

Identifikasi Penyakit *Acute Myeloid Leukemia* (AML) Menggunakan 'Fuzzy Rule Based System' Berdasarkan Morfologi Sel Darah Putih

Andreas Andi Wijaya
Jurusan Informatika
Universitas Sebelas Maret
Jl. Ir. Sutami 36A Kentingan
Surakarta 57126
andreas_25@ymail.com

Esti Suryani
Jurusan Informatika
Universitas Sebelas Maret
Jl. Ir. Sutami 36A Kentingan
Surakarta 57126
suryapalapa@yahoo.com

Umi Salamah
Jurusan Informatika
Universitas Sebelas Maret
Jl. Ir. Sutami 36A Kentingan
Surakarta 57126
u_salamah@yahoo.com

ABSTRACT

Acute Myeloid Leukaemia (AML) is a leukemia that occurs in the myeloid series, such as neutrophils, eosinophils, monocytes, basophils, megakaryocyte etc. AML is analyzed based on a complete blood count of blood smears or bone marrow. However, this analyze still cause problems, namely requires an effort, time, and very expensive cost due to the procedure for calculating blood cells on a microscope. To overcome this problem, the diagnostic process can be performed using image processing techniques that are based on the morphology of the white blood cells. This study aims to assist in identifying suspect AML M2 and M4 before Bone Marrow Processing (BMP) or further laboratory process. Image processing methods using image normalization, thresholding, morphological operations and bounding box algorithms, while the identification process using Fuzzy Rule Based System zero order Sugeno with input form a WBC diameter, nucleus ratio and roundness ratio of the nucleus. In the testing process use 60 images of blood that consists of 30 images AML M2 and 30 images M4 AML. Test results indicate the level of accuracy of 76.67%.

Keyword

Acute Myeloid Leukemia(AML), Fuzzy Rule-Based System, zero-order Sugeno Method.

ABSTRAK

Acute Myeloid Leukaemia (AML) merupakan leukemia yang terjadi pada seri myeloid, meliputi neutrofil, eosinofil, monosit, basofil, megakariosit dan sebagainya. AML dianalisa 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 membutuhkan tenaga, waktu serta biaya yang mahal. Untuk mengatasi hal tersebut, maka proses analisa dapat dilakukan dengan menggunakan teknik pengolahan citra yang didasarkan pada bentuk morfologi sel darah putih. Penelitian ini bertujuan untuk membantu proses identifikasi suspect AML M2 dan M4 sebelum dilakukan Bone Marrow Processing (BMP) atau proses lab selanjutnya. Metode pengolahan citra yang digunakan meliputi normalisasi citra, thresholding, operasi morfologi dan bounding box, sedangkan proses identifikasi menggunakan Fuzzy Rule Based System Sugeno orde nol dengan inputan berupa diameter WBC, rasio nukleus dan kebundaran nukleus. Pada Proses pengujian digunakan 60 citra darah yang terdiri dari 30 AML M2 dan 30 AML M4. Hasil pengujian menunjukkan tingkat akurasi sebesar 76,67%.

Kata Kunci

Acute Myeloid Leukemia(AML), Fuzzy Rule-Based System, Sugeno orde nol.

1. PENDAHULUAN

Leukemia merupakan kanker yang merusak darah dan sumsum tulang di mana sel-sel darah dibuat [1]. Leukemia terjadi akibat pertumbuhan yang tidak normal dari *stem cell* (sel induk) [2]. Menurut data Sistem Registrasi Kanker di Indonesia (SriKandI) tahun 2005-2007, 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 leukemia berjumlah 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 yang disebabkan adanya blockade maturitas atau penghentian proses pematangan sehingga proses perkembangan / diferensiasi sel-sel myeloid terhenti pada sel-sel muda (*blast*) dan mengakibatkan penumpukan *blast* pada sumsum tulang. Di negara maju seperti Amerika Serikat, kasus AML sangat besar yaitu mencapai 32% dari seluruh kasus leukemia yang terjadi dan 85% kasus AML terjadi pada orang dewasa [5]. Berdasarkan klasifikasi *French-American-*

British (FAB), AML diklasifikasi kan menjadi 8 tipe yaitu M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 [6].

Secara umum proses pendiagnosaan AML didasarkan pada hasil hitung darah lengkap (*Complete Blood Count / CBC*) yang meliputi hitung jumlah sel darah merah (*Red Blood Cell / RBC*), sel darah putih (*White Blood Cell / WBC*) dan platelets [7]. Bahkan, CBC telah menjadi landasan di laboratorium hematologi dan digunakan untuk diagnosis, serta pemantauan gangguan hematologi. 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].

Salah satu cara untuk mengatasi lamanya waktu diagnosis melalui hasil laboratorium adalah dengan memanfaatkan teknologi pengolahan citra dalam identifikasi sel darah karena lebih cepat dan akurat. Berdasarkan klasifikasi yang dilakukan FAB, yang didasarkan pada perhitungan derajad maturasi atau tingkat kematangan sel dan garis keturunan dari sel *blast*, proses pendiagnosaan dapat dilakukan dengan melihat adanya sel *blast* yang terdapat pada darah [9]. Sehingga teknik pengolahan citra dapat digunakan

untuk membantu mengidentifikasi jenis-jenis sel *blast* yang terdapat pada citra darah yang kemudian disesuaikan dengan ciri pada masing-masing tipe AML.

Penelitian terkait tentang pemanfaatan teknik pengolahan citra untuk mendeteksi adanya sel penyakit dalam citra darah diantaranya penelitian yang dilakukan oleh Suryani yang menggunakan pengolahan citra untuk mengidentifikasi penyakit ALL berdasarkan ciri morfologi sel darah putih. Ciri ciri morfologi yang digunakan meliputi luas area WBC, rasio nukleus dan granula [10]. Scotti mengidentifikasi adanya penyakit ALL dengan melakukan seleksi membran dan membagi WBC menjadi 2 bagian yaitu inti dan sitoplasma [11].

Ismail memanfaatkan metode Otsu, Cellular Automata dan pencarian heuristik untuk melakukan identifikasi sel-sel leukemia dalam gambar mikroskopis sel darah tepi [12]. Joshi melakukan deteksi penyakit leukemia akut dengan memanfaatkan klasifikasi kNN untuk mengidentifikasi adanya sel *blast* dalam sel limfosit normal [13] dan Madhukar melakukan klasifikasi AML menggunakan K-Means berdasarkan ukuran sel, warna, bentuk, kepadatan dan jumlah granula [14].

Mengacu pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, maka peneliti melakukan penelitian baru dalam identifikasi penyakit AML M2 dan M4. Penelitian dilakukan dengan memanfaatkan teknik pengolahan citra dan metode Sugeno orde nol. Metode Sugeno orde nol dipilih karena mempunyai inputan yang konstan dan tidak tergantung pada variabel.

Penelitian ini bertujuan untuk membantu proses identifikasi *suspect* AML M2 dan M4 dengan menggunakan *rule based system* berdasarkan morfologi sel darah putih.

2. DASAR TEORI

2.1 Sel Darah

Darah merupakan suatu jaringan yang terdiri atas eritrosit, leukosit, dan trombosit-trombosit yang terendam dalam plasma darah [15]. Fungsi utama darah adalah mengangkut oksigen yang diperlukan oleh sel-sel di seluruh tubuh. Darah juga menyuplai jaringan tubuh dengan nutrisi, mengangkut zat-zat sisa metabolisme, dan mengandung berbagai bahan penyusun sistem imun yang bertujuan mempertahankan tubuh dari berbagai penyakit [16].

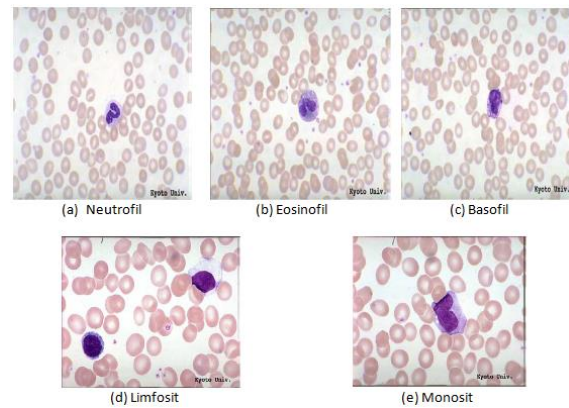
2.2 Sel Darah Merah

Sel darah merah atau eritrosit merupakan salah satu sel darah dengan jumlah paling banyak dibandingkan dengan sel darah lainnya. Sel darah merah matang berbentuk cakram dengan kedua permukaannya cekung atau *bikonkaf*. Darah merah normal mempunyai volume 80-96 femoliter (1 fL = 10⁻¹⁵ liter) dengan diameter kira-kira 8 mikron atau sama dengan inti limfosit kecil. Diameter sel darah merah juga dapat diukur dengan membandingkan sel darah merah dengan inti limfosit kecil dalam bidang yang sama atau berdekatan [6].

2.3 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 tubuh melalui darah. Leukosit dibentuk di dalam sumsum tulang dan disimpan dalam sumsum sampai diperlukan di sistem sirkulasi [6].

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 [17]. Berikut adalah gambar jenis sel darah putih:



Gambar 1 Jenis Sel Darah Putih [18]

2.4 Leukemia

Leukemia adalah suatu keganasan yang berasal dari perubahan genetik pada satu atau banyak sel di sumsum tulang. Leukemia terjadi akibat adanya pertumbuhan sel leukosit yang abnormal dalam jumlah berlebihan yang dapat menyebabkan kegagalan sumsum tulang dan meningkatnya sirkulasi sel darah putih [6].

2.5 AML

AML merupakan leukemia yang terjadi pada seri myeloid, meliputi neutrofil, eosinofil, monosit, basofil, megakariosit dan sebagainya. Patogenesis utama AML adalah adanya blokade maturitas atau penghentian proses pematangan yang menyebabkan proses perkembangan / diferensiasi sel-sel myeloid terhenti pada sel *blast* sehingga mengakibatkan penumpukan *blast* di sumsum tulang [5].

Berikut merupakan jenis sel *blast* yang akan diidentifikasi [19]:

a. Myeloblast

Myeloblast merupakan sel yang cukup besar dengan diameter 15 sampai 20 μm perbandingan nukleus dengan sitoplasma (N : C) dari 5 : 1 hingga 7 : 1. *Myeloblast* terkadang lebih kecil dan mirip dengan ukuran sel myeloid matang. Sel dan inti berbentuk bulat namun tidak beraturan. Gambar 2(a) merupakan gambar *myeloblast*.

b. Promyelocyte

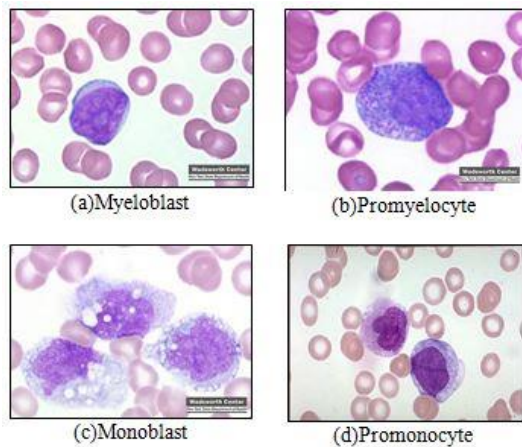
Promyelocyte berbentuk bulat atau oval, ukuran sel sedikit lebih besar dari *myeloblast* yaitu berdiameter 12 sampai 24 μm . Rasio nukleus dengan sitoplasma dari 3 : 1 hingga 5 : 1. Inti berbentuk bulat atau oval dan memiliki kromatin halus serta terdapat nukleoli. Bentuk morfologi *promyelocyte* dapat dilihat pada Gambar 2(b).

c. Monoblast

Monoblast mempunyai ukuran sel yang besar dengan diameter 15 sampai 24 μm . Rasio nukleus dengan sitoplasma mulai dari 3 : 1 sampai 7 : 1. Inti berbentuk bulat atau oval dan terdapat kromatin halus dan nukleoli. Gambar 2(d) merupakan bentuk morfologi dari *monoblast*.

d. Promonocyte

Promonocyte mempunyai ukuran 15 sampai 20 μm dengan rasio nukleus dengan sitoplasma berada diantara *monoblast* dan *monocyte*. Inti berbentuk seperti lipatan dan terdapat nukleoli seperti pada Gambar 2(e).



Gambar 2 Jenis sel blast yang diidentifikasi [20]

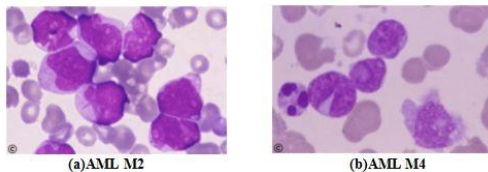
Berdasarkan FAB (*French American British*) AML diklasifikasikan menjadi 8 yaitu M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 dan M7 [6].

2.5.1 M2 (*Acute Myeloblastic Leukemia with differentiation*)

M2 merupakan AML dengan jumlah granulosit dari *promyelocyte* 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 *myelocyte* dan *promyelocyte*. Gambar 3(a) menunjukkan bentuk morfologi sel darah yang teridentifikasi AML M2.

2.5.2 M4 (*Acute Myelomonocytic Leukemia*)

M4 merupakan AML yang ditandai dengan adanya 2 tipe sel yaitu granulositik dan monositik seperti yang terlihat pada Gambar 3(b).



Gambar 3 Gambar AML M2 dan M4 [21]

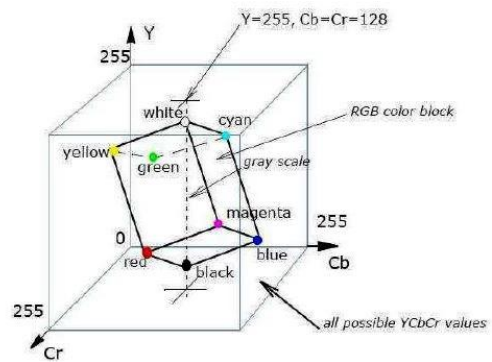
2.6 Perbaikan Kualitas Citra

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 [22].

2.7 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* merah. Pada monitor monokrom nilai *luminance* digunakan untuk merepresentasikan warna RGB, secara psikologis mewakili intensitas sebuah warna RGB yang diterima oleh mata. *Chrominance* merepresentasikan corak warna dan *saturation*.. Gambar 4 menunjukkan letak RGB dalam ruang YCbCr. Persamaan 1 merupakan perhitungan YCbCr dari citra RGB [23].

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



Gambar 4 Letak RBC di YCbCr [23]

2.8 Thresholding

Thresholding atau pengambilan merupakan sebuah metode yang sederhana untuk melakukan segmentasi. *Thresholding* bertujuan membagi citra menjadi dua wilayah, yaitu wilayah objek dan wilayah latar belakang. Wilayah objek diset berwarna putih sedangkan sisanya diset berwarna hitam (atau sebaliknya). Hasil *thresholding* adalah citra biner yang hanya mempunyai dua derajat keabuan : hitam dan putih [24].

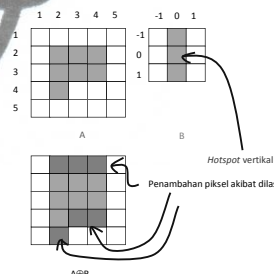
2.9 Operasi Morfologi

2.9.1 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 [25].

$$A \oplus B = \{z | [(B)_z \cap A] \subseteq A\} \quad (2)$$

Gambar 5 menunjukkan proses dilasi dengan hotspot vertikal.



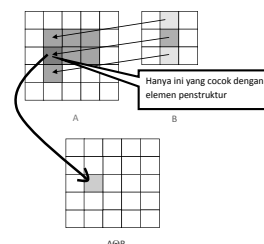
Gambar 5 Proses dilasi dengan hotspot vertikal [26]

2.9.2 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 [25].

$$A \ominus B = \{z | (B)_z \subseteq A\} \quad (3)$$

Gambar 6 menunjukkan proses erosi dengan hotspot vertikal.



Gambar 6 Proses erosi dengan hotspot vertikal [26]

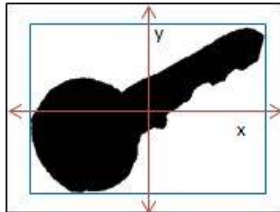
2.9.3 Opening

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. Persamaan (4) merupakan persamaan operasi *opening* [25].

$$A \circ B = (A \ominus B) \oplus B \quad (4)$$

2.10 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 [26].



Gambar 7 Bounding box [26]

Bounding box berorientasi citra milik suatu area R dapat dinyatakan dengan

$$\text{Bounding box } (R) = \{y_{\min}, y_{\max}, x_{\min}, x_{\max}\}$$

Dengan

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

sehingga perbandingan antara luas kotak pembatas dengan luas area dapat dihitung menggunakan persamaan

$$\text{rasio Bounding box} = \frac{\text{luas area objek}}{(y_{\max} - y_{\min}) * (x_{\max} - x_{\min})} \quad (6)$$

2.11 Logika Fuzzy

Konsep logika *fuzzy* pertama kali diperkenalkan oleh Professor Lotfi A. Zadeh dari Universitas California, pada bulan Juni 1965. Logika *fuzzy* merupakan generalisasi dari logika klasik yang hanya memiliki dua nilai keanggotaan antara 0 dan 1. Dalam logika *fuzzy*, nilai kebenaran suatu pernyataan berkisar dari sepenuhnya benar (1) sampai dengan sepenuhnya salah (0) [27].

2.12 Fuzzy Rule Based System

Rule based system pada control logika *fuzzy* merupakan suatu bentuk aturan relasi “Jika-Maka” atau “*if-then*” seperti berikut ini:

$$\text{if } x \text{ is } A \text{ then } y \text{ is } B \quad (7)$$

dimana A dan B adalah *linguistic values* yang didefinisikan dalam rentang variabel X dan Y. Pernyataan “x is A” disebut *antecedent* atau premis. Pernyataan “y is B” disebut *consequent* atau kesimpulan [27].

2.13 Sugeno Orde Nol

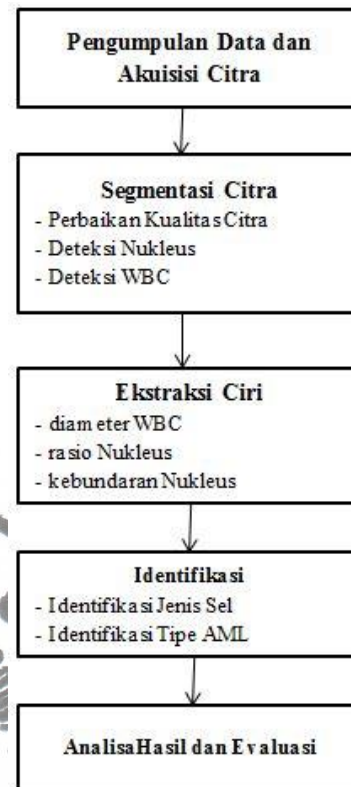
Fuzzy metode sugeno merupakan metode inferensi fuzzy yang direpresentasikan dalam bentuk *IF – THEN*, dimana output (konsekuen) berupa konstanta atau persamaan linear. Metode ini diperkenalkan oleh Takagi-Sugeno-Kang pada tahun 1985. Secara umum fungsi implikasi Metode Sugeno Orde-Nol adalah

$$\text{IF } [(x_1 \text{ is } A_1) \cdot (x_2 \text{ is } A_2) \cdot (x_3 \text{ is } A_3) \cdot \dots \cdot (x_n \text{ is } A_n)]$$

$$\text{THEN } Z = k. \quad (8)$$

dengan A_n adalah himpunan fuzzy ke-n sebagai anteseden, k adalah suatu konstanta sedangkan \cdot adalah operator AND atau OR [27].

3. METODOLOGI



Gambar 8 Diagram Alir Penelitian

3.1 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 RS Dr. Moewardi di Surakarta.

Proses pengambilan data dilakukan oleh dr. Yeti dari Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Moewardi. 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 putih yang terindikasi AML M2, dan citra sel darah putih yang terindikasi AML M4.

3.2 Segmentasi Citra

Proses segmentasi citra digunakan untuk mendeteksi sel WBC yang terdapat pada citra. Proses segmentasi citra meliputi perbaikan kualitas citra, pendeteksian nukleus dan pendeteksian WBC.

Proses perbaikan kualitas citra digunakan untuk menyamakan persebaran warna pada masing-masing citra darah yang akan digunakan. Proses perbaikan kualitas citra dilakukan menggunakan Persamaan 1 yaitu mengubah citra RGB menjadi YCbCr dengan tujuan memperoleh nilai maksimum Cr yang akan digunakan untuk proses *thresholding* nukleus dan WBC. Variabel Cr dipilih karena Cr merupakan komponen *chrominance* yang merepresentasikan warna merah dimana dalam citra darah yang digunakan, warna nukleus dan WBC didominasi oleh warna merah.

Citra hasil normalisasi kemudian diubah menjadi citra biner menggunakan *thresholding* warna. Citra biner hasil *thresholding* kemudian dilakukan operasi morfologi *opening* untuk memperoleh bentuk dari nukleus yang akan dideteksi. Citra hasil *opening* selanjutnya dilakukan pemilihan nukleus menggunakan *bounding box*. Hasil deteksi nukleus digunakan untuk menentukan koordinat awal dalam pendeteksian WBC pada tahap selanjutnya.

Proses pendeteksian WBC diawali dengan melakukan *thresholding* warna terhadap terhadap citra hasil perbaikan

kualitas citra atau normalisasi. Citra hasil thresholding kemudian dilakukan operasi *opening* yang bertujuan untuk memperjelas bentuk dari WBC serta menghilangkan bintik-bintik kecil sisa dari proses *thresholding*. Citra hasil *opening* kemudian dilakukan operasi penggabungan dengan citra hasil deteksi nukleus, proses penggabungan ini bertujuan untuk menutup bagian-bagian WBC yang masih kosong serta untuk mempermudah dalam penentuan koordinat awal dalam pendeteksian WBC. Citra hasil penggabungan selanjutnya dilakukan penyeleksian dengan menggunakan algoritma *bounding box* dan *ellipse detection*. Citra hasil seleksi kemudian diberi label dan diubah menjadi citra RGB kembali untuk memudahkan dalam pembacaan gambar.

3.4 Ekstraksi Ciri

Proses ekstraksi ciri menghasilkan beberapa parameter yang digunakan untuk proses identifikasi yang meliputi ukuran diameter WBC, rasio nukleus, dan kebundaran nukleus.

3.5 Identifikasi

Proses identifikasi terdiri dari 2 tahapan yaitu identifikasi jenis sel dan identifikasi tipe AML. Proses identifikasi jenis sel dilakukan dengan menggunakan *fuzzy rule based system* Sugeno orde nol dengan inputan berupa diameter WBC, rasio nukleus dan kebundaran nukleus hasil proses ekstraksi ciri dengan output berupa jenis sel *blast* yang ditentukan berdasarkan nilai WA yang diperoleh. Sedangkan proses identifikasi tipe AML ditentukan berdasarkan jenis sel *blast* yang teridentifikasi. Proses perhitungan WA berdasarkan persamaan 9, dimana z adalah nilai sentroid fungsi keanggotaan dan $\mu_i(z)$ adalah nilai keanggotaan [27].

$$WA = \frac{\sum \mu_i(z).z}{\sum \mu_i(z)} \quad (9)$$

3.6 Analisa Hasil dan Evaluasi

Analisis hasil digunakan untuk melihat keakuratan sistem yang dibuat. Analisis hasil didasarkan hasil identifikasi data benar yaitu data yang sesuai dengan pengelompokan data sebelumnya. Hasil keakuratan sistem dihitung menggunakan rumus :

$$\text{Keakuratan sistem} = \frac{\text{Jumlah data benar}}{\text{Total Data Pengujian}} \times 100\% \quad (10)$$

4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Segmentasi Citra

Proses segmentasi citra diawali dengan perbaikan kualitas citra yaitu dengan mengubah citra RGB menjadi YCbCr dengan menggunakan Persamaan 1. Gambar 9(a)..

Citra hasil perbaikan kualitas kemudian diubah menjadi citra biner menggunakan *thresholding* warna yang didasarkan pada nilai Cr pada citra. Batas *threshold* yang digunakan pada penelitian ini adalah 75% dari nilai maksimum Cr. Batas nilai *threshold* tersebut diperoleh berdasarkan hasil percobaan yang telah dilakukan sebelumnya dimana nilai 75% merupakan batas terbaik yang dapat digunakan untuk seluruh gambar yang digunakan dalam penelitian. Berikut merupakan contoh proses *thresholding* berdasarkan Gambar 9(b) dimana nilai maksimum Cr adalah 81.

$$\text{nilai threshold} = 75\% \times 81 = 60$$

Sehingga,

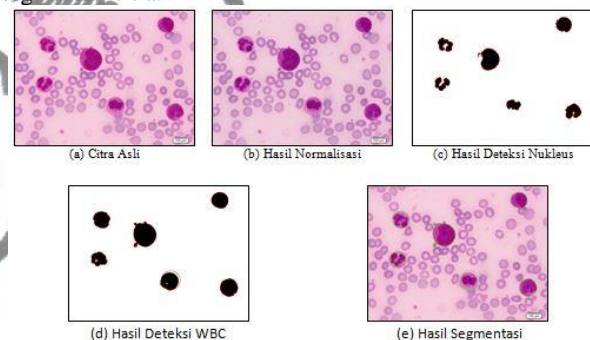
$$\text{Jika } Cr_{(x,y)} > 60 \text{ maka } \text{pixel}_{(x,y)} = 1,$$

$$\text{Jika } Cr_{(x,y)} \leq 60 \text{ maka } \text{pixel}_{(x,y)} = 0.$$

Setelah diperoleh citra biner hasil *thresholding*, kemudian dilakukan operasi morfologi *opening* untuk

menghilangkan bintik-bintik kecil pada citra serta memperhalus bentuk sel yang terdeteksi. Nukleus yang terdeteksi kemudian dilakukan penyeleksian serta pemisahan pada nukleus yang dianggap tumpang tindih dengan menggunakan *bounding box*. Gambar 9(c) merupakan hasil penyeleksian nukleus.

Proses pendeteksian WBC dilakukan dengan melakukan *thresholding* pada citra hasil normalisasi. Batas *threshold* yang digunakan pada deteksi WBC adalah 49% dari nilai maksimum Cr. Penentuan batas *threshold* ini juga dilakukan melalui proses coba-coba dimana nilai 49% merupakan batas optimum yang dapat digunakan pada semua citra yang digunakan untuk penelitian. Citra biner yang diperoleh kemudian dilakukan operasi morfologi *opening*. Hasil proses *opening* kemudian dilakukan operasi penggabungan dengan hasil deteksi nukleus yang bertujuan untuk menghilangkan bintik putih yang masih tersisa pada bagian tengah WBC. Citra hasil proses penggabungan kemudian dilakukan penyeleksian menggunakan *bounding box* untuk mendapatkan sel WBC yang akan diidentifikasi. Gambar 9(d) merupakan hasil deteksi WBC. Selanjutnya hasil seleksi WBC diberi label dan diubah menjadi citra RGB kembali. Gambar 9(e) merupakan gambar hasil proses segmentasi citra.



Gambar 9 Hasil tahapan Segmentasi Citra

4.2 Ekstraksi Ciri

Dari hasil segmentasi kemudian diambil beberapa ciri yang akan digunakan untuk proses identifikasi yaitu diameter WBC, rasio nukleus, dan kebundaran nukleus.

Diameter WBC dihitung berdasarkan luasan area WBC yang terdeteksi, namun terlebih dahulu dilakukan pengkonversian dari pixel ke mikron. Pengkonversian ini didasarkan pada rata-rata panjang diameter RBC pada citra yaitu sebesar 80 pixel, maka nilai konversi pixel ke mikron dapat dihitung sebagai berikut,

$$\begin{aligned} \text{Diameter RBC} &= 80 \text{ pixel} \\ 8 \mu\text{m} &\approx 80 \text{ pixel} \\ 1 \mu\text{m} &\approx 10 \text{ pixel} \end{aligned}$$

Berikut contoh perhitungan diameter WBC pada sel no 3 hasil proses segmentasi (Gambar 10).

$$\begin{aligned} L \text{ WBC} &= 34836 \text{ pixel} \\ &= 348,36 \mu\text{m}^2 \\ \text{Diameter} &= 2 \times \sqrt{L/\pi} \\ &= 2 \times \sqrt{348,36/3,14} \\ &= 21,061 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Rasio nukleus merupakan perbandingan antara luas nukleus dengan luas WBC sehingga rasio nukleus dapat dihitung sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \text{Rasio Nukleus} &= L_{\text{Nukleus}} / L \text{ WBC} \\ &= 24840 / 34836 \\ &= 0,713 \end{aligned}$$

commit to user

Rasio kebundaran nukleus dihitung menggunakan persamaan :

$$\text{Rasio kebundaran} = 4\pi L_{\text{Nukleus}} / \text{perimeter}^2$$

Dimana perimeter merupakan jumlah tepi pada nukleus.

Sehingga,

$$\text{Rasio kebundaran} = 4 * 3,14 * 24840 / 885^2 = 0,399$$



(a) Hasil segmentasi (b) WBC (c) Nukleus

Gambar 10 Gambar WBC Hasil Segmentasi

4.3 Identifikasi

4.3.1 Fungsi Keanggotaan

Berikut merupakan fungsi keanggotaan dari parameter yang digunakan. Tabel 1 merupakan tabel keanggotaan diameter WBC, Tabel 2 merupakan tabel keanggotaan rasio nukleus, Tabel 3 merupakan tabel keanggotaan kebundaran nukleus dan Tabel 4 merupakan tabel keanggotaan jenis sel.

Tabel 1 Keanggotaan Diameter WBC

Ukuran Diameter	Keterangan	Keterangan Sel
10-12-14	Kecil	<i>Myeloblast, Promyelocyte.</i>
13-17-21	Sedang	<i>Myeloblast, Promyelocyte, Monoblast, Promonocyte</i>
20-21-25	Besar	<i>Promyelocyte, Monoblast, Promonocyte</i>

Tabel 2 Keanggotaan Rasio Nukleus

Rasio Nukleus	Keterangan	Keterangan Sel
0,5-0,6-0,7	Kecil	<i>Promonocyte</i>
0,6-0,7-0,8	Sedang	<i>Myeloblast, Promyelocyte, Monoblast, Promonocyte</i>
0,75-0,8-0,875	Besar	<i>Myeloblast, Promyelocyte, Monoblast</i>

Tabel 3 Keanggotaan Kebundaran Nukleus

Kebundaran	Keterangan	Keterangan Sel
0,1-0,3-0,4	Kecil	<i>Myeloblast, Promyelocyte, Monoblast</i>
0,3-0,5-0,7	Sedang	<i>Myeloblast, Promyelocyte, Monoblast, Promonocyte</i>
0,6-0,7-1	Besar	<i>Myeloblast, Promyelocyte, Monoblast</i>

Tabel 4 Keanggotaan Jenis Sel

Jenis sel	Batas WA
Tidak Terdeteksi	0 – 0,20
<i>Myeloblast</i>	0,21 – 0,40
<i>Promyelocyte</i>	0,41 – 0,60
<i>Promonocyte</i>	0,61 – 0,80
<i>Monoblast</i>	0,81 – 1,00

4.3.2 Rule fuzzy

Setelah diperoleh fungsi keanggotaan dari masing-masing variabel inputan, kemudian dibuat 27 rule yang digunakan untuk mengidentifikasi jenis sel yang terdeteksi. Tabel 5 merupakan rule identifikasi jenis sel.

Tabel 5 Rule Identifikasi Jenis Sel

No	Diameter WBC	Rasio Nukleus	Kebundaran	Jenis Sel	Bobot
1	Kecil	Kecil	Kecil	Tidak Terdeteksi	0,20
2	Kecil	Kecil	Sedang	Tidak Terdeteksi	0,20
3	Kecil	Kecil	Besar	Tidak Terdeteksi	0,20
4	Kecil	Sedang	Kecil	<i>Myeloblast</i>	0,40
5	Kecil	Sedang	Sedang	<i>Myeloblast</i>	0,40
6	Kecil	Sedang	Besar	<i>Promyelocyte</i>	0,60
7	Kecil	Besar	Kecil	<i>Myeloblast</i>	0,40
8	Kecil	Besar	Sedang	<i>Myeloblast</i>	0,40
9	Kecil	Besar	Besar	<i>Promyelocyte</i>	0,60
10	Sedang	Kecil	Kecil	Tidak Terdeteksi	0,20
11	Sedang	Kecil	Sedang	Tidak Terdeteksi	0,20
12	Sedang	Kecil	Besar	Tidak Terdeteksi	0,20
13	Sedang	Sedang	Kecil	Tidak Terdeteksi	0,20
14	Sedang	Sedang	Sedang	<i>Promyelocyte</i>	0,60
15	Sedang	Sedang	Besar	<i>Promyelocyte</i>	0,60
16	Sedang	Besar	Kecil	<i>Monoblast</i>	1,00
17	Sedang	Besar	Sedang	<i>Promyelocyte</i>	0,60
18	Sedang	Besar	Besar	<i>Myeloblast</i>	0,40
19	Besar	Kecil	Kecil	Tidak Terdeteksi	0,20
20	Besar	Kecil	Sedang	<i>Promonocyte</i>	0,80
21	Besar	Kecil	Besar	Tidak Terdeteksi	0,20
22	Besar	Sedang	Kecil	<i>Promyelocyte</i>	0,60
23	Besar	Sedang	Sedang	<i>Promyelocyte</i>	0,60
24	Besar	Sedang	Besar	<i>Monoblast</i>	1,00
25	Besar	Besar	Kecil	<i>Monoblast</i>	1,00
26	Besar	Besar	Sedang	<i>Monoblast</i>	1,00
27	Besar	Besar	Besar	<i>Promyelocyte</i>	0,60

4.3.3 Identifikasi Jenis Sel

Berikut merupakan contoh identifikasi jenis sel berdasarkan hasil ekstraksi ciri pada Gambar 10.

a) Keanggotaan diameter WBC

Karena $21\mu\text{m} < \text{diameter WBC} \leq 24\mu\text{m}$, maka sel no 3 pada Gambar 10 mempunyai keanggotaan diameter WBC besar dengan

$$\mu_{\text{diameter WBC}} = 1$$

b) Keanggotaan rasio nukleus

Karena $0,7 < \text{rasio nukleus} \leq 0,8\mu\text{m}$, maka sel no 3 pada Gambar 4.10 mempunyai keanggotaan rasio nukleus sedang dengan

$$\mu_{\text{rasio Nukleus}} = \frac{0,8 - 0,713}{0,8 - 0,7} = 0,87$$

c) Keanggotaan kebundaran nukleus

Karena $0,3 < \text{kebundaran nukleus} \leq 0,4$ dan $0,3 < \text{kebundaran nukleus} \leq 0,5$ maka sel no 3 pada Gambar 4.10 mempunyai 2 keanggotaan kebundaran nukleus yaitu kecil dan sedang dengan nilai keanggotaan

$$\mu_{\text{Kecil}} = \frac{0,4 - 0,399}{0,4 - 0,3} = 0,01$$

$$\mu_{\text{Sedang}} = \frac{0,399 - 0,3}{0,5 - 0,3} = 0,495$$

d) Penghitungan Weight Average

Berdasarkan keanggotaan yang sudah dihitung sebelumnya, maka terdapat 2 rule yaitu,

1) Besar-Sedang-Kecil dengan bobot 0,60 dan nilai keanggotaan $\text{Min}(1; 0,87; 0,01) = 0,01$

2) Besar-Sedang-Sedang dengan bobot 0,60 dan nilai keanggotaan $\text{Min}(1; 0,87; 0,495) = 0,495$

sehingga,

$$WA = \frac{0,01 * 0,60 + 0,495 * 0,60}{0,01 + 0,495} = 0,60$$

e) Penentuan Jenis Sel

Karena $0,41 \leq WA \leq 0,60$, maka sel no 3 pada Gambar 4.10 diidentifikasi sebagai *Promyelocyte*.

4.3.4 Identifikasi Tipe AML

Identifikasi tipe AML didasarkan pada jenis sel yang teridentifikasi dimana AML M2 terdiri dari seri *myelo* sedangkan AML M4 terdiri dari seri *myelo dan mono*. Tabel 6 merupakan tabel penentuan tipe AML berdasarkan jenis sel blast yang teridentifikasi.

Tabel 6 Penentuan tipe AML

Jenis Sel	Tipe AML
<i>Myeloblast dan Promyelocyte</i>	M2
<i>Myeloblast/Promyelocyte dan Monoblast/Promonocyte</i>	M4

Tabel 7 dan Tabel 8 merupakan hasil proses identifikasi. I merupakan *Myeloblast*, II merupakan *Promyelocyte*, III merupakan *Monoblast* dan IV merupakan *Promonocyte*.

Tabel 7 Hasil Identifikasi AML M2

No	Gambar	Sel blast yg terdeteksi				Hasil Identifikasi	Keterangan
		I	II	III	IV		
1	M2 1	5	11	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
2	M2 2	3	9	0	1	Teridentifikasi AML M4	Salah
3	M2 3	2	7	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
4	M2 4	1	4	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
5	M2 5	4	3	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
6	M2 6	9	13	0	1	Teridentifikasi AML M4	Salah
7	M2 7	2	5	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
8	M2 8	0	4	0	0	Tidak Teridentifikasi AML M2 atau M4	Salah
....
....
22	M2 22	5	5	1	0	Teridentifikasi AML M4	Salah
23	M2 23	8	17	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
24	M2 24	0	5	0	1	Teridentifikasi AML M4	Salah
25	M2 25	6	17	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
26	M2 26	1	8	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
27	M2 27	4	12	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
28	M2 28	3	10	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
29	M2 29	1	7	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar
30	M2 30	2	6	0	0	Teridentifikasi AML M2	Benar

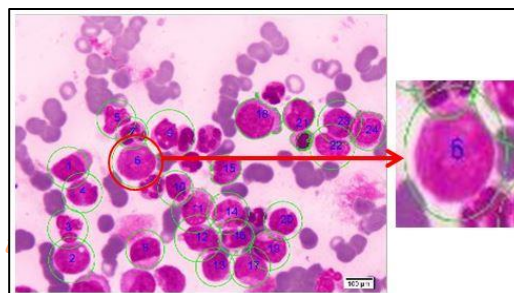
Tabel 8 Hasil Identifikasi AML M4

No	Gambar	Sel blast yg terdeteksi				Hasil Identifikasi	Keterangan
		I	II	III	IV		
1	M4 1	3	4	1	0	Teridentifikasi AML M4	Benar
2	M4 2	2	6	2	0	Teridentifikasi AML M4	Benar
3	M4 3	1	9	1	0	Teridentifikasi AML M4	Benar
4	M4 4	1	7	0	0	Teridentifikasi AML M2	Salah
5	M4 5	1	8	2	0	Teridentifikasi AML M4	Benar
6	M4 6	1	12	2	1	Teridentifikasi AML M4	Benar
7	M4 7	5	9	0	0	Teridentifikasi AML M2	Salah
....
....
21	M4 21	0	7	0	0	Tidak Teridentifikasi AML M2 atau M4	Salah
22	M4 22	2	5	0	2	Teridentifikasi AML M4	Benar
23	M4 23	1	7	1	1	Teridentifikasi AML M4	Benar
24	M4 24	4	11	2	0	Teridentifikasi AML M4	Benar
25	M4 25	3	3	1	0	Teridentifikasi AML M4	Benar
26	M4 26	2	7	1	0	Teridentifikasi AML M4	Benar
27	M4 27	1	6	0	0	Teridentifikasi AML M2	Salah
28	M4 28	1	9	0	1	Teridentifikasi AML M4	Benar
29	M4 29	3	9	0	1	Teridentifikasi AML M4	Benar
30	M4 30	2	5	1	0	Teridentifikasi AML M4	Benar

4.4 Analisa Hasil

Dari total pengujian, sebanyak 46 gambar AML teridentifikasi benar dan 14 gambar AML teridentifikasi salah dari 60 gambar sel darah yang digunakan untuk pengujian, maka keakuratan sistem dapat dihitung sebagai berikut,

$$\begin{aligned} \text{Keakuratan sistem} &= \frac{46}{60} \times 100\% \\ &= 76,67\% \end{aligned}$$



Gambar 11 Gambar sel hasil identifikasi gambar M2 6

Berdasarkan hasil identifikasi pada Tabel 7 gambar M2 6 (Gambar 11) teridentifikasi salah dikarenakan sel blast yang terdeteksi berupa *Myeloblast*, *Promyelocyte* dan *Promonocyte* dengan masing-masing sel berjumlah 3 *Myeloblast*, 9 *Promyelocyte* dan 1 *Promonocyte*.

Sel no 6 pada Gambar 11 teridentifikasi sebagai *Promonocyte* karena pada proses ekstraksi ciri diperoleh diameter WBC 16,4 μ m, rasio nukleus 0,794 dan kebundaran nukleus sebesar 0,374 sehingga menghasilkan keanggotaan

Dimeter WBC sedang dengan nilai keanggotaan

$$\mu_{\text{diameterWBC}} = \frac{16,4 - 13}{17 - 13} = 0,85$$

Rasio nukleus sedang dan besar dengan nilai keanggotaan

$$\mu_{\text{rasioNukleusSedang}} = \frac{0,8 - 0,794}{0,8 - 0,7} = 0,06$$

$$\mu_{\text{rasioNukleusBesar}} = \frac{0,794 - 0,75}{0,8 - 0,75} = 0,88$$

Kebundaran nukleus kecil dan sedang dengan nilai keanggotaan

$$\mu_{\text{kebundaranKecil}} = \frac{0,4 - 0,374}{0,4 - 0,3} = 0,26$$

$$\mu_{\text{kebundaranBesar}} = \frac{0,374 - 0,3}{0,5 - 0,3} = 0,37$$

Pada proses identifikasi sel menghasilkan 4 rule yaitu

- 1) Sedang Sedang Kecil dengan bobot 0,20 dan nilai keanggotaan $\text{Min}(0,85; 0,06; 0,26) = 0,06$
- 2) Sedang Sedang Besar dengan bobot 0,60 dan nilai keanggotaan $\text{Min}(0,85; 0,06; 0,37) = 0,06$
- 3) Sedang Besar Kecil dengan bobot 1,00 dan nilai keanggotaan $\text{Min}(0,85; 0,88; 0,26) = 0,26$
- 4) Sedang Besar Besar dengan bobot 0,60 dan nilai keanggotaan $\text{Min}(0,85; 0,88; 0,37) = 0,37$

sehingga perhitungan WA-nya menjadi seperti berikut,

$$WA = \frac{0,06 * 0,2 + 0,06 * 0,6 + 0,26 * 1 + 0,37 * 0,6}{0,06 + 0,06 + 0,26 + 0,37} = 0,706$$

Karena $0,61 \geq WA \leq 0,8$ maka sel no 6 Gambar 11 diidentifikasi sebagai *Promonocyte*.

Pada proses identifikasi tipe AML, gambar M2 6 teridentifikasi sebagai AML M4 dikarenakan sel blast yang teridentifikasi terdiri dari *Myeloblast*, *Promyelocyte* dan *Promonocyte*. Hal yang sama juga terjadi pada gambar M2 2, M2 9, M2 14, M2 22 dan M2 24, sedangkan pada gambar M2 8 tidak teridentifikasi AML M2 atau M4 dikarenakan sel blast yang teridentifikasi hanya *Promyelocyte*.

Pada Tabel 8 gambar M4 4 teridentifikasi salah dikarenakan sel blast yang teridentifikasi hanya *Myeloblast* dan *Promyelocyte* sehingga gambar M4 4 teridentifikasi sebagai AML M2. Hal yang sama juga terjadi pada gambar M4 7, M4 17, M4 19, M4 20 dan M4 27, sedangkan M21 tidak teridentifikasi AML M2 atau M4 dikarenakan sel blast yang teridentifikasi hanya *Promyelocyte*.

5 PENUTUP

5.1 Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan pada penelitian, hasil dan pembahasan yang telah dipaparkan diatas, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa *fuzzy rule based system* metode Sugeno orde nol dapat digunakan untuk membantu proses identifikasi *suspect* AML M2 dan M4. Hal ini dibuktikan dengan hasil penelitian yang mendapatkan akurasi sebesar 76,67% dari 60 citra darah yang

digunakan. Rata-rata kesalahan terjadi pada proses identifikasi jenis sel yang disebabkan nilai kebundaran sel yang hampir sama antara sel *myelo* dengan sel *mono*.

Untuk penelitian selanjutnya, peneliti menyarankan untuk mengganti variabel rasio kebundaran nukleus dengan deteksi bentuk pada nukleus. Hal tersebut didasarkan pada bentuk sel *mono* yang sangat spesifik yaitu berbentuk seperti huruf U atau tapal kuda, sehingga dengan deteksi bentuk diharapkan dapat mengurangi kesalahan pada proses identifikasi jenis sel.

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 18 November 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/article/print/2233/seminar-sehari-dalam-rangka-memperingati-hari-kanker-sedunia-2013.html> pada tanggal 18 November 2014.
- [5] Adnyana, I.W.L., (2011). *Perubahan Golongan Darah Pada Penderita Leukemia Mieloblastik Akut*. J Peny Dalam, Volume 12 Nomor 1 Januari 2011.
- [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, Polvonov, N., (2013). *Identifikasi Penyakit Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Menggunakan 'Fuzzy 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 2005 – IEEE International Conference on Computational Intelligence for Measurement Systems and Applications Giardini Naxos, Italy, 20-22 July 2005.
- [12] Ismail, W., Hassan R., Swift S., (2010). *Detecting Leukaemia (AML) Blood Cells Using Cellular Automata and Heuristic Search*. P.R. Cohen, N.M. Adams, and M.R. Berthold (Eds.): IDA 2010, LNCS 6065, pp. 54–66, 2010. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
- [13] Joshi, M. D., Karode, A. H., Suralkar, S. R., (2012). *White Blood Cells Segmentation and Classification to Detect Acute Leukemia*. International Journal of Emerging Trends & Technology in Computer Science (IJETTCS) Volume 2, Issue 3, May – June 2013. ISSN 2278-6856.
- [14] Madhukar, M., Agaian, S., Chronopoulos, A., (2012). *Deterministic Model for Acute Myelogenous Leukemia Classification*. 2012 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics October 14-17, 2012, COEX, Seoul, Korea.

- [15] Blomm & Fawcet., (2002). *Buku Ajar Histologi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- [16] World Health Organization, (2001). *Iron deficiency anemia assessment, prevention and control*. A guide for programme managers.
- [17] Blomm & Fawcet, (2002). *Buku Ajar Histologi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- [18] Kyoto University, (1996). *Atlas Hematology*. Diakses dari <http://pathy.met.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/> pada tanggal 18 November 2014.
- [19] Hematology and Clinical Microscopy Resource Committee, (2012). *Hematology and Clinical Microscopy Glossary*. College of American Pathologists.
- [20] Wadsworth Center, (2013). *Threough the Microscope: Blood Cell*. Diakses dari <http://www.wadsworth.org/chemheme/heme/microscope/celllist.htm> pada tanggal 18 November 2014.
- [21] Medeiros, M., (2014). *Leukemias*. Diakses dari <http://www.hematologyatlas.com/leukemias.htm> pada tanggal 18 November 2014.
- [22] Jain, A. K., (1989). *Fundamentals of Digital Image Processing*. Prentice-Hall, Inc. Upper Saddle River, NJ, USA ©1989. ISBN:0-13-336165-9
- [23] Jack, K. (2005). *Video Demystified: A Handbook for the Digital Engineer 4th Edition*. Elsevier Inc. ISBN: 0-7506-7822-4
- [24] 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.
- [25] Gonzalez, R.C. & Woods, R.E., (2002). *Digital Image Processing*. Prentice Hall.
- [26] Kadir, A. & Susanto, A., (2012). *Pengolahan Citra Teori dan Aplikasi*. Yogyakarta : Andi.
- [27] Kusumadewi, S. & Purnomo, H., (2010). *Aplikasi Logika Fuzzy untuk system pendukung keputusan*. Yogyakarta : Andi.

