

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Sel Darah Merah (Eritrosit)

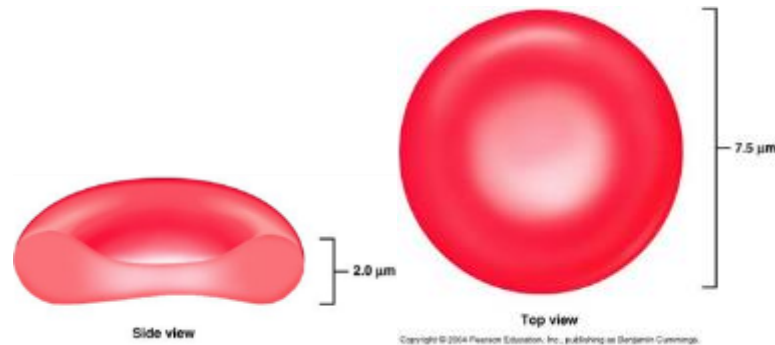
1. Sel Darah Merah (Eritrosit)

Darah mengandung elemen sel yang terdiri dari sel darah merah, sel darah putih dan platelet. Sel darah merah adalah jenis darah yang membawa oksigen (O_2) ke seluruh organ dengan rantai zat besi hemoglobin, yang berfungsi mengikat molekul O_2 . Lapisan membran sel darah merah terdiri dari struktur protein dan lipid, lapisan ini mempunyai fungsi untuk berubah bentuk dan berada dalam keadaan stabil semasa pemindahan molekul O_2 , terutama semasa proses peredaran darah melalui jaringan kapiler (Yusoff, 2015).

Sel darah merah memiliki ciri berwarna merah karena mengandung hemoglobin. Morfologi dari sel darah merah berbentuk oval dan cakram bikonkaf yang berfungsi sebagai pertukaran oksigen. Jumlah sel darah merah normal pada orang dewasa yaitu pada pria 5,2 juta sel/ μ l sedangkan pada wanita 4,7 juta sel/ μ l. Sel darah merah merupakan bagian dari sel darah yang berfungsi sebagai pengatur utama metabolisme dan kehidupan dengan menyalurkan oksigen ke sel-sel dan jaringan-jaringan di seluruh tubuh untuk perkembangan, fisiologis, juga regeneratif (Aliviameita & Puspitasari, 2020).

Sel darah merah hidup di peredaran darah selama 120 hari, proses pembuatan eritrosit disebut eritropoiesis. Sumsum tulang akan memproduksi sel darah merah ke peredaran darah yang mencapai 2 juta sel darah merah per detik. Eritrosit di stimulasi oleh hormon eritropoietin (EPO) yang dihasilkan oleh ginjal, kemudian keluar ke aliran darah menuju sumsum tulang sebagai respon terhadap adanya *hypoxia* jaringan. Dalam sumsum tulang selanjutnya terjadi mobilisasi sel stem multiprotein. Dalam perkembangannya sel stem multiprotein ini akan membentuk kelompok progenitor myeloid yang kemudian akan

menghasilkan calon sel darah merah dan trombosit serta granulosit dan monosit (Maharani & Noviar, 2018).



Gambar 1. Struktur Eritrosit
Sumber : (Maharani & Noviar, 2018)

B. Tinjauan Umum Sistem Golongan Darah Rhesus

Sistem golongan darah rhesus merupakan golongan darah terpenting kedua setelah sistem ABO. Penamaannya dari salah satu jenis monyet, yaitu rhesus. Sistem rhesus menjadi penyebab utama penyakit hemolitik pada bayi baru lahir atau *Hemolytic Disease of the Newborn* (HDN). Pada tahun 1939, penemuan Levine & Stetson mendeteksi adanya antibodi yang terdapat dalam serum seorang wanita. Awalnya wanita tersebut mendapatkan transfusi darah dari suaminya yang memiliki darah ABO yang kompatibel. Bayi yang dilahirkan wanita tersebut, dalam keadaan meninggal dan terdeteksi menderita reaksi hemolitik. Diketahui antibodi mengaglutinasi eritrosit suami tersebut dan sekitar 80% donor darah ABO yang kompatibel. Levine dan Stetson menyebutkan bahwa antibodi yang dimiliki wanita tersebut, muncul akibat darah janin yang memiliki antigen yang diturunkan dari ayah (Yunus *et al.* 2022).

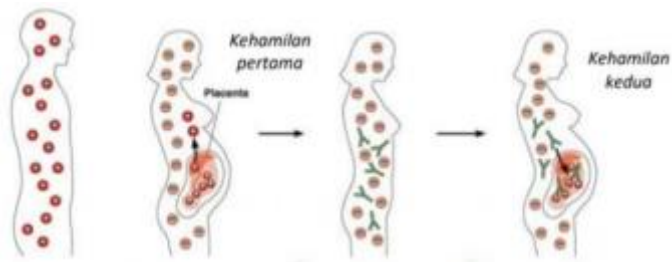
Pada tahun berikutnya, Landsteiner & Wiener melaporkan penemuan adanya faktor darah manusia, yang disebut rhesus. Mereka menyuntikkan eritrosit monyet *macacus* rhesus ke marmut dan kelinci. Antibodi yang diperoleh mengaglutinasi tidak hanya eritrosit monyet rhesus, tetapi juga 85% eritrosit manusia. Yang dinamakan antibodi dalam serum ini adalah anti-rh, mendeteksi golongan darah manusia yang tidak diketahui antigennya dan

tidak tergantung pada semua golongan darah lainnya yang ditemukan pada waktu itu. Mereka menyebut sebagai rhesus positif bagi donor yang eritrositnya diaglutinasi oleh antibodi tersebut dan sebagai rhesus negatif bagi mereka yang eritrositnya tidak di aglutinasi (Yunus *et al.* 2022).

Pada tahun yang sama, Wiener & Peters menunjukkan bahwa antibodi anti-rh dapat ditemukan dalam serum individu tertentu yang memiliki reaksi transfusi mengikuti kelompok ABO kompatibel. Dan pada tahun 1941 Levien & rekan kerjanya menunjukkan bahwa tidak hanya ibu rh negatif yang mendapat rh positif dari janin di dalam rahim, tetapi juga antibodi bisa, kemudian melintasi plasenta dan menimbulkan *eritroblastosis fetalis* (HDN) (Maharani & Noviar, 2018).

Berbeda dengan anti A dan B yang terbentuk secara alami di dalam tubuh, antibodi rhesus terbentuk jika ada paparan dengan antigen rhesus, baik pada proses transfusi maupun kehamilan. Antigen rhesus mempunyai sifat imunogenik dan dapat merangsang respon imun pada 80% individu rhesus negatif pada saat ditransfusi dengan 200 mL darah rhesus positif sehingga menyebabkan reaksi hemolitik (Maharani & Noviar, 2018).

Antibodi rhesus juga bisa di dapat melalui proses kehamilan dari perkawinan ibu rh negatif dengan ayah rh positif, sehingga ibu mengandung bayi rhesus positif. Pada kehamilan pertama, eritrosit janin dapat masuk ke peredaran darah ibu pada saat pelepasan plasenta dari dinding rahim pada proses kelahiran, dan ibu rhesus negatif membentuk antibodi dari bayi rhesus positif. Pada kehamilan berikutnya, anti D yang terbentuk dari kehamilan pertama, dapat melewati plasenta masuk ke dalam sirkulasi darah janin. Hal tersebut mengakibatkan sel darah merah janin diselimuti dengan antibodi rh sehingga sel darah merah bayi hemolisis. Kondisi ini disebut dengan *Hemolytic Disease of Newborn* (HDN) (Maharani & Noviar, 2018). Selain anti D, anti c juga dapat menyebabkan reaksi *Hemolytic Disease of Newborn* yang cukup parah. Sedangkan Anti C, anti E dan anti e jarang menyebabkan *Hemolytic Disease of Newborn*, dan jika terjadi reaksinya tidak terlalu parah (Roits *et al.* 2017).

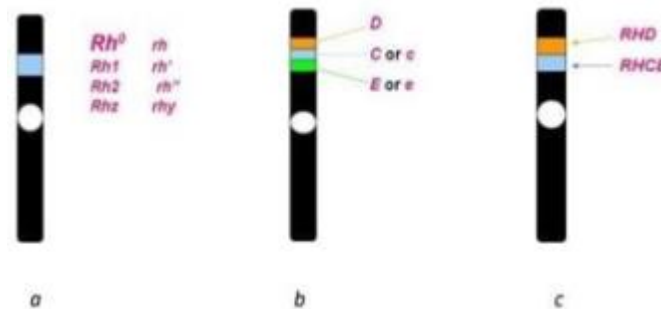


Gambar 2. Proses terjadinya HDN karena inkompabilitas Rh
Sumber : (Imunohematologi & Bank Darah, 2022)

1. Pewarisan antigen rhesus

Terdapat tiga teori yang melatarbelakangi pola pewarisan antigen (ag) rhesus (rh) yaitu :

- a. Wiener, menyatakan bahwa satu gen dapat memproduksi lebih dari 1 juta antigen dengan spesifitas yang hampir sama, yaitu Rh1, Rh2, Rhz (Kiswari, 2014).
- b. Fisher Race, menyatakan bahwa terdapat tiga gen yang berdekatan. Yaitu RhD, RhC dan Rh E. Gen-gen ini menyandi protein RhD, RhC dan RhE. Protein RhD membawa antigen D sedangkan RhC dan RhE membawa antigen C dan E. Tiap gen masing-masing mengekspresikan satu antigen, jenis antigen-nya adalah : D, C atau c, E atau e, dan tidak ada antigen d. Tidak ada komponen antithesis untuk antigen rh-D. Sehingga, tidak ada huruf "d". Tidak adanya antigen D menunjukkan absensi atau delesi di lokasi. Kurangnya material antigenik merupakan penyebab dari tidak adanya gen rh-D. Pada teknik molekuler, teori ini merupakan teori yang paling dekat menggambarkan warisan sistem rhesus yang sebenarnya (Kiswari, 2014).
- c. Tippet, menyatakan bahwa antigen rh diturunkan dari dua gen, yaitu gen RHD memproduksi antigen D dan gen RHCE memproduksi antigen kombinasi C/E (Kiswari, 2014).



Gambar 3. Susunan gen pada kromosom berdasarkan teori Wiener (a), Fisher-Race (b) dan Tippet (c)
Sumber : (Imunohematologi & Bank Darah, 2022)

Gen rh berada pada kromosom 1 dan diwariskan secara kodominan. pola pewarisan rhesus dapat digambarkan berdasarkan ada tidaknya antigen D. Individu rhesus positif mempunyai genotip DD dan Dd. Individu rh negatif mempunyai genotip dd. Jika Ibu bergolongan darah rhesus positif (heterozygot) dan ayah rhesus positif (heterozygot), maka salah satu anaknya bergolongan darah rhesus positif (homozygot / DD) (Maharani & Noviar, 2018).

	D	D
D	DD (Rh+)	Dd (Rh+)
d	Dd (Rh+)	dd (Rh-)

Tabel 1. Pola pewarisan dari orang tua dengan rh+ (heterozigot)
Sumber : (Maharani & Noviar, 2018)

Berdasarkan tabel 1, dapat dilihat bahwa ayah dengan golongan darah rhesus positif (heterozygot/Dd) dan ibu rhesus positif (heterozygot/Dd), maka 75% kemungkinan anak bergolongan darah rhesus positif dan 25% kemungkinan golongan darah rhesus negatif. Individu dengan rhesus positif mempunyai gen RHD dan RHCE, yang diturunkan dari kedua orangtua. Antigen yang diekspresikan adalah antigen-D dan salah satu kombinasi alel dari RHCE. Individu dengan rhesus negatif hanya mempunyai gen RHCE (Maharani & Noviar, 2018).

2. Antigen rhesus

Berbeda dengan sistem ABO, antigen rhesus ditemukan secara eksklusif pada eritrosit (tidak ada pada leukosit dan trombosit) dan bukan pada sel jaringan atau dalam bentuk larut pada cairan tubuh, seperti saliva. Lima jenis antigen yang utama adalah antigen D, C, E, c dan e. Antigen rh dibawa oleh protein rh (*Rh-associated glycoprotein/RHAG*), sehingga antigen dapat terekspresikan pada permukaan membran eritrosit. Protein RhD mengekspresikan antigen-D, sedangkan protein RhCcEe membawa antigen C/c atau E/e (Yunus *et al.* 2022).

Sifat biokimia antigen RhD dan RhCE berupa protein. Protein berikatan dengan lipid pada membran eritrosit sebagai penunjang morfologinya. Antigen rhesus merupakan jenis protein integral transmembran yang hanya terdapat di sel darah merah, yang memiliki jumlah antara 110.000 dan 202.000 per eritrosit, salah satu jenis antigen rhesus adalah antigen-D yang bersifat sangat imunogenik (memacu pembentukan antibodi) (Rosita *et al.* 2019). Antigen rhesus mempunyai fungsi mempertahankan integritas membran sel darah merah. Individu dengan rhesus positif mempunyai gen RHD dan RHCE, yang diturunkan dari kedua orang tua. Antigen yang diekspresikan yaitu antigen-D dan salah satu kombinasi alel dari RHCE. Individu dengan rhesus negatif hanya mempunyai gen RHCE (Aliviameita & Puspitasari, 2020).

3. Antibodi rhesus

Antibodi adalah produk dari respon imun dan akan bereaksi dengan antigen dengan beberapa cara yang dapat diamati. Nama lain dari antibodi adalah Imunoglobulin (Ig) dan merupakan bagian dari protein plasma. Ada 5 jenis imunoglobulin yaitu IgG, IgM, IgA, IgD, IgE tetapi yang banyak berperan dalam sistem golongan darah adalah IgG dan IgM (Mulyantari & Yasa, 2017).

Lebih dari 400 antigen terdapat pada permukaan eritrosit, tetapi secara klinis hanya sedikit yang penting sebagai penyebab penyakit

hemolitik. Tubuh berpotensi menghasilkan antibodi jika terpapar dengan antigen tersebut. Antibodi (ab) yang dihasilkan berbahaya bagi janin atau terhadap diri sendiri pada saat transfusi (Kiswari, 2014). Hemolisis yang berat biasanya terjadi karena adanya sensitisasi maternal sebelumnya, misalnya karena abortus, ruptur kehamilan pada kehamilan diluar kandungan, amniosentesis, transfusi darah rhesus positif, atau pada kehamilan kedua berikutnya dilakukan pada dua orang dengan golongan darah berbeda. (Mitra *et al.* 2014).

Antibodi (ab) rhesus terbentuk kalau ada paparan dengan antigen rhesus. Antibodi rhesus yang umum adalah anti E, anti e, anti C, anti c dan anti D. Individu yang kekurangan antigen rhesus jarang menghasilkan antibodi terhadap antigen tersebut tanpa stimulasi dari eritrosit melalui kehamilan atau transfusi. Antibodi terhadap semua antigen rhesus dapat menyebabkan *Hemolytic Disease of Newborn* (HDN) dan reaksi transfusi hemolitik (HTR). Antigen rhesus mempunyai sifat imunogenik dan dapat merangsang respon imun pada 80% individu Rh negatif pada saat di transfusi rhesus positif, sehingga menyebabkan reaksi hemolitik (Maharani & Noviar, 2018).

C. Tinjauan Umum Sistem Golongan Darah Lain

1. Golongan Darah ABO

Penggolongan darah sistem ABO didasarkan pada ada atau tidaknya antigen A atau antigen B yang terekspresikan pada sel darah merah serta ada atau tidaknya antibodi A atau antibodi B yang terdapat pada serum/plasma. Individu dengan golongan darah A mempunyai antigen A pada sel darah merahnya dan antibodi B pada serumnya. Sedangkan individu dengan golongan darah B memiliki antigen B pada sel darah merahnya dan antibodi A pada serumnya. Dan individu yang mempunyai golongan darah AB mempunyai antigen A dan B pada sel darah merahnya tetapi tidak mempunyai antibodi A dan B pada serumnya, sedangkan individu dengan golongan darah O tidak memiliki antigen A dan B pada

sel darah merahnya namun memiliki antigen H, dan mempunyai antibodi A dan B pada serumnya (Maharani & Noviar, 2018).

2. Golongan Darah Lewis

Sistem golongan darah lewis ditemukan pada tahun 1946 oleh Mourant, dengan jenis antigen-nya yaitu : lea, leb. Antigen lewis sebenarnya tidak intrinsik pada membran sel darah merah, melainkan antigen tersebut diserap oleh sel darah merah dari plasma darah (Maharani & Noviar, 2018). Dua antigen utama dari golongan darah Lewis yaitu lea dan leb. Antigen Lewis tipe Le(a-b) tidak dimiliki oleh bayi baru lahir tetapi perkembangannya dimulai sejak 1 minggu kelahiran kemudian terus mengalami perkembangan sampai dengan 6 tahun (Yunus *et al.* 2022).

3. Sistem Golongan Darah Kell

Sistem golongan darah Kell ditemukan pada tahun 1946 namanya berasal dari nyo-nya Kelleher. Antibodi tersebut diberi nama anti-K. Alel sistem Kell diidentifikasi di lokus KEL pada kromosom 7 (7q34). Sistem Kell juga dikaitkan dengan sistem golongan darah Kx dan Gerbich. Antigen yang paling banyak ditemukan antigen K setelah antigen ABO dan rhesus. Antigen K adalah yang paling imunogenik (Yunus *et al.* 2022).

4. Sistem Golongan Darah Duffy

Golongan darah Duffy ditemukan pada tahun 1950, nama Duffy berasal dari Tn. Duffy nama pasien hemophilia yang telah menerima banyak transfusi darah, dan orang pertama diketahui menghasilkan anti-fya. setahun kemudian, anti-fyb ditemukan pada seorang wanita yang memiliki beberapa anak. Kemudian 20 tahun kemudian ditemukan (fy3, fy4, fy5, dan fy6) (Aliviameita & Puspitasari, 2020).

5. Sistem Golongan Darah Kidd

Pada tahun 1951, seorang pasien bernama nyo-nya kidd diketahui memproduksi antibodi yang melawan antigen eritrosit yang tidak diketahui selama kehamilannya, sehingga menyebabkan penyakit

hemolitik yang fatal bagi bayinya yang baru lahir. Protein tersebut diberi nama jka dan merupakan antigen pertama yang ditemukan dalam sistem golongan darah Kidd. Sejak saat itu, dua antigen lainnya ditemukan yaitu jkb dan jk3 pembentukan antibodi Kidd distimulasi oleh kehamilan dan transfusi darah, meskipun antibodi tersebut tidak terlalu bersifat imunogenik (Aliviameita & Puspitasari, 2020).

6. Sistem Golongan Darah MNS

Sistem golongan darah MNS terdiri dari 40 antigen. Yang paling umum di antara lain : M, N, S, s dan U. dua antigen yang mengkode pasangan gen, M/N dan S/s, terletak pada kromosom 4. Terdiri dari dua gen yaitu GYPA dan GYPB, kode untuk glikophorin A (GPA) dan glikophorin B (GPB). Kode GPA untuk antigen M dan N, dan kode GPB untuk antigen S dan s. Gen-gen itu terletak dan di wariskan sebagai haplotype. Antibodi terhadap antigen MN paling sering bereaksi pada suhu dengan dengan jenis IgM (Aliviameita & Puspitasari, 2020).

7. Sistem Golongan Darah Lutheran

Sistem golongan darah Lutheran adalah sistem golongan darah minor yang ditemukan pada tahun 1946 oleh Leon Dausset. Golongan darah Lutheran ditentukan oleh antigen Lutheran (Lu) pada membran sel darah merah. Terdapat 2 alel utama lu(a) dan lu(b) yang menentukan antigen lu(a) dan lu(b). Individu dengan genotype lu (a+b-) digolongkan lu (a+), sedangkan individu orang dengan lu (a-b+) digolongkan lu (b+). Sistem ini termasuk golongan darah minor, hanya 20% populasi yang memiliki antigen lu(a) atau lu(b) (Westhoff & Sloan 2020).

D. Tinjauan Umum Tentang Inkompatibilitas Rhesus

1. Transfusi Darah

Transfusi merupakan pengobatan yang digunakan untuk menyembuhkan pasien dari kondisi yang dapat mengancam jiwa atau dapat juga sebagai terapi jangka panjang terhadap suatu penyakit tertentu. Mengingat fungsinya yang sangat fatal, oleh karena itu, proses transfusi

harus dilakukan sebaik dan seaman mungkin, sehingga pasien mendapat manfaat dari proses transfusi tersebut (Hasanuddin, 2022).

Proses transfusi tidak lepas dari resiko komplikasi atau reaksi yang menimbulkan gejala klinis pada pasien. Gejala klinis yang timbul pada pasien bervariasi, dari yang ringan sampai dengan berat, yang bisa saja membahayakan kondisi pasien berupa demam, mual, terdapat bercak merah di kulit, sesak napas hingga dapat mengakibatkan kematian pasien. Umumnya reaksi tersebut, terjadi karena ketidakcocokan (inkompatibilitas) antara darah donor dan pasien (Sulastri *et al.* 2018). Setiap reaksi yang terjadi, dapat memberikan gejala klinis yang khusus maupun umum. Gejala klinis yang timbul pada pasien transfusi, dapat terjadi pada kisaran 24 jam semenjak proses transfusi (reaksi transfusi akut) atau setelah 24 jam paska transfusi (reaksi transfusi tunda). Reaksi tersebut dapat melibatkan sistem imun (reaksi Ag dan Ab) ataupun tidak (non imun) (Maharani & Noviar, 2018).

a. Reaksi hemolitik akut

Reaksi hemolitik akut merupakan jenis reaksi transfusi yang berbahaya dan dapat menyebabkan kematian. Reaksi hemolitik merupakan reaksi lisis sel darah merah dari darah donor ataupun darah pasien karena adanya ketidakcocokan jenis golongan darah antara donor dan pasien (Saputri *et al.* 2019). Hemolisis dapat terjadi karena interaksi antibodi pada plasma pasien dan antigen sel darah merah donor yang disebut dengan inkompatibilitas mayor atau dapat juga terjadi karena interaksi plasma donor dengan antigen sel darah merah pasien yang disebut dengan inkompatibilitas minor. Selain itu, terdapat juga inkompatibilitas inter donor yaitu reaksi antibodi pada plasma donor dengan antigen sel darah merah donor lainnya jika pasien mendapat transfusi darah lebih dari satu donor yang bereaksi pada darah pasien. Reaksi hemolitik akut terjadi sesaat setelah transfusi dan berlangsung cepat (Yunus *et al.* 2022).

Pada awalnya, gejala klinis hemolitik akut seringkali tidak spesifik. Jika reaksi terjadi pada pasien dengan kondisi sadar, maka tubuh pasien menggigil, pasien akan merasakan panas di area infus, nyeri di bagian dada, perut atau punggung, kepala pusing, mual dan muntah. Gejala lainnya yang dapat terjadi pada pasien yang tidak sadarkan diri, seperti, demam (peningkatan suhu tubuh $> 1^{\circ}\text{C}$), perubahan kondisi kulit (seperti pembengkakan/oedem, pucat), takikardia (detak jantung di atas normal), tekanan darah di bawah nilai normal (hipotensi), dan perubahan warna urin menjadi kemerahan karena adanya hemoglobin (hb) pada urin. Pasien dapat mengalami reaksi koagulasi intravaskular diseminata (*Disseminated Intravascular Coagulation/DIC*) karena adanya perdarahan cukup luas yang dapat memicu faktor koagulasi pasien bekerja ekstra sehingga terbentuk bekuan dan menutup pembuluh darah. Selain itu pasien dapat mengalami anuria karena ginjal tidak dapat memproduksi urin (gagal ginjal). Kondisi ini dapat menyebabkan kematian pasien (Maharani & Noviar, 2018).

b. Reaksi hemolitik tunda

Reaksi hemolitik tunda disebabkan karena respon imun sekunder terhadap antigen pada sel darah merah donor. Hal ini terjadi karena pasien sudah pernah terpapar dengan jenis antigen yang sama sebelumnya sehingga pasien sudah mempunyai antibodi terhadap antigen tersebut. Jenis antibodi pada respon imun sekunder, biasanya adalah jenis IgG yang berada pada jumlah maksimal selama 3–7 hari setelah paparan dengan antigen yang sesuai. Pada kisaran hari tersebut, sel darah merah donor masih berada di aliran darah pasien, dan dapat dihancurkan secara cepat karena bereaksi dengan antibodi yang sesuai (Haqq & Abdul, 2018).

Gejala klinis pada pasien dengan reaksi transfusi tunda lebih ringan dibandingkan reaksi transfusi akut. Gejalanya antara lain : demam dan gejala anemia. Adanya penurunan hemoglobin (hb) dan

ikterus dapat terjadi 1 minggu setelah transfusi, terkadang dapat terjadi hemoglobinuria, namun tidak sampai terjadi gagal ginjal (Aliviameita & Puspitasari, 2020).

2. Eritroblastosis Fetals

Inkompatibilitas rhesus pada kehamilan merupakan suatu kondisi yang terjadi selama kehamilan apabila ibu memiliki rhesus negatif dan bayi yang dikandungnya memiliki rhesus positif. Akibatnya, tubuh ibu akan membentuk antibodi anti-rh yang akan melawan eritrosit bayi (isoimunisasi), kelainan ini juga dikenal sebagai *Hemolytic Disease of the Newborn* (HDFN). Risiko terjadinya isoimunisasi rh-D selama atau segera setelah kehamilan pertama adalah sekitar 0,7% hingga 1%. Risiko terjadinya anemia fetal akibat isoimunisasi eritrosit adalah sekitar 0,35%, dengan 10% kasus diantaranya membutuhkan transfusi. Isoimunisasi eritrosit terjadi pada sekitar 4000 bayi pertahun dengan 15% kasus diantaranya meninggal sebelum dilahirkan (Yuvens & Pribakti, 2020).

Inkompatibilitas rh-D akan terjadi apabila seorang wanita yang memiliki rhesus negatif mengandung bayi dengan rhesus positif. Hal tersebut dapat terjadi apabila wanita dengan rhesus negatif menikah dengan laki-laki dengan rhesus positif, baik homozigot (DD) maupun heterozigot (Dd). Ketika wanita tersebut menikah dengan laki-laki yang homozigot, maka probabilitasnya untuk memiliki anak dengan rhesus positif adalah 100%, sedangkan apabila ia menikah dengan laki-laki heterozigot maka probabilitasnya adalah 50%. Selama proses kehamilan, antigen-D yang ada pada eritrosit bayi dapat melintasi plasenta dan memasuki sirkulasi darah ibu. Akibatnya, sistem imun ibu akan merespon masuknya antigen-D untuk pertama kalinya tersebut dengan membentuk antibodi anti-rh berupa immunoglobulin M (IgM) sebagai respon inisial. IgM tersebut memiliki ukuran yang besar sehingga tidak dapat melewati plasenta. Oleh karena itu, pada kehamilan pertama biasanya tidak akan terjadi *Hemolytic Disease of the Newborn* (HDN) (Yunus *et al.* 2022).

Hemolytic Disease of the Newborn (HDN) akan menyebabkan anemia pada janin yang akan mengaktifkan mekanisme kompensasi eritropoiesis dari tubuh janin tersebut, tetapi kompensasi tersebut tidak terlalu memadai. Kompensasi terhadap anemia akan menyebabkan sirkulasi hiperdinamik pada janin selanjutnya akan menyebabkan kardiomegali dan akan berakhir sebagai hidrops fetalis (suatu kondisi yang terdiri dari edema pada kulit janin dan cavitas serosa). Selain itu, proses hemolisis akan menghasilkan bilirubin sebagai produknya, akibatnya akan terjadi peningkatan kadar bilirubin. Selama masa kehamilan, peningkatan bilirubin akan dibersihkan melalui sirkulasi darah ibu karena bilirubin mampu melewati plasenta, tetapi apabila setelah lahir proses hemolisis berlanjut dan bilirubin terus diproduksi, maka hepar neonatus yang belum matang tidak akan mampu untuk mengonjugasikan bilirubin tersebut. Akibatnya, akan terjadi peningkatan kadar bilirubin indirek yang parah dan jika tidak diobati dapat menyebabkan kern ikterus, suatu kondisi akan dapat yang menyebabkan kerusakan pada sistem saraf pusat yang parah dan permanen (Yuvens & Pribakti, 2020).

E. Tinjauan Umum Tentang Aglutinasi

Aglutinasi merupakan suatu proses penggumpalan partikel-partikel kecil, seperti sel darah merah dalam suatu cairan. Penggumpalan ini terjadi karena adanya ikatan antara partikel-partikel tersebut dengan zat lain, yang biasanya di sebut sebagai antigen atau antibodi (Widyasih, 2018).

Salah satu syarat untuk reaksi aglutinasi adalah bahwa antigen harus berupa sel atau partikel, sehingga apabila direaksikan dengan antibodi spesifik terjadi gumpalan dari partikel atau sel tersebut, cara ini disebut aglutinasi direk seperti yang digunakan untuk menentukan golongan darah. Pada reaksi aglutinasi diperlukan perbandingan yang sesuai antara antigen dengan antibodi agar terjadi kompleks antigen-antibodi yang besar dan terlihat sebagai aglutinasi (gumpalan). Bila antigen berlebihan disebut prozone yaitu perbandingan jumlah antigen terlalu banyak dibanding antibodi menyebabkan kompleks kecil dan hasil terlihat negatif, demikian pula jika

jumlah antibodi terlalu banyak dibanding dengan antigen menyebabkan timbulnya reaksi postzone yang memperlihatkan hasil negatif, sedangkan konsentrasi seimbang (equivalent zone) yaitu perbandingan jumlah antibodi seimbang dengan antigen menyebabkan kompleks besar dan hasil positif (Widhyasih, 2018).

F. Tinjauan Umum Tentang Faktor Yang Mempengaruhi Rhesus

1. Genetik

Berdasarkan pewarisan genetik, gen rhesus memiliki dua alel utama, yaitu D (dominan) dan d (resesif). Kombinasi alel dari kedua orang tua akan menentukan golongan darah rhesus anak. Jika anak mewarisi setidaknya satu alel D dari salah satu atau dari kedua orang tuanya, maka akan tersebut memiliki golongan darah rhesus positif. Dan jika anak mewarisi dua alel d satu dari masing-masing orang tua, maka akan tersebut memiliki golongan darah rhesus negatif (Amroni, 2016).

2. Ras/Suku

Frekuensi alel D (positif) dan d (negatif) berbeda-beda di antara populasi manusia. Beberapa ras atau suku memiliki frekuensi alel yang berbeda-beda, misalnya sebagian besar orang Asia memiliki frekuensi alel D yang lebih tinggi di bandingkan orang Eropa (Amroni, 2016).

3. Perkawinan

Adat istiadat bagi masyarakat Indonesia telah menjadi landasan hidup sehingga sulit untuk berubah. Salah satu yang masih menjadi ciri khas masing-masing daerah adalah adat perkawinan serta pemilihan jodoh. Masyarakat Indonesia mengenal sistem perkawinan *endogami*, *eksogami*, dan *eleutherogami*. *Endogami* merupakan perkawinan yang mengaruskan seseorang melakukan perkawinan dengan seseorang dari suku atau keluarganya sendiri. Perkawinan erat kaitannya dengan genetika seseorang, dikarenakan sifat genetika yang diturunkan merupakan hasil dari adanya sistem perkawinan. Dalam kaitannya dengan substansi genetik, perkawinan akan mempengaruhi karakteristik anak, karena

kromosom akan selalu berpasangan, di mana satu bagian kromosom berasal dari ibu dan satu bagian lainnya berasal dari ayah (Raditya, 2016).

4. Migrasi penduduk

Ketika kelompok migran bergabung dengan populasi yang sudah ada, maka akan membawa serta alel rhesus termasuk alel rhesus positif. Perkawinan antara kelompok migran dan populasi asli akan menghasilkan keturunan dengan kombinasi alel dari kedua kelompok. Seiring waktu, percampuran genetik ini akan menyebabkan perubahan bertahap dalam frekuensi alel positif dalam populasi (Raditya, 2016).

G. Tinjauan Umum Pemeriksaan Golongan Darah Rhesus

1. Metode *Slide Test*

Metode *slide test* didasarkan pada prinsip reaksi antara aglutinogen (antigen) pada permukaan eritrosit dengan aglutinin yang terdapat dalam serum/plasma yang membentuk aglutinasi atau gumpalan. Metode *slide* merupakan salah satu metode yang sederhana, cepat dan mudah untuk pemeriksaan golongan darah. Teknik ini juga dapat digunakan dalam keadaan darurat jika centrifuge tidak tersedia (Swastini *et al.* 2016).

2. Metode Tabung

Teknik pemeriksaan golongan darah metode tabung dibedakan menjadi *cell grouping* dan serum *grouping*. *Cell grouping* bertujuan untuk menentukan antigen A atau B pada permukaan eritrosit, sedangkan serum *grouping* bertujuan untuk menentukan antibodi A atau B pada plasma atau serum. Prinsip pemeriksaan metode tabung apabila sel darah merah mengandung antigen yang sesuai dengan jenis antibodi yang ditambahkan pada reagen maka akan terjadi aglutinasi. Metode tabung memiliki kelebihan yaitu bersih, lebih higienis, dan memerlukan volume reagen yang lebih kecil. Adapun kekurangan dari metode ini adalah membutuhkan waktu lama dan membutuhkan alat alat yang banyak (Mulyantri & Yasa, 2017).

3. Metode *Microplate*

Microplate memiliki 96 sumuran yang masing-masing dapat menampung 200-300 μL sampel atau reagen. Teknik *microplate* ini digunakan secara luas pada tempat-tempat dengan beban pemeriksaan yang banyak dan saat ini sudah tersedia prosedur pemeriksaan dengan autoanalyzer. Metode *microplate* dapat dilakukan dengan cepat dan lebih sensitif, akan tetapi metode ini lebih lemah karena di sebabkan oleh goyangan *shaker* (Yusuf & Yola, 2021).

H. Tinjauan Umum Tentang Anak

Anak diartikan sebagai seseorang yang usianya kurang dari 18 tahun dan sedang berada dalam masa tumbuh kembang dengan kebutuhan khusus, baik kebutuhan fisik, psikologis, sosial dan spiritual. Periode ketika anak-anak dianggap mulai bertanggung jawab atas perilakunya sendiri dalam hubungan dengan orang tua mereka, teman sebaya, dan orang lainnya. Sedangkan anak usia sekolah dapat diartikan sebagai anak yang berada dalam rentang usia 6-12 tahun, sedangkan di Indonesia lazimnya anak yang berusia 7-12 tahun, dimana anak mulai memiliki lingkungan lain selain keluarga. Periode usia tengah merupakan periode usia 6-12 tahun periode usia sekolah dibagi menjadi tiga tahapan umur yaitu tahap awal 6-7 tahun, tahap pertengahan 7-9 tahun dan pra remaja 10-12 tahun (Adri, 2021).

Karakteristik perkembangan anak yang berada di kelas awal sekolah dasar adalah anak yang berada pada rentang usia dini. Masa usia dini yaitu masa perkembangan anak yang pendek tetapi merupakan masa yang sangat penting bagi kehidupannya. Oleh karena itu, pada masa ini seluruh potensi yang dimiliki anak perlu di dorong sehingga akan berkembang secara optimal. Karakteristik perkembangan anak pada kelas satu, dua dan tiga sekolah dasar biasanya pertumbuhan fisiknya telah mencapai kematangan seperti berbicara, menulis, dan mengontrol tubuhnya sendiri (Sabani, 2019).