

Hubungan Indeks Eritrosit dengan Kadar *Reticulo cyte Hemoglobin* (Ret-He) pada Pasien Gagal Ginjal Kronik dengan Anemia di Bangsal Hemodialisa RSUD Kabupaten Bekasi

Tito Tri Saputra¹, Agustyas Tjiptaningrum², Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Indonesia merupakan negara yang tingkat kelainan fungsi ginjalnya relatif sering terjadi. Pada tahun 2013 kelompok usia 45-54 kejadiannya sebanyak 30,26%. Pasien dengan gagal ginjal sering dijumpai kejadian anemia, terutama pada pasien gagal ginjal kronik stadium lanjut yang sedang menjalani hemodialisa. Anemia pada pasien gagal ginjal kronik beragam etiologinya, diantaranya menurunnya usia eritrosit dan defisiensi besi. Untuk menentukan jenis anemia tersebut maka dilakukan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC), serum besi, *reticulo cyte hemoglobin* (Ret-HE). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan indeks eritrosit dengan kadar Ret-He pada pasien gagal ginjal kronik dengan anemia yang menjalani hemodialisa. Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2016 di RSUD Kabupaten Bekasi. Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dengan jumlah sampel 39 orang. Hasil data dianalisis bivariat menggunakan uji *pearson*. Korelasi antara indeks eritrosit MCV menunjukkan korelasi yang tidak bermakna ($p=0,452$) sedangkan untuk indeks eritrosit MCH dengan Ret-He menunjukkan korelasi yang bermakna dengan kekuatan korelasi rendah ($p=0,020$). Terdapat hubungan yang signifikan antara indeks eritrosit MCH dengan *Reticulo cyte hemoglobin* (Ret-He) pada pasien gagal ginjal kronik dengan anemia di bangsal hemodialisa RSUD Kabupaten Bekasi.

Kata kunci: Anemia, Gagal Ginjal Kronik, Indeks Eritrosit, *Reticulo cyte Hemoglobin*.

Relationship of Erythrocyte Index and Reticulo cyte Haemoglobin (Ret-He) Level in Chronic Renal Failure Patients with Anemia in Haemodialisa Ward of Bekasi District Hospital

Abstract

Indonesia is a country with the relative common level of kidney function disorders. In 2013 people aged 45-54 suffered from it as much as 30.26%. Patients with the renal failure are commonly suffered from anemia too, particularly in patients with advanced chronic renal failure undergoing hemodialysis. Anemia in patients with chronic renal failure have various etiology, including the decreasing age of erythrocytes and iron deficiency. Some laboratory examinations such as erythrocyte index (MCV, MCH, MCHC), iron serum, *reticulo cyte hemoglobin* (Ret-HE) is recommended to determine the type of anemia. The purpose of this study is to determine the relationship of erythrocyte index and Ret-He levels in chronic renal failure patient with anemia undergoing hemodialysis. This study was conducted in December 2016 in Bekasi District Hospital. This study used cross sectional method with 39 sample. The data were analyzed in bivariate using Pearson Test. The erythrocyte MCV index has no significant correlation ($p=0,452$), while the erythrocytes MCH index with Ret-He has a significant correlation with the low strength correlation ($p=0,020$). There is a significant correlation between the erythrocyte MCH index with *reticulo cyte hemoglobin* MCH (Ret-He) in chronic renal failure patients with anemia in Hemodialisa Ward of Bekasi District Hospital.

Keywords: Anemia, chronic renal failure, erythrocyte index, *reticulo cyte hemoglobin*.

Korespondensi: Tito Tri Saputra, S.Ked, alamat Jl. Waytuba no 8 Candimas Natar Lampung Selatan, HP: 082175412466, e-mail titotrisaputra@gmail.com.

Pendahuluan

Ginjal salah satu organ penting dalam tubuh yang berfungsi dalam mempertahankan homeostasis tubuh manusia. Ginjal menjalankan fungsi yang penting sebagai pengatur volume dan komposisi kimia dalam darah dan lingkungan dalam tubuh manusia dengan mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif.¹

Kelainan fungsi ginjal adalah kelainan yang relatif sering terjadi. Pada tahun 2013 rentang usia terbanyak ada pada kelompok 45-54 sebanyak 30,26 %, pada tahun 2014 ini sedikit berbeda dibandingkan tahun sebelumnya, rentang usia terbanyak sebanding antara usia 45-54 tahun dan 55-64 tahun.² Kelainan fungsi ginjal berdasarkan lama terkenanya dibagi menjadi dua yaitu: gagal ginjal akut (GGA) dan gagal ginjal kronik

(GGK). Kasus GGK terjadi peningkatan dengan cepat terutama di negara berkembang. GGK menjadi masalah utama kesehatan di dunia, karena selain merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung dan pembuluh darah, akan meningkatkan angka kesakitan dan kematian.³

Prevalensi GGK berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,2%. Prevalensi paling tinggi di Sulawesi Tengah sebesar 0,5%, diikuti Aceh, Gorontalo, dan Sulawesi Utara masing-masing 0,4%. Sementara Nusa Tenggara Timur, Sulawesi Selatan, Lampung, Jawa Barat, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, dan Jawa Timur masing-masing provinsi menunjukkan angka 0,3%. Prevalensi gagal ginjal kronis berdasarkan diagnosis dokter meningkat seiring dengan bertambahnya umur, meningkat drastis pada umur 35-44 tahun 0,3%, diikuti rentang umur 45-54 tahun 0,4%, dan umur 55-74 tahun 0,5%, paling tinggi pada kelompok umur ≥ 75 tahun 0,6%. Prevalensi pada laki-laki menunjukkan angka 0,3% lebih tinggi dari perempuan yaitu 0,2%, prevalensi lebih tinggi pada masyarakat perdesaan 0,3%, tidak bersekolah 0,4%, pekerjaan wiraswasta, petani/ nelayan/ buruh 0,3%, dan indeks kepemilikan terbawah dan menengah bawah masing-masing 0,3%.⁴

Belum diketahui secara pasti angka kejadian GGK di Indonesia karena masih sedikitnya penelitian yang dilakukan peneliti. Peningkatan jumlah penderita penyakit ginjal pada data kunjungan ke poli ginjal dan banyaknya penderita yang menjalani proses cuci darah (hemodialisis), gagal ginjal kronik kini menjadi masalah kesehatan yang relatif sering dijumpai.⁵

Gagal ginjal adalah suatu keadaan yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang *irreversible*, pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap atau rutin, berupa dialisis atau transplantasi ginjal.⁶ Hemodialisis (HD) merupakan suatu proses tindakan untuk menggantikan sebagian dari fungsi ginjal yang telah mengalami penurunan fungsi. Tindakan ini dilakukan rutin pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) atau *chronic kidney disease* (CKD) stadium V atau GGK.⁷

Kejadian anemia sering dijumpai pada pasien dengan penyakit ginjal kronik terutama pada pasien gagal ginjal kronik dengan stadium lanjut yang menjalani terapi

hemodialisis. Anemia berkembang pada awal perjalanan gagal ginjal kronik dan prevalensinya meningkat pada gagal ginjal kronik dengan stadium lanjut yaitu GGK stadium 4 dan 5. Anemia terkadang lebih berat dan muncul lebih awal pada pasien GGK dengan sebab diabetes daripada GGK dengan sebab yang lain.⁸

Etiologi dari anemia pada pasien GGK sendiri cukup beragam, diantaranya yaitu anemia efek toksik uremia, berkurangnya umur eritrosit, berkurangnya produksi eritopoetin, karena defisiensi besi, inflamasi, serta karena perdarahan.⁹ Untuk menentukan jenis anemia pada GGK sendiri bisa dengan melakukan pemeriksaan laboratorium darah seperti pemeriksaan darah lengkap yang meliputi indeks eritrosit (MCH, MCV, MCHC), TIBC, serum besi, retikulosit, *reticulo cyte hemoglobin* (Ret-He), dan pemeriksaan lain yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis jenis anemia. Menentukan jenis anemia sangat dibutuhkan karena dapat menentukan langkah tatalaksana kedepannya dan diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup serta mengurangi angka kematian pada pasien GGK.^{10,11}

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa Ret-He dapat menjadi parameter hematologi yang kuat untuk mengevaluasi kekurangan besi pada ibu hamil sesuai usia kehamilan, mencegah anemia, dan defisit neuro kognitif jangka panjang pada bayi prematur.¹²

Metode

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan pengambilan data *cross-sectional*. Adapun sumber data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer yang didapat dari indeks eritrosit dan kadar Ret-He pada pasien GGK dengan anemia yang menjalani hemodialisa dan data sekunder yang didapat dari rekam medik untuk menentukan sampel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober-November 2016 di ruang hemodialisa RSUD Kabupaten Bekasi dan pemeriksaannya dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSUD Kabupaten Bekasi.

Pada penelitian, subjek merupakan pasien GGK dengan anemia yang sedang menjalani Hemodialisis di Instalasi Hemodialisis RSUD Kabupaten Bekasi.

Rumus yang digunakan untuk menentukan besar sampel pada penelitian ini adalah menggunakan rumus penentuan besar sampel analisis korelatif.¹³ Rumus tersebut adalah sebagai berikut:

$$n = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]} \right]^2 + 3$$
$$n = \left[\frac{(1,96 + 1,28)}{0,5 \ln \left[\frac{1+0,513}{1-0,513} \right]} \right]^2 + 3$$

N= 35

Keterangan:

- N = jumlah sampel
Kesalahan tipe I ($Z\alpha$) = ditetapkan sebesar 5 % dengan hipotesis dua arah, sehingga $Z\alpha=1,96$.¹³
Kesalahan tipe II ($Z\beta$) = ditetapkan 10% dengan hipotesis dua arah, maka $Z\beta = 1,28$.¹³
Koefisien korelasi penelitian sebelumnya (r)=0,513.¹⁴

Jumlah sampel yang didapatkan dari rumus tersebut adalah minimal sebanyak 35 orang. Untuk menghindari kesalahan dalam pemeriksaan kriteria inklusi, sampel ditambahkan 10 persen dari sampel yang didapatkan yaitu sebanyak 4 orang, sehingga sampel yang digunakan sebanyak menjadi 39 orang.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu: pasien GGK dengan anemia yang menjalani hemodialisis di RSUD Kabupaten Bekasi, bersedia menjadi responden penelitian dengan menandatangani *informed-consent*, Kriteria eksklusi pada penelitian ini diantaranya yaitu: pasien mengidap HIV/AIDS, mengalami infeksi viral akut seperti *common cold*, cacar, dan sedang terapi eritropoietin minimal 2x seminggu.

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan secara *consecutive sampling* yaitu setiap pasien GGK yang menjalani hemodialisis di Instalasi Hemodialisis RSUD Cibitung Bekasi pada saat periode penelitian dan lolos setelah dilihat dari kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian diambil sampai sesuai jumlah sampel yang telah ditetapkan. Variabel terikat dari penelitian ini adalah Ret-He dan variabel bebas dari penelitian ini adalah indeks eritrosit.

Data yang didapat dari hasil penelitian akan dianalisa secara analitik, semua data

variabel ditabulasi secara manual, uji normalitas data menggunakan *saphiro wilk* ($\text{data} < 50$), setelah itu dilakukan analisis univariat yang digunakan untuk menentukan distribusi frekuensi variabel bebas yaitu mean, standar deviasi dari indeks eritrosit, serta variabel terikat yaitu mean, median, standar deviasi dari kadar Ret-He. Pada analisis ini dilakukan perhitungan rerata pada indeks eritrosit dan kadar Ret-He. Data selanjutnya dianalisis menggunakan perangkat lunak komputer menggunakan analisis bivariat dengan teknik analisis Uji pearson untuk kelompok tidak berpasangan pada sebaran data berdistribusi normal, namun jika sebaran data tidak berdistribusi normal digunakan statistik non parametik spearman.

Hasil

Penelitian ini dilakukan pada 39 orang subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Subyek penelitian terdiri dari pasien gagal ginjal yang rutin menjalani hemodialisa di bangsal hemodialisa RSUD Kabupaten Bekasi.

Pengambilan sampel darah dilakukan satu kali sebelum hemodialisa sebanyak 3cc melalui selang. Sampel darah kemudian dibawa ke laboratorium RSUD Kab Bekasi untuk diperiksa kadar MCV, MCH, MCHC dan Ret-He dengan alat *Hematology analyzer*.

Tabel 1. Definisi operasional

| No | Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Hasil Ukur | Skala |
|----|------------------|--|--------------------------------------|--|-------|
| 1. | Indeks Eritrosit | Indeks eritrosit digunakan untuk mengetahui jenis anemia serta mengevaluasi morfologi dari anemia | <i>Automated hematology analyzer</i> | MCV=fentoliter MCH=pikogram MCHC=% | rasio |
| 2. | Ret-He | Merupakan nilai hemoglobin dalam retikulosit, Ret-He menunjukkan hemoglobinisasi sel, yang mencerminkan kualitas retikulosit baru. | <i>Automated hematology analyzer</i> | Pikogram | rasio |

Sampel darah yang diambil 39 sampel darah lengkap yang dimasukkan kedalam tabung antikoagulan *ethylene diamine tetra acid* (EDTA) dengan volume setiap tabung sebesar 3ml, hasil dari pemeriksaan laboratorium terdapat 4 sampel mengalami pembekuan, namun sampel minimal telah terpenuhi yaitu sebanyak 35 sampel.

Analisis bivariat digunakan untuk melihat apakah terdapat korelasi antara

indeks eritrosit (MCV dan MCH) dengan *reticulo cyte hemoglobin* (Ret-He) pada pasien GJK dengan anemia di bangsal hemodialisa RSUD Kabupaten Bekasi. Uji statistik yang digunakan adalah uji *pearson*. Uji tersebut digunakan karena data indeks eritrosit (MCV dan MCH) dan Ret-He berdistribusi normal. Hasil uji korelasi indeks eritrosit (MCV dan MCH) dengan Ret-He disajikan dalam tabel 2.

Tabel 2. Uji Korelasi *Pearson*

| Variabel | r | p |
|---|-------|-------|
| Korelasi Indeks Eritrosit MCV dengan <i>Reticulo cyte hemoglobin</i> (Ret-He) | - | 0,452 |
| Korelasi Indeks Eritrosit MCH dengan <i>Reticulo cyte hemoglobin</i> (Ret-He) | 0,391 | 0,020 |

*Korelasi bermakna pada level 0,05

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa korelasi indeks eritrosit MCV dengan Ret-He diperoleh $p=0,452$ ($p>0,05$) yang menunjukkan bahwa korelasi tersebut tidak bermakna sehingga tidak terdapat hubungan antara indeks eritrosit MCV dengan Ret-He. Nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,131 menunjukkan bahwa arah korelasi negatif (tidak terdapat hubungan). Pada uji korelasi indeks eritrosit MCH dengan Ret-He $p=0,020$ ($p<0,05$) yang menunjukkan bahwa korelasi tersebut bermakna dimana terdapat hubungan antara indeks eritrosit MCH dengan Ret-He. Nilai korelasi sebesar 0,391 yang menunjukkan bahwa arah korelasi positif sehingga menurunnya indeks eritrosit MCH akan diikuti dengan menurunnya Ret-He dengan kekuatan korelasi yang sedang.

Pembahasan

Anemia adalah berkurangnya satu atau lebih parameter sel darah merah yaitu, konsentrasi hemoglobin, hematokrit atau

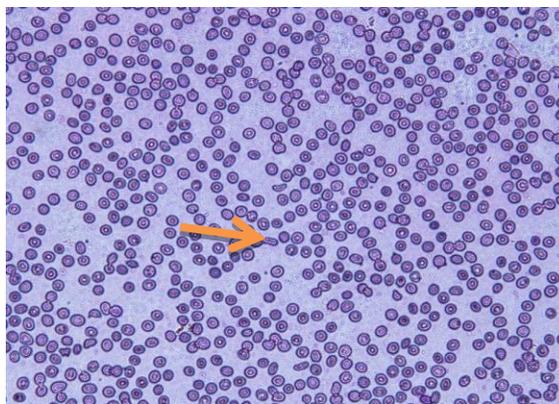
jumlah sel darah merah. Klasifikasi anemia dapat dibedakan berdasarkan ukuran eritrosit berdasarkan apusan darah tepi dan parameter *automatic cell counter*. Sel darah merah normal mempunyai volume 80-96 fl dengan diameter 7-8 μ . Berdasarkan morfologi anemia terbagi atas tiga yaitu anemia makrositik, anemia mikrositik dan anemia normositik.

Anemia makrositik adalah anemia dengan karakteristik MCV di atas 100 fl yang disebabkan oleh peningkatan retikulosit, metabolisme abnormal asam nukleat pada prekursor sel darah merah, gangguan maturasi sel darah merah, penggunaan alkohol, penyakit hati dan hipotiroidisme. Anemia mikrositik adalah anemia dengan karakteristik sel darah merah yang kecil dimana kadar MCV kurang dari 80 fl. Mikrositik juga disertai dengan penurunan hemoglobin dan MCH sehingga didapatkan gambaran mikrositik hipokromik, penyebab tersering yaitu, berkurangnya Fe,

berkurangnya sintesis heme, dan sintesis globin. Anemia normositik merupakan anemia dengan MCV normal, keadaan ini disebabkan oleh anemia penyakit ginjal kronik, sindrom anemia kardiorenal, dan anemia hemolitik.^{15,16}

Pada penelitian ini didapatkan rerata indeks eritrosit MCV pada pasien GGK dengan anemia di RSUD Kab. Bekasi sebesar 82,24 fl, rerata indeks eritrosit MCH didapatkan hasil sebesar 28,32 pg, dan rerata Ret-He didapatkan hasil sebesar 29,60 pg. Hasil ini menunjukkan rerata kadar indeks eritrosit MCV dan MCH dalam batas normal (MCV 82-92 fl, MCH 27-31 pg), pada hasil penelitian sebanyak 19 orang mengalami penurunan kadar MCV sedangkan untuk MCH terdapat 7

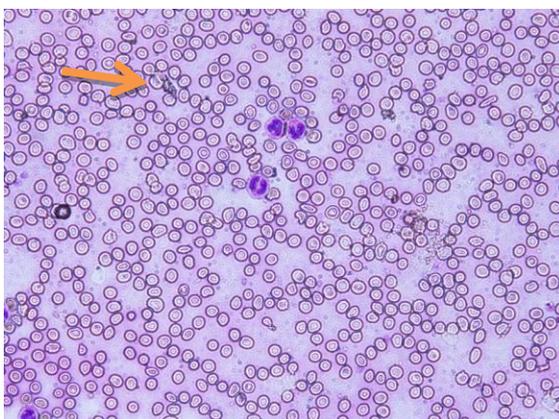
orang yang mengalami penurunan. Kadar Ret-He juga menunjukkan rerata dalam batas normal yaitu 28-35, dan terdapat 7 orang pasien yang mengalami penurunan kadar Ret-He. Penurunan kadar MCV dan MCH ini sesuai dengan teori dimana jika terdapat penurunan pada kedua indeks eritrosit tersebut maka pasien mengalami anemia mikrositik hipokrom.¹⁶ Hasil ini juga ditunjang dengan kadar *hemoglobin* pasien yang menunjukkan kadar <11,0 gr/dl.⁸ Gambaran darah tepi pasien yang mengalami penurunan keduanya juga menunjukkan gambaran ciri-ciri dari pasien anemia dimana terdapat sel pensil, lihat pada gambar 1 dan 2.



Gambar 1. Gambaran Sediaan Apusan Darah Tepi (panah merah menunjukkan gambaran sel pensil)

Pada penurunan kadar Ret-He dengan *cut off* 28 menunjukkan bahwa Ret-He cocok untuk skrining pasien anemia defisiensi besi.¹⁷ Hasil analisis korelasi antara indeks eritrosit MCV dengan Ret-He memperlihatkan hubungan yang tidak bermakna ($p>0,05$). Hasil analisis korelasi antara indeks eritrosit MCH dengan Ret-He memperlihatkan hubungan yang bermakna ($p<0,05$) dengan

nilai korelasi yang sedang ($r=0,391$) dengan arah yang positif. Penelitian sebelumnya di Jerman yang sejalan dengan penelitian ini juga memiliki korelasi negatif dan positif dengan kekuatan korelasi yang berbeda. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi negatif antara indeks eritrosit MCV dengan Ret-He dan korelasi positif antara indeks eritrosit MCH dengan Ret-He.¹²



Gambar 2. Gambaran Sediaan Apusan Darah Tepi (panah merah menunjukkan gambaran sel pensil)

Data kadar MCV dan MCH pasien GGK memperlihatkan MCV lebih rendah dari nilai normal lebih banyak daripada MCH, hal tersebut menunjukkan terdapat anemia mikrositik normokromik. Kadar MCV yang rendah dapat terjadi pada pasien GGK ataupun kekurangan asupan besi.¹⁸ Hal ini membuktikan bahwa penurunan MCV tidak dipengaruhi oleh penurunan Ret-He dan penurunan MCH dipengaruhi oleh penurunan Ret-He. Hal ini juga didukung oleh Penelitian di Jerman yang dilakukan pada pasien bayi lahir prematur dengan berbagai usia kelahiran. Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif sedang pada indeks eritrosit MCH dengan Ret-He ($r = 0,24$, $n = 511$, $p < 0,0001$) dan korelasi negatif pada indeks eritrosit MCV dengan Ret-He ($r = -0,21$, $n = 512$, $p < 0,0001$).¹²

Hasil penelitian lain juga menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi kuat antara indeks eritrosit MCH dengan Ret-He ($r = 0,883$, $p < 0,001$), oleh karena itu Ret-He berhubungan dengan parameter konvensional dan dapat diandalkan dalam mengidentifikasi anemia. *Reticulo cyte hemoglobin* (Ret-He) merupakan parameter yang lebih sensitif selain parameter konvensional lainnya, sehingga dapat digunakan dalam praktek rutin.¹⁹

Indeks eritrosit MCH merupakan cerminan kadar hemoglobin pada per sel darah merah dengan satuan pikogram, rumus perhitungan dari MCH sendiri yaitu $\frac{Hb \times 10}{\Sigma \text{ery}}$, sedangkan Ret-He merupakan pengukuran jumlah hemoglobin didalam retikulosit yang dimana pemeriksaan ini menunjukkan hemoglobinisasi sel sehingga mence rminkan kualitas retikulosit baru yang diproduksi oleh sumsum tulang 1-2 hari sebelumnya. Kesamaan itulah yang membuat indeks eritrosit MCH dan Ret-He mempunyai hubungan secara langsung.¹⁷

Simpulan

Terdapat hubungan indeks eritrosit MCH dengan kadar Ret-He pada pasien GGK dengan anemia yang menjalani hemodialisa di RSUD Kabupaten Bekasi, sedangkan tidak terdapat hubungan indeks eritrosit MCV dengan kadar Ret-He pada pasien GGK dengan anemia yang menjalani hemodialisa di RSUD Kabupaten Bekasi.

Daftar Pustaka

1. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi Ke-6. Jakarta: EGC; 2006.
2. Indonesian Renal Registry. 7th Report Of Indonesian Renal Registry. Jakarta: IRG; 2014.
3. Paramita AN, Suega K. Hubungan Antara Beberapa Parameter Anemia Dan Laju Filtrasi. Jurnal Penyakit Dalam. 2010.11;(3):140-8.
4. Riskesdas. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
5. Atziza R. Perbedaan Kadar Limfosit Pre dan Post Hemodialisis Pasien Gagal Ginjal Kronik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2012 [skripsi]. Lampung: Universitas Lampung; 2016.
6. Suwitra K. Penyakit Ginjal Kronik. In Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
7. Kandarini Y. Volume ultrafiltrasi berlebih saat hemodialisis berperan rehadap kejadian hipertensi intradialitik melalui penurunan kadar nitric oxide endothelin-1 dan asymmetric dimethylarginin tidak terbukti berperan [disertasi]. Bali: Universitas Udayana; 2013.
8. KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. Elsevier. 2006;47(3):S11-145.
9. Valliant A, Hofmann RM. Managing dialysis patients who develop anemia caused by chronic kidney disease: focus on peginesatide. International journal of nanomedicine. 2013;8:3297-307.
10. Adiatma DC. Prevalensi dan Jenis Anemia pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis Reguler [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2014.
11. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulo cyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. Clinical and Laboratory Haematology. 2006;28(5):303-8.
12. Lorenz L, Peter A, Arand J, Springer F, Poets CF, Franz AR. Reference Ranges of Reticulo cyte Haemoglobin Content in Preterm and Term Infants: A Retrospective Analysis. Neonatology. 2016;111:189-94.

13. Dahlan, MS. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel. Edisi Ke-3. Jakarta: Salemba Medika; 2010.
14. Nguyen AKD, Simard-Meilleur A, Berthiaume C, Godbout R, Mottron L. Head circumference in Canadian male adults: Development of a normalized chart. *int. J morph.* 2012;30(4):1474-80.
15. Oehadian A. Pendekatan Klinis dan Diagnosis Anemia. *CDK-194.* 2012;39(6):407-12.
16. Bakta IM. Hematologi Klinik Ringkas. Jakarta: EGC; 2014.
17. Rahayu ET. Peran reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) untuk skrining defisiensi besi pada anak usia 6 bulan-5 tahun [tesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2014.
18. Kemuning AR. Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Valerian pada Tikus Wistar: Studi Terhadap Kadar Hemoglobin dan Indeks Eritrosit [artikel ilmiah]. Semarang: Univeritas Diponegoro; 2010.
19. Karagulle M, Gunduz E, Mutlu FS, Akay MO. Clinical Significance of Reticulocyte Hemoglobin Content in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia. *Turk J Hematol.* 2012;30:153-6.