

Identifikasi Penyakit *Acute Myeloid Leukemia* (AML) Menggunakan ‘*Rule Based System*’ Berdasarkan Morfologi Sel Darah Putih Studi Kasus : AML2 dan AML4

Esti Suryani¹, Umi Salamah², Wiharto³, Andreas Andy Wijaya⁴

^{1,2,3,4}Riset Group Ilmu Rakayasa dan Komputasi Universitas Sebelas Maret

E-mail :¹ suryapalapa@yahoo.com, ² u_salamah@gmail.com, ³ wi_harto@yahoo.com, ⁴ andreas_25@ymail.com

ABSTRAK

Acute Myeloid Leukaemia (AML) merupakan leukemia yang terjadi pada seri myeloid, meliputi neutrofil, eosinofil, monosit, basofil, megakariosit dan sebagainya. AML didiagnosis berdasarkan hitung darah lengkap pada hapusan darah tepi atau sumsum tulang belakang. Namun proses tersebut masih menimbulkan masalah, yaitu bahwa prosedur untuk menghitung sel darah dengan mikroskop secara manual memerlukan tenaga dan waktu yang lama, serta membutuhkan biaya yang mahal. Untuk mengatasi hal tersebut, maka proses diagnosa dapat dilakukan dengan menggunakan teknik pengolahan citra berdasarkan bentuk morfologi darah. Penelitian ini bertujuan untuk membantu proses diagnosa awal *Acute Myeloid Leukemia* (AML) M2 dan M4 menggunakan *Rule Based System* berdasarkan morfologi sel darah putih. Metode pengolahan citra yang digunakan adalah normalisasi citra, *thresholding*, operasi morfologi dan *bounding box*. Kemudian proses identifikasimenggunakan *Rule Based System* dengan metode Sugeno orde nol. Pada Proses pengujian digunakan 60 citra darah yang terdiri dari 30 AML M2 dan 30 AML M4. Hasil pengujian menunjukkan tingkat akurasisesbesar 81,67%.

Kata kunci : *Acute Myeloid Leukemia*, *Fuzzy Rule-Based System*, rasio nucleus dan sitoplasma, kebulatan, diameter wbc.

1. PENDAHULUAN

Leukemia merupakan kanker yang merusak darah dan sumsum tulang di mana sel-sel darah dibuat [1]. Leukemia terjadi akibat pertumbuhan yang bersifat irreversibel dari sel induk [2]. Menurut data Sistem Registrasi Kanker di Indonesia (SriKanDI) tahun 2005-2007 menunjukkan bahwa leukemia merupakan kanker tertinggi yang terjadi pada anak yaitu sebesar 2,8 per 100.000 kasus^[3]sedangkan menurut Sistem Informasi RS (SIRS), jumlah penderita kanker leukemia sebanyak 4.342 orang atau sekitar 10,4%^[4].Leukemia ada empat jenis utama yaitu *Acute Myeloid Leukaemia* (AML); *Acute Lymphoblastic Leukaemia* (ALL); *Chronic Myeloid Leukaemia* (CML), dan *Chronic Lymphocytic Leukaemia* (CLL) [1].

AML merupakan leukemia yang terjadi pada seri myeloid, meliputi neutrofil, eosinofil, monosit, basofil, megakariosit dan sebagainya. Di negara maju seperti Amerika Serikat, 32% dari seluruh kasus leukemia merupakan AML dan 85% ditemukan pada orang dewasa^[5].Berdasarkan klasifikasi *French-American-British* (FAB), AML diklasifikasikan menjadi 8 tipe yaitu M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 [6].

AML didiagnosis berdasarkan hasil tes darah dan sumsum tulang belakang yang meliputi penghitungan sel darah yaitu dengan hitung darah lengkap (*Complete Blood Count / CBC*) yaitu menghitung jumlah sel darah merah (*Red Blood Cell / RBC*), sel darah putih (*White Blood Cell / WBC*) dan platelets [7]. Namun, proses CBC masih menimbulkan masalah, yaitu bahwa prosedur untuk menghitung sel darah dengan mikroskop secara manual memerlukan tenaga dan waktu yang lama, serta membutuhkan biaya yang mahal [8].

Berdasarkan klasifikasi yang dilakukan FAB, yang didasarkan pada perhitungan derajat maturasi dan garis keturunan dari sel-sel *blast*, proses pendiagnosaan dapat dilakukan dengan melihat adanya sel-sel *blast* yang terdapat pada darah [9]. Salah satu cara untuk membantu proses diagnosis awal untuk AML adalah dengan memanfaatkan teknologi pengolahan citra dan logika . Teknik pengolahan citra digunakan untuk ekstraksi ciri pada citra darah yang telah diambil dengan menggunakan mikroskop yang kemudian disesuaikan dengan ciri morfologis pada masing-masing klasifikasi AMLmenggunakan *rule based system*.

Penelitian terkait dalam identifikasi menggunakan pengolahan citra dan *rulebased system* diantaranya penelitian yang dilakukan oleh Suryani yang menggunakan pengolahan citra dan metode sugeno orde nol untuk mengidentifikasi Penyakit *Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* berdasarkan ciri morfologi sel darah putih. Ciri ciri morfologi yang digunakan meliputi WBC area, *nucleus ratio* dan granula [10]. Scotti mengidentifikasi adanya penyakit ALL dengan melakukan seleksi membran dan membagi WBC menjadi 2 bagian yaitu inti dan sitoplasma [11].

Mengacu pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, maka peneliti menggunakan teknik pengolahan citra dan metode Sugeno orde nol untuk mendeteksi penyakit AML M2 dan M4 pada gambar mikroskopis sell darah tepi. Metode Sugeno orde nol dipilih karena mempunyai inputan yang konstan dan tidak tergantung pada variabel.

Penelitian ini bertujuan untuk membantu proses diagnosa awal penyakit AML M2 dan M4 dengan menggunakan rule based system berdasarkan morfologi sel darah putih.

2. DASAR TEORI

Sel Darah Putih

Sel darah putih atau leukosit merupakan salah satu komponen dalam darah yang berfungsi sebagai pembasmi bibit penyakit / bakteri yang masuk ke dalam jaringan RES (sistem retikuloendotel) melalui darah dan juga sebagai pengangkut / membawa zat lemak dari dinding usus melalui limpa terus ke pembuluh darah. Leukosit dibentuk di dalam sumsum tulang dan disimpan dalam sumsum sampai diperlukan di sistem sirkulasi [12]

Berdasarkan jenis granula dalam sitoplasma dan bentuk intinya, sel darah putih digolongkan menjadi 2 yaitu : granulosit dan agranulosit. Granulosit merupakan leukosit yang memiliki granula sitoplasma yang terdiri dari *neutrofil, eosinofil, dan basofil* sedangkan agranulosit merupakan leukosit tanpa granula sitoplasma yang terdiri dari limfosit dan monosit. Berikut adalah gambar jenis sel darah putih [13] :

Leukemia

Leukemia adalah suatu keganasan yang berasal dari perubahan genetik pada satu atau banyak sel di sumsum tulang. Leukemia terjadi akibat adanya proliferasi sel leukosit yang abnormal, ganas, sering disertai bentuk leukosit yang lain daripada normal dengan jumlah yang berlebihan [14], serta dapat menyebabkan kegagalan sumsum tulang dan meningkatnya sirkulasi sel darah putih [15].

AML

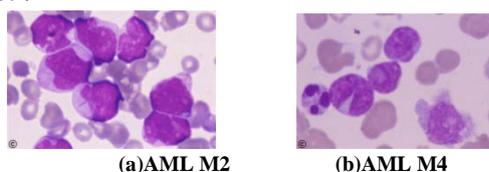
AML merupakan leukemia yang terjadi pada seri myeloid, meliputi neutrofil, eosinofil, monosit, basofil, megakariosit dan sebagainya. Patogenesis utama AML adalah adanya blockade maturitas yang menyebabkan proses diferensiasi sel-sel myeloid terhenti pada sel-sel muda (*blast*) akibat terjadinya akumulasi *blast* di sumsum tulang^[5]. Berdasarkan FAB (*French American British*) AML diklasifikasikan menjadi 8 yaitu M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 dan M7 [6].

M2(*Acute Myeloblastic Leukemia with differentiation*)

M2 merupakan AML dengan jumlah granulosit dari promielosit yang berubah menjadi granulosit matang berjumlah lebih dari 10 % dan jumlah sel leukemik antara 30 – 90 % namun lebih dari 50 % dari jumlah sel-sel sumsum tulang di M2 adalah mielosit dan promielosit .

M4(*Acute Myelomonocytic Leukemia*)

M4 merupakan AML yang ditandai dengan adanya 2 tipe sel yaitu granulositik dan monositik. Berikut adalah gambar AML M2 dan M4 :



Gambar 1. Citra AML M2 dan M4 [16].

Normalisasi Citra

Image Enhancement atau perbaikan kualitas citra adalah penajaman elemen-elemen dari sebuah citra seperti garis pemisah atau pembatas (*edge and boundaries*) atau tingkat kontras yang dapat membuat tampilan grafik dari citra tersebut lebih

berguna untuk dianalisis dan ditampilkan. Perbaikan kualitas citra mencakup berbagai hal seperti: manipulasi kontras, pengurangan *noise*, penajaman garis batas (*edge crispening and sharpening*), interpolasi dan pembesaran citra [17].

YcbCr

YCbCr merupakan standar internasional bagi pengkodean digital gambar televisi yang didefinisikan di CCIR Recommendation. YCbCr terdiri dari satu komponen luminance (Y) dan dua komponen chrominance (Cb dan Cr), di mana Cb adalah komponen chrominance-biru dan Cr adalah chrominance komponen merah. Pada monitor monokrom nilai luminance digunakan untuk merepresentasikan warna RGB, secara psikologis ia mewakili intensitas sebuah warna RGB yang diterima oleh mata. Chrominance merepresentasikan corak warna dan saturasi (saturation). Nilai komponen ini juga mengindikasikan banyaknya komponen warna biru dan merah pada warna. Berikut merupakan perhitungan YCbCr (256 level) dari RGB 8 [18]:

$$\begin{aligned}
 Y &= 0.299 R + 0.587 G + 0.114 B & (1) \\
 Cb &= -0.1687 R - 0.3313 G + 0.5 B + 128 \\
 Cr &= 0.5 R - 0.4187 G - 0.0813 B + 128
 \end{aligned}$$

Thresholding

Thresholding atau pengambangan merupakan sebuah metode yang sederhana untuk melakukan segmentasi. Operasi *thresholding* membagi citra menjadi dua wilayah, yaitu wilayah objek dan wilayah latar belakang. Wilayah objek diset berwarna putih sedangkan sisanya diset berwarna hitam (atau sebaliknya). Hasilnya adalah citra biner yang hanya mempunyai dua derajat keabuan : hitam dan putih [19].

Operasi Morfologi

Dilasi

Dilasi merupakan proses penggabungan titik-titik latar menjadi bagian dari objek berdasarkan *structuring element* yang digunakan. Operasi dilasi biasa dipakai untuk mendapatkan efek pelebaran terhadap piksel yang bernilai 1. Secara matematis operasi dilasi dituliskan sebagai berikut [20] :

$$A \oplus B = \{x | [(B)_x \cap A] \subseteq A\} \tag{2}$$

Erosi

Erosi merupakan operasi kebalikan dari dilasi. Erosi digunakan untuk menghapus atau mengurangi piksel – piksel obyek, atau untuk memperkecil ukuran obyek. Secara matematis operasi erosi dituliskan sebagai berikut [20] :

$$A \ominus B = \{x | (B)_x \subseteq A\} \tag{3}$$

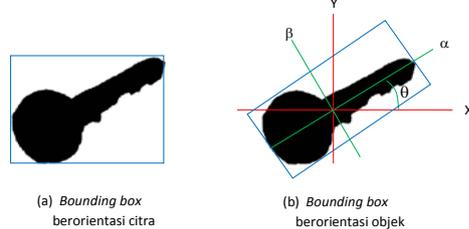
Opening

Operasi *opening* adalah operasi erosi yang diikuti dengan dilasi dengan menggunakan elemen penstruktur yang sama. Operasi ini berguna untuk menghaluskan kontur objek dan menghilangkan seluruh piksel di area yang terlalu kecil untuk ditempati oleh elemen penstruktur. Definisi operasi *opening* seperti berikut [21] :

$$A \circ B = (A \ominus B) \oplus B \tag{4}$$

Bounding Box

Bounding box atau kotak pembatas merupakan sebuah persegi panjang yang digunakan sebagai pembatas sebuah objek dalam citra. *Bounding box* dibedakan menjadi dua yaitu *Bounding box* yang berorientasi citra dan *Bounding box* yang berorientasi pada objek [22]. Ilustrai Bounding Box dapat ditunjukkan pada Gambar 2:



Gambar 2 Bounding box [22]

Bounding box berorientasi citra milik suatu area R dapat dinyatakan dengan **Bounding box(R)** = {y_{min}, y_{max}, x_{min}, x_{max}}
Dengan

$$\begin{aligned}
 \text{tinggi} &= y_{\max} - y_{\min} \quad \text{dan} & (5) \\
 \text{lebar} &= x_{\max} - x_{\min}
 \end{aligned}$$

sehingga perbandingan antara luas kotak pembatas dengan luas area dapat dihitung menggunakan persamaan **rasio Bounding box**

Logika Fuzzy

Rule Based System

Rule Based System digunakan dalam pemodelan sistem yang kompleks karena manusia menggunakan variabel linguistik sebagai sebab dan akibat, sedemikian sehingga variabel linguistik dapat dikatakan secara alami diwakili oleh *set* (himpunan) dan alasan logisnya. Tingkat dalam memahami dan menggambarkan suatu sistem yang kompleks dinyatakan dalam bentuk satu set pembatasan output berdasarkan kondisi tertentu dari input. Pembatasan umumnya dimodelkan oleh *set* dan relasi. Pembatasan biasanya dihubungkan dengan penghubung linguistik seperti "and," "or," atau "else" seperti yang ditunjukkan sebagai berikut :

Fuzzy Rule-Based System
 Rule1: IF condition , THEN restriction
 Rule2: IF condition , THEN restriction
 Ruler: IF condition , THEN restriction

Metode Michio Sugeno orde nol

Metode *Sugeno* adalah metode komputasi yang efektif dan bekerja dengan baik dengan optimasi dan teknik adaptif, yang membuat sangat menarik dalam masalah control, terutama untuk system nonlinear dinamis.

Michio Sugeno menggunakan nilai tunggal, *singleton*, sebagai fungsi keanggotaan konsekuen. *singleton* adalah himpunan dengan fungsi keanggotaan yang kesatuan pada point tertentu dan nol di tempat lain. Metode *sugeno* orde nol menggunakan model aturan (*rule*) sebagai berikut:

IF x is A
 AND y is B
 THEN z is k

Dalam hal ini hasil (output) dari setiap aturan konstan. Semua fungsi keanggotaan dihitung dengan nilai konstan tersebut. Untuk defuzzifikasi digunakan metode *weighted average*. Metode *weighted average* adalah metode yang paling sering digunakan dalam aplikasi karena merupakan salah satu metode yang lebih efisien secara komputasi. Metode *weighted average* menggunakan persamaan berikut:

$$Z^* = \frac{\sum \mu_C(z) \times z}{\sum \mu_C(z)} \quad (6)$$

Dimana z adalah nilai sentroid fungsi keanggotaan dan adalah nilai keanggotaan [23].

3. METODOLOGI

Metodologi penelitian ini dapat ditunjukkan dengan langkah-langkah pada Gambar 3:



Gambar 3 : Metodologi Penelitian

Pengumpulan Data dan Akuisisi Citra

Pengumpulan data dilakukan dengan mengumpulkan preparat yang terindikasi penyakit AML M2 dan AML M4. Preparat yang digunakan berasal dari Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi di Surakarta. Proses pengambilan data dilakukan oleh dr. Yeti dari Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi di Surakarta. Jumlah citra darah yang diambil berjumlah 60 gambar dengan perbesaran 1000 kali dengan jumlah masing-masing 30 citra darah. Data yang dikumpulkan kemudian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu citra sel darah citra sel darah putih yang terindikasi AML M2, dan citra sel darah putih yang terindikasi AML M4.

Segmentasi Citra

Proses segmentasi citra dengan memperbaiki kualitas citra, dalam hal ini dengan normalisasi warna, untuk selanjutnya dimanfaatkan untuk mendapatkan nucleus dan sitoplasma, kemudian dapat diidentifikasi sebagai sel WBC.

Ekstraksi Ciri

Setelah proses segmentasi selesai dilanjutkan dengan proses ekstraksi ciri, yaitu menghitung diameter WBC, rasio nucleus dan sitoplasma, serta kebundaran nucleus.

Identifikasi

Setelah proses identifikasi selesai, kemudian hasil dari ekstraksi ciri, dimodelkan ke dalam nilai keanggotaan *fuzzy*. Selanjutnya dari nilai keanggotaan *fuzzy* tersebut dibuat *rule fuzzy*, dalam hal ini metode yang dipakai adalah Metode Sugeno. *Rule Fuzzy* dimanfaatkan untuk menentukan setiap jenis sel yang ada dalam sebuah gambar. Jenis sel yang ada dalam gambar akan digunakan untuk menentukan apakah gambar teridentifikasi jenis AML2, AML4, atau tidak teridentifikasi keduanya. Selanjutnya pengujian sistem dilakukan dengan mencocokkan hasil sistem dengan hasil diagnosa dokter.

$$\text{Keakuratan sistem} = \frac{\text{Jumlah data benar}}{\text{Total Data Pengujian}} \times 100\% \quad (7)$$

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Segmentasi Citra

Proses deteksi nukleus diawali dengan melakukan thresholding berdasarkan nilai Cr pada citra. Kemudian dilakukan operasi opening pada hasil thresholding. Nukleus yang terdeteksi kemudian dilakukan penseleksian dengan menggunakan bounding box, yang kemudian dilakukan pemisahan pada nukleus yang dianggap tumpang tindih. Gambar 4 adalah hasil dari segmentasi citra.



Gambar 4 : Hasil Segmentasi

Hasil Ekstraksi Ciri :

Berikut merupakan fungsi keanggotaan dari parameter yang digunakan. Tabel 1 merupakan tabel keanggotaan diameter WBC, Tabel 2 merupakan tabel keanggotaan rasio nukleus dan tabel 3 merupakan tabel keanggotaan kebundaran nukleus.

Tabel 1 Keanggotaan Diameter WBC

Ukuran Diameter	Keterangan	Keterangan Sel
10-12-15	Kecil	<i>Myeloblast, Promyelocyte, Myelocyte, Monocyte</i>
12,7-16-20,7	Sedang	<i>Promyelocyte, Myelocyte, Monocyte</i>
19-21-24	Besar	<i>Promyelocyte, Myelocyte, Monoblast, Promonocyte, Monocyte</i>

Tabel 2 Keanggotaan Rasio Nukleus

Rasio Nukleus	Keterangan	Keterangan Sel
0,3-0,365-0,55	Kecil	<i>Myelocyte, Promonocyte, Monocyte</i>
0,4-0,77-0,92	Sedang	<i>Myeloblast, Promyelocyte, Myelocyte, Monoblast, Promonocyte, Monocyte</i>
0,8-0, 95-1	Besar	<i>Myeloblast, Promyelocyte, Monoblast</i>

Tabel 3 Kebundaran Nukleus

Kebundaran	Keterangan	Keterangan Sel
0,1-0,2-0,5	Kecil	<i>Myeloblast, Myelocyte, Monoblast, Monocyte</i>
0,3-0,6-0,7	Sedang	<i>Myeloblast, Promyelocyte, Myelocyte, Monoblast, Promonocyte, Monocyte</i>
0,6-0,7-1	Besar	<i>Promyelocyte, Myelocyte, Monoblast</i>

Setelah diperoleh fungsi keanggotaan dari masing masing variabel inputan, kemudian dibuat 27 rule yang digunakan untuk mengidentifikasi jenis sel.

Tabel 4 Penalaran

Jenis Sel	Keterangan	Nilai
<i>Myeloblast, Promyelocyte, Myelocyte</i>	K1	0,5
<i>Monoblast, Promonocyte, Monocyte</i>	K2	1
Tidak terdeteksi	K0	0

Tabel 5 Weight Average

Nilai Weight Average	Keterangan
0 - 0,3	Tidak teridentifikasi AML M2 dan M4
0,3 - 0,51	Teridentifikasi AML M2
0,51 - 1	Teridentifikasi AML M4

Dari total pengujian, sebanyak 49 gambar AML teridentifikasi benar dan 11 gambar AML teridentifikasi salah dari 60 gambar sel darah yang digunakan untuk pengujian sehingga keakuratan sistem adalah sebagai berikut:

$$\text{Keakuratan sistem} = \frac{49}{60} \times 100\% = 81,67\%$$

Gambar 5 adalah contoh dari sel yang teridentifikasi salah :



Gambar 5 Gambar sel hasil identifikasi salah

Berdasarkan hasil identifikasi gambar M2 21 teridentifikasi salah dikarenakan nilai *weight average* berada diantara 0,51 dan 1 yaitu sebesar 0,162. Hal tersebut terjadi karena sel no 16 (Gambar 5.a) teridentifikasi sebagai sel *monocyte* dengan nilai keanggotaan 0,713. Sel no 16 terdeteksi sebagai *monocyte* dikarenakan pada proses ekstraksi ciri diperoleh diameter WBC 15,548 μm , rasio nukleus 0,418 dan kebundaran nukleus sebesar 0,197 sehingga menghasilkan keanggotaan sedang, kecil, kecil dengan nilai keanggotaan 0,863; 0,713; dan 1. Pada rule identifikasi jenis sel sedang, kecil, kecil diidentifikasi sebagai *monocyte*. Hal tersebut mengakibatkan nilai *weight average* menjadi besar sehingga gambar M2 21 teridentifikasi sebagai AML M4. Demikian juga yang terjadi pada gambar 5b (M4 30) dengan logika yang sama dilihat dari keanggotaan, dan rule *fuzzy*.

5. PENUTUP

Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan pada penelitian, hasil dan pembahasan yang telah dipaparkan diatas, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa *rule based system* metode Sugeno orde nol dapat digunakan untuk membantu proses diagnosa awal AML M2 dan M4. Hal ini dibuktikan dengan hasil penelitian yang mendapatkan akurasi sebesar 81,67% dari 60 citra darah yang digunakan. Rata-rata kesalahan terjadi akibat kesalahan pada proses identifikasi jenis sel.

Saran untuk penelitian selanjutnya dapat diperbaiki pada ciri kebundaran nucleus dapat ditambahkan ciri bentuk dari nucleus tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] American Cancer Society, (2014). *Cancer Facts & Figures 2014*. Atlanta : American Cancer Society.
[2] Lugindo, (2011). *Refeat Leukemia Myeloid Akut*. Diakses dari <http://medicalstudent-lugindo.blogspot.com/2011/12/referat-leukemia-myeloid-akut.html> pada tanggal 12 Maret 2014.

- [3] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2013). *Profil Kesehatan Indonesia 2012*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. ISBN: 978-602-8937-89-4
- [4] Depkes, (2013). *Seminar Sehari dalam Rangka Memperingati Hari Kanker Sedunia 2013*. Diakses dari <http://www.depkes.go.id/index.php?vw=2&id=2233> pada tanggal 12 Maret 2014.
- [5] Kurnianda, J., (2006). *Leukemia Mieloblastik Akut*. Dalam: Sudoyo, Aru W., eds. 2006.
- [6] Bell, A., Sallah, S., (2005). *The Morphology of Human Blood Cells – Seventh Edition*. Memphis : Division of Hematology, University of Tennessee Health Science Center.
- [7] Amily, (2012). *The AML Guide Information for Patiens and Caregivers Acute Myeloid Leukemia*. Leukemia & Lymphoma Society.
- [8] Houwen, B., (2001). *The Differential Cell Count*. Loma Linda, California : Carden Jennings Publishing Co., Ltd.
- [9] Mitchel, R.N.(2006). *Buku Saku Dasar Patologis Penyakit Robbins & Cotran, Ed. 7*. Elseiver Inc. ISBN: 978-979-448-933-8
- [10] Suryani, E.; Wiharto; NizomjonPolvono., (2013). *Identifikasi Penyakit Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Menggunakan ‘ Rule Based System’ Berdasarkan Morfologi Sel Darah Putih*. Seminar Nasional Teknologi Informasi & Komunikasi Terapan 2013 (Semantik 2013) Semarang, 16 November 2013. ISBN: 979-26-0266-6.
- [11] Scotti, F., (2005). *Automatic Morphological Analysis for Acute Leukemia Identification in Peripheral Blood Microscope Images*. CIMS A 2005 – IEEE International Conference on Computational Intelligence for Measurement Systems and Applications Giardini Naxos, Italy, 20-22 July 2005.
- [12] Guyton, A.C., (1993). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 7. Jakarta : EGC.
- [13] Sloane, E., (2003). *Anatomi dan Fisiologi Untuk Pemula*. Jakarta : EGC.
- [14] Sudoyo, A.W., (2007). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid II. FKUI. Jakarta
- [15] Murwani, A., (2009). *Perawatan Pasien Penyakit Dalam*. Jogjakarta : Mitra Cendikia Press.
- [16] Medeiros, M. (2014). *Leukemias*. Diakses dari <http://www.hematologyatlas.com/leukemias.htm> pada tanggal 12 Maret 2014.
- [17] Jain, A. K. (1989). *Fundamentals of Digital Image Processing*. Prentice-Hall, Inc. Upper Saddle River, NJ, USA ©1989. ISBN:0-13-336165-9
- [18] González, R. C., Woods, R. R. E., Eddins, S. L. (2009) *Digital Image Processing Using MATLAB 2nd edition*. Gatesmark Publishing. ISBN: 0982085400.
- [19] Munir, R., (2006). *Aplikasi Image Thresholding Untuk Segmentasi Objek*. Makalah I SNATI. Sekolah Teknik Elektro dan Informatika, Institut Teknologi Bandung, Jl.Ganesha 10 Bandung 40132.
- [20] Gonzalez, R.C. & Woods, R.E., (2002). *Digital Image Processing*. Prentice Hall.
- [21] Kadir, A. & Susanto, A., (2012). *Pengolahan Citra Teori dan Aplikasi*. Yogyakarta : Andi.
- [22] Pratt, W. K. 2001. *Digital Image Processing*; New York: John Wiley and Sons.
- [23] Ross, T J, 2010, ‘*Fuzzy Logic with Engineering Application*. *Fuzzy Logic with Engineering Application*’, Third Edition. New Mexico, USA : John Wiley & Sons, Ltd, pp. 117,145,146.

Hak Cipta

Semua naskah yang tidak diterbitkan, dapat dikirimkan di tempat lain. Penulis bertanggung jawab atas ijin publikasi / pengakuan gambar, table dan bilangan dalam naskah yang dikirimkannya. Naskah bukanlah naskah jiplakan dan naskah tidak melanggar hak-hak lain dari pihak ketiga. Penulis setuju bahwa keputusan untuk menerbitkan/ tidak menerbitkan naskah dalam prociding yang dikirimkan penulis, adalah sepenuhnya hak Panitia. Sebelum penerimaan terakhir naskah, penulis diharuskan menegaskan secara tertulis, bahwa tulisan yang dikirimkan merupakan hak cipta penulis dan menugaskan hak cipta ini pada Panitia Seminar.