



Jurnal Cakrawala Informasi

Journal Homepage: <http://www.itbsemarang.ac.id/sijies/index.php/jci>

e-Mail: jci@itbsemarang.ac.id



Analisis Ekspresi Gen Menggunakan *Medical Imaging* untuk Pendeteksi Penyakit

Iwan Setiawan Wibisono ^{1*}

Marsiska Ariesta Putri ²

¹ Program Studi Teknik Informatika, Universitas Ngudi Waluyo

² Program Studi Sistem dan Teknologi Informasi, Institut Teknologi dan Bisnis Semarang

INFO ARTIKEL

Histori artikel:

Diterima : 25 Oktober 2021
 Revisi : 25 November 2021
 Disetujui : 24 Desember 2021
 Publikasi : 31 Desember 2021

Kata kunci:

Bioinformatika
 Ekspresi Gen
Medical Imaging Data mining
Classification

ABSTRACT

Bioinformatics is one of the developments in medicine and computer science. Technology in the field of computers has helped a lot in health and medicine. Medical imaging as a domain in the computer field has been developed to assist in finding information about genes in the human body. Information was obtained from the investigation of the gene structure through the analysis of gene expression. The results of this gene expression analysis are needed to detect diseases by identifying abnormal genes. This is needed in human life so that the structure of these abnormal biological functions does not interfere or threaten normal human life processes.

ABSTRAK

Bioinformatika merupakan salah satu perkembangan dalam ilmu kedokteran dan ilmu komputer. Teknologi di bidang komputer telah banyak membantu dalam bidang kesehatan dan kedokteran. Pencitraan medis sebagai domain di bidang komputer telah dikembangkan untuk membantu menemukan informasi tentang gen dalam tubuh manusia. Informasi diperoleh dari penyelidikan struktur gen melalui analisis ekspresi gen. Hasil analisis ekspresi gen ini diperlukan untuk mendeteksi penyakit dengan mengidentifikasi gen abnormal. Hal ini diperlukan dalam kehidupan manusia agar struktur fungsi biologis yang abnormal tersebut tidak mengganggu atau mengancam proses kehidupan manusia yang normal.

PENDAHULUAN

Perkembangan teknologi informatika dan biologi telah melahirkan ilmu bioinformatika. Bioinformatika adalah suatu ilmu yang mempelajari penerapan ilmu di bidang komputer

untuk mengelola dan menganalisis informasi biologis. Bidang ini mencakup penerapan metode-metode matematika, statistika, dan informatika untuk memecahkan masalah-masalah biologis. Topik dalam bidang ini meliputi basis data untuk

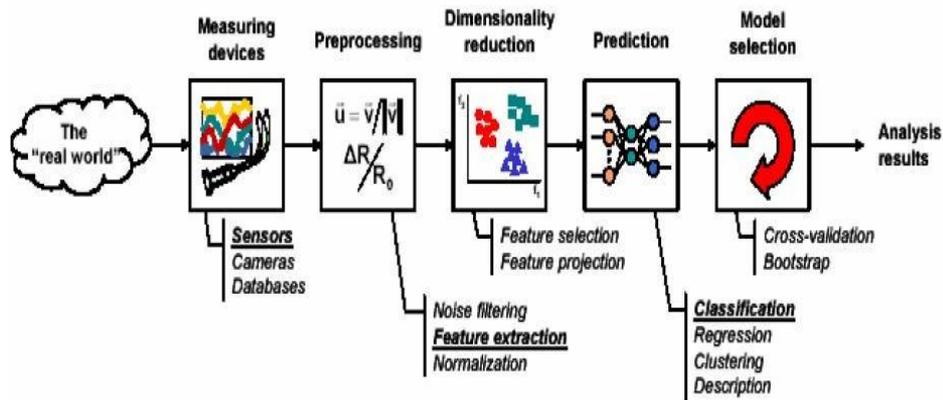
* Korespondensi penulis: siskaloyal99@gmail.com

mengelola informasi biologis, penyejajaran skuens (*sequence alignment*), prediksi struktur untuk meramalkan bentuk struktur protein maupun struktur sekunder RNA, analisis filogenetik, dan analisis ekspresi gen. Bioinformatika adalah suatu disiplin ilmu yang mengawinkan teknologi informasi dan teknologi biologi, untuk menjawab permasalahan kompleks dalam bidang biologi [1]. Perkembangan bioinformatika didasarkan pada kebutuhan manusia untuk menganalisa data yang dewasa ini kuantitasnya semakin meningkat dengan pesat. Akselerasi dari ketersediaan data biologi ini tidak terlepas dari kerja sama harmonis dari teknologi informasi dan kemajuan di bidang bioteknologi [2].

Berkembangnya ilmu bioinformatika banyak dimanfaatkan untuk penyidikan terhadap gen manusia. Pemetaan gen pada manusia dilakukan para ilmuwan bidang biologi *moleculars* dalam *Human Genome Project* (HGP). Pengungkapan data gen pada manusia seperti analisis terhadap ekspresi gen dapat mengenal seluruh proses biokimiawi yang terjadi dalam tubuh manusia, yang berpengaruh pada sifat-sifatnya. Analisis ekspresi gen dapat dilakukan dengan menggunakan identifikasi dan penyelidikan tertentu terhadap data *micro array* untuk mengetahui gambaran satu gen, untuk mengidentifikasi gen-gen apa yang aktif dalam tubuh manusia. Hasil analisis ekspresi gen dapat memprediksi suatu penyakit yang kemungkinan dapat diderita seseorang. Informasi ini sangat penting bagi ahli medis bidang kedokteran dan biologi untuk mengetahui mekanisme timbulnya penyakit, menanggulangi penyakit dan menentukan terapi yang tepat bagi seorang penderita atau yang didiagnosa menderita suatu

penyakit. Identifikasi terhadap gen membutuhkan visualisasi untuk mempelajari hubungan struktur anatomi fungsi biologis gen. hasil identifikasi gen dapat digunakan untuk medeteksi serta menangani (merawat, mengobati) penyakit yang dapat mempengaruhi kehidupan normal manusia. Perpaduan antara perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi pada akhirnya memungkinkan didapatkannya suatu hasil visualisasi yang baik. Hasil visualisasi yang baik mempengaruhi kecepatan dalam penanganan kasus (kelainan atau penyakit). Proses visualisasi ini kemudian lebih dikenal sebagai *medical imaging* (pencitraan medis) atau *medical image processing* yang memungkinkan dikajinya aspek pengolahan data DNA untuk mendapatkan informasi digital pada level jaringan dan organ.

Hasil dari visualisasi melalui *medical imaging* terhadap gen-gen tersebut diolah dalam rangka studi dan penelitian terhadap ekspresi gen untuk mengenali gen-gen tersebut. Gen-gen tersebut dikenali dengan cara pengenalan pola (*pattern recognition*) dengan memanfaatkan teknologi *image processing*. Pengenalan pola adalah suatu disiplin ilmu yang mempelajari cara mengklarifikasikan obyek ke beberapa kelas atau kategori dan mengenali kecenderungan data. Subyek ini disebut dengan *pattern recognition*. *Pattern recognition* telah banyak dipelajari dan dikembangkan metode-metodenya. Kegiatan dalam *pattern recognition* ini adalah memetakan suatu data kedalam konsep tertentu yang telah didefinisikan sebelumnya [2]. Berikut adalah sistem komponen didalam proses pengenalan pola pada suatu gambar (*image*):



Gambar 1. Komponen Sistem Pengenalan Pola [3]

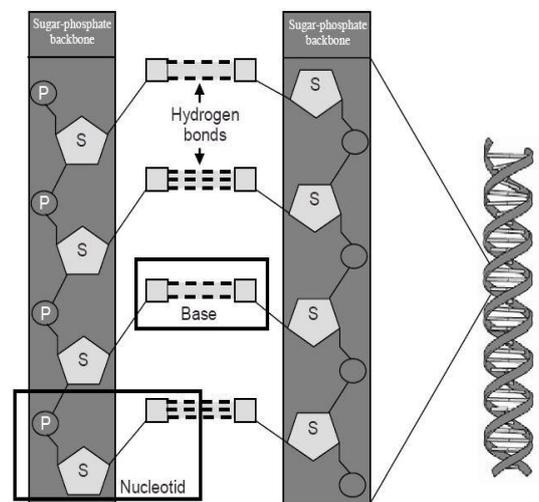
TINJAUAN PUSTAKA

A. Ekspresi Gen

Genom adalah materi *genetic* yang merupakan satu set kumpulan gen-gen lengkap dari suatu makhluk hidup [4]. Sedang gen merupakan sebuah sekuen DNA (*Deoxyribo Nucleic Acid*) yang menurunkan sebuah protein yang memiliki fungsi tertentu di dalam sebuah sel yang menyusun tubuh, lebih lanjut Valavar menyatakan “A DNA molecule is a double-stranded polymer structured in the form of a double helix. A gene is segment of protein coding in the chromosomal DNA that directs the synthesis of a protein”. Sedangkan sel adalah sebuah dasar dan pokok unit yang bekerja dalam tubuh makhluk hidup [4]. DNA merupakan molekul *double helix* yang terdiri dari susunan empat unit molekul pokok yang disebut *Nucleotides* (lihat Gambar 2).

Setiap *nucleotide* terdiri dari sebuah *group phosphate*, sebuah *deoxyribose carbohydrate (sugar)*, dan satu dari empat nitrogen dasar disebut *Adenine (A)*, *guanine (B)*, *cytosine (C)*, and *tyminine (T)* (Gambar 1). Dua rantai dari DNA saling berhubungan erat dengan ikatan *hydrogen* antara *nitrogen bases (base-pairs)*. Pasangan dasar hanya terjadi antara G dan C, atau antara A dan T [5]. Protein-protein tersebut di dalam sel bekerja secara

efisien dan berhubungan secara efisien dan berhubungan secara harmonis untuk menyusun organisasi yang terpadu di dalam tubuh. Protein dalam tubuh manusia tidak selalu tersedia (diekspresi) di dalam sel melainkan akan tersedia dimana protein yang dibutuhkan tersebut dan akan segera dihilangkan bila sudah tidak dibutuhkan lagi.



Gambar 2. Molekul DNA adalah Sebuah *Double-Stranded, Double Helix Polymer*

Organisasi sel yang besar itu akan menyediakan protein dalam jenis, saat dan jumlah yang tepat. Adanya pergeseran atau perubahan wujud, saat ataupun jumlah penyediaan protein yang signifikan, akan dapat menimbulkan kelainan

atau penyakit). Penyediaan protein di dalam sel tubuh individu inilah yang disebut dengan ekspresi gen. pola penyediaan protein setiap individu berbeda satu sama lain. Perbedaan dalam penyediaan protein ini yang akan menyebabkan adanya kepastian. Perbedaan orang satu dengan orang yang lainnya, perbedaan tersebut secara nampak (*fenotif*) akan terlihat misalnya dalam hal bentuk fisik, kecerdasan, emosi, kemampuan dalam hal tertentu (bakat) kepekaan terhadap segala rangsangan, penyakit bawaan, kerentanan terhadap segala pengaruh. Sifat-sifat yang melekat pada pribadi seseorang dapat dilacak dari karakter sel-selnya dalam penyediaan protein (*genotip*).

B. Medical Imaging

Kemajuan di bidang bioinformatika ilmu komputer dapat digunakan dalam menganalisis identitas genetic yang dimiliki oleh tiap-tiap orang sehingga akan diketahuinya sifat-sifat fenotifnya. Pola penyediaan protein masing-masing individual dapat dianalisis. Analisis ekspresi gen dapat dilakukan dengan cara penyelidikan tertentu terhadap data *micro array* untuk mengetahui gambaran satu gen, untuk mengidentifikasi gen-gen apa yang aktif dalam tubuh manusia jika dikenakan perlakuan tertentu. Hal ini berguna untuk memprediksi timbulnya suatu penyakit atau reaksi terhadap obat tertentu. Informasi penting ini merupakan pertimbangan bagi ahli medis untuk mengetahui mekanisme timbulnya penyakit, dan menentukan terapi mana yang tepat bagi si pasien. Proses dalam analisa *micro array* secara sederhana dapat diuraikan sebagai berikut pertama-tama RNA yang di isolasi dari sampel dikembalikan dulu dalam bentuk DNA menggunakan reaksi *reverse transcription*. Selanjutnya melalui proses hibridisasi, hanya DNA komplementer saja yang

akan berikatan dengan DNA dengan DNA di atas *chip*. DNA yang telah diberi label warna berbeda ini akan menunjukkan *pattern* yang unik. Dengan memanfaatkan teknologi pengolahan citra (*image processing*), *pattern* ini selanjutnya ditransfer ke dalam ekspresi numerik untuk diolah dengan *berbagai pattern recognition* [2].

Beberapa metode telah dikembangkan oleh beberapa peneliti dalam *medical imaging* ini guna mendapatkan informasi yang terkandung dalam sebuah *images* yang terkandung dalam dunia medis. Berbagai penelitian dalam dunia *medical imaging* telah banyak dilakukan. Rinaldi (2006) dalam penelitiannya, melakukan studi *image watermarking* untuk citra medis untuk mengenalkan aplikasinya di bidang kedokteran. Citra medis (seperti citra sinar-X) disimpan untuk tiga tujuan, yaitu diagnosis, basis data dan penyimpanan jangka panjang. Citra medis seperti sinar-X diberi *watermark* seperti ID pasien dengan maksud untuk memudahkan identifikasi pasien. Informasi lain yang dapat disisipkan adalah hasil diagnosis penyakit. Persyaratan yang dibutuhkan untuk aplikasi semacam ini adalah *watermark* harus tak tanpa (*invisible*) dan *fragile*. *Watermarking* digunakan pada citra medis untuk tujuan otentikasi, integritas citra dan perlindungan HKI [6].

Prambudi (2005) melakukan penelitian untuk mendeteksi kanker kulit dengan menggunakan deteksi batas citra lesi kanker kulit dengan metode kuantisasi warna untuk *medical imaging* dengan menerapkan tahapan proses, yaitu: akuisisi citra (*image acquisition*), pra proses (*preprocessing*), ekstraksi fitur, segmentasi, dan pasca proses [7]. Donna (2008) melakukan studi dalam *medical imaging* dengan *ultrasound imaging* untuk menginvestigasi awal dari

pathological lactating breast [8]. *Ultrasound imaging* telah digunakan secara luas untuk mendeteksi *abnormalities* dari *non-lactating breast*. Studi terhadap anatomy fitur unik utama dari *lactating breast* untuk fase perkembangan *breast*. Fitur ini menjadi pertimbangan pengetahuan terhadap *lactation pathologies* untuk mendiagnosis secara akurat pada saat pemeriksaan *lactating breast* [9]. Manucher Soleimani (2009), fokus penelitiannya pada keuntungan dari mengkombinasikan pendekatan dalam empat *key areas: image and model validation, multimodal imaging, regularization processes and model customization*. Hasilnya terdapat dua contoh yang menunjukkan bagaimana potensi dari kombinasi *imaging/modelling approach* tersebut. Kombinasi *modeling* dan *imaging* mempunyai potensi untuk membuka peluang baru. Sangat penting *noticing* yang mengkombinasikan *physiological modelling* dan *medical imaging* dapat memainkan peranan dalam berbagai aspek dari *healthcare system including screening dan treatment* [10].

Lehmann, dalam penelitiannya tentang *image interpolation techniques* sering dibutuhkan dalam *medical imaging* untuk *image generation* (misalnya, ciri-ciri proyeksi untuk *inverse radon transform*) dan pengolahan seperti kompresi atau *resampling*. Dalam penelitian ini digunakan *interpolation function spatially* tidak terbatas juga melakukan penelitian *interpolation kernels* dengan ukuran terbatas [9]. Tobias Geback (2009) melakukan penelitian *edge detection* dalam *microscopy images* menggunakan *curvelets edge detection* menggunakan *curvelets*. Dalam penelitian ini mereka menghadirkan *novel method*, berdasarkan pada *discrete curvelet transform*, untuk mengekstrak arah *image* yang mengindikasikan lokasi dan arah tepi. Arah bidang

ini kemudian diolah dengan menggunakan non-maksimal dan tahapan dari *thresholding* dari *canny algorithm* untuk menelusuri jejak sepanjang tepi dan menandainya. Penelitian ini membandingkan skema ke *canny edge detector* dan sebuah *edge detector* didasarkan pada *gabor filters*, menunjukkan bahwa skema yang dilakukan menunjukkan performa lebih baik metodologi ini diharapkan dapat memfasilitasi dan meningkatkan *edge detection image* yang tersedia dalam menggunakan cahaya atau *electron microscopy* dan memberikan metode yang efisien deteksi dari tepi *elongated* fitur dalam gambar dari *intracellular* dan *multicellular* struktur diperoleh dengan menggunakan cahaya atau elektron mikroskopi [11].

Karkavitsas, melakukan studi dengan memberikan *genetic algorithm application* untuk masalah registrasi obyek *problem (i.e., object detection, localization and recognition)* dalam *class* dari *medical images* yang mengandung berbagai tipe dari sel darah. Pendekatan *Genetic algorithm* menunjukkan bahwa pendekatan ini paling cocok untuk data berupa *image*. Keberhasilan registrasi sel pada *image* hidup pada mikroskop dari sel darah menunjukkan potensi dari pendekatan yang di ajukan. Mereka telah menerapkan *genetic algorithm approach* untuk *problem localization* dari obyek dalam gambar sel darah pada mikroskop. *Non-exhaustive nature*, merupakan pendekatan yang di usulkan jauh lebih efisien daripada solusi konvensional *image processing* seperti *image* segmentasi [12]. Berbagai penelitian dalam *medical imaging* telah dikembangkan untuk mendapatkan suatu metode dalam menggali informasi dari *image-image* dalam bidang medis. Demikian juga *image* dalam bidang genetika juga membutuhkan proses-proses yang

ada dalam pengolahan citra atau *image* tersebut, yang juga melalui tahapan pengenalan pola.

Putra D (2009) menyatakan bahwa: “Pengenalan pola adalah suatu ilmu untuk mengklasifikasikan atau menggambarkan sesuatu berdasarkan pengukuran kuantitatif ciri atau sifat dari objek”. Pola adalah entitas yang dapat diidentifikasi dan diberi nama seperti gen merupakan suatu contoh pola. Struktur pengenalan pola seperti ditunjukkan pada Gambar 1 melalui beberapa tahapan [13]. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk melakukan analisis pola-pola ekspresi sejumlah besar gen yang dimiliki oleh manusia. Banyak alat bantu yang digunakan untuk menganalisis ekspresi gen telah dikembangkan. Namun teknologi untuk menganalisis ekspresi gen ini membutuhkan alat bantu pengolahan data yang berupa seperangkat komputer dan perangkat lunaknya. Dengan teknologi ini dapat membantu manusia melakukan identifikasi seluruh sifat yang melekat pada seseorang. Teknologi ini juga dapat membantu manusia dalam melakukan diagnosis, memonitor dan memprediksi suatu penyakit.

METODE PENELITIAN

A. Perancangan Sistem

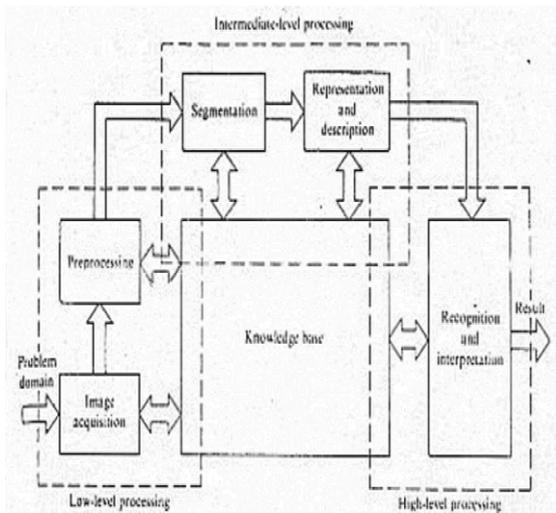
Pengolahan citra merupakan proses mengolah piksel-piksel dalam citra digital untuk memperoleh suatu tujuan tertentu, terutama untuk menemukan informasi yang terkandung didalamnya seperti Gambar 3. Proses pengolahan citra melalui tahapan sebagai berikut:

- 1) Pembentukan citra (*data acquisition*): menentukan data yang diperlukan dan memilih metode perekaman citra digital.
- 2) Pengolahan citra tingkat awal (*image preprocessing*): meningkatkan kontras, untuk menghilangkan gangguan pada

geometric/radiometric, digunakan untuk menentukan bagian citra yang akan diobservasi.

- 3) Segmentasi citra (*image segmentation*) dan deteksi sisi (*edge detection*): melakukan partisi citra menjadi wilayah-wilayah obyek (internal properties) atau menentukan garis batas wilayah obyek (*external shape characteristics*).
- 4) Seleksi dan ekstraksi ciri: seleksi ciri memilih informasi kuantitatif dari ciri yang ada, yang dapat membedakan kelas-kelas obyek secara baik. Ekstraksi ciri mengukur besaran kuantitatif ciri setiap piksel Representasi dan deskripsi: suatu wilayah dapat direpresentasi sebagai suatu list titik-titik koordinat dalam *loop* yang tertutup, dengan deskripsi luasan/parameternya.
- 5) Pengenalan pola (*pattern recognition*): memberikan label kategori obyek pada setiap piksel citra berdasarkan informasi yang diberikan oleh deskriptor atau ciri piksel bersangkutan (pewilayahan jaringan keras dan pewilayahan jaringan lunak pada citra biomedik).
- 6) Interpretasi citra (*image interpretation*): memberikan arti pada obyek yang sudah berhasil dikenali (dari citra klasifikasi biomedik dapat dilihat adanya penyakit tumor).
- 7) Penyusunan basis pengetahuan: basis pengetahuan ini digunakan referensi pada proses *template matching/object recognition* [14].

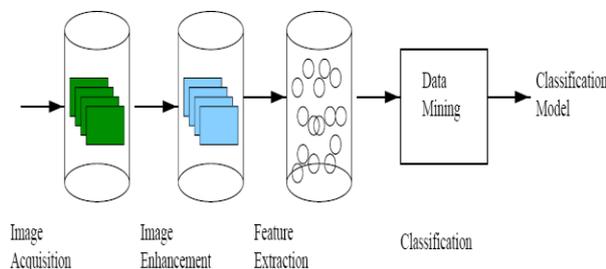
Tahapan-tahapan dalam proses pengolahan citra tersebut untuk mendapatkan informasi dalam rangka mencapai suatu tujuan tertentu. Saat ini telah banyak pemanfaatan pengolahan citra dalam berbagai bidang kehidupan.



Gambar 3. Metodologi Pengenalan Citra [14]

B. Metode Analisa yang Digunakan

Pengolahan citra dalam bidang medis juga dikenal dengan citra medis (*medical image*) memiliki muatan informasi yang sangat penting. Informasi tersebut diperlukan dalam membantu menganalisis diagnosis suatu penyakit, misalnya tumor ganas yang ada pada tubuh atau organ, pemeriksaan *imaging* diperlukan untuk tujuan pengambilan sampel patologi anatomi. Selain membantu untuk menganalisis diagnosis, pemeriksaan *imaging* juga berperan di dalam menentukan *staging* dari tumor ganas. Pemeriksaan *image* tersebut melalui beberapa tahapan untuk kategorisasi *image*, seperti ditunjukkan pada Gambar 4.



Gambar 4. Kategorisasi *Image*

Tahapan-tahapan di atas yang digunakan dalam melakukan pemeriksaan *image* untuk membantu proses diagnosis suatu penyakit dalam

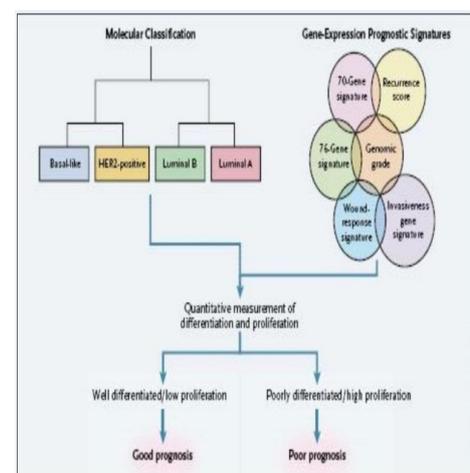
bidang *medical imaging*. *Medical imaging* (pencitraan medis) atau *medical image processing* adalah salah satu sub-domain dari Informatika Kedokteran yang memungkinkan juga dikajinya aspek pengolahan data DNA mendapatkan informasi digital pada level jaringan dan organ. Perkembangan teknologi turut mempengaruhi perkembangan dari *medical imaging*, yang hingga saat ini kian memegang peranan penting pada aplikasi-aplikasi yang dibuat guna mendukung proses diagnosa, evaluasi obat-obatan, riset medis, pelatihan dan pengajaran dalam bidang medis.

C. Evaluasi dan Validasi

Model yang terbentuk dari proses data pencocokan citra akan dievaluasi dan divalidasi. Untuk mengetahui tingkat akurasi digunakan mendukung proses diagnosa suatu penyakit.

PEMBAHASAN DAN HASIL

Pada proses analisa ekspresi gen pola tersebut dapat dikenali, seperti ekspresi gen pada kanker payudara. Tahapan ini dapat dilakukan dalam ekspresi gen dalam kanker payudara dengan tahapan seperti yang ditunjukkan Gambar 5 berikut ini:



Gambar 5. Analisis Ekspresi Gen Kanker Payudara

Pada gambar di atas menunjukkan bahwa untuk menganalisis suatu ekspresi gen dilakukan dari data *medical imaging* berupa *image* dalam molekular yang mempunyai klasifikasi. Pada penelitian ini melakukan deteksi terhadap mutasi gen BRCA. Kemudian ekspresi gen yang telah diidentifikasi dilakukan pengukuran untuk mendapatkan hasil gen yang baik atau yang normal dan gen yang tidak normal yang dapat mengindikasikan suatu penyakit, dalam hal ini adalah penyakit kanker payudara. Penelitian dilakukan terhadap mutasi BRCA1 dan BRCA2, adanya mutasi terhadap kedua gen tersebut dapat mengindikasikan serangan penyakit kanker pada payudara.

Analisis ekspresi gen dapat membantu untuk menemukan informasi yang terkandung dalam sebuah gen manusia. Informasi dari ekspresi gen tersebut dibutuhkan dalam bidang kedokteran dan biologi untuk mendeteksi dan menangani penyakit yang mengancam proses hidup normal.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] A. S. Nugroho, "Bioinformatika dan Pattern Recognition," 2002. <http://asnugroho.net/papers/ikcbionein f.pdf>.
- [2] A. S. Nugroho, A. B. Witarto, and D. Handoko, "Support Vector Machine: Teori dan Aplikasinya dalam Bioinformatika," 2008. <http://ilmukomputer.com>.
- [3] Sukmono, "No Title," 2010.
- [4] F. Valafar, "Pattern Recognition Techniques in Microarray Data Analysis: A Survey, Special Issue of Annals of New York Academy of Sciences," *Tech. Bioinforma. Med. Informatics*, pp. 41–64, 2002.
- [5] Y. Liu, "The Numerical Characterization and Similarity Analysis of DNA Primary Sequences," *Internet Electron. J. Mol. Des.*, vol. 1, no. 12, pp. 675–684, 2002.
- [6] Rinaldi, "Sekilas Image Watermarking untuk Memproteksi Citra Digital dan Aplikasinya pada Citra Medis," *Makalah ICTEL 2006*, 2006. http://resources.unpad.ac.id/unpadcontent/uploads/publikasi_dosen/Makalah CBCT.pdf.
- [7] Prambudi, "Deteksi Batas Citra Lesi Kanker Kulit," *Makalah Seminar 29092005*, 2005. <http://pusatstudi.gunadarma.ac.id/psik/Makalah Pembicara/MakalahSeminar29092005.pdf>.
- [8] T. G. Donna, "Ultrasound Imaging of the Lactating Breast: Methodology and Application," 2008. .
- [9] T. . Lehmann, C. Gonner, and K. Spitzer, "Survey: Interpolation Methods in Medical Image Processing," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 18, no. 11, 1999, [Online]. Available: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.79.2898>.
- [10] M. Soleimani, "Medical Imaging and Physiological Modelling: Linking Physics and Biology," *Biomed. Eng. (NY)*.
- [11] T. Gebäck, "Edge Detection in Microscopy Images using Curvelets," *BMC Bioinformatics*, 2009, doi: 10.1186/1471-2105-10-75.
- [12] G. Karkavitsas and M. Rangoussi, "Object Localization in Medical Images using Genetic Algorithms," *Int. J. Signal*

Process., vol. 1, no. 4, [Online]. Available:
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.130.3109>.

- [13] D. Putra, *Sistem Biometrika: Konsep Dasar, Teknik Analisis Citra, dan Tahapan Membangun Aplikasi Sistem Biometrika*. Yogyakarta: Penerbit Andi, 2009.
- [14] R. C. Gonzales and R. E. Wood, *Digital Image Processing*, Second. New Jersey: Prentice Hall, 2002.