

ANEMIA SEL SABIT

Gede Agus Suwiryawan, I Wayan Putu Sutirta Yasa, DAP Rasmika Dewi
Department of Clinical Pathology Faculty of Medicine Udayana University /
Sanglah Hospital

ABSTRACT

Anemia is a form of blood disorder most often occurs in the community. Sickle cell anemia is anemia due to hemoglobinopathy caused by a change in the amino acid-6 of the β globin chain. Sickle cell anemia is common in tropical areas of Africa and some parts of the region Saudi Arabia, India and the Mediterranean as well as black people in America. In addition there are also careers in various European countries. In pathophysiology, there are amino acid change from glutamic acid to valine in the β -globin chain that causes red blood cells become sickle-shaped when deoxygenated, but still be able to return to its normal shape when experiencing oxygenation. When the red blood cell membrane have been amended, the polymerization of red blood cells has become irreversible. Clinical picture seen in sickle cell anemia can be divided into two, namely: acute and chronic. Diagnosis can be done is to distinguish between heterozygous or homozygous sickle cell. Treatment provided in accordance with the clinical picture appears. Treatment that can be done is by blood transfusion, bone marrow transplant, anti-sickling drug delivery, and drug delivery to trigger the synthesis of HbF. Treatment still in the development stage is to use stem cells.

Keywords: Anemia, Sickle cell anemia, Hemoglobin

ANEMIA SEL SABIT

ABSTRAK

Anemia merupakan suatu bentuk kelainan pada darah yang paling sering terjadi pada masyarakat. Anemia sel sabit merupakan anemia karena hemoglobinopati yang disebabkan adanya perubahan asam amino ke-6 dari rantai globin β . Anemia sel sabit banyak terjadi di daerah tropis di Afrika dan sebagian kecil di daerah Arab Saudi, India dan Mediterania serta orang-orang kulit hitam di Amerika. Selain itu, ditemukan pula karier di berbagai negara Eropa. Secara patofisiologi, terdapat perubahan asam amino dari asam glutamat menjadi valin pada rantai globin β yang menyebabkan sel darah merah menjadi berbentuk sabit ketika mengalami deoksigenasi, tetapi masih dapat kembali ke bentuk normal bila mengalami oksigenasi. Ketika membran sel darah merah telah mengalami perubahan, maka polimerisasi sel darah merah telah menjadi ireversibel. Gambaran klinik yang tampak pada anemia sel sabit dapat dibedakan menjadi 2, yaitu akut dan kronis. Diagnosis yang dapat dilakukan adalah dengan membedakan antara penyakit sel sabit heterozigot dengan homozigot. Perawatan sesuai dengan gambaran klinis yang tampak. Pengobatan dapat dilakukan dengan transfusi darah, transplantasi sumsum tulang, pemberian obat anti-sickling, dan pemberian obat untuk memicu sintesis HbF. Pengobatan yang masih dalam tahap pengembangan adalah dengan menggunakan *stem cell*.

Kata kunci: Anemia, anemia sel sabit, Hemoglobin

Pendahuluan

Anemia merupakan suatu bentuk kelainan pada darah yang paling sering terjadi pada masyarakat.^{1,2,3} Sebenarnya, anemia ini tidak termasuk kelainan yang berbahaya. Akan tetapi, bila tidak ditangani dengan tepat dapat memicu terjadinya penyakit yang lebih parah. Anemia yang berasal dari kata dalam bahasa Yunani *anhaimia* yang secara harfiah berarti tanpa darah³ ini memiliki beberapa macam jenis yang dapat dibedakan berdasarkan penyebabnya. Secara garis besar, anemia dapat dibedakan menjadi 4 kelompok^{5,6}, yaitu: 1) anemia yang disebabkan oleh cacat atau masalah yang ada pada faktor konstitusional dari sel darah merah; 2) anemia yang disebabkan oleh defisiensi atau kekurangan bahan-bahan yang berasal dari luar tubuh; 3) anemia karena kehilangan sel darah merah yang baik dan sehat; dan 4) anemia yang disebabkan karena adanya reaksi autoimun dari tubuh.

Berdasarkan klasifikasi anemia di atas, anemia sel sabit termasuk dalam jenis anemia yang pertama, yaitu anemia yang disebabkan oleh cacat pada faktor konstitusional pada sel darah merah, dalam hal ini adalah cacat pada hemoglobin, yang disebut dengan istilah *hemoglobinopathy*. Berdasarkan kasus yang telah dijumpai, *Sickle Cell Disease* (Penyakit Sel Sabit) dan *thalassemia* merupakan hemoglobinopati yang paling sering dijumpai⁶.

Pengertian Anemia Sel Sabit

Penyakit sel sabit sebenarnya dapat dibedakan menjadi 2³, yaitu: 1) penyakit sel sabit yang heterozigot; dan 2) penyakit sel sabit yang homozigot.

Untuk penyakit sel sabit heterozigot, hemoglobin yang terdapat dalam darah pasien tidak hanya HbS saja, melainkan bisa saja ada bentuk kelainan hemoglobin yang lain seperti HbC, HbD, HbE, maupun β -*thalassemia*. Sebaliknya, dalam darah pasien penderita penyakit sel sabit homozigot hanya terdapat satu kelainan hemoglobin, yaitu HbS. Kelainan homozigot ini justru merupakan kelainan yang paling parah bila dibandingkan dengan kelainan heterozigot³. Berdasarkan kedua jenis tersebut, anemia sel sabit termasuk ke dalam penyakit sel sabit homozigot.

Anemia sel sabit merupakan suatu kelainan pada darah yang disebabkan karena adanya perubahan asam amino ke-6 pada rantai protein globin β yang menyebabkan adanya perubahan bentuk dari sel darah merah menjadi serupa dengan sabit, yang disebut dengan HbS^{3,6,7,8,9}.

Prevalensi dan Distribusi Anemia Sel Sabit

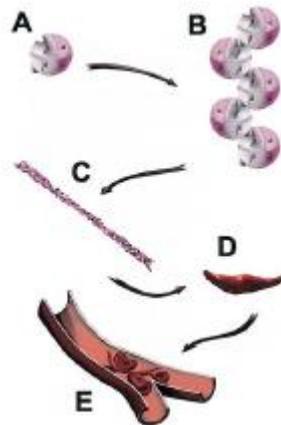
Anemia yang disebabkan karena kelainan pada hemoglobin, *hemoglobinopati*, merupakan suatu bentuk kelainan yang umum terjadi di dunia hingga mencapai angka 7% dari populasi dunia.^{5,8} Angka tersebut hingga mempengaruhi 300.000-400.000 bayi yang baru lahir tiap tahunnya menjadi penderita hemoglobinopati.^{5,7} Sebagian besar dari jumlah tersebut, sekitar 250.000 bayi, merupakan penderita penyakit sel sabit. Dari seluruh jumlah penderita penyakit sel sabit tersebut, prevalensi tertinggi terdapat di daerah tropis Afrika, tepatnya di daerah Benin, Uganda, Senegal, Afrika Tengah, dan pantai barat Afrika.^{5,6} Selain daerah-daerah Afrika tersebut, terdapat juga penderita dengan prevalensi yang lebih kecil di daerah mediterania, Arab Saudi, India, dan di antara orang-orang kulit hitam di Amerika Serikat⁵.

Selain jumlah dari penderita penyakit sel sabit tersebut, jumlah dari karier penyakit tersebut juga harus diperhatikan, karena penyakit sel sabit ini termasuk kelainan genetik yang dapat diwariskan dari orang tua kepadanya anaknya. Di berbagai negara Eropa non-endemik penyakit sel sabit telah dilakukan survei untuk mengetahui jumlah karier di negara mereka, diantaranya Albania ditemukan 3% karier; Prancis 0,6%; Portugal 0,57%; Yunani 0,53%; Belanda 0,47%; Inggris 0,47%; Turki 0,44%; Skotlandia 0,01%; Finlandia 0,02%; Irlandia 0,08%⁵; Amerika Serikat, Amerika Latin dan karibia ditemukan 8% karier⁹.

Patofisiologi Anemia Sel Sabit

Perubahan asam amino ke-6 pada rantai protein globin β dari asam glutamat menjadi valin ternyata membawa dampak yang sangat besar terhadap morfologi sel darah merah dan interaksi hemoglobin dalam sel darah merah tersebut. Perubahan asam amino tersebut menyebabkan HbS mempunyai kecenderungan untuk berikatan dengan HbS yang lain sehingga membentuk suatu rantai spiral

yang menyerupai tali tambang ketika mengalami deoksigenasi, sehingga secara keseluruhan bentuk dari sel darah merah tidak lagi menjadi bikonkaf, tetapi menyerupai sabit. Proses pembentukan rantai spiral tersebut disebut dengan polimerisasi. Proses polimerisasi tersebut akan menyebabkan adanya peningkatan viskositas dan solubilitas dari darah, sehingga darah akan menjadi lebih kental yang kemudian dapat menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah kecil.⁴



Gambar 1. Diagram Proses Polimerisasi.¹ A. Molekul HbS. B. HbS yang berikatan dengan HbS lainnya. C. Bentuk yang mirip tali tambang hasil ikatan HbS. D. Morfologi SDM yang menyerupai sabit. E. Penyumbatan yang terjadi pada pembuluh darah

Pada tahap awal penyakit ini, sel darah merah yang telah mengalami polimerisasi masih dapat kembali ke bentuknya semula jika mengalami oksigenasi. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi proses polimerisasi; 1) oksigen; 2) konsentrasi HbS dalam darah; dan 3) suhu.

Oksigen. Oksigen memegang peranan penting dalam proses polimerisasi. Ketika oksigen terlepas dari sel darah merah untuk menuju ke jaringan tubuh, hal ini akan memicu terjadinya polimerisasi karena pada saat itu hemoglobin mengalami deoksigenasi. Akan tetapi, masih ada faktor lain, yang masih berkaitan dengan afinitas hemoglobin-oksigen, yang juga mempengaruhi polimerisasi, yaitu senyawa 2,3-BPG (*2,3-bifosfoglisarat*) dan nilai pH darah. Pada proses pelepasan ikatan hemoglobin-oksigen, senyawa 2,3-BPG memegang peranan penting dalam menurunkan afinitas hemoglobin terhadap oksigen^{2,7}, sehingga peningkatan senyawa 2,3-BPG akan dapat memicu polimerisasi hemoglobin. Sementara itu, penurunan nilai pH akan menyebabkan jumlah ion hidrogen (H^+) meningkat

sehingga akan memaksa hemoglobin melepaskan oksigen untuk membentuk senyawa HHb^{2,7}. Dengan demikian, memicu terjadinya polimerisasi.

Konsentrasi HbS dalam darah. Konsentrasi HbS dalam darah dapat memicu terjadinya polimerisasi. Pada umumnya, polimerisasi akan terjadi bila konsentrasi HbS naik melebihi 20.8 g/dl.

Suhu. Suhu mempengaruhi keadaan kental dari deoksiHbS. DeoksiHbS akan mengalami pencairan bila mengalami pendinginan, tetapi perlu diperhatikan pula bahwa pendinginan tersebut dapat memperburuk keadaan penderita sebab akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi. Faktor yang keempat adalah hemoglobin lain selain HbS. Beberapa hemoglobin dapat menghambat terjadinya polimerisasi, sedangkan yang lainnya dapat memicu polimerisasi. HbF dan HbA merupakan contoh dari hemoglobin yang dapat menghambat proses polimerisasi. Kedua hemoglobin tersebut, ketika mengalami deoksigenasi tidak akan mengalami polimerisasi dan tidak menjadi bentuk sabit, sehingga dapat menjaga viskositas serta volume darah untuk tidak berubah menjadi lebih kental. Berkaitan dengan hal ini, agen apapun yang dapat meningkatkan volume darah akan dapat mencegah terjadinya polimerisasi. Dalam kasus ini, HbF dan HbA yang terdapat dalam darah seolah-olah menambah volume darah yang sedang mengalami perubahan menjadi lebih kental. Sebaliknya, HbC, HbD, HbO Arab dan HbJ merupakan contoh hemoglobin yang dapat memicu terjadinya polimerisasi⁹. Faktor kelima adalah infeksi. Beberapa infeksi dapat mempengaruhi terjadinya polimerisasi hemoglobin, seperti demam, muntah, diare dapat menyebabkan dehidrasi yang berkaitan dengan volume darah yang berkurang sehingga memicu perubahan darah menjadi lebih kental; asupan makanan yang kurang dapat menyebabkan terjadinya asidosis yang dapat menurunkan nilai pH darah sehingga memicu terjadinya polimerisasi hemoglobin; pneumonia dapat menyebabkan terjadinya hipoksemia yang secara langsung mengurangi jumlah oksigen dalam darah, dengan demikian dapat menyebabkan deoksigenasi hemoglobin³.

Pada tahap tertentu, sel darah merah yang telah mengalami polimerisasi, tidak akan dapat kembali lagi ke bentuk normalnya. Hal ini disebabkan karena perubahan bentuk hemoglobin menjadi sabit berkali-kali telah mengubah membran sel darah merah yang menyebabkan terjadinya kebocoran ion kalium

dan masuknya ion natrium dan ion kalium yang hilang jauh lebih banyak bila dibandingkan dengan ion natrium yang diperoleh (pada perubahan yang reversibel, ion kalium yang hilang sejumlah dengan ion natrium yang diperoleh). Selain itu, juga terjadi peningkatan jumlah ion kalsium sebanyak empat kali lipat yang menyebabkan adanya aliran K-Cl dan terbukanya gerbang Gardos, yang merupakan gerbang keluarnya ion kalium yang diaktifkan oleh ion kalsium, yang menimbulkan kehilangan ion kalium yang lebih banyak lagi⁹.

Pada penderita yang masih banyak memiliki sel darah merah yang masih reversibel, sel darah merah tersebut memiliki kecenderungan untuk menempel ke sel endotelium. Hal ini berkaitan dengan terjadinya vasooklusi pada penderita anemia sel sabit. Sementara itu, pada penderita yang memiliki lebih banyak sel darah merah yang ireversibel, sel darah merah tersebut memicu akumulasi IgG pada permukaan selnya yang kemudian akan dikenali oleh reseptor makrofag sehingga menyebabkan *erythrophagocytosis*⁹.

Gambaran Klinik

Gambaran klinik pada penderita anemia sel sabit dapat dibedakan menjadi 2 jenis, yaitu gambaran klinis yang bersifat akut, dan gambaran klinis yang bersifat kronis. Berikut ini beberapa gambaran klinis yang bersifat akut^{1,6,9}:

1. Penyumbatan pembuluh darah (*vasoocclusive*)

Penyumbatan pembuluh darah ini dapat disebabkan apabila penderita mengalami demam, dehidrasi, suhu dingin, kehamilan, tekanan emosional maupun asidosis. Penyumbatan ini akan dirasakan oleh penderita sebagai rasa nyeri. Rasa nyeri tersebut dapat terjadi diberbagai tempat, sesuai dengan tempat terjadinya penyumbatan, seperti dada, tulang, perut maupun otak. Penyumbatan yang terjadi pada otak dapat menyebabkan stroke. Rasa nyeri di perut pada umumnya disebabkan karena terjadi infark pada limpa. Rasa nyeri pada dada sering disertai dengan infeksi bakteri yang kemudian disebut dengan istilah *acute chest syndrome* (ACS).

2. *Hand-foot syndrome*

Sindrom ini ditandai dengan adanya pembengkakan pada punggung tangan dan kaki, *nonerythematous*, dan terasa sangat sakit yang disertai dengan demam dan peningkatan jumlah leukosit.

3. Priapismus

Priapismus ini dialami oleh sebagian besar penderita anemia sel sabit yang berusia antara 5-13 tahun dan 21-29 tahun. Hal ini umumnya dimulai malam hari ketika tidur yang disebabkan karena terjadinya dehidrasi dan hipoventasi yang kemudian menyebabkan terjadinya stagnansi aliran darah pada daerah penis. Semakin tua usia penderita, maka prognosinya akan semakin buruk dan dapat menyebabkan impotensi.

4. Krisis aplastik

Krisis aplastik ini disebabkan karena terjadi penurunan pembentukan sel darah merah yang disertai dengan demam. Berdasarkan studi epidemiologi, hal ini disebabkan karena adanya infeksi virus, yaitu *human parvovirus B19*.

5. Penggumpalan darah pada limpa

Hal ini ditandai dengan turunnya konsentrasi Hb paling tidak menjadi 2 g/dl dan terjadinya *splenomegaly*.

6. Krisis hemolisis

Krisis hemolisis ini disebabkan karena terlalu pendeknya usia sel darah merah sehingga semakin cepat terjadinya hemolisis. Hal ini menyebabkan turunnya hemoglobin dan naiknya retikulosit, yang kemudian memicu terjadinya *jaundice*.

Berikut ini beberapa gambaran klinis yang bersifat kronis⁹: 1) Terhambatnya pertumbuhan dan perkembangan; 2) *Osteonecrosis*; 3) Retardasi mental; 4) Berkurangnya integrasi visual-motor; 5) Berkurangnya daya ingat; 6) Berkurangnya perhatian dan konsentrasi (*attention and concentration*); 7) *Cardiomegaly*; 8) *Obstructive lung disease*; 9) Gangguan fungsi hati; 10) *Hematuria*; 11) Gagal ginjal; 12) Kebutaan; dan 13) *Leg ulcer*.

Gambaran Laboratorium

Untuk Pemeriksaan darah lengkap akan diperoleh^{1,6,9}: 1) konsentrasi Hb 6-10 g/dl; 2) rata-rata MCV \pm 90 μm^3 ; 3) rata-rata MCHC \pm 34 g/dl; 4) leukositosis; dan 5) trombotosis.

Untuk pemeriksaan hapusan darah tepi akan diperoleh^{6,9}: 1) jumlah retikulosit 4%-24%; dan 2) anemia normositik normokrom. Pada pemeriksaan penunjang lainnya akan ditemukan^{6,9}: 1) peningkatan imunoglobulin; 2) peningkatan jumlah B limfosit; 3) penurunan jumlah T limfosit; dan 4) peningkatan feritin pada penderita yang menerima transfusi.

Diagnosis dan Diagnosis Banding Anemia sel sabit

Setelah dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik, untuk mengetahui gambaran klinis dari penderita, hal selanjutnya yang dapat dilakukan dalam menegakkan diagnosis adalah melakukan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang paling sederhana yang dapat dilakukan adalah dengan cara memberikan darah suatu agen yang dapat memicu terjadinya deoksigenasi, seperti *sodium dithionite*. Pada darah yang mengandung HbS akan didapati darah yang kental setelah dilakukan penambahan. Akan tetapi, cara ini dapat menyebabkan hasil yang positif semu maupun negatif semu. Hasil positif semu akan diperoleh jika terdapat *hyperglobulinemia* atau terdapat hemoglobin lain yang tidak normal selain HbS., sedangkan hasil negatif semu akan diperoleh jika jumlah sel darah merah yang digunakan tidak tepat⁹. Oleh karena itu, cara ini sebaiknya tidak digunakan untuk pemeriksaan utama dalam menegakkan diagnosis.

Tes yang digunakan untuk mendeteksi HbS dalam diagnosis anemia sel sabit yang paling sering digunakan adalah *electrophoresis*^{6,9}. Tes ini kerap kali digunakan karena cepat, murah dan efektif dalam pemisahan hemoglobin normal dengan yang tidak normal. Pada kasus penyakit sel sabit heterozigot, terkadang hasil elektroforesis yang menampakkan hasil yang sukar untuk dibedakan dengan homozigot, misalnya saja anemia HbS- β^0 *Thalassemia*. Selain itu, terkadang penyakit sel sabit heterozigot juga menunjukkan gejala-gejala yang sama dengan anemia sel sabit, seperti *splenomegaly*, ACS, infeksi bakterial maupun viral, keadaan aplastik, hemolisis berlebihan, dehidrasi. Untuk itu, di bawah ini akan

ditampilkan tabel diagnosis banding dari anemia sel sabit dengan penyakit sel sabit heterozigot menggunakan elektroforesis.

Tabel 1. Diagnosis Banding Menggunakan Elektroforesis pada pH 8,6⁵

Diagnosis	Gejala	Anemia	Morfologi SDM	Faktor Pembeda
Anemia sel sabit	Ada	Sedang atau Parah	ISC, Sel Target	
HbS-β° Thalassemia	Ada	Sedang atau Parah	ISC, Sel Target, Hypochromia, Microcytosis	HbA ₂ naik MCV, MCHC turun
HbS-HPFH	Tidak Ada	Tidak menderita	Sel Target	HbF terdistribusi merata pada eritrosit
HbS-D	Ada	Sedang	ISC, Sel Target	HbS dan D dapat dipisahkan dalam sitrat dan pH asam

Keterangan:

ISC → Irreversibly Sickled Cells

HPFH → Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin

MCV → Mean Cell Volume

MCHC → Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

Terapi

Adapun terapi yang dapat dilakukan terhadap penderita anemia sel sabit adalah^{1,6,8,9,10}:

1. Transfusi darah

Terapi transfusi ini bertujuan untuk menambahkan jumlah hemoglobin normal dalam darah sehingga dapat mencegah proses polimerisasi. Bila penderita kerap kali mengalami krisis, terutama vasoklusi, maka terapi ini perlu dilakukan dalam jangka panjang. Akan tetapi, perlu diperhatikan pula efek samping dari terapi transfusi ini, yaitu terjadinya *hyperviscosity*, yang disebabkan karena penambahan hematokrit berbanding lurus dengan dengan viskositas darah, *hypersplenism*, keracunan besi, dan kemungkinan infeksi, yang disebabkan karena *screening* darah yang kurang akurat.

2. Terapi gen

Terapi gen ini menggunakan *stem cell* dan virus sebagai vektornya, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), dan *Human Foamy Virus* (HFV).

3. Transplantasi sumsum tulang
4. Mengaktifkan sintesa HbF
5. Pemberian agen anti *sickling*
6. Penurunan MCHC
7. Jika terjadi krisis, berikan suasana hangat, infus salin fisiologik 3 L/hari, atasi infeksi, berikan analgesik secukupnya.

Kesimpulan

Beberapa hal yang dapat disimpulkan adalah:

1. Anemia sel sabit merupakan anemia karena hemoglobinopati yang disebabkan adanya perubahan asam amino ke-6 dari rantai globin β .
2. Anemia sel sabit banyak terjadi di daerah tropis di Afrika dan sebagian kecil di daerah Arab Saudi, India dan Mediterania serta orang-orang kulit hitam di Amerika. Selain itu, ditemukan pula karier di berbagai negara Eropa.
3. Secara patofisiologi, terdapat perubahan asam amino dari asam glutamat menjadi valin pada rantai globin β yang menyebabkan sel darah merah menjadi berbentuk sabit ketika mengalami deoksigenasi, tetapi masih dapat kembali ke bentuk normal bila mengalami oksigenasi.
4. Ketika membran sel darah merah telah mengalami perubahan, maka polimerisasi sel darah merah telah menjadi ireversibel.
5. Gambaran klinik yang tampak pada anemia sel sabit dapat dibedakan menjadi 2, yaitu akut dan kronis.
6. Diagnosis yang dapat dilakukan adalah dengan membedakan antara penyakit sel sabit heterozigot atau homozigot, kemudian memberikan perawatan sesuai dengan gambaran klinis yang tampak.
7. Pengobatan yang dapat dilakukan adalah dengan transfusi darah, transplantasi sumsum tulang, pemberian obat anti-sickling, pemberian obat untuk memicu sintesis HbF, dan yang masih dalam tahap pengembangan adalah dengan menggunakan *stem*

DAFTAR PUSTAKA

1. Bakta, IM. Anemia Hemolitik. Dalam: Kastrifah, Purba DL, editor. Hematologi Klinik Ringkas edisi I. Jakarta: EGC; 2007; 5; 50-96.
2. Benz EJ. Hemoglobinopathies. Dalam: Harrison's Principle of Internal Medicine 15th edition CD-ROM. USA: The McGraw-Hill Companies. 2001; 106; 666-74.
3. Beutler E. Disorders of Hemoglobin Structure: Sickle Cell Anemia and Related Abnormalities. Dalam: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. Williams Hematology 8th ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2001; 47; 581-605.
4. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. From the Archives of the AFIP Sickle Cell Anemia. [serial online] 2001; 21; 971-94. Available from: <http://radiographics.rsnajnl.org/cgi/content/full/21/4/971?maxtoshow=&HITS=&hits=&RESULTFORMAT=&fulltext=From+the+Archives+of+the+AFIP+Sickle+Cell+Anemia&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>. Accessed July 2nd, 2008.
5. Roberts I, Montalembert M. Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe. [serial online] 2007; 92; 865-71. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/content/full/92/7/865?maxtoshow=&HITS=&hits=&RESULTFORMAT=1&andorexacttitle=and&fulltext=Sickle+cell+disease+as+a+paradigm+of+immigration+hematology+new+challenges+for&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>. Accessed July 2nd, 2008.
6. Sadikin, Mohamad. Anemia. Dalam: Rusmiyati, editor. Biokimia Darah edisi I. Jakarta: Widya Medika; 2001; 4; 30-8.
7. Sadikin, Mohamad. Sel Darah Merah. Dalam: Rusmiyati, editor. Biokimia Darah edisi I. Jakarta: Widya Medika; 2001; 3; 20-9.
8. Walters MC, Nienhuis AW, Vichinsky E. Novel Therapeutic Approaches in Sickle Cell Disease. [serial online] 2002; 10-34. Available from: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2002/1/10?maxtoshow=&HITS=&hits=&RESULTFORMAT=1&andorexacttitle=and&fulltext=Novel+Therapeutic+Approaches+in+Sickle+Cell+Disease&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>. Accessed July 2nd, 2008.
9. Wang, WC, John NL. Sickle Cell Anemia and Other Sickling Syndromes. Dalam: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology 10th ed. USA: Williams & Wilkins; 1999; 51; 1346-97.
10. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. [serial online] 1993; 81; 1109-23. Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org>. Accessed July 2nd, 2008.

