

혈소판증가증 감별진단을 위한 ADVIA 120을 이용한 혈소판지수의 유용성 평가

송영희 · 박순호 · 김정은 · 안정열 · 서일해 · 박필환 · 김경희

가천의대 길병원 진단검사의학과

Evaluation of Platelet Indices for Differential Diagnosis of Thrombocytosis by ADVIA 120

Young Hee Song, M.D., Soon Ho Park, M.D., Jung Eun Kim, M.D., Jeong Yeal Ahn, M.D., Yiel Hea Seo, M.D.,
Pil Hwan Park, M.D., and Kyung-Hee Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Background : For the diagnosis of essential thrombocythemia (ET), no single clinical or laboratory finding of diagnostic value is available and a differential diagnosis of other myeloproliferative neoplasms or reactive thrombocytosis (RT) is needed. Following recent developments in automated blood cell analyzers, various platelet indices can now be measured. In this study, we analyzed whether platelet counts and 6 platelet indices can be used for the differentiation of ET from RT in patients with a platelet count of $600 \times 10^3/\mu\text{L}$ or more.

Methods : The subjects studied were 31 patients with ET and 224 patients with RT. The platelet counts, mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT), platelet distribution width (PDW), mean platelet mass (MPM), mean platelet component concentration (MPC) and large platelets (LPLT) were measured by ADVIA 120 (Bayer Diagnostics, USA). The mean values of each item were compared between the two patient groups and the sensitivity and specificity of each item in the diagnosis of ET were determined by ROC curve analysis.

Results : In essential thrombocythemia, all parameters except MPC were significantly higher than in reactive thrombocytosis. For the diagnosis of ET, the sensitivity and specificity were: 74.2% and 84.4%, when the platelet count was $\geq 820 \times 10^3/\mu\text{L}$; 80.6% and 80.0%, when the plateletcrit was $\geq 0.63\%$; and 64.5% and 99.1%, respectively, when LPLT was $\geq 23 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Conclusions : The platelet counts and platelet indices are useful for the differential diagnosis of thrombocytosis. The plateletcrit and LPLT are particularly useful for the diagnosis of ET when the platelet count is markedly increased. (*Korean J Lab Med* 2009;29:505-9)

Key Words : Platelet indices, Essential thrombocythemia, Reactive thrombocytosis

서 론

흔히 접하는 혈소판증가증은 급성감염, 출혈, 암, 약물반응 등

에 의한 반응성혈소판증가증과 진성혈소판증가증으로 구분한다. 특히 진성혈소판증가증 진단은 단일 임상적 혹은 검사소견이 없어 항상 다른 골수증식종양 및 반응성혈소판증가증과 감별이 필요하다. 자동혈구계산기의 발전이 이루어지면서 이전의 평균혈소판용적(mean platelet volume, MPV), 혈소판용적지(plateletcrit, PCT), 혈소판분포너비(platelet distribution width, PDW) 측정뿐만 아니라 2000년도부터 평균혈소판중량(mean platelet mass, MPM), 평균혈소판성분농도(mean platelet component concentration, MPC), 혈소판성분분포너비

Received : June 3, 2009
Revision received : August 5, 2009
Accepted : October 30, 2009

Manuscript No : KJLM09-068

Corresponding author : Jeong Yeal Ahn, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Gachon University
Gil Hospital, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon
405-760, Korea
Tel : +82-32-460-3074, Fax : +82-32-460-3415
E-mail : jyahn@gilhospital.com

(platelet component distribution width, PCDW), 혈소판중량분포너비(platelet mass distribution width, PMDW), 거대혈소판(large platelet, LPLT) 등의 추가적인 혈소판지수 측정이 가능하게 되었다. Bayer ADVIA 120 (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)은 레이저광의 산란현상을 사용하여 이차원적으로 혈소판의 크기와 굴절률을 동정하여 분석한다[1]. 혈소판 크기 분포도로 MPV를 구하고 혈소판 크기의 표준편차로 나눈 후 100을 곱하면 PDW가 되며, PCT는 혈소판 수와 MPV를 곱한 후 전체 혈액 내 차지하는 비율로 나타내어 진다. 혈소판 굴절률의 분포로부터 얻어진 혈소판성분농도 분포도는 0-40 g/dL의 범위에 있게 되고 MPC를 계산할 수 있다. 각각의 혈소판의 크기와 함유량을 곱한 값이 건조 중량이 되고 이것의 평균이 MPM이며, LPLT는 20 fL 이상의 혈소판을 측정한다[2].

이미 여러 연구에서 혈소판 활성화의 정도와 MPC의 역상관관계 및 혈전증이나 출혈 합병증에 관한 지표로 MPC가 유용하며[3, 4], 급성 심혈관 질환에서 MPV가 예후 및 사망률과 관련이 있다는 보고가 있었다[5, 6]. 또한 혈소판증가증의 감별에 MPV와 PDW가 중요하다는 보고가 있었지만[7, 8] 그 이후 추가된 새로운 지수들, 특히 ADVIA 120에서 측정되는 LPLT의 양상에 대한 연구가 많지 않으며 완전히 밝혀진 바는 없고, 혈소판감소증의 감별진단에 이러한 새로운 지표들의 유용성에 대한 연구가 있었다[9, 10].

실제로 일반혈액검사 중 혈소판증가증에서 이러한 지수들의 차이를 관찰할 수 있었고 이에 저자들은 진성혈소판증가증과 반응성혈소판증가증 환자 양군에서 혈소판 수와 혈소판지수 6개 항목의 비교를 통해 감별진단에 도움이 되는지 분석해보았다.

대상 및 방법

진성혈소판증가증 환자군 31명(남자 15명, 여자 16명, 평균연령 65.6 ± 14.6 세)은 본원에서 2001년도부터 2008년 12월까지 진단 받은 분으로 Polycythemia Vera Study Group (PVSG: 2001년까지)와 World Health Organization (WHO: 2002년 이후)의 진단 기준에 따랐다. 반응성혈소판증가증은 2007년 3월부터 2008년 12월까지 혈소판 수 60만 이상이었던 환자 중에 감염성 질환 117명, 만성소모성 질환 40명, 혈액종양을 제외한 기타 암 51명, 골절 16명으로 총 224명(남자 123명, 여자 101명, 평균연령 45.5 ± 25.3 세)이었다. 전체 255명을 대상으로 K₃EDTA tube (Greiner bio-one GmbH, Kremsmunster, Austria)를 이용하여 채취한 정맥혈을 ADVIA 120 (Bayer Diagnostics)으로 8시간 이내 측정하여 혈소판 수 및 혈소판지수 6개

항목인 MPV, PCT, PDW, MPM, MPC, LPLT를 비교분석하였다.

양 군 간의 혈소판 수 및 혈소판지수의 비교는 비모수적 방법인 Mann-Whitney 검정을 하였고, 진성혈소판증가증 진단을 위한 혈소판 수와 혈소판지수들의 감별능력은 ROC 곡선을 이용하여 area under the curve (AUC)와 경계치를 정하였고 각 지수들 간의 관계는 Spearman의 상관분석법을 이용하였다. 통계는 SPSS (version 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며, $P < 0.01$ 를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

반응성혈소판증가증군과 진성혈소판증가증군의 평균값(범위)은 혈소판 수는 각각 $728 (601-1,592) \times 10^3/\mu\text{L}$, $1,090 (628-2,615) \times 10^3/\mu\text{L}$, MPV는 각각 7.8 (5.4-10.7) fL, 8.9 (6.7-12.4) fL, PDW는 각각 46.7 (33.1-73.9)%, 55.1 (34.9-73.7)%, PCT는 각각 0.57 (0.35-1.36)%, 0.97 (0.45-2.18)%, MPC는 각각 23.3 (16.1-29.7) g/dL, 22.7 (16.9-26.1) g/dL, MPM은 각각 1.72 (1.36-2.23) pg, 1.87 (1.56-2.17) pg, LPLT는 각각 $8.1 (0-31) \times 10^3/\mu\text{L}$, $31.4 (3-66) \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었고, MPC를 제외한 모든 항목에서 중간값(사분위수 범위)이 진성혈소판증가증에서 높게 나타났으며 통계적으로 유의하였다($P < 0.01$, Table 1).

진성혈소판증가증을 진단하는 ROC 분석에서 MPC를 제외한 혈소판 수 및 혈소판 지수들의 AUC는 0.73 이상이었다. 특히, 혈소판 수, PCT, LPLT의 AUC는 각각 0.82, 0.87, 0.85로 높게 나타났고, 모든 지수의 경계치를 정하여 민감도와 특이도를 구하였다(Table 2).

Table 1. Comparison of platelet indices between reactive thrombocytosis and essential thrombocythemia

	RT (N=224)	ET (N=31)	P*
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	681 (637-751)	940 (818-1298)	<0.01
MPV (fL)	7.8 (7.3-8.4)	8.8 (8.1-9.7)	<0.01
PDW (%)	46.3 (42.3-50.8)	57.8 (47.0-62.3)	<0.01
PCT (%)	0.54 (0.49-0.61)	0.88 (0.70-1.20)	<0.01
MPM (pg)	1.71 (1.63-1.81)	1.82 (1.72-2.01)	<0.01
MPC (g/dl)	23.5 (21.8-24.9)	23.1 (21.7-23.9)	NS
LPLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7 (5-11)	29 (10-49)	<0.01

Data were expressed as medians and interquartile ranges are in parentheses. * Mann-Whitney U-test.

Abbreviations: RT, reactive thrombocytosis; ET, essential thrombocythemia; PLT, platelets; MPV, mean platelet volume; PDW, platelet distribution width; PCT, plateletcrit; MPM, mean platelet mass; MPC, mean platelet component concentration; LPLT, large platelets.

Table 2. Areas under the ROC curves of platelet indices for diagnosing essential thrombocythemia in patients with thrombocytosis (platelet $\geq 600 \times 10^3/\mu\text{L}$)

	AUC (95% CI)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.82* (0.72-0.92)	≥ 820.0	74.2	84.4
MPV (fL)	0.79* (0.70-0.88)	≥ 8.15	74.2	65.2
PDW (%)	0.76* (0.65-0.87)	≥ 50.15	64.5	72.3
PCT (%)	0.87* (0.79-0.95)	≥ 0.63	80.6	80.0
MPM (pg)	0.73* (0.63-0.83)	≥ 1.76	64.5	65.6
MPC (g/dL)	0.43 (0.34-0.52)	≥ 22.0	67.7	30.4
LPLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.85* (0.75-0.94)	≥ 23	64.5	99.1

* $P < 0.01$.

Abbreviations: AUC, areas under the curves; CI, confidence interval; See Table 1.

혈소판 수와 PCT는 강한 상관관계를 보였고($r=0.786$, $P < 0.01$), MPV와 LPLT ($r=0.671$, $P < 0.01$), PDW와 LPLT ($r=0.689$, $P < 0.01$), PCT와 LPLT ($r=0.696$, $P < 0.01$)가 양의 상관관계를 보였으며, MPC와 MPM은 다른 지수들과의 상관관계가 적었다(Table 3).

고 찰

반응성 혈소판증가증은 만성 염증, 감염, 악성이나 스트레스 상황에서 interleukin-6와 같은 사이토카인과 혈소판 성장조절인자인 트롬보포이에틴의 과생성에 의한 것이고[11], 진성혈소판증가증은 트롬보포이에틴에 대한 혈소판과 거대혈소판의 성장인자 수용체(c-MPL)의 클론성결함으로[12-14] 서로 다른 발생기전을 갖고 있으므로 혈소판 수나 혈소판지수의 분석을 통하여 두 질환의 감별이 가능한지 비교하고자 하였다.

혈소판 수 60만 이상인 반응성혈소판증가증과 진성혈소판증가증 환자군 사이에 혈소판 수, MPV, PDW, PCT, MPM, LPLT 모두 통계적으로 유의하게 진성혈소판증가증 환자군에서 높게 관찰되었다. 혈소판 수 45만 이상인 146명을 기준으로 한 연구에서[15] 원발성과 속발성 두 군에서 혈소판 수가 $1,000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상 인 경우가 각각 50% (8명), 1.5% (2명)였고, 본 연구에서는 진성혈소판증가증 환자의 48.4% (15명), 반응성혈소판증가증의 6.3% (14명)로 유사한 결과를 보였으며 $1,300 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상 인 경우는 각각 22.6% (7명), 0.4% (1명)로 진성혈소판증가증에서 혈소판 수가 더욱 높다는 이전 결과와도 같다[16].

MPV는 혈소판의 자극정도나 생성속도를 반영하고 혈소판이 활성화되면서 무활동의 원반형에서 부풀어오른 구형으로 변하며 증가한다고 알려져 있다[17, 18]. 또한 골수증식종양에서 MPV, PDW가 높다는 보고가 있는데[8, 15], 이번 연구에서 역

Table 3. Correlation coefficients among platelet indices in 255 subjects studied

	PLT	MPV	PDW	PCT	MPM	MPC
MPV	0.161 [†]	1				
PDW	0.088	0.156 [†]	1			
PCT	0.786*	0.676*	0.154 [†]	1		
MPM	0.022	0.499*	0.359*	0.267*	1	
MPC	-0.137 [†]	-0.625*	0.209*	-0.493*	0.264*	1
LPLT	0.414*	0.671*	0.689*	0.696*	-0.217*	0.546*

* $P < 0.01$; [†] $P < 0.05$ by Spearman's correlation.

Abbreviations: See Table 1.

시 혈소판증가증 두 군 모두에서 혈소판의 생성이 활발하지만 반응성혈소판증가증의 MPV는 정상이거나 정상보다 낮았고 진성혈소판증가증에서는 정상이거나 정상보다 증가하였다. 이는 LPLT의 생성이 많아지면서 MPV가 증가하고 혈소판의 이질적인 생성으로 PDW가 증가하는 것으로 이전 보고들과 상응하는 결과를 보인다.

PCT는 혈소판이 혈액 속에 차지하는 부피이므로 혈소판 수를 반영하여 혈소판 수가 높은 진성혈소판증가증에서 더 높게 나타나며, 0.63% 이상일 때 민감도가 80.6%로 높으면서 특이도 또한 80.0%로 좋은 감별지수로 이용될 수 있겠다. Kim 등[19]에서 혈소판 수와 PCT의 상관관계처럼($r=0.959$, $P < 0.05$) 본 연구에서도 비교적 강한 상관관계를 보였지만($r=0.786$, $P < 0.01$) 다른 지수들 간의 상관관계는 잘 일치하지 않았는데, 이는 혈소판증가군과 감소군이라는 다른 환자군 선택에 따른 기전의 차이 등에 의한 것으로 생각해볼 수 있고 정상군에서 지수 간의 상관관계 분석을 시행하여 비교해 볼 필요가 있다.

MPM은 각각의 혈소판의 크기와 함유량을 곱한 건조중량 값의 평균으로서 진성혈소판증가증에서 더 높게 나타나지만(1.72 ± 0.14 vs 1.87 ± 0.18 , $P < 0.01$), 다른 지수에 비해 상대적으로 낮은 민감도와 특이도를 보여 단일 지표로서는 유용하지 못한 것으로 사료된다.

현미경을 통해 직경 $3 \mu\text{m}$ 이상의 거대혈소판을 계수하던 수 기법으로 측정된 보고에서 골수증식종양과 특발성혈소판감소성자반병에서 거대혈소판이 모두 증가하는 양상을 보였지만 수 기법에 따른 인력 소모나 검사자 개인 간의 변이가 크다는 단점이 있었다[20]. 이후 Sysmex NE-8000 (Sysmex, Kobe, Japan)에서 12 fL 이상의 거대혈소판을 측정하여 나타내는 platelet-large cell ratio (P-LCR)는 골수증식종양에서 반응성혈소판증가증보다 통계적으로 유의하게 높았고, 반응성혈소판증가증의 평균+3표준편차를 스크리닝 기준으로 정했을 때 만성골수성백혈병 환자의 50% 만이 기준 이상이었고 진성혈소판증가증

과 진성적혈구증가증 환자 모두 기준 이하였다[21]. 본 연구에서 ADVIA 120은 20–60 fL의 거대혈소판을 LPLT로 나타내는데, LPLT가 $23 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상인 경우는 진성혈소판증가증 환자 31명 중 20명(64.5%)이었고 반응성혈소판증가증 환자 224명 중 2명(0.9%)으로 특이도가 99.1%로 매우 높게 나타났다. 따라서 혈소판 수나 검사방법으로 인한 영향을 받을 수 있는 P-LCR [1, 22] 보다 크기와 굴절률을 이용한 이차원적인 분석으로 측정된 LPLT를 혈소판지수로 이용하는 것이 진성혈소판증가증을 감별진단하는데 더 유용할 것으로 사료된다.

또한 EDTA에 저장된 검체는 시간이 경과할수록 MPC, PDW는 감소하고 MPV는 증가하는 반면 LPLT 만이 변화가 없고[23, 24], 파종혈관내응고(disseminated intravascular coagulation) 환자 생존연구에서도[19] LPLT의 차이는 통계적으로 유의하지 않아 비교적 안정적인 지표임을 생각해 볼 수 있겠다.

MPC 수치의 감소는 활성혈소판의 증가를 의미하는데 혈소판이 활성화되거나 탈과립시 혈소판막에 재분포하는 혈소판의 알파과립내의 성분인 p-selectin 혹은 GMP-140이라 불리는 CD62P와 음의 상관관계가 있고[3], 급성 혈전성 뇌경색증 환자에서 급성기에 MPC가 감소하였다가 경과함에 따라 증가하는 것이 보고 되었다[4]. 하지만 이번 연구에서 MPC는 두 군 간의 분포 및 정상 참고범위와도 통계적 차이가 없는 유일한 혈소판 지수였는데, 이는 정맥채혈 후 빠른 시간 내에 측정이 이루어지지 못하거나 citrate-theophylline-adenosine-dipyridamole (CTAD)와 같은 혈소판 활성 억제물질을 사용하지 않아 정상인과 혈소판감소증의 혈소판 지수 비교에서 MPC만이 차이가 없었던[25] 이전 결과와 같이 EDTA 항응고제 처리된 검체가 응급이 아닌 일반혈액검사와 같이 시행되어 MPC의 정확한 측정에 영향을 미쳤을 것으로 사료된다.

결론적으로 혈소판증가증이 있을 때, 이전 보고와 같이 반응성혈소판증가증 보다 진성혈소판증가증에서 혈소판 수가 더 높게 나타나며 이를 이용하여 구한 PCT 역시 높게 나타나 두 질환의 감별에 도움이 되는 것을 알 수 있다. 특히 혈소판이 크게 증가되어 있으면서 LPLT가 $23 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상이면 반응성혈소판증가증 보다는 진성혈소판증가증으로 생각해 볼 수 있겠다.

Giacomini 등[2]은 45–65세에서 혈소판 수, PCT, MPC의 성별 차이가 있으며 소아에서 성인이 되면서 혈소판 수와 PCT는 감소하고 MPV는 증가하며, MPC와 MPM은 증가하다 성인 이후 감소하는 경향이 있다고 보고하였는데, 본 연구에서는 질병의 특성상 반응성혈소판증가증은 소아나 45세 이전의 성인이 많이 포함되었고 진성혈소판증가증에서는 65세 이상의 노인이 많이 포함되어 나이와 성별을 고려한 참고범위를 적용하는데

한계가 있을 수 있다.

진성혈소판증가증의 진단에 있어서 골수검사는 불가피하고 최근에는 혈소판 수 45만 이상과 JAK2 V617F 돌연변이 검사에 대한 새로운 기준이 적용되어 이전과 다른 진단이 내려질 수도 있지만 처음 혈소판증가증 환자의 일반혈액검사에서 혈소판과 혈소판지수 검사는 중요하면서도, 간단하며, 비침습적이고, 비용절감효과까지 있으므로 골수 검사 이전에 혈소판 수와 더불어 PCT, LPLT를 비교하는 것이 도움이 되겠다.

요 약

배경 : 진성혈소판증가증은 진단을 위한 단일 임상적 혹은 검사소견이 없어 항상 다른 골수증식종양 및 반응성혈소판증가증과 감별이 필요하다. 자동혈구계산기의 발전으로 다양한 혈소판지수들의 측정이 가능해졌고, 이에 저자들은 혈소판 수 60만 이상인 진성혈소판증가증과 반응성혈소판증가증 환자 양군에서 혈소판 수와 혈소판지수 6개 항목의 비교를 통해 감별진단에 도움이 되는지 분석해 보았다.

방법 : 진성혈소판증가증 31명과 반응성혈소판증가증 224명을 대상으로 ADVIA 120 (Bayer Diagnostics, USA)으로 측정된 혈소판 수와 평균혈소판용적, 혈소판용적치, 혈소판분포비, 평균혈소판중량, 평균혈소판성분농도, 거대혈소판지수의 평균과 범위를 비교하고 각각의 민감도와 특이도를 ROC 분석을 통해 구하였다.

결과 : 진성혈소판증가증에서 평균혈소판성분농도를 제외한 모든 항목이 높게 나타나고 통계적으로 유의하였으며 혈소판 수가 $820 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상일 때 민감도와 특이도는 각각 74.2%, 84.4%였고 혈소판용적치가 0.63% 이상일 때 민감도와 특이도는 각각 80.6%, 80.0%였고 거대혈소판지수가 $23 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상일 때 민감도는 64.5%, 특이도는 99.1%로 높게 나타났다.

결론 : 혈소판증가증 환자의 감별진단에 혈소판 수 및 혈소판지수의 비교분석은 유용하며 특히 혈소판 수가 크게 증가된 환자에서 혈소판용적치와 거대혈소판지수를 비교하면 진성혈소판증가증을 감별진단하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Kunicka JE, Fischer G, Murphy J, Zelmanovic D. Improved platelet counting using two-dimensional laser light scatter. *Am J Clin Pathol* 2000;114:283-9.
2. Giacomini A, Legovini P, Gessoni G, Antico F, Valverde S, Salvadego

- MM, et al. Platelet count and parameters determined by the Bayer ADVIA 120 in reference subjects and patients. *Clin Lab Haematol* 2001;23:181-6.
3. Macey MG, Carty E, Webb L, Chapman ES, Zelmanovic D, Okrongly D, et al. Use of mean platelet component to measure platelet activation on the ADVIA 120 haematology system. *Cytometry* 1999; 38:250-5.
4. Kim DS, Ryu SH, Lee J, Kim YD, Choi YC. Mean platelet component to measure platelet activation in ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:223-6. (김돈수, 유승화, 이종욱, 김용덕, 최영철. 허혈성 뇌졸중에서 Mean Platelet Component를 이용한 활성혈소판 측정. *대한신경과학회지* 2002;20:223-6.)
5. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006;59:146-9.
6. Endler G, Klimesch A, Sunder PH, Schillinger M, Exner M, Manhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399-404.
7. Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Platelet volume analysis for differential diagnosis of thrombocytosis. *J Clin Pathol* 1986;39:129-33.
8. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem* 1997;43:1072-6.
9. Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2005;128:698-702.
10. Abe Y, Wada H, Tomatsu H, Sakaguchi A, Nishioka J, Yabu Y, et al. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thromb Res* 2006;118:463-9.
11. Schafer AI. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood Rev* 2001; 15:159-66.
12. Horikawa Y, Matsumura I, Hashimoto K, Shiraga M, Kosugi S, Tadokoro S, et al. Markedly reduced expression of platelet c-mpl receptor in essential thrombocythemia. *Blood* 1997;90:4031-8.
13. Li J, Xia Y, Kuter DJ. The platelet thrombopoietin receptor number and function are markedly decreased in patients with essential thrombocythemia. *Br J Haematol* 2000;111:943-53.
14. Mesa RA, Hanson CA, Li CY, Yoon SY, Rajkumar SV, Schroeder G, et al. Diagnostic and prognostic value of bone marrow angiogenesis and megakaryocyte c-Mpl expression in essential thrombocythemia. *Blood* 2002;99:4131-7.
15. Tafazzoli M, Keramati MR, Vakili R. Etiology of thrombocytosis and the use of platelet parameters to distinguish between clonal and reactive thrombocytosis. *UHOD* 2006;16:71-6.
16. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J. Essential thrombocythemia: an interim report from the polycythemia vera study group. *Semin Hematol* 1986;23:177-82.
17. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000;11:379-87.
18. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-6.
19. Kim HK, Kim JE, Ham CK, Lee DS, Park S, Cho HI. Prognostic value of platelet indices as determined by ADVIA 120 in patients suspected of having disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol* 2008;30:117-23.
20. Lee JH, Moon YS, Kim YG, Han KJ, Shim SI. Clinical significance of platelet indices in hematologic disorders. *Korean J Clin Pathol* 1997; 17:201-8. (이제훈, 문연숙, 김용구, 한경자, 심상인. 혈액질환에서 혈소판 지수들의 임상적 의의. *대한임상병리학회지* 1997;17:201-8.)
21. Kabutomori O, Kanakura Y, Iwatani Y. Increase in platelet-large cell ratio in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2001;25:873.
22. Harrison P, Horton A, Grant D, Briggs C, MacHin S. Immunoplatelet counting: a proposed new reference procedure. *Br J Haematol* 2000; 108:228-35.
23. Brummitt DR and Barker HF. The determination of a reference range for new platelet parameters produced by the Bayer ADVIA120 full blood count analyzer. *Clin Lab Haematol* 2000;22:103-7.
24. Song KS and Song JW. Changes of platelet parameters determined by the Bayer ADVIA 120 with EDTA sample age. *Platelets* 2005;16: 223-4.
25. Macey M, Azam U, McCarthy D, Webb L, Chapman ES, Okrongly D, et al. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline, adenosine, and dipyridamole (CTAD) for assessing platelet activation on the ADVIA 120 hematology system. *Clin Chem* 2002; 48:891-9.