

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan masalah kesehatan publik yang penting dan perlu mendapat perhatian khusus.^{1,2} Pada tahun 2018, stroke menjadi penyebab kedua mortalitas di populasi global.¹ Di benua Asia, di mana mencakup 60% dari populasi dunia, Indonesia merupakan negara kedua tertinggi mortalitas yang diakibatkan oleh stroke.²

Salah satu evolusi yang merugikan dari infark serebral adalah transformasi hemoragik yang dapat terjadi pada pasien setelah onset akut stroke.³ Pasien infark dengan transformasi hemoragik menunjukkan angka mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi daripada pasien yang tidak mengalami transformasi. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa antikoagulan, anti agregat dan terapi fibrinolitik meningkatkan risiko transformasi hemoragik pada infark.³ Berdasarkan hasil autopsi pasien stroke iskemik yang mengalami transformasi hemoragik berkisar 18-42%.³ Pada penelitian di China mencakup 12.415 pasien, 0,92% stroke infark akut mengalami transformasi hemoragik.⁴ Manifestasi klinisnya dapat bervariasi mulai dari tidak adanya gejala sama sekali (infark transformasi hemoragik ringan), defisit neurologis progresif, hingga kematian pasien (hematom parenkim berat).³ Risiko transformasi hemoragik menjadi tantangan dalam penatalaksanaan pasien stroke iskemik akut.

Peran terapi antiplatelet pada stroke iskemik telah diteliti secara mendalam terutama potensi terjadinya transformasi hemoragik. Antiplatelet diberikan untuk pencegahan stroke berulang melalui proses inhibisi agregasi platelet. Peran antitrombotik dapat mengganggu keseimbangan hemostatik pada iskemik otak sehingga meningkatkan risiko transformasi hemoragik.^{5,6} Thomas et al menunjukkan bahwa peningkatan tekanan darah, ukuran volume infark yang besar dan penggunaan obat antiplatelet berkontribusi dalam faktor risiko transformasi hemoragik.⁷ *Cerebral*

microbleed (CMB) yang terdeteksi pada MRI meningkatkan probabilitas terjadinya transformasi hemoragik pada pasien dengan pengobatan antiplatelet.⁸

Mengingat keterbatasan penilaian klinis dan pemeriksaan imaging konvensional untuk menilai prediksi transformasi hemoragik, maka dibutuhkan metode yang lebih advance untuk meningkatkan akurasi prediksi transformasi hemoragik. Radiomik mengkuantifikasi heterogenitas tekstur imaging sehingga memberikan analisa komprehensif. Machine learning menggunakan Radiomik pada kasus perdarahan intracranial dan edema dapat memprediksi keluaran 3 bulan kedepan dan melebihi kemampuan model skor perdarahan intracranial secara konvensional.^{9,10} Liu et al mengembangkan *machine learning* menggunakan fitur *Radiomik* pada CT non kontras untuk memprediksi perluasan perdarahan pada pasien yang menjalani trombolisis/ trombektomi. Studi oleh Gong et al, menunjukan kombinasi Radiomik dengan penanda hiperdens arteri cerebri media (MCA) pada algoritma *machine learning* secara signifikan memperbaiki kinerja prediktif untuk transformasi hemoragik.¹¹ Oleh karena itu, perhatian khusus diberikan pada Radiomik dan potensi model terintegrasi untuk meningkatkan akurasi prediksi transformasi hemoragik.

rCSVD score mengkuantifikasi patologi small vessel disease seperti hiperintensitas white matter, lacunae, *microbleeding* yang berkontribusi terhadap keluaran buruk pada pasien stroke iskemik¹². Saat ini model prediksi *machine learning* berbasis radiomik masih berfokus pada faktor klinis sehingga eksplorasi rCSVD score diharapkan dapat mengoptimisasi prediksi transformasi hemoragik.

ADC Value mengkuantifikasi difusi cairan dan tingkat keparahan kerusakan jaringan. Issaiy et al, melakukan tinjauan sistematis dengan penekanan bahwa model prediksi saat ini berfokus pada data klinis dan laboratorium.¹³ Eksplorasi *ADC Value* dalam analisa prediktif menggunakan *machine learning* masih terbatas. Studi Liu et al menunjukan bahwa *ADC Value* dengan volume infark meningkatkan

akurasi prediksi transformasi hemoragik pada pasien yang menjalani rekanalisasi.¹⁴ Machine learning untuk *ADC Value* dan volume infark dapat meningkatkan prediksi transformasi hemoragik pada infark.

Penelitian ini dilakukan didasarkan pada kesenjangan nyata antara peran pencitraan otak konvensional dan kebutuhan klinis untuk alat prediksi kuantitatif yang andal, khususnya di konteks pelayanan stroke di Indonesia. Modalitas CT dan MRI saat ini dimanfaatkan sebagai standar untuk diagnosis cepat, penentuan jenis stroke (iskemik ataupun hemoragik), pemilihan kandidat trombolisis/ trombektomi, serta pengukuran volume infark, tetapi penggunaannya di praktik rutin umumnya berhenti pada ranah diagnostik dan stratifikasi risiko sederhana berbasis penilaian visual oleh spesialis radiologi, belum berkembang menjadi sistem prediksi kuantitatif berbasis banyak variabel untuk membantu pengambilan keputusan yang lebih presisi. CT non kontras dapat diandalkan pada fase awal karena cepat, tersedia luas dan efektif untuk mengeksklusi perdarahan, namun sensitivitasnya untuk infark hiperakut relatif rendah dibandingkan MRI sehingga sering kali hanya menggambarkan “ada atau tidaknya perdarahan maupun infark” tanpa memberikan informasi terstruktur yang berkaitan dengan risiko transformasi hemoragik ke depan. MRI memberikan resolusi spasial dan kontras jaringan yang lebih tinggi, memungkinkan penilaian rCSVD, CMB, dan kondisi restriksi difusi melalui DWI/ADC, namun di lapangan banyak rumah sakit di Indonesia masih memanfaatkan MRI terutama untuk konfirmasi infark, lokasi, dan volume secara deskriptif, bukan sebagai sumber data numerik yang dapat diolah menjadi model prediksi keluaran yang terstandarisasi.

Di sisi lain, berbagai studi menunjukkan bahwa risiko transformasi hemoragik ditentukan oleh interaksi kompleks antara faktor klinis (usia, NIHSS, tekanan darah, diabetes), status mikrovaskular otak (rCSVD), karakteristik pada MRI (volume infark, nilai ADC, radiomic), penggunaan antitrombotik, serta parameter koagulasi (PT, APTT). Pendekatan konvensional yang hanya mengandalkan satu atau dua variabel (seperti volume infark, skor NIHSS, atau adanya CMB) sering kali tidak cukup sensitif maupun spesifik untuk membedakan pasien yang benar-benar akan mengalami transformasi hemoragik dari yang tidak, terutama pada populasi yang menerima terapi

antiplatelet di luar konteks trombolisis atau trombektomi. Hal ini tampak pada literatur yang menyebutkan bahwa sebagian besar model prediksi untuk transformasi hemoragik dibangun dari kombinasi skor klinis sederhana dan temuan imaging kualitatif, dengan performa AUC yang moderat dan variasi hasil antar populasi, serta jarang memperhitungkan secara bersamaan fitur radiomik, skor rCSVD, dan laboratorium koagulasi. Di Indonesia sendiri dokter masih mengandalkan “clinical gestalt” dan pengalaman individual ketika menilai apakah pemberian atau kelanjutan antiplatelet aman pada pasien stroke iskemik akut dengan risiko transformasi hemoragik.⁹⁻¹⁴

Dalam konteks inilah machine learning menjadi relevan dan strategis. Machine learning, khususnya algoritma seperti XGBoost, Random Forest, dan SVM, dirancang untuk mempelajari pola non-linear yang kompleks dari data multimodal berskala besar, dan dapat menangani puluhan hingga ratusan variabel secara simultan tanpa harus menyederhanakan hubungan menjadi model linear tradisional. Dalam penelitian-penelitian stroke, machine learning telah menunjukkan kemampuan prediksi yang lebih tinggi dibandingkan regresi logistik konvensional, baik untuk luaran transformasi hemoragik pasca trombolisis maupun outcome fungsional, dengan AUC yang sering kali mencapai 0,80–0,85 ketika mengintegrasikan data klinis, laboratorium, dan imaging. Pada penelitian ini, machine learning dimanfaatkan untuk mengolah fitur radiomik yang diekstraksi secara kuantitatif dari MRI, dikombinasikan dengan ADC value, volume infark, skor rCSVD, usia, skor NIHSS, dan parameter PT–APTT, sehingga setiap pasien tidak hanya dinilai dari “besar-kecilnya infark” atau “ada tidaknya CMB”, tetapi dipetakan sebagai vektor multidimensi yang merepresentasikan kondisi mikrovaskular, keparahan infark, dan status hemostasis secara bersamaan sehingga meningkatkan keandalan dalam memprediksi transformasi hemoragik.⁹⁻¹⁴

Secara khusus di Indonesia, keterbatasan utama praktik sehari-hari bukan hanya pada ketersediaan MRI 3 Tesla, tetapi juga pada belum termanfaatkannya data pencitraan secara maksimal sebagai “data numerik” yang dapat diintegrasikan dengan rekam medis elektronik dan dianalisis

secara otomatis. Dengan memanfaatkan sistem yang dimulai dari ekstraksi data DICOM di PACS, segmentasi volume infark dan radiomik dengan 3D Slicer, hingga pemodelan machine learning berbasis Python, penelitian ini mendemonstrasikan sebuah alur teknis yang realistis untuk diadaptasi di rumah sakit rujukan besar di Indonesia. Di masa depan, model yang dihasilkan berpotensi diintegrasikan ke dalam sistem PACS atau *clinical decision support system* sehingga, ketika spesialis radiologi selesai segmentasi infark, sistem secara otomatis menghitung skor risiko transformasi hemoragik berdasarkan variabel Radiomik, ADC value, volume infark, rCSVD, klinis, laboratorium yang tersedia, dan menampilkan rekomendasi risiko kepada tim pelayanan stroke sebagai bahan pertimbangan dalam menentukan intensitas monitoring dan strategi antiplatelet.

Penelitian mengenai prediksi transformasi hemoragik pada stroke iskemik akut dengan terapi antiplatelet di Indonesia masih sangat terbatas khususnya mengintegrasikan *machine learning* dengan data Radiomik, ADC value, volume infark dan rCSVD berbasis brain MRI; data klinis serta laboratorium. Hingga saat ini masih belum ada studi di Indonesia yang mengkaji secara komprehensif kombinasi variabel-variabel tersebut untuk meningkatkan akurasi prediksi transformasi hemoragik pada stroke yang merupakan masalah kesehatan dengan mortalitas tinggi di Indonesia. Studi ini juga merupakan yang pertama di Indonesia yang menggabungkan data brain MRI, termasuk *Radiomik*, *Apparent Diffusion Coefficient Value*, *Volume Infark*, *Regional Cerebral Small Vessel Disease (rCSVD) Score* Berbasis *Brain MRI 3 Tesla*, data klinis, dan laboratorium dalam teknik *machine learning* untuk memprediksi terjadinya transformasi hemoragik pada stroke iskemik akut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana kemampuan model *machine learning* dalam memprediksi transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut dengan terapi antiplatelet menggunakan *Radiomik, Apparent Diffusion Coefficient Value, Volume Infark, Regional Cerebral Small Vessel Disease (rCSVD) Score* Berbasis *Brain MRI 3 Tesla*, Data Klinis, dan Laboratorium?
2. Berapa nilai *cut off* Radiomik, Apparent Diffusion Coefficient Value, Volume Infark, Regional Cerebral Small Vessel Disease (rCSVD) Score Berbasis *Brain MRI 3 Tesla*, Data Klinis (Usia, skor NIHSS), dan Laboratorium (Nilai PT-APTT) dalam memprediksi terjadinya transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut yang diterapi antiplatelet?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Menganalisis kemampuan model *machine learning* dalam memprediksi transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut dengan terapi antiplatelet menggunakan *Radiomik, Apparent Diffusion Coefficient Value, Volume Infark, Regional Cerebral Small Vessel Disease (rCSVD) Score* Berbasis *Brain MRI 3 Tesla*, Data Klinis, dan Laboratorium.
2. Menganalisis nilai *cut off* Radiomik, Apparent Diffusion Coefficient Value, Volume Infark, Regional Cerebral Small Vessel Disease (rCSVD) Score Berbasis *Brain MRI 3 Tesla*, Data Klinis (Usia, skor NIHSS), dan Laboratorium (Nilai PT- APTT) dalam memprediksi terjadinya transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut yang diterapi antiplatelet?

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menemukan rumus formula untuk memprediksi transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut yang diperiksa MRI kepala 3 Tesla dan laboratorium PT APTT, serta diterapi antiplatelet, berdasarkan variabel yang terpilih menggunakan machine learning; juga mengidentifikasi nilai Nagelkerke R^2 menggunakan variabel-variabel yang terpilih dari machine learning.
2. Mengembangkan kalkulator digital untuk memprediksi transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut yang diperiksa MRI kepala 3 Tesla dan laboratorium PT APTT, serta diterapi antiplatelet; berdasarkan variabel yang terpilih menggunakan machine learning.
3. Mengetahui peranan *machine learning* yang merupakan bagian dari *artificial intelligence* dan peran radiologi MRI 3 Tesla dalam kecepatan dan akurasi diagnosis stroke infark akut, serta dalam memprediksi transformasi hemoragik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

1. Meningkatkan pengetahuan dokter radiologi dan peserta didik mengenai proses *machine learning* yang dapat meningkatkan akurasi prediksi terjadinya transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut yang diterapi antiplatelet.
2. Dapat mengetahui variabel-variabel yang berpengaruh terhadap kejadian transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut yang diterapi antiplatelet.

1.4.2 Manfaat Aplikasi

1. Dapat memberikan rekomendasi kepada para tenaga kesehatan profesional dalam membuat kebijakan tentang manajemen terapi dan pencegahan transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut yang diterapi antiplatelet.
2. Model yang dihasilkan dapat digunakan klinisi untuk memprediksi kejadian transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut yang diterapi antiplatelet.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Stroke

Stroke adalah keadaan darurat medis yang terjadi ketika aliran darah ke bagian otak ruptur atau tersumbat oleh karena pembentukan thrombus, atau emboli, stenosis arteri cerebri, dan perdarahan pada parenkim otak, yang menyebabkan kerusakan dan kematian sel.¹⁵ Berdasarkan American Heart Association dan American Stroke Association definisi stroke diperbaharui pada tahun 2013 dari definisi menurut World Health Organization pada tahun 1970 menjadi infark sistem saraf pusat dimana terjadi kematian sel akibat iskemia pada otak, korda spinalis, atau sel retina yang didasari oleh patologi, pencitraan radiografi atau bukti objektif lainnya yang dapat menyatakan injuri iskemia pada cerebri, medula spinalis, atau retina yang etiologinya ialah vascular, atau didasarkan secara klinis yang persisten lebih dari 24 jam atau hingga meninggal dan etiologi lainnya tereksklusi.¹⁵ Sedangkan apabila durasi klinis kurang dari 24 jam maka disebut sebagai *Transient Ischaemic Attack* (TIA) atau lebih dikenal sebagai 'mini stroke'.¹⁶

Stroke iskemik merupakan sebuah episode disfungsi neurologis akibat iskemik pada cerebri, medula spinalis atau retina. *Silent CNS infarction* merupakan infark pada sistem saraf pusat yang terbukti melalui pencitraan radiografi atau neuropatologi tanpa adanya gejala akut neurologis yang diakibatkan pada lesi tersebut.¹⁵

Perdarahan intracerebri merupakan kumpulan darah fokal pada parenkim otak atau sistem ventrikel yang diakibatkan bukan oleh karena trauma, melainkan karena pecahnya pembuluh darah. Hal ini termasuk dalam perdarahan parenkim setelah infark/ transformasi hemoragik. Stroke akibat perdarahan intracerebri akan menimbulkan perkembangan tanda-tanda klinis gangguan neurologis yang cepat.¹⁵

2.2 Klasifikasi dan Etiologi Stroke

Ada dua jenis utama stroke: stroke iskemik, yang terjadi ketika pembuluh darah yang memvaskularisasi otak tersumbat oleh thrombus atau emboli, dan stroke hemoragik yang terjadi ketika pembuluh darah di otak pecah dan menyebabkan pendarahan.¹⁶ Stroke dapat menyebabkan berbagai gejala tergantung lokasi stroke, diantaranya kelemahan tiba-tiba atau mati rasa di satu sisi tubuh, kesulitan berbicara atau memahami bahasa, kehilangan penglihatan, dan lain-lain. Tatalaksana medis dengan segera sangat penting untuk meminimalkan kerusakan yang disebabkan oleh stroke dan meningkatkan peluang pemulihan ataupun prognosis.¹⁶

Stroke iskemik berdasarkan etiologinya dibagi menjadi beberapa tipe antara lain: emboli kardiogenik, thrombosis arteri pembuluh darah besar, penyakit pada pembuluh darah kecil, atau penyebab-penyebab lainnya yang tidak dapat ditentukan penyebabnya (contohnya terdapat lebih dari satu mekanisme primer). Stroke hemoragik dibagi menjadi perdarahan intracerebri (ICH) dan perdarahan subaraknoid (SAH). SAH terjadi akibat perdarahan dari pembuluh darah, aneurisma, atau malformasi vascular ke dalam ruang subaraknoid yang merupakan tempat pembuluh darah di antara araknoid dan piamater¹⁶

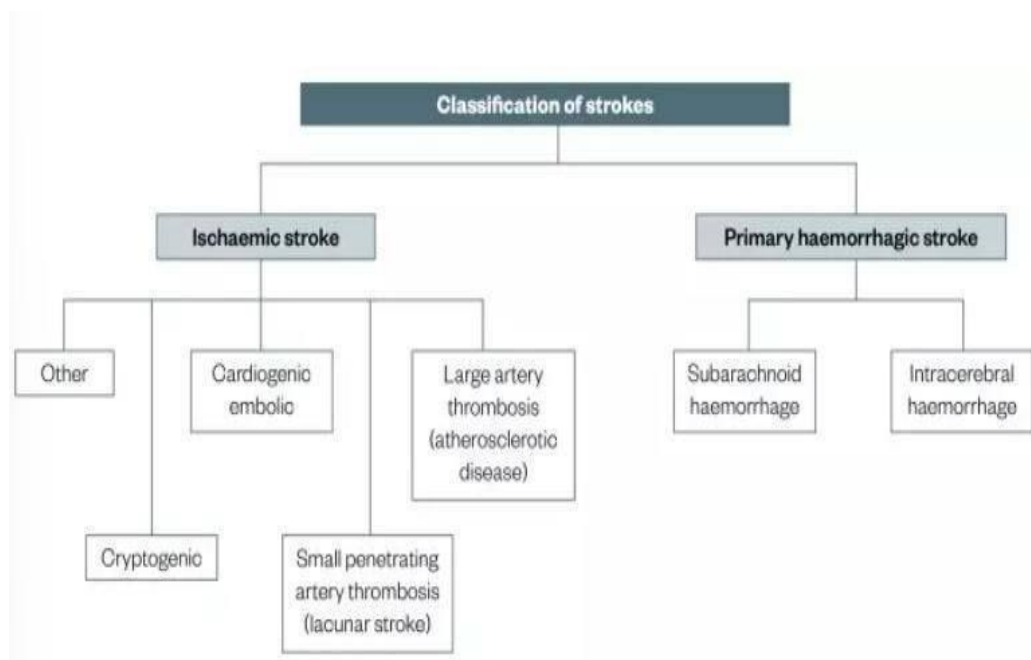
Etiologi stroke iskemik antara lain sebagai berikut:

- *Large vessel artherothrombosis* mengacu pada pembentukan plak aterosklerotik *lipid-laden* pada dinding bagian dalam pembuluh darah besar dan dapat mempengaruhi arteri ekstrakranial dan intrakranial. Tempat yang paling umum untuk pembentukan plak aterosklerotik adalah di arteri karotis, arteri vertebralis dan arteri cerebri media. Pada atheroembolism, trombus terbentuk di dinding pembuluh darah, pecah dan melepaskan potongan bekuan, yang dibawa ke distal/ perifer dan berhenti di cabang arteri yang lebih kecil, menghasilkan stroke yang lebih kecil pada distal dari pembuluh darah utama. ¹⁰

- Kardioemboli terjadi sebagai akibat dari gumpalan plak, yang terbentuk di dalam jantung, terlepas, memasuki sirkulasi dan kemudian berhenti pada bagian ujung arteri serebri. Gumpalan dapat terbentuk di dalam jantung karena stasis darah intrakardiak (misalnya fibrilasi atrium) atau sebagai akibat menempelnya perangkat (misalnya katup prostetik implant) atau lesi trombogenik.

16

- *Small vessel disease* mengacu pada penyakit oklusif yang melibatkan mikrosirkulasi otak. Lokasi umum untuk penyakit pembuluh darah kecil adalah kapsula internal yang disuplai cabang arteri serebri media; pons yang disuplai oleh cabang dari arteri basilar; dan thalamus yang disuplai cabang arteri cerebri posterior. Infark di daerah ini kecil (<1,5 cm).¹⁶



Gambar 1. Klasifikasi Stroke¹⁶

Faktor risiko stroke iskemik yaitu: penyakit jantung, hipertensi, diabetes, hiperkolesterolemia, riwayat TIA, merokok, stenosis katup mitral, obesitas, kurang olahraga, usia di atas 55 tahun, jenis kelamin laki-laki, dan faktor genetik.¹⁶ Faktor risiko stroke hemoragik yaitu penggunaan antikoagulan, hipertensi, terapi trombolitik, terapi antiplatelet dan penggunaan obat-obatan seperti kokain, heroin amfetamin, efedrin^{16,17} Transformasi hemoragik setelah stroke iskemik dapat terjadi akibat pemberian obat seperti trombolitik dengan angka kejadian 6-7% pada setiap kasusnya.¹⁶

2.3 Epidemiologi Stroke

2.3.1 Stroke Infark

Pada tahun 2018, stroke menjadi penyebab kedua mortalitas di populasi global.¹⁸ Sedangkan pada benua Asia, di mana mencakup 60% dari populasi dunia, Indonesia merupakan negara kedua tertinggi dengan mortalitas yang diakibatkan oleh stroke.¹⁹ Total insidensi stroke di Asia berkisar 116-483 / 100.000 penduduk dengan prevalensi berbeda-beda setiap negara tergantung dari usia dari studi populasi yang dilakukan. Berdasarkan jenis stroke, stroke iskemik jauh lebih tinggi secara prevalensi dibandingkan dengan stroke hemoragik, dengan persentasi median sekitar 75%.²⁰

2.3.2 Stroke Infark Transformasi Hemoragik

Transformasi hemoragik dapat diamati di daerah infark pada pasien setelah onset akut stroke. Pasien dengan transformasi hemoragik menunjukkan angka mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi daripada pasien yang tidak mengalami transformasi hemoragik. Penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa antikoagulan, antiagregat dan terutama terapi fibrinolitik meningkatkan risiko transformasi hemoragik.²¹

2.4 Patofisiologi Stroke Secara Umum dan pada Transformasi Hemoragik

Stroke terjadi ketika pembuluh suplai darah otak pecah atau tersumbat, biasanya bersamaan dengan itu terjadi pembentukan trombus, emboli, stenosis pada arteri serebral, dan perdarahan pada parenkim otak. Peristiwa ini dapat menyebabkan penurunan yang signifikan dalam aliran darah dan oksigen ke otak, mengakibatkan stroke.¹⁵ Hipertensi merupakan penyebab tersering dari stroke hemoragik, di mana hipertensi kronik menyebabkan:¹⁷

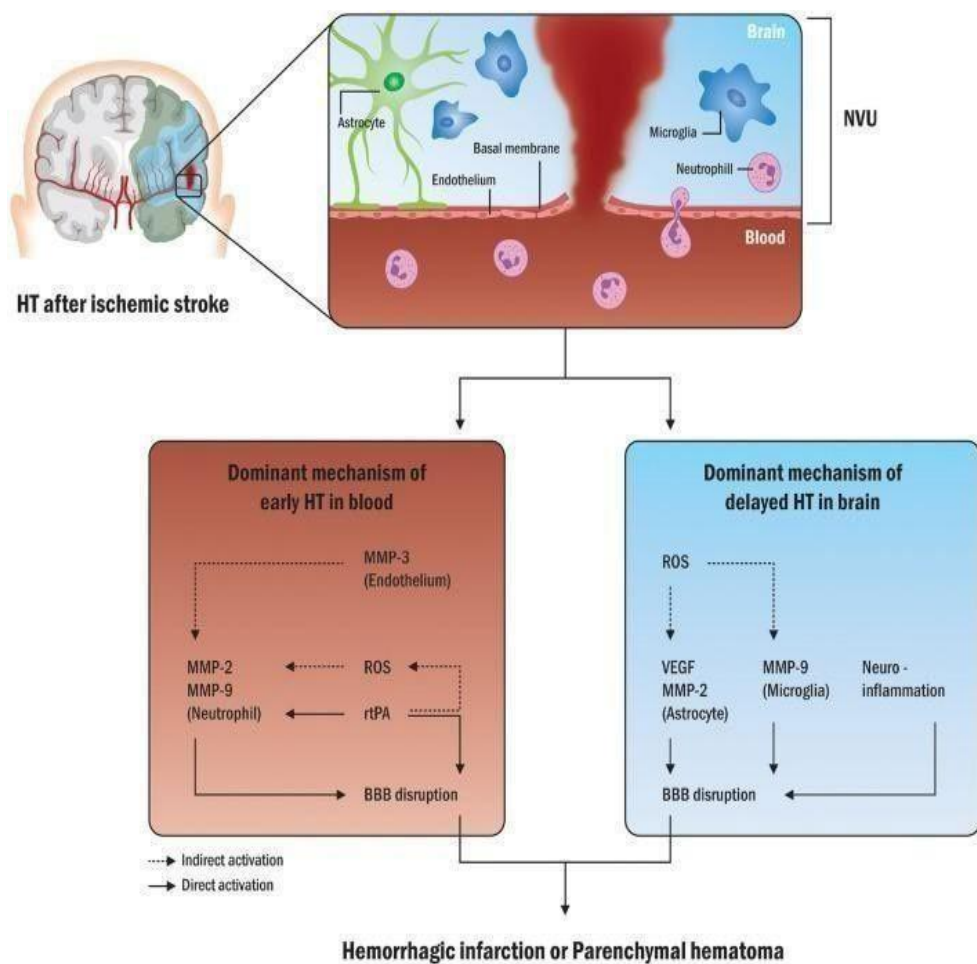
- Degenerasi tunika media, kerusakan pada lamina elastika, dan fragmentasi dari otot polos pada arteri-arteri
- Terbentuk mikroaneurisma melalui *lipohyalinosis*, *fibrinoid necrosis* dari subendotelium dan terjadi dilatasi fokal pada arteriole.

Cerebral amyloid angiopathy, merupakan penyebab ICH pada usia lanjut di atas 70 tahun yang dapat ditandai dengan adanya deposit amyloid- β di pembuluh darah dari kapiler hingga arteri di korteks cerebri, leptomeningeal, dan cerebellum. Akan tetapi pada faktor keturunan bisa terjadi pada usia muda.¹⁷ Tempat perdarahan tersering ialah basal ganglia (50%), hemisfer cerebri (10-20%), thalamus (15%), pons dan batang otak (10%-20%), cerebellum (10 %).²² Hematoma mengganggu fungsi neuron-neuron dan glia lalu menyebabkan oligemia, pelepasan neurotransmitter, disfungsi mitokondria, dan pembengkakan sel.^{23,24} Trombin mengaktifkan mikroglia serta menyebabkan inflamasi dan edema.^{23,24}

Cedera primer disebabkan oleh kompresi jaringan otak oleh hematoma dan peningkatan tekanan intrakranial (ICP), sedangkan cedera sekunder disebabkan oleh inflamasi, gangguan sawar darah otak (BBB), edema, produksi berlebih dari radikal bebas seperti ROS, toksisitas yang diinduksi glutamat, dan pelepasan hemoglobin dari *clot*.²⁵ Biasanya hematoma membesar dalam 3 jam hingga 12 jam. Pembesaran hematoma terjadi dalam 3 jam pada sepertiga kasus. Edema perihematoma meningkat dalam 24 jam, memuncak sekitar 5 hingga 6 hari, dan bertahan hingga 14 hari.

Beberapa faktor penyebab perburukan dari ICH adalah perluasan hematoma, perdarahan intraventrikular, edema perihematom, dan inflamasi.²² *Cerebellar* hematoma menyebabkan hidrosefalus dengan kompresi ventrikel keempat. SAH bisa akibat aneurisma atau non aneurisma. SAH pada non aneurisma bisa perimensecephalic atau non perimesencephalic SAH.²²

Pada transformasi hemoragik, seringkali hanya hematom parenkim yang bergejala dan memberat secara klinis. Pada banyak kasus perdarahan berupa *petechiae* bersifat asimtomatik. BBB merupakan pelindung fisiologis antara parenkim otak dengan sirkulasi otak. BBB terdiri dari sel-sel endotel, membrane basal, perisit, dan astrosit, yang secara kolektif disebut sebagai neurovaskular unit yang terkait dengan sirkulasi sel-sel darah perifer.²¹ Gangguan pada BBB merupakan faktor penting dalam pembentukan hemoragik pada stroke iskemik. Beberapa tipe leukosit dan molekul-molekul berperan dalam kejadian ini, terutama neutrophil dan matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) dalam 18-24 jam setelah kejadian stroke. Pemberian *tissue plasminogen activator* (tPA) dapat meningkatkan MMP-9 dengan mengaktivasi neutrophil. Selain itu tPA juga dapat meningkatkan MMP-3 dengan bekerja pada endotel cell lipoprotein (LRP) yang akan meningkatkan MMP-2 melalui aktivasi platelet-derived growth factor melalui astrosit.²¹



Gambar 2. Posibilitas Mekanisme Waktu Awal dan Terlambat pada Transformasi Hemoragik

Iskemia serebral menyebabkan kerusakan yang cukup besar pada sel-sel kapiler, serta menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan ekstrasvasasi darah di parenkim otak. Dua faktor utama yang dijelaskan dalam proses ini adalah stres oksidatif dan cedera reperfusi, yang menyebabkan kerusakan pembuluh darah melalui berbagai mekanisme seperti inflamasi, infiltrasi leukosit, aktivasi vaskular, dan proteolisis ekstraseluler, sehingga terjadi kerusakan lamina basal dan *endothelial tight junction*.²¹

2.5 Tanda dan Gejala Klinis

Berdasarkan klasifikasi Oxfordshire atau Bamford, stroke dibagi berdasarkan gejala klinis dari teritori pada otak, antara lain:¹⁶

- *Total anterior circulation syndrome* (TACS) yang terdiri dari: Motorik unilateral, deficit sensorik atau mempengaruhi wajah, lengan, kaki, disfungsi cerebri (contoh menelan, gangguan koordinasi, sulit menghitung angka, hemianopia).
- *Partial anterior circulation syndrome* (PACS) terdiri dari 2 dari 3 komponen TACS atau disfungsi korteks, atau murni defisit motorik atau sensorik.
- *Lacunar syndrome* (LACS) merupakan defisit motorik atau sensorik murni setidaknya pada 2 dari wajah, lengan atau kaki, atau bisa disertai dengan hemiparesis ataxia, *dysarthria*, gangguan gerakan akut.
- *Posterior circulation syndrome* (POCS) berupa hemianopia, cerebellar ataxia (tidak dapat koordinasi keseimbangan, ekstremitas, gerakan mata).

Pasien dengan ICH / SAH biasanya akan mengalami nyeri kepala hebat yang akut non traumatik dan muntah, dengan tanda neurologis yang tidak fokal seperti penurunan kesadaran dan kaku kuduk (tanda Kernig atau Brudzinski cenderung positif), serta peningkatan tekanan darah, dengan bradikardia, sinkop, photophobia, ataupun kejang. ^{16,25,26} Nyeri kepala biasanya terjadi pada hematoma yang luas, muntah menandakan tingginya ICP akibat hematoma, koma menandakan akan adanya keikutsertaan *reticular activating system* (RAS) di batang otak. Kejang, aphasia, dan hemianopia dapat ditemukan pada perdarahan lobaris, bisa disertai dengan gangguan sensorik ataupun motorik. Defisit sensorimotor kontralateral merupakan tanda dari perdarahan basal ganglia dan thalamus. Defisit sensori saja merupakan ciri utama dari perdarahan thalamus. Ekstensi hematoma dari thalamus ke otak tengah dapat menyebabkan paresis pada gerakan mata, ptosis, dan pupil tidak reaktif. Bila terdapat

disfungsi nervus kranial dengan kelemahan pada sisi kontralateral mengindikasikan hematoma pada batang otak. Hematoma pada pons biasanya akan memberikan gambaran *quadriparesis* dan koma.²³

2.6 Faktor Prediktif Transformasi Hemoragik pada Stroke Iskemik: Aspek Klinis dan Laboratorium

Transformasi hemoragik (TH) merupakan komplikasi serius pasca-stroke iskemik, ditandai dengan perdarahan ke dalam area infark akibat kerusakan sawar darah otak (blood-brain barrier, BBB) dan gangguan mikrosirkulasi. Transformasi hemoragik dapat terjadi secara spontan atau sebagai efek dari terapi reperfusi seperti trombolisis intravena atau trombektomi mekanik. Klasifikasi ECASS membagi transformasi hemoragik menjadi hemoragik tipe petechial (HI1, HI2) dan hematoma parenkim (PH1, PH2), yang memiliki implikasi prognostik dan terapeutik yang berbeda.²⁷

2.6.1 Faktor Klinis

2.6.1.1 Usia

Usia lanjut merupakan faktor risiko independen untuk TH. Penuaan menyebabkan perubahan struktural pada kapiler serebral, termasuk hilangnya integritas endotel, penurunan ekspresi tight junction, dan peningkatan permeabilitas BBB. Studi menunjukkan bahwa pasien berusia >70 tahun memiliki risiko lebih tinggi mengalami TH setelah stroke iskemik akut.²⁸

2.6.1.2 Skor NIHSS

Skor National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) yang tinggi pada saat masuk rumah sakit mencerminkan keparahan stroke dan volume infark yang lebih besar. Pasien dengan skor NIHSS ≥ 10 memiliki risiko lebih tinggi mengalami TH, terutama setelah terapi reperfusi.²⁹

Selain itu, perubahan skor NIHSS selama perawatan (Δ NIHSS) – yaitu perbedaan skor antara saat masuk dan saat rawat inap – juga menunjukkan nilai prediktif. Peningkatan tajam NIHSS atau perburukan

neurologis akut dapat menandakan edema serebral atau perdarahan dini yang tidak terdeteksi.³⁰

2.6.1.3 Hipertensi

Tekanan darah tinggi, baik pada fase awal stroke maupun pasca-reperfusi, merupakan faktor penting dalam terjadinya TH. Tekanan darah sistolik >185 mmHg atau diastolik >110 mmHg merupakan kontraindikasi relatif terhadap pemberian alteplase karena risiko TH yang tinggi.³¹

2.6.1.4 Riwayat Diabetes Mellitus

Hiperglikemia, baik akut maupun kronik akibat diabetes mellitus, merupakan prediktor kuat untuk TH. Mekanisme yang terlibat meliputi peningkatan stres oksidatif, aktivasi enzim *metaloproteinase-9* (MMP-9), dan gangguan autoregulasi aliran darah otak.²⁸

2.6.1.5 Penggunaan Antiplatelet

Penggunaan antiplatelet sebelum terjadinya stroke iskemik telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor risiko potensial terjadinya hemorrhagic transformation (TH), terutama pada pasien yang menjalani trombolisis intravena. Beberapa studi berbasis Radiomik dan *machine learning* memperkuat temuan ini, dengan menilai peran terapi antiplatelet dalam mempengaruhi integritas jaringan otak pasca-iskemik. Studi Liu et al. mengembangkan model prediksi multi-biomarker yang mencakup status penggunaan antiplatelet sebagai salah satu variabel prediktif. Mereka menemukan bahwa penggunaan antiplatelet sebelum stroke berhubungan dengan peningkatan risiko TH spontan, bahkan setelah dikontrol terhadap variabel lain seperti usia dan derajat stroke.³² Choi Y et al, dalam studi berbasis *machine learning* menunjukkan bahwa riwayat penggunaan antiplatelet, terutama terapi ganda (dual antiplatelet therapy/DAPT), dikaitkan dengan insiden TH yang lebih tinggi pada pasien stroke iskemik yang menerima trombolisis.

Model prediksi mereka yang mengintegrasikan faktor-faktor klinis ini berhasil mencapai AUC tinggi dalam memprediksi TH.³³ Selain itu, studi oleh Wei et al. (2021) juga mencatat bahwa status antiplatelet pre-stroke, baik monoterapi maupun terapi ganda, merupakan prediktor independen terjadinya TH. Mereka menekankan bahwa pasien yang menggunakan kombinasi aspirin dan clopidogrel menunjukkan risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang hanya menggunakan aspirin.³⁴ Meskipun demikian, hasil beberapa penelitian tetap menunjukkan variasi, tergantung pada populasi studi dan regimen obat yang digunakan. Oleh karena itu, pertimbangan risiko–manfaat dari penggunaan antiplatelet, terutama DAPT, perlu dinilai secara cermat dalam populasi yang berisiko tinggi mengalami TH pasca terapi reperfusi.

2.6.1.6 Fibrilasi Atrium (FA)

Fibrilasi atrium (FA) merupakan faktor risiko signifikan untuk TH. FA meningkatkan risiko emboli serebral dan gangguan hemodinamik, yang dapat memperburuk kerusakan BBB dan meningkatkan kemungkinan TH.

28

2.6.1.7 Waktu Onset hingga Terapi

Waktu dari onset stroke hingga pemberian terapi reperfusi dapat mempengaruhi risiko TH. Penundaan dalam pemberian terapi dapat menyebabkan kerusakan endotel yang lebih parah dan meningkatkan risiko TH.³⁵

2.6.2 Faktor Laboratorium

2.6.2.1 Hiperglikemia Saat Masuk

Kadar glukosa darah >180 mg/dL saat masuk IGD berkorelasi dengan peningkatan risiko TH dan outcome klinis yang buruk. Hiperglikemia meningkatkan ekspresi ROS yang menyebabkan disintegrasi BBB dan fragilisasi dinding kapiler.³⁶

2.6.2.2 HbA1c Tinggi

HbA1c yang tinggi mencerminkan kontrol glukosa yang buruk dalam jangka panjang. Literatur menyatakan tidak adanya hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c yang tinggi dengan terjadinya transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik. Namun, penelitian ini menekankan perlunya studi berskala besar untuk memahami mekanisme transformasi hemoragik pada stroke iskemik. Beberapa literatur lain menyatakan bahwa pada pasien – pasien dengan HbA1c tinggi (> 8%), memiliki risiko lebih tinggi mengalami TH setelah stroke iskemik akut. Sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk dapat mengambil kesimpulan secara tepat.³⁷

2.6.2.3 Hipoalbuminemia

Kadar albumin serum yang rendah (<3.5 g/dL) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko TH. Albumin memiliki peran protektif terhadap BBB dan fungsi endotel vaskular.³⁸

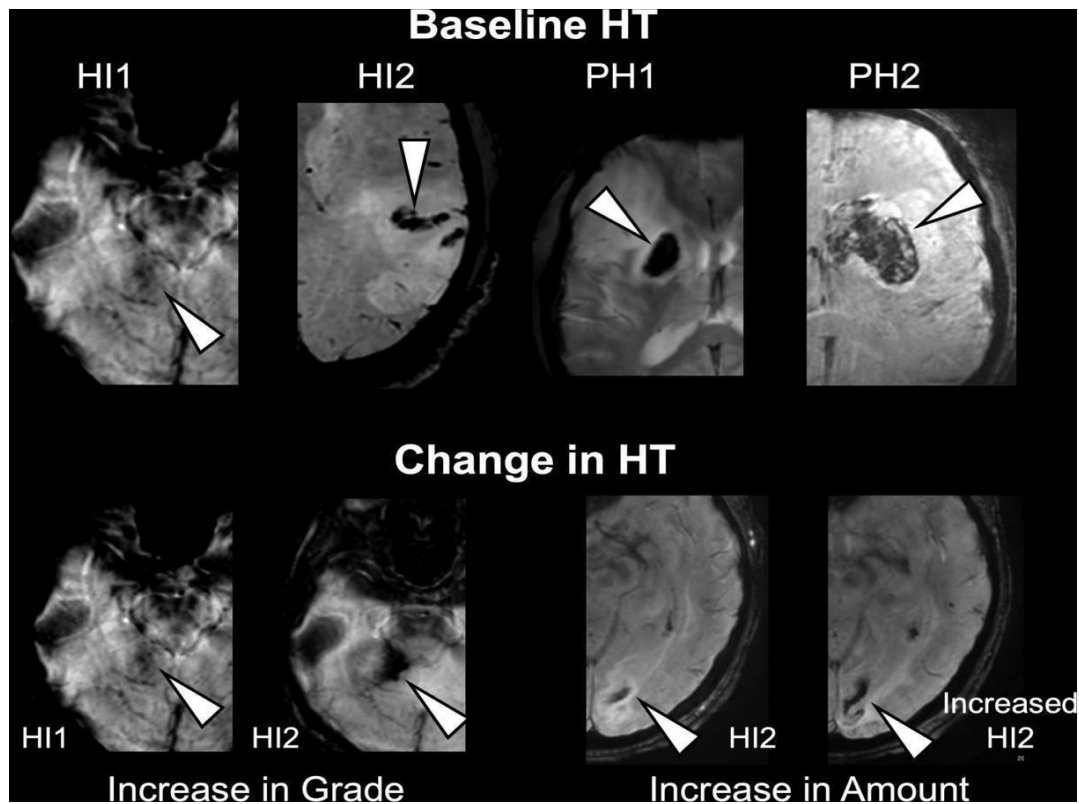
2.6.2.4 Gangguan Koagulasi

Gangguan koagulasi merupakan faktor penting yang berkontribusi terhadap risiko terjadinya transformasi hemoragik (TH) pada pasien stroke iskemik, khususnya setelah terapi reperfusi. Pemeriksaan laboratorium seperti protrombin time (PT) dan activated partial thromboplastin time (APTT) digunakan untuk menilai fungsi hemostasis sebelum pemberian terapi fibrinolitik.³²

Studi oleh Nassar et al, menunjukkan bahwa nilai PT >15 detik dan APTT >40 detik secara signifikan meningkatkan risiko TH pasca pemberian recombinant tissue plasminogen activator (rtPA). Oleh karena itu, abnormalitas pada parameter koagulasi ini sering dijadikan kriteria eksklusi dalam protokol terapi trombolitik.³⁹

Selaras dengan temuan tersebut, Liu et al, dalam model prediksi multi-biomarker mereka juga mengidentifikasi abnormalitas koagulasi sebagai salah satu prediktor penting untuk terjadinya TH spontan.³² Model *machine learning* oleh Xu et al, yang mengkombinasikan variabel klinis dan imaging, juga memasukkan status koagulasi sebagai salah satu input

penting dalam prediksi TH setelah alteplase.⁴⁰ Dengan demikian, evaluasi koagulasi sebelum reperfusi menjadi langkah esensial untuk meminimalkan risiko komplikasi hemoragik.⁴¹



Gambar 3. Contoh Gambaran Transformasi Hemoragik pada MRI. HI = Hemorrhagic Infarct, HT: Hemorrhagic Transformation, PH: Parenchymal Hemorrhage.⁴²

2.7 Modalitas Pencitraan pada Stroke

Magnetic Resonance Imaging (MRI) dan *Computed Tomography* (CT) dapat mendeteksi stroke. Pada modalitas MRI, berbagai teknik dapat digunakan, seperti *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) *Diffusion-Weighted Imaging* (DWI), Gradient Recall Echo (GRE), Fluid-Attenuated Inversion, T1, T2 Recovery (FLAIR), dan MR Angiografi kepala dan leher (MRA). CT merupakan modalitas pencitraan dalam manajemen awal akut stroke, karena waktu pemeriksaan yang lebih cepat dan dapat mengeksklusi perdarahan. Namun pada infark akut, modalitas yang paling penting adalah MRI. MRI sekuens DWI lebih sensitif daripada CT non kontras untuk deteksi

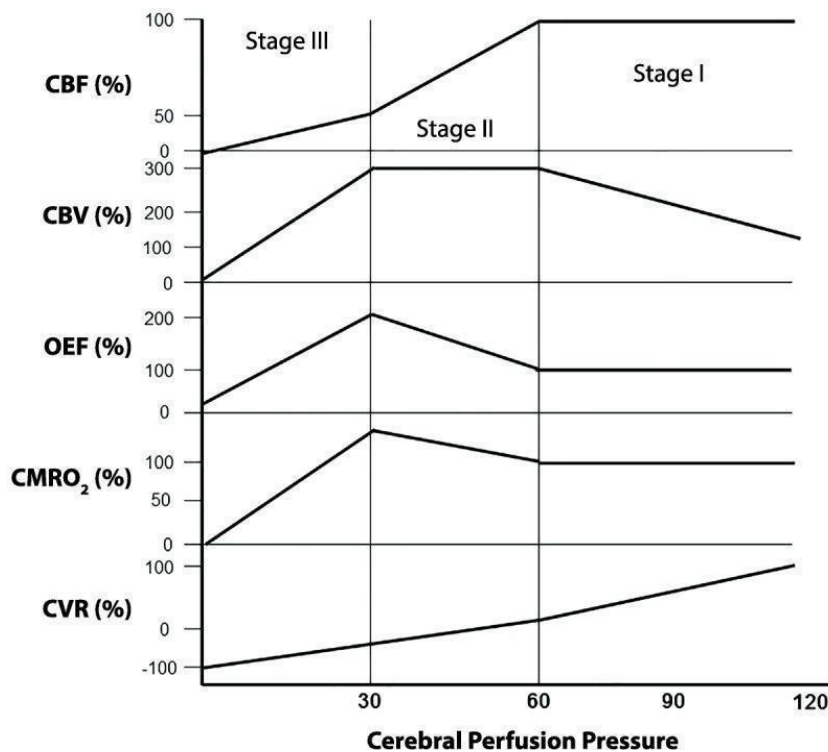
dini akut iskemia, karena kemampuan sekuens DWI untuk menunjukkan perbedaan difusi molekul air melintasi membran pada edema sitotoksik²⁵

Tabel 1. Peranan Pemeriksaan dalam Diagnosis Awal pada Stroke Infark

Modalitas	Waktu akuisisi	Akurasi	Keamanan	Ketersediaan
MRI	Membutuhkan waktu kurang lebih 20-30 menit untuk scan lengkap	DWI sangat sensitif dalam mendeteksi stroke iskemik akut	Pasien dengan pacemaker tidak dapat menjalani pemeriksaan	Tidak tersedia di semua tempat, harga cukup mahal
CT	Membutuhkan waktu kurang dari 5 menit untuk scan	CT dapat mengeksklusi perdarahan. Non contrast CT kurang akurat dalam mendeteksi stroke hiperakut-akut. CT Angiografi dengan kontras intravena sensitive dalam mendeteksi oklusi pembuluh besar.	Radiasi pengion dan agen kontras. Pasien hamil tidak bisa dilakukan. Pasien yang memiliki riwayat alergi, gagal ginjal tidak dapat dilakukan pemeriksaan CT Angiografi.	Lebih tersedia di mana-mana, harga lebih terjangkau.

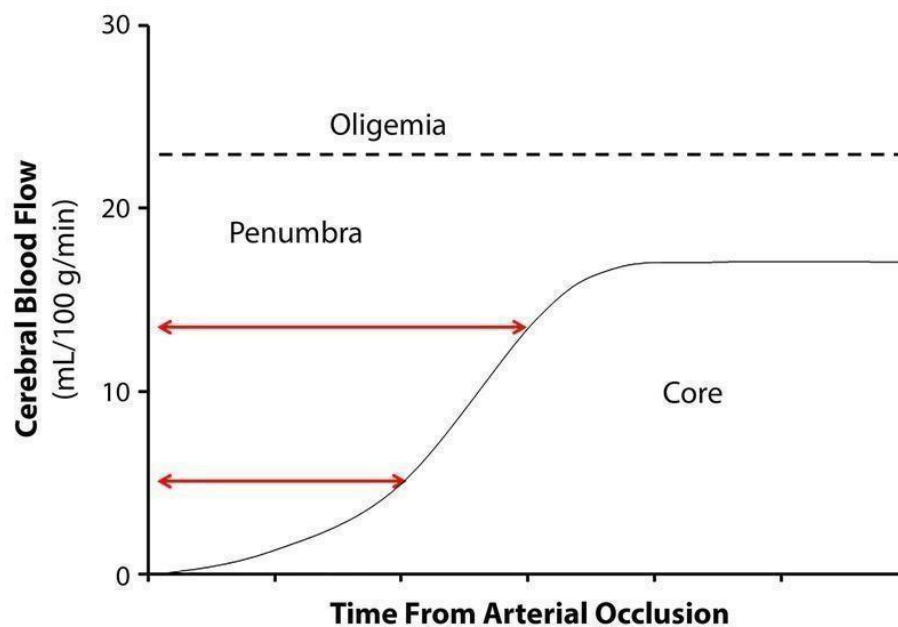
2.8 MRI pada Stroke Infark

MRI memberikan diagnosis yang cepat, meningkatkan selektivitas pasien untuk diterapi reperfusi dan memprediksi prognosis. Namun stroke bersifat dinamis, dan gambaran pencitraan tunggal hanya mencerminkan kejadian dalam waktu itu, sehingga diperlukan kombinasi modalitas dan evaluasi serial selama perjalanan penyakit. Saat ini, tidak ada protokol pencitraan standar universal untuk stroke akut, dan protokol pencitraan bergantung pada kebijakan setempat yang tersedia, pengalaman lokal, dan preferensi dokter. Hemodinamik serebrovaskular, patofisiologi stroke akut, dan sirkulasi kolateral sangat penting dalam pencitraan modern stroke iskemik, pemilihan pasien untuk trombolisis IV dan trombektomi intraarterial serta prognostik pasien.⁴³ MRI sekuens *diffusion weighted imaging* (DWI) harus dilihat bersamaan dengan ADC dan FLAIR sequence.¹⁵



Gambar 4. Patofisiologi stroke iskemik. Perubahan yang terjadi pada saat turunnya perfusi otak secara progresif melalui beberapa stage pada kegagalan sirkulasi serebral. Pada stage 1, autoregulasi memungkinkan pelebaran pembuluh darah dan pembuluh darah kolateral yang

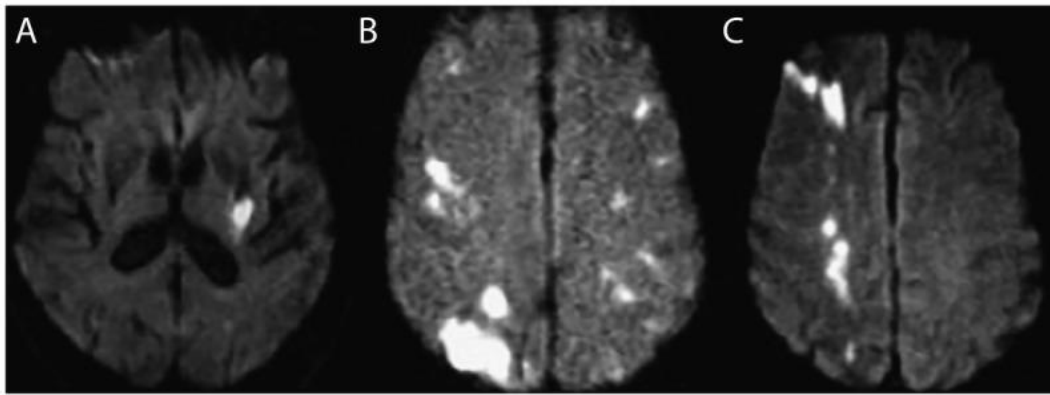
menyebabkan peningkatan volume darah serebral (CBV) untuk mempertahankan aliran darah serebral (CBF) dan laju metabolisme oksigen serebral (CMRO₂). Pada stage II, fraksi ekstraksi oksigen (OEF) meningkat untuk mempertahankan CMRO₂ dengan penurunan bertahap pada CBV dan kegagalan kolateral. Pada stage III, OEF dan CMRO₂ akan turun yang akan menyebabkan kematian pada sel dan infark yang ireversibel. *Cerebrovascular reserve* (SVR) menurun secara progresif dengan kegagalan hemodinamik.⁴⁴



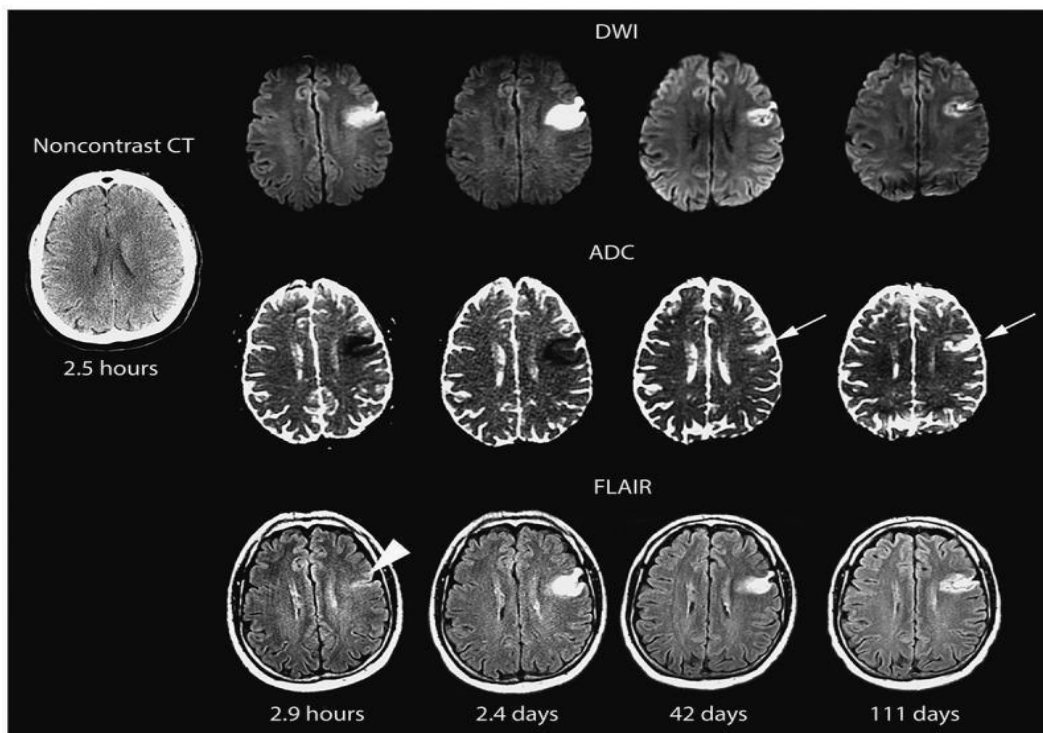
Gambar 5. Skema batas nilai iskemik. Ketika aliran darah serebral fokal turun di bawah 22 mL/100 g/menit, terjadi paralisis reversibel (penumbra). Durasi infark ireversibel tergantung pada aliran darah serebral fokal (panah merah). Panah merah mewakili interval waktu yang bervariasi ketika penumbra menjadi inti iskemik karena bergantung pada aliran darah otak.⁴³

Penumbra iskemik mengacu pada jaringan yang berisiko mengalami infark jika reperfusi tidak terjadi tepat waktu. Jaringan disfungsional tetapi dapat diselamatkan ini telah menjadi target dari semua terapi reperfusi dan pelindung saraf. Sirkulasi kolateral serebral ada untuk melindungi otak dari iskemia dan menopang penumbra. Aliran kolateral pada stroke iskemik merupakan proses yang dinamis dan pada akhirnya akan gagal jika reperfusi tepat waktu tidak terbentuk. Tingkat kolateral yang tinggi menghasilkan reperfusi yang lebih besar, hasil fungsional yang lebih baik, dan risiko perdarahan yang lebih rendah.⁴³

DWI mengukur pergerakan air dalam jaringan karena gerakan molekuler dan menunjukkan perubahan hiperintens pada jaringan iskemik dalam beberapa menit hingga beberapa jam setelah oklusi arteri. Pengurangan ADC terjadi terutama di ruang intraseluler yang terkait dengan gangguan homeostasis ionik membran dan edema sitotoksik. Dalam interpretasi klinis, peningkatan sinyal DWI (hiperintens) disertai dengan pengurangan ADC menandakan iskemia yang ireversibel.⁴³ Kombinasi DWI, ADC, FLAIR dan T2 diperlukan untuk dapat membedakan lesi stroke hiperakut, akut dengan subakut atau kronik. Ketika sebuah lesi hiperintens pada DWI, ADC, dan T2 maka dinyatakan sebagai *T2 shine through* yang dapat ditemukan pada *late subacute* atau lesi iskemik kronik.⁴³ Pola lesi DWI membantu mengidentifikasi etiologi stroke. Misalnya, lesi lenticulostriate terisolasi mengarah ke infark lacunar. Beberapa lesi di wilayah vaskular yang berbeda menunjukkan kemungkinan akan kardioemboli / aortoemboli dimana terdapat lesi-lesi tersebar tidak hanya pada satu teritori vaskular, sedangkan bila lesi-lesi tersebar pada satu teritori vaskular maka berkaitan dengan arterosklerosis arteri yang besar.⁴³



Gambar 6. Mekanisme stroke iskemik, pada DWI tampak pola-pola lesi stroke iskemik akut, termasuk infark pada lenticulostriate (A), Lesi pada arteri cerebral media bilateral yang diakibatkan kardioemboli (B), dan iskemia zona tepi akibat hipoperfusi carotid interna kanan (C) ⁴⁴

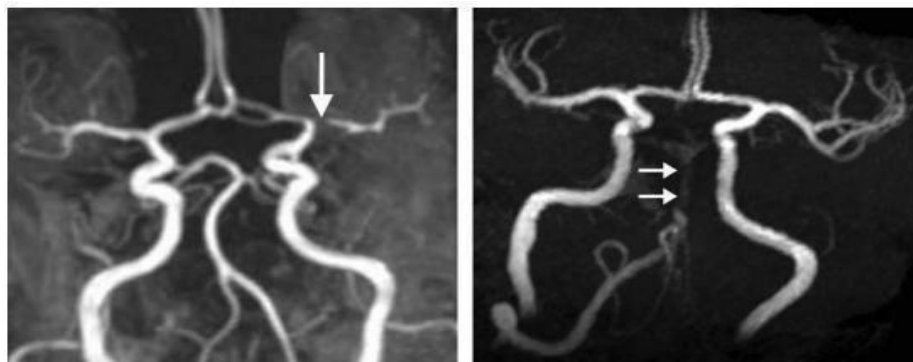


Gambar 7. MRI hiperakut menunjukkan restriksi difusi pada DWI dan ADC sedangkan lesi hiperintens belum terlihat jelas pada FLAIR. Pada fase akut lesi hiperintens di FLAIR terlihat karena adanya edema. Setelah 42 hari, edema berkurang sehingga lesi terlihat mengecil dan tampak pseudonormalisasi dari ADC berupa T2 *shine through* pada DWI, ADC, dan T2 FLAIR.⁴⁴

Tabel 2. Perubahan gambaran stroke iskemik di MRI kepala ⁴⁵

Waktu	DWI	ADC	T1	T2	FLAIR
Hiperakut	Hiperintens	Hipointens	isointens	isointens	isointens
Akut	Hiperintens	Hipointens	Hipointens	Hiperintens	Hiperintens
Subakut	Hiperintens	Isointens	Hipointens	Hiperintens	Hiperintens
Kronik	Bervariasi	Hiperintens	Hipointens	Hiperintens	Tepi hiperintens, central hipointens

MR angiografi berguna dalam mendeteksi oklusi intravaskular yang diakibatkan oleh thrombus. *Time of flight MR* angiografi dan *contrast enhanced MR* angiografi dapat digunakan untuk mengevaluasi sirkulasi karotis dan vertebrobasiler intrakranial.⁴⁶



Gambar 8. Trombus intravaskular. *Time of flight MR* angiogram pada dua pasien dengan gejala stroke akut menggambarkan gangguan arteri serebri media (panah di gambar kiri) dan arteri basilar (panah di gambar kanan). Kedua temuan itu diakibatkan oleh trombus intravaskular yang kemudian dikonfirmasi dengan DSA.⁴

2.8.1 MRI pada Stroke Infark Transformasi Hemoragik

MRI dapat membedakan transformasi hemoragik pada infark dengan hemoragik primer. MRI juga dapat mendeteksi penyebab lain dari hemoragik, berupa malformasi vaskular termasuk kavernoma, tumor dan thrombosis vena serebri. CT merupakan investigasi awal untuk ICH dan merupakan baku emas karena sensitivitasnya, dengan densitas darah pada keadaan hiperakut berkisar 30-60 HU, dan akan meningkat menjadi 80-100 dalam beberapa jam. Edema vasogenik dapat meningkat hingga 2 minggu.¹⁶ Meskipun CT kepala dapat dengan mudah mendeteksi perdarahan, namun MRI T2*SWI memiliki sensitivitas yang sama dengan CT dalam deteksi perdarahan akut, bahkan *sequence* ini lebih sensitif dibandingkan CT dalam identifikasi perdarahan sebelumnya.⁴⁷

Perdarahan intracranial setelah stroke iskemik dan terapi reperfusi dapat menyebabkan perburukan secara pencitraan MRI dan juga gejala klinis. Klasifikasi berdasarkan radiologi menggunakan lokasi, bentuk, dan ekstensi dari perdarahan berguna untuk membedakan sub tipe perdarahan yang dapat mempengaruhi fungsi neurologis dan prognosis. ⁴

Tabel 3. Klasifikasi perdarahan Heidelberg mengenai transformasi hemoragik setelah stroke iskemik dan terapi reperfusi dibandingkan dengan ECAS III.⁴⁸

Anatomic intracranial hemorrhage classification	ECASS type	Description
1		Hemorrhagic transformation of infarcted brain tissue
1a	HI1	Scattered small petechiae, no mass effect
1b	HI2	Confluent petechiae, no mass effect
1c	PH1	Hematoma within infarcted tissue, occupying <30%, no substantive mass effect
2		Intracerebral hemorrhage within and beyond infarcted brain tissue
	PH2	Hematoma occupying 30% or more of the infarcted tissue, with obvious mass effect
3		Intracerebral hemorrhage outside the infarcted brain tissue or intracranial-extracerebral hemorrhage
3a		Parenchymal hematoma remote from infarcted brain tissue
3b		Intraventricular hemorrhage
3c		Subarachnoid hemorrhage
3d		Subdural hemorrhage

HI, hemorrhagic infarction; PH, parenchymatous hematoma.

Transformasi hemoragik jaringan otak iskemik, dikategorikan sebagai HI tipe 1 (HI1), tipe 2 (HI2), atau hematoma parenkim tipe 1 (PH1) dan hematoma parenkim yang lebih luas yang dapat melebihi lesi iskemik atau terjadi jauh darinya. Hanya perdarahan yang lebih besar (PH2) dan terjadi bersamaan jauh dari jaringan otak infark yang berhubungan dengan

kerusakan dini dan peningkatan kematian dan kecacatan, sehingga PH2 dianggap sebagai entitas yang berbeda dari transformasi hemoragik pada HI1, HI2, dan PH1.⁴⁸

	Phase of blood	T1	T2	Flair	T2* GRE
Hyperacute	Oxyhemoglobin				
Acute (12-48h)	Deoxyhemoglobin				
Early subacute (2-7d)	Methemoglobin intracellular				
Late subacute (8d-1m)	Methemoglobin extracellular				
Chronic (>1m)	Hemosiderin and ferritin				

Hypointense



Isointense



Hyperintense



Gambar 9. Klasifikasi perdarahan intraserebri berdasarkan stadium hiperakut, akut, subakut awal, subakut lanjut, dan kronik.⁴⁹

2.9 DWI dan ADC Value pada Stroke Infark dan Korelasinya terhadap Transformasi Hemoragik

Area infark diidentifikasi sebagai daerah hiperintensitas pada gambar DWI. Masing-masing area ini dapat dihitung ADC valuenya.³²

Berdasarkan penelitian di Perancis pada 301 pasien stroke infark yang diterapi dengan trombolisis intravena terhadap volume infark pada DWI/ADC, hiperintensitas parenkim pada Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), hiperintensitas pembuluh darah pada FLAIR, jumlah microbleeds, hiperintensitas pada subkorteks white matter, dan panjang

thrombus; terdapat 52 pasien yang mengalami ICH setelah diterapi trombolisis intravena, di mana yang signifikan sebagai prediktor akan terjadinya ICH ialah DWI dan ADC. Semakin besar volume infark, korelasi dengan terjadinya ICH akan lebih tinggi. Akan tetapi pada studi ini volume DWI dan ADC diukur secara manual, bukan secara otomatis melalui perangkat lunak, dengan waktu antar subjek terhadap pencitraan berbeda-beda. Semakin rendah ADC, risiko terjadinya transformasi hemoragik akan semakin tinggi.⁵⁰

2.10 MRI Pada Cerebral Microbleeding Sebagai Penanda Transformasi Hemoragik

Tanda *microbleeding* cerebri pada MRI berupa hipointens fokal pada T2 FFE dan *susceptibility weighted sequence* (SWI) / *gradient recalled echo* (GRE) / *fast field echo* (FFE), sedangkan pada CT scan akan sulit terlihat, dengan lokasi biasanya pada korteks atau subkorteks, jumlahnya bisa multipel ataupun tunggal.¹⁵ *Microbleeding* serebral dapat didefinisikan sebagai foci yang mengandung deposit hemosiderin. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara transformasi hemoragik dan kekambuhan stroke dengan rasio *microbleeding* yang terdeteksi menggunakan T2-*weighted gradient echo* (GRE).³² Akan tetapi pada literatur lain disebutkan bahwa *microbleeding* tidak menjadi prediktor transformasi hemoragik pada pasien dengan stroke infark, terutama yang diakibatkan oleh emboli pada pasien atrial fibrilasi atau penyakit jantung rematik.³²

2.11 Hubungan Skor *Regional Cerebral Small Vessel Disease* (RCSVD) dengan Transformasi Hemoragik pada Stroke Iskemik Akut

Transformasi hemoragik (TH) merupakan salah satu komplikasi paling serius dari stroke iskemik akut, terutama pada pasien yang mendapatkan terapi reperfusi seperti trombolisis intravena maupun trombektomi mekanik. TH dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas, perburukan skor klinis fungsional, serta waktu rawat inap yang

lebih lama.⁵¹ Identifikasi faktor risiko yang berperan dalam terjadinya TH sangat krusial untuk penentuan strategi penatalaksanaan. Salah satu faktor yang semakin mendapat perhatian adalah *cerebral small vessel disease* CSVD. Beberapa penelitian terkini menunjukkan bahwa nilai CSVD yang tinggi, sebagaimana dinilai melalui skor regional CSVD (rCSVD), berhubungan erat dengan terjadinya TH setelah stroke iskemik akut.⁵²

2.11.1 Konsep dan Komponen Skor Rcsvd

CSVD mencakup berbagai kelainan mikrovaskular otak yang terdeteksi melalui pencitraan MRI. Manifestasi utamanya meliputi *white matter hyperintensities* (WMH), *lacunar infarcts*, *cerebral microbleeds* (CMBs), dan *enlarged perivascular spaces* (EPVS). Untuk menilai beban penyakit secara keseluruhan, dikembangkan skor rCSVD yang menilai keterlibatan regional dari setiap marker tersebut di lokasi-lokasi khas, seperti ganglia basalis, thalamus, dan lobus frontoparietal. Skor ini biasanya diberikan dengan penilaian 0 atau 1 untuk masing-masing marker di lokasi tertentu, dengan total skor 0–4 atau lebih, tergantung variasi metode penilaian. Semakin tinggi skor rCSVD, semakin berat beban mikrovaskular yang dialami pasien.¹²

2.11.2 Skor rCSVD dan Transformasi Hemoragik

Transformasi hemoragik (TH) pasca stroke iskemik akut merupakan komplikasi serius yang berkaitan dengan disrupsi sawar darah otak (blood–brain barrier/BBB). Faktor-faktor seperti iskemia berat, reperfusi setelah terapi, serta kondisi kronik *cerebral small vessel disease* (CSVD) meningkatkan kerentanan terhadap kejadian ini.³⁶ CSVD, yang mencakup perubahan seperti *white matter hyperintensities* (WMH), *cerebral microbleeds* (CMBs), *enlarged perivascular spaces*, dan *lacunar infarcts*, menjadi cerminan integritas mikrovaskular otak. Dalam kondisi kronik, kerusakan ini memperburuk respons vaskular terhadap iskemia dan

meningkatkan risiko perdarahan saat perfusi pulih. *Regional Cerebral Small Vessel Disease* (rCSVD) Score adalah sistem grading berbasis MRI untuk menilai beban CSVD secara regional dalam konteks stroke.¹²

Sejalan dengan temuan tersebut, Wang et al. dalam tinjauan sistematiknya menemukan bahwa adanya kombinasi antara WMH berat dan keberadaan CMBs secara signifikan meningkatkan risiko TH setelah trombolisis intravena dengan tPA.⁵² Studi dari Zhang et al. lebih lanjut memperkuat bahwa skor rCSVD dapat digunakan untuk stratifikasi risiko awal, membantu identifikasi pasien yang lebih rentan terhadap komplikasi pasca-trombolisis.⁵³ Integrasi skor rCSVD dalam algoritma klinis berpotensi meningkatkan akurasi prediksi TH dan mendukung pendekatan terapi yang lebih personalisasi dalam manajemen stroke iskemik akut.

2.11.3 Volume Infark terhadap Predisposisi Transformasi Hemoragik pada Stroke Infark Akut

Volume core infark yang lebih besar berhubungan dengan waktu dari onset stroke, semakin tinggi derajat gangguan vaskular, semakin tinggi terjadi risiko transformasi hemoragik. Peningkatan waktu iskemia dari onset ke reperfusi berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya transformasi hemoragik baik pada pasien dengan terapi trombolitik ataupun tidak. Pemberian trombolitik lebih dari 6 jam menjadi salah satu faktor risiko perdarahan, sedangkan reperfusi dini mengurangi kejadian risiko perdarahan.⁵⁴

Pengukuran volume infark atau perdarahan dapat menggunakan $A \times B \times C / 2$ dimana A merupakan diameter terbesar, B tegak lurus terhadap A dan C merupakan tinggi secara vertikal. Hematoma dapat bertambah dengan cepat dan prognosisnya tergantung dari volume perdarahan intrakranial.¹⁶ Volume lebih dari 60 ml memiliki korelasi dengan mortalitas lebih tinggi. Faktor-faktor prognostik yang tidak baik lainnya berupa perluasan hematoma, perdarahan mencapai intraventrikel, lokasi

perdarahan pada infratentorial.²⁵ Semakin rendah volume edema pada lesi akibat stroke berkaitan dengan reperfusi lebih awal.⁵⁵

Salah satu metode yang cukup akurat dan fleksibel untuk menghitung volume infark secara manual adalah dengan menggunakan perangkat lunak *open-source 3D Slicer*. *Manual contouring* adalah metode delineasi lesi secara manual pada citra irisan demi irisan menggunakan alat bantu perangkat lunak. Meski membutuhkan waktu dan ketelitian, metode ini memberikan akurasi tinggi bila dilakukan oleh observer berpengalaman dan sesuai protokol baku. Segmentasi manual dilakukan pada sekuens *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) karena sensitivitas tinggi terhadap lesi infark akut, serta dikonfirmasi dengan ADC value untuk menghindari *artefak shine-through*.⁵⁶

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengukuran volume infark secara manual menggunakan perangkat seperti 3D Slicer memiliki validitas yang sangat baik jika dibandingkan dengan sistem berbasis AI atau semi-otomatis. Wong et al, menyoroti pentingnya segmentasi manual dalam mengidentifikasi lesi kecil dan perifokal yang mungkin tidak terdeteksi oleh algoritma otomatis, terutama yang tidak memiliki akses penuh ke teknologi canggih.⁵⁷ Selain itu, segmentasi manual memungkinkan evaluasi yang lebih teliti dari jaringan otak yang rusak, sehingga menghasilkan pengukuran volume infark yang lebih akurat. Meskipun teknologi berbasis AI dan semi-otomatis semakin banyak digunakan dalam praktek klinis, segmentasi manual tetap memiliki keunggulan dalam hal keakuratan pada lesi kecil, yang penting untuk prediksi TH.⁵⁸

2.12 Peranan *National Institute Of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada Stroke Infark dan Relasinya terhadap Transformasi Hemoragik

Seperti keadaan darurat yang mengancam jiwa lainnya, akurasi dan diagnosis stroke yang cepat sangat penting. Keterlambatan diagnosis bisa mengakibatkan kerusakan ireversibel. Beberapa penilaian skala stroke

[*Face Arm Speech Time (FAST)*, *Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)*, *Los Angeles Prehospital Stroke Scale (LAPSS)*, dan *Melbourne Ambulance Stroke Scale (MASS)*], dan skor tingkat keparahan [*Los Angeles Motor Scale (LAMS)*, *Kurashiki Prehospital Stroke Scale (KPSS)*, dan *National Institutes of Health Stroke (NIHSS)*] telah dikembangkan, mencoba memfasilitasi diagnosis cepat stroke melalui berbagai kriteria. Berdasarkan beberapa penelitian, peningkatan NIHSS berkaitan dengan peningkatan risiko transformasi hemoragik. Pasien-pasien dengan NIHSS < 10 memiliki risiko transformasi hemoragik <13%, sedangkan apabila NIHSS > 15 maka risiko perdarahan menjadi >50%. Peningkatan NIHSS $\geq$ 4 point 36 jam sejak onset stroke dapat mengindikasikan transformasi hemoragik.⁵⁴ Apabila terapi reperfusi berhasil, maka skala NIHSS cenderung turun, akan tetapi bila terjadi komplikasi berupa perdarahan akan meningkatkan skala NIHSS. NIHSS adalah skala yang paling banyak digunakan dalam neurologi dan menjadi standar untuk menilai tingkat keparahan stroke.⁵⁶

Tabel 4. Evolusi NIHSS ⁵⁹

Item	Cincinnati/Naloxone NIHSS ¹¹			Current NIHSS ¹⁵			Modified NIHSS ¹⁶			
1a	Level of consciousness	Alert	0	Level of consciousness	Alert	0	Level of consciousness			
		Drowsy	1		Not alert, arousable	1				
		Stuporous	2		Not alert, obtunded	2				
		Coma	3		Unresponsive	3				
1b	LOC questions	Answers both correctly	0	LOC questions	Answers both correctly	0	LOC questions	Answers both correctly	0	
		Answers one correctly	1		Answers one correctly	1		Answers one correctly	1	
		Incorrect	2		Incorrect	2		Incorrect	2	
1c	LOC commands	Obeys both correctly	0	LOC commands	Obeys both correctly	0	LOC commands	Obeys both correctly	0	
		Obeys one correctly	1		Obeys one correctly	1		Obeys one correctly	1	
		Incorrect	2		Incorrect	2		Incorrect	2	
2	Pupillary response	Both reactive	0	Gaze	Normal	0	Gaze	Normal	0	
		One reactive	1		Partial gaze palsy	1		Partial gaze palsy	1	
		Neither reactive	2		Forced deviation	2		Total gaze palsy	2	
3	Best gaze	Normal	0	Visual fields	No visual loss	0	Visual fields	No visual loss	0	
		Partial gaze palsy	1		Partial hemianopsia	1		Partial hemianopsia	1	
		Forced deviation	2		Complete hemianopsia	2		Complete hemianopsia	2	
					Bilateral hemianopsia	3		Bilateral hemianopsia	3	
4	Best visual	No visual loss	0	Facial palsy	Normal	0				
		Partial hemianopia	1		Minor paralysis	1				
		Complete hemianopia	2		Partial paralysis	2				
					Complete paralysis	3				
5	Facial palsy	Normal	0	Motor arm (a) Left (b) Right	No drift	0	Motor arm (a) Left (b) Right	No drift	0	
		Minor	1		Drift before 10 s	1		Drift before 10 s	1	
		Partial	2		Falls before 10 s	2		Falls before 10 s	2	
		Complete	3		No effort against gravity	3		No effort against gravity	3	
					No movement	4		No movement	4	
6	Best motor arm	No drift	0	Motor leg (a) Left (b) Right	No drift	0	Motor leg (a) Left (b) Right	No drift	0	
		Drift	1		Drift before 10 s	1		Drift before 5 s	1	
		Cannot resist gravity	2		Falls before 10 s	2		Falls before 5 s	2	
		No effort	3		No effort against gravity	3		No effort against gravity	3	
					No movement	4		No movement	4	
7	Best motor leg	No drift	0	Ataxia	Absent	0				
		Drift	1		One limb	1				
		Cannot resist gravity	2		Two limbs	2				
		No effort	3							
8	Plantar reflex	Normal	0	Sensory	Normal	0	Sensory	Normal	0	
		Equivocal	1		Mild loss	1		Abnormal	1	
		Extensor	2		Severe loss	2				
		Bilateral extensor	3							
9	Limb ataxia	Absent	0	Language	Normal	0	Language	Normal	0	
		Present in upper or lower	1		Mild aphasia	1		Mild aphasia	1	
		Present in both	2		Severe aphasia	2		Severe aphasia	2	
					Mute or global aphasia	3		Mute or global aphasia	3	

2.13 Pembelajaran Mesin pada Studi Stroke

2.13.1 Peran *Machine Learning* dalam Studi Prediktif pada Stroke

Machine learning (ML) merupakan cabang dari *artificial intelligent* (AI) yang mampu mempelajari pola dari data dalam jumlah besar dan membuat prediksi berdasarkan data tersebut. Dalam konteks stroke iskemik, ML digunakan untuk memprediksi berbagai luaran klinis, termasuk kejadian transformasi hemoragik (TH), berdasarkan input data multimodal seperti klinis, laboratorium, dan pencitraan (imaging).⁶⁰ Karena hubungan antar faktor ini bersifat non-linear dan kompleks, penggunaan model *machine learning* menjadi solusi yang efektif untuk mengintegrasikan berbagai jenis data dan meningkatkan akurasi prediksi dibandingkan metode konvensional.⁶⁰

Beberapa studi telah menunjukkan performa tinggi dari model prediktif berbasis *machine learning* dalam memprediksi transformasi hemoragik (TH) setelah stroke iskemik akut. Studi oleh Xu et al, mengembangkan model *machine learning* berbasis data klinis untuk prediksi TH setelah terapi alteplase, dengan Area Under Curve (AUC) mencapai 0,841.⁶¹ Liu et al, mengembangkan dan memvalidasi model multi- biomarker untuk prediksi TH, dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, menggunakan kombinasi biomarker klinis.⁹ Choi et al, membandingkan beberapa algoritma, termasuk random forest dan support vector machine, dalam memprediksi TH pasca trombolisis, dan menemukan bahwa random forest memiliki performa prediksi superior.⁶²

Indeks komposit dalam *machine learning*, khususnya dalam studi stroke, adalah ukuran statistik yang menggabungkan beberapa indikator atau variabel individu yang terkait dengan stroke menjadi satu nilai indeks yang komprehensif. Indeks ini menangkap berbagai dimensi kondisi stroke atau faktor risikonya, sehingga memungkinkan penilaian yang lebih holistik dibandingkan hanya menggunakan satu indikator saja. Indeks komposit secara matematis mengagregasi berbagai fitur atau indikator yang relevan seperti pengukuran klinis, hasil pencitraan, dan demografi pasien menjadi

satu skor yang mewakili status atau risiko stroke secara keseluruhan. Proses ini dapat dilakukan menggunakan metode seperti rata-rata berbobot, rata-rata geometrik, atau metrik fuzzy, yang sering melibatkan normalisasi dan pembobotan indikator-indikator individu untuk memastikan keterbandingan dan relevansi.⁶³

Implementasi indeks komposit biasanya melibatkan identifikasi prediktor kunci melalui analisis statistik. Dalam studi stroke yang berfokus pada hasil yang tidak menguntungkan dan kematian, para peneliti mengidentifikasi faktor-faktor yang memiliki nilai prediktor seperti usia, skor Skala Stroke NIHSS awal, detak jantung, rasio neutrofil-limfosit (NLR), kadar glukosa, dan adanya kerusakan neurologis atau komplikasi di rumah sakit. Variabel kontinu ini sering diubah menjadi variabel dikotomis menggunakan nilai *cutoff* optimal yang ditentukan oleh kurva ROC. Selanjutnya, faktor-faktor terpilih ini diintegrasikan ke dalam model regresi logistik multivariabel untuk mengukur kekuatan prediktif gabungan mereka. Model yang dihasilkan yang mencakup faktor-faktor gabungan ini, pada dasarnya membentuk dasar indeks komposit.⁶⁴

2.13.2 Persiapan Data

Dalam penelitian stroke yang menggunakan hasil pencitraan otak (seperti MRI atau CT scan) dengan bantuan teknologi machine learning, terdapat beberapa langkah penting sebelum menganalisa prediksi stroke. Tahap awal melibatkan akuisi data, yaitu pengumpulan data pasien stroke. Setelah data terkumpul, langkah selanjutnya adalah pembersihan data, mencakup penanganan missing values (nilai yang hilang) yang dapat mempengaruhi integritas analisis, deteksi dan penyesuaian outlier (data yang menyimpang jauh dari pola umum), serta standarisasi format data untuk memastikan konsistensi dan kesiapan data untuk pemrosesan lebih lanjut. Selanjutnya, dilakukan manipulasi data. Proses ini meliputi penggantian nama kolom menjadi lebih deskriptif dan mudah diinterpretasi,

serta encoding data. Sebagai contoh, data kategorikal (misalnya, jenis kelamin atau stadium penyakit) diubah menjadi representasi numerik yang dapat diproses oleh algoritma machine learning. Terakhir, dilakukan scaling atau normalisasi fitur untuk menyamakan skala semua variabel. Hal ini penting untuk mencegah bias model terhadap fitur dengan rentang nilai yang lebih besar, sehingga meningkatkan akurasi dan objektivitas hasil prediksi stroke.⁶⁵

Langkah berikutnya adalah manipulasi data, seperti penggantian nama kolom agar lebih deskriptif dan mudah dipahami⁶⁶. Kemudian dilakukan encoding data, misalnya dengan one-hot encoding untuk mengubah data kategori menjadi numerik yang dapat diproses oleh algoritma machine learning⁶⁵. Selain itu, dilakukan juga scaling atau normalisasi fitur agar semua variabel berada pada skala yang sama, sehingga model tidak bias terhadap fitur tertentu⁶⁵.

Selanjutnya, dilakukan eksplorasi data (*Exploratory Data Analysis/EDA*) untuk memahami pola dan distribusi data serta mengidentifikasi hubungan antar variabel^{66,67}. Setelah EDA, dataset biasanya dibagi menjadi kelompok training dan testing agar model dapat dievaluasi secara objektif⁶⁸. Tahapan pra pemrosesan ini sangat penting untuk memastikan kualitas data yang digunakan dalam pelatihan model, sehingga hasil prediksi stroke menjadi lebih akurat dan dapat diandalkan.

2.13.3 Seleksi Fitur dengan *Random Forrest (Regressor)*

Random Forest Regressor adalah metode *machine learning* yang menggabungkan banyak *decision tree* untuk menghasilkan prediksi yang lebih akurat dan stabil. Dalam konteks seleksi fitur, algoritma ini menghitung tingkat kepentingan (*feature importance*) setiap variabel berdasarkan seberapa besar kontribusinya dalam mengurangi kesalahan prediksi di seluruh *decision tree* untuk membuat prediksi yang akurat.^{69,70}

2.13.3.1 Keunggulan *Random Forrest (Regressor)* sebagai *Feature Elimination*

Metode ini menawarkan akurasi diagnostik dan prognostik tinggi karena kemampuannya dalam mengidentifikasi hubungan non-linear antar variabel, suatu karakteristik umum dalam data klinis. Salah satu keunggulan utamanya adalah stabilitas seleksi fitur, yang meminimalisir risiko *overfitting* melalui mekanisme *bootstrap* dan regularisasi ganda. Selain itu, sistem ini juga menyediakan interpretasi yang kuat, memungkinkan identifikasi fitur klinis kritis melalui skor kepentingan yang terukur, suatu hal yang krusial untuk pengambilan keputusan klinis.^{69,70}

2.13.3.2 Kelemahan *Random Forrest (Regressor)* sebagai *Feature Elimination*

Kombinasi *Random Forest Regressor* untuk seleksi fitur, meskipun menawarkan keunggulan dalam akurasi dan kemampuan menangani multikolinearitas, tetap memiliki beberapa kelemahan yang perlu diperhatikan. Salah satu tantangan utama adalah kebutuhan sumber daya komputasi yang tinggi, terutama saat memproses dataset klinis berukuran besar dengan banyak fitur, sehingga proses pelatihan model dapat memakan waktu dan memori yang signifikan. Model ini tetap memiliki risiko *overfitting*, jika data mengandung banyak nilai ekstrem (outlier), dan jika pengaturan parameter model tidak tepat. Selain itu, jika data yang hilang (*missing data*) terjadi secara tidak acak (misalnya, pasien lansia lebih sering tidak melaporkan gejala tertentu) maka proses pengisian data yang hilang menggunakan metode *Random Forest* bisa menyebabkan hasil seleksi faktor klinis menjadi tidak seimbang atau bias.⁷¹

2.13.3.3 Pemanfaatan *Random Forrest (Regressor)* sebagai *Feature Elimination* pada Beberapa Studi

Penelitian oleh Truong *et al* pada pasien fibrilasi atrium dengan kanker menunjukkan *Random Forest* mencapai AUC 0,916 dalam

memprediksi stroke iskemik, mengungguli model tradisional seperti CHA₂DS₂-VASc.⁷²

2.13.4 Optimalisasi Model dengan *Pearson Correlation* antar Fitur dan Target

Pearson Correlation adalah metode statistik yang digunakan untuk mengukur kekuatan dan arah hubungan linier antara dua variabel numerik. Nilai koefisien Pearson berkisar dari -1 hingga +1; nilai +1 menunjukkan hubungan positif sempurna (kedua variabel naik bersama), -1 menunjukkan hubungan negatif sempurna (satu naik, yang lain turun), dan 0 berarti tidak ada hubungan linier. Dalam konteks seleksi fitur pada machine learning, *Pearson Correlation* sering digunakan untuk menilai sejauh mana setiap fitur (variabel input) berhubungan dengan target (variabel output), sehingga fitur dengan korelasi absolut tinggi terhadap target dianggap lebih relevan secara prediktif. Pendekatan ini termasuk dalam kategori teknik filter, di mana fitur dipilih berdasarkan kekuatan hubungannya dengan target, tanpa melibatkan model prediktif secara langsung.^{73,74}

2.13.4.1 Keunggulan *Pearson Correlation* antar Fitur dan Target

Kelebihan utama *Pearson Correlation* adalah kemampuannya memberikan ukuran kuantitatif yang jelas tentang kekuatan dan arah hubungan linier, serta memudahkan identifikasi fitur penting dan deteksi multikolinearitas antar fitur. Metode ini juga sederhana, mudah diinterpretasikan, dan dapat digunakan untuk mereduksi dimensi data sehingga model prediktif menjadi lebih efisien dan mudah dipahami.^{73,74}

2.13.4.2 Kelemahan *Pearson Correlation* antar Fitur dan Target

Pearson Correlation hanya mampu menangkap hubungan linier, sehingga tidak dapat mendeteksi hubungan non-linier yang mungkin

signifikan dalam data klinis atau biologis. Selain itu, metode ini sangat sensitif terhadap outlier (nilai ekstrim) yang dapat mendistorsi hasil korelasi, serta mengasumsikan data berdistribusi yang signifikan. Pearson Correlation juga tidak dapat digunakan untuk data kategorik atau ordinal, dan tidak membuktikan hubungan sebab-akibat, hanya asosiasi.^{73,74}

2.13.4.3 Pemanfaatan *Pearson Correlation* antar Fitur dan Target pada Beberapa Studi

Dalam penelitian klinis, *Pearson Correlation* telah digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara biomarker dan outcome penyakit. Misalnya, dalam studi pasien stroke iskemik akut, ditemukan korelasi negatif antara kadar plasma circDLGAP4 dengan volume infark dan skor NIHSS, yang berarti semakin tinggi kadar circDLGAP4, semakin kecil volume infark dan semakin ringan derajat keparahan stroke. Nilai koefisien Pearson dalam penelitian tersebut berkisar antara -0.33 hingga -0.56, menunjukkan korelasi sedang hingga kuat. Temuan ini membantu peneliti dan klinisi dalam mengidentifikasi biomarker yang relevan untuk prognosis dan pengembangan model prediksi hasil klinis pada stroke iskemik.⁷⁵

2.13.4 Analisa Perbandingan dengan Berbagai Machine Learning

Algoritma *machine learning* dalam studi ini berbasis pada *decision tree ensemble* seperti *XGBoost (Extreme Gradient Boosting)*, *Linier SVM*, *Naïve Bayes*, dan *Random Forrest Classifier*.

2.13.4.1 Analisa dengan *XGBoost*

XGBoost (Extreme Gradient Boosting) merupakan salah satu algoritma *machine learning* berbasis *decision tree ensemble* yang saat ini banyak digunakan dalam studi prediktif klinis, termasuk dalam konteks stroke iskemik. Algoritma ini dikembangkan untuk meningkatkan akurasi dan efisiensi dari metode *gradient boosting* tradisional dengan menggunakan

pendekatan regulasi dan paralelisasi yang lebih optimal.⁷⁶ *XGBoost* bekerja dengan membangun pohon keputusan secara iteratif, di mana setiap pohon baru dibuat untuk mengoreksi kesalahan dari pohon sebelumnya. Skema *boosting* ini memungkinkan model untuk belajar secara progresif dari *residual error*, sehingga akurasinya semakin meningkat pada setiap iterasi. Selain itu, *XGBoost* menggunakan teknik regularisasi (L1 dan L2) untuk mencegah overfitting, menjadikannya sangat cocok untuk dataset klinis dengan banyak variabel namun jumlah sampel terbatas.⁷⁷

XGBoost unggul dalam analisis data medis karena akurasi prediktifnya yang tinggi, seringkali mengungguli model lain dalam berbagai kompetisi dan penelitian klinis.⁶⁰ Algoritma ini juga memiliki kemampuan untuk menangani data yang tidak lengkap secara otomatis, dengan mempelajari arah cabang yang optimal untuk nilai yang hilang selama tahap *training*.⁷⁸ Fleksibilitasnya terhadap tipe data menjadikannya cocok untuk beragam variabel, termasuk kategorikal, numerik, dan interaksi non-linear antar fitur. Selain itu, *XGBoost* menawarkan interpretasi yang baik melalui *feature importance score*, yang memberikan informasi jelas mengenai fitur klinis atau radiomik mana yang paling berkontribusi pada prediksi.⁶²

Walaupun *XGBoost* sering dianggap sebagai salah satu metode paling akurat untuk memprediksi dalam studi medis, algoritma ini juga memiliki beberapa kelemahan yang perlu dipahami. *XGBoost* bekerja dengan cara yang cukup rumit dan membutuhkan pengaturan parameter yang tepat, seperti kecepatan belajar, kedalaman pohon keputusan, dan jumlah data yang digunakan dalam setiap proses pelatihan. Pengaturan ini harus dicari melalui proses uji coba yang memakan waktu dan membutuhkan komputer dengan kemampuan tinggi, apalagi jika data pasien yang dianalisis jumlahnya sangat banyak. Selain itu, jika pengaturan internal untuk mencegah model “menghafal” data (overfitting) tidak dilakukan dengan benar, hasil prediksi *XGBoost* bisa menjadi kurang akurat saat diterapkan pada data pasien baru.⁷⁶

Dalam manajemen stroke, *XGBoost* banyak digunakan untuk berbagai studi seperti memprediksi transformasi hemoragik pasca stroke iskemik menggunakan kombinasi data klinis, imaging (MRI/CT), dan biomarker. Misalnya, studi oleh Choi et al, menggunakan *machine learning*

untuk prediksi hemorrhagic transformation setelah stroke iskemik.⁶²

Klasifikasi subtype stroke (hemoragik vs iskemik) berbasis data awal klinis dan imaging, dibahas dalam review oleh Jiang et al, tentang aplikasi AI di bidang kesehatan.⁷⁹ Prediksi outcome fungsional (misalnya mRS 90 hari) pasca intervensi trombolisis atau trombektomi, seperti yang diteliti oleh Esteva et al, dalam panduan penggunaan deep learning untuk healthcare.⁸⁰ Studi-studi tersebut menunjukkan bahwa *XGBoost* dapat mencapai AUC >0,85 untuk outcome klinis stroke akut, sering kali melampaui regresi logistik konvensional.^{34,60,77}

2.13.4.2 Analisa dengan linier SVM

Support Vector Machine (SVM) adalah algoritma *machine learning* yang digunakan untuk mengklasifikasikan data dengan mencari garis atau bidang pemisah terbaik (disebut hyperplane) yang memisahkan dua kelompok data secara optimal. Pada Linear SVM, pemisahan dilakukan dengan garis lurus (atau bidang datar pada data berdimensi lebih tinggi), sehingga cocok untuk data yang memang bisa dipisahkan secara linier tanpa perlu transformasi tambahan. SVM bekerja dengan mencari margin terlebar antara dua kelompok data, di mana data yang paling dekat dengan hyperplane disebut support vectors. Konsep ini membuat SVM sangat efektif dalam membedakan dua kelompok dengan batas yang jelas, misalnya pasien dengan dan tanpa risiko komplikasi stroke.^{81–83}

Model ini menunjukkan akurasi tinggi pada data yang dapat dipisahkan secara linier, seperti yang sering ditemukan dalam prediksi risiko stroke berdasarkan data klinis sederhana. Keunggulan penting lainnya adalah resistensinya terhadap overfitting, yang berarti model ini tidak mudah "menghafal" data pelatihan, sehingga menghasilkan prediksi yang lebih stabil dan andal pada pasien baru. *Linear SVM* juga efisien dalam menangani data kompleks, menjadikannya pilihan yang tepat untuk menganalisis data medis dengan banyak jenis fitur. Dalam konteks neurologi, studi pada pasien stroke iskemik telah menunjukkan kemampuan Linear SVM dalam memprediksi outcome fungsional (misalnya, skor Rankin atau *Barthel Index*) dengan akurasi yang sangat tinggi (AUC > 0.92),

mengindikasikan potensi besar dalam membantu prediksi prognosis klinis ^{81–83}

Linear Support Vector Machine (SVM) memiliki beberapa keterbatasan dalam aplikasi klinis, model ini kurang efektif untuk data yang hubungan antara faktor risiko dan hasilnya tidak berbentuk linier, sehingga memerlukan penyesuaian data jika tidak ingin menggunakan metode yang lebih kompleks. Selain itu, SVM sensitif terhadap data ekstrem atau outlier, yang dapat memengaruhi keakuratan prediksinya. Proses pelatihannya juga dapat memakan waktu lama pada kumpulan data pasien yang sangat besar, membutuhkan sumber daya komputasi yang signifikan. ^{81–83}

Linear Support Vector Machine (SVM) terbukti sangat berguna dalam memprediksi prognosis pasien, risiko kekambuhan, dan outcome fungsional menggunakan data klinis, pencitraan, dan biomarker laboratorium. Studi Guo et al, yang melibatkan hampir 400 pasien stroke iskemik akut menunjukkan bahwa Linear SVM mampu memprediksi outcome fungsional 6 bulan pasca-stroke dengan akurasi sangat baik (AUC 0.92). Selain itu, model ini juga berhasil mengklasifikasikan risiko stroke berdasarkan faktor seperti hipertensi, diabetes, dan riwayat merokok dengan akurasi hingga 99% pada data survei nasional.⁸⁴ Studi Sun et al, menggunakan Linear SVM pada data radiomik CT-scan untuk mendeteksi lesi stroke mikroskopik yang tidak terlihat pada pemeriksaan konvensional, membantu diagnosis dini dan pengambilan keputusan terapi yang lebih baik bagi dokter.⁸⁵

2.13.4.3 Analisa dengan Naïve Bayes

Naive Bayes adalah algoritma *machine learning* berbasis probabilitas yang menggunakan prinsip Teorema Bayes, dengan asumsi bahwa setiap fitur atau faktor risiko yang digunakan untuk prediksi dianggap saling bebas satu sama lain (independen bersyarat). Algoritma ini menghitung peluang (probabilitas) setiap pasien atau data termasuk ke dalam kelompok tertentu (misal, stroke atau bukan stroke) berdasarkan nilai-nilai fitur yang dimiliki, seperti usia, tekanan darah, kadar gula, atau hasil pemeriksaan radiologi. Kemudian, algoritma memilih kelompok dengan probabilitas tertinggi sebagai hasil prediksi. Meskipun asumsi independensi antar fitur sering tidak sepenuhnya terpenuhi pada data medis, Naive Bayes tetap efektif

dan efisien dalam banyak kasus praktis.^{86,87} Kelebihan utama Naive Bayes adalah kesederhanaan dan kecepatan proses analisis, sehingga sangat cocok untuk data dalam jumlah besar atau saat waktu analisis menjadi faktor penting, misalnya pada skrining awal risiko stroke di rumah sakit. Selain itu, algoritma ini tidak memerlukan banyak data pelatihan untuk mencapai akurasi yang baik dan dapat bekerja dengan baik meskipun data tidak lengkap atau terdapat noise. Beberapa penelitian pada klasifikasi stroke iskemik menunjukkan akurasi prediksi Naive Bayes berkisar 82–97%, menjadikannya alat yang andal untuk deteksi dini dan klasifikasi stroke berbasis data klinis maupun radiologis.^{86,87}

Namun, Naive Bayes juga memiliki beberapa kelemahan. Asumsi bahwa semua fitur bebas satu sama lain sering kali tidak sesuai dengan kenyataan, karena banyak faktor risiko stroke saling berhubungan (misal, hipertensi dan diabetes). Jika terdapat korelasi kuat antar fitur, performa model dapat menurun. Selain itu, Naive Bayes kurang optimal untuk mendeteksi pola yang sangat kompleks atau non-linier dalam data, serta bisa mengalami penurunan akurasi pada lesi kecil atau di area otak yang sulit diidentifikasi secara radiologis. Model ini juga tetap membutuhkan validasi visual oleh ahli untuk menghindari kesalahan klasifikasi minor.^{86,87} Studi sebelumnya terkait segmentasi lesi stroke iskemik menggunakan MRI T1-weighted, Naive Bayes digunakan untuk mengklasifikasikan setiap bagian otak sebagai jaringan lesi atau bukan berdasarkan fitur intensitas citra. Hasilnya, model ini mampu mengotomatisasi proses segmentasi yang biasanya memakan waktu dan membutuhkan keahlian tinggi dari ahli radiologi, serta memberikan hasil yang stabil bahkan pada data dengan artefak minor.⁸⁶ Studi lain di RS Cipto Mangunkusumo menunjukkan Naive Bayes mampu mengklasifikasikan infark serebri (stroke iskemik) dengan akurasi hingga 97%.⁸⁸

2.13.4.4 Analisa dengan Random Forest Classifier

Random Forest Classifier adalah algoritma *machine learning* berbasis pohon keputusan yang bekerja dengan membangun banyak pohon dari subset data yang berbeda, lalu menggabungkan hasilnya untuk meningkatkan akurasi prediksi. Cara kerja *Random Forest* dimulai dengan

membagi data pasien menjadi beberapa subset secara acak, kemudian membangun pohon keputusan pada masing-masing subset tersebut. Setiap pohon memberikan hasil prediksi, dan keputusan akhir diambil berdasarkan suara terbanyak (*majority voting*) dari seluruh pohon. Dengan pendekatan ini, *Random Forest* dapat menangani data yang kompleks dan beragam tanpa memerlukan asumsi hubungan linier antar variabel, sehingga cocok untuk data medis yang sering kali bersifat heterogen dan non-linier.^{89,90}

Model ini menunjukkan akurasi sangat tinggi, bahkan mencapai 94–98% dalam beberapa studi, melampaui metode lain seperti regresi logistik, SVM, atau *neural network*. Keunggulan lainnya adalah stabilitas dan ketahanannya terhadap data yang tidak seimbang, yang berarti *Random Forest* tetap akurat meskipun jumlah kasus antara kelompok stroke iskemik dan hemoragik tidak merata. Model ini juga mampu mengidentifikasi fitur-fitur penting yang paling berpengaruh dalam prediksi, memberikan wawasan berharga bagi dokter dalam pengambilan keputusan klinis. Fleksibilitasnya memungkinkan *Random Forest* untuk digunakan pada berbagai jenis data, termasuk data klinis, laboratorium, dan hasil pencitraan otak (CT/MRI).^{91–93}

Meskipun *Random Forest* sangat akurat, ada beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam konteks medis. Pertama, interpretasi hasilnya bisa lebih sulit bagi klinisi dibandingkan metode statistik tradisional, karena model ini melibatkan banyak "pohon keputusan" dan interaksi kompleks antar variabel. Kedua, kinerjanya dapat menurun pada data yang sangat tidak seimbang, misalnya jika jumlah pasien stroke iskemik jauh lebih banyak daripada stroke hemoragik, model cenderung lebih baik dalam memprediksi kelompok yang mayoritas. Ketiga, model ini memiliki kebutuhan komputasi yang lebih tinggi, artinya proses pelatihan dan prediksinya memerlukan waktu dan sumber daya komputer yang lebih besar, terutama dengan kumpulan data yang besar dan banyak fitur.^{89,90}

Studi-studi sebelumnya menunjukkan *Random Forest* sangat efektif untuk prediksi outcome stroke iskemik. Misalnya, penelitian di Eropa dengan lebih dari 6000 pasien stroke menunjukkan *Random Forest* mampu memprediksi mortalitas dan morbiditas 3 bulan pasca stroke dengan AUC di atas 0,90, dan variabel paling penting adalah skor NIHSS dan suhu aksila saat masuk rumah sakit.⁹⁴ Studi lain di Indonesia menggunakan data pasien

stroke akut yang menjalani trombolisis, dan *Random Forest* berhasil memprediksi perubahan skor NIHSS dengan akurasi 0,75 dan AUC 0,72, serta membantu dokter menyeleksi kandidat terapi trombolisis secara lebih objektif. Selain itu, penelitian lain mengintegrasikan data CT scan dan klinis menggunakan *Random Forest* untuk klasifikasi lesi stroke iskemik, dengan akurasi mencapai 100% pada subset data tertentu.⁹⁵

2.13.5 Validasi Eksternal pada *Machine Learning*

Validasi eksternal dalam analisis *machine learning* pada studi stroke merupakan proses penting untuk menilai kemampuan generalisasi model prediktif yang telah dikembangkan. Proses ini dilakukan dengan cara menguji performa model pada data pasien yang benar-benar terpisah dan berbeda, secara struktural dari data yang digunakan selama tahap pelatihan dan validasi internal. Tujuan utamanya adalah untuk memastikan model tidak hanya menghafal pola dari data pelatihan, tetapi mampu memberikan prediksi yang akurat dan stabil pada populasi pasien yang berbeda; baik dari segi institusi, karakteristik demografis, maupun waktu pengambilan data. Validasi eksternal menjadi sangat penting dalam konteks prediksi klinis berbasis machine learning, mengingat potensi risiko klinis yang dapat timbul apabila model yang digunakan ternyata tidak dapat diandalkan di luar konteks pengembangannya.^{96,97}

Secara metodologis, validasi eksternal dilakukan setelah sebuah model sudah dikembangkan. Misalnya pada pasien stroke iskemik dalam fase akut yang mendapatkan terapi antiplatelet dan menjalani pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Model yang telah dilatih, kemudian diterapkan pada kohort yang berbeda, baik berasal dari institusi lain, waktu yang berbeda, maupun kelompok pasien dengan profil klinis yang bervariasi. Evaluasi performa model dalam validasi eksterna mencakup analisis diskriminasi, seperti area under the *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC), yang mencerminkan kemampuan model membedakan antara pasien yang mengalami dan tidak mengalami transformasi hemoragik. Selain itu, kalibrasi model juga dinilai untuk melihat sejauh mana prediksi risiko yang diberikan sesuai dengan proporsi kejadian

aktual di populasi eksternal.^{96,97} Sebagai contoh, studi validasi model prediksi mortalitas pasca-stroke yang dikembangkan di Inggris dan diuji pada data dari Swedia menunjukkan bahwa performa model tetap stabil, mendemonstrasikan kapasitas transportabilitasnya.⁹⁸

Manfaat validasi eksternal tidak hanya terbatas pada aspek teknis performa model, tetapi juga memiliki implikasi translasional yang signifikan. Validasi ini memberikan bukti bahwa model memiliki potensi untuk diintegrasikan ke dalam praktik klinis lintas institusi, serta mengurangi risiko bias akibat overfitting terhadap data lokal. Dalam konteks penelitian ini, yakni prediksi transformasi hemoragik pasca-terapi antiplatelet pada stroke iskemik berbasis MRI, validasi eksternal menjadi langkah esensial agar model yang dikembangkan benar-benar layak digunakan secara klinis, tidak hanya di pusat pengembangan, tetapi juga di rumah sakit rujukan lain dengan populasi pasien yang lebih luas. Validasi eksterna juga membantu mengidentifikasi potensi bias atau keterbatasan model, serta meningkatkan kepercayaan klinisi dan peneliti dalam mengadopsi model ke dalam praktik sehari-hari.^{96,97}

2.13.6 Oversampling dengan SMOTE

Metode *oversampling* dalam pembelajaran mesin adalah metode yang digunakan untuk menyelesaikan permasalahan data yang tidak seimbang tanpa kehilangan informasi dari data asli seperti pada metode *undersampling*.⁹⁹ Banyak metode *oversampling* yang sudah dikembangkan oleh peneliti dan salah satu algoritma over sampling yang stabil untuk data tabular adalah *K-means smote*.¹⁰⁰ K-means Smote adalah suatu varian metode dari Smote yang menambahkan proses *clustering* dan *filtering* untuk meminimalisir kebisingan data dan meningkatkan kualitas data sintetik.⁹⁹

2.14 Peran Radiomik pada Studi Stroke

Radiomik merupakan pendekatan kuantitatif dalam analisis citra medis yang bertujuan untuk mengekstraksi informasi numerik dari gambar digital seperti CT atau MRI. Metode ini mengandalkan teknik pengolahan citra dan *machine learning* untuk mengidentifikasi pola yang berpotensi

mencerminkan karakteristik histopatologis atau genetik dari jaringan.¹⁰⁰ Fitur radiomik umumnya mencakup statistik intensitas, tekstur, bentuk, dan hubungan spasial antar voxel, yang secara teoritis berkaitan dengan proses biologis seperti angiogenesis, hipoksia, atau proliferasi seluler.¹⁰¹

Radiomik dikembangkan sebagai upaya untuk mengatasi keterbatasan interpretasi visual konvensional dalam pencitraan medis, khususnya dalam konteks kedokteran presisi (*precision medicine*). Dalam praktiknya, pendekatan ini mencakup proses segmentasi ROI (*region of interest*), ekstraksi fitur, seleksi fitur relevan, dan pembuatan model prediktif atau klasifikasi berbasis algoritma pembelajaran mesin.¹⁰²

Fitur radiomik merupakan data yang dapat dieksplorasi (*minable data*) yang diekstraksi dari citra medis menggunakan rumus matematis melalui algoritma terkomputerisasi. Fitur-fitur ini mampu mengubah struktur citra yang tampaknya tidak bermakna menjadi data kuantitatif yang bermakna. Fitur radiomik menangkap dan menyediakan informasi yang kaya tentang bentuk, kecerahan, dan tekstur lesi pada berbagai jenis citra medis.¹⁰³

Fitur bentuk menggambarkan karakteristik seperti luas area, volume, perimeter, irregularitas kontur, dan *compactness* ($\text{perimeter}^2 / \text{area}$) dari sebuah lesi. Fitur tekstur diklasifikasikan menjadi statistik *first-order features*, *Second-order features* dan *Higher-order features*. *First-order features*, yang juga disebut fitur histogram, memberikan tingkat informasi paling sederhana dan didasarkan pada distribusi nilai pixel atau voxel individual di dalam lesi tanpa memperhatikan hubungan spasial antar-nilai tersebut. *Second-order features*, juga dikenal sebagai fitur *Gray-Level Co-Occurrence Matrix*, memberikan informasi tekstur yang lebih kaya dengan mempertimbangkan hubungan antara intensitas pasangan piksel atau voxel yang berdekatan. *Higher-order features* memberikan pola dan informasi tekstural yang lebih kompleks dengan menekankan hubungan di antara banyak pixel atau voxel sekaligus. Contoh *Higher-order features* meliputi *Gray-Level Run-Length Matrix*, *Neighboring Gray-Level Dependence Matrix*, *Neighborhood Gray Tone Difference Matrix*, *Gray-Level Size Zone Matrix*, dan *Gray-Level Distance Zone Matrix*.¹⁰³

First-order features diturunkan dari histogram intensitas voxel dan

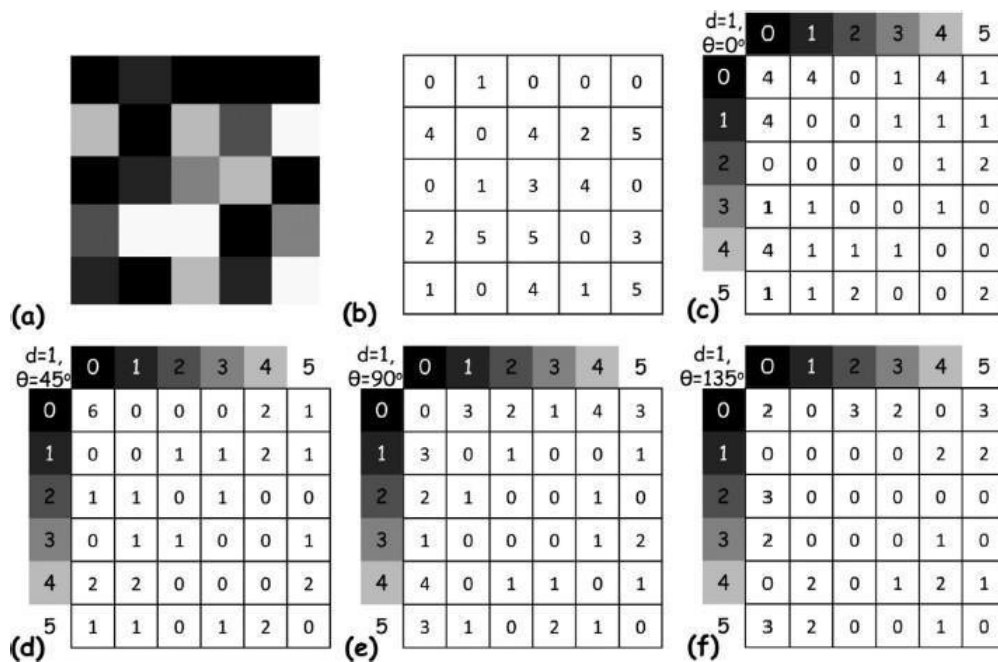
menggambarkan properti statistik dasar tanpa mempertimbangkan hubungan spasial antara voxel. Sebaliknya, *Second-order features* serta *Higher-order features* mengukur tekstur, pola spasial, dan heterogenitas intra-lesi dengan memperhitungkan interaksi antar voxel.¹⁰³

Sebagian besar studi radiomik menekankan *Second-order features* dan *Higher-order features* dibandingkan *First-order features* karena yang terakhir sering gagal menangkap pengaturan spasial yang kompleks serta detail lingkungan mikro yang krusial untuk mencerminkan patofisiologi dasar. Informasi spasial ini sangat berharga dalam aplikasi neurologis, dan berkorelasi lebih kuat dengan hasil klinis seperti prognosis, respons pengobatan, dan progresi penyakit.¹⁰³

First-order features, meskipun lebih sederhana dan efisien secara komputasi, terbatas dalam kemampuannya untuk membedakan pola halus atau variasi dalam hubungan voxel, sehingga kurang diskriminatif untuk analisis lanjutan. Akibatnya, selama proses seleksi fitur dalam studi, *Second-order features* dan *Higher-order features* sering diprioritaskan dalam analisa studi radiomic.¹⁰³

Second-order features

Second-order features, yang pertama kali diperkenalkan oleh Haralick, didasarkan pada distribusi probabilitas bersama pasangan voxel sehingga menggambarkan susunan spasial pola-pola tekstur yang terkadang tidak terdeteksi oleh mata manusia. Fitur-fitur ini biasanya dianalisis dalam dua tahap: pertama, didefinisikan sebuah matriks khusus yang memuat informasi tentang distribusi spasial nilai piksel; kedua, dihitung berbagai metrik dari matriks tersebut. Kelompok fitur ini juga dikenal sebagai *Gray-Level Co-Occurrence Matrix* (GLCM). Secara umum, GLCM dihitung untuk lima jarak (1 sampai 5) dan empat arah (0, 45, 90, dan 135 derajat).¹⁰³



Gambar 10. Contoh *gray-scale image* (a) dan gambar numerik dari gambar a (b). GLCM dihitung untuk empat arah dengan jarak piksel = 1 (c–f).¹⁰³

Gambar 10 menggambarkan perhitungan GLCM untuk $d = 1$ dan empat arah tersebut. Biasanya terdapat 13 fitur yang dihitung dari GLCM, yaitu: a) *Autocorrelation*; b) *contrast*; c) *correlation*; d) *sum of squares (SSQ)*; e) *inverse difference moment (IDM)*; f) *sum average (SAvge)*; g) *entropy (Entrp)*; h) *difference variance (DiffVar)*; i) *sum variance (SVarc)*; j, k) *sum entropy (SEntrp)* dan *difference entropy (DifEntrp)*; l, m) *information measures of correlation-1* dan *-2 (IMC1 dan IMC2)*. Definisi setiap subfitur dijabarkan dalam table 5.^{103,104}

Tabel 5. Contoh *Second-order features* beserta deskripsinya.¹⁰⁴

<i>Group features</i>	Tipe Fitur	Definisi
Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM)	Correlation	Ukuran ketergantungan linear nilai <i>gray level</i> terhadap voxel masing-masing dalam GLCM.
	Difference Entropy	Ukuran <i>randomness/variability</i> perbedaan nilai intensitas pada lingkungan piksel.
	Difference Average	Ukuran hubungan antara <i>occurrences of pairs</i> dengan nilai intensitas serupa dan <i>occurrences of pairs</i> dengan nilai intensitas yang berbeda.
	Difference Variance	Ukuran heterogenitas yang memberi bobot lebih besar pada tingkat intensitas yang berbeda jauh dari rata-rata.
	Joint Energy	Ukuran pola-pola yang homogen dalam gambar.
	Joint Entropy	Ukuran keacakan/keragaman nilai intensitas pada lingkungan piksel.
	Inverse Difference Moment (IDM), Inverse Difference Moment	Ukuran homogenitas lokal suatu gambar

<i>Group features</i>	Tipe Fitur	Definisi
	Normalized (IDMN) and Inverse Difference (ID)	
	Autocorrelation	Ukuran besarnya tingkat kehalusan dan kekasaran tekstur.
	Joint Average	Rata-rata intensitas gray level dari distribusi i
	Cluster Prominence	Ukuran <i>skewness</i> dan ketidaksimetrian GLCM.
	Cluster Shade	Ukuran <i>skewness</i> dan keseragaman GLCM.
	Cluster Tendency	Ukuran pengelompokan voxel dengan nilai <i>gray level</i> yang serupa.
	Contrast	Ukuran variasi intensitas lokal, yang menekankan nilai yang menjauh dari diagonal.
	Informational Measure of Correlation (IMC) 1 and 2 and Maximal Correlation Coefficient (MCC)	Pengukuran kompleksitas tekstur
	Maximum Probability	Kemunculan nilai intensitas <i>pair neighboring</i> yang paling dominan.

Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)	Sum Average	Ukuran hubungan antara <i>occurrences of pairs</i> dengan nilai intensitas lebih rendah dan <i>occurrences of pairs</i> dengan nilai intensitas lebih tinggi.
	Sum Entropy	Jumlah perbedaan nilai intensitas pada lingkungan piksel.
	Sum of Squares	Ukuran distribusi <i>neighboring intensity level pairs</i> terhadap nilai intensitas rata-rata dalam GLCM.
	Short Run Emphasis (SRE)	Ukuran distribusi <i>short run length</i> ; nilai yang lebih besar menunjukkan <i>short run length</i> yang lebih pendek dan tekstur yang lebih halus.
	Long Run Emphasis (LRE)	ukuran distribusi <i>long run emphasis</i> ; nilai yang lebih besar menunjukkan <i>long run emphasis</i> yang lebih panjang dan struktur tekstur yang lebih kasar.

Gray Level Non-Uniformity (GLN) and Gray Level Non-Uniformity Normalized (GLNN)	Ukuran keseragaman nilai intensitas <i>gray level</i> pada gambar
Run Length Non-Uniformity (RLN) and Run Length Non-Uniformity Normalized (RLNN)	Ukuran keseragaman <i>run lengths</i> di seluruh citra.
Run Percentage (RP)	Ukuran tingkat kekasaran tekstur dengan mengambil rasio jumlah <i>run</i> terhadap jumlah voxel dalam ROI.
Gray Level Variance (GLV)	Varians intensitas <i>gray level</i> untuk setiap <i>run</i> . Run
Variance (RV)	Varians jumlah <i>run</i> terhadap panjang <i>run</i> .
Run Entropy (RE)	Ukuran <i>uncertainty/randomness</i> dalam <i>distribution of run lengths</i> dan <i>grey level</i>
Low and High Gray Level Run Emphasis (LGLRE and HGLRE) Short and Long Run Low Gray Level Emphasis (SRLGLE and LRLGLE)	Ukuran distribusi nilai <i>grey level</i> rendah dan tinggi. Ukuran distribusi gabungan <i>shorter</i> dan <i>long run lengths</i> dengan <i>grey level</i> rendah.

<i>Group features</i>	Tipe Fitur	Definisi
Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM)	Short and Long Run High Gray Level Run Emphasis (SRHGLE and LRHGLE)	Ukuran distribusi gabungan <i>shorter</i> dan <i>long run lengths</i> dengan <i>grey level</i> tinggi.
	Small and Large Area Emphasis (SAE and LAE)	Ukuran distribusi zona berukuran kecil dan besar.
	Gray Level Non-Uniformity (GLN) and Gray Level Non-Uniformity Normalized (GLNN)	Ukuran keragaman nilai intensitas <i>gray level</i> pada gambar
	Size Zone Non-Uniformity (SZN) and Size Zone Non-Uniformity Normalized (SZNN)	Ukuran keragaman volume zona ukuran dalam gambar
	Zone Percentage (ZP)	Ukuran tingkat kekasaran tekstur dengan mengambil rasio jumlah zona terhadap jumlah voxel di <i>region of interest</i> .
	Gray Level Variance (GLV)	Varians intensitas tingkat keabuan untuk setiap zona.
	Zone Variance (ZV)	Varians volume zona ukuran untuk setiap zona.

Zone Entropy (ZE)	Ukuran <i>uncertainty</i> / <i>randomness</i> dalam distribusi ukuran zona dan <i>gray level</i> .
Low and High Gray Level Zone Emphasis (LGLZE and HGLZE) Small Area Low and High Gray Level Emphasis (SALGLE and SAHGLE)	Ukuran distribusi zona dengan <i>gray level</i> rendah dan tinggi.
Large Area Low and High Gray Level Emphasis (LALGLE and LAHGLE)	Ukuran proporsi pada gambar dari distribusi gabungan zona kecil dengan <i>gray level</i> rendah dan tinggi.
Neighboring Gray Tone Coarseness Difference Matrix (NGTDM)	Rata-rata perbedaan antara voxel pusat dan lingkungannya serta indikasi laju perubahan spasial.
Contrast	Ukuran perubahan intensitas secara spasial, juga bergantung pada rentang dinamis <i>gray level</i> keseluruhan.

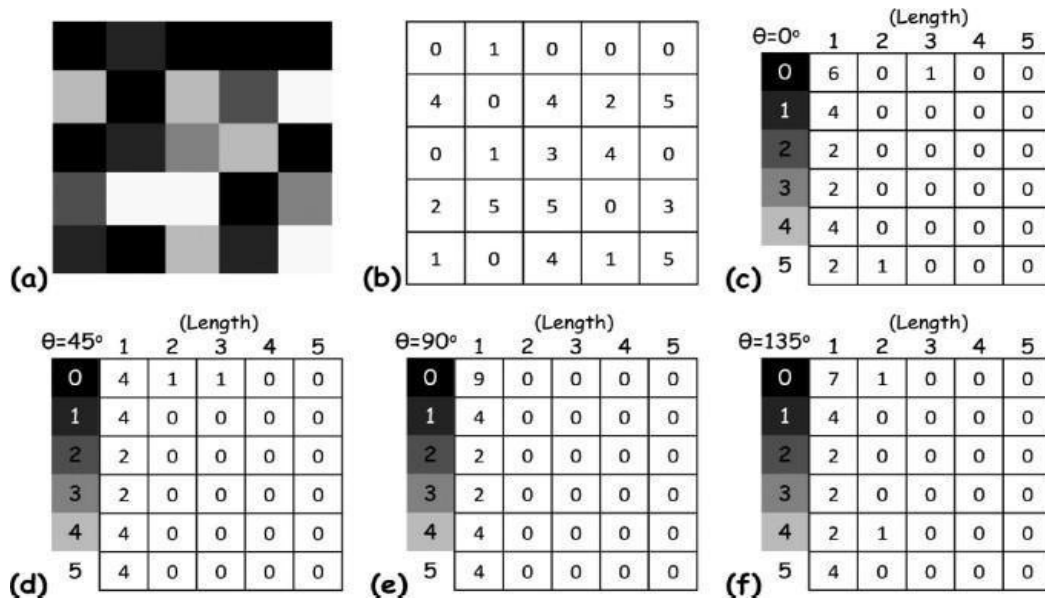
Gray Level Dependence Matrix (GLDM)	Busyness	Ukuran perubahan dari satu piksel ke piksel sebelahnya
	Complexity	Ukuran ketidakseragaman dan perubahan
		cepat pada <i>gray level</i> .
	Strength	Ukuran keutuhan struktur dalam gambar.
	Small and Large Dependence Emphasis (SDE and LDE)	Ukuran distribusi dependensi kecil dan besar
Gray Level Non-Uniformity (GLN) Keseragaman nilai intensitas <i>gray level</i> dalam gambar.		
	Dependence Non-Uniformity (DN) and Dependence Non-Uniformity Normalized (DNN)	Tingkat keseragaman ukuran dependensi di seluruh gambar
	Gray Level Variance	Varians <i>gray level</i> dalam gambar.
	Dependence Variance	Varians ukuran dependensi dalam gambar.
	Low and High Gray Level Emphasis (LGLE and HGLE)	Distribusi nilai <i>gray level</i> rendah dan tinggi.

<i>Group features</i>	Tipe Fitur	Definisi
	Small and Large Dependence Low Gray Level Emphasis (SDLGLE and LDLGLE)	Distribusi gabungan dependensi kecil dan besar dengan <i>gray level</i> rendah.
	Small and Large Dependence High Gray Level Emphasis (SDHGLE and LDHGLE)	Distribusi gabungan dependensi kecil dan besar dengan <i>gray level</i> tinggi.

Higher-order features

Gray-level run-length matrix (GLRLM)

The Gray Level Run Length Matrix (GLRLM) diperkenalkan oleh Galloway dengan tujuan untuk menggambarkan informasi tentang jumlah *run* piksel (*R*) dengan intensitas yang sama dalam arah tertentu. Mirip dengan GLCM, GLRLM dihitung untuk empat arah (0, 45, 90, dan 135 derajat). GLRLM merupakan sebuah matriks dengan dimensi rentang intensitas “*i*” dan jumlah panjang run “*j*” di dalam suatu gambar. Gambar 13 memperlihatkan perhitungan GLRLM untuk empat arah (0°, 45°, 90°, dan 135°). Secara umum, 13 fitur dihitung dari GLRLM, yaitu: a) *Short Run Emphasis* (SRE); b) *Long Run Emphasis* (LRE); c) *Gray-Level Non-Uniformity* (GLNU); d) *Run-Length Non-Uniformity* (RLNU); e) *Run Percentage* (RP) atau *fraction*; f) *Low Gray-Level Run Emphasis* (LGLRE); g) *High Gray-Level Run Emphasis* (HGLRE); h) *Short Run Low Gray-Level Emphasis* (SRLGLE); i) *Short Run High Gray-Level Emphasis* (SRHGLE); j) *Long Run Low Gray-Level Emphasis* (LRLGLE); k) *Long Run High Gray-Level Emphasis* (LRHGLE); l) *Run Variance* (RV); dan m) *Run Entropy* (REntrop). (Tabel 5)^{103,104}

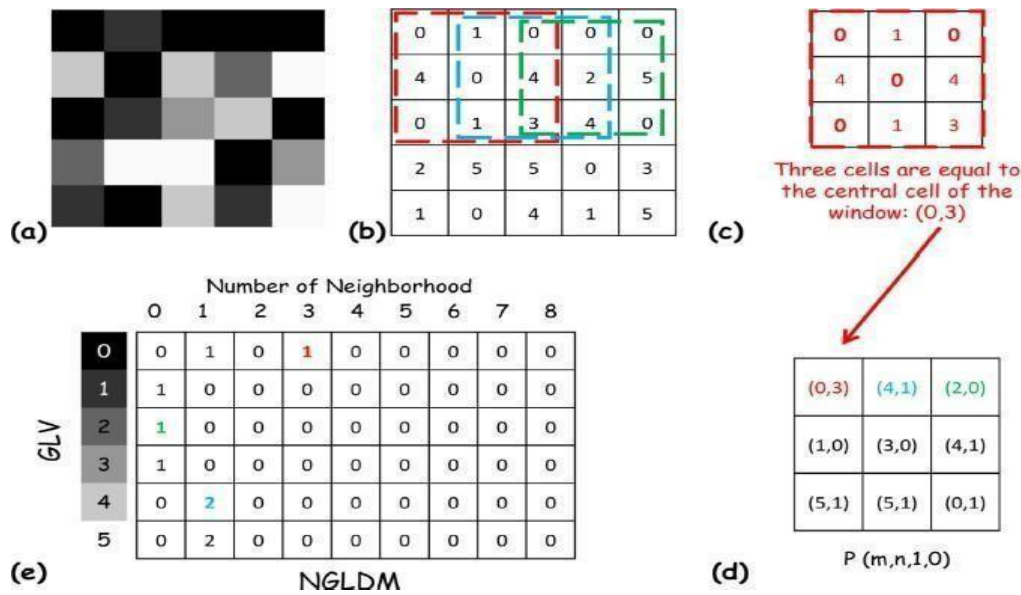


Gambar 11. Sampel gambar gray-scale (a) dan gambar numerik yang bersesuaian (b). GLRLM dihitung untuk 4 arah(c-f). ¹⁰³

Neighboring gray-level dependence matrix (NGLDM)

Fitur-fitur GLCM dan GLRLM memiliki satu kelemahan utama, yaitu bergantung pada arah (*angularly dependent*). Kelemahan ini dapat menyebabkan karakterisasi gambar yang keliru, karena satu gambar yang sama akan menghasilkan fitur GLCM dan GLRLM yang berbeda pada arah yang berbeda. Untuk menghilangkan ketergantungan ini, telah diusulkan penggunaan nilai rata-rata dan rentang fitur pada semua arah, meskipun prosedur ini membuat komputasi menjadi empat kali lebih berat dan memakan waktu. Sun dan Wee et al menyarankan bahwa tekstur gambar sebaiknya dievaluasi melalui hubungan spasial keseluruhan dari intensitas. Pendekatan ini menghasilkan perhitungan fitur *Neighboring Gray-Level Dependence Matrix* (NGLDM) yang tidak bergantung arah (*directionally invariant*).¹⁰³

NGLDM menggambarkan hubungan antara intensitas setiap piksel pusat dan semua perifernya di dalam sebuah area. Fitur-fitur ini dihitung dari hubungan intensitas setiap piksel pusat dalam jendela berukuran $c \times c$ ($c = 2d + 1$) dan semua piksel tetangga pada jarak tertentu d , berdasarkan parameter dependensi α . Dengan demikian, NGLDM mengukur jumlah pasangan piksel (pusat dan perifer) yang memiliki perbedaan intensitas $\leq \alpha$. Tabel $P(m, n, d, \alpha)$ harus didefinisikan sebelum membentuk NGLDM. $P(m, n, d, \alpha)$ adalah tabel berukuran $m \times n$ dengan setiap sel (g, h) didefinisikan sesuai parameter d dan α . Untuk $d = 1$ dan $\alpha = 0$, jika $(g, h) = (2, 0)$, berarti tidak ada pasangan piksel berjarak 1 dengan intensitas 2 yang ditemukan di dalam jendela $c \times c$; dengan kata lain, tidak ada run piksel dengan intensitas 2 pada semua arah di dalam jendela tersebut. $NGLDM(i, j)$ kemudian dibentuk berdasarkan $P(m, n, d, \alpha)$, di mana “i” dan “j” masing-masing menyatakan jumlah perifernya (*neighborhoods*) dan intensitas (gambar 12).¹⁰³



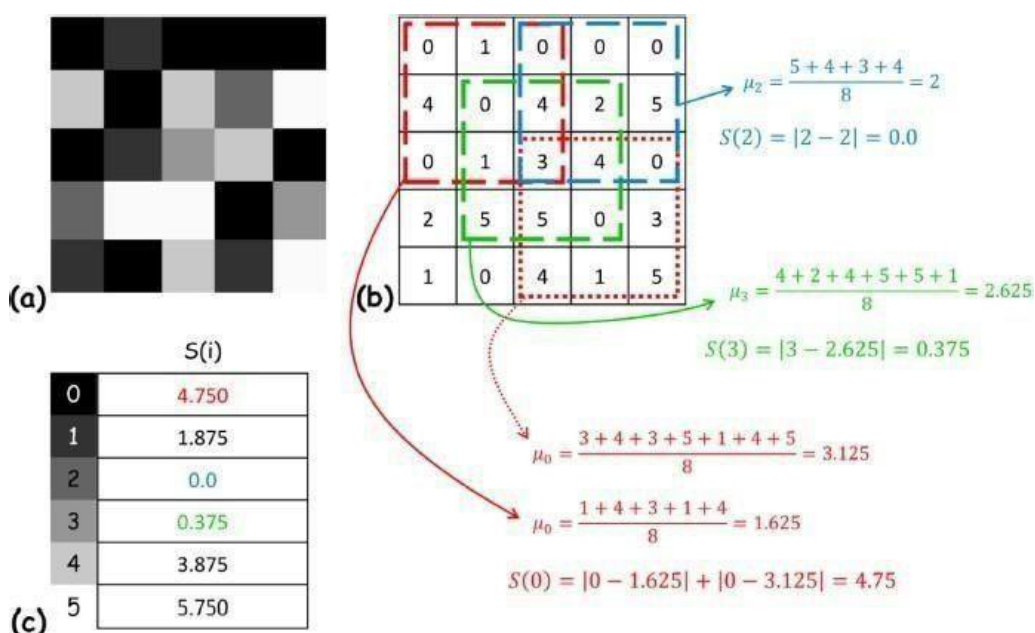
Gambar 12. Gambar *gray-scale image* (a) dan gambar numerik yang bersesuaian (b). Untuk $d = 1$ dan $\alpha = 0$, digunakan pixel area perifer 3×3 (c), dan tabel $P(m, n, 1, 0)$ (d) serta NGLDM yang dihitung (e).¹⁰³

Secara umum, 13 fitur dihitung dari NGLDM, yaitu: a) *Small Dependence Emphasis* (SDE); b) *Large Dependence Emphasis* (LDE); c) *Low Gray- Level Emphasis* (LGLE); d) *High Gray-Level Emphasis* (HGLE); e) *Small Dependence Low Gray-Level Emphasis* (SDLGLE); f) *Small Dependence High Gray-Level Emphasis* (SDHGLE); g) *Large Dependence Low Gray- Level Emphasis* (LDLGLE); h) *Large Dependence High Gray-Level Emphasis* (LDHGLE); i) *Gray-Level Non-Uniformity* (GLNU); j) *Dependence Non-Uniformity* (DNU); k) *Dependence Variance* (DV); l) *Dependence Entropy* (DEntrp); dan m) *Dependence Energy* (DEnrg). (Tabel 5)¹⁰³

Neighborhood gray tone difference matrix (NGTDM)

Amadasun dan King mengusulkan suatu kelompok fitur yang disebut Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix (NGTDM) untuk mengurangi kelemahan GLCM dan GLRLM, yaitu kinerja yang kurang baik dalam

mengkarakterisasi makrotekstur dan waktu analisis yang panjang. Pendekatan NGTDM didasarkan pada persepsi visual manusia terhadap tekstur seperti *coarseness*, kontras, kekuatan tekstur, dan sebagainya. Secara prinsip, NGTDM merupakan matriks kolom satu dimensi dengan panjang (i) sama dengan jumlah tingkat intensitas dalam gambar, dan setiap entri $s(i)$ menyatakan jumlah selisih absolut antara piksel pusat dengan intensitas = i dan rata-rata intensitas piksel tetangga pada jarak Chebyshev d. Dengan kata lain, fitur-fitur NGTDM mengevaluasi perbedaan antara intensitas piksel dan rata-rata intensitas di lingkungannya (dalam jendela). Perhitungan NGTDM untuk sebuah gambar contoh ditunjukkan pada Gambar 16. Matriks ini dapat memberikan informasi tentang: a) *coarseness*, b) contrast, c) busyness, d) complexity, dan e) strength tekstur.¹⁰³



Gambar 13. Contoh gambar *gray-scale* (a), gambar numerik (b), dan NGTDM (c). NGTDM dihitung untuk $d = 1$. Jendela dan perhitungan terkait untuk $S(0)$, $S(2)$, dan $S(3)$ masing-masing diberi tanda dengan warna merah, biru, dan hijau.¹⁰³

Gray-level size zone matrix (GLSZM)

Fitur GLSZM dapat dihitung berdasarkan prinsip GLRLM: menghitung piksel *run length* dengan intensitas sama, GLSZM mengukur zona piksel seragam di dalam gambar. Jadi, GLSZM mengukur kelompok piksel berurutan pada gambar dengan intensitas yang sama, terlepas dari arah. Matriks GLSZM memiliki dimensi jumlah intensitas pada gambar, “i”, dan ukuran zona seragam, “j”. Perhitungan GLSZM untuk sebuah gambar contoh ditunjukkan pada Gambar 17. Secara umum, 13 fitur dihitung dari GLSZM, yaitu: a) Small Zone Emphasis (SZE); b) Large Zone Emphasis (LZE); c) Gray-Level Non-Uniformity (GLNU); d) Zone-Size Non-Uniformity (ZSNU); e) Zone Percentage (ZP); f) Low Gray-Level Zone Emphasis (LGLZE); g) High Gray-Level Zone Emphasis (HGLZE); h) Small Zone Low Gray-Level Emphasis (SZLGLE); i) Small Zone High Gray-Level Emphasis (SZHGLE); j) Large Zone Low Gray-Level Emphasis (LZLGLE); k) Large Zone High Gray-Level Emphasis (LZHGLE); l) Zone Size Variance (ZSV); dan m) Zone Size Entropy (ZSEntrp).¹⁰³



Gambar 14. Contoh gambar *gray-scale* (a), gambar numerik yang bersesuaian dan peta zona GLSZM (b), serta matriks GLSZM (c). Region dengan intensitas yang sama untuk setiap ukuran zona disorot dengan warna yang sama¹⁰³

Gray-level distance zone matrix (GLDZM)

Untuk membentuk GLDZM, dibutuhkan dua peta: peta zona dan peta jarak. Definisi zona dan peta zona sama seperti pada GLSZM. Peta jarak dibangun dengan menentukan jarak paling kecil dari setiap piksel ke tepi gambar.

Dengan demikian, GLDZM(i, j) berisi jumlah zona dengan intensitas yang sama (i) yang terletak pada jarak terkecil (j) terhadap tepi gambar. Berbeda dengan definisi awal peta jarak, jarak minimum diatur menjadi 1, bukan 0, demi pertimbangan perhitungan fitur. Dari GLDZM ini dihitung 13 fitur, yaitu: a) Small Distance Emphasis (SDE); b) Large Distance Emphasis (LDE); c) Gray-Level Non-Uniformity (GLNU); d) Zone Distance Non-Uniformity (ZDNU); e) Zone Percentage (ZP); f) Low Gray- Level Zone Emphasis (LGLZE); g) High Gray-Level Zone Emphasis (HGLZE); h) Small Distance Low Gray-Level Emphasis (SDLGLE); i) Small Distance High Gray- Level Emphasis (SDHGLE); j) Large Distance Low Gray-Level Emphasis (LDLGLE); k) Large Distance High Gray-Level Emphasis (LDHGLE); l) Zone Distance Variance (ZDV); dan m) Zone Distance Entropy (ZDEntrp)¹⁰³

Dalam studi radiomik, tahap *pre-processing* memegang peranan yang sangat vital sebagai fondasi yang menentukan kualitas fitur radiomik yang akan diekstraksi. Tujuan utama dari *pre-processing* adalah untuk meminimalisir variasi teknis yang mungkin timbul antar gambar serta menciptakan kondisi input yang seragam. Beberapa proses utama yang umumnya dilakukan dalam tahap ini meliputi *resampling*, *denoising*, *bias field correction* dan normalisasi. *Resampling* dilakukan untuk menyeragamkan ukuran voxel (satuan kecil pada gambar tiga dimensi) menjadi ukuran yang sama, biasanya 1x1x1 mm³, agar hasil analisis tidak terpengaruh oleh perbedaan alat atau protokol pemeriksaan. *Denoising* digunakan untuk mengurangi noise atau gangguan pada gambar, sehingga informasi penting dari citra tetap terjaga. Pada citra MRI, *bias field correction* sangat diperlukan untuk memperbaiki ketidakseragaman intensitas gambar yang disebabkan oleh variasi medan magnetik. Normalisasi dilakukan untuk menyesuaikan intensitas voxel ke dalam skala yang sama, seperti menggunakan z-score, sehingga hasil analisis antar pasien dapat dibandingkan secara konsisten. Penerapan *pre-processing* yang konsisten dan terstandarisasi akan menghasilkan interpretasi fitur radiomik yang lebih akurat dan meningkatkan reproduktibilitas hasil antar studi dan pusat penelitian yang berbeda.¹⁰⁵

Ekstraksi radiomik merupakan tahapan krusial dalam analisis citra medis kuantitatif, yang melibatkan proses pengambilan data numerik secara komprehensif dari *region of interest* (ROI) yang telah disegmentasi. Fitur-fitur radiomik yang diekstraksi dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori utama. Pertama, *first-order statistics* menggambarkan karakteristik dasar distribusi intensitas voxel dalam ROI, termasuk nilai rata-rata (mean), nilai tengah (median), entropi, dan kemiringan (skewness). Kedua, *shape-based features* memberikan informasi kuantitatif mengenai morfologi ROI, seperti volume, luas permukaan, dan sphericity. Ketiga, *texture features*, yang diturunkan dari matriks seperti *gray-level co-occurrence matrix* (GLCM) dan *gray-level run length matrix* (GLRLM), mampu mencerminkan heterogenitas jaringan yang seringkali tidak terdeteksi melalui inspeksi visual. Terakhir, *higher-order features* umumnya diekstraksi setelah menerapkan transformasi matematika seperti *wavelet* atau *Laplacian of Gaussian* (LoG) pada citra. Proses ekstraksi fitur ini seringkali difasilitasi oleh penggunaan perangkat lunak khusus seperti PyRadiomics, yang memiliki kompatibilitas dengan platform visualisasi dan analisis citra medis seperti 3D Slicer, sehingga memungkinkan alur kerja yang terintegrasi dan efisien.¹⁰⁶

2.14.1 Studi Radiomik pada Prediksi *Hemorrhagic Transformation* (HT)

Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan fitur Radiomik dari MRI dan teknologi *machine learning* untuk memprediksi terjadinya Hemorrhagic Transformation (HT) pasca-stroke iskemik telah banyak diteliti. Studi-studi ini menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan akurasi prediksi dan membantu dalam pengelolaan pasien stroke. Beberapa studi penting yang mengkaji hal ini adalah:

1. **Choi et al**, mengembangkan model *machine learning* berbasis MRI untuk memprediksi HT pada pasien yang menerima terapi trombolitik IV. Mereka menemukan bahwa model berbasis *XGBoost* yang menggabungkan fitur Radiomik dari citra MRI (termasuk ADC dan FLAIR)

berhasil memberikan prediksi yang lebih akurat dibandingkan dengan model berbasis klinis konvensional, dengan AUC yang signifikan lebih tinggi.⁶⁰

2. **Xu et al**, mengembangkan model berbasis *machine learning* untuk memprediksi HT setelah terapi Alteplase pada stroke iskemik akut. Model ini menggabungkan fitur klinis dan Radiomik dari MRI, dengan hasil yang menunjukkan AUC 0.85, yang menggambarkan akurasi yang lebih baik dalam memprediksi transformasi hemoragik dibandingkan dengan pendekatan lainnya.⁶¹
3. **Huang et al**, mengembangkan model Radiomik berbasis MRI difusi dan ADC untuk memprediksi HT pada stroke iskemik. Dalam penelitian ini, fitur Radiomik yang diekstraksi dari citra MRI difusi memberikan kontribusi signifikan dalam meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas prediksi HT, dengan AUC mencapai 0.87.¹⁰⁷
4. **Liu et al**, mengembangkan dan memvalidasi model multi-biomarker untuk prediksi HT yang mengintegrasikan fitur klinis dan Radiomik. Hasilnya menunjukkan bahwa model ini berhasil memprediksi HT secara lebih akurat dengan AUC 0.89, yang menunjukkan potensi penggunaan model ini dalam praktik klinis.⁹
5. **Meng et al**, membangun model prediksi HT menggunakan multiparametric MRI dan machine learning. Mereka menggunakan data Radiomik dari FLAIR, T2-weighted, dan perfusion-weighted MRI untuk membangun model yang menunjukkan kinerja tinggi dalam memprediksi HT, dengan AUC lebih dari 0.90.¹⁰⁸
6. **Wei et al. (2021)** mengembangkan model prediksi untuk spontaneous hemorrhagic transformation (SHT) pada pasien stroke iskemik, dengan menggunakan teknik *machine learning* dan data Radiomik dari MRI. Model ini menunjukkan potensi yang baik untuk memprediksi risiko spontan HT pada pasien stroke iskemik, dengan validasi eksternal yang solid.¹⁰⁹

7. **Chung et al.** menggunakan *XGBoost* untuk membangun model prediksi HT pada stroke iskemik, menunjukkan bahwa model berbasis *XGBoost* yang memanfaatkan data Radiomik dari MRI memiliki AUC tinggi dalam memprediksi HT pasca-stroke.¹¹⁰
8. **Zhang et al. (2020)** mengeksplorasi penggunaan pendekatan *machine learning* untuk memprediksi HT pada stroke iskemik dengan menggunakan citra MRI. Model ini mengintegrasikan berbagai fitur Radiomik dan menunjukkan potensi untuk meningkatkan prediksi HT dengan AUC mencapai 0.88.¹¹¹

Studi-studi ini menyoroti pentingnya penggunaan teknik Radiomiks dan *machine learning* untuk meningkatkan akurasi prediksi HT pada pasien stroke iskemik, memberikan wawasan lebih lanjut mengenai faktor-faktor yang berkontribusi terhadap risiko HT, serta memfasilitasi pengembangan alat diagnostik yang lebih baik dalam penanganan stroke.

2.15. Analisa Cut Off Youden Indeks

Youden Index, atau Youden's J statistic, adalah alat statistik yang digunakan untuk menentukan titik potong (*cut-off*) optimal pada suatu tes diagnostik dengan menggabungkan dua parameter penting: sensitivitas (kemampuan tes mendeteksi pasien yang benar-benar sakit) dan spesifisitas (kemampuan tes mendeteksi pasien yang benar-benar sehat). Rumusnya adalah $J = \text{sensitivitas} + \text{spesifisitas} - 1$, dengan nilai berkisar dari 0 (tes tidak dapat membedakan antara pasien sakit dan sehat) hingga 1 (tes sempurna tanpa kesalahan deteksi). Titik dengan nilai *Youden Index* tertinggi di kurva ROC dianggap sebagai *cut-off* optimal karena memberikan keseimbangan terbaik antara sensitivitas dan spesifisitas, sehingga meminimalkan jumlah pasien yang salah klasifikasi baik sebagai positif palsu maupun negatif palsu. Dalam praktik klinis, *Youden Index* digunakan untuk memilih nilai *cut-off* pada hasil pemeriksaan laboratorium atau skor klinis yang paling efektif dalam membedakan pasien dengan dan tanpa penyakit, termasuk pada kasus stroke iskemik.^{112,113}

Kelebihan utama Youden Index adalah kemampuannya memberikan satu angka ringkas yang mudah diinterpretasikan untuk menilai performa tes diagnostik, serta membantu memilih *cut-off* yang paling efisien tanpa dipengaruhi oleh prevalensi penyakit. *Youden Index* juga banyak digunakan dalam penelitian biomarker dan validasi model prediksi klinis, serta dapat diaplikasikan pada data kontinu maupun ordinal. Namun, kelemahannya adalah indeks ini memberi bobot yang sama pada kesalahan positif dan negatif, sehingga pada kasus tertentu (misal, jika salah satu jenis kesalahan lebih berbahaya), hasilnya perlu dipertimbangkan bersama parameter lain. Selain itu, dua tes dengan sensitivitas dan spesifisitas yang sangat berbeda bisa saja memiliki nilai *Youden Index* yang sama, sehingga perlu kehati-hatian dalam interpretasi¹¹⁴

2.16. Analisa Skor Prediktif dengan Nomogram

Pentingnya skoring dalam studi prediktif, terutama dalam penelitian klinis, terletak pada kemampuannya untuk mengukur risiko dan memfasilitasi prognostikasi. Model prediktif, seperti regresi logistik, seringkali melibatkan perhitungan kompleks dengan banyak variabel dan koefisien, sehingga penerapannya secara langsung menjadi tantangan di lingkungan dengan sumber daya terbatas atau tanpa akses langsung ke alat komputasi. Sistem skoring, menyaring kompleksitas ini menjadi format yang lebih mudah diakses dengan menetapkan poin untuk karakteristik pasien atau faktor risiko yang berbeda. Penyederhanaan ini memungkinkan dokter untuk dengan cepat memperkirakan hasil atau mengidentifikasi individu berisiko, merampingkan pengambilan keputusan dan berpotensi meningkatkan perawatan pasien.⁶⁴

Nomogram adalah alat grafis yang secara visual merepresentasikan model prediksi statistik ini, membuat proses skoring yang rumit menjadi intuitif dan

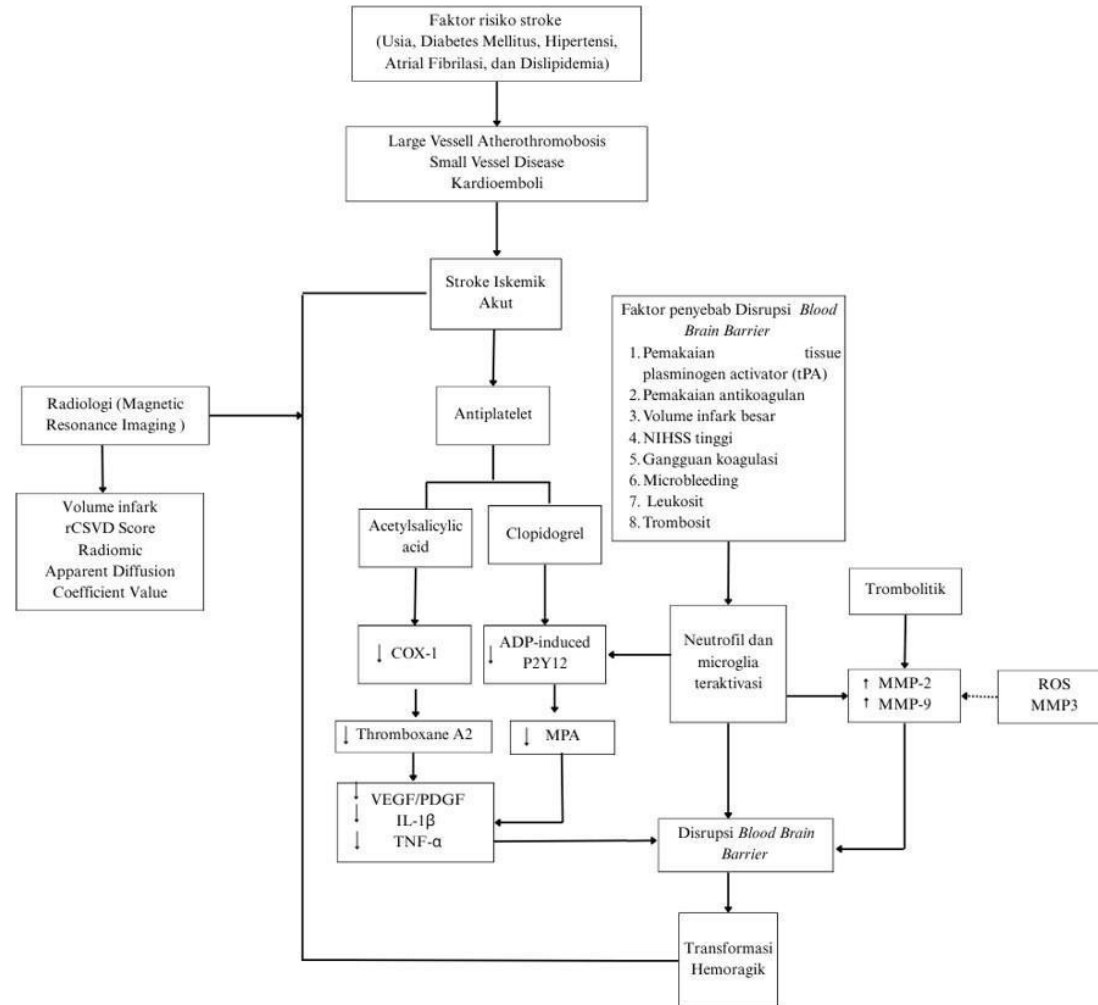
cepat. Nomogram sangat dibutuhkan untuk menjembatani kesenjangan antara model statistik yang kompleks dan aplikasi praktisnya, terutama di mana sumber daya komputasi terbatas. Dengan mengubah koefisien model menjadi sistem berbasis poin yang sederhana, nomogram memungkinkan perhitungan hasil yang diprediksi secara manual dengan cepat tanpa memerlukan perangkat lunak canggih. Penyederhanaan visual ini mempertahankan kemampuan prediktif dari model asli sambil meningkatkan kegunaan dan memfasilitasi penerjemahan temuan penelitian langsung ke dalam praktik klinis.¹¹⁵

Studi sebelumnya telah secara luas mengimplementasikan nomogram untuk memvisualisasikan dan menyederhanakan model prediktif. Sebagai contoh, dalam sebuah studi tentang variasi stroke dan prediktor hasil yang tidak menguntungkan, nomogram dibuat untuk memprediksi hasil pada pasien dengan stroke iskemik akut dan stroke kardioembolik. Ini melibatkan identifikasi faktor-faktor signifikan, seperti usia, skor NIHSS awal, dan rasio neutrofil-limfosit, dan mengubah variabel kontinu ini menjadi variabel dikotomis menggunakan nilai cutoff optimal yang ditentukan oleh kurva ROC. Nomogram kemudian dikembangkan menggunakan perangkat lunak statistik (STATA dan Orange) dan divalidasi untuk kinerja prediktifnya, dengan fokus pada diskriminasi, kalibrasi, dan kegunaan klinis. Contoh lain adalah paket Python simpleNomo, sebuah toolbox sumber terbuka yang dikembangkan untuk menghasilkan nomogram langsung dari koefisien regresi logistik, bertujuan untuk lebih meningkatkan kegunaan dan memfasilitasi adopsi luas model prediktif dalam pengaturan klinis.^{64,115}

2.17 Kerangka Teori

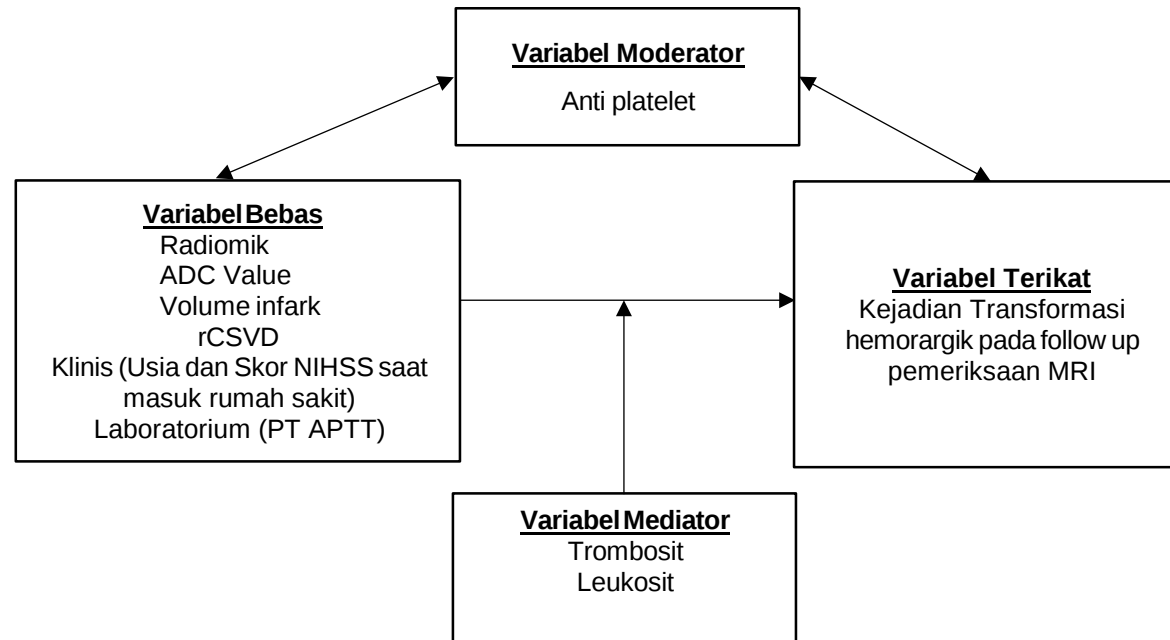
Keterangan:

-----▶ = inhibisi



Gambar 15. Kerangka Teori dan Faktor-faktor yang Mempengaruhi Luaran Transformasi Hemoragik^{116–122}

2.18 Kerangka Konsep



Gambar 16. Kerangka Konsep Hubungan antara Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Transformasi Hemoragik pada Stroke Iskemik Akut

2.19 Hipotesis Penelitian

1. Model *machine learning* memiliki nilai akurasi yang baik dalam memprediksi transformasi hemoragik pasien stroke iskemik akut dengan terapi antiplatelet menggunakan *Radiomik*, *Apparent Diffusion Coefficient Value*, Volume Infark, *Regional Cerebral Small Vessel Disease (rCSVD) Score* Berbasis *Brain MRI 3 Tesla*, Data Klinis (Usia, NIHSS saat masuk rumah sakit) dan Laboratorium (PT, APTT). Ditemukan formulasi nomogram/regresi logistik untuk memprediksi transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut menggunakan variabel yang terpilih melalui model *machine learning* terbaik.
2. Terdapat nilai *cut-off* tertentu pada *Radiomik*, *Apparent Diffusion Coefficient Value*, Volume Infark, *Regional Cerebral Small Vessel Disease (rCSVD) Score* Berbasis *Brain MRI 3 Tesla*, Data Klinis (NIHSS saat masuk rumah sakit) dan Laboratorium (PT, APTT) yang dapat memprediksi terjadinya transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut.
3. Ditemukan rumus formula untuk memprediksi transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut yang diperiksa MRI kepala 3 Tesla dan laboratorium PT APTT, serta diterapi antiplatelet; berdasarkan variabel yang terpilih dari *machine learning*.
4. Ditemukan kalkulator digital untuk memprediksi transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut yang diperiksa MRI kepala 3 Tesla dan laboratorium PT APTT, serta diterapi antiplatelet; berdasarkan variabel yang terpilih dari *machine learning*.
5. *Machine learning* yang merupakan bagian dari *artificial intelligence* dan radiologi MRI 3 Tesla berperan penting dalam kecepatan dan akurasi diagnosis stroke infark akut, serta dalam prediksi transformasi hemoragik.

