

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infeksi

1. Definisi infeksi

Infeksi merupakan kondisi patologis yang terjadi akibat masuknya mikroorganisme patogen ke dalam tubuh inang, kemudian berkembang biak dan memicu aktivasi sistem imun sebagai respons biologis. Agen infeksius dapat berupa bakteri, virus, jamur, maupun parasit, yang keberadaannya dikenali sebagai benda asing, sehingga mengaktifkan mekanisme pertahanan tubuh untuk mencegah kerusakan jaringan dan mempertahankan homeostasis. Infeksi tidak selalu menimbulkan gejala klinis yang jelas, karena pada kondisi tertentu dapat berlangsung secara subklinis apabila sistem imun masih mampu mengendalikan pertumbuhan patogen. Meskipun demikian, infeksi subklinis tetap dapat menginduksi respons imun yang berdampak pada perubahan parameter laboratorium, seperti peningkatan jumlah leukosit dan penanda inflamasi lainnya. Oleh karena itu, infeksi tidak hanya dinilai berdasarkan manifestasi klinis, tetapi juga melalui respons imun dan hasil pemeriksaan laboratorium. Selain itu, infeksi merupakan salah satu faktor utama yang memicu terjadinya proses inflamasi, di mana respons tubuh bertujuan untuk mengeliminasi patogen, membatasi penyebaran mikroorganisme, serta memperbaiki jaringan yang mengalami kerusakan melalui interaksi kompleks antara sel-sel imun, mediator inflamasi, dan sistem hematopoiesis. (Hadriani dkk., 2024).

2. Faktor risiko penyebab infeksi

Faktor risiko penyebab infeksi merupakan berbagai kondisi yang dapat meningkatkan kemungkinan seseorang mengalami infeksi akibat masuk dan berkembangnya mikroorganisme patogen di dalam tubuh. Infeksi terjadi sebagai hasil interaksi antara agen, pejamu (host), dan lingkungan, yang dikenal sebagai konsep segitiga epidemiologi (World Health Organization, 2020)

a. Faktor agen penyebab infeksi

Menurut Hadriani dkk (2024), agen infeksius merupakan mikroorganisme yang memiliki kemampuan untuk memasuki tubuh manusia, berkembang biak, dan menimbulkan penyakit. Berdasarkan karakteristik biologis dan mekanisme infeksi, agen penyebab infeksi dapat diklasifikasikan menjadi bakteri, virus, jamur, dan parasit. Masing-masing agen infeksius memiliki mekanisme patogenitas yang berbeda serta menimbulkan respons imun dan perubahan parameter hematologi yang bervariasi.

1. Bakteri

Bakteri merupakan mikroorganisme uniseluler prokariotik yang dapat menyebabkan infeksi melalui produksi toksin, adhesi dan invasi langsung ke jaringan tubuh, maupun stimulasi respons imun yang berlebihan. Infeksi bakteri umumnya memicu respons inflamasi akut yang kuat dengan pelepasan mediator inflamasi, seperti sitokin dan kemokin. Kondisi ini sering disertai dengan peningkatan jumlah leukosit, terutama neutrofil, yang dikenal sebagai leukositosis, sebagai bagian dari mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri.

2. Virus

Virus adalah agen infeksius intraseluler obligat yang hanya dapat bereplikasi di dalam sel hidup dengan memanfaatkan mesin metabolisme sel inang. Infeksi virus umumnya mengaktifkan respons imun seluler, terutama limfosit T dan sel pembunuh alami (*natural killer cells*). Infeksi virus dapat menyebabkan perubahan jumlah dan komposisi diferensial leukosit, seperti limfositosis, tergantung pada jenis virus dan fase infeksi.

3. Jamur

Jamur merupakan mikroorganisme eukariotik yang dapat menyebabkan infeksi superfisial, subkutan, maupun sistemik. Infeksi jamur lebih sering terjadi pada individu dengan sistem imun yang terganggu, seperti pasien dengan penyakit kronis atau kondisi immunosupresi. Infeksi jamur cenderung berlangsung kronis dan melibatkan respons imun seluler yang kompleks, termasuk peran makrofag dan limfosit, serta dapat memengaruhi nilai leukosit dalam darah.

4. Parasit

Parasit meliputi protozoa dan helminth yang dapat menginfeksi manusia melalui berbagai jalur, seperti konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi, penetrasi kulit, maupun melalui vektor. Infeksi parasit sering menimbulkan respons imun yang kompleks dan berkepanjangan, yang melibatkan aktivasi berbagai jenis leukosit. Pada beberapa infeksi parasit terutama yang disebabkan oleh helminth sering ditemukan peningkatan jumlah eosinofil sebagai bagian dari respons imun spesifik terhadap parasit.

b. Faktor individu

Menurut Hadriani dkk (2024), Faktor individu dalam penyebab infeksi adalah karakteristik atau kondisi yang berasal dari dalam diri seseorang (host) yang memengaruhi tingkat kerentanan terhadap masuk dan berkembangnya mikroorganisme patogen di dalam tubuh. Faktor ini mencakup berbagai aspek biologis, fisiologis, dan perilaku yang dapat memengaruhi kemampuan sistem imun dalam melawan infeksi. Perbedaan kondisi individu menyebabkan respons tubuh terhadap paparan patogen tidak selalu sama, sehingga ada individu yang mudah terinfeksi, sementara yang lain lebih mampu mempertahankan diri.

1. Usia

Usia merupakan salah satu faktor yang memengaruhi kerentanan seseorang terhadap infeksi karena berkaitan erat dengan kondisi fisiologis tubuh, tingkat kematangan dan penurunan fungsi organ, serta kemampuan sistem imun dalam mempertahankan tubuh terhadap paparan dan invasi mikroorganisme patogen. Perbedaan usia mencerminkan adanya variasi dalam respons imun, baik dari segi kekuatan pertahanan alami (*innate*) maupun pertahanan spesifik (adaptif), sehingga dapat memengaruhi kemampuan tubuh dalam mencegah, melawan, dan mengendalikan proses infeksi yang terjadi (Yulianti, 2023)..

Pada masa bayi (0–1 tahun), sistem imun masih dalam tahap perkembangan sehingga belum mampu memberikan perlindungan yang optimal terhadap mikroorganisme patogen. Kondisi ini menyebabkan bayi lebih rentan terhadap infeksi, terutama infeksi saluran pernapasan dan saluran pencernaan. Pada masa balita (1–5 tahun), sistem imun mulai berkembang namun belum sepenuhnya

matang, sehingga risiko infeksi masih tinggi akibat meningkatnya interaksi dengan lingkungan (Wulandhani dan Purnamasari, 2019).

Memasuki masa anak-anak (6–12 tahun), perkembangan sistem imun menjadi lebih baik seiring dengan pertumbuhan fisik dan peningkatan daya tahan tubuh. Namun demikian, aktivitas fisik dan mulainya berinteraksi sosial tetap dapat meningkatkan risiko penularan penyakit infeksi. Pada masa remaja (13–17 tahun), sistem imun umumnya telah berkembang dengan baik, tetapi perubahan hormonal serta pola hidup dapat memengaruhi kondisi kesehatan dan meningkatkan risiko infeksi (Vatrisya, Feblianti, dan Anggraini 2024).

Masa dewasa awal (18 – 40 tahun) merupakan tahap perkembangan ketika kondisi fisik individu berada pada tingkat yang paling optimal. Pada fase ini, fungsi organ tubuh bekerja secara maksimal, kemampuan motorik berada dalam kondisi baik, serta mulai terbentuknya kestabilan emosi dan tanggung jawab dalam menjalankan peran sosial. Individu pada tahap ini umumnya memiliki kondisi fisiologis yang relatif stabil, sehingga berbagai sistem dalam tubuh, termasuk sistem imun, mampu berfungsi secara efisien dalam melindungi tubuh dari paparan mikroorganisme patogen. Selain itu, kemampuan adaptasi terhadap lingkungan, respons terhadap stres, serta proses pemulihan tubuh juga masih berlangsung dengan baik, sehingga risiko gangguan kesehatan cenderung lebih terkendali apabila tidak disertai faktor risiko lain (Husnaini, 2024).

Memasuki masa dewasa madya (41 – 60 tahun), individu mulai mengalami perubahan biologis yang merupakan bagian dari proses penuaan alami. Perubahan ini ditandai dengan penurunan fungsi organ secara bertahap, perubahan keseimbangan hormon, serta meningkatnya kemungkinan munculnya penyakit

kronis atau degeneratif. Dari aspek fisiologis, kondisi tersebut dapat memengaruhi kinerja sistem imun, sehingga respons tubuh terhadap infeksi menjadi tidak seoptimal pada masa dewasa awal. Pada tahap ini individu umumnya telah mencapai kematangan dalam pola pikir, pengambilan keputusan, serta pengelolaan emosi yang lebih stabil. Namun, perubahan biologis yang berlangsung secara perlahan tetap berkontribusi terhadap meningkatnya kerentanan tubuh terhadap infeksi akibat mulai terjadinya penurunan daya tahan tubuh (Husnaini, 2024).

Pada masa dewasa lanjut (> 60 tahun), proses penuaan terjadi secara lebih nyata dan berdampak signifikan terhadap berbagai sistem tubuh. Penurunan fungsi organ menjadi lebih jelas, disertai dengan melemahnya sistem imun yang menyebabkan kemampuan tubuh dalam melawan infeksi semakin berkurang. Kondisi ini sering dikaitkan dengan proses *immunosenescence*, yaitu penurunan fungsi sistem imun akibat pertambahan usia. Selain itu, individu pada tahap ini umumnya memiliki risiko lebih tinggi terhadap penyakit kronis, gangguan nutrisi, serta penurunan fungsi fisik yang dapat memperburuk kondisi kesehatan secara keseluruhan. Kombinasi dari faktor-faktor tersebut menjadikan kelompok dewasa lanjut lebih rentan terhadap infeksi, baik dari segi frekuensi kejadian maupun tingkat keparahannya (Husnaini, 2024).

2. Jenis kelamin

Jenis kelamin merupakan salah satu karakteristik biologis yang membedakan individu menjadi laki-laki dan perempuan, yang ditentukan oleh faktor genetik, kromosom, hormon, serta perkembangan organ reproduksi. Secara genetik, laki-laki memiliki kromosom XY, sedangkan perempuan memiliki kromosom XX. Penentuan jenis kelamin terjadi sejak proses fertilisasi, yaitu saat sperma yang

membawa kromosom X atau Y membuahi ovum yang membawa kromosom X. Proses diferensiasi jenis kelamin kemudian berlangsung sejak masa embrio, khususnya sekitar minggu kedelapan kehamilan, yang ditandai dengan pembentukan gonad serta perkembangan organ reproduksi internal dan eksternal (Artaria, 2016).

Perkembangan jenis kelamin dipengaruhi oleh aktivitas hormon, terutama androgen dan estrogen, yang berperan dalam pembentukan karakteristik seksual primer dan sekunder. Pada masa pubertas, pengaruh hormon semakin terlihat melalui perubahan fisik, seperti pertumbuhan organ reproduksi dan munculnya ciri-ciri seksual sekunder. Dalam kondisi tertentu, dapat terjadi variasi perkembangan jenis kelamin akibat kelainan kromosom, gangguan hormon, atau hambatan perkembangan organ reproduksi (Artaria, 2016).

Menurut Artaria (2016), hormon estrogen pada perempuan berperan dalam meningkatkan aktivitas sistem imun melalui interaksi dengan reseptor estrogen pada sel imun, seperti limfosit T, limfosit B, dan makrofag, yang dapat meningkatkan proliferasi sel imun, produksi antibodi, dan sekresi sitokin. Pada laki-laki, hormon androgen terutama testosteron berperan dalam regulasi sistem imun melalui modulasi jalur sinyal yang memengaruhi aktivitas sel imun dan keseimbangan respons inflamasi. Selain faktor biologis, perbedaan perilaku dan paparan lingkungan antara laki-laki dan perempuan juga turut memengaruhi risiko terjadinya infeksi.

c. Faktor lingkungan

Faktor lingkungan merupakan salah satu determinan penting dalam terjadinya infeksi karena berperan dalam memfasilitasi keberadaan, pertumbuhan, dan

penyebaran mikroorganisme patogen di sekitar individu. Lingkungan yang tidak sehat dapat meningkatkan peluang terjadinya kontak antara manusia dengan agen infeksi, sehingga memperbesar risiko terjadinya penyakit infeksi. Kondisi lingkungan mencakup aspek fisik, biologis, dan sosial yang secara langsung maupun tidak langsung memengaruhi status kesehatan individu (Birawida dkk., 2023).

Lingkungan fisik seperti kualitas udara, ventilasi, kepadatan hunian, suhu, dan kelembapan memiliki peran penting dalam penularan penyakit infeksi, khususnya infeksi saluran pernapasan. Ventilasi yang tidak memadai serta kepadatan hunian yang tinggi dapat meningkatkan konsentrasi mikroorganisme di udara, sehingga mempermudah proses transmisi penyakit dari satu individu ke individu lain. Selain itu, kondisi rumah yang lembap dan kurang pencahayaan juga dapat mendukung pertumbuhan mikroorganisme patogen (Birawida dkk., 2023).

Lingkungan biologis juga berperan dalam terjadinya infeksi, terutama melalui keberadaan mikroorganisme patogen pada air, makanan, maupun permukaan benda. Sanitasi lingkungan yang buruk dan ketersediaan air bersih yang terbatas dapat meningkatkan risiko infeksi, terutama infeksi saluran pencernaan (Birawida dkk., 2023)

Faktor lingkungan sosial, seperti perilaku hidup bersih dan sehat, tingkat pengetahuan, serta kebiasaan masyarakat dalam menjaga kebersihan diri dan lingkungan, juga berkontribusi terhadap terjadinya infeksi. Perilaku yang tidak sehat, seperti tidak mencuci tangan dengan benar atau kurang menjaga kebersihan lingkungan, dapat mempercepat penyebaran mikroorganisme patogen dan meningkatkan risiko infeksi (Birawida dkk., 2023).

3. Mekanisme terjadinya infeksi

Menurut Hadriani dkk (2024), Infeksi terjadi melalui serangkaian tahapan yang diawali dengan masuknya agen infeksius ke dalam tubuh melalui berbagai pintu masuk, seperti saluran pernapasan, saluran pencernaan, kulit, maupun mukosa. Setelah berhasil memasuki tubuh inang, patogen akan berusaha beradaptasi dengan lingkungan internal serta menghindari atau menekan mekanisme pertahanan tubuh agar dapat bertahan hidup dan berkembang biak. Proses kolonisasi dan proliferasi patogen ini berpotensi menimbulkan kerusakan jaringan serta memicu respons biologis dari tubuh.

Tahap awal respons tubuh terhadap infeksi melibatkan sistem imun bawaan (*innate immune system*) yang berfungsi sebagai garis pertahanan pertama. Sistem imun bawaan bekerja secara cepat dan non-spesifik melalui berbagai mekanisme, termasuk barrier fisik dan kimia, sel fagosit, serta mediator inflamasi. Barrier fisik seperti kulit dan mukosa berperan mencegah masuknya patogen, sedangkan sel fagosit seperti neutrofil dan makrofag berperan dalam mengenali, menelan, dan menghancurkan mikroorganisme melalui proses fagositosis. Selain itu, sel-sel imun ini melepaskan mediator inflamasi, seperti sitokin dan kemokin, yang berfungsi merekrut sel imun lainnya ke lokasi infeksi dan memperkuat respons inflamasi.

Apabila patogen tidak dapat dieliminasi sepenuhnya oleh sistem imun bawaan, maka sistem imun adaptif akan diaktifkan sebagai respons lanjutan. Sistem imun adaptif memberikan respons yang lebih spesifik dan terarah terhadap antigen patogen melalui aktivasi limfosit T dan limfosit B. Limfosit T berperan dalam respons imun seluler, termasuk penghancuran sel yang terinfeksi dan pengaturan respons imun, sedangkan limfosit B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang

menghasilkan antibodi spesifik terhadap antigen patogen. Antibodi ini berfungsi untuk menetralkan patogen, meningkatkan fagositosis, serta mengaktifkan sistem komplemen.

Aktivasi sistem imun adaptif bertujuan untuk mengeliminasi patogen secara lebih efektif dan berkelanjutan, sekaligus membentuk memori imunologis. Memori imunologis memungkinkan tubuh memberikan respons yang lebih cepat dan kuat apabila terjadi paparan ulang terhadap patogen yang sama di kemudian hari. Keseluruhan rangkaian respons imun ini mencerminkan upaya tubuh dalam mempertahankan homeostasis dan mencegah perkembangan infeksi yang lebih berat.

B. Inflamasi

1. Definisi inflamasi

Inflamasi merupakan respon biologis terstruktur dari sistem pertahanan tubuh yang terjadi ketika jaringan mengalami kerusakan akibat infeksi maupun rangsangan non infeksi. Proses ini melibatkan berbagai mekanisme seluler dan molekuler yang bertujuan untuk membatasi sumber kerusakan, menetralkan penyebab cedera, serta mencegah perluasan gangguan pada jaringan sekitar. Selain berfungsi sebagai bentuk proteksi awal, inflamasi juga berperan dalam proses pemulihan melalui pembersihan jaringan yang rusak dan pengaktifan mekanisme perbaikan untuk memulihkan fungsi jaringan (Husna dan Rustiono 2016).

2. Tanda - tanda inflamasi

Inflamasi ditandai oleh lima tanda klasik, yaitu kemerahan (*rubor*), panas (*calor*), pembengkakan (*tumor*), nyeri (*dolor*), dan gangguan fungsi (*functio laesa*). Kemerahan dan peningkatan suhu pada area yang mengalami inflamasi terjadi

akibat vasodilatasi pembuluh darah, yang menyebabkan peningkatan aliran darah ke jaringan yang mengalami cedera. Pembengkakan muncul sebagai akibat meningkatnya permeabilitas pembuluh darah, sehingga cairan plasma, protein, dan sel-sel darah keluar dari pembuluh darah dan terakumulasi di jaringan sekitarnya, membentuk edema. Nyeri timbul sebagai hasil dari efek langsung mediator inflamasi serta adanya tekanan atau tarikan pada serabut saraf bebas akibat penumpukan cairan di jaringan. Rangkaian proses tersebut selanjutnya menyebabkan gangguan fungsi jaringan, yang ditandai dengan keterbatasan gerak atau penurunan kemampuan jaringan dalam menjalankan fungsinya secara normal, dan pada kondisi tertentu dapat berkembang menjadi kerusakan jaringan serta pembentukan jaringan parut (Sutiswa, Aji dan Handayani 2024).

3. Sifat dasar inflamasi

Menurut Nurprilinda dkk (2024), Inflamasi memiliki beberapa sifat dasar sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap rangsangan suatu penyakit, yaitu di antaranya :

a. Respon inflamasi

Respon inflamasi melibatkan pembuluh darah dan leukosit. Pembuluh darah mengalami pelebaran dan peningkatan permeabilitas sehingga protein plasma dapat mencapai area yang mengalami infeksi atau kerusakan jaringan. Perubahan pada endotel juga membuat leukosit berhenti, kemudian keluar dari pembuluh dan bermigrasi menuju jaringan yang mengalami gangguan. Setelah tiba di lokasi, leukosit diaktifkan untuk menelan serta menghancurkan mikroba, sel-sel mati, dan bahan asing lainnya.

b. Konsekuensi berbahaya dari inflamasi

Walaupun bersifat protektif, peradangan sering menimbulkan nyeri, pembengkakan, dan gangguan fungsi jaringan. Umumnya efek ini bersifat sementara dan membaik ketika proses inflamasi mereda. Namun, pada kondisi tertentu seperti penyakit autoimun, alergi, atau respon inflamasi yang tidak terkontrol, peradangan justru menjadi penyebab utama kerusakan jaringan. Kondisi ini tampak pada penyakit kronis seperti artritis reumatoid, aterosklerosis, fibrosis paru, serta reaksi hipersensitivitas berat. Selain itu, proses inflamasi juga berperan dalam penyakit metabolik dan degeneratif, misalnya diabetes tipe 2 dan kanker, sehingga digambarkan sebagai *silent killer*/ pembunuh diam-diam.

c. Inflamasi lokal dan sistemik

Sebagian besar peradangan berlangsung secara lokal yaitu terbatas pada tempat infeksi atau kerusakan jaringan, meskipun dapat menimbulkan gejala sistemik seperti demam. Pada kasus tertentu seperti infeksi bakteri berat, respon inflamasi dapat menyebar ke seluruh tubuh dan menimbulkan sepsis, yaitu bentuk berat dari sindrom respon inflamasi sistemik.

d. Mediator inflamasi

Reaksi inflamasi dipicu oleh mediator yang dihasilkan sel atau berasal dari protein plasma. Pembentukan mediator dapat dipicu oleh mikroba, sel nekrotik, maupun kondisi hipoksia. Mediator tersebut mengatur intensitas, pola, dan manifestasi klinis dari proses inflamasi serta memperkuat respon yang terjadi.

e. Penghentian inflamasi dan perbaikan jaringan.

Inflamasi berakhir ketika penyebabnya diatasi. Mediator inflamasi dipecah atau dieliminasi, dan leukosit memiliki masa hidup pendek sehingga proses mereda

secara alami. Mekanisme antiinflamasi turut mengontrol agar respon tidak berlebihan. Setelah itu, tubuh memulai proses perbaikan jaringan melalui regenerasi sel yang masih hidup atau pembentukan jaringan ikat yang menggantikan area yang rusak.

4. Penyebab inflamasi

Menurut Nurprilinda dkk. (2024), Inflamasi dapat disebabkan oleh berbagai faktor di antaranya, yaitu :

a. Infeksi

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, parasit, serta toksin mikroba merupakan penyebab peradangan yang paling umum. Setiap jenis patogen memicu respons inflamasi yang berbeda-beda, mulai dari peradangan akut ringan yang tidak menimbulkan kerusakan permanen dan dapat berhasil mengatasi infeksi, hingga reaksi inflamasi sistemik berat yang berpotensi mengancam nyawa. Pada beberapa kasus, infeksi juga dapat berkembang menjadi inflamasi kronis berkepanjangan yang memicu kerusakan jaringan yang lebih luas.

b. Nekrosis jaringan

Inflamasi juga dapat muncul akibat nekrosis atau kematian sel. Kematian jaringan dapat disebabkan oleh iskemia seperti pada infark miokard, trauma, atau berbagai bentuk cedera fisik dan kimia, misalnya luka bakar, paparan suhu ekstrem, radiasi, atau zat kimia tertentu. Sel-sel yang mengalami nekrosis melepaskan molekul tertentu yang mampu mengaktifkan jalur inflamasi dan memicu respon peradangan di jaringan sekitarnya.

c. Benda asing

Berbagai benda asing seperti serpihan, kotoran, atau bahan jahitan dapat menyebabkan inflamasi, baik secara langsung maupun melalui cedera jaringan yang ditimbulkannya. Selain itu, benda asing juga dapat membawa mikroba yang memperburuk respon inflamasi. Tidak hanya zat dari luar, beberapa bahan endogen dapat memicu reaksi serupa apabila menumpuk di jaringan dalam jumlah berlebihan, seperti kristal urat pada gout, kristal kolesterol pada aterosklerosis, serta akumulasi lipid pada sindrom metabolik yang berkaitan dengan obesitas.

d. Reaksi imun

Inflamasi juga dapat disebabkan oleh reaksi imun yang tidak tepat, yaitu ketika sistem kekebalan yang seharusnya melindungi tubuh justru menimbulkan kerusakan jaringan. Reaksi imun yang salah arah ini dapat ditujukan terhadap antigen tubuh sendiri (menyebabkan penyakit autoimun) atau terhadap zat lingkungan yang sebenarnya tidak berbahaya, seperti pada alergi. Dalam beberapa kasus, respon imun juga berlebihan terhadap mikroba tertentu. Karena rangsangan inflamasi seperti antigen diri dan alergen lingkungan tidak dapat sepenuhnya dieliminasi, kondisi autoimun dan alergi cenderung berlangsung lama dan menyebabkan peradangan kronis.

5. Inflamasi akut

Inflamasi akut merupakan respons pertahanan tubuh yang muncul ketika jaringan mengalami kerusakan akibat infeksi, trauma, atau paparan zat berbahaya. Respons ini melibatkan tiga komponen utama, yaitu pelebaran pembuluh darah kecil yang meningkatkan aliran darah, meningkatnya permeabilitas mikrovaskular sehingga protein plasma dan sel imun dapat keluar dari sirkulasi, serta perpindahan

leukosit menuju area yang mengalami cedera. Ketika tubuh mendeteksi keberadaan mikroba atau sel yang rusak, fagosit akan berusaha menghilangkan rangsangan tersebut dan melepaskan berbagai mediator yang menarik leukosit ke lokasi cedera untuk memulai proses perbaikan (Nurprilinda dkk., 2024).

Berbagai reaksi yang disebabkan oleh inflamasi akut menurut Nurprilinda dkk.(2024) di antaranya yaitu :

a. Reaksi pembuluh darah pada peradangan akut

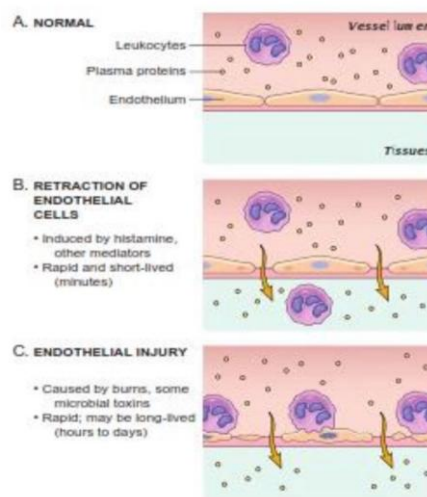
Perubahan aliran darah dan permeabilitas pembuluh darah memungkinkan protein plasma serta sel-sel imun masuk ke jaringan yang rusak. Cairan yang keluar ini disebut eksudat dan ditandai oleh kandungan protein yang tinggi, mencerminkan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah. Sebaliknya, transudat merupakan cairan berkadar protein rendah yang muncul akibat gangguan keseimbangan tekanan dalam pembuluh darah tanpa perubahan permeabilitas. Penumpukan cairan di jaringan disebut edema. Apabila eksudat mengandung banyak neutrofil dan sisa sel rusak, maka terbentuk nanah yang dikenal sebagai eksudat purulen.

b. Perubahan aliran dan diameter pembuluh darah

Tahap awal peradangan biasanya ditandai dengan vasodilatasi yang dipicu oleh mediator seperti histamin. Kondisi ini menimbulkan peningkatan aliran darah dan menyebabkan kemerahan serta rasa hangat pada area yang meradang. Setelah itu terjadi peningkatan permeabilitas yang memungkinkan keluarnya cairan kaya protein ke jaringan. Kehilangan cairan dari pembuluh darah menyebabkan aliran darah melambat dan darah menjadi lebih kental, suatu keadaan yang disebut stasis. Pada fase ini neutrofil mulai menempel pada dinding endotel dan bersiap bermigrasi ke lokasi peradangan.

c. Peningkatan permeabilitas vaskular

Peningkatan permeabilitas vaskular merupakan salah satu ciri khas utama dari peradangan akut. Pada tahap ini, dinding pembuluh darah mengalami perubahan yang memungkinkan cairan, protein plasma, serta berbagai komponen imun keluar dari sirkulasi peredaran darah menuju jaringan yang mengalami cedera. Mekanisme terjadinya peningkatan permeabilitas ini dapat dibagi menjadi beberapa proses yang saling terkait.



Gambar 1. Prinsip mekanisme peningkatan permeabilitas vaskuler

(Sumber: Nurprilinda dkk., 2024).

Pada kondisi normal, dinding pembuluh darah tersusun atas sel endotel yang saling melekat erat melalui struktur penghubung antarsel sehingga membentuk pembatas yang selektif. Struktur endotel ini berfungsi mempertahankan keseimbangan cairan dengan mencegah keluarnya protein plasma dan sel darah ke jaringan interstisial. Dalam keadaan ini, permeabilitas vaskular berada pada tingkat fisiologis, di mana hanya molekul kecil dan air yang dapat melewati dinding pembuluh darah secara terbatas. Leukosit tetap berada di dalam lumen pembuluh darah, dan tidak terjadi kebocoran cairan kaya protein ke jaringan.

Mekanisme pertama adalah kontraksi sel endotel yang menyebabkan terbentuknya celah antarsel. Perubahan ini biasanya terjadi pada venula pasakapiler, berlangsung cepat, dan sering kali dipicu oleh mediator kimiawi seperti histamin, bradikinin, dan leukotrien. Proses ini disebut sebagai peningkatan permeabilitas tipe cepat dan sementara karena hanya berlangsung dalam waktu singkat, namun cukup untuk memungkinkan keluarnya cairan kaya protein ke jaringan.

Mekanisme kedua adalah adanya cedera langsung pada sel endotel. Kerusakan ini dapat terjadi akibat luka bakar, paparan toksin bakteri, infeksi mikroba yang bersifat invasif, atau trauma fisik yang kuat. Ketika endotel mengalami kerusakan, terjadi peningkatan kebocoran pembuluh darah yang lebih besar dan dapat berlangsung lebih lama dibandingkan perubahan yang hanya disebabkan oleh kontraksi sel endotel. Pada kondisi berat, kerusakan endotel ini dapat menyebabkan pelepasan sel dan meningkatnya risiko perdarahan lokal.

d. Peran pembuluh limfatik dan kelenjar getah bening

Selama peradangan, aliran limfatik cenderung meningkat untuk membantu membawa cairan edema, leukosit, sisa sel, dan mikroorganisme ke kelenjar getah bening. Aktivitas ini dapat menimbulkan peradangan pada pembuluh limfatik yang dikenal sebagai limfangitis, dan peradangan pada kelenjar getah bening yang disebut limfadenitis, yang biasanya ditandai dengan pembesaran kelenjar.

e. Perekrutan leukosit

Leukosit berpindah dari pembuluh darah menuju jaringan melalui serangkaian tahapan, mulai dari marginasi, penggulungan, adhesi pada endotel, hingga menembus dinding pembuluh darah dan bermigrasi ke lokasi cedera. Neutrofil merupakan sel yang dominan pada fase awal peradangan akut, namun seiring waktu

akan digantikan oleh monosit dan makrofag yang memiliki kemampuan fagositosis lebih kuat dan berperan pada pembersihan jaringan .

f. Akhir dari inflamasi akut

Reaksi peradangan akut dapat berakhir dengan beberapa kemungkinan. Jika kerusakan jaringan ringan dan penyebab peradangan dapat diatasi, maka proses peradangan biasanya berakhir dengan resolusi dan jaringan kembali normal. Apabila kerusakan jaringan cukup luas atau jaringan tidak mampu beregenerasi, proses penyembuhan dapat menghasilkan fibrosis atau jaringan parut. Dalam kondisi tertentu, peradangan dapat berlanjut menjadi peradangan kronis apabila rangsangan penyebab menetap atau proses penyembuhan terganggu

6. Inflamasi kronis

Inflamasi kronis merupakan respons inflamasi yang berlangsung dalam jangka waktu panjang, bisa berminggu-minggu hingga berbulan-bulan, di mana proses peradangan, kerusakan jaringan, dan mekanisme perbaikan terjadi secara bersamaan dalam berbagai bentuk. Kondisi ini dapat muncul sebagai kelanjutan dari peradangan akut, atau dapat pula berkembang secara perlahan sejak awal, dimulai dengan reaksi inflamasi ringan yang menetap tanpa menunjukkan tanda-tanda khas peradangan akut sebelumnya (Nurprilinda dkk., 2024).

a. Penyebab inflamasi kronis

Menurut Nurprilinda dkk.(2024), Penyebab inflamasi kronis dapat muncul dalam beberapa kondisi sebagai berikut :

- a) Infeksi yang menetap akibat mikroorganisme yang sulit dieliminasi, seperti mikobakteri, virus, jamur, dan parasit tertentu. Mikroorganisme tersebut sering memicu respon imun berupa hipersensitivitas tipe lambat. Pada sebagian kasus,

pola inflamasi yang terbentuk bersifat khas, dikenal sebagai reaksi granulomatosa. Selain itu, peradangan kronis dapat berkembang dari peradangan akut yang tidak terselesaikan, misalnya infeksi bakteri akut pada paru-paru yang kemudian membentuk abses paru kronis.

- b) Penyakit hipersensitivitas yaitu peradangan kronis memiliki peran besar dalam berbagai penyakit yang timbul akibat aktivasi sistem imun yang berlebihan atau tidak tepat sasaran. Pada beberapa kondisi, tubuh memberikan respon imun terhadap jaringan sendiri sehingga menimbulkan penyakit autoimun, seperti rheumatoid arthritis dan *multiple sclerosis*. Dalam kondisi lainnya, peradangan kronis disebabkan oleh respons imun yang tidak terkontrol terhadap mikroba, seperti pada penyakit radang usus. Reaksi imun terhadap zat lingkungan yang umum juga dapat menimbulkan penyakit alergi, seperti asma bronkial. Karena reaksi autoimun dan alergi dipicu oleh antigen yang sebenarnya tidak berbahaya, respons tersebut menjadi tidak menguntungkan dan justru menimbulkan penyakit. Penyakit-penyakit ini dapat memperlihatkan gabungan pola peradangan akut dan kronis akibat serangan inflamasi yang terjadi berulang kali. Pada tahap akhir, fibrosis sering kali lebih dominan.
- c) Paparan jangka panjang terhadap agen bersifat toksik, baik dari luar tubuh maupun dari dalam tubuh. Contoh agen eksogen adalah partikel silika, bahan inert yang tidak dapat diuraikan, dan bila terhirup dalam waktu lama dapat menyebabkan silikosis, yaitu penyakit peradangan pada paru. Aterosklerosis juga dianggap sebagai bentuk peradangan kronis pada dinding arteri yang disebabkan oleh produksi berlebih serta penumpukan kolesterol dan lipid endogen lainnya.

- d) Beberapa jenis peradangan kronis memiliki kontribusi penting terhadap perkembangan penyakit yang sebelumnya tidak digolongkan sebagai penyakit inflamasi. Contohnya termasuk penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer, sindrom metabolik dan diabetes melitus tipe 2, serta beberapa jenis kanker di mana respons inflamasi justru mempercepat pertumbuhan tumor.
- e) Berbeda dengan peradangan akut yang ditandai oleh perubahan vaskular, edema, dan dominasi infiltrasi neutrofil, peradangan kronis secara morfologis memiliki karakteristik sebagai berikut:
- f) Infiltrasi sel-sel mononuklear, seperti makrofag, limfosit, dan sel plasma.
- g) Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh agen penyebab yang menetap atau oleh aktivitas sel inflamasi.
- h) Upaya penyembuhan melalui pembentukan jaringan ikat sebagai pengganti jaringan yang rusak, proses ini berlangsung melalui angiogenesis (pertumbuhan pembuluh darah baru) dan terutama melalui pembentukan fibrosis.

b. Sel dan mediator inflamasi kronis

Peradangan kronis merupakan respons jangka panjang tubuh terhadap rangsangan yang berlangsung terus-menerus. Kondisi ini dapat muncul akibat mikroorganisme yang sulit dieliminasi, reaksi imun terhadap antigen tubuh sendiri maupun antigen lingkungan, serta paparan zat toksik tertentu seperti silika. Proses ini mendasari berbagai penyakit penting secara klinis dan ditandai oleh adanya inflamasi yang menetap, kerusakan jaringan, upaya perbaikan melalui pembentukan jaringan parut, serta keterlibatan respons imun.

Kombinasi infiltrasi leukosit, kerusakan jaringan, serta terbentuknya fibrosis yang menjadi ciri utama peradangan kronis merupakan hasil dari aktivasi berbagai

jenis sel secara lokal dan pelepasan mediator-mediator inflamasi. Infiltrat seluler yang muncul terdiri atas makrofag, limfosit, sel plasma, dan berbagai jenis leukosit lainnya. Proses inflamasi ini dipertahankan oleh sitokin yang disekresikan oleh makrofag dan limfosit, terutama limfosit T. Interaksi dua arah antara kedua sel tersebut memperkuat dan memperpanjang respon inflamasi (Nurprilinda dkk., 2024).

c. Efek sistemik dari inflamasi

Menurut Nurprilinda dkk. (2024). Inflamasi dapat berkembang menjadi respons sistemik yang dikenal sebagai respons fase akut. Respons ini dipicu oleh pelepasan sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh sel-sel imun, seperti makrofag dan monosit, sebagai respons terhadap rangsangan infeksius maupun noninfeksius, termasuk komponen bakteri, virus, dan kerusakan jaringan. Pada kondisi penyakit virus berat, seperti influenza, respons fase akut ini menimbulkan berbagai gejala sistemik yang mencerminkan aktivasi sistem imun secara menyeluruh. Sitokin utama yang berperan dalam respons fase akut adalah *Tumor Necrosis Factor* (TNF), Interleukin-1 (IL-1), dan Interleukin-6 (IL-6), sementara sitokin lain seperti interferon tipe I turut berkontribusi dalam memperkuat respons imun.

- a) Demam: sitokin seperti TNF dan IL-1 merangsang pembentukan prostaglandin di hipotalamus.
- b) Peningkatan produksi protein fase akut: misalnya protein C-reaktif dan protein lainnya yaitu pembentukannya dipacu oleh sitokin terutama IL-6 yang bekerja pada sel-sel hati.
- c) Leukositosis: sitokin seperti faktor perangsang koloni meningkatkan pembentukan leukosit dari sel prekursor di sumsum tulang.

- d) Pada infeksi berat tertentu dapat terjadi syok septik, yang ditandai dengan penurunan tekanan darah, koagulasi intravaskular diseminata, serta gangguan metabolik, akibat tingginya kadar TNF dan sitokin lainnya

C. Leukosit

1. Definisi leukosit

Leukosit atau sel darah putih merupakan sel darah berinti yang berbeda dari eritrosit karena tidak mengandung hemoglobin dan tidak berfungsi membawa oksigen. Sel ini dinamakan leukosit karena tampilannya yang lebih pucat dibandingkan eritrosit. Leukosit tersusun atas lima jenis sel, yaitu neutrofil, basofil, eosinofil, monosit, dan limfosit; masing-masing memiliki fungsi serta karakteristik morfologi yang berbeda. Nilai normal leukosit berkisar 4.000 – 10.000 sel/ mm³ dengan neutrofil dan limfosit sebagai bagian terbesar, yaitu masing-masing 45–74% dan 16–45%. Monosit biasanya berkisar 4–10%, eosinofil 0–7%, dan basofil 0–2% (Rosita, Pramana dan Arfira 2019).

2. Fungsi utama leukosit

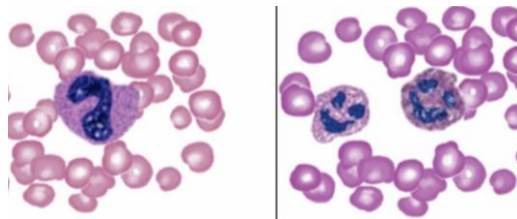
Fungsi utama leukosit adalah dalam mekanisme pertahanan imun tubuh, baik pada imunitas bawaan maupun adaptif. Neutrofil berperan penting dalam fagositosis, sedangkan respon imun adaptif ditunjukkan salah satunya melalui produksi antibodi oleh sel plasma (Rodak *et al.*, 2016). Dalam menghadapi infeksi atau inflamasi, sebagian besar leukosit keluar dari pembuluh darah dan bermigrasi ke jaringan. Granulosit serta monosit yang telah keluar dari sirkulasi tidak kembali lagi ke darah, sedangkan limfosit terus bersirkulasi antara darah, jaringan, dan cairan limfatik. Pada waktu tertentu, hanya sekitar dua persen total limfosit berada

dalam darah, sementara sisanya berada di jaringan limfoid dan organ lain seperti kulit, paru-paru, kelenjar limfa, serta limpa (Rosita, Pramana dan Arfira 2019).

3. Jenis dan karakteristik leukosit

Menurut Rosita, Pramana dan Arfira (2019), leukosit dibagi menjadi granulosit dan agranulosit berdasarkan keberadaan granula sitoplasma yang tampak pada pewarnaan mikroskop cahaya. Granulosit mencakup neutrofil, eosinofil, dan basofil yang memiliki inti berlobus serta granula bermembran dan berumur pendek namun sangat penting dalam respon antimikroba dan antiinflamasi sedangkan agranulosit terdiri dari monosit yang berinti berbentuk ginjal dan limfosit yang berinti bulat tanpa segmen yang dijabarkan sebagai berikut :

a. Neutrofil



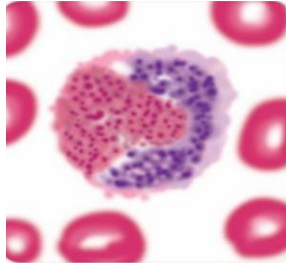
Gambar 2. Neutrofil Batang & Neutrofil Segmen

(Sumber : Rosita, Pramana dan Arfira 2019).

Neutrofil memiliki granula kecil berwarna ungu pucat dan tidak terlalu bereaksi terhadap pewarna asam maupun basa. Inti selnya berlobus dua hingga lima, dan jumlah lobus bertambah seiring maturasi. Neutrofil berkembang dari *myeloblast* yang berubah menjadi promyelosit, myelosit, neutrofil batang, hingga neutrofil segmen. Granula primer pada promyelosit mengandung enzim seperti hidrolase, myeloperoksidase, elastase, cathepsin G, protein kationik, dan defensin; sedangkan granula spesifik mengandung laktoferin, protein pengikat vitamin B12, komponen

NADPH oxidase, histaminase, dan reseptor adhesi serta kemoatraktan. Kandungan granula spesifik banyak dilepas ke lingkungan ekstraseluler dan memicu inflamasi.

b. Eosinofil

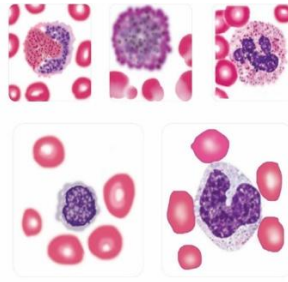


Gambar 3. Eosinofil

(Sumber : Rosita, Pramana dan Arfira 2019).

Eosinofil memiliki granula besar yang tampak seragam dan berwarna merah-oranye karena afinitas terhadap eosin. Granula tidak menutupi inti sehingga dua hingga tiga lobus inti tetap terlihat. Eosinofil berkembang dari progenitor mieloid yang dipengaruhi sitokin seperti IL-3, IL-5, dan GM-CSF. Granula primer terbentuk pada tahap promyelosit dan mengandung *Charcot-Leyden crystal* protein, sedangkan granula spesifik mengandung berbagai enzim serta mediator seperti peroksidase, protein kationik, lisozim, katalase, β -glukuronidase, katepsin D, dan sitokin (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, dan GM-CSF).

c. Basofil

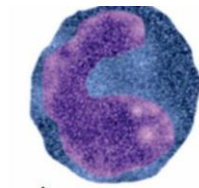


Gambar 4. Basofil

(Sumber : Rosita, Pramana dan Arfira 2019).

Basofil memiliki granula berukuran bervariasi yang tampak biru keunguan akibat afinitasnya terhadap pewarna basa. Granula sering menutupi inti yang biasanya berlobus dua. Sel ini berkembang dari sel punca hematopoietik dan dipengaruhi terutama oleh IL-3. Kandungan granula basofil meliputi histamin, *platelet-activating factor*, *leukotrien C4*, IL-4, IL-13, VEGF A, VEGF B, serta berbagai komponen seperti kondroitin sulfat. Basofil juga dapat mensintesis protein granula baru berdasarkan sinyal aktivasi dari sel lain.

d. Monosit



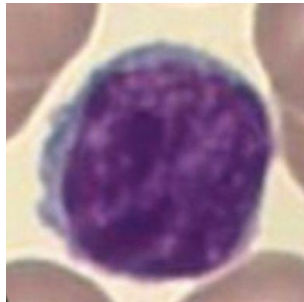
Gambar 5. Monosit

(Sumber : Rosita, Pramana dan Arfira 2019).

Monosit memiliki inti berbentuk ginjal atau tapal kuda dengan sitoplasma biru keabu-abuan. Granula azurofiliknya sangat halus dan merupakan lisosom. Monosit hanya berada sementara dalam darah dan kemudian bermigrasi ke jaringan untuk berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag dapat menetap di jaringan tertentu seperti paru atau limpa, atau bergerak bebas menuju lokasi inflamasi. Sel ini

mengeluarkan berbagai mediator seperti lisozim, protease, hidrolase asam, arginase, komponen komplemen, inhibitor enzim, protein pengikat, serta sitokin IL-1 dan TNF- α yang berperan dalam demam, mobilisasi leukosit, dan aktivasi imun.

e. Limfosit



Gambar 6. Limfosit

(Sumber : Rosita, Pramana dan Arfira 2019).

Limfosit berinti bulat berwarna gelap dengan sitoplasma biru langit yang tampak sebagai cincin tipis. Perbedaan ukuran limfosit dapat memiliki nilai klinis, misalnya pada infeksi virus atau gangguan imun. Limfosit berkembang dari progenitor limfoid melalui fase pematangan independen antigen di sumsum tulang dan timus, lalu fase bergantung antigen di organ limfoid sekunder seperti limpa, kelenjar limfa, amandel, dan jaringan limfoid mukosa. Limfosit terbagi menjadi limfosit B dan limfosit T.

1. Limfosit B

Limfosit B selama proses pematangan mengekspresikan antigen permukaan yang dapat dideteksi dengan *immunohistochemistry* (IHC). Penanda yang khas untuk sel B meliputi CD20 (*cluster of differentiation* 20), CD22, dan Pax5 (*paired box protein* 5). Pax5 berperan penting dalam mengatur diferensiasi sel B dan diekspresikan sejak tahap awal hingga sel B matang, tetapi tidak ditemukan pada sel plasma. Selain itu, CD19 merupakan penanda utama limfosit B yang

diekspresikan hampir pada seluruh tahap perkembangan sel B, sehingga sering digunakan sebagai marker umum sel B.

2. Limfosit T

Sel T matang mengekspresikan CD4 atau CD8, namun tidak keduanya secara bersamaan. CD4 menandai sel T *helper*, sedangkan CD8 menandai sel T sitotoksik. Kedua molekul ini berfungsi sebagai ko-reseptor dalam pengenalan antigen. Sel T helper mengenali antigen yang dipresentasikan melalui MHC kelas II (*major histocompatibility complex* kelas II) oleh APC (*antigen presenting cells*), kemudian berperan dalam mengatur respon imun dengan mengaktivasi sel T sitotoksik serta merangsang respon sel B.

4. Mekanisme pertahanan seluler fagositosis

Menurut Rosita, Pramana dan Arfira (2019), fagositosis merupakan pengenalan terhadap mikroorganisme atau partikel asing sangat dipengaruhi oleh proses opsonisasi, yaitu pelapisan patogen oleh imunoglobulin atau protein komplemen. Pelapisan ini mempermudah fagosit untuk mengenali partikel berbahaya karena neutrofil dan monosit memiliki reseptor khusus yang dapat mengikat fragmen opsonin tersebut.

Makrofag memiliki fungsi utama sebagai pemakan dan penghancur mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh. Selain itu, makrofag juga bertugas memecah patogen maupun sel tubuh yang telah terinfeksi dan ditandai oleh respon imun adaptif sebagai target yang harus dieliminasi. Makrofag juga berperan penting dalam memicu reaksi peradangan dengan menghasilkan berbagai mediator inflamasi. Mediator ini membantu mengaktifkan sel imun lainnya sekaligus menarik mereka menuju lokasi infeksi atau cedera jaringan.

Sebagian mediator yang dihasilkan berupa faktor pertumbuhan serta kemokin. Kemokin merupakan jenis sitokin yang bersifat kemotaktik, diproduksi secara terus-menerus dalam kondisi normal, dan berfungsi mengatur pergerakan serta distribusi sel-sel imun, terutama limfosit. Dengan berikatan pada reseptor spesifiknya, kemokin mampu mengaktifkan sel target dan mengarahkan migrasinya menuju area yang membutuhkan respon imun, seperti lokasi peradangan atau infeksi.

D. Leukositosis

1. Definisi leukositosis

Leukositosis merupakan kondisi yang menggambarkan peningkatan jumlah leukosit melebihi nilai rujukan normal dalam darah. Nilai rujukan jumlah leukosit bervariasi berdasarkan kelompok usia, yaitu pada bayi baru lahir berkisar antara 9.400 – 34.000 sel/mm³, balita usia 3 – 5 tahun 4.000 – 12.000 sel/mm³, remaja usia 12 – 17 tahun 3.500 – 9.000 sel/mm³, dan pada orang dewasa usia ≥ 18 tahun 4.000 – 10.000 sel/mm³ (Kiswari, 2016).

Masing-masing jenis leukosit dapat mengalami peningkatan jumlah tergantung pada jenis rangsangan atau kondisi patologis yang terjadi. Peningkatan total leukosit atau leukositosis bukan merupakan diagnosis definitif, tetapi lebih merupakan tanda bahwa tubuh sedang merespons suatu proses fisiologis atau patologis tertentu (Arna dkk., 2025).

2. Klasifikasi leukositosis

Jika ditinjau dari penyebabnya, leukositosis dapat dibagi menjadi dua, yaitu leukositosis fisiologis dan leukositosis patologis. Leukositosis fisiologis bersifat sementara, tidak berhubungan dengan penyakit, dan muncul sebagai bagian dari perubahan normal tubuh. Misalnya, leukositosis dapat terjadi pada trimester akhir kehamilan akibat perubahan hormonal, atau muncul sebagai respon terhadap stres fisik seperti aktivitas fisik intens. Kondisi ini berkaitan dengan pelepasan leukosit dari sirkulasi akibat lonjakan katekolamin. Selain itu, peningkatan leukosit dapat terjadi setelah makan (postprandial) akibat redistribusi leukosit di dalam pembuluh darah (Arna dkk., 2025).

Berbeda dengan itu, leukositosis patologis muncul sebagai bagian dari suatu penyakit yang sedang berlangsung. Infeksi bakteri akut merupakan penyebab yang paling umum, biasanya menimbulkan pelepasan neutrofil dalam jumlah besar dari sumsum tulang. Beberapa kondisi lain seperti penyakit autoimun (misalnya lupus dan rheumatoid arthritis), trauma, luka bakar, infark miokard, serta prosedur pembedahan besar juga dapat menyebabkan peningkatan leukosit. Pada kasus leukemia akut maupun kronis, leukositosis dapat meningkat sangat tinggi dan bersifat menetap. Selain proses penyakit, penggunaan obat-obatan tertentu seperti kortikosteroid, lithium, epinefrin, dan G-CSF juga dapat merangsang produksi atau pelepasan leukosit. Kondisi metabolik berat seperti asidosis, uremia, atau keracunan tertentu turut dapat menyebabkan leukositosis reaktif (Viner, Berger and Bengualid, 2023).

Selain diklasifikasikan berdasarkan penyebabnya, leukositosis juga dapat digolongkan berdasarkan jenis leukosit mana yang dominan mengalami

peningkatan. Klasifikasi ini membantu mengarahkan diagnosis dan interpretasi klinis lebih lanjut. Mekanisme terjadinya leukositosis dapat melibatkan peningkatan produksi leukosit di sumsum tulang, pelepasan leukosit dari *marginal pool* ke aliran darah, maupun gangguan proses migrasi leukosit dari pembuluh ke jaringan (Arna dkk., 2025).

Neutrofilia merupakan bentuk leukositosis yang paling sering ditemukan, biasanya berhubungan dengan infeksi bakteri, proses inflamasi, atau respon stres, dan dapat disertai dengan peningkatan neutrofil muda. Limfositosis lebih sering terjadi pada infeksi virus seperti mononukleosis, hepatitis, atau campak, dan juga dapat terlihat pada leukemia limfositik. Eosinofilia biasanya berkaitan dengan infeksi parasit, alergi, reaksi terhadap obat, kondisi autoimun, atau neoplasma mieloproliferatif. Basofilia, meskipun jarang, memiliki nilai diagnostik penting karena dapat berkaitan dengan leukemia mieloid kronik, sindrom mieloproliferatif, atau reaksi alergi berat. Monositosis dapat muncul sebagai respon reaktif terhadap infeksi kronik atau fase pemulihan dari neutropenia, sehingga memerlukan evaluasi lanjutan berupa pemeriksaan sumsum tulang dan analisis mutasi gen tertentu (Arna dkk., 2025).

Leukositosis yang dipicu oleh obat biasanya bersifat sementara. Berbagai agen farmakologis seperti kortikosteroid, lithium, beta-agonis, dan epinefrin dapat meningkatkan jumlah leukosit melalui mekanisme berbeda. Beberapa antibiotik seperti sulfonamida juga dapat menimbulkan leukositosis sebagai bagian dari reaksi hipersensitivitas. Pengakuan terhadap bentuk leukositosis akibat obat sangat penting agar tidak terjadi kesalahan diagnosis (Arna dkk., 2025).

E. Laju Endap Darah

1. Definisi laju endap darah

Laju endap darah (LED) yang dalam literatur berbahasa Inggris dikenal sebagai *erythrocyte sedimentation rate* (ESR) atau *blood sedimentation rate* (BSR) merupakan pemeriksaan laboratorium yang bertujuan menilai seberapa cepat sel-sel darah merah (eritrosit) mengendap pada darah yang telah dicampur dengan antikoagulan sehingga tidak membeku. Darah tersebut ditempatkan dalam sebuah tabung khusus yang diposisikan secara vertikal, kemudian laju pengendapan eritrosit diamati dalam jangka waktu tertentu. Pemeriksaan ini umumnya dimanfaatkan untuk membantu mengidentifikasi serta memantau adanya kerusakan jaringan dan proses inflamasi, baik yang bersifat akut maupun kronis. Meskipun hasil LED tidak menunjukkan tingkat keparahan penyakit dan tergolong pemeriksaan yang tidak spesifik, pemeriksaan ini masih sering digunakan oleh klinisi sebagai tes penyaring (*screening test*) untuk mendapatkan gambaran awal mengenai adanya gangguan seperti infeksi, penyakit autoimun, keganasan, atau kondisi lain yang memengaruhi kadar protein plasma. Karena sifatnya yang sensitif terhadap banyak kondisi medis, LED kerap dijadikan indikator pendukung dalam pemantauan perjalanan penyakit (Sukarmin and Iqlima, 2019).

2. Fase laju endap darah

Laju endap darah menggambarkan jarak (dalam milimeter) yang ditempuh oleh kolom eritrosit yang mengendap selama satu jam dalam alat khusus. Proses pengendapan eritrosit ini terjadi melalui tiga fase. Pertama, fase pembentukan agregat, ketika eritrosit mulai menempel satu sama lain membentuk struktur seperti tumpukan koin (*rouleaux*), dan pada tahap ini pengendapan masih minimal. Kedua,

fase sedimentasi cepat, di mana kumpulan eritrosit yang telah terbentuk mulai jatuh ke dasar tabung dengan kecepatan lebih tinggi dan stabil. Ketiga, fase pemadatan, ketika laju pengendapan menurun karena massa eritrosit yang sudah terkumpul mulai memadat di dasar tabung sehingga pergerakan ke bawah semakin melambat (Sukarmin and Iqlima, 2019).

3. Metode pemeriksaan laju endap darah

a. Metode westergren

Metode westergren merupakan teknik pemeriksaan laju endap darah yang diakui sebagai standar rujukan internasional sejak pertama kali diperkenalkan oleh *International Council for Standardization in Haematology* (ICSH) pada tahun 1973. Metode ini kemudian menjadi prosedur yang paling banyak digunakan di berbagai laboratorium di seluruh dunia. Walaupun perkembangan teknologi telah menghasilkan berbagai metode baru dan versi otomatis yang merupakan modifikasi dari standar westergren dan pedoman ICSH tahun 1993, metode westergren tetap menjadi acuan utama. Prosedur ini dilakukan dengan mencampurkan darah 4 : 1 dengan antikoagulan lalu memasukkannya ke dalam tabung westergren yang dipasang secara tegak lurus. Tabung tersebut dibiarkan selama 60 menit, dan tinggi kolom eritrosit yang mengendap setelah waktu tersebut menjadi hasil yang dilaporkan. Nilai normal pemeriksaan LED menggunakan metode westergren yaitu pada pria 0 – 10 mm/jam sedangkan pada wanita 0 – 15 mm/jam (Sukarmin and Iqlima, 2019).

b. Metode wintrobe

Metode wintrobe merupakan teknik manual untuk pemeriksaan laju endap darah yang menggunakan darah yang telah ditambahkan antikoagulan monium–kalium oksalat (*double oxalate*). Darah dimasukkan ke dalam tabung wintrobe menggunakan pipet pasteur hingga mencapai tanda 0, kemudian tabung diletakkan dalam posisi tegak lurus selama 1 jam. Setelah itu, dicatat berapa milimeter penurunan kolom eritrosit yang terjadi. Tabung wintrobe sendiri adalah tabung kaca berdinding tebal, lebih pendek daripada tabung westergren, dan memiliki skala 0 – 100 mm sehingga jarak sedimentasi lebih pendek. Konsekuensinya, nilai LED yang dihasilkan umumnya lebih rendah dibanding metode westergren serta memiliki sensitivitas yang sedikit lebih rendah dalam mendeteksi inflamasi ringan (Hameed and Waqas, 2016).

c. Metode *automatic*

Pemeriksaan LED metode otomatis merupakan inovasi modern yang menggunakan instrumen berteknologi optik, fotometri, *infra-red*, atau sensor lain untuk menilai dinamika sedimentasi eritrosit tanpa perlu tabung manual seperti pada metode klasik. Sistem ini bekerja dengan memanfaatkan tabung tertutup sehingga lebih aman digunakan dan meminimalkan potensi kesalahan teknis. Berbeda dari metode manual yang sepenuhnya bergantung pada gravitasi, metode otomatis mengukur perubahan karakteristik agregasi eritrosit, variasi densitas optik, atau pola pergerakan suspensi sel untuk memperkirakan nilai LED yang setara dengan metode rujukan. Pemeriksaan ini juga dapat dilakukan langsung pada sampel darah EDTA tanpa pengenceran tambahan sampel cukup dimasukkan ke alat, dan nilai LED dapat diperoleh dalam waktu sekitar 20 menit. Keunggulannya

meliputi waktu analisis yang lebih cepat, prosedur yang lebih sederhana, serta hasil yang lebih konsisten dan reproduibel. Karena itu, metode otomatis semakin banyak digunakan di laboratorium modern sebagai pilihan praktis berstandar tinggi, meskipun tetap disejajarkan dengan metode westergren sebagai acuan utama pemeriksaan LED (Astuti dkk.,2023).

F. Hubungan Leukosit dengan Laju Endap Darah

Perubahan jumlah leukosit dalam sirkulasi darah berhubungan erat dengan mekanisme pertahanan tubuh, khususnya pada keadaan leukositosis, aktivasi leukosit akan merangsang pelepasan mediator inflamasi seperti sitokin dan kemokin, yang selanjutnya memicu peningkatan produksi protein fase akut di hati. Protein fase akut yang berperan penting dalam peningkatan laju endap darah antara lain fibrinogen, globulin, *C-reactive* protein (CRP), dan haptoglobin. Peningkatan kadar protein-protein ini menyebabkan perubahan komposisi dan viskositas plasma serta menurunkan muatan negatif permukaan eritrosit. Akibatnya, gaya tolak-menolak antar eritrosit berkurang sehingga sel darah merah lebih mudah saling menempel dan membentuk agregat yang dikenal sebagai *rouleaux*, yaitu susunan eritrosit menyerupai tumpukan koin. Pembentukan *rouleaux* ini mempermudah proses pengendapan eritrosit, sehingga nilai laju endap darah menjadi lebih cepat dan mengalami peningkatan (Pratiwi, Puspitasari dan Nurohmah, 2019).

Selain jumlah total leukosit, komposisi jenis leukosit juga berpengaruh terhadap kecepatan sedimentasi eritrosit. Peningkatan proporsi neutrofil dan monosit, yang lazim ditemukan pada inflamasi akut maupun kronik, berperan besar dalam pelepasan mediator inflamasi proinflamasi, seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor- α (TNF- α). Sitokin-sitokin ini secara

langsung menstimulasi sintesis protein fase akut di hati, terutama fibrinogen, yang merupakan faktor utama peningkatan laju endap darah. Neutrofil sebagai sel dominan pada inflamasi akut dan proses fagositosis, turut melepaskan enzim lisosom dan radikal bebas yang memperkuat respons inflamasi dan perubahan lingkungan plasma (Isdayanti, Hadi dan Santoso., 2018).

Monosit yang berdiferensiasi menjadi makrofag berperan dalam mempertahankan respons inflamasi melalui produksi sitokin secara berkelanjutan, sehingga peningkatan laju endap darah dapat berlangsung lebih lama. Sementara itu, perubahan jumlah limfosit mencerminkan aktivitas sistem imun adaptif dan dapat memengaruhi keseimbangan protein plasma, khususnya fraksi globulin. Peningkatan globulin turut berkontribusi terhadap pembentukan *rouleaux* yang mempercepat pengendapan eritrosit (Isdayanti, Hadi dan Santoso., 2018).