

**PERBEDAAN INDEKS PROLIFERASI KI-67 MENGGUNAKAN  
PERHITUNGAN BERBASIS ANALISIS CITRA DIGITAL IMAGEJ  
DENGAN PERHITUNGAN MANUAL PADA KANKER PAYUDARA**

**Skripsi**

**Oleh:**

**JESIKA CAHYA NINGRUM  
2218011130**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDARLAMPUNG  
2026**

**PERBEDAAN INDEKS PROLIFERASI KI-67 MENGGUNAKAN  
PERHITUNGAN BERBASIS ANALISIS CITRA DIGITAL IMAGEJ  
DENGAN PERHITUNGAN MANUAL PADA KANKER PAYUDARA**

**Oleh:**

**JESIKA CAHYA NINGRUM**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDARLAMPUNG  
2026**

Judul Skripsi : **PERBEDAAN INDEKS PROLIFERASI KI-67 MENGGUNAKAN PERHITUNGAN BERBASIS ANALISIS CITRA DIGITAL IMAGEJ DENGAN PERHITUNGAN MANUAL PADA KANKER PAYUDARA**

Nama Mahasiswa : **Jesika Cahya Ningrum**

No. Pokok Mahasiswa : **2218011130**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**

**MENYETUJUI**

1. Komisi Pembimbing

  
**Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA**  
NIP 197901282006042000

  
**dr. Gigih Setiawan, S.Ked., Sp.P**  
NIP 231609880228101



## MENGESAHKAN

### 1. Tim Pengaji

Ketua

: Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA



Sekretaris

: dr. Gigih Setiawan, S.Ked., Sp.P



Pengaji

Bukan Pembimbing : Dr. dr. Anggi Setiorini, S.Ked., M.Sc.,  
AIFO-K



### 2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc  
NIP 19760120200312001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 27 Januari 2026

## SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Jesika Cahya Ningrum  
NPM : 2218011130  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : PERBEDAAN INDEKS PROLIFERASI KI-67 MENGGUNAKAN PERHITUNGAN BERBASIS ANALISIS CITRA DIGITAL IMAGEJ DENGAN PERHITUNGAN MANUAL PADA KANKER PAYUDARA

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandarlampung, 11 Januari 2026

Mahasiswa,



Jesika Cahya Ningrum

## RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama Jesika Cahya Ningrum, dilahirkan di DKI Jakarta pada hari Kamis tanggal 01 Juli 2004, sebagai anak ketiga dari pasangan Bapak Andreas Mugiman dan Ibu Anioster Pangaribuan. Penulis memiliki 2 saudara yakni Febe Sintia Kristiani dan Daniel Cahya Saputra. Penulis menempuh pendidikan dari Sekolah Dasar (SD) di Yayasan Perguruan Advent XV Ciracas pada tahun 2010–2016, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 9 Jakarta pada tahun 2016–2019, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 39 Jakarta pada tahun 2019–2022. Penulis melanjutkan pendidikan sebagai mahasiswi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2022. Selama menjadi mahasiswa, penulis menjadi Asisten Dosen di Departemen Patologi Anatomi pada tahun 2023-2025. Penulis pernah mengikuti organisasi kemahasiswaan Perhimpunan Mahasiswa Pecinta Alam dan Tim Bantuan Medis PAKIS *Rescue Team* (PMPATD PAKIS *Rescue Team*).

*Percayalah kepada Tuhan dengan segenap  
hatimu, dan janganlah bersandar kepada  
pengertianmu sendiri*

*Amsal 3:5*

## **SANWACANA**

Puji syukur senantiasa Penulis ucapkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas kasih, hikmat, dan penyertaan-Nya sehingga Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi berjudul “PERBEDAAN INDEKS PROLIFERASI KI-67 MENGGUNAKAN PERHITUNGAN BERBASIS ANALISIS CITRA DIGITAL IMAGEJ DENGAN PERHITUNGAN MANUAL PADA KANKER PAYUDARA” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuna, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Pembimbing Pertama sekaligus orang tua kedua penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan kritik dan saran yang konstruktif selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi, penulis sangat menghargai ilmu yang telah dibagikan;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

5. dr. Gigih Setiawan, S.Ked., Sp.P selaku Pembimbing Kedua, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar memberikan bimbingan, dukungan, kritik, saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis;
6. Dr. dr. Anggi Setiorini, S.Ked., M.Sc., AIFO-K selaku Pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
7. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan, terutama dr. Hanna Mutiara, M.Kes., Sp.ParK selaku pembimbing akademik;
8. Seluruh pihak RSUD Abdul Moeloek khususnya bagian Instalasi Patologi Anatomi yang telah meluangkan waktu dan memberi ruang untuk membantu dalam pelaksanaan penelitian;
9. Keluarga ku tersayang, Papa, Mama, Almarhum Opung, Kakak Febe, dan Abang Daniel yang selalu mendoakan, memberikan semangat, dan menjadi sumber kekuatan dan penghiburan bagi Penulis. Kehadiran dan dukungan mereka telah menjadi kekuatan tersendiri bagi Penulis;
10. Teman-teman seperjuangan, Grup “Arbenta”, Laura, Dien, Joyce, Grace, Shanaz, Zefanya, Alfi, dan Yuyun. Grup “Wibenta”, Astrid, Afia, Erwi, dan Alfi. Teman-teman Permako, teman-teman KKN Desa Palembapang, teman-teman Paguyuban KSE UNILA, teman-teman PAKIS, kak Nisa, DPA 20, teman-teman sejawat angkatan 2022, adik Nicole, dan teman-teman lainnya yang belum disebutkan. Terima kasih telah menjadi sosok yang memberi tawa dan semangat yang selalu menguatkan, menghibur, dan memberi banyak memori indah selama perkuliahan Penulis.
11. Dosen dan Asisten Dosen Patologi Anatomi 2022, Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA., Pak Bayu, Salsa, Rian, Caca, Tiara, Sultan, Nandini, dan Arron

12. Kepada Jesika Cahya Ningrum yang selalu berusaha dengan jujur dan tidak menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandarlampung, Januari 2026

Penulis,



Jesika Cahya Ningrum

## **ABSTRACT**

### **PERBEDAAN INDEKS PROLIFERASI KI-67 MENGGUNAKAN PERHITUNGAN BERBASIS ANALISIS CITRA DIGITAL IMAGEJ DENGAN PERHITUNGAN MANUAL PADA KANKER PAYUDARA**

**By**

**Jesika Cahya Ningrum**

**Background:** Breast cancer is the most dominant type of cancer found in women in Indonesia, with an incidence rate that continues to increase. The Ki-67 proliferation index is an important biomarker used to determine molecular subtypes, predict therapeutic response, and assess patient prognosis. Ki-67 assessment can be performed using manual methods and digital image analysis. This study was conducted to determine the differences in the Ki-67 proliferation index in breast cancer using manual counting and digital image-based analysis with ImageJ.

**Methods:** This study is a cross-sectional study involving 59 breast cancer tissue specimens selected using a purposive sampling technique, conducted from October to November 2025 at RSUD Abdul Moeloek. Comparisons were made between the results of manual calculations by a pathology specialist and the results of digital image analysis using imageJ. Data were analyzed bivariately using the Chi-square test.

**Results:** Most samples showed a Ki-67 proliferation index  $\geq 20\%$  in both manual assessment (74.6%) and ImageJ analysis (72.9%). The Chi-square test demonstrated a statistically significant difference between the two assessment methods ( $p = 0.0001$ ).

**Conclusions:** There is a statistically significant difference in the assessment of the Ki-67 proliferation index between the manual method and ImageJ, indicating that ImageJ cannot be used as a sole tool for measuring the Ki-67 proliferation index in breast cancer.

**Keywords:** Breast Cancer, Digital image analysis, ImageJ, Ki-67, Manual calculation.

## **ABSTRAK**

### **PERBEDAAN INDEKS PROLIFERASI KI-67 MENGGUNAKAN PERHITUNGAN BERBASIS ANALISIS CITRA DIGITAL IMAGEJ DENGAN PERHITUNGAN MANUAL PADA KANKER PAYUDARA**

**Oleh**

**JESIKA CAHYA NINGRUM**

**Latar Belakang:** Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling dominan ditemukan pada wanita di Indonesia dengan angka kejadian yang terus meningkat. Indeks proliferasi Ki-67 merupakan biomarker penting untuk menentukan subtipo molekuler, memprediksi respons terapi, serta menentukan prognosis pasien. Penilaian Ki-67 dapat dinilai menggunakan metode manual dan citra digital. Studi ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan indeks proliferasi Ki-67 pada kanker payudara menggunakan perhitungan manual dan perhitungan berbasis analisis citra digital imageJ

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* dengan 59 preparat jaringan kanker payudara yang dipilih menggunakan teknik *purposive sampling*, dilakukan pada bulan Oktober–November 2025 di RSUD Abdul Moeloek. Perbandingan dilakukan antara hasil perhitungan manual oleh spesialis patologi dengan hasil analisis citra digital menggunakan imageJ. Data dianalisis secara bivariat menggunakan uji *Chi-square*.

**Hasil:** Sebagian besar sampel memiliki indeks proliferasi Ki-67  $\geq 20\%$  baik pada penilaian manual (74,6%) maupun ImageJ (72,9%). Uji *Chi-square* menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kedua metode penilaian ( $p = 0,0001$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan signifikan secara statistik dalam penilaian indeks proliferasi Ki-67 antara metode manual dan imageJ, sehingga imageJ tidak bisa digunakan sebagai alat pengukur indeks proliferasi Ki-67.

**Kata Kunci:** Analisis citra digital, imageJ, Kanker Payudara, Ki-67, Perhitungan manual.

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xvi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti .....	3
1.4.2 Manfaat Bagi Institusi.....	4
1.4.3 Manfaat Bagi Rumah Sakit .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Anatomi. Fisiologi dan Histologi Payudara.....	5
2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Payudara .....	5
2.1.2 Histologi Payudara.....	7
2.2 Kanker Payudara .....	9
2.2.1 Definisi.....	9
2.2.2 Epidemiologi .....	9
2.2.3 Patogenesis .....	10
2.2.4 Faktor Risiko .....	12
2.2.5 Tipe Histopatologis Kanker Payudara .....	14
2.2.6 Subtipe Molekular Kanker Payudara.....	16
2.3 Biomarker pada Kanker Payudara.....	17
2.3.1 Definisi.....	17
2.3.2 Imunohistokimia pada Kanker Payudara .....	18
2.4 Ki-67 sebagai Indeks Proliferasi .....	21
2.4.1 Definisi.....	21
2.4.2 Relevansi Klinis Ki-67 pada Kanker Payudara .....	22
2.4.3 Kelebihan dan Kekurangan Ki-67 .....	24
2.5 Penilaian Ekspresi Ki-67 .....	25
2.5.1 Penilaian menggunakan Perhitungan Manual .....	25
2.5.2 Penilaian menggunakan Analisis Citra Digital .....	26

2.6 ImageJ.....	27
2.7 Kerangka Teori.....	29
2.8 Kerangka Konsep .....	30
2.9 Hipotesis Penelitian .....	30
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
3.1 Metode Penelitian.....	31
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	31
3.2.1 Waktu Penelitian.....	31
3.2.2 Tempat Penelitian .....	31
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	31
3.3.1 Populasi Penelitian.....	31
3.3.2 Sampel Penelitian .....	31
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian.....	32
3.4.1 Variabel Bebas.....	32
3.4.2 Variabel Terikat.....	32
3.5 Kriteria Sampel .....	33
3.5.1 Kriteria Inklusi.....	33
3.5.2 Kriteria Eksklusi.....	33
3.6 Definisi Operasional .....	33
3.7 Instrumen Penelitian .....	33
3.7.1 Instrumen Penelitian .....	33
3.8 Prosedur dan Alur Penelitian .....	34
3.8.1 Prosedur Penelitian .....	34
3.8.2 Alur Penelitian.....	36
3.9 Manajemen Data .....	36
3.9.1 Pengolahan Data .....	37
3.9.2 Analisis Data .....	37
3.10 Etika Penelitian .....	38
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>39</b>
4.1 Gambaran Umum .....	39
4.2 Hasil Penelitian .....	39
4.2.1 Karakteristik Penelitian.....	39
4.2.2 Indeks Proliferasi Ki-67 Menggunakan Perhitungan Manual.	40
4.2.3 Indeks Proliferasi Ki-67 Menggunakan Perhitungan imageJ..	41
4.2.4 Perbedaan Indeks Proliferasi Ki-67 Menggunakan Perhitungan Manual dengan Analisis Citra Digital imageJ .....	41
4.3 Pembahasan.....	44
4.3.1 Karakteristik Penelitian .....	44
4.3.2 Perbedaan Indeks Proliferasi Ki-67 Menggunakan Perhitungan Manual Dengan Citra Analisis Digital imageJ .....	45
4.4 Keterbatasan Penelitian .....	49
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>50</b>
5.1 Kesimpulan .....	50
5.2 Saran .....	50

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>52</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>56</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Subtipe major pada kanker payudara berdasarkan profil gen .....	17
2. Penilaian HER2 .....	20
3. Definisi Operasional .....	33
4. Karakteristik Hasil Penelitian Kanker Payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Pada Tahun 2024.....	40
5. Profil Indeks Proliferasi Ki-67 Menggunakan Perhitungan Manual .....	40
6. Profil Indeks Proliferasi Ki-67 Menggunakan Perhitungan imageJ .....	41
7. Analisis Perbedaan Pemeriksaan Ki-67 Manual dengan Ki-67 menggunakan imageJ .....	42

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Gambaran tangensial payudara dan gambaran sagital payudara dan dinding dada di sekitarnya .....	7
2. Gambaran histologi payudara .....	8
3. Gambaran Ilustrasi Penilaian Ki-67 .....	26
4. Kerangka Teori .....	29
5. Kerangka Konsep .....	30
6. Alur Penelitian .....	36
7. Penilaian indeks proliferasi Ki-67 pada jaringan kanker payudara menggunakan metode manual (kiri) dan analisis citra digital berbasis ImageJ dengan metode thresholding (kanan) .....	43
8. Penilaian indeks proliferasi Ki-67 pada jaringan kanker payudara menggunakan metode manual (kiri) dan analisis citra digital berbasis ImageJ dengan metode thresholding (kanan) .....	43

## **DAFTAR SINGKATAN**

DAB	: diaminobenzidine
DCIS	: ductal carcinoma in situ
ER	: estrogen receptor
IBC NST	: invasive breast carcinoma of no special type
IHK	: imunohistokimia
ILC	: invasive lobular carcinoma
ISH	: in situ hybridization
PR	: progesteron reseptor

## **DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
1. Surat Keterangan Layak Etik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung .....	57
2. Surat Persetujuan Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung .....	58
3. Surat Izin Penelitian RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung .....	59
4. Dokumentasi Pengambilan dan Pengolahan Data Penelitian .....	60
5. Data Mentah Penelitian .....	61
6. Hasil analisis data penelitian .....	63

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Salah satu penyebab utama kematian di dunia ialah kanker. Berdasarkan data Kemenkes, tahun 2020 terdapat 396,914 kasus baru dan mencapai angka kematian hingga 234,511. Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum dan dominan yang ditemukan pada wanita di Indonesia. Data *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN) 2020 menunjukkan terdapat setidaknya 68.858 (16,6%) kasus kanker payudara dari total kasus baru dan mencapai angka kematian hingga lebih dari 22 ribu jiwa kasus (Kementerian kesehatan RI, 2022). Pada tahun 2014 YPKI (Yayasan Penyuluhan Kanker Indonesia) mendapatkan 190 kasus kanker payudara di Bandarlampung, mengalami penurunan pada tahun 2015 menjadi 179 kasus dan kembali meningkat pada 2016 sebanyak 201 kasus (Nurhayati *et al.*, 2019). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 sebanyak 140/1000 penduduk mengalami kanker payudara (Suganda *et al.*, 2021).

Studi ekspresi gen mengidentifikasi empat subtipe molekuler kanker payudara yang secara prognostik signifikan dalam konteks pengobatan. Subtipe-subtipe ini meliputi: Luminal A (ER-positif, HER2-negatif), Luminal B (ER-positif, PR-negatif), *HER2-enriched* (HER2-positif, ER-negatif, PR-negatif), Basal-like (ER-negatif, PR-negatif, HER2-negatif). Perbedaan utama antara subtipe Luminal A dan Luminal B terletak pada tanda-tanda proliferasi sel yang ditandai oleh biomarker Ki-67, yang menunjukkan ekspresi lebih tinggi pada tumor Luminal B dibandingkan Luminal A. Ekspresi gen-gen yang terlibat dalam proliferasi, termasuk Ki-67 (protein Ki-67), merupakan komponen penting dalam perhitungan skor

kekambuhan kanker. Perbedaan antara tumor luminal A dan B berdasarkan status proliferasi memiliki peran penting dalam prognosis kanker payudara (Đokić *et al.*, 2024).

Ki-67 merupakan protein yang dihasilkan pada sel yang mengalami pembelahan sel (mitosis). Pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) menggunakan antibodi Ki-67 mendeteksi ekspresi protein Ki-67 pada sel kanker. Persentase jumlah sel kanker yang mengekspresikan protein Ki-67 disebut sebagai indeks proliferasi Ki-67. Tumor luminal B memiliki prognosis yang lebih buruk untuk kejadian kambuh dan kematian dibandingkan dengan tumor luminal A. Subtipe Luminal A dan Luminal B dapat dibedakan dengan nilai ambang batas indeks proliferasi Ki-67 sebesar 14%. Peneliti-peneliti di konsensus Saint Gallen sepakat bahwa ambang batas yang digunakan untuk indeks proliferasi Ki-67 adalah 20%. Selain itu, Ki-67 yang tinggi dapat memprediksi respons terhadap kemoterapi, dan Ki-67 yang rendah lebih mungkin mengindikasikan manfaat terapi endokrin (Feeley *et al.*, 2020) (Alam *et al.*, 2025).

Indeks proliferasi Ki-67 dinilai menggunakan metode IHK, yaitu teknik yang banyak digunakan untuk mendeteksi protein Ki-67 yang ada di dalam jaringan. Namun, proses ini memakan waktu dan rentan terhadap variabilitas antar pengamat. Hasil perhitungan manual juga bergantung pada keahlian ahli patologi, sehingga menghasilkan ketidakkonsistenan (Healey *et al.*, 2020).

Metode penilaian berbasis analisis citra digital dengan pengenalan pola juga telah dikembangkan untuk meningkatkan estimasi Ki-67. Sistem ini menggunakan algoritma komputer untuk mengidentifikasi dan menghitung sel-sel yang positif Ki-67. Saat ini, beberapa paket perangkat lunak analisis citra digital yang tersedia secara komersial menyediakan fitur algoritma pengenalan pola. Salah satu perangkat lunak yang dapat digunakan adalah imageJ (Li *et al.*, 2022).

Analisis citra digital dengan menggunakan perangkat lunak kini mulai digunakan dalam penilaian histopatologi kanker payudara untuk membantu proses evaluasi oleh dokter spesialis patologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi metode penilaian indeks proliferasi Ki-67 pada kanker payudara serta membandingkan hasil yang diperoleh guna mengonfirmasi nilai indeks proliferasi Ki-67 dalam manajemen klinis pasien.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan pemaparan sebelumnya, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian ini adalah “Apakah terdapat perbedaan indeks proliferasi Ki-67 menggunakan perhitungan berbasis analisis citra digital imageJ dengan perhitungan manual pada kanker payudara”.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membedakan indeks proliferasi Ki-67 menggunakan imageJ dengan perhitungan manual pada kanker payudara?

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis perbedaan indeks proliferasi Ki-67 pada kanker payudara menggunakan perhitungan manual dan perhitungan berbasis analisis citra digital imageJ
2. Mengetahui indeks proliferasi Ki-67 pada kanker payudara menggunakan perhitungan manual.
3. Mengetahui indeks proliferasi Ki-67 pada kanker payudara menggunakan perhitungan berbasis analisis citra digital imageJ.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengalaman dan wawasan baru dalam melakukan penelitian dan pengetahuan baru dari

hal yang diteliti yaitu perbedaan ekspresi indeks proliferasi Ki-67 pada kanker payudara menggunakan perhitungan berbasis analisis citra digital imageJ dengan perhitungan manual.

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Institusi**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk menjadi cara alternatif untuk membantu mengetahui indeks proliferasi Ki-67 pada kanker payudara berbasis analisis citra digital imageJ.

#### **1.4.3 Manfaat Bagi Rumah Sakit**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data, informasi, dan masukan berharga untuk peningkatan kualitas pelayanan dan sebagai rujukan untuk praktik diagnosis kanker payudara.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Anatomi, Fisiologi dan Histologi Payudara**

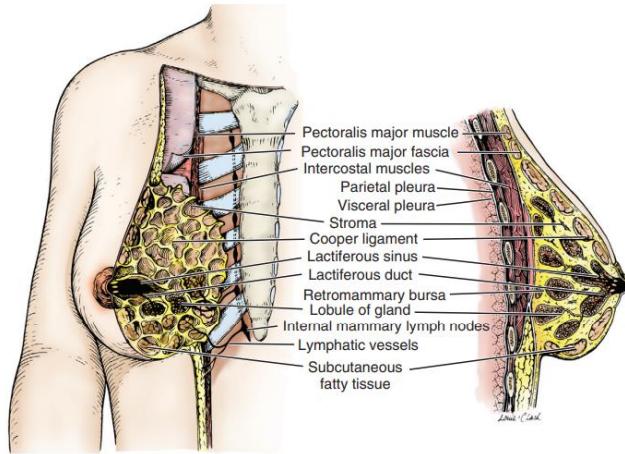
##### **2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Payudara**

Payudara wanita dewasa berada setinggi tulang rusuk kedua atau ketiga memanjang ke bawah hingga lipatan inframammaria, yang berada di setinggi tulang rusuk keenam atau ketujuh, dan secara lateral dari batas lateral sternum hingga garis aksilaris anterior atau tengah. Permukaan posterior payudara bertumpu pada bagian dari fasia dalam yang melapisi otot pektoralis mayor, serratus anterior, dan oblik abdominis eksternus, serta bagian paling atas dari selubung rektus. Ekor aksilaris (spence tail) dari payudara memanjang ke dalam lipatan aksilaris anterior. Separuh atas payudara, khususnya kuadran lateral atas, mengandung lebih banyak jaringan kelenjar dibandingkan bagian lainnya. Bagian payudara di sekitar papilla yang berwarna kecoklatan disebut aerola (Gray & Drake, 2020).

Payudara terdiri dari glandula mammaria, kulit, dan jaringan ikat yang saling terkait. Glandula mammaria sendiri merupakan modifikasi dari glandula sebacea yang terletak di dalam fascia superficialis, anterior dari musculi pectoralis dan dinding anterior thorax. Glandula mammaria terdiri atas duktus dan lobuli sekretorius yang mengumpul dan membentuk 15-20 duktuslactiferus yang masing-masing alirannya menuju putting payudara. Duktus dan lobuli dari glandula mammaria dikelilingi oleh suatu stroma jaringan ikat yang berkembang dengan baik. Duktus dan lobuli dari glandula mammaria

memiliki regio tertentu dengan karakteristik yaitu stroma yang memadat, membentuk suatu ligamentum yang jelas yaitu ligamentum suspensoria mammae yang berhubungan dengan dermis kulit dan menyangga payudara. Payudara memiliki komponen predominan yang berbeda antara wanita yang menyusui dan wanita yang tidak menyusui yaitu wanita yang tidak menyusui, jaringan lemak merupakan komponen predominan payudara, sedangkan pada wanita menyusui jaringan glandula menjadi lebih dominan daripada jaringan lemak sebagai komponen payudara (Hacking & Wang, 2022)

Payudara adalah kelenjar berjumlah sepasang yang terletak di dinding depan dada, berada di dalam lapisan integumen luar. Payudara dapat ditemukan baik pada perempuan maupun laki-laki, meskipun secara anatomi, budaya, dan terutama secara fungsional, payudara lebih sering dikaitkan dengan perempuan. Payudara wanita dewasa terdiri dari jaringan kelenjar yang mengalami perubahan hormonal siklik dinamis. Perubahan ini disebabkan oleh stimulasi bergantian hormon estrogen (pada fase pertama siklus menstruasi) dan progesteron (pada fase kedua). Selama kehamilan, jaringan kelenjar dirangsang untuk tumbuh dan mempersiapkan proses menyusui di bawah pengaruh hormon prolaktin. Setelah menopause, payudara wanita sebagian besar diisi oleh jaringan lemak (adiposa), yang kurang responsif terhadap perubahan hormonal (Cieśla *et al.*, 2020).



**Gambar 2. 1** Gambaran tangensial payudara dan gambaran sagital payudara dan dinding dada di sekitarnya (Gray & Drake, 2020)

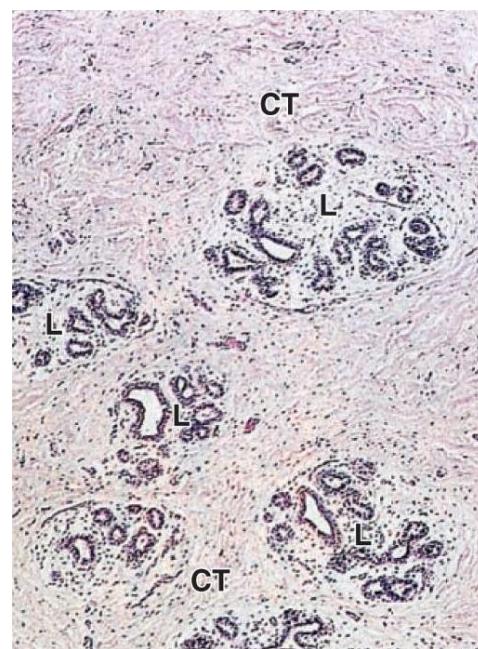
### 2.1.2 Histologi Payudara

Jaringan kelenjar pada payudara terdiri dari struktur folikel yang disebut alveoli, yang berkelompok membentuk unit yang dirujuk sebagai asinus. Beberapa asini bergabung membentuk unit fungsional dasar payudara yang disebut lobulus. Selanjutnya, beberapa lobulus bergabung membentuk struktur yang lebih besar yang disebut lobus. Baik lobulus maupun lobus dikelilingi oleh septa yang terbuat dari jaringan ikat, yang menjadi lebih tebal di sekitar lobus. Setiap alveolus dilapisi oleh dua lapisan sel: lapisan dalam terdiri dari sel epitel kuboid yang disebut laktosit, yang berfungsi dalam sekresi susu selama laktasi, dan lapisan luar terdiri dari sel mioepitelial. Sel mioepitelial berperan dalam proses ejeksi susu sebagai respons terhadap hormon oksitosin (Cieśla *et al.*, 2020).

Duktus laktiferus, yang berasal dari folikel laktiferus, bergabung membentuk duktus interlobular, kemudian membentuk duktus interlobar, dan akhirnya menjadi duktus utama yang bermula sekitar 8 mm dari permukaan areola. Duktus ini berjalan hampir sejajar menuju ostium dalam bentuk orifisium laktiferus di puncak puting. Dinding duktus laktiferus terdiri dari jaringan ikat elastis yang

fleksibel, mengandung sejumlah besar serabut elastin yang tersusun secara sirkular atau longitudinal, serta sel otot polos. Jaringan subkutan pada areola mengandung banyak serabut otot polos yang tersusun secara radial. Di puting, otot polos memiliki pola spiral dan membentuk jaringan di puncaknya (Liambo *et al.*, 2022).

Secara histologis, payudara terdiri dari dua komponen utama: epitel dan stroma. Sistem duktus-lobulus dibentuk oleh dua lapisan sel epitel yang terletak di atas lamina basalis dan dikelilingi oleh stroma. Sel epitel luminal membentuk lapisan sel kuboid atau kolumnar rendah yang terletak di sisi lumen duktus ekskretoris. Lapisan eksternal terdiri dari sel mioepitelial yang terletak di atas lamina basalis. Lamina basalis yang mengelilingi duktus laktiferus, duktus, dan kelenjar susu terdiri dari kolagen tipe IV dan laminin, yang memisahkan sistem duktus dari jaringan stroma sekitarnya (Shadrina *et al.*, 2024).



**Gambar 2. 2** Gambaran histologi payudara (Mescher *et al*, 2019)

## 2.2 Kanker Payudara

### 2.2.1 Definisi

Kanker payudara adalah neoplasma yang berasal dari sel-sel epitelial yang melapisi duktus atau lobulus pada jaringan kelenjar payudara, tidak termasuk kulit payudara. Kanker ini ditandai dengan proliferasi sel yang tidak terkontrol, sehingga membentuk massa tumor dan berpotensi menyebar ke jaringan sekitarnya atau organ lain. Penelitian-penelitian sebelumnya menjelaskan banyak penyebab spesifik yang dapat diidentifikasi sebagai pemicu utama kanker payudara. Perkembangan kanker dipengaruhi oleh kombinasi berbagai faktor, antara lain faktor genetik, faktor hormonal, dan faktor lingkungan (Liambo *et al.*, 2022).

Penelitian terbaru terus menunjukkan bahwa perubahan genetik berperan dalam perkembangan kanker payudara. Perubahan ini mencakup mutasi pada gen normal serta interaksi protein yang dapat menekan atau merangsang pertumbuhan jaringan payudara. Namun, penyebab pasti dari perubahan genetik ini masih belum sepenuhnya dipahami. Beberapa mutasi genetik, seperti pada gen BRCA1 dan BRCA2, diketahui meningkatkan risiko kanker payudara, tetapi banyak kasus lainnya melibatkan faktor genetik yang belum teridentifikasi. Saat mendiagnosis kanker payudara, terdapat beberapa metode yang digunakan. Hingga saat ini, pemeriksaan histopatologi oleh spesialis patologi tetap menjadi standar emas dalam diagnosis kanker payudara. Pemeriksaan ini memungkinkan penentuan tipe kanker payudara melalui analisis jaringan yang diambil melalui prosedur biopsi (Shadrina *et al.*, 2024).

### 2.2.2 Epidemiologi

Menurut data terbaru dari Globocan (IARC, WHO), sejak tahun 2022, kanker payudara menjadi kanker paling umum kedua di dunia dengan angka kejadian mendekati kanker paru-paru. Kanker payudara menyumbang 11,5% dari semua kasus kanker baru setiap tahun.

Diperkirakan 2,29 juta kasus baru kanker payudara dilaporkan setiap tahun. Berdasarkan data Globocan (IARC, WHO) tahun 2022, kanker payudara menempati urutan pertama angka kejadian penyakit kanker di Indonesia untuk wanita, terhitung 30,1 % dari seluruh kasus dan menjadi penyebab kematian kedua setelah kanker paru-paru. Data ini menunjukkan terjadinya peningkatan dari tahun 2020 yang terhitung 16,6%. Jenis kanker yang paling banyak diderita wanita adalah kanker payudara (30,1%), disusul oleh kanker serviks sebesar 16,8%, dan kanker ovarium sebesar 6,9%. Kanker payudara telah menempati urutan pertama terkait jumlah kanker terbanyak pada wanita, baik di negara maju maupun di negara berkembang, termasuk Indonesia (Ferlay *et al.*, 2021).

### 2.2.3 Patogenesis

Pembelahan sel dimulai dengan tahap interfase yaitu G<sub>1</sub>, S, dan G<sub>2</sub>. Selama G<sub>1</sub>, sel mengalami pertumbuhan dan sintesis protein, pada fase S terjadi replikasi DNA, dan di G<sub>2</sub> sel melakukan pemeriksaan kembali terhadap materi genetik sebelum memasuki fase mitosis. Protein Ki-67 mulai muncul setelah sel meninggalkan fase istirahat (G<sub>0</sub>), dengan konsentrasi rendah di G<sub>1</sub>, meningkat selama replikasi DNA (S) dan konsolidasi kromosom (G<sub>2</sub>), kemudian mencapai tingkat tertinggi pada awal mitosis sebelum dihancurkan melalui sistem ubiquitin-proteasom di akhir fase M dan sepanjang G<sub>1</sub>. Selama proses mitosis, Ki-67 memiliki peran penting dalam membentuk lapisan perikromosomal (Dias *et al.*, 2022).

Kanker disebabkan oleh senyawa karsinogenik. Benzo(a)pyrene adalah salah satu senyawa prekarsinogenik yang dikonversi menjadi karsinogen aktif oleh sitokrom P450. Karsinogen aktif sangat reaktif dan mudah menyerang kelompok nukleofilik dalam DNA, RNA, dan protein, yang menyebabkan mutasi. Gen P53 mengkode protein p53 yang berfungsi sebagai protein penekan tumor. Karsinogenesis dimulai dengan kerusakan atau mutasi gen p53. Gen p53 bermutasi

mensintesis protein p53 mutan. Pada pasien kanker, protein p53 mutan terakumulasi dalam jaringan tumor dan serum darah. Protein p53 mutan dalam serum pasien tumor meningkat dengan tingkat bahaya penyakit, sehingga dapat digunakan sebagai biomarker awal tumor (Zhang *et al.*, 2021).

Fase awal kanker payudara adalah asimptomatik (tanpa ada gejala dan tanda). Adanya benjolan atau penebalan pada payudara merupakan tanda dan gejala yang paling umum, sedangkan tanda dan gejala tingkat lanjut kanker payudara meliputi kulit cekung, retraksi atau deviasi puting susu dan nyeri, nyeri tekan atau rabas khususnya berdarah dari puting. Kulit tebal dengan pori-pori menonjol sama dengan kulit jeruk dan atau ulserasi pada payudara merupakan tanda lanjut dari penyakit. Jika ada keterlibatan nodul, mungkin menjadi keras, pembesaran nodul limfa aksilaris membesar dan atau nodus supraklavikula teraba pada daerah leher. Metastasis yang luas meliputi gejala dan tanda seperti anoreksia atau berat badan menurun; nyeri pada bahu, pinggang, punggung bagian bawah atau pelvis; batu menetap; gangguan pencernaan; pusing; penglihatan kabur dan sakit kepala (Wetan, 2021).

Proses terjadinya metastasis karsinoma belum dapat ditentukan secara pasti, namun para ahli membuktikan bahwa ukuran tumor berkaitan dengan kejadian metastatis, yaitu semakin kecil tumor maka semakin kecil juga kejadian metastatisnya. Apabila penyakit kanker payudara dapat dideteksi lebih awal, maka pengobatan akan lebih mudah dilakukan, biaya pengobatan yang dikeluarkan lebih murah serta peluang untuk sembuh lebih besar dibandingkan kanker payudara yang ditemukan pada stadium lanjut (Liambo *et al.*, 2022).

#### 2.2.4 Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko kemungkinan dapat mempengaruhi seseorang mengalami kanker payudara. Faktor risiko kanker payudara terdiri dari faktor risiko yang dapat diubah dan faktor risiko yang tidak dapat diubah. Faktor risiko yang dapat diubah antara lain yang terkait dengan perilaku dan gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol, kegemukan, aktivitas fisik, paparan radiasi, kontrasepsi, dan diet. Faktor risiko yang tidak dapat diubah, terutama yang terkait dengan kanker antara lain adalah jenis kelamin, usia, faktor riwayat penyakit dan genetik, ras dan etnis. Faktor yang tidak dapat diubah lainnya adalah adanya riwayat kanker pada satu payudara atau riwayat kanker lain seperti ovarium, hormonal seperti umur pertama kali hamil dan umur pertama kali menstruasi (Purwanti *et al.*, 2021).

Penyebab spesifik kanker payudara masih belum diketahui, tetapi terdapat banyak faktor yang diperkirakan menyebabkan terjadinya kanker payudara, antara lain:

1. Jenis Kelamin

Sebagian besar kejadian kanker payudara, yaitu 99%, terjadi pada wanita dan sisanya terjadi pada pria. Hal ini diketahui disebabkan karena tingginya rangsangan hormonal, khususnya hormon estrogen dan progesteron pada sel payudara wanita (Smolarz *et al.*, 2022).

2. Usia

Insiden kanker payudara diketahui makin tinggi seiring bertambahnya usia. Artinya, usia yang semakin tua meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Wanita yang paling sering mengalami kanker payudara adalah usia di atas 40 tahun. Dalam hal struktur dan fungsi, payudara akan mengalami atrofi (penyusutan) seiring bertambahnya usia. Kanker payudara sebelum menopause hanya terjadi pada kurang dari 25% kasus (ACS, 2022).

### 3. Faktor Reproduksi

Beberapa penelitian menyebutkan paparan hormon endogen yaitu estrogen dan progesteron, memiliki hubungan erat dengan peningkatan risiko kanker payudara wanita. Karakteristik reproduktif yang berhubungan dengan risiko terjadinya kanker payudara di antaranya kehamilan, menyusui, menarche, dan menopause beserta ketidakseimbangan hormon yang menyertainya sangat penting dalam kaitannya dengan potensi kemunculan peristiwa karsinogenik di area payudara. Kehamilan cukup bulan meningkatkan hormon reseptor positif dan hormon reseptor negatif yang kadarnya mencapai puncak pada 5 tahun setelah melahirkan (Stanisławek, 2021).

### 4. Hormon

Hormon diakui berperan dalam meningkatkan risiko kanker payudara dengan merangsang pembelahan sel yang dapat meningkatkan kemungkinan kerusakan DNA serta mendorong pembentukan kanker. Hormon estrogen berhubungan dengan terjadinya kanker payudara. Peningkatan kanker payudara yang signifikan terdapat pada penggunaan terapi estrogen replacement. Suatu meta analisis menyatakan bahwa mereka yang mengonsumsi hormon ini dalam jangka panjang memiliki risiko yang tinggi untuk mengalami kanker payudara sebelum menopause. Sel-sel yang sensitif terhadap rangsangan hormonal mungkin akan mengalami perubahan menjadi ganas (García-sancha & Corchado-cobos, 2025).

### 5. Riwayat Keluarga

Riwayat keluarga merupakan faktor penting dalam kejadian kanker payudara. Risiko kanker payudara meningkat secara signifikan dengan meningkatnya jumlah kerabat tingkat pertama yang terkena, risikonya mungkin lebih tinggi ketika kerabat yang terkena berusia di bawah 50 tahun (Stanisławek, 2021).

### 6. Faktor Genetik

Beberapa mutasi genetik diketahui berhubungan erat dengan peningkatan risiko kanker payudara. Beberapa gen memiliki sifat onkogen, sementara yang lain berperan sebagai gen supresor tumor. Gen supresor tumor yang memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara antara lain adalah BRCA1 dan BRCA2 (Suryani, 2020). Tingginya kadar BRCA1 dan BRCA2 yang masing-masing terletak pada kromosom 17 dan 13, terkait dengan peningkatan risiko karsinogenesis payudara. Gen tersebut diketahui rentan terhadap kanker payudara (Stanisławek, 2021). Risiko pertumbuhan kanker payudara pada wanita yang memiliki varian patogenik BRCA1 dan BRCA2 diperkirakan mencapai 70% pada usia 80 tahun (ACS, 2022).

### 2.2.5 Tipe Histopatologis Kanker Payudara

*World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan kanker payudara berdasarkan karakteristik histopatologis menjadi beberapa tipe utama yang memiliki implikasi diagnostik, prognostik, dan terapeutik yang berbeda. Tipe yang paling sering ditemukan adalah *invasive carcinoma of no special type* (NST), yang sebelumnya dikenal sebagai invasive ductal carcinoma. Tipe ini ditandai oleh sel tumor invasif yang tidak menunjukkan diferensiasi histologis khusus. Prognosis kanker payudara tipe NST sangat bervariasi dan dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti grade histologis, status reseptor hormon, status HER2, serta indeks proliferasi Ki-67 (WHO, 2019; WHO, 2022).

Tipe histopatologis invasif lain yang penting adalah *invasive lobular carcinoma* (ILC), yang ditandai oleh pola pertumbuhan sel tumor yang diskohesif akibat hilangnya ekspresi molekul adhesi sel, khususnya E-cadherin. Kanker payudara tipe ini sering menunjukkan pola infiltrasi difus, sulit terdeteksi secara radiologis, dan cenderung bersifat multifokal atau bilateral. Secara klinis, ILC umumnya

memiliki pertumbuhan yang lebih lambat dibandingkan NST, tetapi sering terdiagnosis pada stadium yang lebih lanjut (Lakhani *et al.*, 2019; WHO, 2022).

WHO juga mengelompokkan beberapa tipe khusus (*special types*) kanker payudara invasif, antara lain *tubular carcinoma*, *mucinous carcinoma*, *cribriform carcinoma*, dan *papillary carcinoma*. Tipe-tipe ini umumnya memiliki tingkat diferensiasi yang lebih baik dan laju proliferasi yang lebih rendah dibandingkan NST, sehingga sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik. Tubular dan mucinous carcinoma, khususnya, diketahui memiliki angka ketahanan hidup yang lebih tinggi apabila terdiagnosis pada stadium awal (WHO, 2019; Lakhani *et al.*, 2019).

Selain kanker payudara invasif, WHO mengklasifikasikan *ductal carcinoma in situ* (DCIS) sebagai lesi non-invasif yang ditandai oleh proliferasi sel epitel ganas yang terbatas pada sistem duktus tanpa invasi ke membran basal. DCIS dianggap sebagai lesi prekursor kanker payudara invasif dengan risiko progresi yang bervariasi, bergantung pada derajat nukleus, pola arsitektur, dan luas lesi (WHO, 2019; WHO, 2022).

WHO juga mengenali beberapa tipe histopatologis langka kanker payudara, seperti metaplastic carcinoma, micropapillary carcinoma, dan medullary carcinoma, yang umumnya memiliki perilaku biologis lebih agresif. Tipe-tipe ini sering dikaitkan dengan grade histologis tinggi, indeks proliferasi yang meningkat, serta prognosis yang kurang baik dibandingkan tipe NST dan tipe khusus lainnya. Pengenalan tipe histopatologis ini memiliki peran penting dalam perencanaan terapi dan penilaian prognosis pasien (Liambo *et al.*, 2022).

## 2.2.6 Subtipe Molekular Kanker Payudara

Berdasarkan patogenesisnya, kanker tipe luminal mengekspresikan reseptor hormon (ER/PR). Menurut klasifikasi tersebut, kanker luminal A mengekpresikan ER dan PgR, tetapi tidak menunjukkan HER2. Selain itu, subtipe ini menunjukkan tingkat proliferasi sel yang rendah, yang biasanya diukur melalui indeks Ki-67 di bawah 14% . Kanker luminal B juga mengekspresikan ER dan PR, namun dapat disertai dengan status HER2 yang positif atau negatif. Subtipe ini memiliki tingkat proliferasi sel yang lebih tinggi dibandingkan luminal A, dengan indeks Ki-67 yang lebih tinggi, serta dapat menunjukkan ekspresi PgR yang lebih rendah atau negatif (Wetan, 2019).

Subtipe kanker payudara dengan overekspresi HER2 terjadi pada sekitar 10% hingga 20% dari semua kasus kanker payudara. Pasien dengan subtipe ini menunjukkan respons yang baik terhadap terapi yang ditargetkan pada HER2, seperti trastuzumab, yaitu antibodi monoklonal yang diarahkan pada domain eksternal dari reseptor HER2 (atau ERBB2) tirosin kinase transmembran, dan lapatinib, yaitu inhibitor molekul kecil yang menargetkan HER1 (reseptor faktor pertumbuhan epidermal) dan HER2. *Triple-Negative Breast Cancer* (TNBC) adalah subtipe kanker payudara yang ditandai dengan tidak adanya ekspresi reseptor estrogen, reseptor progesteron, dan protein HER2. Karena ketiadaan ketiga reseptor ini, TNBC tidak merespons terapi hormonal atau terapi yang menargetkan HER2, sehingga pilihan pengobatannya terbatas dan sering kali bergantung pada kemoterapi (Gray & Drake, 2020).

**Tabel 2. 1** Subtipe major pada kanker payudara berdasarkan profil gen (Das *et al.*, 2024)

subtipe	Standar imunohistokimia
Luminal A	ER+, PR+, HER2-
Luminal B	ER+ dan/atau PR+, HER2+
HER2	ER- dan PR-, HER2+
TNBC	HER2-, sitokeratin 5/6+ dan EGFR+

## 2.3 Biomarker pada Kanker Payudara

### 2.3.1 Definisi

Menurut *National Cancer Institute* (NCI), biomarker adalah molekul biologis yang ditemukan dalam darah, cairan tubuh lainnya, atau jaringan yang merupakan tanda dari proses normal atau abnormal, atau dari suatu kondisi atau penyakit. Dalam konteks kanker, biomarker dapat membantu membedakan pasien yang terkena dari individu sehat. Biomarker juga berperan dalam menggambarkan karakteristik biologis tumor, menilai prognosis penyakit, serta memprediksi respons terhadap terapi tertentu. Peran tersebut menjadikan biomarker sebagai komponen penting dalam praktik kedokteran modern, khususnya dalam proses diagnosis, stratifikasi risiko, dan penentuan strategi pengobatan yang lebih tepat dan individual. (Das *et al.*, 2024).

Biomarker dapat digunakan untuk penilaian pasien dalam berbagai konteks klinis, termasuk memperkirakan risiko penyakit, mendeteksi kanker primer, membedakan kanker jinak dari yang ganas atau membedakan satu jenis keganasan dengan yang lain, menentukan prognosis pada pasien yang telah didiagnosis kanker, serta memantau status penyakit, baik untuk mendeteksi kekambuhan maupun untuk menilai respons atau progresi terhadap terapi. Pada pasien yang telah

didiagnosis kanker, biomarker dapat membantu menentukan prognosis, atau kemungkinan kekambuhan penyakit yang bersifat independen dari pengobatan. Secara tradisional, karakteristik klinikopatologis tumor digunakan untuk menentukan prognosis. Namun, teknologi terbaru dapat digunakan untuk menilai prognosis tumor secara individual. Misalnya, pada kanker payudara, terdapat sejumlah tanda ekspresi gen yang telah dikembangkan dan dapat digunakan untuk memperkirakan prognosis pasien berdasarkan karakteristik tumor (Das *et al.*, 2024).

### **2.3.2 Imunohistokimia pada Kanker Payudara**

Biomarker prognostik berperan penting dalam sistem penentuan stadium dan pemeringkatan tumor, yang memberikan informasi berharga tentang agresivitas tumor dan kemungkinan perkembangan penyakit. Penggunaan biomarker prediktif turut memengaruhi pilihan dan urutan terapi. Biomarker IHK yang saat ini digunakan secara luas terdiri dari reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), HER2, Ki-67, serta E-cadherin dan p120. Penilaian biomarker ini dilakukan melalui teknik IHK yang memungkinkan visualisasi langsung ekspresi protein pada jaringan tumor (Dobruch-Sobczak *et al.*, 2022).

#### **2.3.2.1 Reseptor Esterogen (*Esterogen Receptor/ER*)**

*Estrogen receptor* (ER) adalah reseptor nukleus yang teraktivasi oleh hormon estrogen, khususnya estradiol (E2), yang berperan dalam pertumbuhan dan diferensiasi jaringan payudara. Dalam konteks kanker, ekspresi ER menunjukkan bahwa tumor mungkin sensitif terhadap terapi hormonal seperti tamoxifen atau inhibitor aromatase. Terdapat dua *isoform* ER, yaitu ER $\alpha$  dan ER $\beta$ , namun ER $\alpha$  adalah yang paling relevan secara klinis. IHK memungkinkan visualisasi langsung pewarnaan nuklir, dengan skor yang umumnya menggunakan sistem Allred atau *H-score*. Berdasarkan pedoman *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) dan

*College of American Pathologists* (CAP), tumor dianggap ER-positif jika  $\geq 1\%$  inti sel tumor menunjukkan pewarnaan positif (Calhoun & Collins, 2023).

#### **2.3.2.2 Reseptor Progesteron (*Progesteron Receptor/PR*)**

*Progesterone receptor* (PR), seperti ER, juga merupakan reseptor inti sel yang termasuk dalam jalur sinyal hormon steroid. PR tidak hanya berfungsi sebagai penanda hormonal independen, tetapi juga mencerminkan aktivitas jalur estrogen karena ekspresinya dikendalikan oleh ER. Terdapat dua isoform PR, yaitu PR-A dan PR-B, yang keduanya memiliki peran fisiologis dalam perkembangan jaringan payudara. Penilaian PR dilakukan dengan teknik IHK yang serupa dengan ER. Studi menunjukkan bahwa tumor yang positif terhadap kedua ER dan PR memiliki respons terapi hormonal yang lebih baik dan prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan tumor ER-positif tetapi PR-negatif. Oleh karena itu, PR digunakan sebagai indikator tambahan untuk menilai efektivitas terapi endokrin (García-sancha & Corchado-cobos, 2025).

#### **2.3.2.3 HER2**

HER2 (atau ERBB2) adalah reseptor tirosin kinase yang termasuk dalam keluarga reseptor faktor pertumbuhan epidermal. HER2 berperan dalam regulasi pertumbuhan sel dan overekspresi gen ini ditemukan pada sekitar 15–20% kanker payudara invasif. Tumor dengan status HER2 positif umumnya memiliki sifat yang lebih agresif, tetapi memiliki respons yang baik terhadap terapi target seperti trastuzumab, pertuzumab, dan lapatinib. Penilaian HER2 dilakukan dengan IHK, yang mengukur ekspresi protein di membran sel. Skoring imunohistokimia HER2 dilakukan berdasarkan intensitas dan kontinuitas pewarnaan membran sel tumor. Skor 0 diberikan

bila tidak terdapat pewarnaan membran atau pewarnaan sangat lemah dan tidak lengkap pada  $\leq 10\%$  sel tumor, yang diinterpretasikan sebagai HER2 negatif. Skor 1+ menunjukkan pewarnaan membran lemah dan tidak lengkap pada  $\geq 10\%$  sel tumor dan diklasifikasikan sebagai HER2 rendah. Skor 2+ merupakan kondisi equivocal, ditandai oleh pewarnaan membran lengkap dengan intensitas lemah hingga sedang pada  $\geq 10\%$  sel tumor atau pewarnaan membran intens kuat pada  $\leq 10\%$  sel tumor, sehingga memerlukan pemeriksaan lanjutan dengan *in situ hybridization* (ISH). Skor 3+ diberikan bila terdapat pewarnaan membran lengkap, sirkumferensial, dan intens kuat pada  $\geq 10\%$  sel tumor, yang menunjukkan status HER2 positif (Ivanova *et al.*, 2024).

**Tabel 2. 2** Penilaian HER2 (Ivanova *et al.*, 2024)

Skor	Kriteria	Interpretasi Pemeriksaan HER2
0	Tidak terdapat pewarnaan membran, atau pewarnaan membran tidak lengkap dan sangat lemah/hampir tidak terlihat pada $\leq 10\%$ sel tumor	Negatif
1+	Pewarnaan membran tidak lengkap dan lemah/hampir tidak terlihat pada $\geq 10\%$ sel tumor	HER2 positif rendah
2+	Pewarnaan membran lengkap dengan intensitas lemah hingga sedang pada $\geq 10\%$ sel tumor ATAU pewarnaan membran intens kuat pada $\leq 10\%$ sel tumor	Tidak konklusif (dilanjutkan pemeriksaan ISH)
3+	Pewarnaan membran lengkap, sirkumferensial, dan intens kuat pada $\geq 10\%$ sel tumor	Positif

#### 2.3.2.4 Ki-67

Ki-67 adalah biomarker yang digunakan untuk menilai indeks proliferasi sel, yakni seberapa cepat sel-sel tumor membelah dan bertumbuh. Protein Ki-67 diekspresikan dalam semua fase siklus sel kecuali fase G0 (istirahat), sehingga menjadi indikator ideal untuk menilai aktivitas mitosis tumor. Imunohistokimia terhadap Ki-67 memperlihatkan pewarnaan inti sel. Penggunaan klinis Ki-67 masih menjadi sebuah tantangan karena kurangnya konsensus tentang metode penilaian dan nilai cutoff (10–20%). Tumor dengan tingkat ekspresi Ki-67 yang tinggi umumnya menunjukkan sifat biologis yang lebih agresif dan cenderung memerlukan kemoterapi, sedangkan tumor dengan tingkat Ki-67 yang rendah biasanya kurang responsif terhadap kemoterapi dan memiliki prognosis yang lebih baik (Mushtaq *et al.*, 2021).

#### 2.3.2.5 E-cadherin dan p120

E-cadherin dan p120 digunakan untuk membedakan karsinoma lobular dari karsinoma duktal. E-cadherin adalah protein adhesi sel yang penting dalam menjaga kohesi antar sel epitel. Kehilangan ekspresi E-cadherin merupakan ciri khas *invasive lobular carcinoma* (ILC) dan juga pada *lobular carcinoma in situ* (LCIS), yang menunjukkan pola pertumbuhan sel yang diskoesif. Pemeriksaan ini sangat membantu dalam diagnosis histopatologis, terutama dalam kasus varian pleomorfik yang dapat menyerupai karsinoma duktal (Zhang *et al.*, 2021).

### 2.4 Ki-67 sebagai Indeks Proliferasi

#### 2.4.1 Definisi

Ki-67 merupakan protein yang dihasilkan pada sel yang mengalami pembelahan sel (mitosis). Pemeriksaan Imunohistokimia

menggunakan antibodi terhadap Ki-67 dapat mendeteksi adanya ekspresi protein Ki-67 pada sel kanker. Persentase jumlah sel kanker yang mengekspresikan protein Ki-67 disebut sebagai indeks proliferasi Ki-67. Pemeriksaan indeks proliferasi Ki-67 dapat menunjukkan kecepatan tumbuh sel kanker pada masing-masing penderita kanker payudara. Pada penderita yang memiliki indeks proliferasi Ki-67 tinggi, kanker payudara akan tumbuh dengan cepat sehingga kanker payudara memiliki prognosis yang buruk karena cepat membesar dan menyebar. Sebaliknya pada penderita dengan indeks proliferasi Ki-67 rendah akan memiliki prognosis yang lebih baik dengan tingkat pertumbuhan kanker yang lebih lambat (Alam *et al.*, 2025).

Penelitian-penelitian sebelumnya menemukan pola ekspresi gen yang berbeda pada kanker payudara mengarah pada klasifikasi subtipe molekuler, Ki-67 menjadi biomarker penting untuk membedakan antara subtipe luminal A dan luminal B. Hal ini sangat penting karena tumor luminal B memiliki prognosis yang lebih buruk untuk kambuh dan kematian dibandingkan dengan tumor luminal A. Subtipe Luminal A dan Luminal B dapat dibedakan dengan nilai ambang batas indeks proliferasi Ki-67 sebesar 14% (Alam *et al.*, 2025).

#### **2.4.2 Relevansi Klinis Ki-67 pada Kanker Payudara**

Selain memiliki relevansi prognostik pada kanker payudara, Ki-67 juga digunakan untuk menilai sensitivitas kanker payudara subtipe luminal terhadap terapi endokrin. Berbeda dengan kanker payudara TNBC atau tipe HER2, yang sering menunjukkan respons baik pada sebagian besar kasus selama kemoterapi preoperative, kanker subtipe luminal biasanya tidak menunjukkan perubahan signifikan akibat terapi endokrin, sehingga kesembuhan total jarang terjadi. Sementara kesembuhan sebagai respons terhadap terapi preoperatif pada kanker

subtype HER2-positif atau TNBC memberikan respon awal mengenai adanya resistensi biasanya tidak tampak secara klinis sampai terjadi kekambuhan selama pengobatan (Kreipe *et al.*, 2022).

Ki-67 diajukan sebagai biomarker indikator sensitivitas pengobatan endokrin pada kanker payudara subtipe luminal. Uji secara retrospektif yang menilai dampak prognostik dari penurunan ekspresi Ki-67 setelah terapi pada pasien yang menjalani inhibitor aromatase preoperatif untuk kanker luminal. Hasilnya, ekspresi Ki-67 yang tinggi setelah dua minggu terapi berdampak pada penurunan kekambuhan kanker, sedangkan ekspresi Ki-67 yang tinggi pada awal pengobatan tidak menunjukkan hasil yang sama. Pengukuran Ki-67 biasanya dilakukan dengan teknik IHK menggunakan antibodi Ki-67 yang mengikat antigen di inti sel. Sifatnya hanya muncul pada fase proliferasi ( $G_1$ -M) dan tidak terdeteksi pada sel istirahat ( $G_0$ ), Ki-67 menjadi indikator yang baik untuk mengevaluasi proliferasi sel (Abubakr *et al.*, 2024).

Meskipun Ki-67 merupakan indikator penting dalam menilai tingkat proliferasi sel tumor, nilai *cut-off* yang dapat digunakan dalam praktik klinis masih didiskusikan hingga saat ini. Studi yang dilakukan oleh Cheang *et al.* (2023) menyatakan nilai *cut-off* Ki-67 ialah 13,25% untuk membedakan antara subtipe luminal A dan luminal B pada kanker payudara yang positif terhadap ER dan negatif terhadap HER2. Penemuan ini mendukung penggunaan nilai 14% yang dilakukan Alam *et al.*, (2025) sebagai batas pembeda antara kedua subtipe kanker tersebut. Sebuah penelitian di Thailand Utara mengidentifikasi nilai *cut-off* Ki-67 sebesar 30% sebagai indikator prognostik, di mana pasien dengan  $\text{Ki-67} \geq 30\%$  menunjukkan tingkat kelangsungan hidup 8 tahun yang lebih rendah (Nielsen *et al.*, 2021).

### 2.4.3 Kelebihan dan Kekurangan Ki-67

Ki-67 yang dinilai melalui pemeriksaan imunohistokimia berperan dalam memberikan gambaran aktivitas proliferasi sel tumor. Ekspresi Ki-67 yang tinggi umumnya berkaitan dengan perjalanan penyakit yang lebih agresif dan luaran klinis yang kurang baik pada kanker payudara. Studi oleh Fasching *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa pasien dengan ekspresi Ki-67 lebih dari 13% memiliki risiko kekambuhan dan kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang memiliki ekspresi Ki-67 lebih rendah. Ki-67 juga digunakan untuk memprediksi respons terhadap terapi, terutama kemoterapi dan terapi endokrin. Pasien dengan ekspresi Ki-67 tinggi cenderung merespons lebih baik terhadap kemoterapi neoadjuvan, kemoterapi yang dilakukan sebelum terapi utama dengan tujuan mengecilkan ukuran tumor dan meningkatkan keberhasilan penatalaksanaan kanker. Penggunaan Ki-67 sebagai penentu utama dalam pengambilan keputusan terapi masih kontroversial karena variabilitas dalam penilaian dan standar *cut-off* yang belum konsisten (Davey *et al.*, 2021).

Ki-67 digunakan untuk membedakan antara subtipe luminal A dan luminal B pada kanker payudara yang positif terhadap reseptor hormon. Hingga saat ini Ki-67 memiliki potensi sebagai biomarker, akan tetapi penggunaannya dalam praktik klinis menghadapi beberapa tantangan. Penilaian Ki-67 dapat bervariasi antar laboratorium dan pengamat, terutama karena standar dalam metode pewarnaan dan interpretasi setiap pengamat akan berbeda-beda. Prosedur pre-analitik dan analitik yang berbeda dapat mempengaruhi hasil penilaian Ki-67, sehingga diperlukan standarisasi (Kreipe *et al.*, 2022).

## 2.5 Penilaian Ekspresi Ki-67

### 2.5.1 Penilaian menggunakan Perhitungan Manual

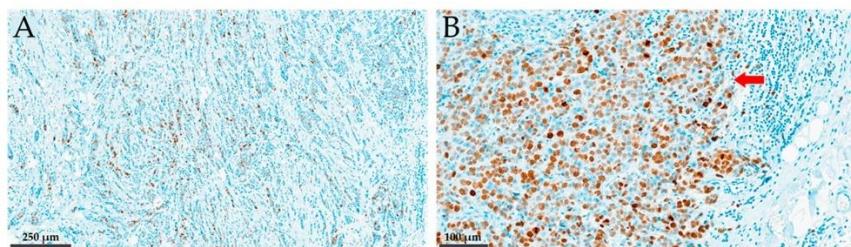
Penilaian manual indeks proliferasi Ki-67 pada kanker payudara dilakukan dengan menganalisis pewarnaan IHK terhadap inti sel tumor yang invasif. Penilaian ini mengikuti pedoman yang dikeluarkan pada tahun 2021 oleh *International Ki67 in Breast Cancer Working Group* (IKWG), yang menekankan pentingnya pendekatan standar dan sistematis untuk meningkatkan konsistensi di antara para pemeriksa. Proses penilaian dimulai dengan identifikasi area yang dikenal sebagai *hotspot*, yaitu area dengan intensitas sel tumor tertinggi yang ditunjukkan dengan pewarnaan positif di inti. Area ini biasanya ditentukan menggunakan pembesaran rendah (100x), kemudian evaluasi dilakukan dengan pembesaran lebih tinggi (400x) (Hacking & Wang, 2022).

Penentuan hotspot dilakukan terlebih dahulu, kemudian dilakukan menghitung jumlah total inti sel tumor yang bervariasi antara 500 hingga 2.000 sel, dengan jumlah minimal yang direkomendasikan sebanyak 500 sel. Inti sel tumor akan menunjukkan pewarnaan nukleus menghasilkan warna cokelat atau keemasan yang dianggap positif. Penilaian protein Ki-67 tidak mempertimbangkan tingkat intensitas pewarnaan, melainkan menilai keberadaan atau ketidadaan pewarnaan pada nukleus sel. Sel-sel bukan tumor, seperti limfosit atau sel mioepitel, tidak diikutsertakan dalam perhitungan. Sel-sel dengan pewarnaan yang ambigu atau tidak jelas dihilangkan dari analisis (Skjervold *et al.*, 2022).

Indeks Ki-67 diungkapkan dalam bentuk persentase, yaitu jumlah sel dengan pewarnaan positif dibagi total sel yang dihitung, kemudian dikalikan 100%. Interpretasi hasil persentasi protein hingga saat ini masih bervariasi, namun konsensus terbaru menyarankan batas nilai tertinggi adalah 30%, tergantung pada konteks klinis dan rencana

terapi. Beberapa panduan juga menggunakan batas spesifik seperti 14% atau 20% yang terkait dengan skor rekuren atau subtipe molekuler. Penilaian manual memberikan keuntungan berupa akses yang lebih mudah dan biaya yang lebih rendah yang akan dilakukan oleh spesialis patologi anatomi. Penilaian manual tetap digunakan sebagai standar acuan meskipun metode digital semakin banyak diterapkan. (Shim *et al.*, 2024).

Gambar menunjukkan gambaran mikroskopis jaringan kanker payudara yang diwarnai secara imunohistokimia menggunakan antibodi Ki-67 pada perbesaran  $40\times$  dan  $100\times$  dengan mikroskop cahaya. Pewarnaan Ki-67 tampak sebagai warna coklat pada inti sel yang menunjukkan ekspresi positif, sedangkan inti sel yang tidak mengekspresikan Ki-67 tampak berwarna biru. Pada perbesaran rendah ( $40\times$ ), terlihat distribusi sel positif Ki-67 secara umum pada area tumor. Pada perbesaran lebih tinggi ( $100\times$ ), inti sel positif Ki-67 tampak lebih jelas dan ditunjuk oleh panah berwarna merah, yang mencerminkan aktivitas proliferasi sel tumor pada area tersebut (Đokić *et al.*, 2024)



**Gambar 2. 3** Gambaran Ilustrasi Penilaian Ki-67 (Đokić *et al.*, 2024)

### 2.5.2 Penilaian menggunakan Analisis Citra Digital

Penilaian indeks proliferasi Ki-67 menggunakan metode analisis citra digital dengan ImageJ dinilai mampu memproses dalam waktu singkat, pada saat yang sama menghasilkan data prognostik yang signifikan. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa penilaian Ki-67 menggunakan analisis citra digital cenderung memberikan persentase

Ki-67 yang lebih tinggi dibandingkan metode manual, sehingga diperlukan kembali penyesuaian *cut-off* klinis (Alam *et al.*, 2025).

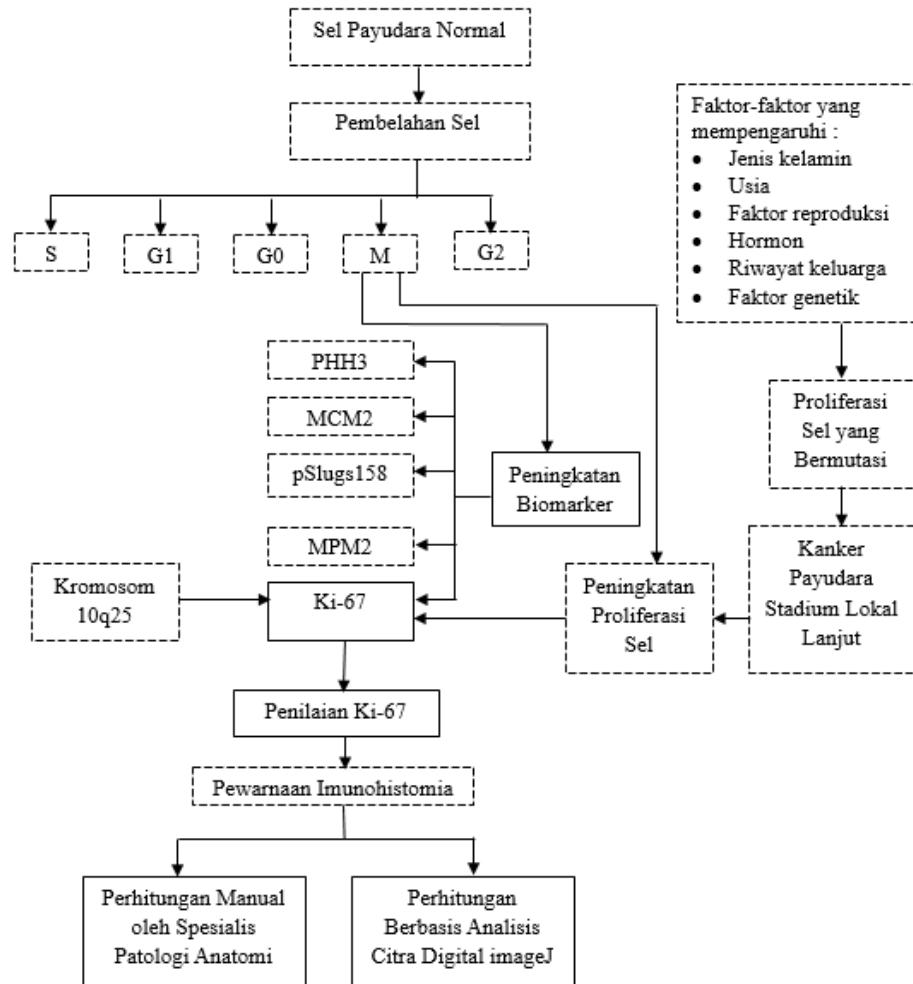
Penilaian indeks proliferasi Ki-67 secara digital pada kanker payudara dengan ImageJ dimulai dengan pemindaian preparat yang telah diberikan pewarnaan IHK menggunakan antibodi Ki-67 dan diberi label menggunakan mikroskop atau pemindai *whole-slide* untuk menghasilkan gambar *hotspot* dengan resolusi tinggi dalam format *TIFF*. Menggunakan ImageJ, *plugin Colour Deconvolution* digunakan untuk memisahkan pewarnaan diaminobenzidine (DAB) terlihat dengan warna cokelat dan hematoksilin berwarna biru, setelah itu saluran DAB diubah menjadi gambar *grayscale* untuk mempermudah mendeteksi nukleus yang positif. Gambar *grayscale* kemudian mengalami *thresholding* untuk menghasilkan citra biner dan fungsi *watershed* digunakan untuk memisahkan nukleus yang berdekatan menjadi ROI (*Region of Interest*) yang terpisah. Indeks Ki-67 kemudian dihitung sebagai persentase nukleus positif berbanding total nukleus (Li *et al.*, 2022).

## 2.6 ImageJ

ImageJ merupakan perangkat lunak pengolah citra yang didasarkan pada bahasa pemrograman java, yang diciptakan oleh Wayne Rasband di *National Institutes of Health*. Berasal dari program *NIH Image*, perangkat ini telah berkembang menjadi program analisis citra ilmiah yang bersifat *open-source* dan fleksibel. ImageJ dapat menyatukan berbagai *plugin* berbasis java untuk beraneka ragam tugas, mulai dari pengolahan citra tiga dimensi sel hidup hingga menganalisis radiologi. Dalam dunia penelitian biomedis, jaringan *plugin* yang dimiliki ImageJ memberikan kemudahan dalam dekonvolusi warna untuk memisahkan pewarnaan DAB dan hematoksilin. ImageJ juga mendukung segmentasi sel melalui metode *thresholding* dan *watershed* dalam analisis IHK (Al Taher *et al.*, 2024).

Inovasi terbaru yaitu DeepImageJ, sebuah *plugin* yang telah diprogram dalam ImageJ untuk mempermudah penggunaan analisis citra. Hal ini membantu mendeteksi nukleus dan mendekonvolusi pewarnaan menjadi lebih otomatis. Melalui jaringan yang terus berkembang dan berkelanjutan, ImageJ memiliki peran yang besar dalam bidang patologi digital, terutama dalam analisis IHK seperti Ki-67 (Dayan *et al.*, 2023).

## 2.7 Kerangka Teori



Keterangan:

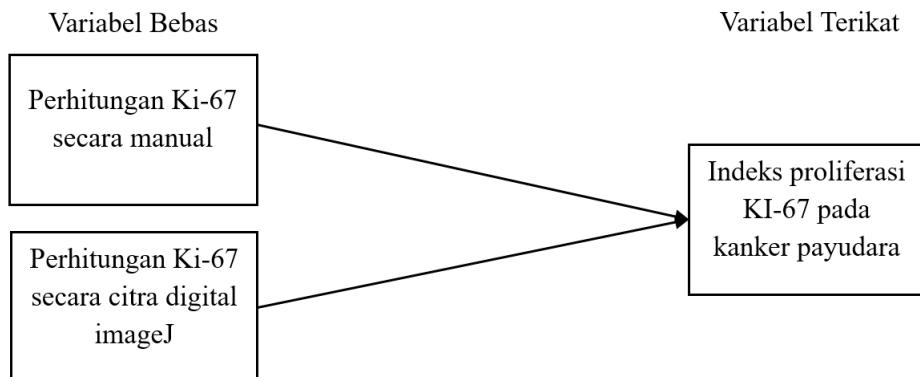


= Diteliti

= Tidak Diteliti

**Gambar 2. 4** Kerangka Teori (Shet, 2020; World Health Organization, 2020)

## 2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. 5 Kerangka Konsep

## 2.9 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

H0: tidak terdapat perbedaan ekspresi indeks proliferasi Ki-67 pada kanker payudara menggunakan perhitungan berbasis analisis citra digital imageJ dengan perhitungan manual.

H1: terdapat perbedaan ekspresi indeks proliferasi Ki-67 pada kanker payudara menggunakan perhitungan berbasis analisis citra digital imageJ dengan perhitungan manual.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Metode Penelitian**

Penelitian ini merupakan studi komparatif kuantitatif dengan pendekatan *cross-sectional* untuk mengetahui perbedaan indeks proliferasi Ki-67 menggunakan perhitungan manual dengan analisis citra digital imageJ kanker payudara RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung.

#### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **3.2.1 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober–November 2025.

##### **3.2.2 Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di bagian Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung.

#### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi penelitian adalah semua preparat jaringan kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan IHK antibodi Ki-67 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung dan tercatat di Laboratorium Patologi Anatomi pada periode 2024-2025.

##### **3.3.2 Sampel Penelitian**

Besar sampel dalam penelitian ini dihitung dengan rumus *purposive sampling*. Teknik *purposive sampling* digunakan dalam penelitian ini karena pemilihan sampel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sesuai dengan tujuan penelitian. Sampel dipilih secara *simple random sampling* untuk memastikan

bahwa preparat kanker payudara yang digunakan memiliki kualitas preparat jaringan dan pewarnaan imunohistokimia Ki-67 yang dapat dinilai baik melalui perhitungan manual maupun analisis citra digital menggunakan ImageJ. Dengan pendekatan ini, sampel yang diperoleh akan relevan dan representatif terhadap variabel yang diteliti, sehingga hasil perbandingan antara kedua metode penilaian dapat dianalisis secara optimal. Perhitungan besar sampel dalam penelitian ini, yaitu:

$$n = \left( \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}) \cdot \sigma_d}{\Delta} \right)^2$$

$$n = \left( \frac{(1.96 + 0.84) \cdot 0.20}{0.10} \right)^2$$

$$n = 31.36$$

Keterangan :

$n$  : jumlah pasangan sampel yang dibutuhkan

$Z_{1-\alpha/2}$  : skor Z untuk  $\alpha$  dua sisi

$Z_{1-\beta}$  : skor Z untuk kekuatan  $1 - \beta$

$\Delta$  : selisih rata-rata yang ingin diidentifikasi

$\sigma_d$  : standar deviasi dari perbedaan antara nilai manual dan digital

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh (Cattau *et al.*, 2023), rata-rata perbedaan Ki-67 antara metode manual dan digital adalah 18,41% dengan estimasi simpangan baku 20%. Tingkat signifikansi 5% dan power 80%, diperoleh jumlah sampel minimal sebanyak 32 preparat jaringan.

### 3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

#### 3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu perhitungan Ki-67 secara manual dan analisis citra digital imageJ.

#### 3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu indeks proliferasi Ki-67.

### 3.5 Kriteria Sampel

#### 3.5.1 Kriteria Inklusi

- a. Sediaan histopatologi yang terdiagnosis kanker payudara, dilakukan pemeriksaan imunohistokimia antibodi Ki-67 dan tercatat di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung pada tahun 2024

#### 3.5.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini

- a. Sediaan histopatologi dengan hasil pemeriksaan antibodi Ki-67 yang tidak tercatat dengan lengkap
- b. Sediaan histopatologi rusak dan tidak bisa dibaca
- c. Jumlah sel tumor terhitung <500 inti

### 3.6 Definisi Operasional

**Tabel 3.1 Definisi Operasional**

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Penilaian Ki-67 dengan perhitungan manual	Penilaian persentase oleh ahli patologi yang dilakukan secara visual	Hasil pemeriksaan oleh spesialis patologi yang didapatkan melalui rekam medis	Data hasil penilaian ahli patologi	1=<20% 2=>20%	Kategorik
Penilaian Ki-67 dengan analisis citra digital imageJ	Penilaian persentase Ki-67 menggunakan software imageJ	imageJ	Analisis citra digital imageJ	1=<20% 2=>20%	Kategorik

### 3.7 Instrumen Penelitian

#### 3.7.1 Instrumen Penelitian

Berikut ini merupakan instrumen yang digunakan dalam proses penelitian:

- a. Mikroskop cahaya Leica DM500
- b. Kamera digital mikroskop cahaya Leica ICC50 E

- c. Laptop Dell dengan *software* ImageJ dan analisis data SPSS
- d. laporan hasil pemeriksaan pasien yang berisi data hasil pemeriksaan IHK biopsi kanker payudara yang terdiagnosis histopatologis
- e. sediaan preparat biopsi kanker payudara terdiagnosis histopatologis yang telah diwarnai imunohistokimia antibodi Ki-67

### **3.8 Prosedur dan Alur Penelitian**

#### **3.8.1 Prosedur Penelitian**

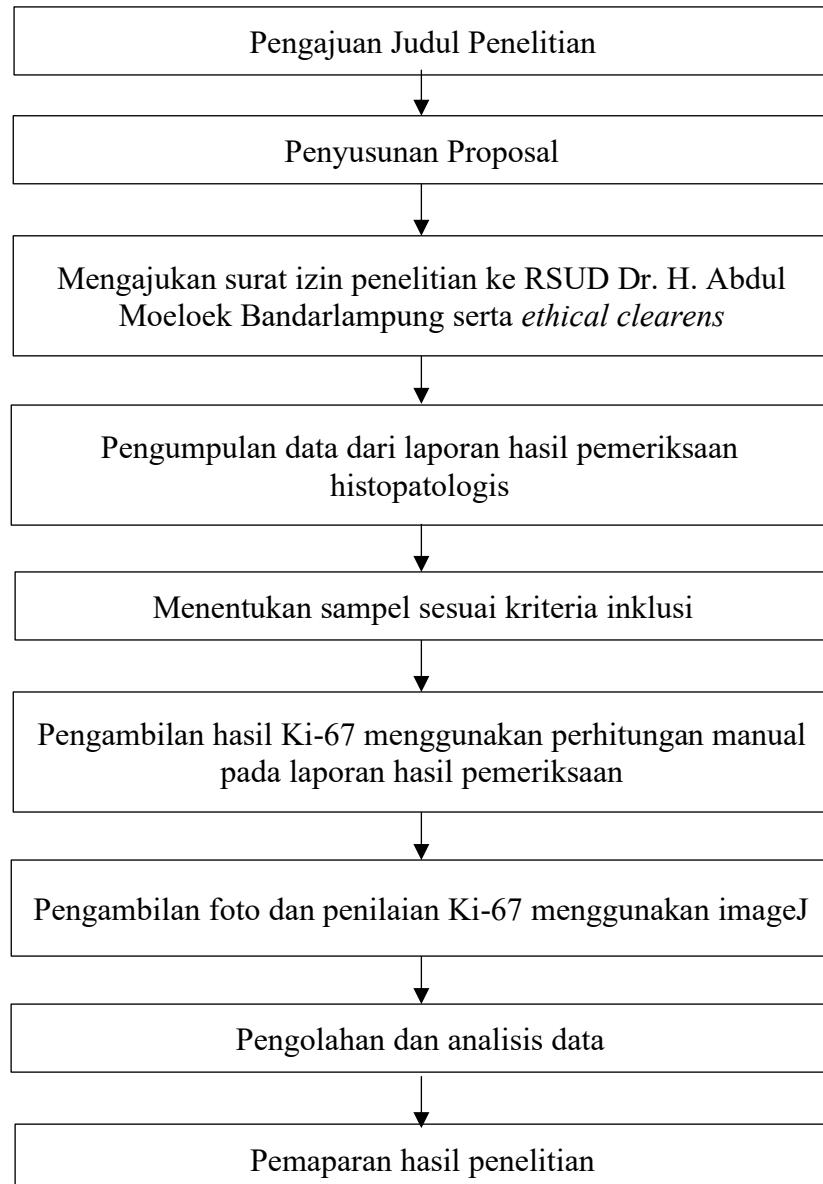
Tahapan-tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Persiapan penelitian dilakukan melalui berbagai tahap. Peneliti sebelumnya melakukan studi literatur dan menyusun proposal yang akan diajukan dan disetujui kepada pembimbing
2. Pengajuan *ethical clearance* melalui Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. Persiapan alat dan bahan berupa pengumpulan rekam medis subjek penelitian, pasien kanker payudara yang melakukan biopsi dan pemeriksaan imunohistokimia antibodi Ki-67 pada periode 2024, dan sediaan preparat biopsi dari pasien-pasien tersebut
4. Identifikasi data laporan hasil pemeriksaan IHK subjek dan pengelompokan pasien dengan data yang tidak lengkap dieksklusi
5. Pengambilan foto preparat biopsi kanker payudara menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran  $400\times$  dan penilaian indeks proliferasi Ki-67 berbasis analisis citra digital ImageJ menggunakan laptop peneliti yang telah tersedia *software* ImageJ.
6. Pencatatan data dan analisis menggunakan *software* SPSS dengan uji *Chi-square* untuk menguji hipotesis apakah terdapat

perbedaan indeks proliferasi Ki-67 menggunakan ImageJ dengan perhitungan manual pada kanker payudara

7. Interpretasi hasil analisis dan menyusun laporan akhir yang akan diajukan dan disetujui kepada pembimbing

### 3.8.2 Alur Penelitian



**Gambar 3. 1** Alur Penelitian

### **3.9 Manajemen Data**

#### **3.9.1 Pengolahan Data**

Setelah memperoleh data dari rekam medis dan ImageJ, data tersebut diolah melalui proses pengolahan data menggunakan perangkat lunak analisis data SPSS. Kegiatan pengolahan data tersebut meliputi:

a. Pemeriksaan Data (*Editing*)

Dilakukan untuk meneliti kelengkapan, kesinambungan, dan keseragaman untuk mempermudah dalam pengolahan data.

b. Pemberian Kode (*Coding*)

Pengklasifikasian dan pemberian kode dilakukan untuk memudahkan pengelompokkan data sesuai kategori.

c. Pemasukan data (*Entry data*)

Memasukkan atau memindahkan data yang diperoleh untuk dianalisis.

d. Pembersihan data (*Cleaning data*)

Pengecekan kembali data yang sudah dimasukkan ke dalam SPSS untuk mengetahui apakah terdapat kesalahan atau tidak.

e. Penyusunan data (*Tabulating data*)

Pengorganisasian data agar dapat mudah dijumlah, disusun, dan didata untuk disajikan dan dianalisis.

#### **3.9.2 Analisis Data**

##### **3.9.2.1 Analisis Univariat**

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui distribusi frekuensi hasil pemeriksaan Ki-67 yang didapatkan melalui laporan hasil pemeriksaan pasien dan analisis citra digital imageJ pada preparat IHK Ki-67 kanker payudara yang hasilnya ditampilkan dalam bentuk tabel frekuensi dan persentase.

##### **3.9.2.2 Analisis Bivariat**

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui perbedaan indeks proliferasi Ki-67 menggunakan perhitungan berbasil

analisis citra digital ImageJ dengan perhitungan manual pada kanker payudara. Uji *Chi-square* digunakan dalam analisis bivariat untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kondisi tersebut. Tingkat kesalahan yang ditetapkan adalah 10%, dengan batas kemaknaan 0,05, artinya jika nilai *p-value* < 0,05, maka hasil analisis dianggap signifikan, dan jika nilai *p-value* ≥ 0,05, maka hasil analisis dianggap tidak signifikan. H<sub>0</sub> diterima, dan H<sub>1</sub> ditolak. Jika dalam uji *Chi-square* terdapat lebih dari 20% sel yang memiliki nilai *expected* kurang dari 5, maka uji alternatif yang akan digunakan adalah uji *Fisher Exact*.

### 3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah memperoleh izin etik dari Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kerjasama Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, sebagaimana tertuang dalam surat keputusan nomor 5979/UN26.18/PP.05.02.00/2025 dan surat keterangan layak etik dari Ketua Komite Etik RSUD Abdul Moeloek, sebagaimana tertuang dalam surat keputusan nomor 624/KEPK-RSUDAM/X/2025.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan studi yang melibatkan 59 preparat imunohistokimia Ki-67 pasien kanker payudara di RSUD Abdul Moeloek pada tahun 2024, yang telah memenuhi kriteria inklusi yang ditetapkan, menghasilkan beberapa kesimpulan penting, diantaranya:

1. Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan penilaian indeks proliferasi Ki-67 antara metode perhitungan manual dan analisis citra digital menggunakan ImageJ pada kanker payudara ( $p=0,0001$ ).
2. Sebagian besar sampel preparat jaringan imunohistokimia kanker payudara dalam penelitian ini termasuk ke dalam kelompok proliferasi tinggi berdasarkan penilaian manual, yaitu 75% dari total subjek penelitian.
3. Sebagian besar sampel preparat jaringan imunohistokimia kanker payudara dalam penelitian ini termasuk dalam kelompok proliferasi tinggi berdasarkan analisis citra digital imageJ yaitu 73,3% dari total subjek penelitian.

#### **5.2 Saran**

Saran yang dapat diberikan dari setelah penelitian ini dilakukan yakni:

1. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan penilaian terhadap preparat jaringan terlebih dahulu agar penilaian menggunakan imageJ dapat lebih konsisten.

2. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan perangkat lunak dengan fitur yang lebih mendukung dalam segmentasi sel dalam menganalisis indeks proliferasi Ki-67 menggunakan citra digital.
3. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan konfirmasi morfologis preparat jaringan tumor kepada spesialis patologi anatomi terlebih dahulu untuk membedakan sel tumor dari sel inflamasi atau stroma.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Abubakr, A., Humayun, S., Ali, T., Khursheed, S., Khan, A., Khan, S., *et al.* 2024. Correlation Between Ki-67 Expression and Tumor Grade in Breast Cancer : A Cross-Sectional Study. 16(12):1-9.
- Al Taher, R. S., Abbas, M. A., Halahleh, K., & Sughayer, M. A. 2024. Correlation Between ImageJ and Conventional Manual Scoring Methods for Programmed Death-Ligand 1 Immuno-Histochemically Stained Sections. Technology in Cancer Research and Treatment.
- Alam, M. R., Seo, K. J., Yim, K., Liang, P., Yeh, J., Chang, C., *et al.* 2025. Comparative analysis of Ki-67 labeling index morphometry using deep learning, conventional image analysis, and manual counting. Translational Oncology. 51:102159.
- Bankhead, P. 2022. Developing image analysis methods for digital pathology. 257:391–402.
- Blake, D., Daniel, B., Magliocca, K., Shi, Q., & Viswanathan, K. 2023. Exploration of Digital Image Analysis for Ki67 Quantification in the Grading of Medullary Thyroid Carcinoma : A Pilot Study with 85 Cases. Head and Neck Pathology. 17(3):638–646.
- Calhoun, B. C., & Collins, L. C. 2015. Predictive markers in breast cancer: An update on ER and HER2 testing and reporting. Seminars in Diagnostic Pathology. 32(5):362–369.
- Cancer Society, A. 2022. 2022-2024-breast-cancer-fact-figures-ac.pdf. Atlanta: American Cancer Society.
- Catteau, X., Zindy, E., Bouri, S., Noël, J. C., Salmon, I., & Decaestecker, C. 2023. Comparison Between Manual and Automated Assessment of Ki-67 in Breast Carcinoma: Test of a Simple Method in Daily Practice. Technology in Cancer Research and Treatment. 22: 1–8.
- Cieśla, S., Wichtowski, M., Poźniak-Balicka, R., & Murawa, D. 2020. The surgical anatomy of the mammary gland (part 1.) General structure, embryogenesis, histology, the nipple-areolar complex, the fascia of the glandular tissue and the chest wall. Nowotwory. 70(5):211–219.

- Das, S., Dey, M. K., Devireddy, R., & Gartia, M. R. 2024. Biomarkers in Cancer Detection, Diagnosis, and Prognosis. *Sensors*. 24(1):24-37.
- Davey, M. G., Hynes, S. O., Kerin, M. J., Miller, N., & Lowery, A. J. 2021. Ki-67 as a prognostic biomarker in invasive breast cancer. *Cancers*. 13(17):1–19.
- Dayan, J., Goldman, N., Waiger, D., Melkman-Zehavi, T., Halevy, O., & Uni, Z. 2023. A deep learning-based automated image analysis for histological evaluation of broiler pectoral muscle. *Poultry Science*. 102(8):1–6.
- Denny, P., Gatsu, A., & Cahyani, A. A. E. 2022. Hubungan Faktor Risiko Usia Dengan Angka Kejadian Kanker Payudara Dan Tumor Jinak Payudara Di RSUD Wangaya Kota Denpasar Tahun 2019-2022 The Correlation Between Age Risk Factors And Incidence Rates Breast Cancer And Benign Breast Tumors In Hospitals Wangaya City Of Denpasar In 2019-2022. 434–441.
- Dobruch-Sobczak, K., Gumowska, M., Mączewska, J., Kolasińska-ćwikła, A., & Guzik, P. 2022. Immunohistochemical subtypes of the breast cancer in the ultrasound and clinical aspect – literature review. *Journal of Ultrasonography*. 22(89):93–99.
- Đokić, S., Gazić, B., Grčar Kuzmanov, B., Blazina, J., Miceska, S., Čugura, T., et al. 2024. Clinical and Analytical Validation of Two Methods for Ki-67 Scoring in Formalin Fixed and Paraffin Embedded Tissue Sections of Early Breast Cancer. *Cancers*. 16(7):1405.
- Fasching, P. A., Gass, P., Häberle, L., Volz, B., Hein, A., Hack, C. C., et al. 2019. Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 175(3):617–625.
- Feeley, L. P., Mulligan, A. M., Pinnaduwage, D., Bull, S. B., & Andrulis, I. L. 2020. Distinguishing luminal breast cancer subtypes by Ki67, progesterone receptor or TP53 status provides prognostic information. *Modern Pathology*. 27(4):554–561.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., et al. 2021. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 149(4):778–789.
- García-sancha, N., & Corchado-cobos, R. 2025. Understanding Susceptibility to Breast Cancer : From Risk Factors to Prevention Strategies. 26(1):2993.
- Gray, S., & Drake, R. L. 2020. Gray's Atlas Anatomy Third Edition (3 ed.). Philadelphia: Elsevier Inc.
- Hacking, S. M., & Wang, Y. 2022. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. *Journal of Clinical and Translational Pathology*.

- Healey, M. A., Hirko, K. A., Beck, A. H., Collins, L. C., & Stuart, J. 2020. Classification and prognosis in the Nurses' Health Study. *166*(2):613–622.
- Ivanova, M., Maria, F., Marianna, P., Carlo, D. E., & Elham, P. 2024. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO / CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2 - low breast cancer. *Virchows Archiv.* 484(1):3–14.
- Kreipe, H., Harbeck, N., & Christgen, M. 2022. Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 14:1–10.
- Li, L., Han, D., Yu, Y., Li, J., & Liu, Y. 2022. Artificial intelligence-assisted interpretation of Ki-67 expression and repeatability in breast cancer. *Diagnostic Pathology.* 17(1):1–10.
- Liambo, I. S., Frisitiohady, A., & Malaka, M. H. 2022. Payudara Review: Pathophysiology, Epidemiology, and Cell Line of Breast Cancer. *Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan.* 8(1):17–22.
- Liu, Q., Zhao, Z., Lou, L., Li, Y., & Wang, S. 2025. Multi scale deep learning quantifies Ki67 index in breast cancer histopathology images. *15*:44972.
- Martino, F., Ilardi, G., Varricchio, S., Russo, D., Maria, R., Crescenzo, D., *et al.* 2024. A deep learning model to predict Ki-67 positivity in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Pathology Informatics.* 15:100354.
- Mescher AL. Skin. 2019. Junqueira's Basic Histology : Text & Atlas (15th ed.). In McGraw-Hill Education.
- Mougeot, G., Dubos, T., Chausse, F. De, Pe, E., Graumann, K., Tatout, C., *et al.* 2022. Deep learning – promises for 3D nuclear imaging : a guide for biologists. *135*:258986.
- Mushtaq, M., Chaudry, S. S., Sheikh, A. K., Khan, N., Khattak, A., Akbar, A., *et al.* 2021. Comparison of different molecular subtypes with 14% ki-67 cut-off threshold in breast cancer patients of pakistan- an indication of poor prognosis. *Archives of Iranian Medicine.* 24(11):837–844.
- Nielsen, T. O., Leung, S. C. Y., Rimm, D. L., Dodson, A., Acs, B., Badve, S., *et al.* 2021. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *Journal of the National Cancer Institute.* 113(7):808–819.
- Purwanti, S., Syukur, N. A., & Haloho, C. B. R. 2021. Faktor Risiko Kejadian Kanker Payudara Wanita. 3168–175.
- Rahmawati, D. R., Nurrochmad, A., Jenie, R. I., & Meiyanto, E. 2023. The Synergistic Cytotoxic Effect of Pentagamavunon-1 (PGV-1) and Curcumin Correlates with the Cell Cycle Arrest to Induce Mitotic Catastrophe in 4T1 and

- T47D Breast Cancer Cells. 15(5):296-350.
- Rewcastle, E., Skaland, I., Gudlaugsson, E., Kavlie, S., Jan, F., & Janssen, E. A. M. 2024. The Ki67 dilemma: investigating prognostic cut - offs and reproducibility for automated Ki67 scoring in breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 207(1):167–178.
- Shadrina, G., Sepestian, R., & Djannah, F. 2024. Histopathological Features and Diagnosis of Breast Cancer. 10(11):793–798.
- Shet, T. 2020. Ki-67 in breast cancer: Simulacra and simulation. Indian Journal of Cancer. 57(3):231–233.
- Shim, V. C., Baker, R. J., Jing, W., Puentes, R., Agersborg, S. S., Lee, T. K., *et al.* 2024. Evaluation of the international Ki67 working group cut point recommendations for early breast cancer: comparison with 21-gene assay results in a large integrated health care system. Breast Cancer Research and Treatment. 203(2):281–289.
- Skjervold, A. H., Pettersen, H. S., Valla, M., Opdahl, S., & Bofin, A. M. 2022. Visual and digital assessment of Ki-67 in breast cancer tissue - a comparison of methods. Diagnostic Pathology. 17(1):1–14.
- Smolarz, B., Zadro, A., & Romanowicz, H. 2022. Treatment (Review of Literature). 14:2569.
- Stanisławek, A. 2021. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies— An Updated Review. 13:4287.
- Suryani, Y. 2020. Kanker Payudara. Sumatera Barat: PT. Freeline Cipta Granesia.
- Weigert, M., Schmidt, U., Sugawara, K., Génomique, I. De, Lyon, F. De, Normale, É., *et al.* 2020. Star-convex Polyhedra for 3D Object Detection and Segmentation in Microscopy. 3666–3673.
- Wetan, N. M. Y. 2019. Perbedaan Karakteristik Pasien Kanker Payudara Stadium Dini Dengan dan Tanpa Metastasis Kelenjar Getah Bening Aksila di RSUP Sanglah Denpasar. JBN (Jurnal Bedah Nasional). 3(1):11.
- World Health Organization. 2020. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. 181–185.
- Yuniarti, K. 2023. Upaya Pencegahan Kejadian Kanker Payudara Dengan Edukasi Pemeriksaan Payudara Sendiri ( Sadari ) pada Wanita di Kabupaten Kapuas. 3(2):2–7.
- Zhang, G., Shi, Z., Liu, L., Yuan, H., Pan, Z., Li, W., *et al.* 2021. The prognostic relevance of p53 and Ki-67 to chemotherapy sensitivity and prognosis in triple-negative breast cancer. 10(2):1082–1087.