

Potensi Penggunaan Kecerdasan Buatan dalam Penegakkan Diagnosis Patologi Penyakit Ginjal Kronik

Andy Santoso Hioe, Monik
Ediana Miranda, Kusmardi

Departemen Patologi
Anatomik, Fakultas
Kedokteran Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Dr. Cipto
Mangunkusumo
Jakarta

Penulis korespondensi: dr. Monik
Ediana Miranda, Sp. P.A., Subsp.
URL (K)

Departemen Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Dr. Cipto
Mangunkusumo

Email:
andysantosohioe@gmail.com;
doktermonik@gmail.com;
kusmardis@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan global. Di Indonesia, prevalensi penyakit ginjal kronik meningkat dari 0,2% pada tahun 2013 menjadi 0,3% pada tahun 2018. Dalam praktik patologi ginjal nontumor, penggunaan pulasan khusus dan tingginya nilai interobserver variability alat-alat penilaian penentu prognosis seperti klasifikasi Banff dan MEST-C masih menjadi masalah yang krusial. Saat ini perkembangan patologi digital dan kecerdasan buatan cukup pesat, mencakup penerapannya dalam melakukan low-level tasks dan high-level tasks pada gambar digital. Salah satu jenis kecerdasan buatan, yaitu convolutional neural network (CNN) telah terbukti mampu melakukan identifikasi, segmentasi dan kuantifikasi struktur- struktur jaringan pada whole slide image (WSI). Pada sediaan patologi ginjal, CNN mampu melakukan identifikasi glomerulus dan tubulus serta komponen terkait (kapsula Bowman, sel mesangial, interstisium). Lebih lanjut, CNN juga dapat mengidentifikasi lesi-lesi pada glomerulus dan tubulus, seperti sklerosis glomerulus, proliferasi sel mesangial, fibrosis interstisial dan atrofi tubulus. Hal ini dapat menjawab permasalahan tingginya nilai interobserver variability pada alat-alat prognosis patologi ginjal. Saat ini penggunaan kecerdasan buatan dalam memulas secara digital jaringan ginjal nontumor pada WSI menjadi area penelitian yang potensial. Diharapkan penerapan kecerdasan buatan dalam patologi digital terutama di bidang patologi ginjal nontumor dapat berkontribusi dalam meningkatkan optimalisasi dan efisiensi kerja.

Kata kunci: Kecerdasan buatan, patologi penyakit ginjal kronik, patologi digital

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal merupakan salah satu penyakit kronik yang sering terabaikan, mempunyai dampak tak langsung pada morbiditas dan mortalitas global. Penelitian *Global Burden of Disease* 2015 mengestimasi pada tahun 2015 terdapat 1,2 juta kematian akibat gagal ginjal, meningkat 32% dari tahun 2005. Pada tahun 2010, 2,3-7,1 juta jiwa diestimasi meninggal dunia akibat *end-stage kidney disease* (ESKD) tanpa akses terhadap dialisis. Sebagai tambahan, setiap tahun, terdapat sekitar 1,7 juta jiwa meninggal akibat gagal ginjal akut. Secara keseluruhan, diestimasi sekitar 5-10 juta jiwa meninggal akibat gagal ginjal.¹ Penyakit ginjal kronik juga menyebabkan 2.546.700 tahun-kehidupan yang hilang dan penurunan kualitas hidup akibat disabilitas terkait penyakit ginjal kronik.² Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan insidens penyakit ginjal kronik mencapai 200 kasus per juta per tahun pada beberapa negara dengan prevalensi 11,5%. Di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi penyakit ginjal kronik meningkat dari 0,2% pada tahun 2013 menjadi 0,3% pada tahun 2018.³ Penyakit ginjal kronik dapat berlanjut menjadi gagal ginjal, yang membutuhkan dialisis atau transplantasi ginjal yang dapat menyelamatkan jiwa.⁴

Patologi ginjal merupakan ranah khusus dalam bidang patologi yang mempunyai berbagai teknik histologi yang dilakukan secara rutin untuk mendapatkan diagnosis akhir dalam praktik keseharian.⁵ Dalam patologi ginjal nontumor, beberapa alat semikuantitatif yang digunakan dalam menilai prognosis penyakit seperti klasifikasi Banff untuk penilaian keberhasilan transplantasi ginjal, klasifikasi MEST-C untuk penilaian nefropati IgA, dan sistem NIH untuk nefritis lupus, telah terbukti sebagai prediktor yang baik dalam menilai fungsi ginjal dan luaran organ donor. Namun, alat-alat prediktor tersebut memiliki nilai *interobserver variability* yang tinggi, sehingga berpengaruh pada manajemen penyakit terkait. Beberapa permasalahan nefropatologi transplantasi dan penyakit ginjal nontumor tersebut menggambarkan kebutuhan mendesak dalam meningkatkan keterulangan (*reproducibility*) dengan memperbaiki kualitas data histopatologi pada alat-alat yang telah ada, yang telah terbukti berguna dalam klasifikasi diagnostik, prongostikasi, dan prediksi respons terapi dalam pengobatan presisi.⁶ Kebutuhan tersebut berpotensi diselesaikan dengan penggunaan kecerdasan buatan (*artificial intelligence*, AI). AI dapat membantu menstandarisasi pemeriksaan, mengeliminasi perbedaan antara pengamat dan meningkatkan objektivitas dengan menilai ciri morfologi secara akurat. Selain itu, AI dapat menyediakan kriteria yang jelas berdasarkan perhitungan algoritmik program, yang dapat meningkatkan keterulangan alat-alat prediktor tersebut.^{7,8}

Dalam beberapa tahun terakhir, pengaplikasian patologi digital dan penggunaan kecerdasan buatan dalam bidang patologi berkembang begitu pesat. Penerapan patologi digital ditandai dengan penggunaan *whole slide imaging* (WSI) menggantikan slaid kaca yang telah lama digunakan dalam praktik keseharian seorang patolog. Penggunaan WSI juga diikuti dengan perkembangan kecerdasan buatan dalam bidang patologi melalui penggunaan *machine learning* (ML) atau *deep learning* (DL), mendorong perkembangan alat berbasis-komputer untuk menunjang tugas-tugas yang dikerjakan secara manual dan memakan waktu. Integrasi antara kedua alat tersebut dapat membantu patolog dalam praktik keseharian melalui analisis gambar komputasional (*computational image analysis*).⁵

Salah satu tujuan dari pengembangan aplikasi AI dalam bidang patologi adalah mengotomatisasi tugas yang memakan waktu dan tenaga. Selain itu, pengembangan aplikasi

AI diharapkan dapat memproses tugas tingkat-tinggi (*high-level tasks*).^{9,10} Dengan potensi-potensi penggunaan AI yang dapat menjawab tantangan dalam bidang patologi, khususnya patologi ginjal, perlu dilakukan studi literatur penerapan AI dalam bidang patologi penyakit ginjal kronik yang diharapkan dapat mengoptimalkan penggunaan AI dalam membantu sistem kerja patologi.

PATOLOGI PENYAKIT GINJAL KRONIK

Salah satu tantangan yang dihadapi klinisi dalam mengevaluasi pasien dengan penurunan fungsi ginjal signifikan adalah membedakan antara cedera ginjal akut (*acute kidney injury*, AKI) dengan penyakit ginjal kronik. Dengan etiologi yang berbeda, penentuan diagnosis yang tepat akan mempengaruhi pemilihan manajemen terapi dan prognosis dari kedua entitas tersebut.¹¹ Dalam hal ini, kebutuhan pemeriksaan biopsi ginjal menjadi esensial karena dapat menentukan jenis dan derajat kerusakan yang terjadi pada ginjal. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa tidak dilakukannya biopsi ginjal pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan terlewatnya diagnosis nefritis interstisial, yang dapat mengalami progresi menuju ESKD dengan cepat tanpa tatalaksana yang tepat. Lupus eritematosus sistemik, vaskulitis, dan purpura alergik juga dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal, dan biopsi ginjal menjadi metode krusial dalam mengevaluasi aktivitas dan keparahan dari penyakit tersebut.¹²

Penyakit ginjal kronik (*chronic kidney disease*, CKD) merupakan masalah kesehatan global yang mempengaruhi hingga 15% populasi dunia dan dengan insidensi dan prevalensi yang terus meningkat. Diabetes dan hipertensi merupakan penyebab paling umum dari CKD, namun penyebab tambahan lain meliputi etiologi imunologis, non-imunologis, dan herediter pada glomerulus dan tubulointerstisial. Gambaran patologis umum jejas organ yang terlihat pada penyakit ginjal kronik meliputi glomerulosklerosis global, atrofi tubulus, fibrosis interstisial, inflamasi kronis, dan arteriosklerosis. Ciri-ciri kronis tambahan dapat terlihat bergantung pada etiologi terkait, termasuk glomerulosklerosis segmental, ekspansi dan sklerosis mesangial, serta hialinosis arteriol.⁴

1. Glomerulosklerosis dan peran podosit serta sel mesangial

Glomerulosklerosis merupakan proses fibrosis glomerulus, dan merupakan

ciri patologik utama dari penyakit ginjal kronik. Glomerulosklerosis global didefinisikan sebagai obliterasi komplet lumen kapiler glomerulus dengan peningkatan matriks kolagen dengan atau tanpa hialinosis (akumulasi materi amorf, eosinofilik, mengkilat yang terpulsa positif dengan *periodic-acid Schiff*, PAS) pada keseluruhan struktur glomerulus. Glomerulosklerosis dapat terjadi secara segmental, yang hanya mengenai sebagian struktur glomerulus.⁴ Pada fase awal, glomerulus yang terdampak dapat menunjukkan *glomerular basement membrane* (GBM) yang kolaps dan berlekuk, yang dapat dilihat dengan baik menggunakan pulasan PAS dan *Jones methenamine silver* (JMS). Pada fase lanjut, glomerulus tersebut sepenuhnya rusak (sklerosis global), ditandai dengan sel glomerulus yang hilang, lekukan yang nyata dan kolaps GBM, dan ekspansi matriks mesangial. Gambaran glomerulus tersebut cenderung tidak terlihat pada pulasan hematoksin-eosin, menyebabkan kekeliruan pada penilaian. Namun, hal ini dapat diatasi dengan pulasan PAS dan JMS. Fibrosis subkapsular juga dapat diidentifikasi lebih mudah menggunakan pulasan PAS.¹³ Glomerulosklerosis fokal segmental (*focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS) diklasifikasikan menjadi varian perihilar, tip, seluler, *collapsing*, dan *not otherwise specified*. Varian *not otherwise specified* merupakan varian yang paling sering dan tidak dapat dimasukkan ke dalam bentuk morfologik lain. Penyakit glomerulus ditandai dengan proteinuria akibat disfungsi dan hilangnya podosit. Penelitian-penelitian telah membuktikan kehilangan podosit menyebabkan kebocoran komponen terfiltrasi, menyebabkan lesi fokal sklerotik dan progresi menjadi glomerulosklerosis global. FSGS primer merupakan sebuah sindrom heterogen yang disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan, termasuk di antaranya sitokin yang bersirkulasi yang dapat secara langsung mencederai podosit dan menyebabkan hilangnya tonjolan kaki (*foot process*) dan proteinuria. Respons adaptif terhadap hiperfiltrasi, akibat dari hipertensi dan kerusakan nefron, menyebabkan hipertrofi glomerulus dan jejas podosit. Stres hipertrofik podosit menyebabkan proteinuria dan kematian podosit, menghasilkan fibrosis lokal yang dapat menyebar. Selain itu, peradangan glomerulus dan berbagai macam faktor seperti infeksi dan toksin, dapat menginisiasi jejas podosit dan berkontribusi pada perkem-

banglan glomerulosklerosis.⁴ Perubahan morfologi pada glomerulosklerosis fokal segmental seperti kondensasi atau kolaps *glomerular tuft* dan sklerosis glomerulus dapat diidentifikasi dengan pulasan PAS, JMS, dan *Masson trichrome*.¹³ Penggunaan teknik imunofluoresens pada FSGS hanya menunjukkan pulasan IgM dan C3 non-spesifik yang berasosiasi dengan area sklerosis.¹⁴

Ciri patologis dari ekspansi matrik mesangial (*crescent*) telah diketahui sebagai ciri yang khas pada berbagai macam penyakit ginjal kronik. Penelitian oleh Steffes, et al dan Osterby menggunakan biopsi serial pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 dan membuktikan ekstensi ekspansi matriks mesangial difus berkorelasi dengan perkembangan penyakit. Secara morfologi, ekspansi matriks mesangial didefinisikan sebagai peningkatan material ekstraseluler mesangial dengan lebar antar ruang lebih dari dua nukleus sel mesangial pada satu atau lebih area mesangial. Pada stadium lanjut penyakit jantung diabetes, mesangium secara khas mengandung nodul (nodul Kimmelstiel-Wilson) dengan inti matriks hiposeluler bulat yang mengelilingi lengkung kapiler paten. Peningkatan jumlah sel mesangial (lebih dari tiga nukleus sel mesangial dalam area tunas kapiler glomerulus) membentuk hiperselularitas mesangial, yang sering terjadi pada inflamasi glomerulus pada kondisi seperti nefritis lupus dan nefropati IgA.⁴ *Crescent* dapat sangat jelas terlihat mendestruksi struktur glomerulus normal dan muncul sebagai fokus peradangan "interstisial" pada pulasan hematoksin-eosin. Pulasan PAS dapat secara jelas mengidentifikasi GBM yang tersisa atau membran basal kapsula Bowman, megonfirmasi keberadaan *crescent*. Pulasan PAS juga dapat membedakan antara *crescent* dengan fibrosis subkapsular, yang secara morfologi terlihat mirip. Nodul Kimmelstiel-Wilson dapat teridentifikasi dengan pulasan PAS (ungu tua-merah muda), *Masson trichrome* (biru gelap), dan JMS (coklat).¹³ Dengan teknik imunofluoresens, terdapat dominasi deposisi IgA pada daerah mesangial. Deposit IgA mempunyai ciri terlokalisir pada mesangium, dengan atau tanpa pulasan pada lengkung kapiler. IgG dan IgM mungkin dapat terlihat, namun tidak lebih intens dibandingkan IgA.¹⁴

2. Atrofi tubulus dan fibrosis interstisial

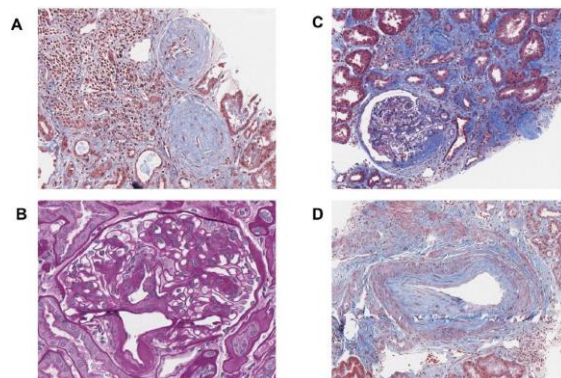
Atrofi tubulus dan fibrosis interstisial merupakan istilah luas yang digunakan untuk menjelaskan pola kerusakan tubulointerstisial kronik, terutama pada kondisi yang secara klinis sebagai penyakit ginjal kronik dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Derajat fibrosis interstisial dan atrofi tubulus secara langsung berkorelasi dengan prognosis buruk pada berbagai kategori penyakit. Gambaran atrofi klasik ditandai dengan sel epitel tubulus yang memipih; penyempitan lumen tubulus yang terkadang terisi silinder hialin; serta penebalan, penyusutan dan duplikasi membran basal tubulus. Diameter tubulus yang atrofi berkurang lebih dari 50% dibandingkan dengan tubulus nonatrofik di sekitarnya, dan *brush border* sel epitel tubulus hilang sejak awal transisi ke atrofi tubulus. Biasanya, terdapat derajat fibrosis interstisial yang proporsional yang memisahkan tubulus yang terdiri dari kolagen dan molekul matriks ekstraseluler terkait yang memperluas interstisium. Tubulus atrofi perlu dibedakan dari cedera tubulus akut, yaitu cedera reversibel dengan dilatasi tubulus, membran basal tubulus yang halus dan ketebalannya menetap, dan ekspansi interstisial bersifat edematosa tanpa peningkatan sel interstisial atau matriks ekstraseluler.⁴

Atrofi tubulus dan fibrosis interstisial dapat dipertimbangkan sebagai elemen struktural dalam ranah fibrogenik, termasuk di dalamnya aktivasi miofibroblast, infiltrasi sel inflamatorik, dan pengurangan mikrovaskular. Peningkatan fibrosis disertai dengan akumulasi protein matriks ekstraseluler. Aktivasi miofibroblast ditandai dengan peningkatan α -aktin otot polos (*smooth muscle α -actin*) pada fibroblast pada area interstisial. Inflamasi merupakan komponen utama dari fibrosis ginjal. Setelah cedera ginjal, sel imun direkrut menuju tubulointerstisium dan menetap saat cedera berat dan memanjang, termasuk korteks ginjal fibrotik dan nonfibrotik yang terdiri dari limfosit, monosit, dan sel plasma. Setelah itu, sel T memori efektor, sel B dan sel plasma berkontribusi terhadap inflamasi dan fibrosis persisten, ketika sel T regulatorik memainkan peran perbaikan dan fenotip makrofag berubah dari M1 menjadi M2. Pada akhirnya, sel endotel kapiler rentan terhadap jejas, menyebabkan senesens, apoptosis, dan pengurangan mikrovaskular, seluruhnya merupakan tanda dari fibrosis ginjal lanjut.⁴

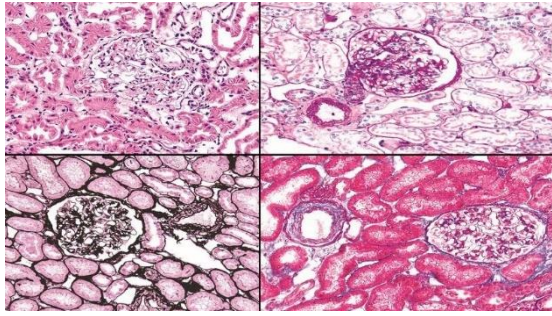
Pulasan histokimia dapat membantu dalam penegakan diagnosis fibrosis interstisial dan atrofi tubulus. Fibrosis ditandai dengan peningkatan volume materi biru padat yang memisahkan tubulus pada pulasan *Masson trichrome*, atau materi fibriler hitam pada pulasan JMS. Pulasan PAS dapat juga membantu memperjelas struktur membran basal tubulus dan perubahan yang terjadi. Infiltrasi limfositik intratubular yang merupakan tanda diagnostik untuk rejeksi seluler akut dapat diidentifikasi dengan pulasan PAS.¹³

3. Vaskulopati

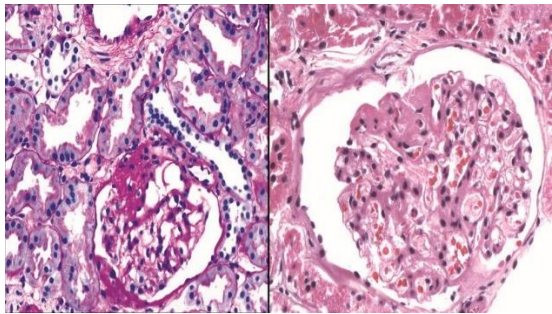
Lesi vaskulopati sering ditemukan pada penyakit ginjal kronik. Hialinosis arterial, deposisi materi amorf, eosinofilik pada tunika intima dan media arteriol aferen dan eferen merupakan ciri khas dari penyakit ginjal diabetik. Arteriosklerosis, ditandai dengan penebalan tunika media, fibrosis tunika intima, dan perlekukan pembuluh darah, sering terjadi pada arteri interlobular dan arteri yang lebih besar. Arteriosklerosis merupakan ciri khas dari penyakit ginjal terkait-hipertensi.⁴ Hiperplasia lapisan mioepitel, ditandai dengan gambaran "onion-skin", merupakan tanda dari kerusakan arterial akibat hipertensi maligna. Gambaran ini dapat terlihat jelas dengan pulasan PAS.¹³



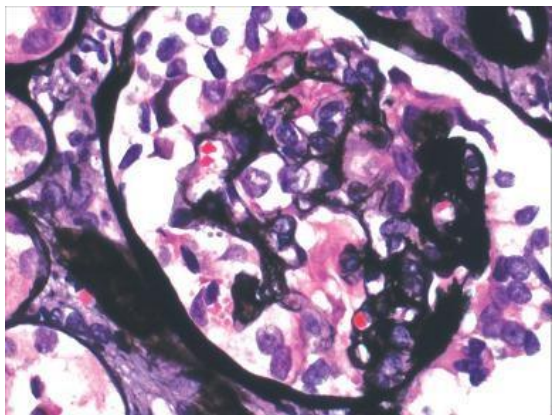
Gambar 1. Gambaran patologik representatif biopsi ginjal formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) dan analisis histokimia. (A-D) Potongan terfiksasi-formalin dengan ketebalan dua sampai tiga mikrometer dipulas oleh PAS yang menunjukkan (A) glomerulus dengan sklerosis global, fibrosis interstisial dan atrofi tubulus (*interstitial fibrosis and tubular atrophy*, IFTA) dan inflamasi kronis; (B) sklerosis mesangial; (C) glomerulosklerosis fokal segmental dan IFTA; dan (D) arteriosklerosis pada arteri arkuata.⁴



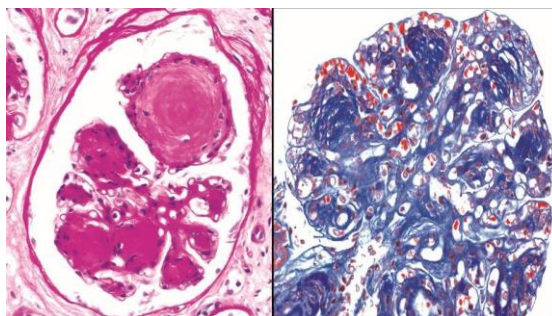
Gambar 2. Jaringan ginjal normal yang dipulas dengan hematoksin-eosin (kiri atas), *periodic-acid Schiff* (kanan atas), *Jones methenamine* (kiri bawah) dan *Masson trichrome* (kanan bawah).¹³



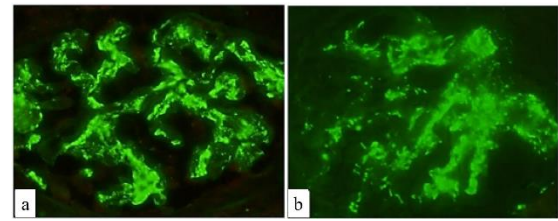
Gambar 3. Glomerulosklerosis segmental kurang jelas terlihat pada pulasan hematoksin eosin (kiri), dibandingkan dengan yang terpulsa PAS.¹³



Gambar 4. Varian *collapsing* dari glomerulopati sklerosis fokal menunjukkan glomerulus yang menyusut dan droplet protein pada pulasan Jones.¹³



Gambar 5. Nodul Kimmelstiel-Wilson pada nefropati diabetik diperjelas dengan pulasan PAS (gambar kiri) dan *Masson trichrome* (gambar kanan).¹³



Gambar 6. Contoh penggunaan teknik imunofluoresens pada penyakit glomerulus. (a) Gambar menunjukkan deposit mesangial IgA pada nefropati IgA primer; (b) deposit C3 juga terlihat pada jaringan yang sama seperti gambar a.¹⁴

TANTANGAN DALAM PATOLOGI PENYAKIT GINJAL KRONIK SAAT INI

Patologi ginjal merupakan baku emas standar dalam diagnosis berbagai penyakit pada glomerulus dan tubulus ginjal. Bekerja sama dengan ahli ginjal dan hipertensi, dalam keseharian patologi ginjal menegaskan diagnosis biopsi ginjal dengan menggunakan mikroskop cahaya, mikroskop imunofluoresens dan informasi klinis untuk memformulasikan diagnosis klinikopatologi definitif. Namun, patologi biopsi ginjal tidak mempunyai model diagnostik yang seragam dan terstandarisasi. Tingkat persiapan spesimen biopsi ginjal pada setiap rumah sakit dapat berbeda, dan variasi penilaian antara patolog dapat bervariasi dengan perbedaan yang signifikan. Keterulangan yang rendah dapat mempengaruhi diagnosis biopsi ginjal. Hal ini tidak hanya memperlama pemberian terapi pada pasien namun juga menciptakan lingkungan tidak kondusif dalam penelitian klinis dan proses akademik.¹⁵

Penggunaan berbagai metode pulasan yang ekstensif merupakan praktik umum dalam praktik patologi ginjal dalam keseharian.¹⁵ Pulasan hematoksin-eosin yang digunakan rutin dalam pemeriksaan histopatologi, *Masson trichrome* untuk menilai jaringan ikat, pulasan PAS dan JMS untuk menilai membran basal glomerulus, rutin digunakan dalam penilaian diagnosis ginjal nontumor. Penggunaan pulasan khusus yang rutin dilakukan pada penegakan diagnosis penyakit ginjal kronik sering memerlukan waktu persiapan, tenaga, dan monitoring yang panjang oleh tenaga laboratorium, sehingga meningkatkan biaya prosedur dan memperpanjang waktu.¹⁶ Evaluasi morfologi bergantung dengan kualitas potongan, ekspertise patolog dalam mengidentifikasi struktur dan perubahan terkait, dan penggunaan indikator kuantitatif dan semi-kuantitatif dalam mengevaluasi derajat kerusakan jaringan. Evaluasi kuantitatif visual, seperti analisis perhitungan, morfometri, dan distribusi beberapa primordium histologik, dapat menjadi prediktor kuat dalam prognosis berbagai penyakit ginjal. Namun, analisis kuantitatif

tersebut menjadi tantangan dan membutuhkan waktu serta tenaga yang ekstensif bila dikerjakan oleh manusia.¹⁵

Selain variabilitas pada pengelolaan spesimen di antara rumah sakit, tingginya angka *interobserver variability* pada beberapa alat-alat penilaian tingkat kronisitas ginjal juga menjadi masalah yang dihadapi patologi ginjal. Beberapa alat penilaian seperti klasifikasi Banff untuk menilai rejeksi ginjal *allograft*, skor MEST-C untuk menilai derajat kerusakan ginjal pada nefropati IgA, dan sistem NIH untuk nefritis lupus telah terbukti dapat menjadi prediktor fungsi ginjal dan luaran hasil donor, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa alat-alat ini memiliki angka *interobserver variability* yang tinggi.^{7,8,17}

Huang SC, et al menunjukkan bahwa keterulangan klasifikasi Banff pada delapan patologi ginjal independen dari rumah sakit di Taiwan menunjukkan tingkat *interobserver reliability* yang rendah, yaitu 0,27; 0,30; dan 0,26 pada skor *i*, *ti*, dan *i*-IFTA (nilai-*p* = 0,147), meskipun mempunyai nilai *intraobserver reliability* yang tinggi.¹⁸ Pada penelitian lain yang menguji nilai *inter-rater reliability* klasifikasi Banff menunjukkan nilai skor *g*, *ptc*, *i*, *t*, *cg*, *ci* dan *ct* berkisar antara 0,306 sampai 0,480. Dalam pendekatan diagnosis nefritis lupus, penilaian nefropatologi tetap merupakan standard kriteria dalam mendiagnosis nefritis lupus dan juga merupakan prediktor terbaik dalam penentuan ESKD. Penilaian dilakukan dengan cara menentukan kelas glomerulonefritis lupus dari kelas I sampai VI berdasarkan dari hasil pemeriksaan histopatologi, imunohistologi, dan mikroskop elektron transmisi yang mengacu pada klasifikasi dari *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*. Klasifikasi tersebut terdiri dari tiga parameter, yaitu kelas, indeks aktivitas, dan indeks kronisitas, yang dapat memberikan informasi terkait prognosis dan pilihan tata-laksana. Karena nefritis lupus mempunyai spektrum histopatologi yang luas, sebagian besar keterulangan dari penilaian nefritis lupus suboptimal. Nilai *inter-rater reliability* untuk kelas I sampai VI berada di antara 0,19 dan 0,60, mengindikasikan nilai yang buruk hingga moderat. Tidak jauh berbeda, nilai *inter-rater reliability* untuk indeks aktivitas dan indeks kronisitas berada dalam rentang 0,4-0,7.⁶ Keterulangan, yang dinilai dengan cara *inter-rater* dan *intra-rater reliability*, merupakan salah satu alat penting dalam klasifikasi skoring/penentuan derajat. Sehingga, kebutuhan untuk menggunakan alat ukur yang mempunyai keterulangan yang baik menjadi sangat penting.¹⁸

PENGUNAAN KECERDASAN BUATAN DALAM PATOLOGI

Seiring dengan perkembangan zaman dan kemajuan teknologi, penerapan AI dapat dirasakan di berbagai sektor, termasuk dalam bidang kesehatan. Dalam bidang patologi, AI memiliki peran yang sangat penting, dengan implikasi dalam diagnosis, penelitian, uji klinis, dan terapi target. Akses ke patologi digital melalui pemindaian WSI telah mendorong penerapan yang lebih dalam terhadap AI pada gambar digital tersebut. WSI dibuat dengan memindai slaid mikroskop kaca untuk menghasilkan gambar digital beresolusi tinggi, yang kemudian ditinjau oleh patologi untuk menentukan diagnosis. Teknologi ini membuka peluang besar untuk patologi, antara lain kerja remote dan fleksibel, mendapatkan opini dari sejawat lain, kolaborasi dan pelatihan yang lebih mudah dilakukan, serta penerapan dalam penelitian.¹⁹

Penerapan kecerdasan buatan dalam bidang diagnostik menggunakan WSI telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir. Keberhasilan AI dalam patologi digital dapat ditemukan pada berbagai jenis penyakit, terutama pada model yang diterapkan pada kanker.¹⁹ Patologi digital merupakan istilah umum yang merujuk pada penggabungan alur kerja digital dan teknologi pencitraan yang ditujukan untuk membentuk lingkungan praktik berbasis-gambar digital, ketika WSI atau gambar digital lain diterima, diolah, diinterpretasi dan dicari untuk konten spesifik. Pendekatan baru ini telah diadopsi begitu cepat pada uji klinis, pendidikan kedokteran, dan penelitian medis. Pada tahun 2017, FDA (*Food and Drug Administration*) telah menyetujui penggunaan komersial alat WSI, yang mendorong penggunaan patologi digital sebagai alat primer penegakkan diagnosis. WSI, yang sekarang dapat dipindai dalam waktu kurang dari satu menit, dapat menjadi alat bantu efektif.¹⁰

Kemajuan teknologi pemindaian yang dihubungkan dengan peningkatan ketersediaan dataset besar gambar digital telah menyediakan patologi untuk berkolaborasi dengan ahli di bidang teknologi, untuk menelaah potensi *machine vision*, yang merupakan komponen dari analisis gambar komputasional. Tujuan utama dari *machine vision* adalah untuk mengekstrak dan/atau menghasilkan data kuantitatif dari gambar digital. Pengenalan dimensionalitas tinggi (*high dimensionality*) yang dihasilkan oleh analisis gambar komputasional, AI dan teknik *machine learning* (ML), telah digunakan untuk mengenali corak,

pola, dan informasi dari sampel histopatologi yang tidak dapat dianalisis oleh patolog. *Deep learning* (DL) merupakan cabang penting dari ML yang menyediakan kesempatan untuk mengolah informasi dari gambar digital pada tingkat kedalaman yang lebih tinggi daripada sebelumnya. DL telah digunakan untuk deteksi, menganotasi, segmentasi, memproses, dan klasifikasi WSI.¹⁰

Model AI, termasuk ML dan DL, dapat digunakan dalam berbagai kebutuhan, termasuk *low-level tasks* seperti deteksi dan segmentasi otomatis, kuantifikasi otomatis parameter histologik dan perubahan struktural, dan untuk diagnosis penyakit. Model AI pun dapat digunakan untuk *high-level tasks* seperti prediksi agresivitas penyakit, luaran penyakit, kesintasan organ donor, dan respons terapeutik. Oleh karena itu, penggunaan AI mempunyai potensi meningkatkan penggunaan gambar digital dari alat dasar untuk penilaian *visual status* penyakit menjadi alat yang lebih kompleks dan komprehensif, yang dapat memfasilitasi prediksi perjalanan penyakit. Peningkatan kebutuhan pemeriksaan prediktif untuk profiling pasien terjadi tidak hanya oleh kebutuhan dalam stratifikasi pasien berdasarkan karakteristik dan luaran klinis, namun juga dengan penemuan dan pengembangan teknologi farmasi yang dapat menargetkan jalur molekular spesifik.¹⁰

Machine learning merupakan cabang dari AI yang memberikan kemampuan pada komputer untuk belajar tanpa harus diprogram secara manual dan dapat beradaptasi serta menarik kesimpulan ketika diberikan berbagai macam data. Hal ini didasari dengan *artificial neural network* (ANN), yang terinspirasi oleh jaringan neural pada otak. ANN mempelajari dataset besar dan secara otomatis mengekstrak fitur-fitur yang menurut ANN penting untuk tugas tertentu. ANN akan melatih dirinya untuk tugas klasifikasi dan mengidentifikasi fitur-fitur relevan. Pelatihan ini dapat dilakukan dengan cara disupervisi, semi-supervisi, dan tidak disupervisi, masing-masing dengan kelebihan dan kekurangannya.⁶

Pendekatan *state-of-the-art machine learning* berfokus pada metode supervisi, sebuah metode yang bergantung pada dataset besar tertentu yang telah dilabel oleh patolog ginjal. Ketika dilatih dengan tepat dan menggunakan data yang reliabel, metode ini memiliki akurasi yang tinggi sesuai dengan klasifikasi terkait. Namun, melakukan anotasi pada WSI dalam jumlah besar membutuhkan waktu dan tenaga yang signifikan oleh patolog ginjal. Solusi dari permasalahan tersebut adalah menggunakan metode semi-supervisi atau

tanpa supervisi. Meskipun pendekatan pembelajaran tanpa supervisi lebih menantang dan kurang reliabel, rendahnya biaya dan waktu yang diperlukan untuk pembelajaran pada beberapa kondisi dapat lebih menguntungkan.⁶

Saat ini sudah banyak platform analisis gambar digital (*digital image analysis*, DIA) telah diadopsi untuk membantu penilaian patolog terutama untuk evaluasi biomarker kuantitatif. Di antara beberapa alat open-source pertama untuk analisis gambar adalah ImageJ, yang dikembangkan pada tahun 1997 oleh *National Institute of Health* (Bethesda, Maryland, USA). Platform lain yang dapat diakses dan sering digunakan untuk analisis gambar adalah QuPath, yang pertama kali dibentuk pada tahun 2017. Piranti lunak ini berfungsi menyediakan deteksi sel berbasis unsupervised ML dan klasifikasi WSI, identifikasi tumor, dan penilaian biomarker kuantitatif *supervised*. Piranti lunak *The Tissue Phenomics* yang diproduksi oleh AstraZeneca pada tahun 2014 dan digunakan untuk identifikasi biomarker pada onkologi imun.¹⁰

Penelitian awal yang mendorong kemajuan AI dalam bidang patologi komputasional adalah tantangan The CAMELYON16, tantangan utama pertama pada diagnosis dibantu-komputer dalam histopatologi menggunakan WSI. Gambar hematoksin-eosin dari kelenjar getah bening sentinel pasien dengan kanker payudara digunakan dengan tujuan mengidentifikasi metastasis. Tanpa batasan waktu, algoritma DL menunjukkan performa yang dapat dibandingkan dengan patolog dalam mendeteksi metastasis mikro. Hasil dari penelitian pada tantangan ini menunjukkan model terbaik mencapai *area under the curve* (AUC) sebesar 0,994 (95% IK 0,983- 0,999), berarti kinerja yang serupa dengan manusia dalam lingkungan terkontrol.⁹ Penelitian oleh Lu et al pada tahun 2021 melatih AI untuk memprediksi asal tumor pada kasus kanker dengan asal primer yang tidak diketahui (*cancer of unknown primary*). Model penelitian tersebut mencapai AUC 0,8 dan 0,93 untuk akurasi tumor masing-masing pada set uji eksternal. AI juga telah diterapkan dalam membuat prediksi, seperti menentukan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pada pasien kanker kolorektal dan status mutasi pada berbagai jenis tumor.¹⁹

McGenity C et al telah menulis telaah sistematis dan meta analisis mengenai peran AI pada patologi digital. Setelah menghimpun 100 penelitian yang dimasukkan dalam telaah sistematis, 48 penelitian dilakukan meta analisis. Dari hasil meta analisis tersebut, rerata sensitivitas dari penggunaan AI dalam

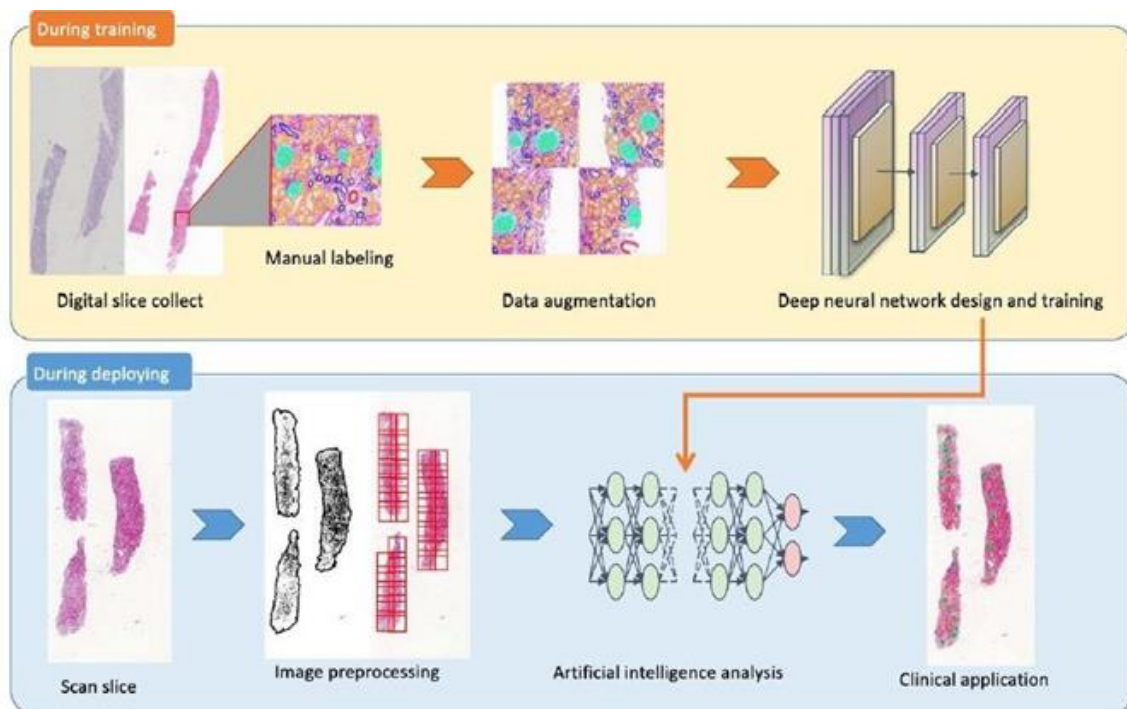
diagnosis patologi kanker berbagai organ menunjukkan nilai 96,3% (IK 94,1-97,7) dan rerata spesifisitas 93,3% (IK 90,5-95,4%). Organ-organ yang dimasukkan di dalam telaah sistematis ini antara lain patologi payudara, patologi organ rongga dada, dermatopatologi, patologi hepatobilier, patologi gastrointestinal, patologi urologi, dan patologi pada organ multipel yang diperiksa bersama seperti ginekopatologi, hematopatologi, patologi kepala dan leher, neuropatologi, patologi pediatrik, patologi tulang dan jaringan lunak.¹⁹

PATOLOGI DIGITAL DAN PENERAPAN KECERDASAN BUATAN DALAM PATOLOGI GINJAL

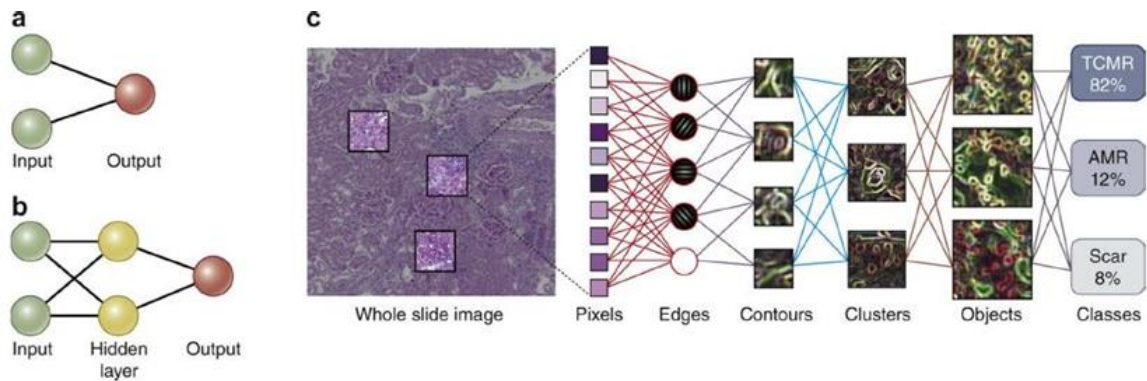
Dalam beberapa tahun terakhir, laporan-laporan yang terus bertambah menunjukkan bahwa diagnosis nefropatologi didasarkan pada DL. Awalnya, penelitian-penelitian ini terutama berfokus pada glomerulus.¹⁵ Salah satu jenis dari ANN, yaitu *convolutional neural network* (CNN) merupakan bagian DL yang populer digunakan dalam patologi ginjal. CNN menyediakan karakteristik unik dalam deteksi inti sel, klasifikasi dan segmentasi gambar histologik. CNN terdiri dari susunan lapisan konvolusional sebagai lapisan tersembunyi (*hidden layer*) yang membuat susunan neural lebih dalam. Struktur jaringan tersebut dapat mengekstrak fitur-fitur representatif untuk prediksi. CNN juga mengombinasikan optimisasi set filter ekstraksi fitur dengan masalah klasifikasi terkait. Metode berbasis CNN telah diaplikasikan untuk mendeteksi informasi

berbasis-gambar dan mengidentifikasi, menghitung sel dan fitur histologik sebagai bagian dari tugas segmentasi.¹⁵ Luaran dari CNN berbentuk probabilitas, sehingga termasuk parameter kontinu. CNN juga menghasilkan sekumpulan filter ekstraksi fitur yang secara ideal teroptimasi sehingga dapat menyediakan fitur yang dapat membantu kerja patolog. Arsitektur CNN masih membutuhkan riset dan penelitian lebih lanjut meskipun telah menunjukkan performa yang baik sebagai bagian dari *machine vision*.⁶

Sebagai tambahan dalam mendeteksi struktur yang diinginkan, ANN juga dapat melakukan segmentasi semantik (*semantic segmentation*) yang dapat menghilangkan latar belakang pada gambar dari struktur yang diinginkan. Secara spesifik, tujuan aplikasi segmentasi semantik adalah untuk memprediksi label berbasis-piksel menggunakan *neural network* lainnya. Pilihan umum jaringan segmentasi semantik yaitu *fully convolutional networks*, U-Net dan V-Net. Melatih jaringan segmentasi semantik membutuhkan dataset yang berisi gambar-gambar dan label berbasis-piksel (*label masks*). Arsitektur *neural network* lain seperti Mask R-CNN dan *Mask Scoring R-CNN* melakukan latihan pengenalan gambar dengan deteksi gambar dan segmentasi semantik. Pengaturan ini dikenal dengan *instance-based segmentation*. Pelatihan *instance-based segmentation* memerlukan gambar input (WSI), *bounding boxes*, dan label berbasis-piksel.⁶



Gambar 7. Skema teknologi kecerdasan buatan selama pelatihan dan implementasi.¹⁵



Gambar 8. Pengembangan algoritma ML beserta arsitektur dan fungsionalitasnya. (a) *Neural network* pertama yang digunakan dalam analisis gambar adalah *perceptron* sederhana dengan lapisan input tunggal yang terhubung ke output biner. (b) Jaringan basis radial maju mewakili tahap peralihan dengan lapisan tersembunyi di antara input dan output. (c) Standar terkini dalam analisis WSI adalah CNN yang menghubungkan input piksel ke output klasifikasi melalui beberapa lapisan tersembunyi yang saling terhubung, seperti yang ditunjukkan dalam contoh fiktif ini untuk klasifikasi derajat keparahan *T cell-mediated rejection* (TCMR), *antibody-mediated rejection* (AMR), dan jaringan parut pada allograft ginjal tikus. Perlu dicatat bahwa lapisan tersembunyi dalam CNN semacam ini saat ini masih menjadi *black box*. Namun, transparansi wajib untuk membangun kepercayaan dapat dicapai dengan perangkat lunak tambahan.⁶

Setelah deteksi dan segmentasi semantik, dapat dilakukan pemilihan area spesifik pada gambar dan menggolongkan pilihan tersebut pada berbagai tipe penyakit (contoh, nefropati IgA dengan nefropati membranosa) dan fitur histopatologi (contoh, tubulitis dan endarteritis). Arsitektur jaringan terbaru dalam klasifikasi gambar tersebut menggunakan ResNet, DenseNet dan *Capsule Networks*.⁶

1. Analisis Gambar

1.1. Penilaian visual manusia

Berbagai metode telah digunakan dalam penilaian visual WSI, seperti diagnostik konvensional dan pendekatan berbasis-deskriptor, kuantifikasi elemen struktural dan seluler, dan analisis morfometrik. Kumpulan dan kuantifikasi data visual dapat difasilitasi oleh alat anotasi digital atau manual pada area yang diminati (*region of interest*, ROI) WSI, meningkatkan akurasi dan keterulangan observasi. Penilaian visual WSI telah digunakan untuk mengidentifikasi fitur yang berkorelasi dengan luaran atau keberadaan biomarker, dan untuk penemuan kategori penyakit yang relevan terhadap klinis. Fitur seperti glomerulosklerosis global atau fibrosis interstisial dapat dinilai secara visual dan berasosiasi dengan luaran termasuk progresivitas penyakit.¹⁰

1.2. Machine vision

Machine vision merujuk pada teknik komputasional yang digunakan dalam mengubah gambar patologi digital menjadi data yang *mineable*, menggunakan

teknik AI seperti ML, DL, dan *pathomics*. Pendekatan ini mendorong perubahan paradigma fundamental dalam patologi digital ketika sampel biopsi ginjal digital diinterpretasikan sebagai dataset kuantitatif. Performa teknik AI bergantung pada kuantitas dan kualitas data primer. Mendapatkan data primer dengan kualitas dan kuantitas yang memadai dapat menjadi tantangan pada dataset yang berkaitan dengan penyakit ginjal langka.¹⁰ Metode supervisi dan tanpa supervisi dapat digunakan untuk mengubah gambar patologi digital menjadi data yang *mineable* menggunakan dua teknik umum, '*hand-crafted pathomics*' dan '*discovery pathomics* dengan DL'.¹⁰

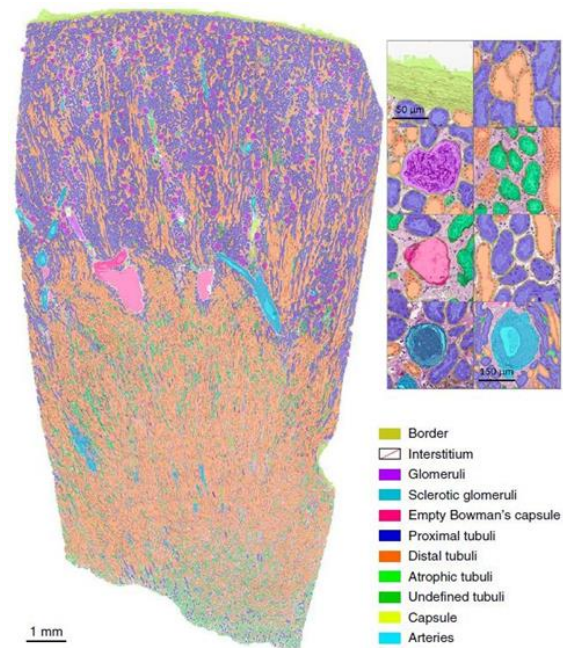
Pendekatan *hand-crafted pathomics* melibatkan segmentasi (manual ataupun otomatis) ROI pada gambar (sebagai contoh, glomerulus, tubulus, arteri, dan kapiler interstisial) dari *hand-crafted features* yang diekstraksi untuk memperoleh ruang fitur *pathomic*, atau *digital image signature*. Pendekatan ini secara esensial merupakan proses transkripsi, dengan data gambar tidak terstruktur (piksel di dalam ROI) dikonversi menjadi data gambar terstruktur (ruang fitur *pathomic*) sehingga dapat dikenali oleh algoritma pembelajaran.¹⁰

Berbeda dengan *hand-crafted pathomics*, *discovery pathomics* menggunakan DL dalam mengekstraksi fitur pada gambar secara langsung, tanpa definisi matematikal definitif. Algoritma DL cukup sering dapat menemukan pola baru dan penting dari beberapa set masukan gambar dengan anotasi *case-level* dan tanpa

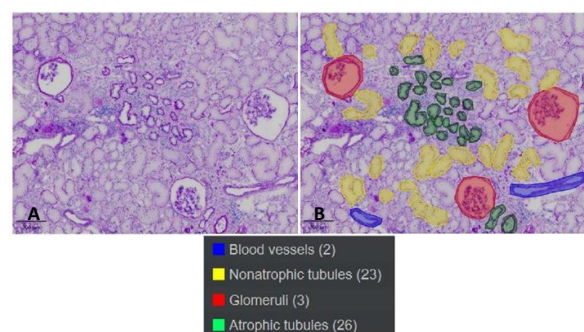
panduan manusia. Pendekatan ini dapat sangat berguna pada aplikasi yang masih menjadi *unstructured imaging data* atau pada masalah yang terlalu kompleks untuk *feature engineering* konvensional. Meskipun DL dapat diinterpretasikan sebagai *classifier* komplet, DL juga dapat digunakan sebagai tipe representasi gambar yang analog dengan pendekatan *hand-crafted pathomics*.¹⁰

Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian telah menunjukkan penggunaan DL dalam diagnosis patologi ginjal nontumor. Pada masa awal, penelitian-penelitian ini berfokus terutama pada glomerulus, dengan menentukan antara glomerulus sklerotik dan nonsklerotik. Berdasarkan penggunaan DL, Barros et al mengklasifikasikan lesi proliferaatif glomerulus dengan tingkat akurasi sebesar $88,3 \pm 3,6\%$. Sheehan et al juga memperoleh temuan persisi dalam segmentasi glomerulus, kuantifikasi proliferasi matriks mesangial, jumlah nukleus dan glomerulus, dengan tingkat akurasi sebesar 98,4%. Selain glomerulus, segmentasi dari struktur dasar ginjal juga telah dilaporkan. Hermsen et al. menggunakan CNN untuk segmentasi multikelas, seperti glomerulus, tubulus, dan interstisium pada sampel nefrektomi yang dipulas dengan PAS. CNN tersebut dapat mendeteksi 92,7% seluruh glomerulus pada sampel nefrektomi. Jayapandian et al telah mengembangkan dan mengevaluasi segmentasi berbasis DL dari struktur jaringan korteks ginjal, seperti pulasan hematoxilino-eosin, PAS, perak, dan trichrome. Jayapandian et al menemukan bahwa WSI dengan pulasan PAS dapat memberikan konsistensi terbaik antara patolog dan segmentasi DL untuk seluruh struktur seperti glomerulus, glomerulus dengan kapsula Bowman, tubulus proksimal, tubulus distal, kapiler peritubular, arteri dan arteriol, dengan skor F berkisar antara 0,81-0,94. Ginley et al. menggunakan ML untuk deteksi komputasional otomatis dalam patologi ginjal multipel, seperti fibrosis interstisial, atrofi tubulus, dan glomerulosklerosis. Aplikasi ini menyediakan metode terstandarisasi dalam menilai derajat keparahan penyakit ginjal kronik. Bouteldja et al mengembangkan algoritma DL untuk segmentasi multikelas yang akurat dari WSI digital ginjal yang terpulas PAS dari model patologi ginjal eksperimental (sebagai contoh obstruksi ureter unilateral, jejas iskemik reperfusi, dan model adenin) dari berbagai spesies, seperti tikus, babi, marmut dan beruang. Saat ini, fitur prognostik histologi

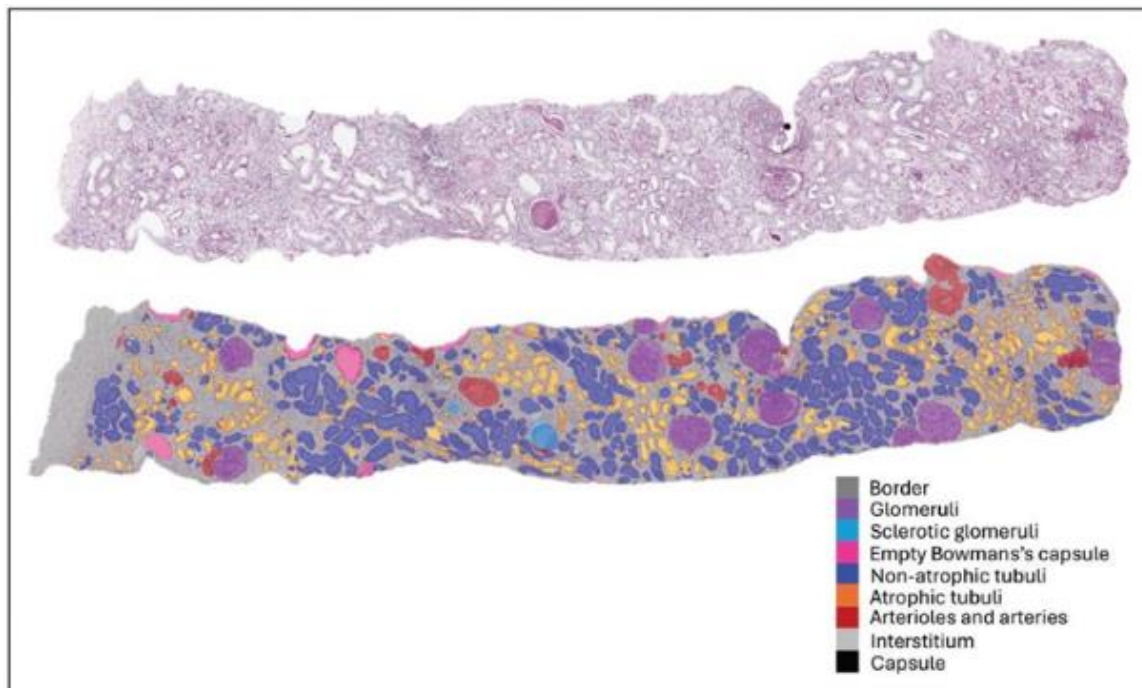
ginjal dapat secara otomatis diperoleh dengan segmentasi komponen volume glomerulus, densitas glomerulus, fibrosis interstisial, atrofi tubulus, dan ketebalan intima vaskular. Pendekatan terbaru lain dengan mendeteksi dan kuantifikasi komponen interstisial, tubular, dan infiltrasi leukosit mononuklear dari biopsi praimplantasi dan pasca transplantasi untuk stratifikasi risiko allograft dan monitoring pascatransplantasi pada praktik klinis.¹⁵



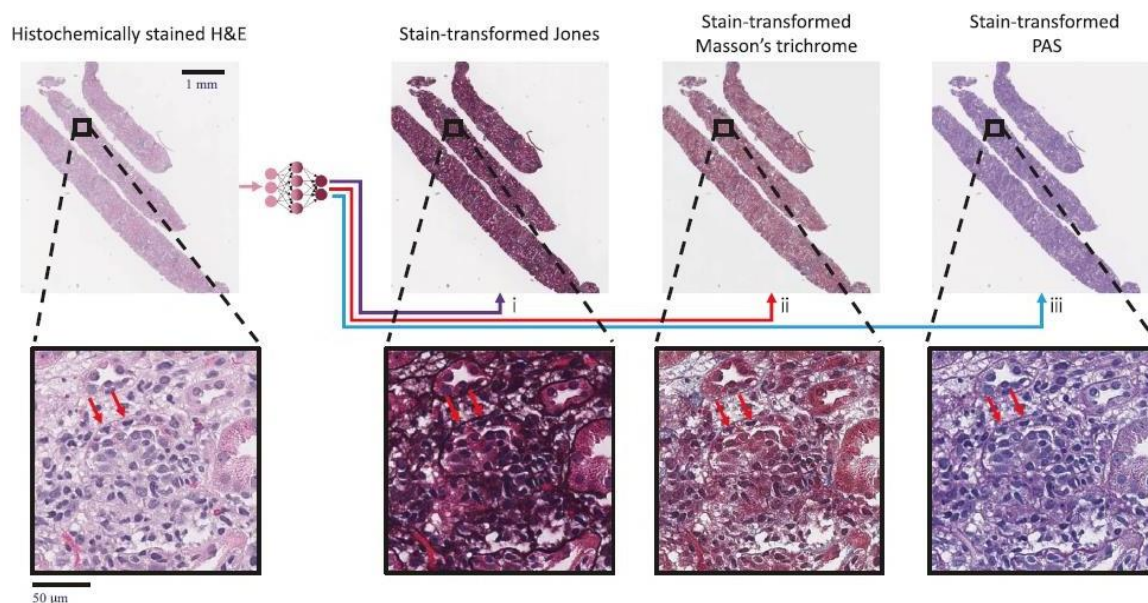
Gambar 9. Segmentasi lengkap dari spesimen nefrektomi tumor oleh CNN pada tingkat WSI. Kiri: Hasil segmentasi pada pembesaran rendah. Kanan atas: Hasil segmentasi struktur spesifik pada pembesaran tinggi.²⁰



Gambar 10. Gambaran patologi yang diambil oleh QuPath dari biopsi ginjal pada pemeriksaan potong beku. A. Sediaan potong beku dengan ketebalan 7 µm yang dipulas dengan PAS menunjukkan atrofi tubulus dengan penebalan membran basal, gambaran patologi glomerulus, fibrosis interstisial, dan tubulus normal. B. Gambar yang sama disegmentasi dengan QuPath untuk mengidentifikasi ROI.⁴



Gambar 11. Segmentasi multikelas dari WSI biopsi transplan ginjal terpulsa PAS.²¹



Gambar 12. Contoh dari penerapan AI dalam melakukan pulasan khusus otomatis. Pada penelitian de Haan et al dilakukan teknik transformasi pulasan. Penambahan pulasan khusus yang dilakukan secara komputasional meningkatkan diagnosis yang dilakukan oleh patolog. Tanda panah warna merah menunjukkan area, dimana pulasan khusus dapat membantu memperjelas sel peradangan dalam tubulus, yang tidak dapat diidentifikasi dengan pulasan hematoxilin-eosin. (i). Pulasan Jones. (ii). Pulasan Masson trichrome. (iii). Pulasan PAS.¹⁶

Selain pengaplikasian AI dalam mikroskop cahaya, Ligabue et al telah menginvestigasi akurasi klasifikasi biopsi ginjal imunofluoresens langsung melalui CNN. Penelitian Ligabue et al juga telah mengklasifikasi spesimen berdasarkan gambaran, distribusi, lokasi dan intensitas deposit glomerular yang terpulsa dengan antibodi fluoresens terhadap IgG, IgA, IgM, C1q, fraksi komplemen

C3, fibrinogen, dan rantai ringan κ dan λ . Lebih jauh lagi, Zhang et al melakukan segmentasi dan mengklasifikasi pola deposisi dari gambar imunofluoresens objek glomerulus, termasuk granula dinding kapiler, gumpalan (lump) pada dinding kapiler, bentuk linear pada dinding kapiler, granula pada bagian mesangial, dan gumpalan pada area mesangial. Menggunakan AI dalam otomatisasi identifikasi patologi ginjal

khusus dapat mengurangi beban kerja patologi. Selain itu, evaluasi kuantitatif yang ditawarkan bersifat objektif dan dapat mengurangi variabilitas antar patologi.¹⁵

Selain dalam tugas deteksi, segmentasi dan kuantifikasi, algoritma model AI juga dapat digunakan untuk memprediksi risiko penyakit ginjal dan mengevaluasi respons terapi. AI tidak hanya mengklasifikasi gambar namun juga mempunyai potensi mengidentifikasi fenotip agresif berdasarkan kemiripan sub tipe molekuler. Terdapat sebuah peluang dalam mengobinasikan kemajuan dalam bidang molekuler dan stratifikasi risiko dalam menyediakan pemahaman lebih baik patologi ginjal dan mengidentifikasi target terapeutik baru.¹⁵

Mariani et al. menunjukan penilaian fibrosis interstisial berdasarkan WSI biopsi ginjal dapat digunakan dalam prognosis glomerulopati proteinuria. Mariani et al menemukan derajat fibrosis interstisial pada berbagai tipe glomerulopati proteinuria berhubungan dengan penurunan risiko laju filiasi glomerulus terestisasi dan dengan ekspresi gen inflamatorik dan fibrotik, serta mempunyai nilai prediktif dalam menilai risiko progresi.¹⁵

Cicalese et al telah menerapkan penggunaan ANN dalam mengklasifikasi glomerulus pada pasien nefritis lupus. Dengan menggunakan pendekatan skema *uncertainty-guided Bayesian classification* (UGBC), skema tersebut berhasil melakukan klasifikasi pada kontrol, nefritis lupus kelas I/II dan kelas III/IV pada level klasifikasi glomerulus dan level klasifikasi ginjal. Tingkat akurasi dari skema tersebut mencapai 95,5% pada level glomerulus dan 96,6% pada level ginjal.²²

TANTANGAN PENERAPAN KECERDASAN BUATAN DALAM DIAGNOSIS PATOLOGI PENYAKIT GINJAL KRONIK

Meskipun aplikasi AI pada patologi penyakit ginjal kronik mempunyai prospek penerapan yang luas, implementasi efektif dalam praktik klinisnya masih dihadapkan pada berbagai tantangan. Tantangan yang pertama yaitu variabilitas pada pulasan dalam menunjang diagnosis patologi ginjal nontumor. Dalam penegakkan diagnosis penyakit ginjal kronik pada praktik keseharian, penggunaan lebih dari satu pulasan seperti hematoksin-eosin, PAS, JMS, dan *Masson trichrome*, merupakan hal yang umum terjadi. Tidak jarang akan terjadi variabilitas pulasan yang menyulitkan dalam proses pembelajaran AI.⁶ Selain itu, dataset penelitian yang saat ini masih menggunakan jumlah yang kecil dan berasal hanya dari institusi tunggal, yang menyebabkan algoritma

mengalami *overfitting*.¹⁵ Selanjutnya, AI tidak mempunyai parameter interpretasi yang jelas yang dapat membantu peneliti dan klinisi dalam menentukan apakah model membuat keputusan yang sesuai. Hal ini disebut sebagai *'black box'*, yaitu ketidakmampuan algoritma DL dalam mendemonstrasikan bagaimana DL dapat mengambil kesimpulan. Masalah ini merupakan masalah signifikan, menimbulkan kesulitan dalam menjamin performa yang konsisten. Meskipun AI dapat menawarkan akurasi dan efisiensi yang baik, ANN menghadapi kritik tajam akibat kurangnya interpretabilitas, yang menjadi hambatan dalam penerapannya secara klinis. Beberapa penelitian telah mencoba menyelesaikan permasalahan ini dengan menggunakan metode *post hoc* untuk menganalisis secara komprehensif luaran dari algoritma AI. Pendekatan supervised AI menawarkan interpretabilitas yang lebih baik. Untuk meningkatkan interpretabilitas, peneliti telah mengintegrasikan algoritma DL dan *hand-crafted* ML.⁹

Saat ini, belum ada regulasi yang jelas dalam mengatur etik dan keselamatan pasien terkait AI di bidang patologi. Aturan dan regulasi saat ini belum cukup untuk mengatasi masalah tersebut, seperti privasi data pasien, keamanan data, dan kepemilikan data. Konsensus internasional pada etik dan keselamatan dalam penggunaan AI pada patologi ginjal perlu diatur oleh lembaga internasional.¹⁵ Agar dapat menyediakan keamanan, deskripsi jelas cara kerja aplikasi AI perlu disediakan, terutama pendekatan algoritma berbasis-DL yang mempunyai permasalahan *"black box"*. FDA, *European Medicines Agency* (EMA) dan badan regulator lain perlu menetapkan pedoman dan kerangka kerja yang ketat untuk memastikan keakuratan ilmiah dari metrik yang dilaporkan. Sesuai dengan sistem kelas alat medis yang disetujui FDA, model berbasis-AI membutuhkan persetujuan pra-penjualan yang ketat.⁹

Untuk performa optimal dari pendekatan berbasis-AI, sangat penting untuk data input memiliki kualitas dan kuantitas yang optimal. Ketepatan prediktif tertinggi dapat dicapai ketika data pelatihan mempunyai rasio *signal-to-noise* yang optimal. Kepentingan dalam memiliki data berkualitas tinggi telah ditegaskan oleh penelitian Doyle et al. Peningkatan pembesaran menghasilkan penurunan performa keseluruhan model akibat hilangnya granularitas pada peningkatan resolusi. Sebagian besar slide *scanner* yang ada saat ini hanya mampu memindai pada resolusi 40x. Ketika gambar dengan resolusi tinggi dapat diatur ulang dan digunakan pada algoritma yang telah dilatih pada resolusi 20x, kehilangan

data dapat terjadi dengan penggunaan AI yang telah dikembangkan dengan pembesaran 40x.⁹ Hal esensial lainnya dalam penerapan AI di bidang patologi adalah mempunyai piranti keras berspesifikasi tinggi yang dibutuhkan dalam memproses dan menganalisis gambar, serta penyimpanan data yang cukup untuk ukuran data yang besar. Membeli *platform cloud storage* dapat sangat mahal dan disertai dengan tantangan dalam kebutuhan bandwidth yang besar dalam meneruskan gambar WSI berukuran-gigapiksel ke dalam *data cloud*. Sebagai tambahan, *cloud storage* membutuhkan koneksi *wifi* cepat dan tidak mengganggu antara *end-user* dan *data cloud*. Adopsi universal 5G akan memperbaiki kecepatan dan menyelesaikan beberapa kesulitan di masa depan. Biaya dari pengadaan, implementasi, dan operasional dari AI dapat menjadi faktor pembatas, terutama pada laboratorium kecil. Biaya inisial dari *scanner*, harga tambahan dari pelatihan staf dan patolog, pendukung teknis, sistem penyimpanan *slaid digital*, dan biaya lisensi serta regulasi dapat menjadi penghambat dalam penerapan AI di praktik klinis.⁹

Memindai seluruh *slaid* merupakan proses dengan beban kerja dan beban waktu yang tinggi dengan waktu memindai yang bervariasi berkisar antara 1 sampai 5 menit untuk biopsi kecil, 5-20 menit untuk spesimen operasi, dan 3-5 menit untuk *sediaan sitologi*. Sebagai tambahan, sebagian besar mesin pemindai saat ini membutuhkan kapasitas penyimpanan data yang masif, dengan 1 mm² pada pembesaran 40x membutuhkan ukuran file 48 *megabyte*. Untuk menyelesaikan masalah ini, sebagian besar platform WSI melakukan algoritma kompresi gambar (JPEG, JPEG 2000, LZW) untuk mengurangi ukuran data secara signifikan. Kerugian dari kompresi ini adalah dapat ditemukannya artefak gambar yang dapat menurunkan kualitas piksel keseluruhan.⁹

Tantangan dan risiko utama etik penggunaan AI dalam bidang patologi juga perlu dihadapi. Beberapa tantangan yang dapat muncul antara lain bias dan inklusivitas data; privasi dan kepemilikan data; serta persetujuan dan transparansi pasien. Dalam menjaga etik penggunaan AI di bidang patologi perlu mengutamakan tiga faktor utama, yaitu transparansi, akuntabilitas dan tata kelola yang baik. Dan pada akhirnya, patolog sebagai *end user* harus terlibat aktif dalam pengembangan pedoman etika AI, pemantauan dan audit algoritma AI, serta pendidikan dan advokasi agar teknologi tersebut dapat bermanfaat dan aman bagi pasien. Kebutuhan dalam meningkatkan infrastruktur yang mendukung penggunaan kembali

data-data penelitian dan penerapan prinsip FAIR untuk manajemen dan pengelolaan data penelitian. Data harus mudah diakses, independen-operator, dan dapat digunakan kembali untuk menjamin manajemen data yang ketat. Hal ini esensial untuk penemuan dan inovasi, dan menjamin pemakaian kembali data oleh komunitas setelah publikasi.²³

Penggunaan AI pada patologi ginjal nontumor akan terus bertambah, dan metode AI mempunyai kemampuan dalam mengenali pola dan menggabungkan informasi dengan cara yang tidak dapat dilakukan manusia, yang menunjukkan prospek yang baik untuk patologi dan kedokteran presisi di masa depan. Sistem diagnosis patologi ginjal yang ideal berbasis AI akan menggabungkan seluruh data pencitraan multimodal, informasi klinis, dan penanda molekular yang relevan dalam membentuk prediksi akurat dan manajemen medis yang presisi. AI tidak hanya dapat membantu pekerjaan patolog ginjal, mengurangi beban kerja dan meningkatkan akurasi diagnostik, namun juga menyediakan informasi tambahan. Pemahaman mengenai fungsi, keuntungan, dan keterbatasan AI akan menjadi krusial untuk patolog ginjal. Dengan perkembangan AI yang cepat, ilmu patologi sangat cepat berpindah ke metode digital.¹⁵

RINGKASAN

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat di setiap tahunnya. Dalam menegakkan diagnosis patologi penyakit ginjal kronik, terdapat beberapa keterbatasan dalam praktiknya seperti kebutuhan beberapa pulasan histokimia dalam menegakkan diagnosis. Tingginya nilai *interobserver variability* pada alat-alat prognosis seperti klasifikasi Banff, MEST-C, dan NIH untuk nefritis lupus mengurangi keterulangan alat tersebut yang telah terbukti mempunyai nilai prognostik yang baik, menambah masalah yang dihadapi dalam penegakkan diagnosis patologi ginjal saat ini. Kehadiran dan kemajuan bidang patologi digital dan penerapan kecerdasan buatan pada bidang patologi terutama patologi ginjal dapat menyediakan jawaban atas permasalahan terkait. Penerapan *convolutional neural network* dalam identifikasi, segmentasi dan kuantifikasi dapat mengurangi beban kerja dan beban waktu yang secara langsung meningkatkan efisiensi kerja pada patologi. Kemajuan ini disertai dengan penerapan AI dalam pulasan digital otomatis sehingga tidak memerlukan beberapa pulasan khusus yang rutin dilakukan dalam diagnosis patologi ginjal

nontumor. Ketersediaan sumber daya, regulasi dan etik perlu diperhatikan agar potensi kecerdasan buatan dalam patologi ginjal nontumor dapat dimanfaatkan sebaik mungkin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ.* 2018 June 1;96(6):414-422D.
2. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Oct 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
3. Hustrini NM. Chronic kidney disease care in Indonesia: Challenges and Opportunities. *Acta Medica Indones.* 2023 Jan;55:1-3.
4. Hodgins JB, Maity S, Kretzler M, Sharma K. Pathology of Chronic Kidney Disease and Spatial Metabolomics. *Semin Nephrol.* 2024 Nov;44(6):151579.
5. Cazzaniga G, Rossi M, Eccher A, Girolami I, L'Imperio V, Van Nguyen H, et al. Time for a full digital approach in nephropathology: a systematic review of current artificial intelligence applications and future directions. *J Nephrol.* 2023 Sept 28;37(1):65-76.
6. Becker JU, Mayerich D, Padmanabhan M, Barratt J, Ernst A, Boor P, et al. Artificial intelligence and machine learning in nephropathology. *Kidney Int.* 2020 July;98(1):65-75.
7. Nachiappa Ganesh R, Graviss EA, Nguyen D, El-Zaatari Z, Gaber L, Barrios R, et al. Reproducibility and prognostic ability of chronicity parameters in kidney biopsy – Comprehensive evaluation comparing microscopy and artificial intelligence in digital pathology. *Hum Pathol.* 2024 Apr;146:75-85.
8. Jaugey A, Maréchal E, Tarris G, Paindavoine M, Martin L, Chabannes M, et al. Deep learning automation of MEST-C classification in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 June 30;38(7):1741-51.
9. Shafi S, Parwani AV. Artificial intelligence in diagnostic pathology. *Diagn Pathol.* 2023 Oct 3;18(1):109.
10. Barisoni L, Lafata KJ, Hewitt SM, Madabhushi A, Balis UGJ. Digital pathology and computational image analysis in nephropathology. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Nov;16(11):669-85.
11. Alkadi MM, Abuhelaiqa EA, Thappy SB, Eltayeb FB, Murshed KA, Akhtar M, et al. Kidney Biopsy in Patients With Markedly Reduced Kidney Function. *Kidney Int Rep.* 2022 Nov;7(11):2505-8.
12. Zhang T, Yang X, Zhang M, Zhou W, Jin Y, Zhou H, et al. Effects of receiving renal biopsy on the prognosis of chronic kidney disease patients with impaired renal function. *BMC Nephrol.* 2023 Mar 15;24(1):56.
13. Cathro HP, Shen SS, Truong LD. Diagnostic histochemistry in medical diseases of the kidney. *Semin Diagn Pathol.* 2018 Nov;35(6):360-9.
14. Messias N. Immunofluorescence Use and Techniques in Glomerular Diseases: A Review. *Glomerular Dis.* 2024 Nov 11;4(1):227-40.
15. Feng C, Liu F. Artificial intelligence in renal pathology: Current status and future. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 2022 Nov 14 [cited 2025 Sept 7]; Available from: <https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/8318>
16. De Haan K, Zhang Y, Zuckerman JE, Liu T, Sisk AE, Diaz MFP, et al. Deep learning-based transformation of H&E stained tissues into special stains. *Nat Commun.* 2021 Aug 12;12(1):4884.
17. Fayzullin A, Ivanova E, Grinin V, Ermilov D, Solovyeva S, Balyasin M, et al. Towards accurate and efficient diagnoses in nephropathology: An AI-based approach for assessing kidney transplant rejection. *Comput Struct Biotechnol J.* 2024 Dec;24:571-82.
18. Huang SC, Lin YJ, Wen MC, Lin WC, Fang PW, Liang PI, et al. Unsatisfactory reproducibility of interstitial inflammation scoring in allograft kidney biopsy. *Sci Rep.* 2023 May 1;13(1):7095.
19. McGenity C, Clarke EL, Jennings C, Matthews G, Carlidge C, Fredueh-Agyemang H, et al. Artificial intelligence in digital pathology: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Npj Digit Med.* 2024 May 4;7(1):114.
20. Hermesen M, De Bel T, Den Boer M, Steenbergen EJ, Kers J, Florquin S, et al. Deep Learning-Based Histopathologic Assessment of Kidney Tissue. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Oct;30(10):1968-79.
21. Farris AB, Van Der Laak J, Van Midden D. Artificial intelligence-enhanced interpretation of kidney transplant biopsy:

- focus on rejection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2025 June;30(3):201–7.
22. Cicalese PA, Mobiny A, Shahmoradi Z, Yi X, Mohan C, Van Nguyen H. Kidney Level Lupus Nephritis Classification Using Uncertainty Guided Bayesian Convolutional Neural Networks. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2021 Feb;25(2):315–24.
23. Chauhan C, Gullapalli RR. Ethics of AI in Pathology. *Am J Pathol*. 2021 Oct;191(10):1673–83.