

**LITERATURE RIVIEW: DISTRIBUSI *SUBTIPE WEAK D* ANTIGEN
PADA BERBAGAI POPULASI DI DUNIA**

SKRIPSI



Oleh:

KINASIH DINAH PRATIWI

2208260080

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

**LITERATURE RIVIEW: DISTRIBUSI *SUBTIPE WEAK D* ANTIGEN
PADA BERBAGAI POPULASI DI DUNIA**

**Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk
Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh:

KINASIH DINAH PRATIWI

2208260080

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

HALAMAN PERNYATAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Kinasih Dinah Pratiwi

NPM : 2208260080

Judul Skripsi : "*LITERATURE REVIEW: DISTRIBUSI SUBTIPE WEAK D ANTIGEN PADA BERBAGAI POPULASI DI DUNIA*"

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 25 Februari 2026



Kinasih Dinah Pratiwi



**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.

20 Fax. (061) 7363488

Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Kinasih Dinah Pratiwi

NPM : 2208260080

Judul : Literature Riview: Distribusi dan Klasifikasi Weak D antigen di Dunia

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Fani Ade Irma, M.Ked(ClinPath), Sp.PK)

Mengetahui,



Dekan FKIK UMSU

(dr. Siti Mashana Siregar, Sp. THT-KL., Subsp.Rino(K))

NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FKIK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN: 0112098605

Ditetapkan di: Medan
Tanggal: 24 Februari 2026

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur dan terima kasih saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala atas segala rahmat dan hidayah-Nya, sehingga saya bisa menyelesaikan skripsi ini dengan judul "*LITERATURE REVIEW: DISTRIBUSI SUBTIPE WEAK D ANTIGEN PADA BERBAGAI POPULASI DI DUNIA*" dalam rangka memenuhi syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Alhamdulillah selama penelitian dan penulisan skripsi ini, penulis menyadari bahwa telah mendapatkan banyak dukungan, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak dari awal pembuatan skripsi hingga saat ini, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini:

- 1) dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- 2) dr. Desi Isnayanti, M.Pd., Ked, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- 3) dr. Fani Ade Irma, M.Ked(ClinPath), Sp.PK, sebagai dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu, energi, dan pemikirannya untuk memberikan arahan dan membimbing selama proses penyusunan skripsi ini.
- 4) Terutama dan teristimewa penulis ucapkan banyak terima kasih kepada kedua orang tua penulis, surga saya dan pengabdian kepada Ayahanda tercinta Bobby HErcules dan Ibunda tercinta Sri Ayu Pratiwi yang telah membesarkan, mendidik, membimbing dengan penuh kasih sayang dan doa restu yang selalu mengalir hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar dan tepat waktu.

- 5) Terima kasih penulis ucapkan kepada adik yaitu Ayla Azzura yang selalu mendoakan dan memberi semangat sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
- 6) Kepada Sepupu penulis Nasywa Kayo Rasaki Endha, penulis ingin memberikan apresiasi kepada sepupu yang selama ini menjadi tempat bertanya, bercerita, dan mencari arahan ketika penulis merasa bingung menjalani proses akademik ini. Terima kasih atas perhatian, dukungan, serta nasihat yang selalu diberikan dengan tulus. Kehadiran dan semangat yang kakak berikan menjadi salah satu penguat bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 7) Seluruh keluarga penulis yang tak henti-hentinya mendo'akan penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan lancar.
- 8) Sahabat terdekat penulis di kampus Nona Nisrina Ariqah dan Sri Dini Rezeky yang selalu menemani sejak awal perkuliahan semester satu hingga semester tujuh akhir, selalu hadir sebagai tempat berbagi cerita, tawa, dan keluh kesah selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas kesabaran mendengarkan setiap keresahan, atas dorongan yang diberikan di saat penulis hampir kehilangan semangat, serta atas kehadiran yang membuat perjalanan ini terasa jauh lebih ringan. Kehangatan persahabatan tersebut menjadi bagian penting dalam menyelesaikan skripsi ini dan penulis sangat menghargai setiap momen yang telah dilewati bersama.
- 9) Teman-teman dekat penulis di kampus, Kinanti Aszaini Harahap, Sofia Zuhroh Hasibuan, dan Arini Nurizzati yang selalu hadir dengan tawa yang menghapus penat, diskusi yang memperkaya sudut pandang, serta kebersamaan yang membuat hari-hari perkuliahan terasa lebih ringan. Kebersamaan dalam mengerjakan tugas, menjalani revisi, hingga saling memberi semangat menjadi kenangan berharga yang turut mewarnai perjalanan akademik penulis.
- 10) Teman-teman SMP penulis yaitu Umay, Malvira, Fitri, Jihan dan Zizah yang hingga kini masih setia memberikan dukungan. Terima kasih karena tetap hadir sebagai lingkaran pertemanan yang hangat meskipun telah menempuh jalan masing-masing.

- 11) Seseorang yang menginspirasi bagi penulis yaitu Clair, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih karena sudah senantiasa hadir sebagai penyemangat dan penguat di setiap perjalanan akademik penulis.
- 12) Seluruh teman sejawat angkatan 2022 yang telah menjadi bagian dari cerita perjuangan saat menempuh jenjang pendidikan.
- 13) Pihak lain yang telah membantu penulis dalam berproses dan menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Medan, 25 Februari 2026

Penulis



Kinasih Dinah Pratiwi

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertandatangan di bawah ini,

Nama : Kinasih Dinah Pratiwi
NPM : 2208260080
Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non Eksklusif atau skripsi saya yang berjudul judul "*LITERATURE REVIEW: DISTRIBUSI SUBTIPE WEAK D ANTIGEN PADA BERBAGAI POPULASI DI DUNIA*"

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/forumkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat : Medan
Pada tanggal : 25 Februari 2026

Yang menyatakan,



(Kinasih Dinah Pratiwi)

ABSTRAK

Antigen D dalam sistem golongan darah Rhesus (Rh) merupakan antigen dengan imunogenisitas tinggi dan memiliki peran penting dalam praktik transfusi darah serta obstetri. Variasi molekuler pada gen *RHD* dapat menyebabkan ekspresi antigen D yang lemah, dikenal sebagai fenotip Weak D. Perbedaan sub tipe Weak D memiliki implikasi klinis karena berpotensi memengaruhi klasifikasi RhD, risiko alloimunisasi, dan pengambilan keputusan terapi. Namun, data mengenai klasifikasi dan distribusi Weak D masih tersebar di berbagai penelitian dan belum dirangkum secara komprehensif. Mengkaji klasifikasi serta distribusi sub tipe Weak D antigen pada berbagai populasi di dunia melalui metode literature review. Penelitian non-eksperimental dengan desain literature review. Artikel ilmiah diperoleh dari database PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, DOAJ, dan GARUDA berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data diekstraksi meliputi penulis, tahun publikasi, wilayah penelitian, jumlah sampel, metode pemeriksaan, serta sub tipe Weak D yang dilaporkan. Analisis dilakukan secara deskriptif dengan pendekatan sintesis naratif. Literatur menunjukkan bahwa distribusi sub tipe Weak D berbeda antar wilayah. Populasi Eropa didominasi Weak D tipe 1, 2, dan 3; populasi Afrika banyak melaporkan Weak D tipe 4; sementara populasi Asia menunjukkan distribusi heterogen dengan dominasi tipe tertentu seperti Weak D tipe 15 pada beberapa negara. Variasi metode pemeriksaan, terutama penggunaan genotiping *RHD*, meningkatkan akurasi identifikasi sub tipe dibandingkan serologi saja. Distribusi Weak D antigen bersifat spesifik-populasi dan dipengaruhi faktor genetik serta etnis. Pemeriksaan molekuler berperan penting dalam klasifikasi yang lebih akurat dan mendukung manajemen klinis yang tepat dalam transfusi darah dan obstetri.

Kata kunci: *Weak D antigen, gen RHD, Rhesus, distribusi populasi, literature review.*

ABSTRACT

The D antigen in the Rhesus (Rh) blood group system is an antigen with high immunogenicity and plays an important role in blood transfusion and obstetrics. Molecular variations in the RHD gene can cause weak D antigen expression, known as the Weak D phenotype. The differences in Weak D subtypes have clinical significance because they potentially affect RhD classification, alloimmunization risk, and therapeutic decision-making. However, data on the classification and distribution of Weak D are still scattered across various studies and have not been comprehensively summarized. To examine the classification and distribution of Weak D antigen subtypes in various populations worldwide through a literature review method. This non-experimental study used a literature review design. Scientific articles were obtained from the PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, DOAJ, and GARUDA databases based on inclusion and exclusion criteria. Data extracted included authors, year of publication, study area, number of samples, examination methods, and reported Weak D subtypes. The analysis was conducted descriptively with a narrative synthesis approach. The literature shows that the distribution of Weak D subtypes differs between regions. European populations are dominated by Weak D types 1, 2, and 3; African populations frequently report Weak D type 4; while Asian populations show a heterogeneous distribution, with a predominance of certain types, such as Weak D type 15, in some countries. Variations in testing methods, particularly the use of RhD genotyping, improve the accuracy of subtype identification compared to serology alone. The distribution of Weak D antigen is population-specific and influenced by genetic and ethnic factors. Molecular testing plays a crucial role in more accurate classification and supports appropriate clinical management in blood transfusion and obstetrics.

Keywords: *Weak D antigen, RhD gene, Rhesus, population distribution, literature review.*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1.Tujuan Umum	2
1.3.2.Tujuan Khusus.....	2
1.4.Manfaat Penelitian	3
1.4.1.Bagi Masyarakat.....	3
1.4.2.Bagi Subjek Penelitian.....	3
1.4.3.Bagi Institusi Pendidikan	3
1.4.4.Bagi Peneliti.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kajian Teoritis.....	4
2.1.1 Sistem Golongan Darah Rhesus.....	4
2.1.2 Struktur Gen RDH dan Hubungannya dengan Fenotip Weak D	5

2.1.3 Weak D	7
2.1.4 Partial D.....	13
2.1.5 D Extremely Low(DEL).....	16
2.2 Kerangka Berpikir	18
2.3 Kerangka Konsep	19
BAB III METODELOGI PENELITIAN	20
3.1 Definisi Operasional	20
3.2 Jenis Penelitian	21
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	21
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	21
3.5 Teknik Penarikan Sampel	23
3.6 Teknik Pengumpulan Data.....	23
3.7 Pengelolahan dan Analisis Data	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	26
4.1 Hasil Penelitian.....	26
4.2 Pembahasan.....	30
BAB V PENUTUP.....	39
5.1 Kesimpulan	39
5.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Bagan Kerangka Berpikir.....	18
Gambar 2.2 Kerangka Konsep.....	19
Gambar 3. Pengolahan dan Analisis Data.....	24

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional	20
Tabel 4.1 Literatur Review	26

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Biodata Diri	44
Lampiran 2 Artikel Penelitian	45

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dalam bidang hematologi dan pemeriksaan laboratorium, sistem golongan darah Rhesus (Rh) adalah salah satu sistem golongan darah yang paling penting. Dalam praktik medis, penentuan status Rh(D) yang akurat sangat penting karena antigen D pada sistem Rh memiliki tingkat imunogenisitas yang tinggi. Namun, pemeriksaan serologis konvensional tidak selalu menunjukkan ekspresi antigen D dengan jelas. Antigen D diekspresikan dalam jumlah yang rendah pada beberapa orang, sehingga hanya dapat ditemukan melalui teknik tertentu. Kondisi ini disebut dengan fenotip Weak D, (Sainath, P. B., & Ramaiyan, 2025) ¹

Variasi genetik pada gen RHD yang mengode antigen D pada permukaan eritrosit menyebabkan fenotip Weak D. Genotyping RHD adalah salah satu kemajuan dalam teknologi molekuler yang memungkinkan identifikasi berbagai varian Weak D dengan tingkat akurasi yang lebih tinggi dibanding kan pemeriksaan serologis. Tipe fenotip Weak D ini memiliki karakteristik genetik yang berbeda-beda, (Barouqa & Cruz, 2025)².

Menurut penelitian, distribusi tipe Weak D berbeda-beda antar populasi dan area geografis. Studi di Nigeria menemukan bahwa Weak D type 4.0.1 sangat umum di kalangan orang Afrika⁴. Di sisi lain, studi di Eropa menemukan bahwa orang Kaukasia memiliki Weak D type 1, 2, dan 3⁵. Variasi RHD tipe Asia type DEL (RHD DEL1) ditemukan dalam penelitian di Asia, terutama di Tiongkok. Variasi ini menunjukkan fenotip antigen D yang lemah dan berbeda dari varian yang dominan di Eropa dan Afrika. Ini menunjukkan bahwa faktor genetik dan etnis memengaruhi distribusi antigen D yang lemah.⁶

Fokus utama penelitian ini adalah klasifikasi dan distribusi antigen Weak D, tetapi elemen klinis tetap penting karena perbedaan tipe Weak D dapat memengaruhi interpretasi hasil pemeriksaan Rh(D) di laboratorium. Hal ini terjadi karena menggunakan metode serologi hanya tanpa konfirmasi molekuler dapat

menyebabkan kesalahan dalam klasifikasi Rh(D).^{1,3}

Berbagai penelitian mengenai Weak D antigen telah dilakukan di berbagai negara, namun hasilnya masih tersebar dan belum dirangkum secara sistematis. Oleh karena itu, diperlukan suatu *literature review* untuk mengkaji dan menganalisis hasil-hasil penelitian sebelumnya guna memperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai klasifikasi dan distribusi Weak D antigen di dunia.

1.2 Rumusan masalah

1. Apa saja jenis atau klasifikasi Weak D antigen yang dilaporkan dalam penelitian sebelumnya ?
2. Bagaimana distribusi Weak D antigen di berbagai wilayah dan populasi dunia berdasarkan hasil penelitian terdahulu?
3. Apakah terdapat perbedaan distribusi Weak D antigen antar wilayah berdasarkan kajian literature review?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui klasifikasi dan distribusi Weak D antigen di dunia berdasarkan hasil penelitian sebelumnya melalui metode literature review.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengidentifikasi jenis-jenis Weak D antigen berdasarkan penelitian yang telah dipublikasikan.
- b. Menganalisis distribusi Weak D antigen pada berbagai populasi di dunia.
- c. Membandingkan distribusi Weak D antigen di berbagai wilayah dunia berdasarkan penelitian yang telah dipublikasikan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman masyarakat mengenai variasi Weak D antigen serta pentingnya pemeriksaan golongan darah yang akurat dalam pelayanan kesehatan.

1.4.2 Bagi Subjek Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah terkait klasifikasi dan distribusi Weak D antigen berdasarkan hasil penelitian sebelumnya.

1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan

Sebagai sumber referensi kepustakaan dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan pembelajaran mengenai sistem golongan darah Rhesus, khususnya Weak D antigen.

1.4.4 Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengalaman peneliti dalam melakukan literature review serta menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya terkait Weak D antigen.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kajian Teoritis

2.1.1 Sistem Golongan Darah Rhesus(Rh)

Golongan darah adalah informasi medis yang esensial untuk setiap individu. Kompatibilitas golongan darah sangat penting untuk keberhasilan berbagai prosedur medis, seperti tranfusi darah, transplantasi organ, dan kehamilan. Transfusi darah dari golongan darah yang tidak sesuai dapat menyebabkan reaksi transfusi imunologis yang berpotensi fatal. Sistem pengelompokan darah yang didasarkan pada jenis antigen yang dimiliki dikenal sebagai golongan darah. Sistem penggolongan darah yang paling populer adalah sistem ABO dan Rhesus. Sistem ABO ini menentukan apakah ada antigen A atau antigen B pada sel darah merah dan apakah ada antibodi A atau antibodi B dalam serum atau plasma.⁷

Sistem golongan darah Rhesus (Rh), setelah sistem ABO, merupakan sistem golongan darah yang paling penting dalam bidang transfusi darah dan obstetri. Sistem Rh terdiri atas beberapa antigen utama, yaitu D, C, c, E, dan e, dengan antigen D sebagai antigen yang paling imunogenik. Gen RHD yang terletak pada kromosom 1 mengkodekan ekspresi antigen D.¹ Antigen D, yang diekspresikan pada permukaan eritrosit, adalah antigen utama dalam sistem Rh. Orang yang memiliki antigen D disebut Rh(D) positif, sedangkan orang yang tidak memilikinya disebut Rh(D) negatif. Gen RHD yang terletak pada kromosom 1 mengkodekan ekspresi antigen D⁴

Variasi genetik pada gen RHD dapat menyebabkan berbagai fenotip Rh(D), termasuk Rh(D) negatif, Weak D, dan partial D. Salah satu varian ekspresi antigen D yang dikenal sebagai fenotip Weak D memiliki jumlah antigen D yang lebih rendah daripada Rh(D) "biasa", sehingga dapat dideteksi hanya dengan metode khusus seperti antiglobulin tambahan atau pemeriksaan molekuler.^{4,9}

2.1.2 Struktur Gen *RHD* dan Hubungannya dengan Fenotip Weak D

Gen *RHD* bertanggung jawab untuk mengkode protein RhD, yang merupakan protein transmembran yang mengekspresikan antigen D pada permukaan eritrosit. Salah satu antigen paling imunogenik dalam sistem golongan darah Rh, antigen D ditentukan oleh keberadaan atau tidaknya gen *RHD*, sedangkan perubahan struktur molekuler gen tersebut memengaruhi ekspresi antigen D.¹⁰

Gen *RHD* terdiri dari beberapa ekson yang mengkode protein RhD yang memiliki ciri-ciri protein multipass transmembran secara struktural. Protein RhD tertanam pada membran eritrosit dan merupakan bagian dari kompleks protein Rh yang memastikan membran sel darah merah tetap stabil.^{10,11}

2.1.2.1 Variasi Molekuler Gen *RHD*: Mutasi Titik, Splicing, dan Substitusi Asam Amino.

Gen *RHD* mengode protein RhD yang terintegrasi pada membran eritrosit dan bertanggung jawab atas ekspresi antigen D pada sistem golongan darah Rhesus. Variasi molekuler pada gen *RHD* dapat berdampak kualitatif dan kuantitatif pada ekspresi antigen D. Beberapa mekanisme variasi genetiknya yaitu:

1) Mutase titik

Satu basa nukleotida yang berubah pada sekuens DNA gen *RHD* dapat menyebabkan mutasi titik. Perubahan ini dapat menghasilkan kodon baru yang mengode asam amino yang berbeda, yang menyebabkan substitusi asam amino pada protein RhD. Substitusi ini dapat mengubah struktur konformasi protein, terutama pada domain transmembran, yang bertanggung jawab untuk menstabilkan antigen D pada membran eritrosit. Perubahan struktur protein RhD ini dapat menyebabkan antigen D menjadi kurang densitas pada permukaan eritrosit sehingga muncul fenotip weak D¹⁰

2) Splicing mRNA

Selain mutasi titik, gangguan pada proses splicing mRNA juga berkontribusi pada variasi ekspresi antigen D. Perubahan pada proses splicing dapat menyebabkan ekson tertentu tidak ditranskripsikan secara

penyakit atau menghasilkan mRNA yang tidak biasa. Hasilnya, protein RhD yang terbentuk menjadi tidak lengkap atau mengalami perubahan domain fungsional. Akibatnya, proses integrasi protein RhD ke dalam membran eritrosit terhambat, yang menyebabkan ekspresi antigen D menjadi tidak stabil atau lemah¹². Studi molekuler menunjukkan bahwa salah satu mekanisme utama yang menyebabkan ekspresi antigen D yang lemah pada beberapa varian Weak D adalah perubahan splicing. Fenomena ini sering terjadi pada populasi di Asia Timur dan Asia Tenggara dengan variasi genetik yang khas.¹⁰

3) Substitusi asam amino

Substitusi asam amino yang dihasilkan dari mutasi gen RHD juga memengaruhi bagaimana protein RhD berinteraksi dengan protein membran eritrosit lainnya, termasuk kompleks Rh. Perubahan konformasi protein dapat menghambat pembentukan kompleks protein membran sehingga jumlah antigen D yang diekspresikan pada permukaan sel darah merah berkurang. Hal ini menjelaskan mengapa orang dengan varian gen RHD tertentu memiliki hasil serologi Rh(D) negatif atau lemah meskipun mereka masih memiliki gen RHD secara genetik.^{10,11}

2.1.2.2 Hubungan Struktur Gen *RHD* dengan Fenotip *Weak D*

Hubungan antara struktur gen RHD dan fenotip *Weak D* ditentukan oleh variasi molekuler khusus. Studi populasi di Nigeria yang mempelajari struktur molekuler gen RHD menunjukkan bahwa varian *Weak D* tipe 4.0.1 adalah varian dominan yang disebabkan oleh substitusi nukleotida tertentu pada gen RHD. Mutasi ini memengaruhi segmen transmembran protein RhD, menyebabkan ekspresi antigen yang lebih rendah secara serologis. Ini menunjukkan bahwa hubungan antara struktur gen RHD dan fenotip *Weak D* bersifat langsung dan ditentukan oleh variasi molekuler spesifik¹

Menurut penelitian lain yang dilakukan pada populasi Asia, variasi gen RHD menyebabkan spektrum fenotip *Weak D* yang berbeda. Kestabilan protein dan jumlah antigen yang diekspresikan di permukaan eritrosit dipengaruhi oleh perubahan asam

amino pada domain transmembran protein RhD. Hal ini menjelaskan mengapa beberapa orang dengan gen RHD dapat dianggap RhD positif lemah atau bahkan salah dianggap RhD negatif ketika pemeriksaan serologi konvensional digunakan.¹²

Dalam bidang transfusi darah dan obstetri, hubungan antara struktur gen RHD dan fenotip *Weak D* memiliki konsekuensi klinis yang signifikan. Jika seseorang dengan varian *Weak D* tertentu terpapar antigen D lengkap, mereka berpotensi membentuk antibodi anti-D. Oleh karena itu, memahami perubahan struktural gen RHD melalui pemeriksaan molekuler sangat penting untuk menentukan klasifikasi RhD yang lebih akurat dan menghindari risiko alloimunisasi.^{1,12}

2.1.3 Weak D antigen

2.1.3.1 Definisi dan Kriteria Deteksi Weak D

Weak D antigen adalah varian dari antigen *Rh D* pada sistem golongan darah Rh yang mengekspresikan antigen D dalam jumlah yang lebih rendah dari normal, sehingga pada pemeriksaan agglutinasi langsung dengan antibodi anti-D di fase *immediate spin* sering kali negatif atau lemah, namun dapat terdeteksi positif bila diuji dengan *Indirect Antiglobulin Test (IAT)* atau fase antiglobulin, karena meskipun antigen *D* hadir, ekspresinya lebih sedikit sehingga reaksi aglutinasi awal tidak kuat. Individu dengan *weak D phenotype* secara serologis menunjukkan reaksi kurang kuat, tetapi sel darah merahnya masih memiliki semua epitop (bagian antigen) D yang normal walaupun jumlahnya lebih sedikit, dan biasanya mereka tidak membentuk antibodi anti-D setelah paparan antigen D, berbeda dengan fenotip *partial D* yang merupakan kekurangan atau perubahan epitop antigen. Secara molekuler, *weak D* sering disebabkan oleh mutasi titik dalam gen RHD yang mempengaruhi jumlah ekspresi antigen di membran sel, sementara kriteria penetapan *weak D* termasuk kemampuan antigen memberi reaksi lemah dengan anti-D pada fase antiglobulin serta kadang dilakukan konfirmasi lebih lanjut dengan genotiping untuk memastikan tipe *weak D* yang spesifik.

Salah satu variasi ekspresi antigen D dari sistem golongan darah Rhesus (Rh) adalah fenotip *Weak D*, yang menunjukkan jumlah antigen D yang rendah

pada permukaan eritrosit. Tidak dapat dideteksi melalui metode serologi langsung konvensional, tetapi dapat dideteksi melalui uji antiglobulin tidak langsung atau metode genotipe molekuler.¹¹

Secara serologis, rapor Weak D ditandai dengan reaksi $\leq 2+$ dengan anti-D pada pengujian awal, tetapi menunjukkan reaktivitas positif pada fase antiglobulin tidak langsung (IAT). Untuk konfirmasi, pemeriksaan molekuler seperti genotyping RHD disarankan. Ini karena uji serologi klasik ini tidak cukup untuk menemukan jenis variant D tertentu.¹¹

2.1.3.2 Kriteria Penetapan Weak D

a. Tidak menunjukkan aglutinasi kuat pada uji anti-D fase immediate spin

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Pratiwi dkk. (2022), dijelaskan bahwa pemeriksaan awal golongan darah RhD menggunakan *anti-D* secara langsung (*immediate spin*) dapat menghasilkan negatif atau lemah pada sampel yang sebenarnya memiliki antigen D dalam bentuk varian lemah (Weak D). Oleh karena itu, sampel tersebut kemudian diuji ulang menggunakan *Indirect Antiglobulin Test* (IAT) untuk memastikan keberadaan antigen D yang jumlahnya rendah. Metode IAT ini mirip dengan konsep uji *Weak D test*: ketika fase *immediate spin* tidak menunjukkan reaksi aglutinasi yang kuat, pemeriksaan lanjutan dengan fase antiglobulin diperlukan agar ekspresi *Weak D antigen* yang rendah dapat terdeteksi.¹³

Hal ini sejalan dengan prinsip penetapan fenotip *Weak D*, yaitu mekanisme di mana sel darah merah dengan densitas antigen D yang rendah tidak memberi reaksi kuat pada *immediate spin*, namun menunjukkan reaksi positif pada fase antiglobulin, menandakan bahwa antigen D tetap hadir walaupun jumlahnya sedikit.¹⁴

b. Menunjukkan aglutinasi positif pada fase antiglobulin

Pada pemeriksaan golongan darah sistem Rhesus, individu dengan Weak D antigen umumnya tidak menunjukkan reaksi aglutinasi yang kuat pada fase *immediate spin* karena densitas antigen D di permukaan eritrosit rendah. Oleh sebab itu, diperlukan pemeriksaan lanjutan menggunakan fase

antiglobulin (*Indirect Antiglobulin Test* / IAT atau uji AHG). Pada fase antiglobulin, sel darah merah pasien terlebih dahulu diinkubasi dengan serum anti-D, kemudian ditambahkan *reagen antiglobulin* (Anti-Human Globulin/AHG). *Reagen* ini berfungsi mendeteksi antibodi IgG anti-D yang telah berikatan dengan antigen D pada eritrosit tetapi tidak mampu menghasilkan aglutinasi langsung. Bila terjadi aglutinasi positif pada fase AHG, hal ini menunjukkan bahwa antigen D memang ada, namun jumlahnya terlalu sedikit untuk terdeteksi pada fase awal.

Dengan demikian, aglutinasi positif pada fase antiglobulin merupakan indikator utama keberadaan Weak D antigen, karena teknik ini meningkatkan sensitivitas deteksi terhadap ekspresi antigen D yang lemah. Kriteria ini sangat penting untuk mencegah salah klasifikasi RhD negatif palsu, yang berpotensi menimbulkan masalah klinis pada transfusi darah maupun kehamilan (alloimunisasi anti-D).¹⁵

c. Bila diperlukan, dikonfirmasi melalui genotiping *RHD* Pendekatan ini penting untuk menghindari kesalahan klasifikasi RhD.

Dalam praktik imunohematologi, pemeriksaan serologis terkadang tidak mampu membedakan secara pasti antara RhD negatif sejati, Weak D, dan Partial D, terutama bila reaksi aglutinasi menunjukkan hasil lemah atau meragukan. Oleh karena itu, bila diperlukan, konfirmasi dilakukan melalui genotiping *RHD*.

Genotiping *RHD* adalah metode molekuler yang bertujuan mendeteksi variasi atau mutasi pada gen *RHD* yang mengkode protein antigen D. Teknik ini mampu mengidentifikasi sub tipe Weak D (misalnya Weak D tipe 1, 2, 3, 4, 15) secara lebih akurat dibandingkan metode serologi. Pemeriksaan ini sangat penting karena tidak semua varian D memiliki implikasi klinis yang sama. Sebagai contoh, individu dengan Weak D tipe 1, 2, dan 3 umumnya tidak berisiko tinggi membentuk antibodi anti-D, sedangkan beberapa varian Partial D berpotensi mengalami alloimunisasi bila terpajan antigen D (Pratiwi et al., n.d.)¹⁵

Pendekatan molekuler ini membantu menghindari kesalahan klasifikasi RhD, yang dapat berdampak serius pada praktik transfusi darah dan manajemen kehamilan. Kesalahan interpretasi RhD dapat menyebabkan Pemberian darah RhD yang tidak sesuai, Risiko alloimunisasi anti-D, dan Kesalahan keputusan pemberian imunoglobulin anti-D pada ibu hamil. Dengan demikian, genotiping RHD berperan sebagai metode konfirmasi definitif, terutama pada kasus hasil serologi lemah, inkonsisten, atau pada populasi dengan prevalensi varian RhD yang tinggi.

2.1.3.3 Metode Deteksi Weak D

a. Uji antiglobulin (Weak D test / AHG)

Uji antiglobulin atau Weak D test merupakan metode serologis lanjutan yang digunakan untuk mendeteksi ekspresi lemah antigen D pada eritrosit yang tidak menunjukkan reaksi kuat pada fase *immediate spin*. Pemeriksaan ini dilakukan menggunakan reagen Anti-Human Globulin (AHG) untuk mengidentifikasi antibodi IgG anti-D yang telah berikatan dengan antigen D tetapi tidak mampu menimbulkan aglutinasi langsung.

Pada metode ini, sel darah merah pasien diinkubasi dengan serum anti-D (biasanya IgG) pada suhu 37°C. Bila antigen D hadir dalam jumlah rendah (Weak D), antibodi IgG akan berikatan dengan antigen tersebut tanpa menghasilkan aglutinasi yang terlihat. Setelah proses pencucian untuk menghilangkan antibodi bebas, ditambahkan reagen AHG, yang akan menjembatani kompleks antigen-antibodi sehingga terjadi aglutinasi. Aglutinasi positif pada tahap ini menandakan adanya Weak D antigen.

b. Indirect Antiglobulin Test (IAT)

Uji Antiglobulin Indirek (IAT) adalah suatu teknik serologis yang digunakan untuk menemukan antigen atau antibodi yang tidak

menyebabkan aglutinasi secara langsung, terutama antibodi IgG. Dalam hal mendeteksi antigen Weak D, IAT sangat penting karena ekspresi antigen D pada sel darah merah terlalu lemah untuk memicu reaksi aglutinasi pada tahap pemutaran instan.

Pada metode IAT, sel darah merah dari pasien dibudidayakan bersama serum anti-D (umumnya adalah antibodi IgG) pada suhu 37°C. Apabila terdapat antigen D meskipun dalam jumlah sedikit seperti yang terjadi pada Weak D antibodi IgG akan terikat dengan antigen tersebut. Namun, karena IgG tidak dapat menyebabkan penggumpalan secara langsung, reaksi ini tidak terlihat pada tahap ini. Setelah proses inkubasi, sel-sel dicuci untuk menghilangkan antibodi yang tidak terikat, kemudian ditambahkan reagen Anti-Human Globulin (AHG). Reagen AHG ini akan menghubungkan kompleks antigen dengan antibodi sehingga menghasilkan aglutinasi yang dapat diamati. Aglutinasi yang positif pada tahap AHG/IAT menunjukkan bahwa:

1. Terdapat antigen D, tetapi ekspresinya lemah.
2. Sampel tidak benar-benar RhD negatif.
3. Menunjukkan fenotip Weak D.

Metode ini meningkatkan kemampuan untuk mendeteksi antigen D yang lemah dan membantu mencegah kesalahan dalam mengklasifikasikan RhD negatif palsu, yang bisa berpengaruh pada transfusi darah dan pengelolaan kehamilan.¹⁵

- c. Genotiping molekuler (*RHD genotyping*) Teknik molekuler meningkatkan akurasi klasifikasi varian RhD.

Genotiping molekuler (genotip RHD) adalah suatu teknik pemeriksaan yang berbasis pada biologi molekuler untuk mengenali variasi pada gen RHD yang bertanggung jawab atas antigen D dalam sistem golongan darah Rhesus. Metode ini dapat mengidentifikasi perubahan

genetik seperti mutasi titik, penghapusan, penggantian nukleotida, dan varian hibrid, sehingga dapat dengan tepat membedakan antara individu yang benar-benar RhD negatif, Weak D, dan Partial D. Jika dibandingkan dengan tes serologis yang bergantung pada tingkat reaksi aglutinasi antigen dan antibodi yang terdapat pada permukaan sel darah merah, pendekatan molekuler ini langsung memeriksa materi genetik individu, sehingga hasilnya tidak terpengaruh oleh rendahnya ekspresi antigen D.

Dalam kegiatan di laboratorium, genotiping RHD biasanya dilakukan dengan metode seperti Polymerase Chain Reaction (PCR), PCR waktu nyata, atau penentuan urutan DNA. Pengujian ini sangat berguna terutama pada situasi yang menunjukkan hasil serologi yang lemah, tidak konsisten, atau meragukan. Dengan teknik molekuler, varian Weak D dapat dikenali hingga tingkat subtipe, contohnya Weak D tipe 1, 2, 3, 4, atau 15, yang masing-masing memiliki konsekuensi klinis yang berbeda. Penentuan subtipe ini penting karena tidak semua varian RhD mempresentasikan risiko alloimunisasi yang sama, yang berpengaruh pada keputusan klinis dalam transfusi darah dan pengelolaan kehamilan.

Teknik molekuler memperbaiki ketepatan dalam klasifikasi varian RhD karena dapat dengan jelas mengidentifikasi keberadaan gen RHD dan variasi yang ada. Ketepatan ini sangat penting untuk menghindari kesalahan dalam klasifikasi RhD, seperti terjadinya RhD negatif palsu pada orang yang memiliki ekspresi antigen D yang lemah. Kesalahan dalam penafsiran RhD dapat berakibat pada pemberian darah yang tak sesuai, meningkatnya risiko pembentukan antibodi anti-D, serta kesalahan dalam keputusan pemberian imunoglobulin anti-D kepada wanita hamil. Oleh sebab itu, genotipe RHD sering disarankan sebagai cara untuk memastikan jika ada perbedaan dalam hasil tes RhD.

Dukungan untuk temuan ini berasal dari penelitian Pratiwi, Ritchie, dan Wibowo (2022) yang dipublikasikan di jurnal Media Ilmu Kesehatan, yang menunjukkan bahwa pemeriksaan serologis memiliki batasan dalam mendeteksi varian Rhesus D yang lemah. Penelitian ini menekankan bahwa perlu adanya pendekatan lebih lanjut, termasuk teknik molekuler seperti genotipe RHD, untuk meningkatkan ketepatan dalam mengenali varian RhD. Dengan demikian, penerapan metode molekuler menjadi sangat penting untuk menjamin keselamatan pasien dan keakuratan diagnosis dalam bidang imunohematologi.¹⁵

4. Perbedaan *Weak D*, *Partial D* dan *DEL*

Ekspresi antigen D pada sistem golongan darah Rhesus (RhD) berubah karena perubahan molekuler pada gen RHD. Akibatnya, selain fenotipe RhD positif dan RhD negatif, ada juga fenotipe lemah D, partial D, dan DEL. Ketiga fenotipe ini dibedakan berdasarkan tingkat dan kualitas ekspresi epitop antigen D pada permukaan eritrosit. Genotipe lemah D menunjukkan penurunan jumlah antigen D dengan struktur epitop yang tetap utuh, sedangkan genotipe partial D menunjukkan perbedaan fitur ini sangat penting untuk interpretasi pemeriksaan laboratorium dan perawatan transfusi darah dan kehamilan.^{1,2,17}

2.1.4 Partial D

2.1.4.1 Definisi Fenotipe Partial D

Variasi antigen D yang dikenal sebagai fenotipe partial D terjadi ketika salah satu atau lebih epitope antigen hilang atau berubah secara kualitatif pada molekul antigen D. Akibatnya, meskipun permukaan eritrosit masih mengekspresikan antigen D, beberapa determinan antigen tidak ada, yang dapat menyebabkan reaksi kekebalan apabila antigen D utuh dihadapkan pada transfusi atau selama kehamilan. Studi genotip telah menunjukkan bahwa sel darah merah dengan fenotipe partial D sering dianggap RhD positif berdasarkan serologi; namun, profil antigennya

berbeda secara fungsional dari antigen D biasa.²⁰

2.1.4.2 Dasar Molekuler Fenotipe Partial D

Mutasi asam amino atau perubahan segmen gen RHD biasanya menyebabkan fenotipe partial D, yang mempengaruhi domain ekstraseluler protein RhD, yang merupakan bagian antigen yang dikenali oleh antibodi anti-D. Perubahan molekuler ini terjadi sering melalui substitusi nukleotida atau rekombinasi gen antara RHD dan gen homolognya RHCE. Akibatnya, meskipun sel darah merah tetap bereaksi dengan beberapa antibodi anti-D, epitop yang hilang tidak dikenali dan dapat memicu respons imun saat individu terekspos antigen D utuh.¹

2.1.4.3 Karakteristik Serologis Fenotipe Partial D

Secara serologis, fenotipe partial D ditunjukkan dengan reaktivitas positif terhadap beberapa reagen anti-D. Namun, tidak semua panel antibodi anti-D monoklonal memiliki reaktivitas positif. Ini karena salah satu atau lebih epitop antigen D pada permukaan eritrosit hilang. Akibatnya, hasil pemeriksaan RhD dapat berbeda tergantung pada jenis reagen yang digunakan. Akibatnya, beberapa orang dengan partial D dapat terklasifikasi sebagai RhD positif atau menunjukkan hasil yang berbeda dari berbagai metode serologi.^{1,20}

Partial D adalah varian kualitatif karena struktur antigen D berubah, sehingga tidak semua determinan antigenik diekspresikan. Ini berbeda dengan varian lemah D, yang menunjukkan ekspresi antigen lengkap tetapi dalam jumlah rendah. Karena sebagian epitop masih berinteraksi dengan antibodi anti-D biasa, pemeriksaan rutin seperti tabung atau gel card seringkali tidak dapat membedakan partial D dari RhD normal.^{2,21}

2.1.4.4 Distribusi Populasi Fenotipe Partial D

Fenotipe partial distribusi D menunjukkan perbedaan yang signifikan di antara populasi yang berasal dari berbagai etnis dan geografis. Studi yang dilakukan di Amerika Latin menemukan bahwa varian partial D bertanggung jawab atas sebagian besar kasus RhD diskrepansi. Ini terutama berlaku untuk orang-orang

dengan latar belakang genetik campuran, yang dikenal sebagai mestizo dan afro-descendant.¹

Studi yang dilakukan di India dan Asia Selatan menunjukkan bahwa partial D lebih banyak ditemukan dibandingkan DEL; ada dominasi alel RHD hibrida dan mutasi tertentu yang mempengaruhi epitop antigen D. Ini menunjukkan bahwa pola distribusi fenotipe partial D sangat dipengaruhi oleh variabel genetik populasi.²⁰

Di Eropa, penelitian molekuler menemukan bahwa sebagian besar varian RhD yang ditemukan merupakan varian lemah D tipe 1–3, tetapi partial D masih ditemukan terutama di kalangan migran dan orang Afrika. Hal ini menunjukkan bahwa distribusi fenotipe partial D dalam sistem transfusi modern juga dipengaruhi oleh globalisasi dan mobilitas penduduk.^{2,21}

Penyebaran yang tidak adil ini menunjukkan bahwa pendekatan berbasis populasi sangat penting untuk kebijakan skrining RhD, terutama di negara-negara dengan banyak variabel genetik.²

2.1.4.5 Implikasi Klinis Fenotipe Partial D

Karena individu dengan fenotipe partial D tetap berisiko membentuk antibodi anti-D jika terpapar antigen D lengkap melalui transfusi darah atau kehamilan, fenotipe ini memiliki konsekuensi klinis yang signifikan. Alloimunisasi terjadi ketika sistem imun kehilangan beberapa epitop. Akibatnya, sistem imun menganggap epitop yang tidak ada sebagai antigen asing.^{1,20}

Dalam hal transfusi dan pencegahan imunoglobulin anti-D pada kehamilan, pasien partial D sebaiknya diperlakukan sebagai RhD negatif karena risiko pembentukan anti-D lebih tinggi pada individu partial D daripada tipe D lemah umum. Untuk menghindari reaksi transfusi hemolitik dan penyakit hemolitik janin dan bayi baru lahir (HDFN), hal ini sangat penting.^{2,21}

Selain itu, untuk meningkatkan keselamatan transfusi pasien yang mendapatkan transfusi, pemeriksaan genotipe RHD disarankan dalam kasus RhD diskrepansi karena kesalahan dalam klasifikasi partial D sebagai RhD positif dapat menyebabkan pemberian darah RhD positif yang tidak sesuai.²

2.1.5 D Extremely Low(DEL)

2.1.5.1 Definisi fenotip DEL

Varietas antigen D yang disebut fenotipe DEL memiliki ekspresi yang sangat rendah pada permukaan eritrosit, sehingga tidak dapat dideteksi melalui pemeriksaan serologi rutin, seperti uji antiglobulin tidak langsung. Mereka yang memiliki fenotipe DEL sering diidentifikasi sebagai RhD negatif secara serologis, meskipun mereka masih memiliki gen RHD yang mampu menghasilkan hanya sejumlah kecil antigen D secara genetik. Metode adsorpsi-elusi menunjukkan genotipe ini untuk pertama kalinya, dan teknik molekuler seperti genotyping RHD mengkonfirmasi.^{1,2}

2.1.5.2 Dasar Molekuler Fenotipe DEL

Secara molekuler, fenotipe DEL disebabkan oleh mutasi tertentu pada gen RHD yang mempengaruhi transkripsi atau translasi protein RhD. Salah satu alel yang paling sering dilaporkan adalah Asia-type DEL, yang menghasilkan protein RhD yang stabil secara struktural tetapi diekspresikan dalam jumlah yang sangat sedikit di membran eritrosit. Mutasi pada situs splice atau rekombinasi juga dapat menyebabkan DEL.^{17,18}

2.1.5.3 Karakteristik Serologis Fenotipe DEL

Dari segi serologis, eritrosit dengan fenotipe DEL biasanya menunjukkan hasil RhD negatif pada pemeriksaan tabung dan gel card standar dan tidak bereaksi pada uji antiglobulin. Identifikasi fenotipe ini hampir tidak mungkin dilakukan dengan metode serologi konvensional dan memerlukan metode adsorpsi-elusi atau pemeriksaan molekuler berbasis DNA. Hal ini menyebabkan skrining donor darah rutin sering mengabaikan DEL.^{1,2}

2.1.6 Distribusi Populasi Fenotipe DEL

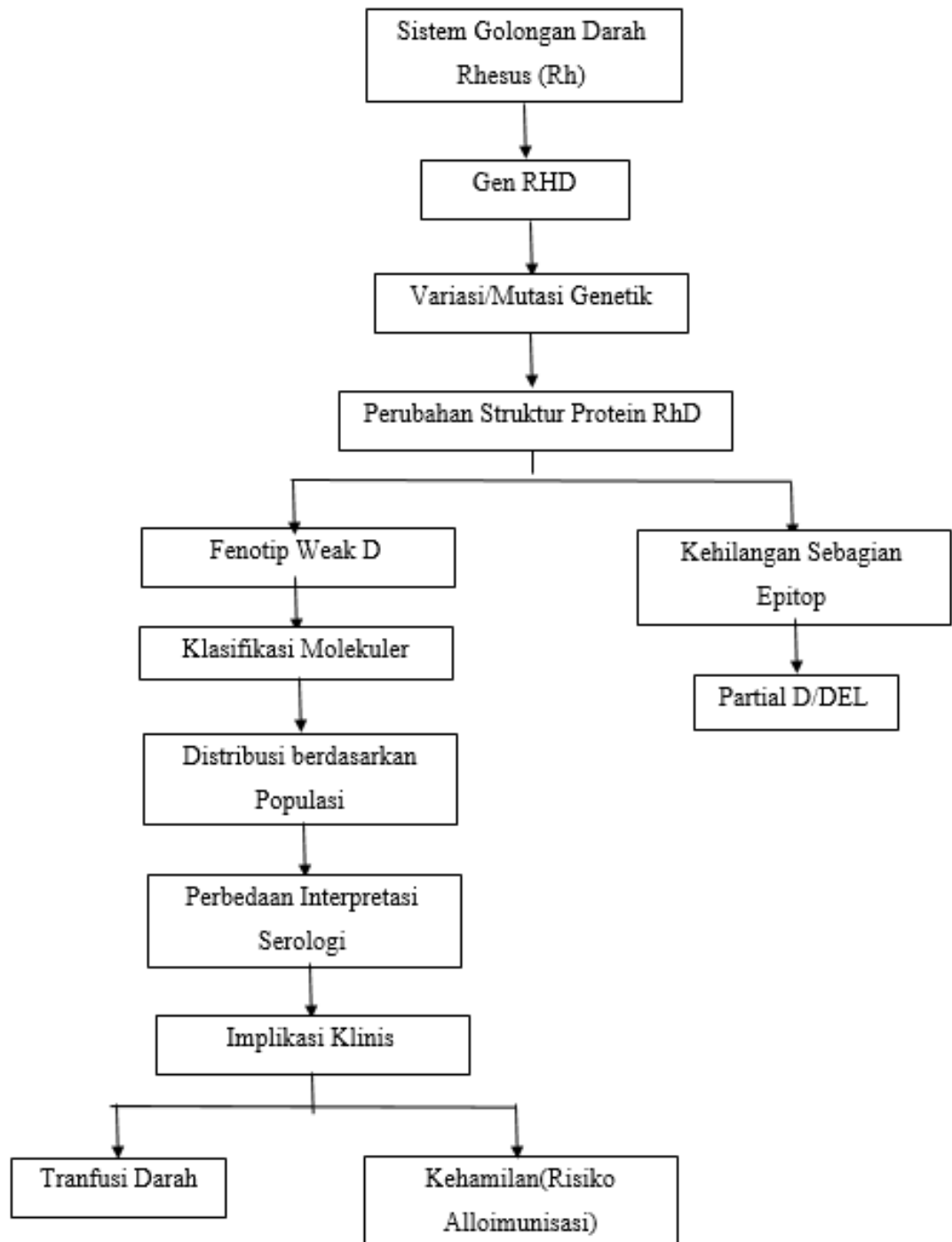
Fenotipe DEL menunjukkan perbedaan geografis yang jelas. Populasi Asia Timur seperti Tiongkok, Jepang, dan Korea memiliki frekuensi tertinggi, sementara populasi Eropa jauh lebih rendah. Variasi distribusi ini disebabkan oleh dominasi

alel RHD tertentu pada populasi. Hasil ini menegaskan betapa pentingnya metode genotyping berbasis populasi untuk kebijakan transfusi darah.^{17,19}

2.1.7 Implikasi Klinis Fenotipe DEL

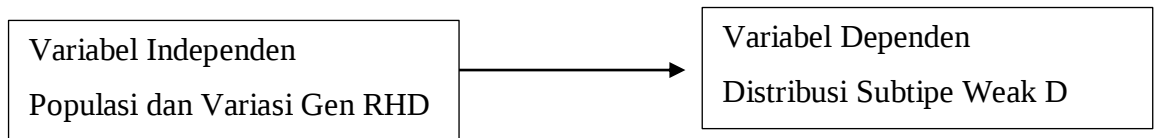
Dengan ekspresi antigen yang sangat rendah, fenotipe DEL dapat menyebabkan kesalahan klasifikasi RhD negatif pada donor darah dan meningkatkan kemungkinan paparan antigen D pada resipien RhD negatif. Namun, beberapa laporan menunjukkan bahwa eritrosit DEL masih dapat memicu respons imun pada orang RhD negatif, terutama setelah transfusi berulang. Ini adalah konsekuensi klinis yang signifikan dari fenotipe DEL. Akibatnya, identifikasi DEL menjadi sangat penting dalam praktik transfusi kontemporer.^{18,19}

2.2 Kerangka Berfikir



Gambar 2.1 Bagan Kerangka Berfikir

2.3 KERANGKA KONSEP



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

Bab ini memberikan penjelasan menyeluruh tentang metode penelitian yang akan dilakukan. Penjelasan ini mencakup definisi operasional, jenis penelitian, waktu dan lokasi penelitian, populasi dan sampel penelitian, metode pengumpulan data, pengolahan dan analisis data, serta alur penelitian.

3.1. Definisi Operasional

Definisi operasional merupakan Rumusan untuk mendefinisikan variabel dan indikator sehingga mudah dipahami dan dapat dilakukan pengukuran. Definisi operasional ini mencakup alat ukur, cara ukur, hasil ukur, dan skala ukur.

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Defenisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Weak D antigen	Mengidentifikasi keberadaan Weak D dari artikel terpilih	lembar ekstraksi data	Mengidentifikasi keberadaan Weak D dari artikel terpilih	Ada/Tidak ada Weak D	Nominal
Klasifikasi Weak D	Mencatat jenis Weak D yang dilaporkan pada artikel	Lembar ekstraksi data	Mencatat jenis Weak D yang dilaporkan pada artikel	Jenis Weak D	Nominal
Distribusi Weak D	Mengelompokkan hasil penelitian berdasarkan negara atau wilayah	Lembar ekstraksi data	Mengelompokkan hasil penelitian berdasarkan negara atau wilayah	Distribusi per wilayah	Nominal

3.2. Jenis Penelitian

Penelitian ini adalah jenis non-eksperimental dengan desain review literatur. Penelitian ini tidak memberikan perlakuan terhadap subjek penelitian, tetapi mengkaji dan menganalisis data sekunder yang diperoleh dari artikel ilmiah yang telah dipublikasikan. Berdasarkan temuan penelitian sebelumnya, jenis penelitian literatur review dipilih untuk mendapatkan gambaran yang menyeluruh tentang klasifikasi dan distribusi antigen Weak D di seluruh dunia.

3.3. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari sampai dengan Februari tahun 2026. Tempat penelitian dilakukan melalui studi literatur pada beberapa database jurnal ilmiah, yaitu:

1. PubMed
2. Google Scholar
3. ScienceDirect
4. DOAJ (*Directory of Open Access Journals*)
5. GARUDA

Pemilihan waktu dan tempat penelitian tersebut didasarkan pada ketersediaan artikel ilmiah yang relevan, valid, dan mudah diakses sesuai dengan topik penelitian.

3.4. Populasi dan Sampel Penelitian

a. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh artikel ilmiah yang membahas tentang Weak D antigen, variasi gen RHD, klasifikasi Weak D, serta distribusinya pada berbagai populasi di dunia.

b. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah artikel ilmiah yang memenuhi kriteria sebagai inklusi :

a. Kriteria inklusi :

- 1) Artikel ilmiah yang membahas tentang Weak D antigen, variasi gen RHD, klasifikasi Weak D, atau distribusi Weak D pada populasi manusia
- 2) Artikel penelitian asli (*original research article*)
- 3) Artikel dipublikasikan dalam rentang waktu 5 tahun terakhir (2020–2025)
- 4) Artikel tersedia dalam bentuk full text
- 5) Artikel ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris
- 6) Artikel memuat data mengenai klasifikasi atau distribusi Weak D berdasarkan wilayah geografis atau populasi
- 7) Artikel menggunakan metode pemeriksaan serologi dan/atau molekuler (genetik).

b. kriteria eksklusi:

- 1) Artikel berupa review, systematic review, meta-analisis, editorial, atau laporan kasus
- 2) Artikel yang tidak membahas secara spesifik tentang Weak D antigen atau gen RHD
- 3) Artikel yang tidak menyajikan data distribusi atau klasifikasi Weak D secara jelas
- 4) Artikel yang tidak tersedia dalam bentuk full text
- 5) Artikel yang dipublikasikan sebelum tahun 2021
- 6) Artikel dengan subjek penelitian bukan manusia (misalnya hewan atau in vitro)
- 7) Artikel yang duplikat dari database pencarian

3.5. Teknik Penarikan Sampel

Teknik penarikan sampel menggunakan purposive sampling, yaitu pemilihan artikel berdasarkan kesesuaian dengan tujuan penelitian dan kriteria inklusi yang telah ditentukan.

3.6. Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data dilakukan melalui studi literatur menggunakan data sekunder. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah lembar ekstraksi data.

Prosedur pengumpulan data meliputi:

1. Menentukan kata kunci pencarian seperti: Weak D antigen, RHD variants, Weak D classification, dan distribution of Weak D.
2. Melakukan pencarian artikel pada database jurnal ilmiah.
3. Menyeleksi artikel berdasarkan judul dan abstrak.
4. Membaca artikel full text sesuai kriteria inklusi.
5. Mencatat data penting yang meliputi: nama penulis, tahun publikasi, negara penelitian, jumlah sampel, metode pemeriksaan, jenis Weak D, dan hasil penelitian.

Cara Kerja

1. Penentuan topik penelitian

Peneliti menentukan topik penelitian berdasarkan permasalahan ilmiah yang relevan, yaitu mengenai klasifikasi dan distribusi Weak D antigen di dunia.

2. Penyusunan rumusan masalah dan tujuan penelitian

Peneliti menyusun rumusan masalah dan tujuan penelitian sebagai dasar dalam pelaksanaan literature review.

3. Pencarian artikel ilmiah pada database jurnal

Pencarian artikel dilakukan melalui database jurnal ilmiah, yaitu PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, DOAJ (Directory of Open Access Journals) dan GARUDA dengan menggunakan kata kunci: *Weak D antigen*, *RHD*

variants, dan *distribution of Weak D*.

4. Seleksi artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi

Artikel yang diperoleh diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan untuk menentukan artikel yang layak digunakan dalam penelitian.

5. Ekstraksi data

Data dari artikel terpilih diekstraksi meliputi: nama penulis, tahun publikasi, negara atau populasi penelitian, metode penelitian, jumlah sampel, serta hasil utama terkait klasifikasi dan distribusi Weak D antigen.

6. Pengolahan dan analisis data

Data yang telah dikumpulkan dianalisis secara deskriptif dengan cara membandingkan dan mensintesis hasil penelitian dari berbagai artikel untuk memperoleh gambaran distribusi dan klasifikasi Weak D antigen secara global.

7. Penyusunan laporan penelitian

Hasil analisis disusun dalam bentuk laporan penelitian literature review yang sistematis meliputi pendahuluan, metode penelitian, hasil, pembahasan, dan kesimpulan.

3.7. Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan dan analisis data dilakukan secara deskriptif dengan tahapan sebagai berikut:

a. Mengelompokkan artikel berdasarkan wilayah penelitian

Artikel yang telah lolos seleksi dikelompokkan berdasarkan wilayah geografis (Asia, Eropa, Afrika, dan wilayah lainnya) untuk melihat pola distribusi Weak D antigen pada berbagai populasi.

- b. Mengklasifikasikan jenis Weak D antigen yang ditemukan.

Data dari setiap artikel diklasifikasikan berdasarkan jenis Weak D antigen yang dilaporkan (misalnya Weak D tipe 1, 2, 3, dan tipe lainnya) guna mengetahui variasi klasifikasi Weak D antigen pada masing-masing populasi.

- c. Membandingkan hasil antar penelitian yang relevan.

Hasil penelitian dari berbagai artikel dibandingkan untuk mengidentifikasi persamaan dan perbedaan temuan terkait klasifikasi dan distribusi Weak D antigen.

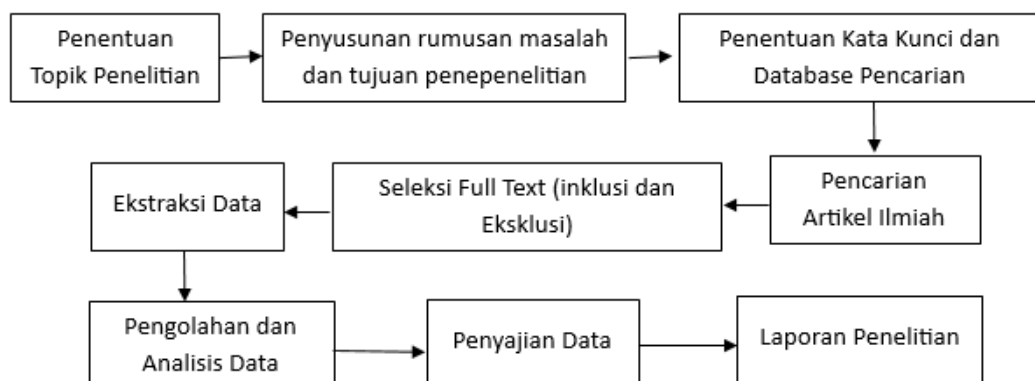
- d. Menyajikan data dalam bentuk tabel dan uraian naratif.

Data hasil ekstraksi disajikan dalam bentuk tabel untuk memudahkan pemahaman, serta dijelaskan kembali secara deskriptif melalui uraian naratif.

- e. Menarik kesimpulan berdasarkan sintesis hasil penelitian.

Kesimpulan diperoleh melalui proses sintesis dari seluruh hasil penelitian yang telah dianalisis sehingga memberikan gambaran umum mengenai klasifikasi dan distribusi Weak D antigen di dunia.

Metode analisis yang digunakan adalah analisis deskriptif tanpa uji statistik inferensial



Gambar 3.1 Pengolahan dan Analisis Data

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Sebagai bahan perbandingan serta untuk menunjukkan posisi penelitian ini dalam konteks keilmuan, penulis menguraikan beberapa penelitian sebelumnya yang memiliki keterkaitan dengan variabel dan fokus kajian. Telaah terhadap penelitian terdahulu ini bertujuan untuk memperoleh gambaran mengenai temuan-temuan yang telah dihasilkan, pendekatan metodologis yang digunakan, serta kontribusi ilmiah yang telah diberikan oleh peneliti lain. Selain itu, kajian ini juga berfungsi untuk mengidentifikasi persamaan dan perbedaan dengan penelitian yang dilakukan, sehingga dapat ditemukan celah penelitian (*research gap*) yang menjadi dasar penting bagi pengembangan penelitian ini. Dengan demikian, pemaparan penelitian relevan diharapkan mampu memperkuat landasan teoritis, mendukung kerangka konseptual, serta menegaskan urgensi dan kebaruan penelitian yang dilaksanakan.

Berikut ini merupakan penelitian-penelitian terdahulu yang relevan sebagai kajian literatur review dan menjadi acuan dalam penyusunan penelitian ini :

Tabel 4.1 Literatur review

No. 1	
Penulis Dan Tahun	Maryam DU, Mukhtar IG, Yusuf AA, Salisu AI (2021)
Judul Artikel	High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1 genetic variant in a Nigerian population
Negara/wilayah	Nigeria
Desain Penelitian	descriptive cross-sectional
Jumlah Sampel	3.652 sampel
Metode Pemeriksaan	pemeriksaan serologi RhD dan genotiping RHD (PCR)
Distribusi/Prevalensi	20 Weak D positif dari total sampel(10.6%) 15 eak D type 4 cluster(75%) • 11 Weak D type 4.0.1 • 4 Partial D 2 Weak D type 40, Eurasian D cluster(10%) 3 parsial atau Weak D tipe langka lainnya(15%)
Populasi	donor darah
Temuan Utama	Weak D type 4.0.1 merupakan varian paling dominan pada

	populasi nigeria.
No. 2	
Penulis Dan Tahun	Barriteau et al., (2022)
Judul Artikel	RHD genotyping to resolve weak and discrepant RhD patient phenotypes
Negara/wilayah	<i>United States</i> (Chicago, Illinois)
Desain Penelitian	Descriptive observational
Jumlah Sampel	138 sampel
Metode Pemeriksaan	Pemeriksaan Serologi: Automated microplate direct agglutination (Immucor) & tube immediate-spin RhD typing dan Molekuler: RHD microarray genotyping (RHD BeadChip)
Distribusi/Prevalensi	52 Weak D type 1,2, dan 3(38%) 34 Weak Partial D type 4.0 or 4.3(25%)
Populasi	Pasien transfusi dan obstetri
Temuan Utama	Tipe Weak D terbanyak dari populasi yaitu Weak D type 1,2 dan 3.
No. 3	
Penulis Dan Tahun	Aburto et al. (2023)
Judul Artikel	Genotype analysis to clarify RhD variants in discrepant samples of Chilean population
Negara/wilayah	Chile
Desain Penelitian	Penelitian observasional retrospektif
Jumlah Sampel	479 sampel
Metode Pemeriksaan	Serologi (RhD typing & fenotipe RhCE) dan molekuler (PCR-SSP dan sequencing gen RHD)
Distribusi/Prevalensi	91 Weak D Type 2(27.4%) 28 Weak D type 3(8.4%) 28 Weak D type 4(8.4%) 27 Weak D type 1(8.1%) 9 Weak D type 5(2.7%) 1 Weak D type 17(0.3%)
Populasi	Donor darah
Temuan Utama	Weak D type 2 merupakan varian paling dominan pada populasi chile.
No. 4	
Penulis Dan Tahun	Jeong et al. (2021)
Judul Artikel	<i>Molecular Characteristics of the Serological Weak D Phenotype in Koreans</i>
Negara/wilayah	Korea
Desain Penelitian	observasional retrospektif
Jumlah Sampel	105 sampel
Metode Pemeriksaan	Serologi (RhD & RhCE phenotype typing) dan molekuler (PCR-RFLP, hybrid Rhesus box, DNA sequencing)
Distribusi/Prevalensi	11 positif Weak D

	9 Weak D type 15(81,9%) 1 Weak D type 2(9.1%) 1 Weak D type 41 or 45(9.1%)
Populasi	Donor darah
Temuan Utama	Tipe Weak D terbanyak dari populasi yaitu Weak D type 15
No. 5	
Penulis Dan Tahun	Barouqa & Dela Cruz (2025)
Judul Artikel	<i>Integrating RHD Genotyping for More Accurate Rh(D) Antigen Phenotyping: A Retrospective Study</i>
Negara/wilayah	Amerika Serikat
Desain Penelitian	Retrospektif observasional
Jumlah Sampel	12,994 total rhD typing; 25 pasien weak/discrepant Rh(D) yang di-genotype
Metode Pemeriksaan	Serologi (automated microplate / direct agglutination testing) dan molekuler RHD genotyping (BeadChip)
Distribusi/Prevalensi	13 Weak D(52%) 7 Weak D type 2(28%) 6 Weak D type 1(24%)
Populasi	Donor darah
Temuan Utama	Dari 25 kasus dengan fenotipe Rh(D) lemah atau diskrepansi, sebanyak 52% (13 kasus) merupakan weak Rh(D) variants sejati, terutama weak D type 2 (28%) dan weak D type 1 (24%).
No. 6	
Penulis Dan Tahun	Collodel & Gessoni (2024)
Judul Artikel	<i>RHD Genotyping to Resolve Weak and Discrepant RHD Phenotypes: The "Serenissima" Experience</i>
Negara/wilayah	Italia
Desain Penelitian	Observational study
Jumlah Sampel	555 sampel
Metode Pemeriksaan	Serologi (gel card & AHG anti-D) + RHD genotyping (microarray BeadChip)
Distribusi/Prevalensi	227 Weak D type 1(40.8%) 47 Weak D type 11(8.4%) 46 Weak D type 2(8.3%) 34 Weak D type 15(6.1%) 4 Weak D type 4(0.7%) 4 Weak D type 18(0.7%)
Populasi	Donor darah
Temuan Utama	Dari seluruh populasi tipe Weak D yang paling banyak Dijumpai yaitu Weak D type 1 (40.8% dari total sampel)
No. 7	
Penulis Dan Tahun	Leiva-Torres et al., (2021)
Judul Artikel	High prevalence of weak D type 42 in a large-scale RHD genotyping program in the province of Quebec (Canada)

Negara/wilayah	Quebec, Kanada
Desain Penelitian	Retrospektif, original research (observasional)
Jumlah Sampel	2105 sampel
Metode Pemeriksaan	Serologi anti-D + genotiping RHD (PCR-RFLP, PCR-SSP, mRNA sequencing)
Distribusi/Prevalensi	368 Weak D type 42(17.5%) 323 Weak D type 1(15.3%) 180 Weak D type 3(8.6%) 69 Weak D type 2(3.3%)
Populasi	Donor darah
Temuan Utama	Weak D type 42 merupakan varian paling dominan
No. 8	
Penulis Dan Tahun	Oodi et al., (2020)
Judul Artikel	RHD genotyping of serological weak D phenotypes in Iranian blood donors and patients.
Negara/wilayah	Iran
Desain Penelitian	Observasional
Jumlah Sampel	100 sampel
Metode Pemeriksaan	Serologi RhD + PCR-SSP + DNA sequencing + PCR-RFLP
Distribusi/Prevalensi	43 Weak D type 15(43%) 13 Weak D type 1(13%) 9 Weak D type 5(9%) 3 Weak D type 4.2.2(3%) 1 Weak D type 4.2.3(1%) 1 Weak D type 4(1%) 5 Weak D type 80(5%) 2 Weak D type 3(2%) 1 Weak D type 11 1 Weak D type 14 1 Weak D type 100 1 Weak D type 105 1 Weak D type 8
Populasi	Donor darah
Temuan Utama	Weak D type 15 merupakan tipe tersering, dengan jumlah 43 dari 100 sampel.
No. 9	
Penulis Dan Tahun	Safic Stanic et al., (2020)
Judul Artikel	<i>D variants in the population of D-negative blood donors in the north-eastern region of Croatia</i>
Negara/wilayah	Kroasia
Desain Penelitian	Observasional
Jumlah Sampel	6523 sampel
Metode Pemeriksaan	Serologi + real-time PCR + PCR-SSP + sequencing + adsorption-elution

Distribusi/Prevalensi	23 Positif RHD 2 Weak D type 2(0.03%) 1 Weak D type 28(0.015%)
Populasi	Donor darah
Temuan Utama	Weak D type 2 adalah tipe yang paling banyak Dijumpai walau dalam skala yang relative kecil
No. 10	
Penulis Dan Tahun	Khetan et al., (2020)
Judul Artikel	<i>Molecular characterization of RhD variants in serologically weak D phenotype in Indian population</i>
Negara/wilayah	India
Desain Penelitian	Observasional
Jumlah Sampel	130 sampel
Metode Pemeriksaan	Serologi RhD + PCR-SSP + DNA sequencing
Distribusi/Prevalensi	5 Weak D type 1(0.11%) 2 Weak D type 2(0.04%) 3 Weak D type(0.06%) 2 Weak D type 4.2(0.04%)
Populasi	Donor darah
Temuan Utama	Distribusi weak D di India sangat heterogen dengan dominasi partial D dan weak D type 4 cluster.

4.2. Pembahasan

Antigen RhD merupakan antigen paling imunogenik dalam sistem Rh dan memiliki peran penting dalam praktik transfusi darah serta obstetri. Variasi molekuler pada gen RHD menyebabkan perbedaan ekspresi antigen D yang secara umum diklasifikasikan menjadi weak D, partial D, dan DEL. Weak D ditandai dengan penurunan jumlah antigen pada permukaan eritrosit, partial D ditandai dengan hilangnya sebagian epitop antigen D, sedangkan DEL menunjukkan ekspresi antigen yang sangat rendah dan sering tidak terdeteksi secara serologis rutin⁸.

Distribusi subtipe Weak D berbeda secara signifikan antar populasi. Literatur yang dianalisis dalam penelitian ini menunjukkan adanya variasi geografis yang jelas antara populasi Eropa, Afrika, Asia, dan Amerika Selatan^{1,10}. Perbedaan ini berkaitan erat dengan latar belakang genetik dan etnis masing-masing populasi.

1) Distribusi Subtipe Weak D Berdasarkan Wilayah

a. Afrika

Penelitian yang dilakukan di Nigeria menunjukkan bahwa dari individu dengan fenotipe RhD negatif, ditemukan proporsi weak D yang bermakna secara klinis. Analisis molekuler menunjukkan bahwa weak D tipe 4 merupakan subtipe yang paling dominan, terutama subtipe 4.0.1⁶

Dominasi weak D tipe 4 ini berbeda dengan populasi Kaukasia yang umumnya didominasi oleh tipe 1–3. Weak D tipe 4 dalam beberapa laporan memiliki potensi imunogenik yang lebih tinggi dibandingkan tipe 1–3, sehingga pengelolaannya dalam praktik transfusi memerlukan perhatian khusus⁶. Penelitian ini penting karena memberikan gambaran molekuler populasi Afrika yang sebelumnya kurang terwakili dalam studi RHD. Namun, jumlah sampel yang relatif terbatas menunjukkan perlunya penelitian lanjutan dengan cakupan populasi lebih luas.

b. Asia

Penelitian di India menunjukkan distribusi varian D yang heterogen. Weak D tipe 1 menjadi salah satu varian paling sering ditemukan, diikuti oleh DFR1 serta beberapa partial D⁷. Penelitian ini juga menemukan adanya ketidaksesuaian antara hasil serologi dan genotipe molekuler, yang menunjukkan bahwa klasifikasi berbasis serologi saja tidak selalu akurat⁷. Temuan tersebut menegaskan pentingnya pemeriksaan genotipe untuk memastikan klasifikasi yang tepat, terutama dalam konteks transfusi dan pemberian imunoprofilaksis pada ibu hamil. Penelitian di Iran menunjukkan pola distribusi yang berbeda dibandingkan India dan Eropa. Weak D tipe 15 merupakan subtipe yang paling dominan, sedangkan tipe 1 dan tipe 3 ditemukan dalam proporsi lebih kecil². Tidak ditemukannya weak D tipe 2 menjadi karakteristik yang membedakan populasi ini dari populasi Eropa. Dominasi tipe 15 menunjukkan adanya variasi genetik khas di Asia Barat². Dominasi tipe 15 juga penting secara klinis karena beberapa laporan

menyebutkan potensi imunogenik tertentu pada tipe ini.

Penelitian di Korea menunjukkan distribusi varian yang lebih kompleks. Weak D tipe 15 kembali ditemukan sebagai salah satu sub tipe dominan, pola ini memperlihatkan adanya konsistensi regional di beberapa populasi Asia Timur dan Barat, di mana tipe 15 lebih sering ditemukan dibandingkan tipe 2. Secara keseluruhan, wilayah Asia menunjukkan bahwa distribusi weak D tidak seragam dan memiliki pola khas regional, dengan tipe 15 menjadi salah satu varian penting di Asia Barat dan Timur ⁴

c. Eropa

Penelitian di Italia yang menganalisis 555 subjek dengan fenotipe weak D serologis menunjukkan bahwa mayoritas merupakan weak D tipe 1, 2, dan 3⁸. Selain itu ditemukan pula tipe 11, tipe 15, dan tipe 18, meskipun dalam proporsi lebih kecil⁸. Dominasi tipe 1–3 pada populasi Eropa konsisten dengan literatur yang menyatakan bahwa sub tipe ini memiliki risiko alloimunisasi yang sangat rendah⁸. Oleh karena itu, dalam beberapa pedoman, individu dengan weak D tipe 1–3 dapat diperlakukan sebagai RhD positif.

Penelitian di Kroasia juga menemukan weak D tipe 2 serta beberapa bentuk hybrid RHD-CE dan partial D, meskipun dalam jumlah yang relatif kecil¹. Studi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa weak D tipe 1–3 merupakan kelompok terbesar dalam kasus diskrepansi serologis. Implementasi genotyping dalam penelitian tersebut terbukti mengubah manajemen klinis dan mengurangi penggunaan RhIG serta darah RhD negatif yang tidak diperlukan ^{3,9}.

d. Amerika Selatan

Penelitian di Chile menunjukkan bahwa sebagian besar kasus diskrepansi serologis memiliki varian RHD, dengan proporsi *weak D* yang cukup bermakna. Weak D tipe 2 termasuk salah satu sub tipe yang teridentifikasi dalam populasi tersebut ¹⁰. Temuan ini menunjukkan bahwa variasi ekspresi antigen D di Amerika Selatan tidak sepenuhnya identik dengan pola yang

ditemukan di Eropa, meskipun terdapat kemiripan pada beberapa sub tipe. Keberagaman varian RHD di Chile mencerminkan latar belakang genetik populasi Amerika Selatan yang bersifat campuran, melibatkan kontribusi genetik Eropa, penduduk asli Amerika, dan dalam beberapa laporan juga komponen Asia. Faktor ini berkontribusi terhadap spektrum distribusi *weak D* yang lebih heterogen dibandingkan populasi Kaukasia yang relatif homogen.

Penelitian di Kanada juga menunjukkan dominasi *weak D* tipe 1–3 pada populasi yang dianalisis, konsisten dengan pola distribusi di Eropa dan Amerika Serikat. Studi tersebut menekankan pentingnya pemeriksaan molekuler dalam mengklarifikasi kasus diskrepansi serologi, serta mendukung kebijakan bahwa individu dengan *weak D* tipe 1–3 dapat diperlakukan sebagai RhD positif dalam konteks klinis tertentu. Hal ini menunjukkan bahwa wilayah Amerika Utara memiliki distribusi *weak D* yang relatif homogen dan mirip dengan populasi Kaukasia.

2) Pengaruh Metode Pemeriksaan terhadap Identifikasi Subtipe Weak D

Perbedaan metode pemeriksaan terbukti memberikan pengaruh signifikan terhadap identifikasi dan klasifikasi subtipe Weak D. Berdasarkan jurnal yang dianalisis, metode yang digunakan meliputi pemeriksaan serologi konvensional, uji antiglobulin tidak langsung (IAT), PCR-SSP, sequencing langsung, microarray berbasis bead-chip, serta teknologi MassArray. Secara umum, pemeriksaan serologis rutin masih menjadi metode skrining awal dalam penentuan status RhD. Namun, berbagai penelitian menunjukkan bahwa serologi memiliki keterbatasan dalam membedakan *weak D* dari partial D maupun DEL.

Penelitian di India oleh Khetan et al. menunjukkan adanya ketidaksesuaian antara hasil serologi dan genotipe molekuler, di mana beberapa sampel yang secara serologis diklasifikasikan sebagai *weak D* ternyata secara molekuler termasuk partial D⁷. Temuan ini menegaskan bahwa serologi tidak selalu mampu mengidentifikasi perubahan struktur epitop antigen D secara akurat. Penelitian di Amerika Serikat oleh Barriteau et al. juga menunjukkan bahwa genotyping RHD secara signifikan mengubah klasifikasi klinis pasien dengan diskrepansi serologi,

termasuk dalam pengambilan keputusan pemberian RhIG dan pemilihan komponen darah⁹. Hal serupa dilaporkan oleh Barouqa & Dela Cruz, di mana implementasi genotyping meningkatkan akurasi klasifikasi dan efisiensi penggunaan darah RhD negatif³.

Di Italia, Collodel & Gessoni menggunakan metode microarray berbasis bead-chip untuk menganalisis 555 sampel dengan fenotipe weak D serologis dan menemukan variasi subtype yang lebih luas dibandingkan yang dapat dideteksi secara serologis saja⁸. Metode ini memungkinkan identifikasi subtype spesifik seperti weak D tipe 11, 15, dan 18. Penelitian di Iran menggunakan kombinasi PCR-SSP dan sequencing, yang memungkinkan identifikasi akurat dominasi weak D tipe 15². Sementara itu, penelitian di Nigeria menggunakan PCR untuk mendeteksi dominasi weak D tipe 4 pada populasi Afrika⁶.

Dari seluruh penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa:

1. Serologi efektif sebagai skrining awal, tetapi memiliki keterbatasan dalam membedakan weak D dan partial D.
2. Metode molekuler (PCR, sequencing, microarray, MassArray) memberikan klasifikasi yang lebih spesifik dan akurat.
3. Penggunaan metode molekuler dapat mengubah manajemen klinis secara signifikan.
4. Variasi metode antar penelitian dapat memengaruhi perbedaan angka prevalensi dan distribusi subtype yang dilaporkan.

Dengan demikian, perbedaan distribusi subtype Weak D antar jurnal tidak hanya dipengaruhi oleh faktor populasi, tetapi juga oleh sensitivitas dan spesifisitas metode yang digunakan.

3) Pengaruh Faktor Etnis dan Populasi terhadap Distribusi Subtipe Weak D

Selain metode pemeriksaan, faktor etnis merupakan determinan utama dalam distribusi subtype Weak D. Variasi genetik pada gen RHD sangat dipengaruhi oleh latar belakang populasi, sehingga pola distribusi berbeda secara konsisten antar wilayah. Pada populasi Eropa, terutama Italia dan Kroasia, weak D tipe 1, 2, dan 3

merupakan sub tipe yang paling dominan ^{1,8}. Sub tipe ini umumnya dianggap memiliki risiko imunogenik rendah, sehingga dalam beberapa pedoman klinis individu dengan tipe ini dapat diperlakukan sebagai RhD positif. Sebaliknya, pada populasi Afrika (Nigeria), weak D tipe 4 merupakan sub tipe yang paling sering ditemukan ⁶. Tipe ini jarang ditemukan pada populasi Kaukasia, menunjukkan adanya perbedaan genetik yang jelas antar ras.

Di Asia Barat (Iran), dominasi weak D tipe 15 menjadi karakteristik khas yang membedakan wilayah ini dari Eropa ². Pola serupa juga ditemukan di Asia Timur, termasuk Korea, yang menunjukkan distribusi heterogen dengan keberadaan partial D dan beberapa varian langka ⁴. Di Amerika Selatan (Chile dan Argentina), ditemukan kombinasi weak D dan DEL dalam proporsi yang cukup tinggi ^{5,10}. Keberadaan DEL dalam frekuensi yang bermakna kemungkinan mencerminkan latar belakang genetik campuran antara populasi Eropa, penduduk asli Amerika, dan kontribusi genetik Asia. Perbedaan distribusi ini menunjukkan bahwa faktor etnis memiliki pengaruh yang lebih konsisten dibandingkan faktor metode, karena pola tersebut tetap terlihat meskipun metode molekuler yang digunakan berbeda-beda.

a. Perbedaan Antar Penelitian

Perbedaan antar penelitian yang dianalisis dalam literature review ini tidak hanya terlihat pada distribusi sub tipe Weak D yang dilaporkan, tetapi juga pada desain penelitian, metode pemeriksaan yang digunakan, jumlah sampel, serta fokus klinis yang diangkat. Perbedaan tersebut secara langsung memengaruhi kekuatan dan keterbatasan masing-masing studi.

Penelitian oleh **Collodel & Gessoni di Italia** memiliki salah satu kekuatan terbesar dalam hal jumlah sampel, yaitu 555 subjek dengan fenotipe weak D serologis yang dianalisis selama enam tahun⁸. Ukuran sampel yang besar dan periode pengamatan yang panjang memberikan gambaran distribusi sub tipe yang relatif stabil dan representatif untuk populasi wilayah tersebut. Selain itu, penggunaan metode microarray memungkinkan identifikasi berbagai varian secara lebih luas. Namun demikian, penelitian ini terbatas pada

satu pusat transfusi di wilayah tertentu, sehingga generalisasi ke seluruh populasi Eropa tetap memerlukan kehati-hatian. Studi ini juga lebih berfokus pada identifikasi molekuler dibandingkan evaluasi outcome klinis jangka panjang.

Penelitian **Safic Stanic et al. di Kroasia** memiliki kelebihan dalam melakukan skrining pada populasi donor dalam jumlah besar, sehingga mampu mendeteksi varian langka pada kelompok yang secara serologis diklasifikasikan sebagai RhD negatif ¹. Hal ini penting dalam konteks keamanan transfusi. Namun, penelitian ini berfokus pada donor darah saja dan tidak mengevaluasi implikasi klinis pada pasien atau ibu hamil, sehingga aspek klinisnya masih terbatas.

Penelitian di **Nigeria oleh Usman et al.** memberikan kontribusi penting karena mengeksplorasi populasi Afrika yang relatif kurang terwakili dalam literatur RHD ⁶. Temuan dominasi weak D tipe 4 menjadi karakteristik khas yang memperkaya pemahaman distribusi global. Kelemahan penelitian ini terletak pada jumlah sampel weak D yang relatif kecil, sehingga variasi genetik yang lebih luas mungkin belum sepenuhnya teridentifikasi.

Penelitian oleh **Oodi et al. di Iran** memiliki kekuatan dalam penggunaan kombinasi PCR-SSP dan sequencing, yang meningkatkan akurasi identifikasi genotipe ². Studi ini berhasil menunjukkan dominasi weak D tipe 15 yang berbeda dari populasi Eropa. Namun, jumlah sampel yang terbatas serta kurangnya analisis komparatif antar etnis dalam populasi Iran menjadi salah satu keterbatasannya.

Penelitian di **India oleh Khetan et al.** menunjukkan keunggulan dalam penggunaan teknologi MassArray berbasis MALDI-TOF, yang memungkinkan analisis molekuler secara presisi dan relatif cepat ⁷. Studi ini juga menyoroti ketidaksesuaian antara serologi dan genotipe, yang memiliki implikasi klinis penting. Akan tetapi, terdapat beberapa sampel yang tidak terkarakterisasi sepenuhnya, menunjukkan bahwa masih ada varian yang belum dapat diidentifikasi dengan panel yang digunakan.

Penelitian di **Korea oleh Jeong et al.** menunjukkan distribusi varian yang heterogen dengan keberadaan weak D tipe 15 dan beberapa partial D ⁴. Kekuatan studi ini terletak pada kemampuannya mengidentifikasi implikasi klinis dari varian parsial yang berisiko alloimunisasi. Namun, penelitian ini tetap bersifat regional dan belum mencerminkan keseluruhan populasi Asia Timur.

Penelitian di **Amerika Serikat oleh Barriteau et al.** memiliki keunggulan karena tidak hanya mendeskripsikan genotipe, tetapi juga mengevaluasi dampak implementasi genotyping terhadap manajemen klinis, termasuk perubahan klasifikasi pasien dan efisiensi penggunaan RhIG ⁹. Studi ini menunjukkan manfaat praktis pemeriksaan molekuler dalam sistem pelayanan kesehatan. Keterbatasannya adalah populasi yang diteliti berasal dari satu sistem pelayanan kesehatan, sehingga variasi antar populasi etnis di Amerika Serikat mungkin belum sepenuhnya terwakili.

Penelitian oleh **Barouqa & Dela Cruz** juga menekankan dampak klinis genotyping dalam praktik transfusi³. Kelebihan studi ini adalah pendekatan aplikatif terhadap manajemen pasien. Namun, seperti studi berbasis rumah sakit lainnya, penelitian ini tidak dirancang sebagai studi epidemiologi populasi.

Penelitian di **Chile oleh Aburto et al.** memberikan kontribusi penting dengan menunjukkan proporsi DEL yang cukup tinggi dalam kasus diskrepansi serologi ¹⁰. Hal ini memperkaya pemahaman mengenai variasi RHD di Amerika Selatan. Namun, penelitian ini berfokus pada kasus dengan diskrepansi serologis, sehingga tidak menggambarkan prevalensi populasi umum.

Sementara itu, kajian di **Argentina oleh Cotorruelo** lebih menekankan aspek molekuler dan implikasi klinis partial D⁵. Studi ini penting dalam menegaskan risiko alloimunisasi pada varian parsial. Namun, sebagai kajian berbasis karakterisasi molekuler, penelitian ini tidak menyajikan data prevalensi populasi yang luas. Secara keseluruhan, perbedaan antar penelitian

menunjukkan bahwa studi dengan jumlah sampel besar memberikan gambaran distribusi yang lebih representatif, sementara studi dengan fokus molekuler mendalam memberikan pemahaman yang lebih spesifik mengenai karakter genetik varian. Penelitian yang mengaitkan hasil genotipe dengan implikasi klinis memberikan nilai tambah dalam konteks praktik transfusi.

Namun demikian, sebagian besar penelitian masih bersifat regional dan belum mencakup evaluasi longitudinal terhadap kejadian alloimunisasi. Selain itu, perbedaan metode molekuler yang digunakan juga dapat memengaruhi sensitivitas deteksi varian tertentu, sehingga perbandingan langsung antar studi perlu dilakukan secara hati-hati.

b. Analisis krisis

Secara keseluruhan, seluruh penelitian menunjukkan bahwa genotyping RHD memberikan klasifikasi yang lebih akurat dibandingkan serologi saja. Hal ini menjadi kekuatan utama dalam hampir semua studi yang dianalisis^{1,10}.

Namun, sebagian besar penelitian memiliki keterbatasan berupa keterwakilan populasi yang terbatas pada satu wilayah atau satu pusat layanan kesehatan. Selain itu, tidak semua penelitian melakukan follow-up klinis untuk mengevaluasi kejadian alloimunisasi setelah paparan antigen D.

Beberapa studi juga melaporkan adanya varian yang belum terkarakterisasi sepenuhnya, yang menunjukkan bahwa spektrum variasi RHD masih terus berkembang dan belum sepenuhnya dipetakan^{7,10}. Meskipun demikian, konsistensi hasil antar wilayah menunjukkan bahwa distribusi sub tipe Weak D sangat dipengaruhi oleh faktor genetik populasi dan memiliki implikasi klinis yang nyata dalam praktik transfusi serta pencegahan penyakit hemolitik pada bayi baru lahir.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil literature review yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Distribusi sub tipe *Weak D* menunjukkan variasi yang bermakna antar wilayah geografis dan populasi etnis. Populasi Eropa dan Amerika Utara didominasi oleh *weak D* tipe 1, 2, dan 3, sedangkan populasi Afrika didominasi oleh tipe 4, dan populasi Asia Barat serta Timur banyak menunjukkan dominasi tipe 15. Amerika Selatan memperlihatkan distribusi yang lebih heterogen dengan kombinasi *weak D* dan DEL dalam proporsi yang signifikan.
2. Faktor genetik dan latar belakang etnis merupakan determinan utama dalam pola distribusi sub tipe *Weak D*, sebagaimana terlihat dari konsistensi karakteristik regional antar penelitian.
3. Metode pemeriksaan berpengaruh terhadap identifikasi dan klasifikasi sub tipe *Weak D*. Pemeriksaan serologis efektif sebagai skrining awal, namun memiliki keterbatasan dalam membedakan *weak D*, *partial D*, dan DEL. Metode molekuler seperti PCR, sequencing, microarray, dan MassArray memberikan klasifikasi yang lebih akurat dan spesifik.
4. Implementasi genotyping RHD memiliki implikasi klinis yang signifikan dalam praktik transfusi dan obstetri, terutama dalam pengambilan keputusan pemberian RhIG dan pemilihan komponen darah.
5. Sebagian besar penelitian masih bersifat regional dan belum banyak mengevaluasi outcome klinis jangka panjang, khususnya terkait kejadian alloimunisasi, sehingga diperlukan penelitian lanjutan yang lebih komprehensif.

5.2 Saran

1. Peneliti menyarankan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dan bank darah, pemeriksaan molekuler RHD sebaiknya dipertimbangkan pada kasus diskrepansi serologi atau fenotipe D lemah untuk meningkatkan akurasi klasifikasi dan mendukung pengambilan keputusan klinis yang lebih tepat.
2. **Peneliti menyarankan kepada pasien,** khususnya ibu hamil dan individu yang memerlukan transfusi darah, untuk melakukan pemeriksaan golongan darah dan faktor Rh secara lengkap serta mengikuti anjuran tenaga kesehatan terkait pemeriksaan lanjutan apabila ditemukan hasil RhD lemah atau diskrepansi serologi, guna mencegah risiko alloimunisasi dan komplikasi seperti penyakit hemolitik pada bayi baru lahir.
3. Peneliti menyarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan analisis yang lebih terstruktur, misalnya dengan pendekatan systematic review atau meta-analisis, sehingga diperoleh sintesis data yang lebih kuat secara metodologis dan dapat meningkatkan kualitas bukti ilmiah. Bagi pengembangan metode diagnostik, diperlukan eksplorasi lebih lanjut terhadap varian RHD yang belum terkarakterisasi serta pengembangan panel genotyping yang lebih komprehensif guna meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas deteksi varian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sainath PB, Ramaiyan V. Weak D phenotype in transfusion medicine and obstetrics: challenges and opportunities. *World J Exp Med*. 2025;15(2):102345.
2. Barouqa M, Dela Cruz N. Integrating RHD genotyping for more accurate Rh(D) antigen phenotyping. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(4):670.
3. Sadeghi-Bojd Y, Amirizadeh N, Oodi A. RHD genotyping of Rh-negative and weak D phenotype among blood donors in Southeast Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2021;15(4):213.
4. Maryam DU, Mukhtar IG, Yusuf AA, Salisu AI. High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1 genetic variant in a Nigerian population: implications for transfusion practice in a resource-limited setting. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;44(3):386-391.
5. Stanić H, Kruhonja Galić Z, Dogić V, Bingulac-Popović J, Jukić I. Serological and molecular characterisation of the most prevalent weak D variants in Croatian population. *Transfus Med*. 2023;33(2):132-136. doi:10.1111/tme.12944
6. Hou J, Li J, Xia Y, et al. Frequency of the “Asia type” DEL with weak D phenotype in Chinese. *Transfus Clin Biol*. 2023;30(4):387-392. doi:10.1016/j.tracbi.2023.06.003
7. Sutantie NA, Que BJ, Taihuttu YMJ, Noya FC, Huwae LBS, Rahawarin H, et al. Pemeriksaan golongan darah sistem ABO-Rhesus pada masyarakat di Desa Riring Kabupaten Seram Bagian Barat. *Glob Abdimas J Pengabdian Masy*. 2025;5(1):9-17.
8. Daniel R, Zubair M, Alexander D. Rh blood group system. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
9. Routray SS, Ray GK, Sahoo N, Karunakar BI, Tripathy S, Acharya D, Karunakar BI Jr. Serological weak expression of D antigen: a retrospective study of blood donors and patients at a teaching hospital in Eastern India. *Cureus*. 2024;16(12).

10. Jeong D, Oh S, Song EY, Hong YJ, Park KU. Molecular characteristics of the serological weak D phenotype in Koreans. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):920.
11. Routray SS, Ray GK, Sahoo N, Israel Karunakar B, Tripathy S, Acharya D. Serological Weak Expression of D Antigen: A Retrospective Study of Blood Donors and Patients at a Teaching Hospital in Eastern India. *Cureus*. 2024;16(12):e75125. Published 2024 Dec 4.
12. Chung YN, Kim TY, Yu H, Bae JC, Cho D. Molecular basis of serological weak D phenotypes and RhD typing discrepancies identified in the Korean population. *Blood Transfus*. 2020;19(4):327.
13. Garratty G. Serologic aspects of weak D phenotypes. *Transfus Med Rev*. 2000;14(1):33-42.
14. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. Blood group systems and red cell antigens. In: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths; 2014.
15. Pratiwi E, Ritchie NK, Wibowo H. Deteksi varian rhesus D weak pada populasi rhesus negatif di Provinsi DKI Jakarta. *Media Ilmu Kesehatan*. 2022;11(2).
16. Wu AH, Fitriati M, Edralyn D, Jardine A. Emergency transfusion of different rhesus blood type: will there be complications? *J Emerg Pract Trauma*. 2024;9(2):142-145.
17. Aburto A, Toro L, López L, et al. Genotype analysis to clarify RhD variants in discrepant samples of Chilean population. *Front Immunol*. 2023;14:1299639.
18. Chen J, Wang W, Li Y, et al. Molecular basis of DEL phenotype in East Asian populations. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(10):e24509.
19. Matzhold EM, Wieser M, Riedl M, et al. Characterization of novel RHD allele variants and their implications for routine blood group diagnostics. *Biomedicines*. 2024;12(2):456.
20. Parchure DS, Mishra GV, Kulkarni SS. Overview of the serologic and molecular basis of D variants with a focus on D variants in the Indian population. *Immunohematology*. 2023;39(2):82–90.

21. Theiler C, Lomas-Francis C, Vege S, et al. Weak and partial D phenotyping: a comparison study between molecular and serologic results. *Immunohematology*. 2024;40(4):159-165.
22. Collodel L, Gessoni G. RHD genotyping to resolve weak and discrepant RHD phenotypes: the “Serenissima” experience. *Int Blood Res Rev*. 2024;15(2):30-38.
23. Barriteau CM, Lindholm PF, Hartman K, Sumugod RD, Ramsey G. RHD genotyping to resolve weak and discrepant RhD patient phenotypes. *Transfusion*. 2022;62(11):2194-2199.
24. Šafić Stanić D, Jukić I, Hundrić-Haspl Ž, et al. RHD genotyping in patients with weak and discrepant RhD phenotypes. *Transfusion Medicine*. 2020;30(6):458–466.
25. Leiva-Torres GA, Chevrier MC, Constanzo-Yanez J, et al. High prevalence of weak D type 42 in a large-scale RHD genotyping program in the province of Quebec (Canada). *Transfusion*. 2021;61(6):1789–1797.
26. Oodi A, Daneshvar Z, Goudarzi S, Amirizadeh N. RHD genotyping of serological weak D phenotypes in Iranian blood donors and patients. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(6):102870.
27. Khetan D, Verma A, Chaudhary RK, Shukla JS. Molecular characterisation of RhD variants in North Indian blood donor population. *Transfusion Medicine*. 2020;30(6):441–449.

Lampiran 2. ARTIKEL PENELITIAN

LITERATURE RIVIEW: DISTRIBUSI *SUBTIPE WEAK D* *ANTIGEN* PADA BERBAGAI POPULASI DI DUNIA

Kinasih Dinah Pratiwi¹⁾, Fani Ade Irma²⁾

Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara

kinasihkinasi@gmail.com¹⁾, faniirma68@gmail.com²⁾

ABSTRAK

Pendahuluan: Antigen D dalam sistem golongan darah Rhesus merupakan antigen dengan tingkat imunogenisitas tinggi dan berperan penting dalam praktik transfusi darah serta obstetri. Variasi molekuler pada gen RHD dapat menyebabkan ekspresi antigen D yang lemah yang dikenal sebagai fenotip Weak D. Perbedaan sub tipe Weak D memiliki implikasi klinis karena berpotensi memengaruhi klasifikasi RhD, risiko alloimunisasi, serta pengambilan keputusan terapi. Namun, data mengenai distribusi sub tipe Weak D masih tersebar pada berbagai penelitian dan belum dirangkum secara sistematis. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji klasifikasi serta distribusi sub tipe Weak D antigen pada berbagai populasi di dunia melalui metode literature review. **Metode:** Artikel diperoleh dari database PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, DOAJ, dan GARUDA dengan rentang publikasi tahun 2020–2025. Sebanyak 10 artikel memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis secara deskriptif menggunakan sintesis naratif. **Hasil:** Hasil kajian menunjukkan bahwa distribusi sub tipe Weak D bersifat spesifik-populasi. Populasi Eropa didominasi Weak D tipe 1, 2, dan 3; populasi Afrika banyak melaporkan Weak D tipe 4; sedangkan populasi Asia menunjukkan distribusi heterogen dengan dominasi tipe tertentu seperti Weak D tipe 15 dan DEL pada beberapa negara. Penggunaan genotiping RHD meningkatkan akurasi identifikasi dibandingkan metode serologi

saja. **Kesimpulan:** Kesimpulannya, distribusi subtype Weak D dipengaruhi oleh faktor genetik dan etnis, serta memerlukan pendekatan molekuler untuk mendukung manajemen klinis yang tepat dalam transfusi dan obstetri.

Kata kunci: Weak D antigen, gen RHD, Rhesus, distribusi populasi, literature review

ABSTRACT

Introduction: The D antigen in the Rhesus blood group system is highly immunogenic and plays a crucial role in transfusion medicine and obstetrics. Molecular variations in the RHD gene may result in weak expression of the D antigen, known as the Weak D phenotype. Differences among Weak D subtypes have clinical implications, particularly in RhD classification, alloimmunization risk, and therapeutic decision-making. However, data regarding the global distribution of Weak D subtypes remain scattered. **Objectives:** This study aimed to review the classification and distribution of Weak D antigen subtypes worldwide using a literature review approach. **Methods:** Articles were retrieved from PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, DOAJ, and GARUDA databases (2020–2025). Ten eligible studies were analyzed using narrative synthesis. **Results:** The findings indicate that Weak D subtype distribution is population-specific. European populations are predominantly associated with Weak D types 1, 2, and 3; African populations commonly report Weak D type 4; while Asian populations demonstrate heterogeneous patterns, including Weak D type 15 and DEL variants. Molecular RHD genotyping significantly improves classification accuracy compared to serology alone. **Conclusion:** In conclusion, Weak D subtype distribution varies according to genetic and ethnic background, and molecular testing plays a crucial role in ensuring appropriate clinical management.

Keywords: Weak D antigen, RHD gene, Rhesus, population distribution, literature review

PENDAHULUAN

Sistem golongan darah Rhesus (Rh) merupakan salah satu sistem golongan darah terpenting dalam praktik transfusi darah dan obstetri. Antigen D memiliki tingkat imunogenisitas tertinggi dalam sistem ini, sehingga penentuan status Rh(D) yang akurat sangat penting untuk mencegah alloimunisasi dan komplikasi klinis. Namun, pemeriksaan serologis konvensional tidak selalu mampu mendeteksi ekspresi antigen D secara optimal, terutama pada individu dengan ekspresi antigen yang lemah yang dikenal sebagai fenotip Weak D.

Fenotip Weak D umumnya disebabkan oleh variasi genetik pada gen RHD yang mengode antigen D pada permukaan eritrosit. Perkembangan teknologi molekuler melalui pemeriksaan RHD genotyping memungkinkan identifikasi berbagai sub tipe Weak D dengan akurasi lebih tinggi dibandingkan metode serologi. Setiap sub tipe memiliki karakteristik molekuler yang berbeda dan dapat menimbulkan implikasi klinis yang beragam.

Distribusi sub tipe Weak D bervariasi antar populasi dan wilayah geografis. Populasi Eropa didominasi Weak D tipe 1, 2, dan 3, sedangkan populasi Afrika lebih banyak menunjukkan tipe 4. Di Asia, khususnya Tiongkok, ditemukan varian Asia-type DEL yang memiliki karakteristik berbeda dari varian di Eropa dan Afrika. Variasi ini menunjukkan bahwa faktor genetik dan

etnis berperan dalam pola distribusi Weak D.

Meskipun penelitian mengenai Weak D telah banyak dilakukan, hasilnya masih tersebar dan belum dirangkum secara sistematis. Oleh karena itu, literature review ini bertujuan untuk menganalisis dan menyintesis hasil penelitian mengenai klasifikasi dan distribusi sub tipe Weak D antigen pada berbagai populasi di dunia guna memperoleh gambaran yang lebih komprehensif.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain literature review untuk menganalisis klasifikasi dan distribusi sub tipe Weak D antigen pada berbagai populasi di dunia. Pencarian literatur dilakukan pada Januari–Februari 2026 melalui database PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, DOAJ, dan GARUDA menggunakan kata kunci “Weak D antigen”, “RHD variants”, “Weak D classification”, dan “distribution of Weak D”.

Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli yang dipublikasikan tahun 2020–2025, tersedia dalam full text, berbahasa Indonesia atau Inggris, serta memuat data mengenai klasifikasi atau distribusi Weak D pada populasi manusia menggunakan metode serologi dan/atau molekuler. Artikel review, meta-analisis, laporan kasus, penelitian non-manusia, artikel tanpa data yang jelas, serta artikel duplikat dikeluarkan

dari seleksi.

Proses seleksi dilakukan melalui tahap identifikasi, skrining judul dan abstrak, penilaian full text, serta ekstraksi data. Sebanyak 10 artikel yang memenuhi kriteria dianalisis secara deskriptif dengan mengelompokkan temuan berdasarkan wilayah geografis dan jenis subtype Weak D. Data disajikan dalam bentuk tabel sintesis dan uraian naratif tanpa analisis statistik inferensial.

HASIL

Sebanyak 10 artikel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis dalam literature review ini. Sebagian besar studi melaporkan bahwa distribusi subtype Weak D menunjukkan pola yang konsisten dan spesifik-populasi berdasarkan wilayah geografis.

Pada populasi Eropa, mayoritas penelitian melaporkan dominasi Weak D tipe 1, 2, dan 3, yang secara konsisten ditemukan pada populasi Kaukasia. Subtipe ini merupakan varian yang paling sering teridentifikasi melalui genotiping RHD.

Pada populasi Afrika, sebagian besar studi menunjukkan prevalensi Weak D tipe 4, khususnya tipe 4.0.1, yang memiliki karakteristik molekuler berbeda dibandingkan varian yang dominan di Eropa.

Di kawasan Asia Timur, penelitian menunjukkan bahwa varian DEL (RHD DEL1) merupakan bentuk yang paling banyak ditemukan. Beberapa individu

yang secara serologis terklasifikasi sebagai RhD negatif terbukti membawa varian DEL setelah dilakukan pemeriksaan molekuler. Sementara itu, pada Asia Selatan, distribusi Weak D lebih heterogen, termasuk tipe 15 dan beberapa varian lainnya.

Secara umum, studi-studi yang menggunakan metode genotiping menunjukkan akurasi klasifikasi yang lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan serologi konvensional. Temuan ini menegaskan bahwa distribusi subtype Weak D dipengaruhi oleh faktor genetik dan etnis serta memiliki implikasi penting dalam interpretasi status RhD di laboratorium.

DISKUSI

Hasil literature review ini menunjukkan bahwa distribusi subtype Weak D antigen berbeda secara signifikan antar wilayah geografis dan populasi etnis. Populasi Eropa didominasi oleh Weak D tipe 1, 2, dan 3, yang secara molekuler diketahui memiliki risiko alloimunisasi yang rendah sehingga dalam beberapa pedoman dapat diperlakukan sebagai RhD positif. Sebaliknya, pada populasi Afrika lebih banyak ditemukan Weak D tipe 4, khususnya tipe 4.0.1, yang memiliki variasi molekuler berbeda dan memerlukan perhatian lebih dalam interpretasi klinis.

Di kawasan Asia, distribusi Weak D menunjukkan pola yang lebih heterogen. Varian DEL (RHD DEL1) banyak

dilaporkan pada populasi Asia Timur, terutama Tiongkok dan Korea. Varian ini sering kali terklasifikasi sebagai RhD negatif pada pemeriksaan serologis rutin, namun secara molekuler tetap memiliki ekspresi antigen D dalam jumlah sangat rendah. Hal ini menimbulkan implikasi penting dalam praktik transfusi, karena kesalahan klasifikasi dapat berpotensi menyebabkan alloimunisasi pada penerima transfusi atau ibu hamil RhD negatif.

Perbedaan distribusi sub tipe Weak D antar populasi menunjukkan adanya pengaruh faktor genetik, etnis, serta pola migrasi dan admixture populasi. Temuan ini menegaskan pentingnya pendekatan berbasis genotiping dalam klasifikasi RhD, terutama pada kasus dengan hasil serologis lemah atau meragukan. Pemeriksaan molekuler memungkinkan identifikasi sub tipe secara lebih akurat dibandingkan metode serologi konvensional.

Meskipun demikian, literature review ini memiliki keterbatasan, antara lain variasi metode pemeriksaan antar penelitian dan perbedaan ukuran sampel pada masing-masing studi. Selain itu, pembatasan tahun publikasi dan bahasa artikel dapat memengaruhi cakupan literatur yang dianalisis.

Secara keseluruhan, hasil review ini menegaskan bahwa distribusi sub tipe Weak D bersifat spesifik-populasi dan memiliki implikasi klinis penting dalam praktik transfusi darah dan manajemen

kehamilan.

KESIMPULAN

Distribusi sub tipe Weak D antigen menunjukkan variasi yang berbeda pada setiap populasi dan wilayah geografis. Populasi Eropa didominasi oleh Weak D tipe 1, 2, dan 3, populasi Afrika lebih banyak menunjukkan tipe 4, sedangkan populasi Asia memperlihatkan pola yang lebih heterogen termasuk varian DEL dan tipe 15.

Perbedaan distribusi ini mencerminkan pengaruh faktor genetik dan etnis terhadap variasi gen RHD. Penggunaan metode genotiping terbukti memberikan klasifikasi yang lebih akurat dibandingkan pemeriksaan serologis konvensional, terutama pada kasus dengan ekspresi antigen D yang lemah. Oleh karena itu, pemahaman mengenai distribusi sub tipe Weak D pada berbagai populasi sangat penting dalam meningkatkan ketepatan interpretasi status RhD, serta mendukung keamanan praktik transfusi darah dan manajemen kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sainath PB, Ramaiyan V. Weak D phenotype in transfusion medicine and obstetrics: challenges and opportunities. *World J Exp Med.* 2025;15(2):102345.
2. Barouqa M, Dela Cruz N. Integrating RHD genotyping for more accurate

- Rh(D) antigen phenotyping. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(4):670.
3. Sadeghi-Bojd Y, Amirizadeh N, Oodi A. RHD genotyping of Rh-negative and weak D phenotype among blood donors in Southeast Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2021;15(4):213.
 4. Maryam DU, Mukhtar IG, Yusuf AA, Salisu AI. High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1 genetic variant in a Nigerian population: implications for transfusion practice in a resource-limited setting. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;44(3):386-391.
 5. Stanić H, Kruhonja Galić Z, Dogić V, Bingulac-Popović J, Jukić I. Serological and molecular characterisation of the most prevalent weak D variants in Croatian population. *Transfus Med*. 2023;33(2):132-136.
doi:10.1111/tme.12944
 6. Hou J, Li J, Xia Y, et al. Frequency of the “Asia type” DEL with weak D phenotype in Chinese. *Transfus Clin Biol*. 2023;30(4):387-392.
doi:10.1016/j.traccli.2023.06.003
 7. Sutantie NA, Que BJ, Taihuttu YMJ, Noya FC, Huwae LBS, Rahawarin H, et al. Pemeriksaan golongan darah sistem ABO-Rhesus pada masyarakat di Desa Riring Kabupaten Seram Bagian Barat. *Glob Abdimas J Pengabdian Masy*. 2025;5(1):9-17.
 8. Daniel R, Zubair M, Alexander D. Rh blood group system. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
 9. Routray SS, Ray GK, Sahoo N, Karunakar BI, Tripathy S, Acharya D, Karunakar BI Jr. Serological weak expression of D antigen: a retrospective study of blood donors and patients at a teaching hospital in Eastern India. *Cureus*. 2024;16(12).
 10. Jeong D, Oh S, Song EY, Hong YJ, Park KU. Molecular characteristics of the serological weak D phenotype in Koreans. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):920.
 11. Routray SS, Ray GK, Sahoo N, Israel Karunakar B, Tripathy S, Acharya D. Serological Weak Expression of D Antigen: A Retrospective Study of Blood Donors and Patients at a Teaching Hospital in Eastern India. *Cureus*. 2024;16(12):e75125. Published 2024 Dec 4.
 12. Chung YN, Kim TY, Yu H, Bae JC, Cho D. Molecular basis of serological weak D phenotypes and RhD typing discrepancies identified in the Korean population. *Blood Transfus*. 2020;19(4):327.
 13. Garratty G. Serologic aspects of weak D phenotypes. *Transfus Med Rev*. 2000;14(1):33-42.
 14. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. Blood group systems and red cell

- antigens. In: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths; 2014.
15. Pratiwi E, Ritchie NK, Wibowo H. Deteksi varian rhesus D weak pada populasi rhesus negatif di Provinsi DKI Jakarta. *Media Ilmu Kesehatan*. 2022;11(2).
 16. Wu AH, Fitriati M, Edralyn D, Jardine A. Emergency transfusion of different rhesus blood type: will there be complications? *J Emerg Pract Trauma*. 2024;9(2):142-145.
 17. Aburto A, Toro L, López L, et al. Genotype analysis to clarify RhD variants in discrepant samples of Chilean population. *Front Immunol*. 2023;14:1299639.
 18. Chen J, Wang W, Li Y, et al. Molecular basis of DEL phenotype in East Asian populations. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(10):e24509.
 19. Matzhold EM, Wieser M, Riedl M, et al. Characterization of novel RHD allele variants and their implications for routine blood group diagnostics. *Biomedicines*. 2024;12(2):456.
 20. Parchure DS, Mishra GV, Kulkarni SS. Overview of the serologic and molecular basis of D variants with a focus on D variants in the Indian population. *Immunohematology*. 2023;39(2):82–90.
 21. Theiler C, Lomas-Francis C, Vege S, et al. Weak and partial D phenotyping: a comparison study between molecular and serologic results. *Immunohematology*. 2024;40(4):159-165.
 22. Collodel L, Gessoni G. RHD genotyping to resolve weak and discrepant RHD phenotypes: the “Serenissima” experience. *Int Blood Res Rev*. 2024;15(2):30-38.
 23. Barriteau CM, Lindholm PF, Hartman K, Sumugod RD, Ramsey G. RHD genotyping to resolve weak and discrepant RhD patient phenotypes. *Transfusion*. 2022;62(11):2194-2199.
 24. Šafić Stanić D, Jukić I, Hundrić-Haspl Ž, et al. RHD genotyping in patients with weak and discrepant RhD phenotypes. *Transfusion Medicine*. 2020;30(6):458–466.
 25. Leiva-Torres GA, Chevrier MC, Constanzo-Yanez J, et al. High prevalence of weak D type 42 in a large-scale RHD genotyping program in the province of Quebec (Canada). *Transfusion*. 2021;61(6):1789–1797.
 26. Oodi A, Daneshvar Z, Goudarzi S, Amirizadeh N. RHD genotyping of serological weak D phenotypes in Iranian blood donors and patients. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(6):102870.
 27. Khetan D, Verma A, Chaudhary RK, Shukla JS. Molecular characterisation of RhD variants in North Indian blood donor population.

Transfusion Medicine.
2020;30(6):441–449.