

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

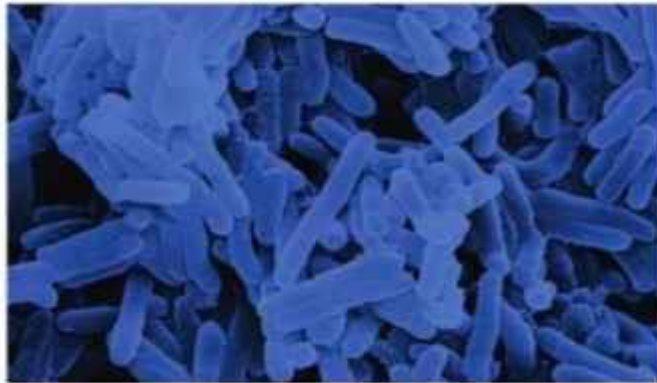
### A. TINJAUAN TEORI

#### 1. Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini dapat menyebar melalui droplet yang dilepaskan saat seseorang batuk, bersin, atau berbicara. Karena sifat penularannya yang cepat dan mudah, tuberkulosis merupakan masalah kesehatan yang signifikan, termasuk di Indonesia (Kemenkes, 2019).

Berikut adalah klasifikasi *Mycobacterium tuberculosis* :

Kingdom	: Bacteria
Filum	: Actinobacteria
Ordo	: Actinomycetales
Subordo	: Corynebacterineae
Famili	: Mycobacteriaceae
Genus	: Mycobacterium
Spesies	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>



Sumber : (Irianti & Mada, 2018)

Gambar 2.1. *Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium tuberculosis* adalah mikobakteri yang menjadi penyebab utama tuberkulosis pada manusia. Bakteri ini berbentuk batang, tidak memiliki kemampuan untuk bergerak sendiri, dengan dimensi panjang sekitar 1-4  $\mu\text{m}$  dan lebar 0,3-0,56  $\mu\text{m}$ . *Mycobacterium tuberculosis* termasuk organisme aerob obligat yang membutuhkan

oksigen untuk pertumbuhannya. Oleh karena itu, bakteri ini sering ditemukan terutama di bagian atas lobus paru-paru yang memiliki aliran udara yang baik. Selain itu, bakteri ini merupakan parasit intraseluler fakultatif, yang berarti bahwa patogen ini dapat hidup dan berkembang biak di dalam sel inang serta di luar sel inang, terutama dalam sel-sel fagositik seperti makrofag dan monosit (Irianti dkk, 2018).

a. TB MDR (*Tuberculosis Multi Drug Resistant*)

TB MDR (*Tuberculosis Multi Drug Resistant*) merupakan penyakit infeksi menular kronis yang timbul ketika bakteri *Mycobacterium tuberculosis* menunjukkan resistensi terhadap minimal dua obat, seperti isoniazid dan rifampisin, baik dengan atau tanpa resistensi terhadap obat-obatan lini pertama lainnya. Resistensi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat-obatan anti-tuberkulosis (OAT) mengindikasikan bahwa bakteri tersebut tidak lagi rentan terhadap efek pembunuhan OAT, sementara isoniazid dan rifampisin dikenal sebagai dua obat terbaik dalam mengatasi bakteri ini (Widyaningrum, 2017).

Resistensi terhadap obat anti-tuberkulosis dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori: resistensi primer, inisial, dan sekunder. Resistensi primer terjadi ketika pasien sebelumnya tidak pernah menerima pengobatan OAT atau telah menerima pengobatan OAT selama kurang dari satu bulan. Resistensi inisial terjadi ketika belum diketahui apakah pasien memiliki riwayat pengobatan OAT sebelumnya atau belum pernah menerima pengobatan OAT sebelumnya. Sementara resistensi sekunder terjadi ketika pasien memiliki catatan pengobatan OAT selama minimal satu bulan (Carolia & Mardhiyyah, 2016).

b. Epidemiologi

Menurut laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2017, sekitar 4,1% dari kasus baru dan 19% dari kasus yang sebelumnya telah mendapatkan pengobatan tuberkulosis menunjukkan prevalensi TB MDR di seluruh dunia. Data pengawasan resistensi obat secara global mengindikasikan bahwa sekitar 240.000 orang meninggal dunia akibat kasus MDR pada tahun 2016 (WHO, 2017).

Di Indonesia, diperkirakan sekitar 2,4% dari kasus TB yang baru muncul setiap tahunnya menunjukkan adanya keberadaan *Tuberkulosis Multi Drug Resisten* (TB MDR). Angka kejadian TB MDR diperkirakan mencapai 11% dari kasus TB yang baru terdeteksi dan 67% dari kasus TB yang kembali menjalani pengobatan. Sekitar 22% dari pasien yang mengidap *Tuberkulosis Multi Drug Resisten* (TB MDR) belum didiagnosis atau belum mendapatkan pengobatan yang tepat dan benar (WHO, 2019).

c. Faktor Terjadinya Resistensi Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Resistensi bakteri *Micobacterium tuberculosis* terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) merupakan kondisi di mana kuman tersebut sudah tidak dapat lagi dihancurkan oleh OAT. Penyebab utama resistensi kuman terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) adalah hasil dari penanganan pengobatan pasien TB yang tidak optimal atau tidak memenuhi standar yang telah ditetapkan. Resistensi terhadap OAT bisa disebabkan oleh tiga faktor berikut:

1. Pemberi jasa (petugas kesehatan), yaitu karena:
  - a) Pemastian diagnosis yang tidak akurat
  - b) Penggunaan kombinasi pengobatan yang tidak sesuai
  - c) Ketidalcukupan dosis, jenis, jumlah obat, dan durasi pengobatan
  - d) Kurangnya penyuluhan yang memadai kepada pasien
2. Pasien, yaitu karena:
  - a) Tidak mengikuti instruksi dari dokter atau tenaga medis
  - b) Tidak konsisten dalam minum kombinasi OAT
  - c) Menghentikan pengobatan sendiri sebelum jangka waktu yang disarankan
  - d) Mengalami gangguan dalam penyerapan obat
3. Program Pengendalian TB, yaitu karena:
  - a) Keterbatasan stok Obat Anti Tuberkulosis (OAT)
  - b) Kualitas rendah dari persediaan Obat Anti Tuberkulosis yang tersedia (Kemenkes, 2020).

d. Klasifikasi Resistensi terhadap Obat Anti Teberkulosi (OAT)

Menurut Kementerian Kesehatan (2020), Terdapat beberapa jenis resistansi terhadap obat anti TB, yaitu:

1. *Monoresistance*: Resistensi terhadap salah satu Obat Anti Tuberkulosi, seperti resistensi terhadap isoniazid (H).
2. *Polyresistance*: Resistensi terhadap lebih dari satu Obat Anti Tuberkulosi, diluar kombinasi isoniazid (H) dan rifampisin (R). Contohnya adalah resistensi terhadap isoniazid dan etambutol (HE), rifampisin dan etambutol (RE), isoniazid, etambutol, dan streptomisin (HES), serta rifampisin, etambutol, dan streptomisin (RES).
3. *Multi-drug resistance* (MDR): Resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa resistensi terhadap Obat Anti Tuberkulosi lini pertama lainnya. Contohnya adalah resistensi terhadap HR, HRE, atau HRES.
4. *Pre-extensive drug resistance* (pre-XDR): TB MDR yang juga menunjukkan resistensi terhadap salah satu dari golongan fluorokuinolon atau salah satu dari Obat Anti Tuberkulosi lini kedua yang disuntikkan (seperti kapreomisin, kanamisin, dan amikasin).
5. *Extensive drug resistance* (XDR) TB: TB MDR yang juga menunjukkan resistensi terhadap salah satu dari golongan fluorokuinolon dan salah satu dari Obat Anti Tuberkulosi lini kedua yang disuntikkan (seperti kapreomisin, kanamisin, dan amikasin).
6. *TB resistan rifampisin* (TB RR): Resistensi terhadap rifampisin (termasuk monoresistance, polyresistance, MDR, XDR) yang dideteksi melalui metode fenotipe atau genotipe, dengan atau tanpa resistensi terhadap Obat Anti Tuberkulosi lainnya. (Kemenkes, 2020).

e. Suspek TB MDR

Terduga resisten obat anti TB merupakan semua orang yang mempunyai gejala TB dengan satu atau lebih riwayat pengobatan atau kriteria dibawah ini:

1. Pasien TB yang tidak berhasil dalam pengobatan menggunakan OAT kategori 2.

2. Pasien TB yang menjalani pengobatan OAT kategori 2 namun tidak mengalami konversi.
3. Pasien TB yang sebelumnya menjalani pengobatan TB yang tidak sesuai standar atau menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua selama minimal 1 bulan.
4. Pasien TB yang mengalami kegagalan dalam pengobatan menggunakan OAT kategori 1.
5. Pasien TB yang menjalani pengobatan kategori 1 tetapi tidak mengalami konversi.
6. Pasien TB yang mengalami kekambuhan setelah menjalani pengobatan OAT kategori 1 atau kategori 2.
7. Pasien TB yang kembali muncul setelah berhenti dari proses pengobatan.
8. Individu yang dicurigai menderita TB dan memiliki riwayat kontak erat dengan pasien TB yang resisten terhadap obat.
9. Pasien yang terinfeksi baik TB dan HIV yang tidak menunjukkan respons positif secara klinis atau bakteriologis terhadap pengobatan OAT (jika diagnosis awal TB tidak menggunakan TCM).

Pasien yang sebelumnya telah didiagnosis sebagai resisten terhadap obat anti-TB dan menjalani pengobatan memiliki risiko untuk kembali mengalami resistensi terhadap obat anti-TB. Beberapa kriteria untuk mencurigai adanya resistensi terhadap obat anti-TB pada pasien yang sebelumnya telah menjalani pengobatan, termasuk:

1. Pasien yang mengalami kegagalan dalam pengobatan terhadap resistensi obat anti TB.
2. Pasien resisten obat anti TB yang mengalami kekambuhan.
3. Pasien resisten obat anti TB yang muncul kembali setelah menghentikan proses pengobatan.

Pasien yang mengalami resistensi terhadap obat anti TB, baik yang belum pernah diobati maupun yang sudah menjalani pengobatan sebelumnya, memiliki risiko tinggi terhadap resistensi obat anti TB.

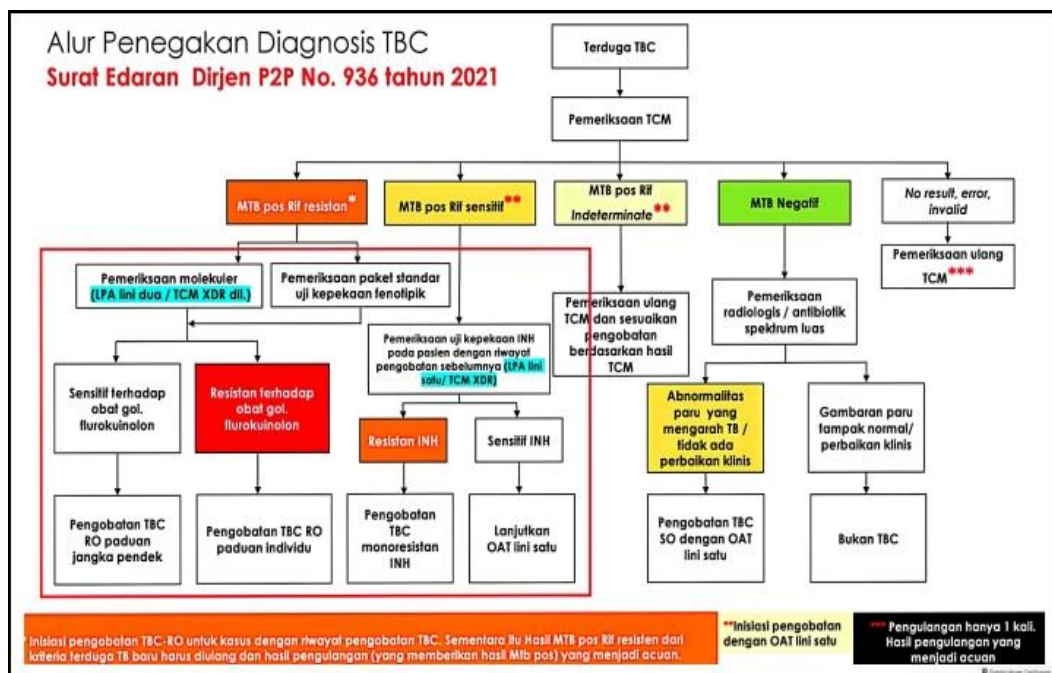
Penting untuk segera melanjutkan dengan penegakan diagnosis menggunakan pemeriksaan TCM (Kemenkes, 2020).

f. Penyebaran Tuberkulosis

*Mycobacterium tuberculosis* disebarkan melalui udara, bukan melalui sentuhan permukaan. Saat seseorang yang menderita TB paru batuk, bersin, berteriak, atau menyanyi, bakteri akan dikeluarkan dari paru-paru ke udara. Bakteri ini berada dalam partikel kecil yang disebut droplet nuclei, cairan dalam gelembung tersebut. Ukuran partikel ini berkisar 1-5 µm dan bisa bertahan di udara beberapa jam tanpa terlihat oleh mata manusia. Penularan TB terjadi ketika seseorang menghirup droplet nuclei ini. Proses dimulai dari masuknya droplet nuclei melalui mulut atau hidung, melewati saluran pernapasan atas, bronkus, dan akhirnya mencapai alveolus. Ketika *tuberkel bacillus* berada di jaringan paru-paru, mereka mulai berkembang biak dan lambat laun menyebar ke kelenjar limfe (Irianti & Mada, 2018).

g. Alur Penegakan Diagnosis TB MDR

Pemeriksaan TCM merupakan alat diagnosis utama yang digunakan untuk penegakan diagnosis Tuberkulosis. Alur penegakan diagnosis TB MDR sebagai berikut:



Sumber: RSUD dr. H. Abdul Moeloek  
Gambar 2.2. Alur diagnosis

## h. Pemeriksaan Laboratorium

### 1. Pemeriksaan bakteriologi

Pemeriksaan dapat berupa pemeriksaan mikroskopis atau kultur. Untuk pemeriksaan mikroskopis digunakan pewarnaan *Ziehl-Neelsen* atau *Kinyout Gabbet*. Sedangkan untuk pemeriksaan kultur digunakan agar *Lowenstein Jensen* atau Agar base media (*Middle brook*) untuk media biakannya. Melakukan biakan dimaksudkan untuk mendapatkan diagnosis pasti, dan dapat mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* dan juga *Mycobacterium other than tuberculosis* (MOTT) (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021). Pemeriksaan mikroskopis BTA menggunakan pewarnaan *Ziehl Neelsen* yang dilakukan saat:

- a) Pemeriksaan pendahuluan suspek TB MDR yang dilanjutkan dengan biakan dan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis*.
- b) Pemeriksaan dahak lanjutan (follow-up) dalam waktu-waktu tertentu selama masa pengobatan diikuti dengan pemeriksaan biakan untuk memastikan bahwa *Mycobacterium tuberculosis* sudah tidak ada lagi.

### 2. Pemeriksaan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* dengan Tes Cepat Molekuler (TCM)

Pemeriksaan tes cepat molekuler menggunakan metode Xpert MTB/RIF. GeneXpert merupakan suatu metode terbaru berbasis pemeriksaan molekuler yang digunakan untuk mendeteksi kuman MTB yang mengalami mutasi genetik sehingga kuman menjadi resisten terhadap beberapa obat anti tuberkulosis terutama rifampisin dan memberikan hasil dalam waktu kurang lebih 2 jam. Sistem GeneXpert diluncurkan pada tahun 2004, dan menyederhanakan pengujian molekuler dengan sepenuhnya mengintegrasikan dan mengotomatisasi tiga proses yang diperlukan untuk pengujian molekuler berbasis PCR real-time (yaitu, spesimen persiapan, amplifikasi dan deteksi). Sistem ini terdiri dari instrumen, komputer pribadi, scanner barcode dan software preloaded; cartridge sekali



pakai sekali pakai mengandung reagen liofilisasi, buffer dan pencuci. Deteksi target dan karakterisasi dilakukan secara real time dengan menggunakan perangkat laser yang mendeteksi enam warna (WHO, 2014).

Uji ini dapat dikerjakan hanya dalam waktu kurang dari 2 jam. Sehingga hal ini merupakan perkembangan yang sangat baik jika dibandingkan dengan kultur standart yang memerlukan waktu bias sampai 2 hingga 6 minggu untuk memperoleh hasil MTB tumbuh dan masih harus ditambah lagi waktu selama 3 minggu untuk tes resistensi obat konvensional.

## **2. Laju Endap Darah (LED)**

Tes Laju Endap Darah (LED) atau dikenal juga sebagai *Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)* merupakan bagian dari pemeriksaan darah rutin yang mengindikasikan tingkat peradangan dalam tubuh. Proses pengukuran ini dilakukan dengan menempatkan sampel darah ke dalam tabung LED secara vertikal selama satu jam. Sel-sel darah merah akan mengendap ke dasar tabung sedangkan plasma darah akan tetap berada di bagian atas tabung LED.

Penanda Laju Endap Darah meningkat selama proses peradangan yang akut, infeksi kronis, kerusakan jaringan, kondisi seperti penyakit kolagen, rheumatoid, kanker, serta dalam situasi stres fisiologis seperti kehamilan. Pengukuran berulang Laju Endap Darah dapat digunakan untuk memantau perjalanan penyakit seperti tuberculosis, demam rematik, artritis, dan nefritis. Peningkatan Laju Endap Darah menunjukkan adanya lesi yang aktif, sementara peningkatan dibandingkan dengan sebelumnya menandakan penyebaran proses peradangan, sedangkan penurunan menunjukkan kemajuan dalam penyembuhan. Fungsi dari tes Laju Endap Darah membantu dalam diagnosis perjalanan penyakit dan memonitor keberhasilan terapi kronis, contohnya dalam kasus tuberculosis (Hartini, 2018).

Proses dalam pengukuran LED memiliki tiga tahap. Tahap pertama adalah fase penggumpalan (agregasi) di mana sel darah merah bersatu



membentuk Rouleaux. Tahap kedua adalah fase sedimentasi di mana sel darah merah mengendap secara konstan dan berlanjut selama sekitar 30 menit dengan kecepatan puncaknya. Tahap terakhir adalah fase pemadatan di mana agregat mulai mengalami perlambatan karena terjadi pemadatan dari sel darah merah yang telah mengendap. Nilai rujukan normal LED adalah 0-10 mm/jam untuk laki-laki, 0-15 mm/jam untuk wanita, 0-15 mm/jam untuk anak-anak, dan 0-20 mm/jam untuk orang dewasa di atas usia 60 tahun (Kiswari, 2014).

a. Metode pemeriksaan LED

1) Metode Westergren

Instrumen yang dipakai adalah tabung Westergren yang memiliki dimensi panjang 300 mm dan diameter 2,5 mm, dilengkapi dengan garis skala pengukuran 0-200 mm. Tabung ini diisi dengan sampel sebanyak 2 mm. Prinsip pemeriksaan Westergren melibatkan pencampuran darah yang telah dicampur dengan EDTA dan Na Citrat 3,8% dalam perbandingan 4:1. Proses ini dilakukan dengan menggunakan tabung Westergren yang diletakkan dalam posisi tegak lurus pada rak Westergren selama 1-2 jam.

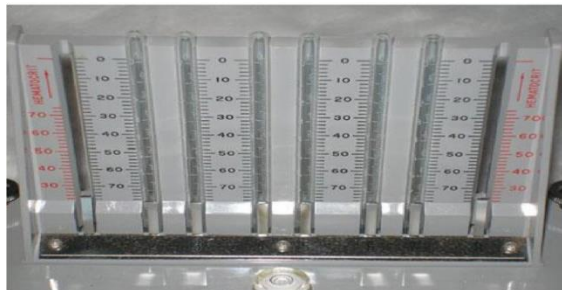


Sumber: Natya, 2019

Gambar 2.3. Pemeriksaan LED Metode Westergren

2) Metode Wintrobe

Instrumen yang digunakan adalah tabung Wintrobe yang memiliki dimensi panjang 120 mm dan diameter 2,5 mm, serta terdapat garis ukuran dari 0 hingga 100 mm pada satu sisi dan dari 100 hingga 0 pada sisi yang lain. Untuk nilai normal, batas normalnya adalah <8 mm/jam untuk laki-laki dan 15 mm/jam untuk perempuan.



Sumber : InfoLabMed, 2019

Gambar 2.4. Pemeriksaan LED Cara Wintrobe

### 3) Metode Automatik

Pemeriksaan LED menggunakan sampel darah vena yang telah dicampur dengan EDTA. Salah satu perangkat yang digunakan secara otomatis untuk mengukur LED adalah analyzer Roller 20 LC. Alat ini dapat menilai nilai LED secara otomatis dan memberikan hasil awal dalam waktu 5 menit sejak proses analisis dimulai. Hasil yang diberikan sejalan dengan metode Westergren. Pengelolaan sampel untuk pemeriksaan dilakukan dengan mudah menggunakan alat ini karena dirancang khusus untuk penggunaan dengan tabung Vacutainer. (Asmauliyana, (2019).

#### b. Peningkatan dan penurunan LED

Peningkatan laju endap darah terjadi pada sejumlah kondisi seperti rheumatoid, MCL akut, beberapa jenis kanker (lambung, kolon, paru-paru, hati, ginjal), limfoma, endokarditis bakterial, hepatitis, sifilis, tuberculosis, SLE, dan juga pada kehamilan trimester kedua dan ketiga. Peningkatan LED yang disebabkan oleh kerusakan jaringan, misalnya pada tuberculosis dan infeksi kronis lainnya, dapat mengubah kadar protein plasma seperti fibrinogen dan globulin. Kondisi ini sering terkait dengan banyak infeksi, baik yang bersifat akut maupun kronis, yang menyebabkan pembentukan rouleaux meningkat. Peningkatan LED umumnya menjadi penanda keadaan umum dari peradangan atau infeksi. Jika nilai LED sangat tinggi (>100 mm/jam), hal tersebut menunjukkan:

- 1) Keganasan multipel sumsum tulang belakang.
- 2) Lupus eritematosus sistemik (SLE).
- 3) Radang pembuluh darah kepala, kanker, dan infeksi yang berlangsung lama seperti tuberculosis.

Penurunan laju endap darah terlihat pada kondisi seperti polisitemia vera, gagal jantung kongestif (CHF), anemia sel sabit, mononukleosis infeksius, defisiensi faktor V, arthritis, degenerasi, dan angina pectoris. Penggunaan beberapa obat seperti etambutol (myambutol), kinin, salisilat (aspirin), kortison, dan prednison dapat mempengaruhi penurunan LED (Rahmawati, 2017).

c. Faktor yang mempengaruhi LED

1) Faktor Eritrosit

Anemia meningkatkan laju endap darah karena perubahan perbandingan antara jumlah sel darah merah dengan plasma, yang dapat mempermudah terbentuknya Rouleaux, meskipun tidak ada perubahan dalam konsentrasi protein plasma. Tingkat sedimentasi akan meningkat sejalan dengan berat dari agregat sel dan akan menurun seiring dengan luas permukaannya. Rouleaux juga dapat mengakibatkan penurunan perbandingan volume permukaan, yang akan mempercepat laju endap darah (Kiswari, 2014).

2) Faktor Plasma

Peningkatan laju endap darah dipengaruhi oleh kenaikan kandungan fibrinogen dan globulin. Molekul protein asimetris memiliki pengaruh lebih besar dibandingkan protein lainnya dalam menurunkan muatan negatif sebesar 14 pada eritrosit (yang disebut sebagai potensial zeta), yang secara umum akan memisahkan eritrosit. Penurunan potensial zeta memudahkan terbentuknya Rouleaux, yang menyebabkan endapan yang lebih cepat daripada eritrosit yang berdiri sendiri (Kiswari, 2014).

3) Faktor Teknik

Perhatian terhadap faktor pra-analitik, analitik, dan pasca-analitik sangat penting karena dapat berdampak pada hasil pemeriksaan laju endap darah (LED). Faktor pra-analitik meliputi hal-hal seperti penahanan darah terlalu lama sebelum pengujian, penggunaan antikoagulan yang tidak sesuai, dan ketidakhomogenan spesimen. Faktor analitik melibatkan metode pengujian, posisi pengambilan

sampel, kesalahan dalam waktu pembacaan hasil, serta ketidaksesuaian getaran dan suhu. Faktor pasca-analitik mencakup kesalahan dalam interpretasi hasil pengujian, pencatatan hasil yang salah, dan pelaporan hasil yang tidak akurat (Asmauliyana, (2019).

d. Nilai Normal LED

Rentang nilai normal untuk bayi yang baru lahir, anak-anak, dan dewasa menunjukkan perbedaan yang signifikan, termasuk:

- 1) Bayi Baru Lahir :0-2 mm/jam
- 2) Anak :0-10 mm/jam

Metode Westergren

- 1) Laki-laki dewasa di bawah usia 50 tahun memiliki rentang LED normal antara 0 hingga 15 mm/jam.
- 2) Laki-laki dewasa di atas usia 50 tahun memiliki rentang LED normal antara 0 hingga 20 mm/jam.
- 3) Perempuan dewasa di bawah usia 50 tahun memiliki rentang LED normal antara 10 hingga 20 mm/jam.
- 4) Perempuan dewasa di atas usia 50 tahun memiliki rentang LED normal antara 0 hingga 30 mm/jam.

Metode Wintrobe

- 1) Laki-laki dewasa di bawah usia 50 tahun memiliki rentang LED normal antara 0 hingga 9 mm/jam.
- 2) Laki-laki dewasa berusia 50 tahun memiliki rentang LED normal antara 0 hingga 9 mm/jam.
- 3) Perempuan dewasa di bawah usia 50 tahun memiliki rentang LED normal antara 10 hingga 15 mm/jam.
- 4) Perempuan dewasa berusia 50 tahun memiliki rentang LED normal antara 0 hingga 15 mm/jam. (Asmauliyana, (2019).

### 3. Leukosit

Leukosit adalah sel darah yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh untuk melawan infeksi, seperti infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Saat terjadi infeksi TB, jumlah leukosit akan

meningkat karena tubuh bereaksi untuk melindungi diri dari kerusakan jaringan yang disebabkan oleh infeksi. Sel-sel granulosit, yang merupakan bagian dari leukosit, biasanya dilepaskan dari sumsum tulang dan memiliki rentang masa hidup sekitar empat hingga delapan jam dalam sirkulasi darah dan sekitar empat hingga lima hari setelahnya dalam jaringan yang terpengaruh. Pada kasus infeksi yang parah, jumlah granulosit dapat menurun secara signifikan, sehingga tubuh akan merespons dengan meningkatkan produksi leukosit guna mendukung upaya melawan infeksi (Kiswari,2014).

Leukosit memiliki peran ganda dalam tubuh, yaitu sebagai bagian dari sistem pertahanan dan dalam proses perbaikan. Fungsi defensifnya melibatkan perlindungan tubuh dari agen asing yang masuk, termasuk kuman penyebab infeksi. Sementara fungsi reparatifnya berfokus pada perbaikan atau pencegahan kerusakan, terutama pada kerusakan pembuluh darah. Leukosit, seperti basofil, memainkan peran penting dalam fungsi reparatif ini dengan menghasilkan heparin yang membantu mencegah pembentukan gumpalan darah di dalam pembuluh darah.

Leukosit dibagi menjadi dua jenis berdasarkan adanya granula di dalamnya, yakni granulosit dan agranulosit. Ketika leukosit yang memiliki granula khusus (granulosit) diamati di bawah mikroskop cahaya saat hidup, variasi dalam bentuk nukleus dan granula akan terlihat, granula ini tampak seperti tetesan setengah cair dalam sitoplasmanya. Leukosit tanpa granula (agranulosit) memiliki sitoplasma yang seragam dengan inti yang bulat atau mirip dengan bentuk ginjal. Ada tiga jenis leukosit dengan granula (granulosit), yaitu neutrofil, basofil, dan eosinofil, sementara dua jenis leukosit tanpa granula (agranulosit) adalah monosit dan limfosit (Rahayu, 2018).

#### a. Jenis-jenis Leukosit

##### 1) Agranulosit

Granulosit memiliki granula kecil di dalam protoplasmanya, dengan diameter sekitar 10-12 mikron. Berdasarkan perbedaan dalam

pewarnaan granula, granulosit dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori.

- a) Neutrofil adalah sel dengan granula yang tidak berwarna pada pewarnaan, memiliki inti sel yang sering terangkai atau terkadang terpisah-pisah. Protoplasmanya sering penuh dengan bintik-bintik halus atau granula, sekitar 60-70% dari jumlah total leukosit.
- b) Eosinofil memiliki granula yang berwarna merah dengan sifat asam. Meskipun ukurannya hampir mirip dengan neutrofil, namun granulanya dalam sitoplasma lebih besar. Eosinofil biasanya berjumlah sekitar 24% dari total jumlah leukosit.
- c) Basofil memiliki granula berwarna biru yang diwarnai secara basa. Meskipun lebih kecil daripada eosinofil, sel ini memiliki inti yang teratur. Dalam sitoplasmanya, terdapat granula besar. Biasanya, basofil hanya menyusun sekitar 0,5% dari total jumlah leukosit di sumsum tulang merah.

Neutrofil, eosinofil, dan basofil berperan sebagai fagosit yang bertugas mencerna dan menghancurkan mikroorganisme serta sisa-sisa sel. Selain itu, basofil juga berperan sebagai sel mast, melepaskan peptida yang memiliki efek vasoaktif.

## 2) Granulosit

Terdiri atas limfosit dan monosit.

### a) Limfosit

Limfosit memiliki nukleus besar yang berbentuk bulat dan mengambil bagian besar dari sel limfosit yang berkembang dalam jaringan limfe. Ukurannya bervariasi, berkisar dari 7 hingga 15 mikron. Mereka membentuk sekitar 20-25% dari total sel darah dan berperan dalam memerangi dan memakan bakteri yang masuk ke dalam jaringan tubuh.

Limfosit ada 2 macam, yaitu limfosit T dan limfosit B.

#### a. Limfosit T

Limfosit T meninggalkan sumsum tulang untuk berkembang selama beberapa waktu sebelum bermigrasi ke

timus. Setelah proses perkembangan di timus, sel-sel ini beredar dalam aliran darah hingga menemui antigen yang sudah diatur untuk diidentifikasi. Saat terpapar antigen, sel-sel tersebut merespons dengan mengeluarkan senyawa kimia yang berfungsi untuk menghancurkan mikroorganisme serta memberitahu sel-sel darah putih lainnya bahwa tubuh sedang mengalami infeksi.

b. Limfosit B

Limfosit B diproduksi di sumsum tulang dan kemudian beredar dalam aliran darah hingga menemui antigen yang telah diatur untuk diidentifikasi. Di titik ini, limfosit B mengalami proses pematangan lanjutan dan berubah menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi.

b) Monosit

Monosit memiliki ukuran yang lebih besar dari limfosit, dengan sitoplasma yang besar berwarna biru keabu-abuan, dan beberapa bintik merah. Inti selnya berbentuk bulat atau oval. Sel ini terbentuk di sumsum tulang, masuk ke dalam aliran darah dalam bentuk imatur, dan setelah berada di jaringan, mengalami pematangan menjadi makrofag. Fungsinya sebagai sel fagosit yang menelan dan mencerna patogen. Monosit menyumbang sekitar 34% dari total jumlah sel darah putih.

b. Pembentukan leukosit

1) Granulopoiesis

Proses granulopoiesis dimulai dengan keturunan pertama dari hemositoblas yang disebut sebagai myeloblas. Kemudian, sel ini berdiferensiasi secara berurutan melalui beberapa tahap, yaitu promyelosit, myelosit, metamyelosit, batang, dan segmen.

2) Limfopoiesis

Limfosit juga berasal dari sel induk yang memiliki potensi, seperti sel induk limfoid, yang kemudian, dipengaruhi oleh komponen-



komponen epitel dari jaringan limfoid, mengalami proses diferensiasi menjadi limfosit (Rahayu, 2018).

c. Pemeriksaan Jumlah Leukosit

Menghitung jumlah leukosit dilakukan melalui dua teknik pemeriksaan, yakni secara manual menggunakan kamar hitung Neubauer yang ditingkatkan (*Improved Neubauer*) dan secara otomatis menggunakan analisis hematologi (*hematology analyzer*).

**4. Peningkatan LED dan Jumlah Leukosit pada TB MDR**

Pada pasien dengan *Tuberkulosis Multi drug Resisten* (TB MDR), peningkatan nilai Laju Endap Darah (LED) disebabkan oleh infeksi fase akut yang mengaktifkan sistem kekebalan tubuh. Hal ini mengakibatkan aktivasi makrofag dan peningkatan protein plasma fase akut yang dapat memicu pembentukan *rouleaux*. Formasi *rouleaux* ini akan mempengaruhi massa eritrosit dan berpotensi memengaruhi nilai LED (Asmauliyana, 2019).

Peningkatan jumlah sel leukosit sebagai respon tubuh terhadap kerusakan yang diakibatkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Selama proses infeksi, mekanisme tubuh mendorong produksi leukosit untuk meningkatkan jumlahnya guna memperkuat penanggulangan infeksi.

**B. Kerangka Konsep**

