

## Laporan Kasus

### Hemoglobin SD dengan Eosinofilia

### *Haemoglobin SD with Eosinophilia*

Donaliazarti<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Abdurrab

#### ABSTRAK

Hemoglobin SD adalah suatu keadaan heterozigot HbS dan HbD yang merupakan bentuk penyakit sel sabit yang jarang. Pasien dengan Hb SD menunjukkan manifestasi klinis yang bervariasi. *High performance liquid chromatography* (HPLC) merupakan metode rujukan untuk membantu menegakkan diagnosis kelainan Hb saat ini. Anak laki-laki berusia 7 tahun mengeluh nyeri pada kedua tungkai sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit dan sudah muncul berulang sejak 4 tahun yang lalu. Keluhan disertai demam dan tampak pucat. Riwayat keluar cacing dari BAB usia 2 tahun. Pemeriksaan fisik menunjukkan hipertermia, konjungtiva anemis, limfadenopati dan hepatomegali. Hasil pemeriksaan hematologi menunjukkan anemia normositik normokrom dengan retikulositosis dan leukositosis dengan eosinofilia. Hasil pemeriksaan HPLC menunjukkan adanya *S-window*, *D-window*, dan peningkatan HbF. Nyeri pada kedua tungkai merupakan gambaran terjadinya proses vasooklusif akut yang dicetuskan oleh keadaan demam dan infeksi. Sumber infeksi pada pasien ini belum diketahui pasti namun diperkirakan adalah infestasi cacing yang didiagnosis banding dengan sindrom hipereosinofilik. Manifestasi klinis lainnya dihubungkan dengan anemia hemolitik yang dapat terjadi intravaskular maupun ekstrasvaskular.

**Kata kunci:** eosinofilia, hemoglobin SD, HPLC, infestasi cacing

#### ABSTRACT

*Haemoglobin SD is a heterozygous condition of HbS and HbD which is a rare form of sickle cell disease. Patients with haemoglobin SD shows varying clinical manifestations. High performance liquid chromatography (HPLC) method is a gold standard for diagnosing Hb disorders. A 7-year-old boy complained of pain in both limbs in the last 5 days before admission and it had appeared repeatedly in the last 4 years ago. Complaints accompanied by fever and appeared pale. Patient had suffered intestinal worms about 2 year ago. Physical examination showed hyperthermia, anemic, lymphadenopathy and hepatomegaly. Haematologic profiles showed normocytic normochrome anemia with reticulocytosis and leukocytosis with eosinophilia. HPLC showed S-window, D-window, and increasing of HbF. Pain in both limbs was an illustration of the occurrence an acute vaso-occlusive process triggered by fever and infection. The source of infection in this patient was not known for sure but it was estimated caused by worm's infestation and differential diagnosed with hyper eosinophilic syndrome. Other clinical manifestations were associated with hemolytic anemia that can occur intravascular or extravascular.*

**Keywords:** eosinophilia, HPLC, SD haemoglobin, worm's infestation

---

\*Korespondensi: Donaliazarti, email: [donandorafli@gmail.com](mailto:donandorafli@gmail.com)

---

Artikel info: Online published first 25 April 2018; Received 3 November 2017; Accepted 31 Januari 2018.

DOI: <https://doi.org/10.26891/jkm.v1i2.2018.130-135>

Penyakit sel sabit merupakan hemoglobinopati yang disebabkan mutasi rantai  $\beta$  globin berupa substitusi asam amino ke-6 yaitu asam glutamat menjadi valin. Mutasi tersebut menyebabkan terbentuknya sel sabit pada keadaan deoksigenasi.<sup>1,2,3</sup>

Kelainan genetik HbS dapat berdiri sendiri atau bersamaan dengan kelainan hemoglobin varian lainnya/thalasemia yang menimbulkan sejumlah sindrom *sickling* di antaranya HbS homozigot (HbSS/anemia sel sabit, yang paling umum), kemudian diikuti sel sabit-HbC (HbSC), dan sel sabit-thalasemia beta (HbS-thal $\beta$ ).<sup>3,4</sup> Bentuk penyakit sel sabit yang jarang di antaranya Hb SD-Punjab, Hb SO-Arab, dan Hb SE.<sup>4</sup>

Hemoglobin D Punjab atau Hb D Los Angeles memiliki mutasi basa guanin menjadi sitosin sehingga terjadi perubahan asam amino pada kodon 121 yaitu asam glutamat menjadi glutamin. Pasien dengan Hb SD menunjukkan manifestasi klinis yang bervariasi tetapi biasanya mengalami anemia hemolitik ringan sampai sedang. Hemoglobin D tidak mengalami polimerisasi tetapi beberapa literatur menyatakan HbD dapat meningkatkan interaksi hidrofobik antar molekul HbS sehingga mempermudah terjadinya polimerisasi Hb S.<sup>5,6</sup> *High performance liquid chromatography* pada Penyakit SD menunjukkan adanya *S-window* dan *D-window* yang normalnya tidak ada.<sup>6</sup>

#### LAPORAN KASUS

Seorang anak laki-laki berusia 7 tahun datang dengan keluhan nyeri pada kedua tungkai sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit. Nyeri timbul ketika tungkai digerakkan atau ditekan. Nyeri ini sudah muncul berulang sejak 4 tahun yang lalu terutama jika anak demam. Keluhan disertai demam sejak 6 hari sebelum masuk rumah sakit. Demam dirasakan hilang timbul, tidak menggigil, dan tidak berkeringat. Anak tampak pucat yang disadari oleh orang tuanya sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Riwayat keluar cacing dari BAB usia 2 tahun. Pasien minum obat cacing setiap 6 bulan, terakhir minum 1 tahun yang lalu. Terdapat gangguan pertumbuhan serta hygiene dan sanitasi lingkungan yang kurang baik. Keadaan umum tampak sakit sedang, dengan tanda vital tekanan darah 100/70 mmHg, nadi 100x/menit, suhu 39,2°C, respirasi 25x/menit. Status antropometri: BB 15 kg, TB 107 cm, BB/U 73%, TB/U 93%, BB/TB 83%. Pada pemeriksaan fisik ditemukan konjungtiva anemis, teraba pembesaran kelenjar getah bening multipel di regio *colli* serta inguinal dekstra dan sinistra, teraba kenyal, mudah

digerakkan, dan tidak nyeri. Hepar teraba 1/2 bawah *arcus costarum* dan 2/3 bawah *processus xyphoideus*, dengan pinggir tajam, permukaan rata, konsistensi kenyal, dan nyeri tekan. Hasil pemeriksaan hematologi dapat dilihat pada **tabel 1** dan pemeriksaan kimia klinik pada **tabel 2**.

**Tabel 1. Hasil pemeriksaan hematologi**

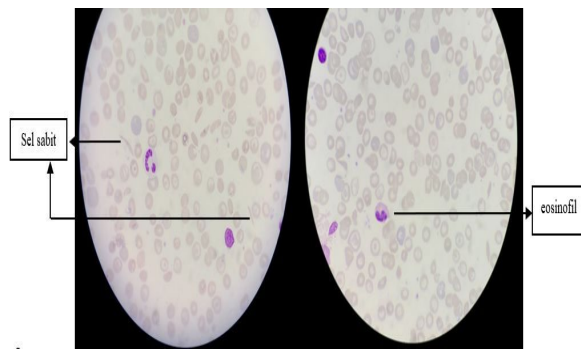
Parameter	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
Hemoglobin	6,5	g/dL	10,2-15,2
Leukosit	17.800	/mm <sup>3</sup>	5.000-17.000
Hitung Jenis			
- Basofil	0	%	0-2
- Eosinofil	21	%	1-4
- N. Batang	0	%	0-5
- N. Segmen	45	%	29-65
- Limfosit	30	%	29-65
- Monosit	4	%	2-11
Trombosit	420.000	/mm <sup>3</sup>	150.000-450.000
Hematokrit	20	%	34-48
Eritrosit	2,2	x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	4,0-5,2
Retikulosit	3,8	%	0,5-1,5
MCV	90	fl	80-94
MCH	29	pg	26-32
MCHC	32	%	32-36
Gambaran darah tepi			
Eritrosit	Anisositosis normokrom, hipokrom (+), polikromasi, poikilositosis: <i>target cell</i> (+), <i>cigar cell</i> (+), fragmentosit (+), sel sabit (+), ditemukan eritrosit berinti 9/100 leukosit.		
Leukosit	Jumlah meningkat, eosinofilia, limfosit atipik (+)		
Trombosit	Jumlah cukup, morfologi normal		

**Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kimia Klinik**

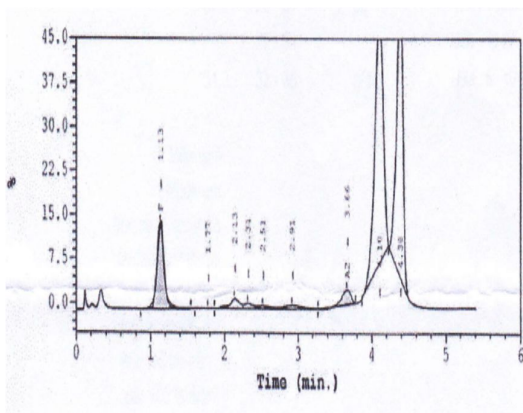
Parameter	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
Bilirubin total	1,2	mg/dL	0,1-1,0
Bilirubin direk	0,4	mg/dL	< 0,3
Bilirubin indirek	0,8	mg/dL	< 0,7
Ureum	20	mg/dL	10-50
Kreatinin	0,3	mg/dL	0,2-0,6
Glukosa Sewaktu	97	mg/dL	< 200
Natrium	131	mmol/L	134-143
Kalium	4,2	mmol/L	3,3-4,6
Klorida	102	mmol/L	98-106
Kalsium	8,5	mg/dL	8,4-10,2

Gambaran sediaan hapus darah tepi dapat dilihat pada **gambar 1**. Pada pasien ini juga dilakukan pemeriksaan HPLC dengan hasil sebagaimana ditunjukkan pada **gambar 2** dan **tabel 3**.

Berdasarkan keluhan, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium di atas maka pasien didiagnosis sebagai Penyakit Hemoglobin S-D dan suspek infestasi cacing (ankilostomiasis/trikuriasis) dengan diagnosis banding sindrom hipereosinofilik.



Gambar 1. Hasil pemeriksaan sediaan hapus darah tepi (perbesaran 1000x)



Gambar 2. Kromatogram hasil pemeriksaan HPLC

Tabel 3. Hasil pemeriksaan HPLC

Peak name	Calibrated area (%)	Area (%)	Retention time (min)	Peak area
F	12,0		1,13	214.375
P3		0,1	1,77	1.075
Ao		1,9	2,13	34.515
Unknown		0,9	2,31	15.925
Unknown		0,6	2,51	11.760
Unknown		1,2	2,91	22.121
A2	2,5		3,66	50.001
D-window		43,4	4,10	796.594
S-window		37,5	4,38	687.868
			Total area	1.834.234

## DISKUSI

Pasien mengalami nyeri pada kedua tungkai yang merupakan gambaran terjadinya proses vasooklusif akut. Proses tersebut terjadi ketika aliran mikrovaskulatur terganggu oleh sel sabit yang menyebabkan terjadinya iskemia dan menimbulkan nyeri. Keadaan yang mencetuskan vasooklusif adalah hipoksia, dehidrasi, infeksi, demam, dan keadaan dingin yang ekstrim.<sup>7,8</sup> Demam dan infeksi diperkirakan sebagai pencetus proses vasooklusif pada pasien ini.

Pasien mengalami demam yang hilang timbul dan pada pemeriksaan fisik didapatkan suhu 39,2°C.

Demam diperkirakan disebabkan oleh infeksi. Semua anak dengan penyakit sel sabit memiliki risiko lebih tinggi mengalami infeksi. Hal ini disebabkan anak dengan penyakit sel sabit memiliki sistem imun abnormal sejak usia 6 bulan yang berhubungan dengan infark lien.<sup>8</sup>

Sumber infeksi pada pasien ini belum diketahui pasti, namun pasien memiliki riwayat keluar cacing dari BAB usia 2 tahun dan terakhir minum obat cacing 1 tahun yang lalu. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis dengan eosinofilia sehingga diperkirakan sumber infeksi pasien ini adalah infestasi cacing.

Infestasi cacing merupakan penyakit umum pada anak di negara berkembang yang berada di Asia, Afrika, dan Amerika Latin. Infestasi cacing tersebut di antaranya askariasis, trikuriasis, ankilostomiasis, dan enterobiasis.<sup>9</sup> Mekanisme pertahanan tubuh terhadap infestasi cacing terjadi melalui respons antibodi IgE dan eosinofil. Cacing merangsang sel Th2 untuk menghasilkan IL-5 yang menginduksi pembentukan dan perkembangan eosinofil.<sup>10</sup> Infestasi cacing pada pasien ini didiagnosis banding dengan sindrom hipereosinofilik yang ditandai jumlah eosinofil >1500/ $\mu$ L selama lebih dari 6 bulan dan adanya keterlibatan sejumlah organ tanpa ditemukan penyebab lainnya. Manifestasinya bervariasi mulai dari asimtomatik sampai menimbulkan gejala berat yang menyebabkan kematian tetapi keadaan ini sangat jarang ditemukan pada anak.<sup>11</sup>

Pasien tampak pucat dengan konjungtiva anemis. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan penurunan Hb, Ht, dan eritrosit. Gambaran darah tepi menunjukkan anisositosis normokrom, polikromasi, peningkatan retikulosit, poikilositosis: *target cell* (+), *cigar cell* (+), fragmentosit (+), *sickle cell* (+), dan ditemukan eritrosit berinti 9/100 leukosit. Jumlah retikulosit setelah koreksi dengan nilai hematokrit meningkat yaitu 3,8%. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan penyakit sel sabit memiliki gambaran normositik normokrom dengan poikilositosis dan peningkatan aktivitas eritropoiesis (anemia hemolitik).<sup>1</sup>

Sediaan hapus darah tepi menunjukkan adanya sebagian sel eritrosit yang hipokrom dan mikrositik; tetapi nilai MCV, MCH, dan MCHC masing-masing sebesar 90 fl, 29 pg, dan 32%. Hal tersebut disebabkan adanya sejumlah sel polikrom sehingga perhitungan nilai eritrosit rata-rata masih dalam batas normal. Pasien didiagnosis sebagai penyakit hemoglobin SD berdasarkan HPLC dengan Hb 6,5

g/dL. Pasien dengan penyakit hemoglobin SD umumnya memiliki Hb 8 g/dL, artinya pasien memiliki kadar Hb lebih rendah dibandingkan biasanya. Anemia kronis yang lebih berat pada penyakit sel sabit umumnya disebabkan adanya kondisi lain.<sup>12</sup> Adanya sel hipokrom dan mikrositik serta riwayat pasien pernah terinfeksi cacing, maka diperkirakan pasien juga mengalami defisiensi Fe. Defisiensi Fe biasanya disebabkan infeksi cacing tambang (*Ancylostoma duodenale*) dan atau *Trichuris trichiura* sehingga pada pasien ini dapat dipikirkan terjadi infeksi campuran. Pemeriksaan lanjutan yang dianjurkan untuk menegakkan defisiensi Fe adalah pemeriksaan profil besi (feritin, *serum iron* (SI), *total iron binding capacity* (TIBC)).

Pemeriksaan hematologi dan sediaan hapus darah tepi menunjukkan adanya anemia hemolitik. Proses hemolisis pada penyakit sel sabit dapat terjadi intravaskular dan ekstrasvaskular. Pemeriksaan kimia klinik pada pasien menunjukkan peningkatan bilirubin total, indirek, dan direk. Peningkatan bilirubin total didominasi oleh bilirubin indirek yang berasal dari proses hemolisis ekstrasvaskular. Hemolisis ekstrasvaskular terjadi oleh karena proses fagositosis sel sabit oleh monosit dan makrofag di *retikuloendotelial system* (RES).<sup>13</sup> Peningkatan kadar bilirubin pada pasien ini hanya sedikit sehingga kemungkinan pasien juga mengalami hemolisis intravaskular. Hemolisis intravaskular disebabkan lisis dari *complement-sensitive erythrocyte*. Proses *sickling* menyebabkan dehidrasi sel dan meningkatkan ekspresi protein *band 3* pada membran sehingga terjadi ikatan IgG dan komplemen pada permukaan sel sabit. Sel sabit tidak mampu menginaktivasi komplemen tersebut.<sup>1</sup>

Pemeriksaan yang dianjurkan pada pasien ini adalah laktat dehidrogenase (LDH), haptoglobin dan hemopeksin bebas serum, serta urinalisis (termasuk hemoglobin dan hemosiderin urin). Eritrosit memiliki kadar LDH intraseluler yang cukup tinggi sehingga akan ditemukan peningkatan LDH serum. Hemoglobin yang dilepaskan saat hemolisis intravaskular akan diikat oleh haptoglobin. Hemoglobin bebas juga akan dioksidasi menjadi methemoglobin dan dipecah menjadi heme dan globin. Heme berikatan dengan hemopeksin. Kompleks haptoglobin-hemoglobin dan heme-hemopeksin diangkut ke makrofag hati sehingga ditemukan penurunan kadar haptoglobin dan hemopeksin bebas. Hemoglobin bebas yang masih terdapat di dalam sirkulasi akan difiltrasi oleh glomerulus, kemudian direabsorpsi oleh tubulus

proksimal dan sisanya dikeluarkan melalui urin (hemoglobinuria). Hemoglobin yang mengendap pada sel tubulus dikeluarkan melalui urin dan tampak sebagai hemosiderin.<sup>14</sup>

Pemeriksaan sediaan hapus darah tepi menunjukkan adanya sel sabit. Kelainan utama anemia sel sabit adalah substitusi asam glutamat menjadi valin pada urutan asam amino ke-6 pada rantai beta globin. Substitusi kedua asam amino tersebut menyebabkan perubahan muatan yang memengaruhi mobilitas molekul Hb dan interaksi molekul Hb satu dengan lainnya. Deoksigenasi memudahkan molekul Hb membentuk ikatan satu sama lain dan memanjang membentuk polimer HbS yang tidak larut (*sickling*). Proses *sickling* pada penyakit hemoglobin SD terjadi saat saturasi oksigen turun mencapai <40%.<sup>7</sup>

Pemeriksaan hematologi lain yang dianjurkan adalah laju endap darah (LED). Laju endap darah mengukur kecepatan pengendapan eritrosit dalam plasma. Laju endap darah terjadi melalui tiga fase yaitu fase pembentukan *rouleaux* (15 menit pertama), fase pengendapan (15 menit kedua), dan fase pematangan (30 menit), yang dinilai dalam 1 jam. Keadaan anemia akan meningkatkan nilai LED karena jumlah eritrosit dan nilai Ht yang rendah, tetapi pada keadaan penyakit sel sabit, eritrosit yang berbentuk sabit akan sulit membentuk *rouleaux* sehingga nilai LED dalam 1 jam akan lebih kecil.<sup>15</sup>

Pemeriksaan abdomen pada pasien ini menunjukkan lien tidak teraba. Pasien dengan penyakit sel sabit mengalami pembesaran lien pada saat bayi dan anak, tetapi sering mengalami pengecilan di kemudian hari. Keadaan ini disebabkan adanya proses infark lien.<sup>3</sup> Sel sabit mengganggu aliran darah mikrovaskular sehingga terjadi infark.<sup>12</sup>

Hepar mudah teraba pada sebagian besar anak. Normalnya ujung hepar teraba 1 cm sampai 2 cm di bawah *arcus costarum* kanan pada bayi serta balita dan tidak teraba pada anak yang lebih tua.<sup>16</sup> Pemeriksaan abdomen pada pasien menunjukkan pembesaran hepar (hepar teraba 1/2 bawah *arcus costarum* dan 2/3 bawah *processus xyphoideus*). Keadaan tersebut disebabkan proses sekuestrasi dan peningkatan proses fagositosis sel sabit oleh sel Kupfer yang terdapat pada hepar.<sup>13</sup>

Pasien mengalami pembesaran kelenjar getah bening di aksila dan inguinal. Pembesaran kelenjar getah bening sering ditemukan pada pasien dengan penyakit sel sabit. Kelenjar getah bening merupakan bagian dari RES sehingga pembesaran kelenjar getah bening dapat dihubungkan dengan peningkatan proses fagositosis sel sabit oleh sel monosit dan

makrofag. Penyebab lain adalah pasien dengan penyakit sel sabit mudah mengalami infeksi sehingga pembesaran kelenjar getah bening dapat dihubungkan dengan proses infeksi.<sup>17</sup>

Pemeriksaan elektrolit pada pasien menunjukkan hiponatremia. Keadaan tersebut dihubungkan dengan kerusakan membran oleh proses *sickling unsickling* berulang. Kerusakan membran eritrosit menyebabkan perpindahan ion K<sup>+</sup> ke ekstraseluler dan ion Na<sup>+</sup> ke intraseluler serta terganggunya pompa Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>. Suatu penelitian juga menunjukkan adanya gangguan pada proses reabsorpsi Na<sup>+</sup> pada ginjal pasien dengan penyakit sel sabit.<sup>4</sup>

Perhitungan status gizi pada pasien menunjukkan BB/U 73% dan BB/TB 83%. Berdasarkan acuan standar status gizi, pasien ini termasuk ke dalam gizi kurang.<sup>18</sup> Anamnesis juga menunjukkan riwayat pertumbuhan terganggu. Gangguan pertumbuhan pada anak dengan penyakit sel sabit sering ditemukan yang dihubungkan dengan peningkatan proses eritropoiesis, *turn over* protein tubuh, dan kecepatan metabolisme basal.<sup>12</sup> Pasien memiliki riwayat keluar cacing dari BAB usia 2 tahun. Cacing akan menyerap zat gizi di dalam usus sehingga infestasi cacing juga berperan menyebabkan gizi kurang pada pasien ini.

*High performance liquid chromatography* pada penyakit hemoglobin SD menunjukkan adanya *S-window* dan *D-window*.<sup>5</sup> Hasil HPLC pada pasien ini menunjukkan adanya *D-window* sebesar 43,4% dan *S-window* sebesar 37,5% dengan HbF 12% sehingga pasien didiagnosis sebagai penyakit hemoglobin SD. Peningkatan HbF akan meringankan manifestasi klinis pasien dengan penyakit sel sabit. Hal ini disebabkan HbF yang terdiri dari 2 rantai  $\alpha$  dan 2 rantai  $\gamma$  tidak mengalami polimerisasi seperti HbS saat deoksigenasi.<sup>19</sup>

Hemoglobin F merupakan Hb dominan pada fetus mulai dari awal kehamilan sampai 1-2 bulan postnatal dan akan menurun ketika HbA mulai

meningkat. Prekursor eritroid pada orang dewasa hanya sedikit mengekspresikan gen  $\gamma$  tetapi pada keadaan stres eritropoiesis terjadi peningkatan HbF. Sejumlah sitokin berperan dalam stres eritropoiesis di antaranya eritropoietin, *stem cell factor*, *transforming growth factor* (TGF- $\beta$ ) yang merangsang sinyal intraseluler untuk mengaktifkan ekspresi gen  $\gamma$ .<sup>19</sup>

*High performance liquid chromatography* memberikan hasil berupa *analyte identification windows* yaitu interval waktu retensi Hb varian yang umum diketahui. Hal yang harus diperhatikan adalah adanya varian Hb lain yang memiliki waktu retensi sama dengan Hb varian umum dan penting dilakukan identifikasi Hb varian secara definitif pada pasien dengan Hb varian sehingga anjuran pemeriksaan berikutnya pada pasien ini adalah analisis DNA.<sup>20</sup> Skrining pada orang tua perlu dilakukan untuk mengetahui sumber kelainan gen yang diturunkan kepada pasien karena Hb SD merupakan penyakit herediter. Skrining pada saudara lain juga perlu dilakukan untuk mengetahui apakah mengalami kelainan Hb seperti dialami pasien.

#### SIMPULAN

Pasien dengan Hb SD menunjukkan manifestasi klinis yang bervariasi. Anemia yang disertai nyeri vasooklusif merupakan ciri khas penyakit sel sabit. Nyeri muncul tiba-tiba yang dapat dicetuskan oleh infeksi dan atau demam. Semua anak dengan penyakit sel sabit memiliki risiko lebih tinggi mengalami infeksi termasuk infestasi cacing karena mereka memiliki sistem imun abnormal yang berhubungan dengan infark lien.

#### KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Wang WC. Sick Cell Anemia and Oher Sickling Syndromes. Dalam: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, editor. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12 Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.p:2542-67.
2. Hebbel RP. Pathobiology of Sick Cell Disease. Dalam: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz J, Anastasi J, editor. *Hematology Basic Principles and Practice*. Sixth Edition. USA: Elsevier Saunders;2013.p:591-602.
3. Hoffbrand AV & Moss PAH, editor. *Hoffbrand's Essential Hematology*. Seventh Edition. UK: Blackwell Publishing; 2016.p: 72-86.
4. Kaushansky K, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Pichal JT. *Disorder of Hemoglobin Structure: Sick Cell Anemia and Related Abnormalities*. Eighth Edition, USA: McGraw-Hill. 2010.
5. Pandey S, Mishra RM, Pandey S, Shah V, Saxena R. *Molecular Characterization of Hemoglobin D Punjab Traits and Clinical-Hematological Profile of The Patients*. Sao Paulo Med J. 2012;130(4): 248-51.

6. Afzal H & Umair SF. Hemoglobin Sickle D Disease: A Presentation with Ischaemic Stroke. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(3): 348-50.
7. Randolph TR. Hemoglobinopathies (Structural Defects in Hemoglobin). Dalam: Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM, editor. *Hematology Clinical Principles and Applications.* Fourth Edition. USA: Elsevier Saunders; 2012. p: 369-79.
8. DeBaun MR, Frei-Jones MJ, Vichinsky EP. Sickle Cell Disease. Dalam: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics,* USA: Elsevier Saunders. 2016.p: 3492-3502.
9. Weatherhead JE & Hotez PJ. Worm Infections in Children. *Pediatrics in Review.* 2015; 36(8): 341-54.
10. Kresno SB. *Imunologi : Diagnosis dan Prosedur Laboratorium.* Edisi Kelima. Jakarta : Badan Penerbit FKUI. 2010. Hlm:208-14.
11. Rothschild BM. Pediatric Hypereosinophilic Syndrome. 2015 (diunduh tanggal 20/04/2016). Tersedia dari [www.medscape.com](http://www.medscape.com).
12. Sauntharajah Y, Vichinsky EP, Embury SH. Sickle Cell Disease. Dalam : Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JJ, Anastasi J, editor. *Hematology Basic Principles and Practice.* Sixth Edition. USA: Elsevier Saunders. 2013.p: 605-12.
13. Ilesanmi OO. Pathological Basis of Symptoms and Crises in Sickle Cell Disorder: Implications for Counseling and Psychotherapy. *Hematol Rep.* 2010; 2(1): e2.
14. Barcellini W & Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in The Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Disease Markers;* 2015. p:1-7.
15. Damanhoury GA, Jarullah J, Marouf S, Hindawi SI, Mushtaq G, Kamal MA. Clinical Biomarkers in Sickle Cell Disease. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2015; 22(1): 24-31.
16. Chiocca EM & Andreoni C. Assessment of the Abdomen and Regional Lymphatics. Dalam: Chiocca EM, editor. *Advanced Pediatric Assessment.* First Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.p: 391-411.
17. Saito N, Nadgir RN, Flower EN, Sakai O. Clinical and Radiologic Manifestations of Sickle Cell Disease in The Head and Neck. *Radiographics.* 2010; 30(4): 1021-35.
18. IDAI. *Asuhan Nutrisi Pediatrik.* UKK Nutrisi dan Penyakit Metabolik 2010 (diunduh tanggal 24/05/2016). Tersedia dari: [www.idai.or.id](http://www.idai.or.id).
19. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastiani P et al. Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Anemia, *Blood,* 2011; 118(1): 19-27.
20. Old J, Hartevelde CL, Synodinos JT, Petrou M, Angastiniotis M, Galanello R. *Prevention of Thalassemias and Other Hemoglobin Disorders.,* Second Edition. Cyprus : Thalassemia International Federation. 2012.p:35-40.