



Reticulocyte Hemoglobin Equivalent (Ret-He) sebagai Parameter Defisiensi Besi pada Bayi dan Anak

Lina Purnamasari

Dokter Spesialis Anak - RSUD Dr. H. Soemarno Sosroatmodjo, Kapuas, Kalimantan Tengah

ABSTRAK

Defisiensi besi dan anemia defisiensi besi masih menjadi masalah kesehatan pada bayi dan anak di dunia, termasuk di Indonesia. Banyak faktor yang dapat memengaruhi timbulnya defisiensi besi pada bayi dan anak antara lain faktor kehamilan, pertumbuhan yang cepat, nutrisi, penyakit, sosial ekonomi, dan lain-lain. Dampak negatif defisiensi besi atau anemia defisiensi besi pada bayi dan anak antara lain gangguan neurologis, pertumbuhan, perkembangan, imunitas, dan lain-lain. Deteksi dini sangat penting, salah satu parameter defisiensi besi adalah Ret-He.

Kata Kunci: Anemia defisiensi besi, defisiensi besi, Ret-He.

ABSTRACT

Iron deficiency and iron deficiency anemia are still health problems in infants and children around the world, including in Indonesia. There are many causal factors, including pregnancy, rapid growth, nutrition, disease, socioeconomics, etc. The impacts of iron deficiency or iron deficiency anemia include neurological disorders, growth, development, immunity, etc. Early detection is very important, one of the parameters of iron deficiency is Ret-He. **Lina Purnamasari. Ret-He as a Parameter of Iron Deficiency in Infants and Children.**

Keywords: Iron deficiency anemia, iron deficiency, Ret-He.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Defisiensi besi dan anemia defisiensi besi (ADB) pada bayi dan anak masih menjadi masalah kesehatan, baik secara global maupun di Indonesia.^{1,2} Data World Health Organization (WHO) menyebutkan prevalensi anemia pada balita di dunia tahun 2019 sekitar 39,8%,¹ sedangkan di Indonesia tahun 2019 adalah 38,4%.¹ Hampir separuh penyebab anemia pada bayi dan anak adalah anemia defisiensi besi (ADB).² Defisiensi besi berdampak pada gangguan hematopoiesis, selanjutnya terjadi penurunan hemoglobin (anemia). Dalam jangka panjang defisiensi besi pada bayi dan anak dapat menyebabkan gangguan tumbuh kembang.^{3,4}

DEFISIENSI BESI PADA ANAK

Zat besi adalah salah satu mineral penting dalam pembentukan hemoglobin, yang berfungsi untuk mengangkut oksigen ke seluruh tubuh. Metabolisme zat besi dalam tubuh secara skematik ada pada **Gambar 1**.⁵

Defisiensi besi adalah kondisi total zat besi

tubuh tidak cukup untuk mempertahankan fungsi fisiologis.² Kekurangan zat besi dapat mengganggu eritropoiesis, sehingga menyebabkan hemoglobin (Hb) turun atau anemia.^{6,7} Dampak negatif defisiensi besi pada periode pertumbuhan dan perkembangan otak terutama dalam 1000 hari pertama kehidupan adalah defisit neurologis seperti: IQ (*intelligence quotient*) rendah, kecepatan berpikir lambat, gangguan atensi, daya ingat, temperamen, fungsi motorik, kognitif, perilaku, ritme bangun-tidur; selain itu, jika tidak segera dideteksi dan diobati pada 2 tahun pertama kehidupan, defisiensi besi dapat menyebabkan gangguan tumbuh kembang dan imunitas.^{4,8,9}

Patofisiologi defisiensi besi pada bayi secara umum karena kurangnya cadangan besi, peningkatan kebutuhan besi akibat pertumbuhan, kurangnya asupan besi, gangguan penyerapan besi, dan kehilangan besi.¹⁰⁻¹² Faktor-faktor risiko defisiensi besi dan ADB meliputi anemia defisiensi besi pada ibu hamil, komplikasi kehamilan (ibu

dengan diabetes melitus, merokok, obesitas, inflamasi, dan pertumbuhan janin terhambat), perdarahan fetomaternal, diet ibu, jumlah paritas tinggi, kelahiran prematur, bayi berat lahir rendah (BBLR), kembar, perdarahan pada bayi, dan lain-lain.^{9-11,13} Kelompok BBLR berisiko tinggi ADB karena cadangan zat besi rendah saat lahir.¹⁴ Puncak ADB terutama pada usia 9-12 bulan karena pasokan tidak memenuhi peningkatan kebutuhan zat besi pada usia tersebut;¹⁴ kebutuhan besi pada usia 0-6 bulan adalah $\pm 0,27$ mg/hari, meningkat menjadi 11 mg/hari pada usia 7-12 bulan, dan 7 mg/hari pada usia 12-36 bulan.¹³

Faktor risiko defisiensi besi pada periode pasca-neonatal antara lain konsumsi makanan rendah zat besi dan/atau mengandung zat pengikat besi dan kehilangan darah saluran cerna kronis, misalnya akibat intoleransi susu sapi atau infeksi cacing tambang.⁹ Bayi cukup bulan yang mendapat ASI eksklusif tetap berisiko defisiensi besi,^{10,11} juga pemberian ASI yang lama tanpa fortifikasi zat besi.¹⁴ Kandungan besi dalam ASI sekitar 0,3-1 mg/L

Alamat Korespondensi email: linapur0701@gmail.com

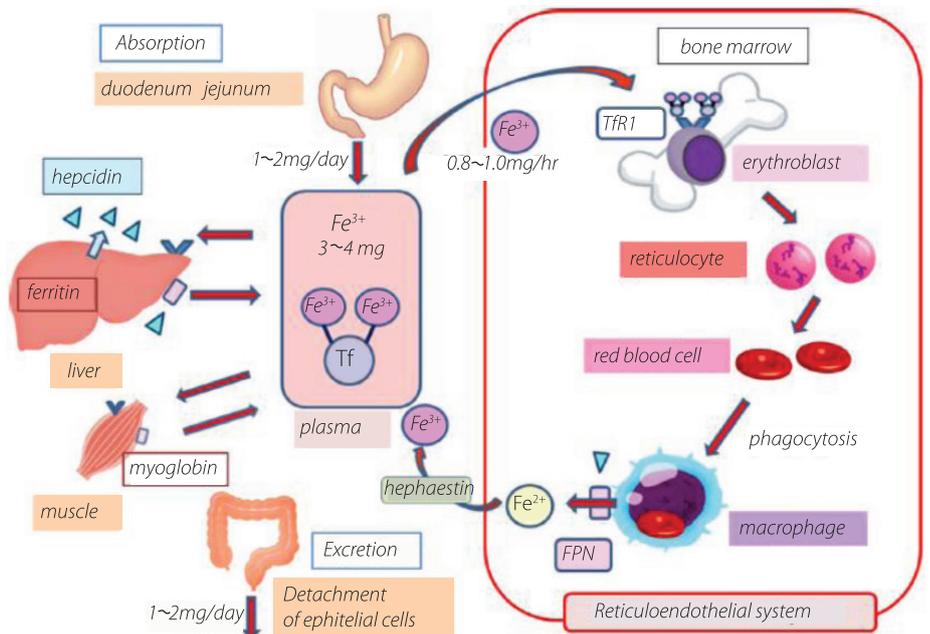


(±0,4 mg/L) dengan jumlah yang diserap 50%,² sehingga meskipun bioavailabilitas ASI tinggi, hanya 0,2 mg/hari zat besi yang dapat diserap dengan pemberian 1.000 mL ASI eksklusif per hari, masih kurang dari jumlah zat besi yang dibutuhkan.¹⁴

Faktor risiko lain adalah pemberian susu sapi pada awal kehidupan yang dapat menghambat penyerapan zat besi, pada beberapa kasus dapat menyebabkan enteropati eksudatif, sehingga terjadi perdarahan saluran cerna kronis.^{10,11} Gangguan penyerapan zat besi pada penyakit saluran cerna (*celiac*, *Crohn*, *giardiasis*), kehilangan zat besi karena perdarahan saluran cerna (*inflammatory bowel disease*, *colitis* akibat protein susu sapi, penggunaan lama *non-steroidal anti-inflammatory drug*),¹¹ juga faktor sosial ekonomi secara tak langsung memengaruhi pola diet,¹ hal-hal tersebut merupakan faktor risiko defisiensi besi pada bayi dan anak.

Tahapan kekurangan besi hingga menjadi anemia defisiensi besi adalah:^{3,10}

- Deplesi Besi. Pada tahap deplesi besi terjadi pengurangan cadangan atau simpanan besi tubuh. Jika cadangan besi berkurang, absorpsi besi di usus akan meningkat. Tahap ini dapat diketahui dengan pemeriksaan pewarnaan besi pada aspirat sumsum tulang, pengukuran feritin dan *soluble transferrin receptor* (sTfR), sedangkan *serum iron* (SI) dan Hb masih normal.¹⁰
- Defisiensi Besi. Pada tahap ini terjadi penurunan transpor besi untuk eritropoiesis yang ditandai penurunan Ret-He, *serum iron* (SI), saturasi transferin (ST), peningkatan *total iron-binding capacity* (TIBC), dan peningkatan eritrosit protoporfirin (Epp), sedangkan kadar Hb masih dalam batas normal.¹⁰
- Anemia Defisiensi Besi (ADB). Tahap akhir kekurangan besi dalam tubuh adalah cadangan Fe tubuh habis dan terjadi penurunan produksi Hb, sehingga timbul anemia. Tahap ADB dinilai dengan pemeriksaan hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), *red-cell volume distribution width* (RDW), hitung retikulosit, dan apusan darah tepi berupa mikrositik hipokrom.¹⁰



Gambar 1. Metabolisme besi.⁵

Keterangan: Fe diabsorpsi di enterosit dan masuk sirkulasi, ditransport ke organ. Fe terikat transferin dalam darah. Sebagian digunakan organ atau menjadi cadangan besi. Fe yang dibutuhkan untuk hematopoiesis adalah 0,8–1,0 mg/jam, 90% di antaranya berasal dari sistem retikuloendotelial. (Tf: *transferrin*; TfR: *transferrin receptor*; FPN: *ferroportin*)⁵

Tabel. Perbandingan petanda hematologi pada tahapan defisiensi besi.¹⁵

Petanda Hematologi	Normal	Deplesi Besi	Defisiensi Besi Tanpa Anemia	ADB
Hemoglobin (g/dL)	N	N	N	↓
VER (fL)	N	N	N	↓
RDW (%)	70-100	70-100	70-100	<70
Ret-He (pg)	N	N	N	↑
Retikulosit (%)	<15	<15	<15	≥15
Feritin Serum (ug/L)	≥29	≥29	<29	↓
Retikulosit (%)	N	N	N	↓
Feritin Serum (ug/L)	1-5	1-5	1-5	<1
Serum Iron (ug/dL)	N	↓	↓	↓
TIBC (ug/dL)	100 ± 60	<20	≤10	≤10
Saturasi Transferin (%)	N	N	↓	↓
sTfR (nmol/L)	115 ± 50	<115	<60	<40
Zinc Protoporphyrin/Heme (umol/mol)	N	N	N/↑	↑
	330 ± 30	360 - 390	390 - 410	≥410
Saturasi Transferin (%)	N	N	↓	↓
sTfR (nmol/L)	35 ± 15	<30	<20	<10
Zinc Protoporphyrin/Heme (umol/mol)	N	↑	↑	↑
	<35	≥35	≥35	≥35
Zinc Protoporphyrin/Heme (umol/mol)	N	N	↑	↑
	<40	<40	≥40	≥70

Keterangan: N = normal, ↑ = meningkat, ↓ = menurun
Berlaku untuk usia 6 bulan sampai 2 tahun



PENDEKATAN DIAGNOSIS DEFISIENSI BESI

Evaluasi dimulai dengan anamnesis faktor risiko saat kehamilan, lahir prematur, BBLR, penyakit kronis, riwayat keluarga anemia, riwayat nutrisi (tidak mendapat ASI eksklusif, pemberian susu sapi <1 tahun, kurangnya asupan besi), dan riwayat pemberian suplementasi besi.^{2,11}

Kondisi ADB bersifat kronis, sehingga anemia ringan umumnya tidak bergejala, sedangkan pada anemia berat bayi tampak lesu, pucat, *irritable*, sulit makan, dan napas cepat.¹⁰ Manifestasi klinis defisiensi besi atau ADB pada bayi <6 bulan umumnya ringan atau asimtomatik, sehingga diperlukan pemeriksaan laboratorium dengan sampel minimal tetapi akurat dalam menegakkan diagnosis.¹⁵

Defisiensi besi dan ADB dapat dinilai dengan pemeriksaan laboratorium, seperti Ret-He, hemoglobin (Hb), *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC), *red-cell volume distribution width* (RDW), indeks RDW, indeks Mentzer, *serum iron* (SI), *total iron-binding capacity* (TIBC), saturasi transferin (ST), feritin, *soluble transferrin receptor* (sTfR), hepsidin, *zinc protoporphyrin/heme*, apusan darah tepi, pemeriksaan sumsum tulang, dan lain-lain.^{8,10-12} Beberapa pemeriksaan laboratorium

memiliki keterbatasan, misalnya Hb dan MCV tidak sensitif dan tidak spesifik menilai defisiensi besi;^{13,16} apusan darah tepi bersifat subjektif karena tergantung keterampilan pemeriksa;¹⁷ feritin, SI, TIBC, ST, sTfR, dan hepsidin perlu sampel darah cukup banyak, biaya pemeriksaan mahal dan terbatas pada fasilitas kesehatan tertentu, dapat dipengaruhi kondisi infeksi/inflamasi,^{13,18,19} pemeriksaan sumsum tulang invasif, tidak praktis, sulit, memerlukan waktu lama, dan biaya mahal.¹² Oleh karena itu, diperlukan suatu pemeriksaan yang mudah, murah, jumlah sampel sedikit, akurat, tidak dipengaruhi oleh faktor tertentu, dan tersedia secara luas di berbagai fasilitas kesehatan.

PERAN RET-HE SEBAGAI PARAMETER DEFISIENSI BESI

Salah satu pemeriksaan spesifik untuk menilai defisiensi besi yang direkomendasikan American Academy of Pediatrics (AAP) adalah *reticulocyte hemoglobin equivalent* (Ret-He) atau *reticulocyte hemoglobin content* (CHR).^{13,20}

Pembedaannya, CHR dianalisis dengan alat ADVIA 120 dan 2120, sedangkan Ret-He dianalisis dengan XE 2100, XE 5000 dan seri XN; keduanya menunjukkan korelasi yang baik.²¹⁻²³

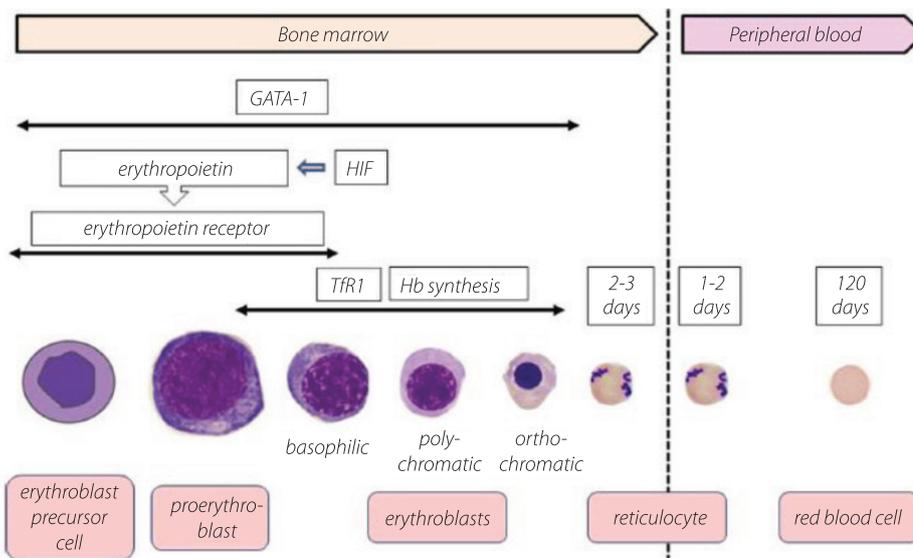
Ketersediaan besi fungsional untuk dimasukkan ke dalam eritrosit dalam sumsum

tulang selama eritropoiesis tercermin dari jumlah Hb dalam retikulosit, sehingga Ret-He menunjukkan kecukupan zat besi dalam sumsum tulang untuk eritropoiesis.^{5,21} Pemeriksaan Ret-He mengukur kadar Hb dalam retikulosit yang baru dilepaskan dari sumsum tulang, sehingga defisiensi besi dapat dideteksi sedini mungkin sebelum timbul anemia dan saat pemeriksaan lain masih tidak informatif.¹⁸ Ret-He diukur dengan teknik *flowcytometry* yang telah terintegrasi pada alat hematologi otomatis dan dinyatakan dalam pikogram (pg).^{21,23}

Kelebihan pemeriksaan Ret-He antara lain hasilnya tidak dipengaruhi oleh inflamasi/infeksi/keganasan/penyakit kronis, mudah, murah, cepat, akurat, dan aplikatif.^{13,24} Ret-He mengukur jumlah Hb dalam retikulosit yang bersirkulasi di darah tepi selama 24-48 jam sebelum menjadi eritrosit matur, sehingga merupakan penilaian tidak langsung kecukupan besi untuk produksi eritrosit di sumsum tulang dan merupakan indikator awal defisiensi besi.^{20,24} Nilai Ret-He dapat diperoleh secara otomatis saat melakukan pemeriksaan darah tepi lengkap karena telah terintegrasi pada alat hematologi otomatis.^{21,23} Dari segi biaya, pemeriksaan darah tepi lengkap dan Ret-He lebih murah 5 kali lipat, dan dari segi pengambilan darah, sampel darah yang diperlukan lebih sedikit, yaitu <0,5 mL darah, dibandingkan pemeriksaan status besi lainnya yang memerlukan >1 mL darah.^{18,24,25}

Ret-He juga berkorelasi baik dengan parameter defisiensi besi lain seperti Hb, MCV, MCH, MCHC, SI, ST, feritin, TIBC, sTfR, indeks Mentzer, RDW, dan eritrosit protoporfirin.^{4,13,24,26,27} Ada korelasi positif antara Ret-He dengan Hb, MCH, MCHC dan ST.^{24,28} Pada bayi prematur pada usia koreksi 3-4 bulan, Ret-He dinilai lebih superior dibandingkan feritin, ST, dan MCH,^{24,29} juga pada neonatus lebih superior dibandingkan feritin atau rasio *zinc protoporphyrin/heme*.²⁵

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa Ret-He cukup baik untuk deteksi defisiensi besi.^{21,23,30-32} Kekuatan diagnostik Ret-He untuk deteksi defisiensi besi pada bayi dan anak pada beberapa literatur menunjukkan sensitivitas 70%-94%, spesifisitas 72%-80%, *positive predictive value* (PPV) 33%-34%, dan *negative predictive value* (NPV) 82%-97%.^{5,20,24} sensitivitas tinggi menunjukkan bahwa suatu pemeriksaan baik untuk skrining/



Gambar 2. Eritropoiesis⁵

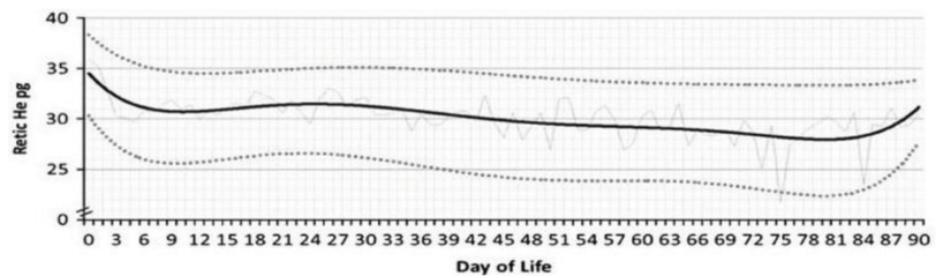
Keterangan: Sintesis Hb dimulai pada tahap proeritroblas dan meningkat cepat dengan diferensiasi menjadi eritroblas. Setelah produksi Hb di sumsum tulang, retikulosit dilepaskan 2-3 hari kemudian ke dalam darah perifer dan berdiferensiasi menjadi sel darah merah dewasa 1-2 hari kemudian. (HIF: *hypoxia-inducible-factor*; TfR1: *transferrin receptor 1*; GATA-1: *GATA binding protein-1*).⁵



deteksi suatu penyakit, spesifisitas tinggi menunjukkan bahwa suatu pemeriksaan baik untuk memastikan suatu penyakit, PPV menunjukkan probabilitas subjek benar-benar sakit bila hasil uji diagnostik positif, dan NPV adalah probabilitas subjek benar-benar tidak sakit bila hasil uji diagnostik negatif.³³

Nilai Ret-He lebih rendah pada individu ADB dibandingkan defisiensi besi ataupun sehat.^{30,34,35} Pada dewasa, nilai *cut-off* Ret-He untuk memprediksi ADB adalah 29 pg dengan sensitivitas 90,6% dan spesifisitas 66,7%,³² sedangkan nilai *cut-off* defisiensi besi 25 pg memiliki sensitivitas 94% dan spesifisitas 80%.³¹ Pada anak, nilai batas Ret-He (persentil 2,5) pada usia 1-2 tahun adalah 25,6 pg, usia 3-5 tahun 27,3 pg, usia 6-8 tahun 27,6 pg, dan usia 9-11 tahun 28,1 pg.²⁷

Pada bayi, nilai referensi Ret-He bervariasi pada berbagai usia, berat badan lahir, dan prematuritas.^{24,26,36} Nilai Ret-He pada bayi baru lahir (*aterm* dan *late-term*) hingga usia 90 hari, saat lahir $35,9 \pm 3,1$ pg, usia 4 hari $30,1 \pm 3,6$ pg, kemudian stabil hingga usia 1 bulan, dan pada 70-80 hari 28 pg (**Gambar 3**).²⁵ Ret-He lebih rendah bermakna pada usia 4 bulan dan 12 bulan dengan nilai *cut-off* Ret-He adalah 25,6 pg dan 24,9 pg.²⁹ Bayi baru lahir usia <24 jam dengan usia gestasi <30 minggu, 30-36



Gambar 3. Nilai Ret-He dari bayi baru lahir hingga 90 hari.²⁵

Keterangan: perubahan interval nilai Ret-He bayi baru lahir (*aterm* dan *late-term*) hingga 90 hari (garis putus-putus: P-10 dan P-90, garis hitam: median).²⁵

minggu, dan ≥ 37 minggu memiliki rerata Ret-He berturut-turut adalah 30,7 pg, 31,2 pg, dan 32 pg.²⁸ BBLSR (<1.500 g) usia 4 hari memiliki nilai rerata Ret-He lebih rendah dibandingkan bayi cukup bulan ($p < 0,0001$), yaitu 28,4 pg dan 31,6 pg.²⁶

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pemeriksaan Ret-He cukup sensitif dan spesifik untuk mendeteksi defisiensi besi dan dapat memprediksi timbulnya ADB pada bayi dan anak. Penelitian Suari dengan nilai *cut-off* Ret-He 23,1 pg pada usia 6-60 bulan memiliki sensitivitas 88%, spesifisitas 25%, PPV 34%, dan NPV 82% untuk memprediksi ADB.²⁰ Penelitian Lorenz dengan nilai *cut-off* Ret-He 29 pg pada bayi usia koreksi 3-4 bulan (<32 minggu, <1.500 gram) memiliki sensitivitas

85%, spesifisitas 73%, PPV 33%, dan NPV 97% untuk mendeteksi defisiensi besi.²⁴ Penelitian Torsvik, nilai *cut-off* Ret-He 26,9 pg pada bayi usia 4 bulan memiliki sensitivitas 91% dan spesifisitas 79%, yang artinya Ret-He terbukti menjadi prediktor sensitif dan spesifik untuk defisiensi besi.³⁷

SIMPULAN

Bayi dan anak merupakan kelompok usia yang rentan mengalami defisiensi besi ataupun ADB. Deteksi dini dan intervensi dini pada kelompok ini dapat mencegah dampak negatif akibat defisiensi besi. Salah satu parameter yang direkomendasikan untuk mendeteksi defisiensi besi, sebelum terjadi penurunan Hb atau anemia adalah Ret-He.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. WHO global anaemia estimates, 2021 edition [Internet]. 2022 [cited 2022 May 17]. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children?utm_content=buffer85683&utm_medium=social&utm_source=twitter.com&utm_campaign=buffer.
2. Powers JM. Iron deficiency in infants and young children: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate [Internet] 2019 [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/iron-deficiency-in-infants-and-children-less-than-12-years-screening-prevention-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
3. Purnamasari R, Andriastuti M, Raspati H. Bab 1: Anemia defisiensi besi. In: Widiastuti E, editor. Buku ajar hematologi onkologi anak. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018 .p. 27-39.
4. McCarthy EK, Chaoimh CN, Kenny LC, Hourihane JO'B, Irvine AD, Murray DM, et al. Iron status, body size, and growth in the first 2 years of life. *Matern Child Nutr.* 2017;e12458:1-7.
5. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K.. Reticulocyte hemoglobin content. *Clin Chim Acta* 2020;504:138-45.
6. Wang M. Iron deficiency and other types of anemia in infants and children. *Am Fam Physician* 2016;93(4):270-8.
7. Düzenli Y, Özdemir ZC, Emir B, Bör Ö. Erythrocyte indices as differential diagnostic biomarkers of iron deficiency anemia and thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;00(00):1-6.
8. Gupta PM, Perrine CG, Mei Z, Scanlon KS. Iron, anemia, and iron deficiency anemia among young children in the United States. *Nutrients* 2016;8(6):10-13.
9. Cusick SE, Georgieff ML, Rao R. Approaches for reducing the risk of early-life iron deficiency-induced brain dysfunction in children. *Nutrients* 2018;10(2):1-14.
10. Lanzkowsky P. Ch. 6: Iron-deficiency anemia. In: Lanzkowsky P, editor. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. 5th Ed. London: Academic Press; 2016 .p. 69-83.



11. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *Indian J Pediatr.* 2015;82(6):558-64.
12. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;6736(15):1-10.
13. Baker RD, Greer FR. Clinical report - diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126(5):1040-50.
14. Joo EY, Kim KY, Kim DH, Lee JE, Kim SK. Iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Blood Res.* 2016;51(4):268-73.
15. Ringoringo HP. Pendekatan diagnostik status besi bayi berusia 0 bulan sampai 6 bulan di Banjarbaru: Saat terbaik pemberian suplementasi zat besi [Disertasi]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2008.
16. Sandoval C, Powers JM. Approach to the child with anemia. UpToDate [Internet]. 2019 [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-anemia>.
17. Rosenthal DS. Evaluation of the peripheral blood smear. Uptodate [Internet]. 2019 [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-peripheral-blood-smear>.
18. Sandy IM, Andriastuti M. Peran reticulocyte hemoglobin content (Ret-He) dalam mendeteksi defisiensi besi pada anak. *Sari Pediatri* 2019;20(5): 316-23.
19. DeLoughery TG. Iron deficiency anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):319-32.
20. Suari NMR, Ariawati K, Adiputra N. Reticulocyte hemoglobin content as a predictor of iron deficiency anemia. *Paediatr Indones.* 2015;55(3):171.
21. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med.* 2015;35(1):133-63.
22. German K, Vu PT, Irvine JD, Juul SE. Trends in reticulocyte hemoglobin equivalent values in critically ill neonates, stratified by gestational age. *J Perinatol.* 2019;39(9):1268-74.
23. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Mezzapelle G, Plebani M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(12):1939-45.
24. Lorenz L, Arand J, Büchner K, Wacker-Gussmann A, Peter A, Poets CF, et al. Reticulocyte haemoglobin content as a marker of iron deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F198-202.
25. Christensen R, Henry E, Bennett ST, Yaish HM. Reference intervals for reticulocyte parameters of infants during their first 90 days after birth. *J Perinatol.* 2016;36(1):61-6.
26. Al-Ghananim RT, Nalbant D, Schmidt RL, Cress GA, Zimmerman MB, Widness JA. Reticulocyte hemoglobin content during the first month of life in critically ill very low birth weight neonates differs from term infants, children, and adults. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(4):326-34.
27. Ruzafa EL, Vázquez-López MA, Lendinez-Molinós F, Poveda-González J, Galera-Martínez R, Bonillo-Perales A, et al. Reference values of reticulocyte hemoglobin content and their relation with other indicators of iron status in healthy children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(7):e207-12.
28. Lorenz L, Peter A, Arand J, Springer F, Poets CF, Franz AR. Reference ranges of reticulocyte haemoglobin content in preterm and term infants: A retrospective analysis. *Neonatology* 2017;111(3):189-94.
29. Löfving A, Domellöf M, Hellström-Westas L, Andersson O. Reference intervals for reticulocyte hemoglobin content in healthy infants. *Pediatr Res.* 2018;84(5):657-61.
30. Toki Y, Ikuta K, Kawahara Y, Niizeki N, Kon M, Enomoto M, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. *Int J Hematol.* 2017;106(1):116-25.
31. Agarwal MB, Pai S. Reticulocyte hemoglobin content (CHR): The gold standard for diagnosing iron deficiency. *J Assoc Physicians India* 2017;65(October):11-2.
32. Karagülle M, Gündüz E, Mutlu FS, Akay MO. Demir eksikliği anemisi tanısında retikülosit hemoglobin İçerisinin klinik önemi. *Turkish J Hematol.* 2013;30(2):153-6.
33. Puspongoro HD et al. Uji diagnostik. In: Sastroasmoro S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto; 2014 .p. 219-44.
34. Chinudomwong P, et al. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(6):1-7.
35. Uçar MA, Falay M, Dağdas S, Ceran F, Uurlu SM, Özet G. The importance of RET-He in the diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia and the evaluation of response to oral iron therapy. *J Med Biochem.* 2019;38(4):496-502.
36. Mäkelä E, Takala TI, Suominen P, Matomäki J, Salmi TT, Rajamäki A, et al. Hematological parameters in preterm infants from birth to 16 weeks of age with reference to iron balance. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(4):551-7.
37. Torsvik IK, Markestad T, Ueland PM, Nilsen RM, Midttun O, Monsen ALB. Evaluating iron status and the risk of anemia in young infants using erythrocyte parameters. *Pediatr Res.* 2013;73(2):214-20.