

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan kanker kulit terbanyak yang terjadi pada manusia dengan persentase 70-80%. Menurut WHO, insiden kanker kulit di dunia tercatat sebanyak 160.000 kasus.¹⁻³ Berdasarkan data Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (BRKIAPI) tahun 2011, kanker kulit menempati urutan ke-4 dari 10 kanker ganas primer tersering pada laki-laki dan urutan ke-6 dari 10 kanker ganas primer tersering pada perempuan.⁴ Di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta pada tahun 2014-2017 terdapat kejadian kanker kulit sebanyak 263 kasus dengan karsinoma sel basal sebanyak 176 kasus, diikuti oleh karsinoma sel skuamosa 72 kasus, dan melanoma maligna 15 kasus.^{5,6} Berdasarkan data status rekam medis Poli Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dari Januari 2017 hingga Januari 2018 terdapat 41 kunjungan kanker kulit dengan 17 kasus (41,4%) karsinoma sel basal (KSB), 14 kasus (34,1%) karsinoma sel skuamosa, dan 10 kasus (24,5%) melanoma maligna.⁴

Karsinoma sel basal merupakan keganasan epitel yang bersifat *stromal-dependent*. Salah satu komponen sel stroma tumor adalah fibroblas yang dikenal sebagai *Cancer associated fibroblast* (CAF), telah terbukti berperan dalam pertumbuhan, progresi dan invasi tumor. Sel CAF menghasilkan serat kolagen dan fibronektin untuk membentuk stroma fibrotik di sekitar sel kanker, sehingga dapat memicu pertumbuhan tumor serta berhubungan dengan prognosis yang buruk pada banyak karsinoma.^{6,7} Keberadaan CAF pada kanker dikenali sebagai marka yang sangat heterogen berdasarkan origin dan jenis kanker. Hal ini merupakan prediktor yang efektif untuk rekurensi dan menjadi faktor prognostik signifikan pada berbagai jenis kanker.^{6,8}

Identifikasi CAF dengan marka α -SMA secara imunohistokimia mungkin juga berguna untuk penanda prognosis baru dari karsinoma sel basal.^{6,8,9} Protein α -SMA memiliki peran dalam memengaruhi kontraktilitas, integritas, dan struktur sel. Marka ini merupakan penanda tersering untuk semua asal CAFs. *Alpha-smooth muscle actin* (α -SMA) dikenal karena perannya dalam penyembuhan luka. Peran

tersebut menjadikan salah satu penyebab kontraktilitas miofibroblas, melalui regulasi *stress fiber* dan bundel mikrofilamen.^{6,7}

Kriteria penilaian ekspresi α -SMA hingga saat ini masih belum memiliki batas yang tegas. Pada sebuah studi ditemukan bahwa CAF dengan marka α -SMA terekspresi tinggi pada KSB varian agresif maupun rekuren. Studi mendapatkan KSB agresif memiliki 58,8% α -SMA di stroma yang terekspresi kuat, 11,8% terekspresi sedang, 5,9% terekspresi lemah, dan 23,5% negatif. Studi lain menunjukkan bahwa KSB risiko tinggi memiliki ekspresi α -SMA pada stroma terbanyak dengan skor 3, kemudian diikuti skor 2, serta tidak didapatkan skor 1 maupun skor 0.⁶ Penelitian lain menunjukkan bahwa tidak terdapat ekspresi α -SMA pada karsinoma sel basal.¹⁰

Metode imunohistokimia (IHK) memiliki tujuan untuk mengidentifikasi sel spesifik berdasarkan komponen antigen atau produk seluler dengan reaksi kompleks antigen-antibodi.¹¹ Metode ini efektif dan diterima secara luas untuk mengidentifikasi ekspresi protein spesifik dalam jaringan dan digunakan baik dalam praktik klinis maupun penelitian. Slide yang diwarnai dievaluasi di bawah mikroskop cahaya oleh ahli patologi atau peneliti yang terlatih. Pewarnaan dievaluasi berdasarkan dua karakteristik yaitu intensitas pewarnaan secara keseluruhan dan proporsi jaringan atau sel yang diwarnai.^{6,12}

Pewarnaan dalam patologi anatomi pada awalnya bergantung pada skor lesi yang diperoleh secara manual, kemudian berkembang menjadi penekanan pada *tissue image analysis* (tIA). Validasi terhadap metode tIA baru memerlukan perbandingan dengan standar referensi yang diterima, atau dikenal sebagai *gold standard*. Pada sebagian besar kasus, penilaian secara manual oleh ahli patologi yang terlatih dan kompeten yang merupakan standar referensi untuk penilaian terhadap patologi anatomi. Skor manual yang diberikan oleh patolog yang ahli menunjukkan gaya yang sama namun jarang identik.¹³

Penilaian histopatologi secara manual memerlukan kemampuan ahli patologi untuk memperoleh data skor secara kualitatif (negatif/positif) atau semikuantitatif (negatif/lemah/sedang/kuat) dari jaringan.^{12,13} Skor-H, Skor Allred, dan Skor Imunoreaktif dianggap sebagai *gold standard* dari penilaian gabungan dalam evaluasi pewarnaan IHK. Skor keseluruhan biasanya memiliki empat

kategori yaitu negatif dinilai 0, lemah bernilai 1, sedang bernilai 2, dan kuat bernilai 3.^{6,12} Penilaian manual cenderung dianggap memakan waktu yang lebih lama.¹³ Penilaian secara manual juga bersifat subjektif dan berisiko mengalami bias serta menunjukkan variabilitas intra dan antar pengamat yang signifikan.¹⁴

Bias dapat terjadi akibat adanya perangkat visual dan kognitif yang dapat mempengaruhi penilaian manual dan dapat dihindari ketika menggunakan penilaian secara digital. Perangkat visual atau ilusi optik adalah fenomena di mana gambaran yang dirasakan berbeda dari kenyataan objektif. Perangkat kognitif mewakili kecenderungan untuk berpikir secara bias yang dapat menyebabkan kesalahan sistematis atau penyimpangan dari pemikiran rasional.¹³

Penghindaran bias dapat dilakukan dengan pemanfaatan teknologi digital. Teknologi digital merupakan bagian dari kehidupan sehari-hari yang memiliki dampak besar terhadap profesi, jaringan sosial, dan aktivitas lainnya.¹⁴ Hal ini berdampak pada berbagai aspek dalam bidang kedokteran modern, namun tingkat digitalisasi tidak merata di bidang kedokteran.^{14,15} Tingkat digitalisasi dalam bidang patologi anatomi pada penerapan analisis citra digital masih tergolong jarang.¹⁴

Analisis citra digital dapat berguna untuk menstandarisasi analisis serta meminimalkan bias, subjektivitas, dan variabilitas dalam data yang dihasilkan. Analisis citra digital paling umum dilakukan pada pengukuran berbasis area. Pengukuran berbasis area mencakup penilaian paling dasar seperti menghitung area dari pewarnaan IHC. Aplikasi digital hadir untuk memudahkan penilaian terhadap pewarnaan imunohistokimia. Imunohistokimia semikuantitatif telah digunakan untuk menyelidiki ekspresi protein dan lokalisasi dalam jaringan dengan menggunakan berbagai metode perangkat lunak. Perangkat lunak analisis citra digital terdiri dari *open sources software* dan *commercial software*.¹⁶

Salah satu *open sources software* *ImageJ* yang berfokus pada *biological image analysis* adalah Fiji. Fiji memiliki algoritma baru analisis gambar praktis dan menyediakan sistem distribusi yang kuat, memastikan bahwa algoritma menjangkau pengguna yang luas.¹⁷ Metode ini tidak memerlukan pengalaman teknik informatika tingkat lanjut atau penggunaan berbasis langganan perangkat lunak. Sehingga metode ini memungkinkan untuk digunakan oleh siapa saja.¹⁸ Aplikasi Fiji hadir untuk membantu identifikasi *slide* dengan jumlah yang besar dan

mempercepat penilaian dalam melakukan penelitian. Studi menemukan bahwa serangkaian makro untuk analisis citra menggunakan Fiji (ImageJ) menyediakan metode otomatis yang cepat dan akurat untuk meningkatkan reproduksibilitas analisis histologi, menghilangkan bias yang terkait dengan manusia dari analisis histologi, dan mengurangi waktu yang biasanya diperlukan dalam analisis citra histologi secara manual.¹⁹

Fiji memiliki algoritma analisis pewarnaan 3,3'-*diaminobenzidine* (DAB) melalui *plug in color deconvolution*. Penilaian pewarnaan IHC dengan DAB dalam jumlah besar pada *slide* dapat menjadi tugas yang berat.²⁰ Pada sebuah studi mengenai penilaian konsistensi *color deconvolution* gambar ekspresi α -SMA pada ameloblastoma menggunakan analisis DAB menunjukkan konsistensi dan kesamaan kuantitatif di antara beberapa sampel. Penilaian kuantifikasi intensitas pewarnaan merupakan alat tambahan untuk menilai keganasan ameloblastoma.²¹

Penelitian yang dilakukan oleh K.Cizkova dkk, di *Palacky University* pada tahun 2021 mengungkapkan bahwa, penilaian dengan mikroskop cahaya dikenal subjektif dan terdapat variasi antar penilai dengan kesepakatan substansial kedua patolog (*Weighted Kappa* = 0,741) dan kesepakatan kedua patolog yang hampir sempurna dalam penggunaan perangkat lunak ImageJ (*Weighted Kappa* = 0,874). Sedangkan tingkat kesepakatan kedua metode pemeriksaan dinilai cukup baik (*Weighted Kappa* = 0,446). Pada penelitian tersebut pemilihan *region of interest* (ROI) pada ImageJ dilakukan secara manual. Hal ini memungkinkan penandaan yang tidak akurat yang melibatkan sel negatif di sekitarnya dapat menyebabkan distorsi pada nilai intensitas yang diukur, serta membutuhkan waktu yang lebih lama.¹²

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis tertarik untuk mengetahui kesesuaian penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal menggunakan aplikasi Fiji (ImageJ) dengan pengamatan mikroskopis langsung.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah penulis paparkan di atas, maka didapatkan beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana distribusi penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal secara mikroskopis langsung?
2. Bagaimana distribusi penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal dengan menggunakan aplikasi Fiji (ImageJ)?
3. Bagaimana kesesuaian penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal secara mikroskopis langsung dengan aplikasi Fiji (ImageJ)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui kesesuaian penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal menggunakan aplikasi Fiji (ImageJ) dengan pengamatan mikroskopis langsung.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini sebagai berikut:

- 1.3.1 Mengetahui distribusi penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal secara mikroskopis langsung.
- 1.3.2 Mengetahui distribusi penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal dengan menggunakan aplikasi Fiji (ImageJ).
- 1.3.3 Mengetahui kesesuaian penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal secara mikroskopis langsung dengan aplikasi Fiji (ImageJ).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Sarana bagi peneliti untuk meningkatkan pemahaman terhadap ilmu pengetahuan, melatih pola berpikir kritis, dan sebagai wadah untuk mengaplikasikan ilmu pengetahuan yang didapatkan selama masa pendidikan, serta sebagai pengalaman dalam melakukan penelitian dan penulisan secara sistematis.
2. Menambah ilmu pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai kesesuaian penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal menggunakan aplikasi Fiji (ImageJ) dengan pengamatan mikroskopis langsung, sehingga dapat diimplementasikan dikemudian hari.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Bagi ilmu pengetahuan diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah terkait kesesuaian penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal menggunakan aplikasi Fiji (ImageJ) dengan pengamatan mikroskopis langsung.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Bagi institusi pendidikan, penelitian ini dapat menjadi literatur dan menambah informasi mengenai kesesuaian penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal menggunakan aplikasi Fiji (ImageJ) dengan pengamatan mikroskopis langsung, serta dapat digunakan sebagai referensi untuk pendidikan.

1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Bagi peneliti lain, dapat menggunakan hasil penelitian ini sebagai bahan penambah informasi dan gagasan untuk penelitian sejenis yang berkaitan dengan kesesuaian penilaian skor ekspresi α -SMA secara imunohistokimia karsinoma sel basal menggunakan aplikasi Fiji (ImageJ) dengan pengamatan mikroskopis langsung ataupun penelitian lanjutan.