

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Uji Golongan Darah

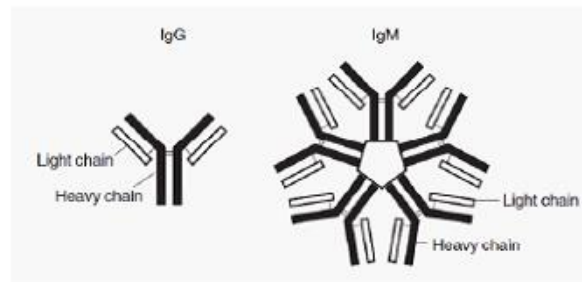
2.1.1. Definisi

Yang dimaksud dengan pemeriksaan golongan darah yaitu suatu prosedur laboratorium yang dilakukan untuk menentukan jenis golongan darah. Pada uji pratreansfusi, pemeriksaan golongan darah minimal yang harus dikerjakan yaitu golongan darah sistem ABO dan Rhesus. Pemeriksaan golongan darah dilakukan baik pada pasien maupun pendonor (Mulyantari dan Yasa, 2017).

2.1.2. Sistem Antigen dan Antibodi pada Golongan Darah

Antigen adalah setiap zat yang dianggap sebagai benda asing yang masuk kedalam tubuh dan merangsang sistem kekebalan tubuh untuk merespon masuknya antigen tersebut. Antibodi adalah produk dari respon imun dan akan bereaksi dengan antigen dengan beberapa cara yang dapat diamati. Nama lain dari antibodi adalah Immunoglobulin (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 dan Yasa, 2017).

Antigen dan antibodi dapat berpengaruh dalam pemeriksaan golongan darah. Aspek paling praktis antigen eritrosit adalah kemampuannya memicu pembentukan antibodi apabila ditransfusikan kepada resipien (Maharani dan Noviar, 2018).



Gambar 2 .1. Struktur molekul IgG dan IgM (Sumber : Maharani dan Noviar, 2018).

Jika antibodi pada sampel berlebihan dibandingkan konsentrasi antigen pada reagen, maka akan terjadi fenomena *prozone* yang memberikan dampak hasil negatif palsu. Demikian juga pada kondisi terbalik, jika antigen yang berlebihan akan terjadi *postzone* yang juga memberikan dampak hasil negatif palsu. Rasio yang ideal adalah 2 tetes serum ditambah 1 tetes suspensi eritrosit sehingga memberikan *zone of equivalence* (Mulyantari dan Yasa, 2017).

2.1.3. Aglutinasi

Aglutinasi adalah penggumpalan sel darah merah yang disebabkan oleh ikatan antibodi dengan antigen pada sel darah merah sehingga menghasilkan ikatan yang menggandeng beberapa sel secara bersama-sama. Ada 2 tahap pembentukan aglutinasi, yaitu :

Tahap 1 : antibodi mengikat antigen sel darah merah segera setelah terjadi kontak antigen antibodi, ikatan tersebut belum menimbulkan aglutinasi. Hanya sebatas melapisi atau mensensitisasi sel.

Tahap 2 : pembentukan *lattice* yang menghasilkan gumpalan atau aglutinasi, merupakan lanjutan dari tahap 1 (Mulyantari dan Yasa, 2017).

2.1.4. Pemeriksaan Golongan Darah untuk Transfusi

Penentuan golongan darah ada dua metode manual yang dapat digunakan saat melakukan pengelompokan darah, yaitu :

a. Metode slide atau *tile method*

Teknik ini dapat digunakan untuk tes pengelompokan ABO dan rhesus dalam keadaan darurat atau pengelompokan awal. Metode ini tidak direkomendasikan untuk penggunaan rutin karena tidak dapat diandalkan dikarenakan :

1. Reaksi antigen lemah pada sel
2. Kelompok serum dengan titer antigen yang rendah
3. Metode ini kurang sensitif dibandingkan metode tabung, proses pengeringan pada campuran dapat menyebabkan reaksi agregasi sel, sehingga dapat memberikan hasil positif palsu (Mulyantari dan Yasa, 2017).

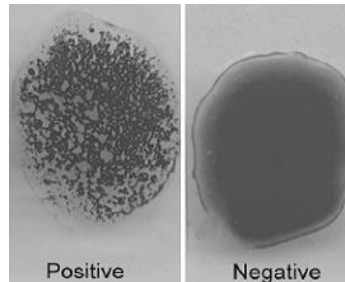
Keuntungannya dari metode slide, yaitu :

1. Cara yang sederhana
2. Tidak membutuhkan waktu yang lama
3. Mudah dan murah

Cara membaca hasil dari metode slide, yaitu :

(-) tidak terjadi aglutinasi

(+) terjadi aglutinasi



Gambar 2 .2. Interpretasi hasil metode slide (Sumber : Mulyantari dan Yasa, 2017).

b. Metode Tabung

Tabung reaksi baik dari kaca atau plastik dapat digunakan. Teknik tabung lebih sensitif dibandingkan teknik slide untuk penentuan golongan darah ABO dan rhesus.

Kekurangan dari metode tabung, yaitu:

1. Membutuhkan waktu lama
2. Membutuhkan alat-alat yang lebih banyak

Keuntungan dari metode tabung, yaitu :

1. Memungkinkan untuk dilakukan inkubasi
2. Bersih, lebih higienis
3. Memerlukan volume reagen yang lebih kecil
4. Lebih sensitif dibandingkan teknik slide (Mulyantari dan Yasa, 2017).

Cara pembacaan hasil dari metode tabung, yaitu :

(+4) Terdapat satugumpalan besar

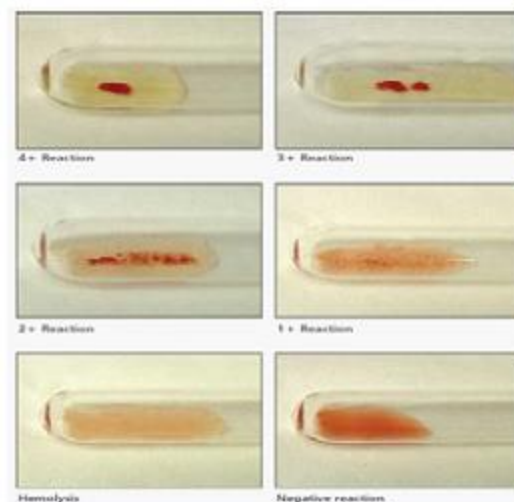
(+3) Terdapat 2 atau 3 gumpalan

(+2) Sejumlah gumpalan kecil dengan supernatan yang jernih

(+1) Sejumlah gumpalan kecil dengan supernatan yang keruh

(-) Suspensi sel halus

Hemolisis : hemolisis parsial atau komplit menunjukkan reaksi positif.



Gambar 2 .3. Interpretasi hasil metode tabung (Sumber : Mulyantari dan Yasa, 2017).

2.1.5. Pencucian Sel Darah Merah

Prinsip dari pencucian sel yaitu, dengan penambahan larutan saline (NaCl 0,9%) dan pemutaran maka antibodi disekitar

sel darah merah akan hilang. Pencucian sel darah merah bertujuan untuk mendapatkan sel darah merah yang bebas dari protein atau globulin yang dapat mengganggu sejumlah pemeriksaan serologi (Mulyantari dan Yasa, 2017).

Selain itu juga untuk menghilangkan sel-sel darah yang rapuh, menghilangkan *auto cold antibody*, dan menghilangkan formasi rouleaux. Keunggulan eritrosit yang mengalami pencucian adalah tidak ada lagi antibodi ireguler yang dapat menyebabkan hasil positif palsu pada proses aglutinasi sel eritrosit yang diperiksa golongan darahnya. Pencucian sel darah merah dilakukan untuk persiapan pembuatan suspensi darah dan persiapan penentuan antigen golongan darah (Maharani dan Noviar, 2018).

2.2. Rhesus

2.2.1. Sistem Rhesus

Sistem Rhesus (Rh) merupakan golongan darah yang mempunyai makna klinis terpenting selain sistem ABO. Tidak seperti halnya anti-A dan anti-B yang selalu ada pada orang normal, anti-Rhesus tidak terdapat dalam darah seseorang tanpa rangsangan imunisasi. Antigen utama dalam sistem Rh adalah antigen D, yang mampu merangsang pembentukan antibodi bila eritrosit dengan antigen itu dimasukkan dalam sirkulasi seorang yang tidak mempunyai antigen Rh. Tidak ada golongan darah lain yang mempunyai potensi merangsang pembentukan antibodi

melebihi potensi yang dimiliki oleh golongan Rhesus (Widmann, 1995).

Rhesus adalah suatu faktor yang terdapat pada sel darah merah yang ditemukan pertama kali oleh Landsteiner dan Liner pada tahun 1940 melalui injeksi darah merah kera Rhesus ke tubuh kelinci. Zat anti yang ditemukan dalam tubuh kelinci itu kemudian dinamakan anti Rhesus dan ternyata anti Rhesus ini juga dapat mengaglutinasikan sel darah merah sebagian besar manusia. Seseorang yang darahnya teraglutinasi bila direaksikan dengan anti Rhesus ini dikatakan antigen Rhesus (Maharani dan Noviar, 2018).

Sel darah manusia yang menimbulkan reaksi aglutinasi terhadap anti D dinamakan Rhesus positif, dan yang tidak beraglutinasi dinamakan Rhesus negatif. Ini berarti bahwa Rhesus positif mengandung antigen (D) yang bersamaan dengan antigen Rhesus. Menurut penelitian di Amerika penduduknya 85% Rhesus positif dan 15% Rhesus negatif (Mbalibulha, 2018).

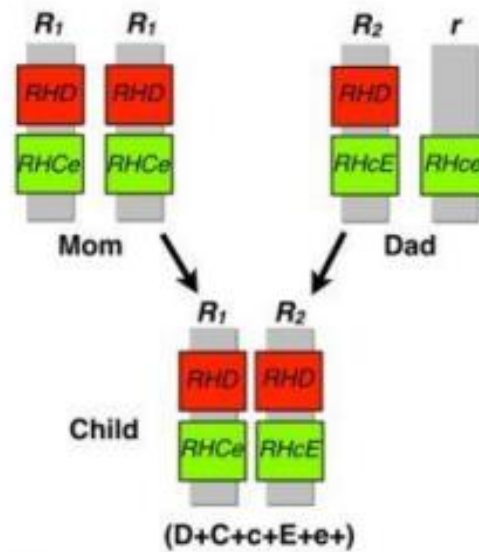
Sistem rhesus merupakan suatu sistem yang sangat kompleks. Masih banyak perdebatan baik mengenai aspek genetika, nomenklatur, maupun interaksi antigeniknya. Pentingnya golongan darah Rh berkaitan dengan fakta bahwa antigen Rh sangat imunogenik. Dalam kasus antigen D, individu yang tidak menghasilkan antigen D akan memproduksi anti-D jika mereka menghadapi antigen D pada sel darah merah yang ditransfusikan.

Hal ini menyebabkan transfusi hemolitik, atau sel darah merah pada janin menyebabkan penyakit hemolitik pada bayi baru lahir (*Hemolytic Disease of Newborn*, HDN). Untuk alasan ini, status Rh secara rutin ditentukan dalam donor darah, penerima transfusi, dan pada ibu kepada janin (Kiswari, 2014).

Anti-D merupakan antibodi imun tipe Imunoglobulin G (IgG) dengan berat molekul 160.000, daya endap 7 detik, bersifat termostabil dan selain dalam serum juga dapat ditemukan dalam cairan tubuh, misalnya air ketuban, air susu, dan air liur. Antibodi IgG dapat melewati plasenta dan masuk ke dalam sirkulasi janin, sehingga janin dapat mengalami hemolisis. Penyakit hemolisis pada bayi baru lahir adalah anemia hemolitik akut yang diakibatkan oleh alloimun antibodi (anti-D atau inkomplit IgG antibodi golongan darah ABO) yang merupakan salah satu komplikasi kehamilan. Antibodi maternal isoimun bersifat spesifik terhadap eritrosit janin, dan timbul sebagai reaksi terhadap antigen eritrosit janin. Penyebab hemolisis tersering pada neonatus adalah aliran transplasenta, yaitu antibodi ibu yang merusak eritrosit janin (Kiswari, 2014).

2.2.2. Pola Pewarisan

Setiap individu mendapatkan satu copy kromosom dari bapak dan ibu. Pada contoh berikut digambarkan bahwa anak tersebut menerima R1 dari ibu dan R2 dari ayah. Jenis Ag Rh yang diekspresikan adalah kombinasi gen yang ia terima dari kedua orangtuanya (Maharani dan Noviar, 2018).



Gambar 2 4. Pewarisan Ag Rh dari kedua orangtua kepada anaknya (Sumber : Maharani dan Noviar, 2018).

Ilustrasi pola pewarisan Rh juga dapat digambarkan berdasarkan ada tidaknya Antigen D. Individu Rh positif mempunyai genotipe DD dan Dd. Individu Rh negatif mempunyai genotipe dd. Jika ibu bergolongan darah Rh positif (heterozygot) dan ayah Rh positif (heterozygot), maka salah satu anaknya bergolongan darah Rh positif (homozygot / DD).

Berikut adalah gambar pola pewarisan Rh yang lebih sederhana.

Tabel 2 .1. Pola pewarisan rhesus

Ibu \ Ayah	D	D
	D	DD (Rh +)
D	Dd (Rh +)	Dd (Rh -)

(Sumber : Maharani dan Noviar, 2018).

Berdasarkan tabel, dapat dilihat bahwa ayah dengan golongan darah Rh positif (heterozygot / Dd) dan ibu Rh positif (heterozygot /Dd), maka 75% kemungkinan anaknya bergolongan darah Rh positif dan 25% kemungkinan bergolongan darah Rh negatif (Maharani dan Noviar, 2018).

2.2.3. Antigen

Sistem rhesus terdiri atas bermacam-macam antigen (Ag). Orang-orang dengan eritrosit yang mengandung antigen D disebut Rh positif sedangkan mereka yang tidak mempunyai antigen D disebut Rh negatif. Disamping D, terdapat 4 jenis antigen Rh lain yang penting. Gen untuk sistem Rh terdapat dalam kromosom 1. Setiap alel menentukan satu kompleks antigen yang disebut aglutinogen yang terdiri dari beberapa jenis antigen dengan bermacam-macam konfigurasi. Jadi tiap gen mengatur beberapa jenis antigen Rh pada permukaan eritrosit. Tiap alel tersusun atas kombinasi dari 2 atau 3 antigen utama dan sejumlah antigen lain yang tidak penting (Widmann, 1995).

Antigen D merupakan yang paling mudah merangsang pembentukan antibodi, maka antigen D lah yang pertama-tama harus dicari. Sistem golongan darah Rh merupakan jenis golongan darah dengan jumlah Ag yang cukup banyak. Lima jenis Ag yang utama adalah Ag D, C, E, c dan e. Antigen Rh dibawa oleh protein Rh sehingga Ag dapat terekspresikan pada permukaan membran eritrosit. Protein Rh D mengekspresikan Ag

D, sedangkan protein Rh CcEe membawa Ag C/c atau E/e (Maharani dan Noviar, 2018).

Antigen Rh merupakan jenis protein integral transmembran yang hanya terdapat disel darah merah saja. Salah satu jenis Ag Rh, yaitu Ag D bersifat sangat imunogenik (memacu pembentukan Ab). Antigen Rh ternyata mempunyai fungsi mempertahankan integritas sel darah merah (Maharani dan Noviar, 2018).

Tabel 2 .2. Penulisan antigen rhesus

Gen Rh		haplotype	Nomenklatur	Keterangan
Gen RhD	Gen RhCE			
D	Ce	Dce	R ₁	Rh positif
D	cE	DcE	R ₂	Rh positif
D	ce	Dce	R ₀	Rh positif
D	CE	DCE	R ₁	Rh positif
d	Ce	dCe	r ^I	Rh negatif
d	cE	dcE	r ^{II}	Rh negatif
d	ce	dce	r	Rh negatif
d	CE	dCE	r ^y	Rh negatif

(Sumber : Maharani dan Noviar, 2018).

Sel Rh positif selalu mempunyai D sebagai bagian dari minimal satu aglutinogen. Pada pemeriksaan rutin tidak mungkin membedakan sel dengan D tunggal atau sel yang kedua aglutinogennya mengandung D. Perbedaan ini kadang-kadang dapat disimpulkan dari adanya faktor antigenik lain yang biasanya menyertai D. Sel Rh negatif yang tidak memiliki D mungkin

mempunyai c atau C atau keduanya, demikian pula e atau E atau keduanya (Widmann, 1995).

2.2.4. Antibodi

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. 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 (Kiswari, 2014).

Anti-Rh yang terbentuk pada umumnya adalah IgG. Mula-mula dibentuk IgM tetapi biasanya IgM menghilang beberapa bulan atau tahun setelah imunisasi, sedangkan IgG dapat menetap seumur hidup. Anti-Rh dari darah ibu dapat melewati plasenta dan masuk kedalam sirkulasi janin. Dahulu anti-D merupakan penyebab utama penyakit hemolitik pada bayi baru lahir (HDN, *hemolytic disease of the newborn*) (Widman, 1995).

Wanita yang memiliki anti-D dalam darahnya pada awal kehamilan kemungkinan besar akan melahirkan bayi dengan penyakit HDN. Anti-Rh yang lain jarang menyebabkan HDN, dan upaya pencegahan secara farmakologis-pun belum ada (Widmann, 1995).

2.3. Transfusi

2.3.1. Pengertian Transfusi

Transfusi darah merupakan salah satu komponen terapi yang sangat penting dalam penatalaksanaan pasien. Pemberian transfusi darah harus berpegang pada prinsip bahwa manfaat yang akan diterima oleh pasien jauh lebih besar dibandingkan resiko yang akan ditanggung, sehingga semboyan "*Getting the right blood to the right patient at the right time and the right place*" harus benar-benar dilaksanakan (Mulyantari dan Yasa, 2017).

Pemeriksaan laboratorium sebelum pemberian transfusi darah merupakan bagian yang sangat vital dalam kegiatan transfusi. Uji pratretransfusi inilah yang menentukan apakah produk darah yang akan ditransfusikan dapat memberikan manfaat yang optimal atau tidak kepada pasien. Selain itu, uji pratretransfusi juga dapat memprediksi apakah transfusi akan memberikan efek samping yang fatal atau tidak sehingga pencegahan terjadinya efek samping pemberian transfusi dapat lebih awal dilakukan (Mulyantari dan Yasa, 2017).

2.3.2. Uji Pratretransfusi

Uji pratretransfusi memiliki beberapa istilah lain seperti *pretransfusion testing* atau *compatibility testing*. Uji pretransfusi adalah serangkaian pemeriksaan yang dilakukan sebelum produk darah ditransfusikan pada pasien. Uji ini identik dengan *crossmatching* meskipun dalam aplikasinya pada uji pratretransfusi ini terdapat pemeriksaan awal serta ada pemeriksaan lanjutan

yang harus dilakukan apabila hasil *crossmatching* tidak sesuai (Mulyantari dan Yasa, 2017).

World Health Organization (WHO) merekomendasikan uji pratreansfusi minimal yang harus dikerjakan di laboratorium adalah pemeriksaan golongan darah sistem ABO dan *Rhesus* serta *crossmatching*. Sumber lain menyebutkan bahwa uji pratreansfusi meliputi pemeriksaan golongan darah ABO dan *Rhesus*, antibodi skrining dan *crossmatching* (Mulyantari dan Yasa, 2017).

Pengujian pratreansfusi rutin terdiri dari ABO dan Rhesus, dan skrining untuk antibodi eritrosit yang tidak terduga. Jika reaksi antibodi positif, maka tes identifikasi antibodi harus dilakukan. Hasil saat pengujian harus dibandingkan dengan catatan pengujian sebelumnya, jika tersedia. Antibodi eritrosit yang signifikan secara klinis dapat tidak terdeteksi dari waktu ke waktu, tetapi dapat menyebabkan reaksi hemolitik tertunda. Oleh karena itu, riwayat adanya antibodi yang signifikan secara klinis harus diperhatikan dengan menyediakan hanya eritrosit antigen negatif untuk transfusi (Kiswari, 2014).

2.3.3. Reaksi Transfusi

Setiap produk darah yang ditransfusikan membawa resiko efek samping yang bersifat cepat atau lambat. Dokter yang meresepkan transfusi harus berhati-hati sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan. Indikasi untuk transfusi harus didokumentasikan dalam rekam medis. Pasien / orang tua harus diberitahu tentang efek samping yang mungkin terjadi. Staf harus

mengikuti prosedur rumah sakit untuk pengumpulan sampel pratransfusi dan untuk pemberian transfusi darah, serta mematuhi semua langkah dalam proses. Pasien harus dipantau ketat terutama pada awal transfusi (Kiswari, 2014).

Setiap reaksi yang merugikan pada transfusi darah atau produk darah harus dilaporkan kepada dokter yang merawat pasien dan ke bank darah rumah sakit sesegera mungkin. Kecepatan sangat penting karena kemungkinan mengancam kehidupan akibat reaksi transfusi akut (Kiswari, 2014).

2.3.4. Efek Samping Dari Transfusi

2.3.4.1. Reaksi Demam

Demam dan menggigil selama transfusi diduga disebabkan oleh antibodi penerima bereaksi dengan antigen sel darah putih atau fragmen sel darah putih dalam produk darah atau karena sitokin yang terakumulasi dalam produk darah selama penyimpanan (Kiswari, 2014).

Reaksi dapat terjadi dengan kenaikan suhu tinggi dan rasa tidak enak disertai menggigil dan gejala lain, tetapi lebih sering timbul dengan gejala relatif ringan. Karena peningkatan suhu dan denyut nadi merupakan tanda pertama dari hemolisis, penting sekali untuk mengamati tanda-tanda itu pada setiap penderita yang ditransfusi. Tetapi peningkatan suhu dan denyut nadi ini lebih sering disebabkan oleh reaksi antibodi terhadap

leukosit dan tidak ada hubungannya dengan hemolisis (Widmann, 1995).

2.3.4.2. Reaksi Urtikaria

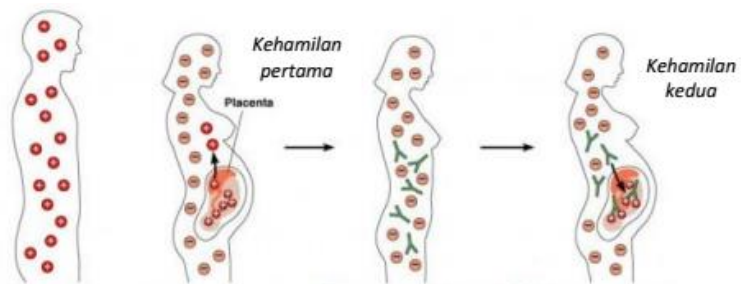
Reaksi urtikaria dapat terjadi pada sekitar 1% penerima disebabkan oleh protein plasma asing. Kadang dapat berhubungan dengan edema laring dan bronkospasme (Kiswari, 2014). Reaksi urtikaria terjadi apabila penderita mempunyai antibodi yang bereaksi dengan protein plasma yang ditransfusikan. Antibodi ini biasanya terdapat pada penderita dengan transfusi berulang kali atau penderita limfoma, dan biasanya ditujukan pada terhadap determinan subkelas berbagai jenis imunoglobulin (Widmann, 1995).

2.3.4.3. Reaksi Hemolitik

Sebagian besar reaksi hemolitik disebabkan oleh transfusi darah yang tidak cocok pada sistem ABO. Reaksi ini disebabkan oleh manusia, seperti pemberian label yang salah, atau identifikasi yang tidak tepat dari sampel darah prastransfusi. Hemolisis eritrosit non-imun dalam kantong darah atau selama transfusi dapat terjadi karena gangguan fisik. Gejalanya yaitu menggigil, demam, nyeri, hipotensi, urine berwarna gelap, serta perdarahan yang tidak terkontrol akibat *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) (Kiswari, 2014).

2.3.4.4. Penyakit Hemolitik Pada Bayi Baru Lahir

Syarat untuk timbulnya penyakit HDN adalah, janin mempunyai antigen yang tidak dimiliki oleh ibu, ibu harus mempunyai antibodi terhadap antigen tersebut dan antibodi itu harus dari kelas IgG, yaitu satu-satunya antigen yang dapat melewati plasenta. Anti-D sejak dulu diketahui sebagai penyebab terjadinya HDN. Banyak jenis antibodi yang ada hubungannya dengan HDN, banyak pula yang menyebabkan gejala yang berat, walau tidak ada satupun antibodi yang menyamai rekor anti-D dalam hal frekuensi dan penyebab gejala klinis yang berat (Widmann, 1995).



Gambar 2 .5. Proses terjadinya HDN karena inkompatibilitas Rh (Sumber : Maharani dan Noviar, 2018).