

## MULTIFRACTAL ANALYSIS OF THE MORPHOLOGY OF THE RETINAL ARTERIES AT DIFFERENT DEGREES OF GLAUCOMATOUS DAMAGE

## MULTIFRAKTALNA ANALIZA MORFOLOGIJE ARTERIJA MREŽNJAČE PRI RAZLIČITIM STEPENIMA GLAUKOMSKOG OŠTEĆENJA

Konstantin Ristić<sup>1</sup>, Nemanja Rajković<sup>1,2</sup>, Nikola Knezi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za biofiziku, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Zavod za anatomiju, Novi Sad, Srbija

**Correspondence:** konstantinristic@icloud.com

### Abstract

**Introduction:** Glaucoma is the second leading cause of blindness worldwide. Due to its asymptomatic progression and irreversible consequences, early diagnosis is crucial. Beyond elevated intraocular pressure, retinal vascularization and morphological changes in arterial blood vessels play a significant role in the disease's pathophysiology.

**Aim:** To determine the potential of multifractal analysis of binary images of retinal arterial blood vessels in differentiating patients with varying degrees of glaucomatous damage.

**Material and methods:** The study included 90 binarized images of retinal arterial blood vessels from patients with primary open-angle glaucoma, divided into three groups based on the severity of visual field damage: mild (MD < -6 dB), moderate (MD between -6 and -12 dB), and severe (MD > -12 dB). Multifractal analysis was performed using ImageJ software with the *FracLac* plugin. Generalized dimensions ( $D_Q$ ) were calculated for Q values ranging from -10 to 10. Statistical differences were analyzed using the non-parametric Kruskal-Wallis test.

**Results:** Multifractal spectra exhibited a sigmoidal shape, confirming their multifractal nature. Significant differences between groups were observed in the central part of the spectrum ( $Q = 0, 1, \text{ and } 2$ ), with the severe-damage group being most distinct from the lower-damage groups. However, differences between the mild and moderate groups were not statistically significant.

**Conclusion:** Multifractal analysis can distinguish the severe glaucomatous damage group from the lower-damage groups. The method's limited sensitivity in early stages and the relatively small sample size highlight the need for further research, including expanded analysis of additional spectra, such as Hölder exponents and singularity spectra.

### Keywords:

multifractal analysis,  
retinal arteries,  
glaucoma,  
binary images

## Sažetak

**Uvod:** Glaukom predstavlja drugi vodeći uzrok slepila u svetu, a zbog asimptomatskog toka i ireverzibilnih posledica rana dijagnostika je od ključnog značaja. Pored povišenog intraokularnog pritiska, vaskularizacija retine i morfološke promene arterijskih krvnih sudova igraju značajnu ulogu u patofiziologiji bolesti.

**Cilj:** Cilj rada je utvrditi mogućnost multifraktalne analize binarnih slika arterijskih krvnih sudova retine u diferencijaciji pacijenata sa različitim stepenima glaukomske oštećenja.

**Materijal i metode:** Studija je obuhvatila 90 binarizovanih slika arterijskih krvnih sudova retine pacijenata sa primarnim glaukomom sa otvorenim uglom, podeljenih u tri grupe, prema stepenu oštećenja: grupu sa niskim (MD < -6 dB), srednjim (MD od -6 do -12 dB) i visokim stepenom oštećenja (MD > -12 dB). Multifraktalna analiza je izvršena pomoću softvera *ImageJ* i dodatka *FracLac*. Generalizovane dimenzije ( $D_Q$ ) su izračunate za Q-vrednosti u opsegu od -10 do 10. Statističke razlike su analizirane neparametrijskim Kruskal-Willisonovim testom.

**Rezultati:** Multifraktalni spektri su pokazali sigmoidalni oblik, što potvrđuje njihovu multifraktalnu prirodu. Značajne razlike između grupa su uočene u centralnom delu spektra (Q = 0, 1 i 2), gde su grupa visokog stepena oštećenja i grupe nižeg stepena bile najrazličitije. Međutim, razlike između grupa niskog i srednjeg stepena oštećenja nisu bile statistički značajne.

**Zaključak:** Multifraktalna analiza može razlikovati grupu sa visokim stepenom glaukomske oštećenja od grupa sa nižim stepenom oštećenja. Ograničena osetljivost metoda u ranim fazama bolesti i relativno mali uzorak ukazuju na potrebu za daljim istraživanjima i proširenjem analize na dodatne spektre, poput Holderovih eksponenta i spektara singularnosti.

### Ključne reči:

multifraktalna analiza,  
arterije mrežnjače,  
glaukom,  
binarne slike

## Uvod

Glaukom je drugi vodeći uzrok slepila u svetu, nakon katarakte. Za razliku od katarakte, kod glaukoma su posledice ireverzibilne, pa on predstavlja izuzetno značajan javnozdravstveni problem (1). Prirodni tok ove bolesti je podmukao: počinje asimptomatski, a primetni simptomi, koji narušavaju kvalitet svakodnevnog života, javljaju se kasno. Zbog ireverzibilnosti procesa jako je bitno otkriti ga u ranim asimptomatskim fazama, pa pojedine zemlje preporučuju skrining na glaukom (2).

Kako etiologija glaukoma i dalje nije u potpunosti shvaćena, pored povišenog intraokularnog pritiska, u vezu sa glaukomskom neuropatijom se dovodi i vaskularizacija retine (3). Usled progresije bolesti dolazi do menjanja arhitekture glave vidnog živca (papile), što ima uticaj i na arterijske i na venske krvne sudove koji prolaze kroz nju. Ovi krvni sudovi se dalje granaju naležući na mrežnjaču, pa promene u glavi vidnog živca mogu imati uticaj i na ovo grananje (2).

Fraktalna analiza za cilj ima opisivanje složenih prirodnih oblika, koje je teško opisati korišćenjem standardne Euklidove geometrije (4). Morfologija objekta se kvantifikuje tako što se traži zakonitost samosličnosti koju objekat poseduje i koja se prenosi kroz više razmera posmatranja. Ova osobina samosličnosti je u uskoj vezi sa ukupnom morfološkom kompleksnošću objekta koja se ogleda u vrednosti njegove fraktalne dimenzije (5). Prirodni objekti, međutim, iskazuju pomenute zakonitosti skaliranja na ograničenim razmerama posmatranja, na šta je potrebno obratiti pažnju pri analizi (6, 7).

Multifraktalna analiza podrazumeva da ispitivani objekat poseduje višestruke zakonitosti skaliranja, što implicira veću unutrašnju složenost, opisanu skupom fraktalnih dimenzija koje predstavljaju multifraktalni spektar (8). Brojne studije pokazuju da krvni sudovi retine ispoljavaju multifraktalna svojstva (9-12). Kako su ovi spektri osetljivi na morfološke promene objekta, otvara se mogućnost kvantifikacije potencijalnih razlika prouzrokovanih glaukomom. Prednost korišćenog metoda se ogleda u tome što krvni sudovi retine dozvoljavaju neinvazivnu vizuelizaciju (3).

Cilj ovog rada je diferencijacija binarnih slika arterijskih krvnih sudova pri različitim stepenima glaukomske oštećenja, kao i provera da li ovi objekti ispoljavaju multifraktalne osobine.

## Materijal i metode

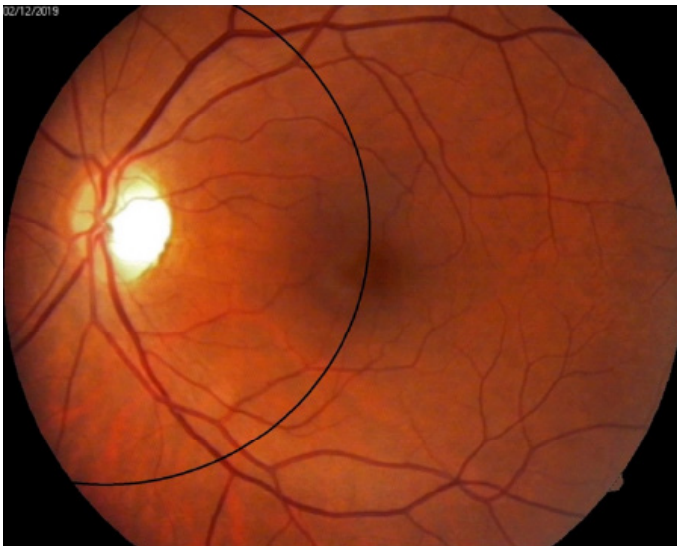
### Grupa pacijenata

Uzorak korišćen u ovom radu potiče iz prethodne studije, sprovedene na Univerzitetском kliničkom centru Vojvodine i Medicinskom fakultetu u Novom Sadu od 2019. do 2021. godine (2). Grupa pacijenata je obuhvatila 67 pacijenata oba pola, starosti 40 i više godina, kod kojih je dijagnostikovao primarni glaukom sa otvorenim uglom od strane specijaliste oftalmologije. Klasifikacija glaukomske oštećenja je vršena pomoću parametra MD (engl. *Mean Deviation*) koji predstavlja prosečno odstupanje ukupnog vidnog polja u poređenju sa fiziološkim refraktivnim vrednostima (2). Pacijenti su po Hodap klasifikaciji podeljeni u tri grupe, u zavisnosti od stepena

glaukomskeg oštećenja (2, 13): grupu 1 (mali stepen glaukomskeg oštećenja, MD < -6 dB), grupu 2 (srednji stepen glaukomskeg oštećenja, MD od -6 dB do -12 dB) i grupu 3 (veliki stepen glaukomskeg oštećenja, MD > -12 dB). Svaka grupa je sadržala po 30 digitalnih slika (za određeni broj pacijenata su uvrštene slike oba oka), pa je ukupan broj slika u studiji bio 90.

### Akvizicija slika

Vizuelizacija i digitalizacija očne dna izvršena je pomoću uređaja VISICUM<sup>TH</sup> PRO NM Digital Camera® (Carl Zeiss Meditex AG, Jena Germany, 2005). Primer ovakve slike je prikazan na **slici 1**. Izdvajanje arterija i uklanjanje artefakata sa slike je izvršeno od strane specijaliste oftalmologije posredstvom tehnike „kamere lucide“, izvršene uz pomoć softvera Adobe Photoshop CC 2019. Slike su binarizovane u softveru ImageJ verzije 1.48v, pomoću komandi „Process – Binary – Make Binary“ (14). Primer ovakve slike je prikazan na **slici 2**. Rezolucija svih slika u uzorku je iznosila 1500 x 1200 piksela.



**Slika 1.** Slika očne dna u boji



**Slika 2.** Binarna slika arterija koja odgovara **slici 1**

### Multifraktalna analiza

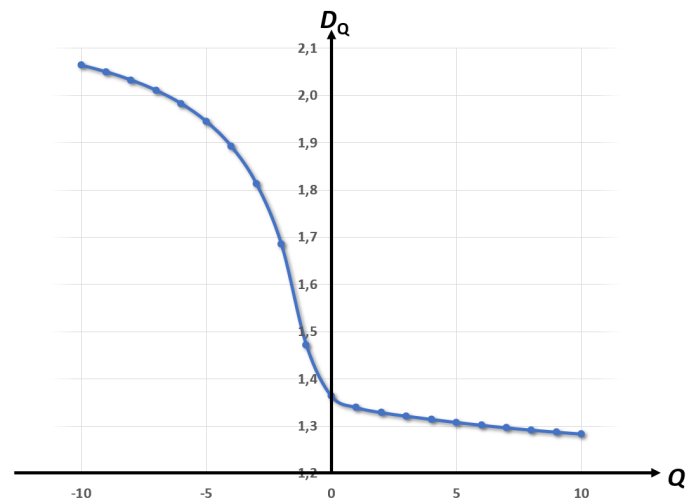
Morfološke karakteristike binarnih slika arterija su kvantifikovane multifraktalnom analizom koja pruža mogućnost uočavanja višestrukih pravila skaliranja unutar objekta (15). Oblik multifraktalnog spektra govori o postojanju osobine „multifraktalnosti“ kod ispitivanih objekata. Multifraktalni spektar korišćen u ovom radu je spektar generalizovanih dimenzija  $D_Q(Q)$ , koji je ujedno jedan od najčešće korišćenih spektara pri ovom tipu analize (15-17). On se formira upotrebom momenata reda  $Q$ , gde su  $Q$  arbitrarni brojevi koji matematički akcentuju finije i grublje osobine morfologije objekta. Pri formiranju multifraktalnog spektra, korišćen je dodatak (engl. *plug-in*) programa ImageJ pod nazivom *FracLac* (17). Momenti reda  $Q$  se za meru  $P_{(i,\epsilon)}$  izračunavaju kao:

$$I_{[Q,\epsilon]} = \sum_{(i=1)}^N [P_{(i,\epsilon)}]^Q \quad (1)$$

gde je  $N$  ukupni broj kvadrata koji sadrže piksele objekta (pri metodi brojanja kvadrata), a  $\epsilon$  je veličina kvadrata na datoj razmeri. Mera  $P_{(i,\epsilon)}$  predstavlja verovatnoću distribucije piksela, tj. verovatnoću da kvadrat date veličine sadrži određeni broj piksela. Generalizovana dimenzija  $D_Q(Q)$  je onda jednaka:

$$D_Q = -\lim(\epsilon \rightarrow 0) 1/(1-Q) \ln I_{[Q,\epsilon]} / \ln \epsilon \quad (2)$$

Na ovaj način se formira spektar koji vizuelno prikazuje kompleksnost objekta od njegovih najfinijih do najgrubljih morfoloških osobina. Svaka tačka u spektru predstavlja jedinstvenu varijablu koja je korišćena za testiranje morfoloških razlika među grupama. Za parametar  $Q$  su izabrane vrednosti od -10 do 10, sa korakom od 1, što je za rezultat imalo 21 tačku (varijablu) po spektru  $D_Q(Q)$ . Na **grafikonu 1** je prikazan primer spektra generalizovanih dimenzija jedne od slika korišćenih u studiji.



**Grafikon 1.** Primer spektra generalizovanih dimenzija jedne od slika

### Statistička analiza

Razlike između tri grupe glaukomskeg oštećenja su ocenjivane pomoću neparametrijskog Kruskal-Willisonovog testa jer normalna raspodela podataka nije mogla biti garantovana. Statistička analiza je izvršena pomoću softvera IBM SPSS Statistics v25. Statistički značajnim su smatrane vrednosti p manje od 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## Rezultati

**Tabela 1** sadrži medijalne vrednosti generalizovane dimenzije  $D_Q$  u zavisnosti od parametra  $Q$ , za sve tri grupe slika, kao i rezultate statističkog testa. U cilju jasnijeg predstavljanja, rezultati su grafički prikazani na **grafikonu 2**. Medijalne vrednosti generalizovanih dimenzija  $D_Q$  pokazuju pad sa povećanjem parametra  $Q$ . Oblik spektara je sigmoidan. Najveći pad vrednosti  $D_Q$  je primećen između  $D_Q(Q = -2)$  i  $D_Q(Q = -1)$  za sve tri grupe.

Na većem delu spektara, medijalne vrednosti  $D_Q$  za tri grupe su prilično bliske (**grafikon 2**), što kao posledicu ima visok stepen međusobnih sličnosti između spektara za većinu  $Q$ -vrednosti. Grupa 3 je ispoljila najnižu vrednost  $D_Q$  na celokupnom spektru, dok su grupe 1 i 2 naizmenično ispoljavale najvišu vrednost među grupama (grupa 1 na  $Q$  intervalima  $Q$  od -4 do -1 i od 9 do 10, a grupa 2 na intervalima od -10 do -5 i od 0 do 8). Najveće razlike među grupama su primećene na centralnom delu spektara, pri vrednostima  $Q = 0$  (maksimalne razlike između grupa 1 i 2, kao i 2 i 3) i  $Q = -1$  (maksimalne razlike između grupa 1 i 3). Ove razlike su jasnije prikazane na

**grafikonu 3**, koji pokazuje promenu razlika među grupama sa parametrom  $Q$ .

Statistički značajne razlike u distribucijama vrednosti  $D_Q$  među grupama su primećene na centralnom delu spektara, pri  $Q$ -vrednostima od 0, 1 i 2. Na sve tri tačke, posmatrano po parovima grupa, značajne razlike su primećene između grupa 1 i 3, i 2 i 3. Značajne razlike između distribucija grupa 1 i 2 nisu primećene.

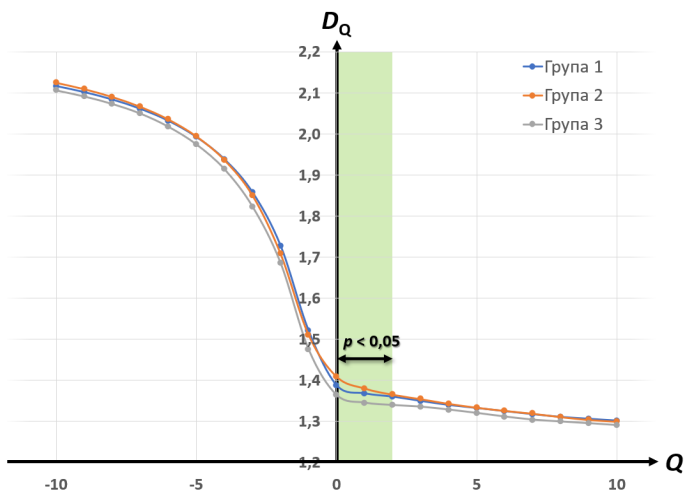
## Diskusija

Fraktalne osobine krvnih sudova retine su prethodno opisane u brojnim studijama (7, 18, 19). Ovi objekti poseduju opštu kompleksnost popunjavanja prostora, čije se promene mogu povezati sa različitim bolestima oka (18, 20, 21). Pored ovog „monofraktalnog“ pristupa krvnim sudovima retine, prisutna je i tendencija korišćenja multifraktalne analize pri kvantifikaciji njihove morfologije. Naime, u određenom opsegu skaliranja krvni sudovi retine ispoljavaju višestruke zakonitosti skaliranja koje se ogledaju u njihovim multifraktalnim spektrima (9-11). Multifraktalni spektri su vrlo osetljivi na morfološke razlike, što otvara mogućnost uspešnog diferenciranja između vaskularizacije zdravog i bolesnog oka (9-11).

Multifraktalni spektri, a među njima i spektar generalizovanih dimenzija  $D_Q(Q)$  korišćen u ovoj studiji, formiraju se korišćenjem momenata reda  $Q$ . Parametar  $Q$  predstavlja arbitrarno izabrane brojeve koji služe kao eksponenti verovatnoće distribucije piksela (jednačina 1) i

**Tabela 1.** Medijalne vrednosti i opsezi generalizovanih dimenzija za tri grupe i rezultati statističkog testa. Statistički značajni rezultati ( $p < 0,05$ ) su obeleženi bold fontom

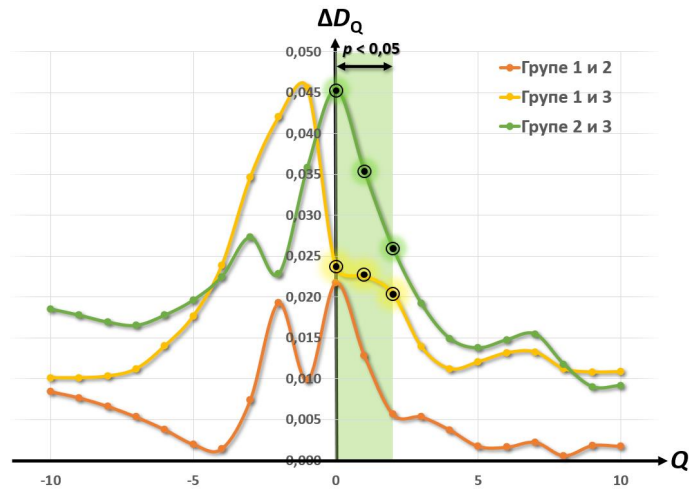
Q	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	p
-10	2,117 (0,473)	2,126 (0,615)	2,107 (0,705)	0,638
-9	2,102 (0,467)	2,110 (0,609)	2,092 (0,697)	0,634
-8	2,084 (0,461)	2,091 (0,602)	2,074 (0,687)	0,640
-7	2,062 (0,453)	2,067 (0,594)	2,051 (0,673)	0,628
-6	2,032 (0,442)	2,036 (0,582)	2,018 (0,656)	0,615
-5	1,993 (0,428)	1,995 (0,566)	1,975 (0,632)	0,557
-4	1,939 (0,407)	1,937 (0,542)	1,915 (0,597)	0,477
-3	1,858 (0,376)	1,851 (0,502)	1,823 (0,544)	0,453
-2	1,728 (0,335)	1,709 (0,427)	1,686 (0,452)	0,325
-1	1,521 (0,281)	1,511 (0,280)	1,475 (0,319)	0,089
0	1,387 (0,233)	1,409 (0,170)	1,364 (0,230)	<b>0,010</b>
1	1,368 (0,204)	1,381 (0,150)	1,345 (0,177)	<b>0,014</b>
2	1,360 (0,187)	1,365 (0,132)	1,339 (0,157)	<b>0,032</b>
3	1,349 (0,178)	1,355 (0,128)	1,335 (0,153)	0,092
4	1,339 (0,171)	1,343 (0,125)	1,328 (0,152)	0,130
5	1,332 (0,167)	1,334 (0,123)	1,320 (0,151)	0,160
6	1,324 (0,169)	1,326 (0,121)	1,311 (0,150)	0,181
7	1,317 (0,171)	1,319 (0,120)	1,304 (0,150)	0,197
8	1,310 (0,173)	1,311 (0,119)	1,299 (0,149)	0,185
9	1,306 (0,175)	1,304 (0,118)	1,295 (0,148)	0,167
10	1,301 (0,177)	1,300 (0,117)	1,290 (0,148)	0,166



**Grafikon 2.** Vizuelni prikaz medijalnih vrednosti spektara generalizovanih dimenzija  $D_Q(Q)$  koji odgovara rezultatima iz tabele 1. Regija sa statistički značajnim razlikama među grupama ( $p < 0,05$ ) obeležena je zelenom bojom

naglašavaju je u manjoj ili većoj meri (16, 17). Ovaj postupak za posledicu ima izlaganje u prvi plan različitih aspekata morfologije analiziranog objekta, od finijih do grubljih struktura. Kada parametar  $Q$  uzima negativne vrednosti akcent se stavlja na delove slike sa manjim brojem piksela, koji se mogu okarakterisati kao „finije“ strukture. Što negativnija vrednost  $Q$ , to je i distorzija ka finijim strukturama u objektu veća. Pozitivne vrednosti parametra  $Q$  imaju suprotan efekat, naglašavajući regione sa većim brojem piksela (tj. „grublje“ regione) (15, 17). Centralna tačka ovog spektra predstavlja fraktalnu dimenziju objekta „bez distorzije“, tj. fraktalnu dimenziju brojanja kvadrata (engl. *box count dimension*) jer je u njoj vrednost parametra  $Q = 0$ , što čini da jednačina 1 zapravo u obzir uzima samo kvadrata koji poseduju piksele, nezavisno od njihovog broja u datom kvadratu (4, 17).

Rezultati prikazani u ovoj studiji jasno pokazuju multifraktalnu prirodu analiziranih objekata i njihove višestruke zakonitosti skaliranja (**grafikon 2**), što se može zaključiti iz činjenice da su spektri vidno sigmoidnog oblika u slučaju sve tri grupe (17). Sa **grafikona 2 i 3** se vidi da su značajne razlike primećene samo na uskom opsegu spektara koji se nalazi u centralom delu (pri vrednostima  $Q$  od 0, 1 i 2). Naime, spektri pokazuju visok stepen sličnosti između grupa, gde su razlike u vrednostima najčešće na trećoj decimali. Odstupanje od ove sličnosti se dešava upravo na centralnom delu spektra, što se jasno može videti na **grafikonu 3**. U ovom delu spektra uspešno je diferencirana grupa 3 (visokog stepena glaukomskeg oštećenja) u poređenju sa grupama 1 i 2. Najveće značajne razlike su primećene između grupa 2 i 3. Između grupa 1 i 2 (nizak, odnosno srednji stepen oštećenja) nisu primećene statistički značajne razlike u distribucijama vrednosti generalizovanih dimenzija. Grupa 3 je imala najniže vrednosti  $D_Q$  na celokupnom spektru, što ukazuje na smanjenje kompleksnosti popunjavanja prostora od strane ovih objekata. Ovo navodi na zaključak da veći stepen glaukomskeg oštećenja za posledicu ima uprošćavanje prostornog popunjavanja arterijskih krvnih sudova. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa



**Grafikon 3.** Vizuelni prikaz razlika medijalnih vrednosti generalizovanih dimenzija  $D_Q(Q)$  za parove grupa. Regija sa statistički značajnim razlikama među grupama ( $p < 0,05$ ) obeležena je svetlozelenim pravougaonikom, dok su značajne razlike među pojedinačnim grupama obeležene okruženim tačkama

prethodno objavljenim studijama (10, 20, 21).

Iako objekti iskazuju očigledne multifraktalne osobine, činjenica da su značajne razlike primećene samo u centralnom delu spektara sugerise da bi za ovaj tip analize adekvatniji bio monofraktalni pristup. Takođe, grupe sa nižim stepenom glaukomskeg oštećenja nisu pokazale značajne razlike, što može biti rezultat nedovoljne osetljivosti ovog metoda. S druge strane, ovo može biti i posledica činjenice da su arterije u uzorku na ovim stepenima oštećenja zapravo bile morfološki slične i da se morfologija ovih krvnih sudova značajnije menja tek na većim stepenima glaukomskeg oštećenja. Opet, ovakav rezultat može biti i posledica relativno malog uzorka, pa je za potvrdu dobijenih zaključaka potrebno uraditi proširenu studiju ili uvrstiti i dodatne multifraktalne spektre, poput spektara Holderovih eksponenata  $\alpha(Q)$  i spektara singularnosti  $f_\alpha(Q)$ .

## Zaključak

Multifraktalna analiza binarnih slika arterijskih krvnih sudova retine može razdvojiti grupu visokog stepena glaukomskeg oštećenja od grupa srednjeg i nižeg stepena oštećenja. Primenjen metod nije pokazao značajne razlike među grupama srednjeg i nižeg stepena. Naknadne studije sa većim uzorkom i upotrebom dodatnih multifraktalnih spektara mogle bi kvalitetnije istaći morfološke razlike među grupama i dalje unaprediti ovaj tip neinvazivne analize.

## Literatura

- Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*. 2020; 12(11):e11686.
- Knezi N. Morfometrijska Analiza Glave Vidnog Živca Kod Pacijenata sa Glaukomom Otvorenog Uгла. Doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija; 2022.

3. Chan KKW, Tang F, Tham CCY, Young AL, Cheung CY. Retinal vasculature in glaucoma: a review. *BMJ open Ophthalmol.* 2017; 1(1):e000032.
4. Mandelbrot BB, editors. *The Fractal Geometry of Nature*. Vol. 51, American Journal of Physics. 2<sup>nd</sup> edition. New York: W.H. Freeman and Co. 1983. p.286.
5. Di Ieva A, editors. *The Fractal Geometry of the Brain*. 1<sup>st</sup> edition. New York: Springer. 2016; p.585
6. Smith TG, Lange GD, Marks WB. Fractal methods and results in cellular morphology - Dimensions, lacunarity and multifractals. *J Neurosci Methods.* 1996; 69(2):123-36.
7. Masters BR. Fractal Analysis of the Vascular Tree in the Human Retina. *Annu Rev Biomed Eng.* 2004; 6:427-52.
8. Salat H, Murcio R, Arcaute E. Multifractal methodology. *Phys A Stat Mech its Appl.* 2017; 473:467-87.
9. Ding Y, Ward WOC, Duan J, Auer DP, Gowland P, Bai L. Retinal vasculature classification using novel multifractal features. *Phys Med Biol.* 2015; 60(21):8365.
10. Stosic T, Stosic BD. Multifractal analysis of human retinal vessels. *IEEE Trans Med Imaging.* 2006; 25(8):1101-7.
11. Țălu Ș, Stach S, Călugăru DM, Lupașcu CA, Nicoară SD. Analysis of normal human retinal vascular network architecture using multifractal geometry. *Int J Ophthalmol.* 2017; 10(3):434-8.
12. Palanivel DA, Natarajan S, Gopalakrishnan S. Retinal vessel segmentation using multifractal characterization. *Appl Soft Comput.* 2020; 94:106439.
13. Hodapp E, Parrish R, Anderson D, editors. *Clinical Decisions in Glaucoma*. St. Louis: The CV Mosby Co.; 1993. p. 52-61.
14. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Meth.* 2012; 9(7):671-5.
15. Lopes R, Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: A review. *Med Image Anal.* 2009; 13(4):634-49.
16. Chhabra AB, Meneveau C, Jensen R V., Sreenivasan KR. Direct determination of the  $f(\alpha)$  singularity spectrum. *Phys Rev Lett.* 1989; 62(9):5284-94.
17. Karperien A. *FracLac for ImageJ*. Charles Sturt University; 2013. Available from: <https://imagej.nih.gov/ij/plugins/fraclac/FLHelp/Introduction.htm><http://rsb.info.nih.gov/ij/plugins/fraclac/FLHelp/Introduction.htm>
18. Yu S, Lakshminarayanan V. Fractal Dimension and Retinal Pathology: A Meta-Analysis. *Appl Sci.* 2021; 11(5):2376.
19. Liew G, Wang JJ, Cheung N, Zhang YP, Hsu W, Lee ML, et al. The Retinal Vasculature as a Fractal: Methodology, Reliability, and Relationship to Blood Pressure. *Ophthalmology.* 2008; 115(11):1951-6.e1.
20. Lakshminarayanan V, Raghuram A, Myerson JW, Varadharajan S. The fractal dimension in retinal pathology. *J Mod Opt.* 2003; 50(11):1701-3.
21. Wu R, Cheung CY-L, Saw SM, Mitchell P, Aung T, Wong TY. Retinal Vascular Geometry and Glaucoma: The Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology.* 2013; 120(1):77-83.