak tanımlanır. Orta veya daha şiddetli retinopatisi olan hastalar muayene ve tedavi için göz doktorlarına sevk edilir. Bu DR düzeyine başvurulabilir DR denir(14).

Senil makula dejenerasyonu(SMD)

SMD, küresel olarak yaşlı popülasyon da görme bozukluğunun önemli bir nedenidir. Yaşa Bağlı Göz Hastalığı Çalışması (AREDS), SMD evrelerini yok, erken, orta ve geç SMD olarak sınıflandırmıştır. Amerikan Oftalmoloji Akademisi, orta dereceli SMD'li kişilerin en az 2 yılda bir görülmesini tavsiye etmektedir. 2040 yılına kadar 288 milyon hastanın bazı SMD formlarına sahip olabileceği, yaklaşık %10'unun orta veya daha kötü SMD'ye sahip olacağı tahmin edilmektedir. Yaşlanan nüfusla birlikte, üçüncü basamak göz bakım merkezlerinde daha ileri değerlendirme için bu hastaları taramak için sağlam bir DL sistemine acil bir klinik ihtiyaç vardır.

SMD'yi tespit etmede klinik olarak kabul edilebilir bir DL sistem tanılama performansı bildirmiştir. Spesifik olarak, DL sistemi 38.189 hastadan alınan 108.558 retina görüntüsü kullanılarak eğitilmiş ve test edilmiştir(12). Bu çalışmada maku-

la segmentasyonu olmayan fovea merkezli görüntüler kullanıldı. Bunun DR tarama popülasyonu olduğu göz önüne alındığında, yönlendirilebilir SMD'si olan nispeten az hasta vardı. Yazarlar, eğitim ve testten önce makula bölgesini, her kattaki eğitim ve test arasında 80/20'lik bir bölünmeyle önceden bölümlere ayırdı. DL mimarisi açısından, yazarlar farklı modelleri eğitmek için altı evrimsel sinir ağı (AlexNet, GoogleNet, VGG, Inception-V3, ResNet ve Inception-ResNet-V2) kullandılar. Özellikle AlexNet daha iyi bir performans sağlamıştır. Aynı AREDS veri setini kullanan Grassmann ve ark.(15) herhangi ve bir SMD'nin tespitinde %84,2'lik bir hassasiyet bildirdi. Bu çalışmada, Veri kümesinin çeşitliliğini artırmak ve fazla uyum riskini azaltmak için veri artırma da kullanıldı. AREDS veri seti için tüm fotoğraflar analog fotoğraf olarak çekildi ve daha sonra sayısallaştırıldı. Bunun DL sisteminin performansını etkileyip etkilemediği belirsizliğini koruyor. Ek olarak, yukarıda bahsedilen üç çalışmanın tümü, bireysel DL sistemlerinde harici doğrulama için herhangi bir sonuca sahip değildi.

DM, koroid neovaskülarizasyonu ve diğer makula hastalıkları

OCT, maküler hastalıkların, özellikle neovasküler SMD ve DMO'nun yönetimi üzerinde dönüştürücü bir etkiye sahiptir. OCT ayrıca, diğer oftalmik muayene teknikleri kullanılarak görülemeyen yapısal detayları ortaya çıkaran hızlı edinim protokolleri ile retinanın in vivo yakın mikroskobik bir görünümünü sağlar. Böylece, yalnızca ABD Medicare popülasyonunda maküler OCT sayısı 2012'de 4,3 milyondan 2016'da 6,4 milyona yükseldi ve büyük olasılıkla dünya çapında büyümeye devam edecektir(16).

Bir DL perspektifinden, maküler OCT'ler, DL için bir modalite olarak bir dizi çekici niteliklere sahiptir. Birincisi, dünya çapında rutin olarak toplanan maküler OCT'lerin sayısındaki patlayıcı artış. Bu çok sayıda OCT, birçok eğitim örneğine sahip olmanın milyonlarca parametrelili çok katmanlı ağların yakınsamasına yardımcı olabileceği DL sistemlerini eğitmek için gereklidir. İkincisi, maküler OCT'ler, genellikle tutarlı bir şekilde yakalanan yoğun üç boyutlu yapısal bilgilere sahiptir. Gerçek dünya görüntülerinden ve hatta renkli fundus fotoğraflarından farklı olarak, makula ve foveal fiksasyonun görüş alanı genellikle bir hacim taramasından diğerine tutarlıdır. Bu, bilgisayarla görme görevinin karmaşıklığını önemli ölçüde azaltır ve ağların daha küçük veri kümeleriyle anlamlı performansla ulaşmasını sağlar. DL'nin maküler OCT'lere ilk uygulamalarından biri, SMD'nin otomatik sınıflandırmasındaydı. Bunun için yaklaşık 100.000 OCT taraması kullanıldı. Birkaç çalışma, bir sinir ağının ImageNet üzerinde önceden eğitildiği ve ardından retina hastalığı sınıflandırması için OCT taramaları üzerinde eğitildiği, transfer öğrenmesi olarak bilinen bir teknik kullandı (14,15,16). Not olarak, bu

ilk çalışmalar, OCT hacimleri üzerinde eğitilmiş üç boyutlu modeller yerine tek OCT taramaları üzerinde eğitilmiş iki boyutlu DL modellerinin kullanımını içerir. Bu, potansiyel klinik uygulanabilirliklerine bir engel olabilir.

DL ayrıca ,OCT taramalarında intraretinal sıvı kistlerini ve subretinal sıvıyı segmentlere ayırmak için de eğitilmiştir. Derin evrışimli ağlar, retina anatomik sınırlarının segmentasyon kalitesinde geleneksel yöntemleri geride bıraktı. Ayrıca, foveal avasküler bölgeyi segmentlere ayırmak için benzer yaklaşımlar kullanıldı(17).

Daha yakın zamanlarda, DeepMind ve Moorfields Göz Hastanesi, yeni bir AI çerçevesi kullanarak hem segmentasyon hem de sınıflandırma görevleri için sinir ağlarının gücünü birleştirdi. Bu yaklaşımda, ilk olarak bir dizi 15 farklı retinal morfolojik özelliği ve OCT edinim artefaktını tanımlamak için bir segmentasyon ağı kullanıldı. Bu ağın çıktısı daha sonra dört kategoriden (acil, yarı acil, rutin, gözlem) bir sevk triyaj kararı veren ve 10 farklı OCT patolojisinin varlığını sınıflandıran bir sınıflandırma ağına geçirildi. Koroidal neovaskülarizasyon (CNV), CNV'siz maküler ödem, drusen, coğrafik atrofi, epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon, tam kalınlıkta maküler delik, kısmi kalınlıkta maküler delik, merkezi seröz retinopati ve 'normal' şeklinde sınıflandırma görevleri tanımlandı(17). Bu yaklaşımı kullanarak, Moorfields-DeepMind sistemi, bu sınıflandırma görevleri için uzmanlarla aynı düzeyde bir performans rapor ederek (geriye dönük bir ortamda olsa da) sevk triyaj kararını kolaylaştırdı.Şu anda Birleşik Krallık'ta maküler hastalığın triyajında hızlı erişim 'sanal' klinikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Yakın vadede, bu DL sistemi birçok dünya kliniklerinde de kullanılacakmış gibi görünmektedir. Daha uzun vadede, özellikle OCT sistemleri, hastane dışındaki ortamlarda hastaların triyajında kullanılabilir.

Katarakt

AI teknolojisi, katarakt teşhisinden göz içi lens (GİL) güç hesaplaması için biyometriyi optimize etmeye kadar hem klinik hem de cerrahi tedavide kataraktın çeşitli yönlerine uygulanmıştır.

Kataraktların klinik sınıflandırması nükleer sklerotik, kortikal ve posterior subkapsüleri içerir. Bunlar genellikle biomikroskopik muayene ve/veya fotoğrafçılıkla teşhis edilir. Katarakt, Lens Opaklıkları Sınıflandırma Sistemi III(18) gibi klinik ölçeklerde derecelendirilir. Nükleer kataraktları değerlendirmek için ilk AI sistemlerinden biri Li ve ark.(19) tarafından 2009'da yapıldı ve %95 oranında başarı elde edildi. Daha sonra pekçok araştırma yapıldı. Retinal görüntülemenin artan kullanımıyla birlikte, diğer araştırmacılar da otomatik bir katarakt değerlendirme sisteminin geliştirilmesi için renkli fundus fotoğraflarının kullanımını

araştırdı ve potansiyel olarak katarakt için fırsatçı bir tarama aracı olarak retinal görüntülemeyi de yararlandı. Dört katarakt şiddeti sınıfını (normal, hafif, orta ve şiddetli) bildirmek için fundus görüntülerinin “görünürlüğünün” bir sınıflandırması tanımlandı. %94.07 oranında doğruluk saptandı.

Şu anda, bir GİL gücü hesaplama formülünün seçimi standart değildir ve cerrahın takdirindedir. Göz ekseninin uzunluğu ve keratometri gibi oküler parametreler, her formülün uygulanabilirliğini belirlerken önemli faktörlerdir. 2015 yılında, bir GİL konseptinin tanıtılmasıyla birlikte “Ladas süper formülü” (20), IOL hesaplama yöntemi kökten değişti. Önceki nesil IOL formülleri 2D algoritmalar olarak geliştirildi. Bu yeni metodoloji, eski formüllerin (Hoffer Q, Holladay-1, Holladay-1, Koch ayarlamalı, Haigis ve SRK/T, Barrett Universal II ve Barrett Toric hariç tutularak) ilgili “ideal kısımlarından” öznitelikler çıkarılarak türetilmiştir. Süper formül, aksel uzunluk, kornea gücü ve ön kamara derinliği gibi tipik ve atipik parametrelerle gözleri hesaplamak için bir çözüm olarak hizmet edebilir. Üç boyutluluk kavramı, birden fazla formül arasındaki klinik anlaşma ve anlaşmazlık alanlarının değerlendirilmesine izin vererek bir veya daha fazla formülü karşılaştırmanın bir yolunu geliştirmektedir. Son güncel çalışmalardan birinde de, Kane ve ark. refraktif çıktıyı hesaplamak için uyarlamalı öğrenme ile büyük bir veri seti kullanarak bir Hill-RBF (radyal temel fonksiyon) yöntemini geliştirdiler (21).

Pediyatrik Katarakt

Pediyatrik katarakt, yetişkinlerde gelişen kataraktlara göre daha değişken bir hastalıktır. Ayrıca, biomikroskopi muayenesi ve katarakt görselleştirmesi zor olabilir çünkü bunlar çocuk uyumuna dayanmaktadır. CC-Cruiser , yarık lamba görüntülerinden kataraktları otomatik olarak tanımlayabilen, derecelendirebilen ve tedavi önerebilen bulut tabanlı bir sistemdir. Bu yaklaşım, hızlı değerlendirilmesi nedeniyle daha yüksek hasta memnuniyetine yol açabilse de, katarakt teşhisinde ve tedavi önermede uzmanlara göre önemli ölçüde daha düşük bir performansla karakterize edilir (22).

Yüksek Miyopi

Yüksek miyopi riski altındaki çocuklar, miyop ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak için düşük doz atropinin varsayılmasından fayda görebilir ; bununla birlikte, bu tedavinin hangi çocuklara verileceğini belirlemek zor olabilir . Bu nedenle Lin ve ark. (23) klinik bir ölçüm kullanarak çocuklarda yüksek dereceli miyopi ilerlemesini tahmin etmeye çalıştı ve gelecekte 8 yıla kadar iyi bir tahmin performansı gösterdi. Bu yaklaşım, profilaktik tedavi için daha iyi bir rehber olabilir.

Glokom

40-80 yaş arası insanlar için küresel glokom prevalansı %3.4'tür ve 2040 yılına kadar dünya çapında yaklaşık 112 milyon kişinin etkileneceği tahmin edilmektedir. Klinisyenler ve hastalar, hastalık tespiti, ilerleyici yapısal ve fonksiyonel hasarın değerlendirilmesi, görme engelliliğini önlemek için tedavi optimizasyonu ve doğru uzun vadeli prognozdaki iyileştirmeleri memnuniyetle karşılayacaktır.

Glokom, klinik olarak artan optik sinir başı (OSB) çukurluğu ile kendini gösteren, nöroretinal çemberin kazılması ve erozyonu ile kategorize edilen bir optik sinir hastalığıdır. Yine de, OSB alanı beş kat değiştiği için, patolojik çukurluğu tanımlayan, hastalık tespitini engelleyen neredeyse hiç fincan disk oranı yoktur. Araştırmacılar glokom benzeri diski saptamak için eğitilmiş bilgisayar algoritmaları tasarladı ve kullandı. Araştırmacılar ayrıca glokomatöz sinir lifi tabakası hasarını geniş açılı OCT'lerde (9 × 12 mm) normal taramalardan ayırt etmek için makine öğrenimi yöntemlerini uyguladılar(24). Gelecekteki fırsatlar arasında, mevcut tedavi stratejilerimiz hastalık tespitini yavaşlatmakla uyumlu olduğundan, disk boyutu spektrumu boyunca açık görme alanı kaybıyla ilişkilendirilecek diski tanımlamak için bir sinir ağının eğitilmesi yer alıyor. Ayrıca, DL, glokomda ki ilerleyici yapısal optik sinir değişikliklerini saptamak için kullanılabilir.

Glokomda, oftalmologlar OSB içinde sınırlı bir alanda retina ganglion hücre aksonlarının atrofisi ve bu hasarın fonksiyonel sonuçlarını saptamak için tipik olarak düşük boyutlu psikofiziksel verilere güvenirlir. Bu testlerin çıktıları tipik olarak güvenilirlik parametreleri, yaşa uygun normatif karşılaştırmalar ve özet küresel endeksler sağlar, ancak bu işlevsel verilerin daha ayrıntılı analizi eksiktir. Klinik olarak ilgili görme kayıp modellerini tanıyan ve her biri için bir ağırlık katsayısı atayan görme kaybını analiz etmek için denetimsiz bir bilgisayar programı geliştirildi. Bu yöntemin, glokomdan kaynaklanan erken görme kaybının saptanmasında yararlı olduğu kanıtlanmıştır(25). Ayrıca, zaman içinde küresel endekslerin değerlendirilmesinden noktasal analizlere, sektörel görme kaybı analizine kadar, görme kaybı ilerlemesini tespit etmek için sayısız bilgisayar programı mevcuttur; bununla birlikte, bu yaklaşımlar genellikle klinik temel gerçeklerle veya birbirleriyle uyumlu değildir.

Başka bir araştırmada, farklı hedef GİB'lerde hastalık yörüngelerini yansıtmak için tonometrik ve görme kaybı verilerini kullanan bir klinik tahmin aracı geliştirildi (26). Diğer oftalmik ve oftalmik olmayan verileri birleştiren bu aracın daha da iyileştirilmesi, hedef GİB'leri ve bunları duruma göre elde etmek için en iyi stratejileri belirlemek için faydalı olacaktır. Son olarak, yeni tanı konmuş glokomlu hastaların kör olma korkuları olduğu belgelenmiştir; belki de, genom

çapında verileri, yaşam tarzı davranışını ve tıbbi geçmişi bir tahmin algoritmasına dahil eden makine öğreniminin kullanılması, gelecekteki invaziv cerrahi gerektirme veya glokomdan fonksiyonel görme kaybı riskine ilişkin erken tahmine izin verecektir. Bölgesel görme kaybı ilerlemesi hakkında nicel bilgi sağlayan daha fazla makine öğrenimi algoritması gelecekte beklenebilir. Makine öğrenimi algoritmaları revize edildiğinden, pratisyen göz doktoru glokomu teşhis etmek, hastalığın ilerlemesini tespit etmek ve hassas tıp yaklaşımlarını kullanarak optimize edilmiş tedavi stratejilerini belirlemek için bir dizi araca sahip olacaktır. İdeal bir gelecek senaryosunda, hastaları genel prognozları ve tedavi olsun veya olmasın beklenen klinik gidişat konusunda bilgilendiren klinik tahmin araçlarına da sahip olabilirler.

Prematüre retinopatisi(ROP)

Dünya çapında , yıllık 32.000 insidansı ile çocukluk çağı körlüğünün önde gelen nedenlerinden biri olan ROP, hastalığın bölgesel epidemiyolojisi, erken doğum sayısı, erken doğan yenidoğan ölüm oranı gibi bir dizi faktöre bağlı olarak değişir. Doğrudan oftalmoskopik muayene veya dijital fundus fotoğrafçılığı kullanılarak yapılan telemedikal değerlendirme yoluyla ROP taraması, şiddetli ROP'nin en erken belirtilerini belirleyebilir ve zamanında tedavi ile çoğu körlük vakasının ROP'tan korunması önenebilir. Yüksek sayıda erken doğum , oksijen izleme, ROP taraması için sınırlı kapasite gibi nedenlerle en çok etkilenen ülkeler düşük ve orta gelirli ülkelerdir.

ROP taramasının etkili bir şekilde uygulanmasının önünde iki ana engel vardır: (1) ROP tanısı subjektiftir, tanıda muayene eden kişiler arası önemli değişkenlik, kanıta dayalı müdahalelerin tutarsız uygulanmasına yol açar ve (2) dünyanın pek çok bölgesinde bu konuda uzmanlaşmış hekim sayısı da azdır. Bu nedenlerden dolayı Teletıp, en azından bir fundus kamerasının maliyetinin karşılanabilir olduğu bölgelerde, uygun bir model olarak ortaya çıktı. Doktor, bebekleri geniş bir coğrafi alanda sanal olarak muayene eder. Ancak teletıp, ROP tanısındaki öznellik sorununu çözmez. Gerçekten de, akut faz ROP çalışması, eğitimli not verenler tarafından yapılan teletıp muayenelerinin yaklaşık %25'inin karara bağlanması gerektiğini bulmuştur, çünkü not verenler klinik olarak anlamlı ROP için üç kriterden biri konusunda anlaşamamışlardır(27).

ROP taraması ve ROP'un otomatik teşhisi için DL'yi kullanmak için bir dizi erken girişimde bulunulmuştur, ROP teşhisinde sekiz uluslararası uzmanla doğrudan karşılaştırıldığında, i-ROP DL sistemi, sekiz uzmandan altısından daha sık konsensüs teşhisine katılmıştır. Daha sonraki çalışma, i-ROP DL sisteminin ayrıca hastalık ilerlemesinin, gerilemesinin ve tedaviye yanıtın objektif olarak izlenmesi için umut vaat eden ROP için bir şiddet puanı üretebileceğini buldu (28).

Hastalık şiddeti sırasına göre sıralanan aynı 100 görüntü seti ile karşılaştırıldı-ğında uzmanlar tarafından, algoritmanın artı öncesi veya daha kötü hastalığın tespitinde %100 duyarlılığa ve %94 özgüllüğe sahipti.

Teleoftalmoloji ve Tarama

Teletıp, “hastanın sağlık durumunu iyileştirmek için elektronik iletişim yolu ile bilgilerin kullanılması” olarak tanımlanmaktadır (29). Teletıp, sağlık çalışanlarının eksik olduğu uzak bölgelere daha geniş bir sağlık hizmeti dağıtımını kolaylaştırabilir, bekleme sürelerini azaltabilir ve uzak bölgelerde bile hastaların akut yönetimini iyileştirebilir. Sağlık hizmeti modeli, sevk merkezlerindeki hastalar ve uzmanlar arasında yapılan iletişim ve görüş alış verişini ile klinik hizmetleri uzak bölgelere hizmet sunumunu kolaylaştırmak üzerine kurulmuştur.

Potansiyel zorluklar

Oftalmolojideki birçok hastalıkta yapay zeka tabanlı modellerin yüksek doğruluk düzeyine rağmen, klinik uygulamada ve gerçek zamanlı olarak uygulanmasında hala birçok teknik zorluk vardır. Bu zorluklar hem araştırma hem de klinik ortamlarda farklı aşamalarda ortaya çıkabilir.

İlk olarak, çalışmaların çoğu, nispeten homojen popülasyonlardan alınan eğitim veri setlerini kullanmıştır. Retina görüntülerini kullanan yapay zeka eğitimi ve testi, genellikle alan genişliği, görüş alanı, görüntü büyütme, görüntü kalitesi ve katılımcı etnik kökenleri dahil olmak üzere çok sayıda değişkenliğe tabidir. Veri setini etnik köken ve görüntü yakalama donanımı açısından çeşitlendirmek bu zorluğun üstesinden gelmeye yardımcı olabilir(30).

Oftalmolojide AI modellerinin geliştirilmesindeki bir diğer zorluk, hem nadir hastalıklar (örneğin, oküler tümörler) hem de katarakt gibi klinik uygulamada rutin olarak görüntülenmeyen yaygın hastalıklar için büyük miktarda verinin sınırlı mevcudiyeti olmuştur. Ayrıca, hastalık fenotipinin tanımında görüş ayrılığı ve gözlemciler arası değişkenliğin olacağı glokom ve ROP gibi hastalıklar vardır. Algoritma, sunulanlardan öğrenir. AI aracına verilen eğitim görüntüleri seti çok küçükse veya gerçek hasta popülasyonlarını temsil etmiyorsa, yazılımın doğru sonuçlar üretmesi olası değildir. Farklı görüntüleme araçları için yüksek kaliteli temel gerçeklik etiketleri almanın yolları hakkında daha fazla kanıt gereklidir. Krause ve diğerleri (14) retina uzmanları tarafından verilen karar notlarının, özellikle DR’de artefaktları ve gözden kaçan mikroanevrizmaları tespit etmek için, çoğunluk kararından daha titiz bir referans standardı olduğunu ve algoritma performansını iyileştirdiğini bildirdi.

İkincisi, bazı makaleler bağımsız veri kümeleri için güç hesaplamasının nasıl

yapıldığını göstermese de, birçok AI grubu DL sistemleri için sağlam tanı performansı bildirmiştir. Bir güç hesaplaması aşağıdakileri dikkate almalıdır: hastalığın prevalansı, tip 1 ve 2 hatalar, CI'ler, istenen kesinlik vb. Algoritmanın kalibrasyonunu değerlendirmek için önce eğitim setinde istenen çalışma eşliğinin önceden ayarlanması, ardından test setindeki duyarlılık ve özgüllük gibi performans ölçütlerinin analizinin yapılması önemlidir.

Üçüncüsü, sağlık hizmetlerinde klinisyenler ve hastalar hala AI ve DL'nin 'kara kutular' olmasından endişe duymaktadırlar. Bu nedenle AI'nın büyük ölçekli olarak benimsenmesi biraz zaman alabilir. Sağlık hizmetlerinde, sadece nicel algoritmik performans değil, aynı zamanda algoritmanın hastalıkları sınıflandırdığı altta yatan özellikler, hekimin kabulünü iyileştirmek için önemlidir. Algoritma sonucuna katkıda bulunan görüntü üzerindeki etki bölgelerini vurgulayan ısı haritaları oluşturmak ilk adım olabilir (şekil 2), Moorfields Göz Hastanesi ve DeepMind tarafından geliştirilen DL sistemi için alternatif bir yaklaşım kullanılmıştır. Bu sistemde, klinisyen için ilgili alanları vurgulamak (ve nicelleştirmek) için bir segmentasyon ağı tarafından bir ara doku temsilinin oluşturulması kullanılır. retina patolojisi (Figür 3). DL sistemlerinin 'yorumlanabilirliğinin' bir sağlık uzmanı için bir makine öğrenimi uzmanından farklı anlamlara gelebileceğinin altını çizmek de önemlidir. Yorumlanabilir algoritmaların oftalmologlar tarafından daha kolay kabul edilmesi muhtemel görünse de, durumun böyle olup olmadığını ve klinik etkinlik açısından hastalar için somut faydalar sağlayıp sağlamadığını belirlemek için gelecekte uygulanmalı klinik araştırmalar gerekli olacaktır.

Son olarak, DR için mevcut AI tarama sistemleri, iki boyutlu görüntüler kullanılarak geliştirilmiş ve doğrulanmıştır ve stereoskopik niteliklerden yoksundur. Bu nedenle retinal traksiyonlar gibi yükselmiş lezyonların tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Çok modlu görüntüleme elde edilen bilgileri gelecekteki AI algoritmalarına dahil etmek, bu zorluğu potansiyel olarak azaltabilir. Yapay zeka tabanlı teknolojinin klinik olarak benimsenmesinin önündeki önemli bir zorluk, hastaların klinik bakımı makinelere nasıl emanet ettiği. Bir araştırma endokrinoloji polikliniği ortamında AI tabanlı DR taramasının hasta tarafından kabul edilebilirliğini değerlendirdi ve katılımcıların %96'sının otomatik tarama modelinden memnun veya çok memnun olduğunu bildirdi. Bununla birlikte, farklı popülasyonlarda ve ortamlarda, hastanın AI tabanlı tarama için kabul edilebilirliği değişebilir ve uygulanmasında zorluk oluşturabilir(31).

SONUÇLAR

Modern toplumun yaşam tarzı, son yıllarda yapay zeka (AI), makine öğrenimi (ML) ve derin öğrenme (DL) teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla önemli ölçüde değişti. Yapay zeka, gelişmiş algoritmalar, ML ve DL gibi çeşitli bileşenlere sahip çok boyutlu bir teknolojidir. AI, ML ve DL'nin birlikte, yakın gelecekte oküler bozuklukların erken teşhisi ve zamanında tedavisi için oftalmologlara otomatik cihazlar sağlaması bekleniyor. Aslında, AI, ML ve DL, hastalıkların teşhisini doğrulamak, görüntüleri okumak, kornea topografik haritalama ve göz içi lens hesaplamaları yapmak için oftalmik ortamda kullanılmıştır. Diyabetik retinopati (DR), yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) ve glokom, küresel ölçekte geri dönüşü olmayan körlüğün en yaygın 3 nedenidir. Oftalmik görüntüleme, DR, AMD, glokom ve diğer oftalmik bozukluklar dahil olmak üzere bir dizi patolojinin ilerlemesini teşhis etmek ve nesnel olarak tespit etmek için bir yol sağlar. Oftalmik uygulamada tanı yöntemi olarak kullanılan 2 görüntüleme yöntemi vardır: fundus dijital fotoğrafçılık ve optik koherens tomografi (OCT). OCT, gelişmiş dünyada oftalmoloji ortamlarında en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Nüfus demografisi ve yaşam tarzındaki değişiklikler, ortalama yaşam süresinin uzaması ve obezite, diyabet, DR, SMD ve glokom gibi kronik hastalıkların değişen modeli, bu tür görüntüler için artan bir talep yaratmaktadır. Ayrıca, retina uzmanlarının ve eğitilmiş insan sınıflandırıcılarının mevcudiyetinin kısıtlı olması birçok ülkede önemli bir sorundur. Sonuç olarak, mevcut nüfus artış eğilimleri göz önüne alındığında, bu tür görüntülerin analiz edilmesinin zaman alıcı, maliyetli ve insan hatasına açık olması kaçınılmazdır. Bu nedenle yakın gelecekte DR, SMD, glokom ve diğer oftalmik bozuklukların insansız otomatik uygulamalar sistemi ile tespiti ve tedavisi kaçınılmaz olacaktır. Mevcut AI, ML ve DL yöntemlerinin ve uygulamalarının DR, SMD, glokom ve diğer oftalmik hastalıkların erken tespiti ve tedavisi üzerindeki potansiyel etkisine genel bir bakış sunuyoruz.

DL, AI alanında devrim yaratan son teknoloji AI makine öğrenimi tekniğidir. Oftalmoloji için, DL, özellikle DR ve ROP olmak üzere birçok retina hastalığını saptamada klinik olarak kabul edilebilir tanısal performans göstermiştir. Gelecekteki araştırmalar, klinik uygulamada farklı DL sistemlerinin klinik yerleşimini ve maliyet etkinliğini değerlendirmede çok önemlidir. DL sistemlerinin klinik kabulünü iyileştirmek için, mevcut ve gelecekteki metodolojileri kullanarak DL'nin 'kara kutu' yapısını ortaya çıkarmak önemlidir. Önümüzde zorluklar olsa da, DL'nin önümüzdeki on yıllarda tıp ve oftalmoloji uygulamalarını etkilemesi muhtemeldir.

Sonuç olarak, AI'nın oftalmoloji pratiğine uygulanması için ana alanları yukarıda sıralandığı gibidir. AI algoritmalarının kullanımı, klinisyenlere yardımcı olacak bir araç olarak görülmelidir, onların yerini almak için değil. Yapay zeka bazı süreçleri hızlandırabilir, klinisyenlerin iş yükünü azaltabilir ve uygun olmayan veri entegrasyonundan kaynaklanan tanı hatalarını en aza indirebilir. Yapay zeka, karmaşık ve farklı görüntüleme modalitelerinden özellikler çıkarabiliyor ve mevcut hastalıklarla ilgili bilgimizi genişletmek için yeni biyobelirteçlerin keşfini mümkün kılıyor. Bu, klinik uygulamaya otomatik olarak tespit edilen yeni tanı parametrelerinin dahil edilmesine veya göz hastalıkları için yeni tedavilerin geliştirilmesine yol açabilir. Ancak algoritma doğrulaması, hasta kabulü ve sağlık sağlayıcılarının eğitimi ve öğretimi dahil olmak üzere bu teknolojilerin uygulanmasıyla ilgili zorluklar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Puget JF. *What is Machine Learning?* (2020). Available online at: <https://www.ibm.com/cloud/learn/machine-learning>
2. McCarthy J, Minsky ML, Rochester N, Shannon CE. A proposal for the Dartmouth summer research project on artificial intelligence. *AI Mag.* (2006) 27:12-4. 10.1609/aimag.v27i4.1904 [CrossRef] [Google Scholar]
3. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, et al. . A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal.* (1998) 42:60-80. [PubMed] [Google Scholar]
4. Bejnordi BE, Zuidhof G, Balkenhol M, Hermsen M, Bult P, van Ginneken B, et al. . Context-aware stacked convolutional neural networks for classification of breast carcinomas in whole-slide histopathology images. *J Med imaging (Bellingham, Wash.).* (2017) 4:44504. 10.1117/1.JMI.4.4.044504 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Esteva A, Kurpel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. . Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* (2017) 542:115-8. 10.1038/nature21056 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Weng SF, Reps J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS ONE.* (2017) 12:e0174944. 10.1371/journal.pone.0174944 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. van Ginneken B. Fifty years of computer analysis in chest imaging: rule-based, machine learning, deep learning. *Radiol Phys Technol.* (2017) 10:23-32. 10.1007/s12194-017-0394-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Rahimy E. Deep learning applications in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol.* (2018) 29:254-260. 10.1097/ICU.0000000000000470 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. . Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA.* (2016) 316:2402-10. 10.1001/jama.2016.17216 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Quellec G, Charrière K, Boudi Y, Cochener B, Lamard M. Deep image mining for diabetic retinopathy screening. *Med Image Anal.* (2017) 39:178-93. 10.1016/j.media.2017.04.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Li Z, He Y, Keel S, Meng W, Chang RT, He M. Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmol-*

- logy. (2018) 125:1199–206. 10.1016/j.ophtha.2018.01.023 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Ting DSW, Cheung CYL, Lim G, Tan GSW, Quang ND, Gan A, et al. . Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA – J Am Med Assoc.* (2017) 318:2211–23. 10.1001/jama.2017.18152 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 13. Kermany DS, Goldbaum M, Cai W. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning. *Cell* 2018;172:1122–31. 10.1016/j.cell.2018.02.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 14. Krause J, Gulshan V, Rahimy E, Karth P, Widner K, Corrado GS, et al. . Grader variability and the importance of reference standards for evaluating machine learning models for diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* (2018) 125:1264–72. 10.1016/j.ophtha.2018.01.034 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 15. Grassmann F, Mengelkamp J, Brandl C, et al. . A deep learning algorithm for prediction of age-related eye disease study severity scale for age-related macular degeneration from color fundus photography. *Ophthalmology* 2018;125:1410–20. 10.1016/j.ophtha.2018.02.037 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 16. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol.* (2017) 135:1170–6. 10.1001/jamaophthalmol.2017.3782 [PMC free (article)] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 17. Lee CS, Baughman DM, Lee AY. Deep learning is effective for classifying normal versus age-related macular degeneration OCT images. *Ophthalmol Retina* 2017;1:322–7. 10.1016/j.oret.2016.12.009 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 18. Zhang H, Niu K, Xiong Y, Yang W, He Z, Song H. Automatic cataract grading methods based on deep learning. *Comput Methods Programs Biomed.* (2019) 182:104978. 10.1016/j.cmpb.2019.07.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 19. Li H, Lim JH, Liu J, Wong DWK, Tan NM, Lu S, et al. An automatic diagnosis system of nuclear cataract using slit-lamp images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* (2009) 2009:3693–6. 10.1109/IEMBS.2009.5334735 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 20. Ladas JG, Siddiqui AA, Devgan U, Jun AS. A 3-D ‘Super surface’ combining modern intraocular lens formulas to generate a ‘super formula’ and maximize accuracy. *JAMA Ophthalmol.* (2015) 133:1431–436. 10.1001/jamaophthalmol.2015.3832 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 21. Connell BJ, Kane JX. Comparison of the Kane formula with existing formulas for intraocular lens power selection. *BMJ Open Ophthalmol.* (2019) 4:1–6. 10.1136/bmjophth-2018-000251 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 22. Long E, Lin H, Liu Z, Wu X, Wang L, Jiang J, et al. . An artificial intelligence platform for the multihospital collaborative management of congenital cataracts. *Nat Biomed Eng.* (2017) 1:24. 10.1038/s41551-016-0024 [CrossRef] [Google Scholar]
 23. Lin H, Long E, Ding X, Diao H, Chen Z, Liu R, et al. Prediction of myopia development among Chinese school-aged children using refraction data from electronic medical records: a retrospective, multicentre machine learning study. *PLoS Med.* (2018) 15:e1002674. 10.1371/journal.pmed.1002674 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 24. Mayro EL, Wang M, Elze T, Pasquale LR. The impact of artificial intelligence in the diagnosis and management of glaucoma. *Eye.* (2020) 34:1–11. 10.1038/s41433-019-0577-x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 25. Li Z, He Y, Keel S, Meng W, Chang RT, He M. Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmology.* (2018) 125:1199–206. 10.1016/j.ophtha.2018.01.023 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 26. Kazemian P, Lavieri MS, Van Oyen MP, et al. . Personalized prediction of glaucoma progression

- under different target intraocular pressure levels using filtered forecasting methods. *Ophthalmology* 2018;125:569–77. 10.1016/j.ophtha.2017.10.033 [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]
27. Moral-Pumarega MT, Caserio-Carbonero S, De-La-Cruz-Bértolo J, Tejada-Palacios P, Lora-Pablos D, Pallás-Alonso C. Pain and stress assessment after retinopathy of prematurity screening examination: indirect ophthalmoscopy versus digital retinal imaging. *BMC Pediatr.* (2012) 12:132. 10.1186/1471-2431-12-132 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Brown JM, Campbell JP, Beers A. *Fully automated disease severity assessment and treatment monitoring in retinopathy of prematurity using deep learning*. Proceedings Volume 10579, Medical Imaging 2018: Imaging Informatics for Healthcare, Research, and Applications, 2018. [Google Scholar]
29. Zeiler MD, Fergus R. Visualizing and understanding convolutional networks. In: Fleet D, Pajdla T, Schiele B, Tuytelaars T. editors. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 8689LCNS (PART 1). Cham: Springer; (2014). p. 818–33. [Google Scholar]
30. Stead WW. Clinical implications and challenges of artificial intelligence and deep learning. *JAMA.* (2018) 320: 1107–8. 10.1001/jama.2018.11029 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Liu TYA, Bressler NM. Controversies in artificial intelligence. *Curr Opin Ophthalmol.* (2020) 31:324–8. 10.1097/ICU.0000000000000694 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]