

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Pengertian Alergi Makanan.

Alergi makanan didefinisikan sebagai suatu manifestasi klinis dari proses imun, dimana makanan atau komponen makanan bertindak sebagai antigen atau hapten yang menstimulasi produksi antibodi dan berinteraksi dengan sistem imun menghasilkan reaksi alergi (Yulianto, Parwati, 2009)

Istilah alergi makanan sebenarnya termasuk dalam salah satu kategori dari *adverse food reaction* atau reaksi merugikan dari makanan. *Adverse food reaction* didefinisikan oleh *The American Academy of Allergy and The National Institutes of Health* sebagai istilah untuk semua reaksi merugikan dari makanan atau bahan aditif makanan yang telah dikonsumsi. Reaksi ini kemudian dibagi menjadi *food allergy* (alergi makanan) dan *food intolerance* (intoleransi makanan). Alergi makanan adalah semua reaksi merugikan dari makanan yang melalui mekanisme imun, sedangkan intoleransi makanan adalah semua reaksi merugikan melalui mekanisme non imun, termasuk *food poisoning* (keracunan makanan), *pharmacological food reaction* (reaksi akibat sifat farmakologis makanan), *metabolic food reaction* (reaksi akibat gangguan metabolisme). Diagnosis alergi makanan dibuat berdasarkan diagnosis klinis, yaitu anamnesa (mengetahui riwayat penyakit penderita) dan pemeriksaan yang cermat tentang riwayat keluarga, riwayat pemberian makanan, tanda dan gejala alergi makanan sejak bayi dengan eliminasi dan provokasi. Memastikan makanan penyebab alergi harus menggunakan provokasi makanan secara buta (*Double Blind Placebo Control Food Challenge = DBPCFC*) (Yulianto, Parwati, 2009).

### 2.2 Penyebab Alergi Makanan

Kejadian alergi makanan dipengaruhi oleh genetik, umur, jenis kelamin, pola makan, jenis makanan awal, jenis makanan, dan faktor lingkungan. Penyakit alergi merupakan gangguan kronik yang umum terjadi pada anak-anak dan dewasa. Berdasarkan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Prawirohartono pada penelitian tahun 2007 di dapatkan data bahwa 400 anak umur 3-12 tahun sebesar 60%

penderita alergi makanan adalah perempuan dan 40% laki-laki (Yolanda dkk, 2011). Timbulnya alergi makanan disebabkan adanya senyawa penyebab alergi atau lebih dikenal dengan alergen. Alergen pangan berupa protein yang tidak rusak pada saat proses pemasakan dan saat berada di keasaman lambung. Secara struktural protein makanan (alergen) tidak sama dengan struktur protein tubuh manusia sehingga dideteksi oleh sistem imun tubuh sebagai protein asing. Akibatnya alergen dapat masuk ke dalam tubuh melalui peredaran darah mencapai organ yang menjadi tergetnya sehingga menginduksi respon imun dan menimbulkan reaksi alergi. Gejala reaksi alergi dapat terlihat sebagai timbulnya gangguan kulit berupa bercak-bercak merah yang gatal pada permukaan kulit, gangguan saluran pencernaan berupa diare dan muntah, sesak nafas sampai syok anafilaksis yang fatal dan gangguan rongga mulut. (Sampson, 2009)

Pada dasarnya semua makanan dapat menimbulkan reaksi alergi, yang membedakan hanya kadar protein di dalamnya dan kondisi tubuh seseorang dalam menerima pasokan protein tersebut. Sekitar 90% reaksi alergi pangan disebabkan oleh kacang tanah, susu, telur ayam, kedelai, ikan, kerang dan gandum. Ikan dan makanan laut memiliki peranan penting dalam gizi manusia, makanan laut merupakan sumber protein yang sangat berharga dan mengandung sejumlah besar asam lemak tak jenuh jamak (PUFA) dan vitamin larut lemak. Namun, makanan laut juga merupakan salah satu jenis pangan penyebab terpenting timbulnya alergi, terutama di negara-negara yang mayoritas penduduknya bergantung pada sektor perikanan, makanan laut ditemukan sebagai alergen pangan terpenting kedua setelah telur pada pasien penderita alergi (Wang, 2009).

### 2.3 Macam- macam reaksi Alergi Makanan

Alergi makanan dibedakan menjadi dua, yaitu reaksi yang dimediasi IgE (hipersensitifitas tipe I) dan reaksi yang tidak dimediasi IgE. Selain itu, terdapat tipe campuran yang melibatkan IgE dan sel T. Alergi makanan yang dimediasi oleh IgE memiliki onset gejala yang cepat, sementara yang tidak dimediasi IgE lebih lambat. Selain itu faktor yang mempengaruhi alergi adalah Jumlah eosinofil darah yang meningkat akibat infeksi, alergi, dan defisiensi imun. Diagnosis alergi dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis gejala yang dialami dan kemungkinan

allergen. Pemeriksaan fisik untuk melihat gejala alergi yang tampak, dan melakukan pemeriksaan jumlah eosinofil apabila masih terdapat keraguan. . (Sacher, Ronald, 2009)

Reaksi Alergi makanan terdiri dari :

a. Reaksi Hipersensitivitas Ig E

Reaksi Hipersensitivitas Ig E Alergi dapat didefinisikan sebagai kemampuan kekebalan sistem tubuh untuk menghasilkan kadar tinggi antibodi imunoglobulin (Ig) E terhadap alergen. Keadaan alergi makanan mengacu setiap respon imun yang merugikan yang terjadi setelah konsumsi makanan tertentu. Alergi makanan yang diperantarai IgE adalah alergi tipe 2 sel T helper (Th2) dan penyakit ini semakin lazim di negara-negara industri. Penyakit ini mempengaruhi sekitar 6% dari anak-anak dan 4% dari orang dewasa. Pemahaman tentang mekanisme yang mendasari penyakit alergi telah meningkat secara signifikan selama beberapa dekade terakhir. Alergi dapat dibagi menjadi 2 tahap utama, yaitu, fase sensitisasi dan fase efektor. Pada umumnya alergen adalah protein yang diambil oleh antigen (Ag) sel *presenting* (APC), dan kemudian disajikan kepada sel T-helper (Th) sebagai peptida bersifat imunogenik (epitop) di dalam alur Ag mengikat molekul MHC kelas II. Alergen penyajian untuk sel Th menyebabkan terjadinya diferensiasi sel Th naif menjadi sel efektor Th2 pada individu yang merupakan predisposisi genetik (atopik) . Saat ini, tidak diketahui dengan baik bagaimana alergen menginduksi diferensiasi Th2-sel pada individu atopik (George, 2014)

Sel-sel Th2 ditandai oleh adanya faktor generasi transkripsi spesifik (GATA3) dan menghasilkan sitokin Th2 (IL-4, IL-5, IL-13 dan IL-25). Sitokin IL-4 dan IL-13 sangat penting untuk sintesis Imunoglobulin E (IgE), imunoglobulin (Ig) yang merupakan kunci pokok dalam reaksi alergi yang segera. Pengikatan IL-4 dan IL-13 pada reseptor masing-masing menyebabkan aktivasi faktor transkripsi, kondisi ini disebut transduksi sinyal dan aktivasi transkripsi (STAT). Hal ini menyebabkan transkripsi gen *Cε* IgE yang merupakan sinyal tambahan untuk sintesis IgE yang diekspresikan pada masing-masing oleh sel Th dan sel B.

Inti sel, memulai transkripsi oleh dua enzim yang penting pada reaksi ini (aktivasi yang diinduksi *Cytidine deaminase* dan *Urasil nukleotida glikosilase*), yang keduanya penting untuk rekombinasi dari perubahan kelompok Immunoglobulin (Anna, 2014).

b. Reaksi Hipersensitivitas Non-IgE

Alergi makanan yang diperantari Non IgE mencakup berbagai gangguan yang mempengaruhi saluran pencernaan seperti *Food protein-induced enterocolitis syndrome* [FPIES], *Food protein-induced allergic proctocolitis* [FPIAP], *Food protein-induced enteropathy* [FPE], penyakit celiac, dan alergi yang disebabkan kekurangan zat besi pada alergi susu sapi anemia), kulit (dermatitis kontak untuk makanan dan dermatitis herpetiformis), dan paru-paru (sindrom Heiner, juga dikenal sebagai hemosiderosis paru). Reaksi makanan diperantarai non IgE merupakan suatu kelompok alergi dengan hasil tes kulit negatif begitu juga dengan test Ig E pada makanan yang spesifik tetapi jika dilakukan test makanan yang bersinggungan dengan makanan yang menimbulkan alergi maka dijumpai test yang positif. Reaksi dapat bervariasi oleh sistem dari gastrointestinal (GI) pada kulit dan juga pada pernapasan tetapi reaksi gastrointestinal adalah reaksi yang paling umum. Barrier mukosa saluran cerna mempunyai peranan dalam proses pencernaan dan juga penyerapan tanpa memicu reaksi imun dan dapat hidup bersama secara komensal dengan flora saluran cerna sambil mempertahankan kekebalan tubuh terhadap mikroba yang pathogen. Di mukosa usus terdapat mekanisme kekebalan yang mempunyai toleransi terhadap makanan. Imun toleransi ini diatur oleh mekanisme spesifik sel T dimana keadaan dipengaruhi berbagai faktor lingkungan seperti perubahan flora komensal. Respon alergi tersebut dapat akibat dari konsekuensi dari gagal toleransi imunologi, baik karena tidak dibentuknya toleransi imunologi atau karena rusak setelah dibentuk toleransi imunologi. Mekanisme yang berbeda dapat terjadi dalam secara bersamaan pada kondisi ini kasus. Pembentukan toleransi kekebalan diduga didasarkan, setidaknya sebagian generasi sel pengaturan T (dan mungkin makrofag). Saat ini, reaksi gastrointestinal terhadap protein oleh karena non-IgE kurang begitu diteliti dari alergi makanan lainnya.

Sebagai alasan utama pemahaman yang terbatas pada reaksi makanan non-IgE adalah kurangnya akses untuk menargetkan jaringan gastrointestinal kemudian pada banyak pasien gejala membaik dengan makanan yang dipantangkan berdasarkan riwayat makanan yang menimbulkan reaksi alergi ( Wang , 2009 ).

#### c. Reaksi Eosinofil

Eosinofil mengandung beberapa enzim yang menginaktifkan mediator-mediator peradangan dan seperti eosinofil mengandung Histaminase. Peran eosinofil tampaknya adalah modulasi aktivitas sel dan kimiawi pada peradangan yang di perantai oleh sistem imun. Sel-sel ini berproliferasi di sumsum tulang di bawah pengaruh *granulocyte-macropage colonystimulating factor* Eosinofil semula di temukan sebagai suatu respon humoral terhadap antigen parasit, IL-5 dapat mempengaruhi fungsi dan migrasi eosinofil. Perkembangan sel-sel ini mirip dengan neutrofil, sel eosiofil memiliki sifat kimia , kinetik dan fungsi yang spesifik dibanding sel leukosit yang lainnya. Sel eosinofil juga memiliki kemampuan khas untuk merusak larva parasit cacing tertentu. ( Anna, 2014 )

### 2.4 Faktor Dari Alergi

#### a. Faktor Genetik

Berbagai penelitian diketahui bahwa pola pewarisan penyakit alergi tidak mengikuti konsep Mendel seperti yang teerjadi pada penyakit genetic tunggal, tetapi mengikuti konsep multigenetik yang kompleks. Hal ini sesuai dengan kenyataan bahwa kecenderungan sel T berkembang menjadi sel Th2 diatur oleh bermacam-macam sitokin, reseptor sitokin, dan berbagai faktor transkripsi. Berdasarkan hal itu diduga bahwa penderita alergi terletak pada berbagai gen dan itu berbeda antara satu individu dengan individu yang lain (Romagnani , 2009) .

#### b. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan memegang peranan penting pada alergi. Akhir-akhir ini diketahui bahwa pola reaktivitas sel T terhadap alergen lingkungan yang menandakan fenotip responder terhadap allergen pada orang dewasa, ditentukan sejak sebelum lahir ( Romagnani , 2009 ) .

Seperti faktor risiko pada jenis alergi lain, stimulus imun yang berpengaruh pada awal masa kehidupan disebutkan dalam *the hygiene hypothesis*. Hipotesis ini berdasarkan adanya interaksi antara stimulus imun pada awal masa kehidupan dengan *innate immune system* atau sistem imun non spesifik, termasuk di dalamnya *toll-like receptor* yang menginduksi fenotipe toleran melalui sel *Tregulatory*. Salah satu studi mendapatkan penurunan risiko alergi makanan yang diasosiasikan dengan kepemilikan peliharaan anjing sebagai paparan endotoksin yang tinggi. Hal ini sesuai dengan adanya *polymorphism* CD14 sebagai *co-receptor* endotoksin yang merupakan salah satu gen kandidat untuk alergi makanan (Eri, 2009).

## 2.5 Profil Darah Sebagai Imunitas Seluler

Leukosit (sel darah putih) bertindak layaknya organisme bersel tunggal yang bebas dan merupakan pertahanan penting dalam sistem imun bawaan. Jenis-jenis leukosit dalam sistem imun bawaan di antaranya :

### a. Neutrofil

Neutrofil berkembang dalam sum-sum tulang dikeluarkan dalam sirkulasi, sel-sel ini merupakan 60 -70 % dari leukosit yang beredar. Garis tengah sekitar 12 um, satu inti dan 2-5 lobus. Sitoplasma yang banyak diisi oleh granula-granula spesifik (0,3-0,8um) mendekati batas resolusi optik, berwarna salmon pinkoleh campuran jenis romanovsky. Granul pada neutrofil ada dua :

- *Azurofilik* yang mengandung enzim lisozom dan peroksidase.
- Granul spesifik lebih kecil mengandung *fosfatase* alkali dan zat-zat *bakterisidal* (protein *Kationik*) yang dinamakan fagositin.

Neutrofil jarang mengandung retikulum endoplasma granuler, sedikit *mitokondria*, *apparatus golgi rudimenter* dan sedikit granula glikogen. Neutrofil merupakan garis depan pertahanan seluler terhadap invasi jasad renik, menfagosit partikel kecil dengan aktif. Adanya asam amino D oksidase dalam granula *azurofilik* penting dalam penceran dinding sel bakteri yang mengandung asam amino D. Selama proses fagositosis dibentuk peroksidase. Mieloperoxidase yang terdapat dalam neutrofil berikatan dengan peroksida

dan halida bekerja pada molekul tirosin dinding sel bakteri dan menghancurkannya. Dibawah pengaruh zat toksik tertentu seperti streptolisin toksin streptokokus membran granula-granula neutrofil pecah, mengakibatkan proses pembengkakan diikuti oleh aglutulasi organel- organel dan destruksi neutrofil ( Iwasaki, 2015).

Neutrofil mempunyai metabolisme yang sangat aktif dan mampu melakukan glikolisis baik secara aerob maupun anaerob. Kemampuan neutrofil untuk hidup dalam lingkungan anaerob sangat menguntungkan, karena mereka dapat membunuh bakteri dan membantu membersihkan debris pada jaringan nekrotik. Fagositosis oleh neutrofil merangsang aktivitas heksosa monofosfat shunt, meningkatkan glikogenolisis ( Iwasaki, 2015 ).

#### b. Limfosit

Limfosit merupakan sel yang sferis, garis tengah 6-8um, 20-30% leukosit darah. Normal, inti relatif besar, bulat sedikit cekungan pada satu sisi, kromatin inti padat, anak inti baru terlihat dengan electron mikroskop. Sitoplasma sedikit sekali, sedikit basofilik, mengandung granula-granula *azurofilik*. Yang berwarna ungu dengan *Romonovsky* mengandung ribosom bebas dan poliribisom. Klasifikasi lainnya dari limfosit terlihat dengan ditemuinya tanda-tanda molekuler khusus pada permukaan membran sel-sel tersebut. Beberapa diantaranya membawa reseptor seperti imunoglobulin yang mengikat antigen spesifik pada membrannya. Limfosit dalam sirkulasi darah normal dapat berukuran 10-12um ukuran yang lebih besar disebabkan sitoplasmanya yang lebih banyak. Kadang-kadang disebut dengan limfosit sedang. Sel limfosit besar yang berada dalam kelenjar getah bening dan akan tampak dalam darah dalam keadaan Patologis, pada sel limfosit besar ini inti vasikuler dengan anak inti yang jelas. Limfosit-limfosit dapat digolongkan berdasarkan asal, struktur halus, surface markers yang berkaitan dengan sifat imunologisnya, siklus hidup dan fungsi ( Iwasaki , 2015 ).

### c. Eosinofil

Jumlah eosinofil hanya 1-4 % leukosit darah, mempunyai garis tengah 9 $\mu$ m (sedikit lebih kecil dari neutrofil). Inti biasanya berlobus dua, Retikulum endoplasma mitokondria dan apparatus Golgi kurang berkembang. Mempunyai granula. Granula adalah lisosom yang mengandung fosfatase asam, katepsin, ribonuklease, tapi tidak mengandung lisosim. Eosinofil mempunyai pergerakan amuboid, dan mampu melakukan fagositosis, lebih lambat tapi lebih selektif dibanding neutrofil. Eosinofil memfagositosis kompleks antigen dan anti bodi, ini merupakan fungsi eosinofil untuk melakukan fagositosis selektif terhadap kompleks antigen dan antibody. Eosinofil mengandung *profibrinolisin*, diduga berperan mempertahankan darah dari pembekuan, khususnya bila keadaan cairnya diubah oleh proses-proses Patologi. *Kortikosteroid* akan menimbulkan penurunan jumlah eosinofil darah dengan cepat ( Iwasaki , 2015 ).

### 2.6 Pengertian Eosinofil

Eosinofil adalah jenis sel darah putih , eosinofil memiliki diameter kira-kira 8  $\mu$ m dengan inti sel biasanya berupa bilobus, kadang dapat ditemui tiga atau lebih lobus. Eosinofil ditandai oleh granul kristaloid besar yang dikenal sebagai granul spesifik atau sekunder, berwarna merah terang setelah pewarnaan dengan zat pewarna asam seperti eosin pada mikroskop cahaya. Pembentukan eosinofil terjadi di sumsum tulang yang merupakan tempat terjadinya hematopoiesis. Pematangan granulosit ditandai dengan sintesis protein oleh retikulum endoplasma kasar dan kompleks Golgi dalam dua tahap. Tahap pertama, protein yang dihasilkan akan dikemas dalam granul azurofilik. Pada tahap kedua, protein yang dihasilkan dikemas dalam granul spesifik yang digunakan untuk berbagai aktivitas. Eosinofil sendiri berfungsi mengendalikan reaksi alergi, dan mampu menyingkirkan kompleks antigen-antibodi dengan fagositosis (Kresno, 2011) .

## 2.7 Nilai Normal Eosinofil

Eosinofil merupakan salah satu jenis leukosit yang terlibat dalam alergi dan infeksi (terutama parasit) dalam tubuh, dan jumlahnya 1 – 2% dari seluruh jumlah leukosit. Nilai normal dalam tubuh adalah 1 – 4%. Peningkatan eosinofil terdapat pada kejadian alergi, infeksi parasit, kanker tulang, otak, testis, dan ovarium. Penurunan eosinofil terdapat pada kejadian shock, stres, dan luka bakar (Kresno, 2011).

## 2.8 Cara Pemeriksaan Eosinofil

### 1. Menggunakan *Impedence Flowcytometry*



Gambar 1. Alat *Impedence Flowcytometry* (*Hematology analyzer*)

#### a. Prinsip Kerja

Pengukuran dan penyerapan sinar akibat interaksi sinar yang mempunyai panjang gelombang tertentu dengan larutan atau sampel yang dilewatinya. Alat ini bekerja berdasarkan prinsip *flow cytometer*. *Flow cytometry* adalah metode pengukuran jumlah dan sifat – sifat sel yang dibungkus oleh aliran cairan melalui ribuan sel yang dialirkan melalui celah dengan sedemikian rupa sehingga sel dapat lewat satu per satu, kemudian di lakukan perhitungan jumlah sel dan ukurannya. Alat ini juga dapat memberikan informasi seluler, termasuk inti sel ( Ekafitria , 2016 ) .

Prinsip impedansi listrik berdasarkan pada variasi *impedansi* yang dihasilkan oleh sel – sel darah di dalam *mikroaperture* ( celah camber mikro ) yang mana sampe darah yang diencerkan dengan *elektrolit diluents* akan melalui *mikroaperture* yang dipasang dua elektroda pada dua sisinya ( sisi sekum dan sisi konstan ) yang pada masing – masing arus listrik berjalan secara continue maka akan terjadi peningkatan resistensi listrik ( *impedansi* )

pada ke dua elektroda sesuai dengan volume sel ( ukuran sel ) yang melewati *impuls / voltage* yang di hasilkan oleh *amplifier circuit* ditingkatkan dan dianalisa oleh elektronik system ( Ekafitia , 2016 ) .

b. Cara kerja :

Alat *Impedence Flowcytometry (Hematology analyzer) MindrayBC 1800* dihidupkan. Tombol power pada posisi ON ditekan (tepat di sebelah belakang kiri bawah) dan tunggu inialisasi atau alat bekerja sampai selesai (4–12 menit), alat dikontrol terlebih dahulu kemudian Jalankan sampel dengan menekan ID sampel dengan mengisi data sampel dan tekan tombol OK dan arahkan tabung vacum dengan tutup terbuka ke dalam jarum pada alat dan tekan tombol penghisap (Darmadi, 2018)

## 2. Menggunakan Sediaan Apus Darah Tepi

a. Prinsip

Dengan meneteskan darah lalu dipaparkan pada obyek glass, kemudian dilakukan pengecatan dan diperiksa dibawah mikroskop.

b. Cara kerja :

### Pembuatan Sediaan Apusan Darah Tepi

Satu tetes kecil darah vena diteteskan ke kaca objek sebelah kanan dengan garis tengak tidak lebih dari 2 mm (Langsung dari jari pasien bila yang di gunakan darah kapiler atau menggunakan pipet Pasteur bila menggunakan darah yang telah dicampur antikoagulan), dengan tangan kanan diletakkan kaca objek lain (penggeser darah) disebelah kiri tetes darah tadi, digerakkan objek glass kekanan sampai mengenai tetes darah, ditunggu sampai darah menyebar pada sisi kaca penggeser, tunggu sampai darah mencapai titik kira-kira  $\frac{1}{2}$  cm dari sudut kaca penggeser, segera geser ke kiri sambil memegang miring dengan sudut 30-45<sup>0</sup>. Jangan menekan kaca penggeser, biarkan sediaan kering diudara, setelah itu tulis nama pasien dan di lanjutkan ke pengecatan (Rinny, 2018).

### Pengecatan dengan Giemsa

Cat Giemsa diencerkan dengan buffer dengan perbandingan 1 bagian cat: 4 bagian buffer, sediaan di letakkan di rak tempat pengecatan, genangi sediaan dengan methanol, biarkan selama 5 menit atau lebih, buang larutan methanol dari sediaan, setelah itu biarkan sediaan kering di udara. Genangi sediaan dengan cat giemsa yang sudah diencerkan, biarkan selama 20 menit, setelah 20 menit bilas dengan air mengalir. Letakkan sediaan vertikal dan biarkan mengering pada udara (Sherly, 2018).

### Cara Pemeriksaan Sediaan Apusan Darah Tepi

Satu tetes minyak emersi diteteskan pada bagian sediaan apus yang baik untuk diperiksa dan menutup dengan kaca penutup (Deck Glass). Dilihat sediaan dengan pembesaran lemah (lensa objektif 10x dan lensa okuler 10x) untuk mendapat gambaran menyeluruh, perhatikan penyebaran sel-sel darah yang telah cukup merata, dan jumlah leukosit dan kelompok trombosit, selanjutnya dilihat dengan lensa objektif 40x dengan pembesaran ini diberikan penilaian terhadap eritrosit, leukosit, trombosit, dan ke lain-lain yang ada, bila diperlukan melakukan penilaian lebih lanjut pada sediaan apus dengan menggunakan lensa objektif 100x menggunakan minyak emersi dengan menyingkirkan kaca penutup, mendorongnya ke tepi dan mengangkatnya. meneteskan 1 tetes minyak emersi pada sediaan apus, menggunakan objektif yang sesuai, lakukan penilaian terhadap ukuran, bentuk, warna eritrosit. Penilaian dilakukan pada daerah pandangan dimana eritrosit terletak saling berdekatan tetapi tidak saling menumpuk, jangan menilai pada tempat dimana eritrositnya jarang-jarang, lakukan penilaian terhadap jumlah, dihitung jenis dan morfologi leukosit. Saat dilakukan hitung jenis leukosit, sediaan digerakkan sedemikian rupa sehingga satu lapang pandang tidak dinilai lebih dari satu kali. Mencatat semua jenis leukosit yang dijumpai. Perlu diingat bahwa kebenaran perhitungan jenis sel dipengaruhi oleh jumlah total sel yang dihitung, mengikuti hukum Poisson. Makin banyak leukosit yang dihitung, makin kecil kesalahan yang terjadi. Biasanya perhitungan dilakukan atas 100 leukosit (Sherly, 2018).

## 2.9 Kerangka Teori

