

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.01.2023
Принята к печати 28.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-88-93

Возможность использования гематологического показателя фракции незрелых тромбоцитов при назначении трансфузий тромбоцитарной массы

М.И. Маркелов¹, С.А. Плясунова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Плясунова Светлана Александровна,
канд. мед. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: plyasunova@yandex.ru

Цель: оценить прогностическую ценность гематологического показателя фракции незрелых тромбоцитов (IPF) при назначении трансфузий тромбоцитарной массы. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Нами выполнен мониторинг гематологического показателя IPF у 6 пациентов до и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Материалом для исследования служила цельная кровь с антикоагулянтом K₃ЭДТА. Определение уровня IPF проводили методом проточной цитофлуориметрии на автоматическом гематологическом анализаторе SYSMEX XE-2100 (Sysmex, Kobe, Япония). Наличие антитромбоцитарных антител определяли твердофазной тест-системой детекции антител к тромбоцитам IgG Capture-P Ready-Screen на анализаторе NEO Blood Analyzer by Immucor, Inc. Установлено, что использование гематологического показателя IPF дает возможность раннего диагностирования приживления тромбоцитарного ростка, а также позволяет более рационально принимать решения о назначении трансфузий тромбоцитарной массы. Было показано, что отсутствие увеличения числа тромбоцитов в ответ на рост IPF > 6% является критерием к назначению скрининга антитромбоцитарных антител в сыворотке. IPF дает возможность судить об отсутствии приживления тромбоцитарного ростка после процедуры ТГСК, не прибегая к костномозговой пункции. Параметр IPF обладает большой клинической значимостью, при включении в число рутинных гематологических показателей его можно использовать как дополнительный критерий к назначению трансфузий тромбоцитарной массы и скринингу антитромбоцитарных антител с последующим индивидуальным подбором тромбоцитов.
Ключевые слова: фракция незрелых тромбоцитов, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, трансфузия тромбоцитарной массы

Маркелов М.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 88–93. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-88-93

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 31.01.2023
Accepted 28.04.2023

Using immature platelet fraction as a factor in deciding on the need for platelet transfusions

M.I. Markelov¹, S.A. Plyasunova²

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Svetlana A. Plyasunova,
Cand. Med. Sci., Head of Clinical
and Diagnostic Laboratory
of the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: plyasunova@yandex.ru

Our study aimed to assess the prognostic significance of immature platelet fraction (IPF) and its role in deciding whether to transfuse platelets. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. We monitored this hematologic parameter in 6 patients before and after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). For the study, we used whole blood collected in K₃EDTA tubes. IPF levels were measured by flow cytometry on the automated hematology analyzer SYSMEX XE-2100 (Sysmex, Kobe, Japan). The presence of platelet antibodies was detected using Capture-P Ready-Screen solid phase system for the detection of antibodies to platelets and the NEO Blood Bank Analyzer by Immucor, Inc. It was shown that the use of IPF enabled an early establishment of platelet engraftment and helped to make more a reasoned decision regarding the transfusion of platelets. It was established that if a rise in IPF > 6% was not accompanied by an increase in platelet count, serum platelet antibody testing was needed. IPF can help diagnose platelet engraftment failure following HSCT and thus eliminate the need for bone marrow aspiration. IPF is of great clinical importance; if adopted as a routine hematologic parameter, it can serve as an additional factor in deciding on the need for platelet transfusions and platelet antibody testing and subsequent personalized selection of platelets.
Key words: immature platelet fraction, hematopoietic stem cell transplantation, platelet transfusion

Markelov M.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 88–93.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-88-93

Лечение острых гематологических злокачественных новообразований предполагает использование интенсивной цитотоксической химиотерапии с различной интенсивностью кондиционирования, которая угнетает процесс кроветворения. После этого пациенты могут перенести аутологичную или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). ТГСК в 100% случаев сопровождается тромбоцитопенией [1], которая может привести к геморрагическим осложнениям и смерти пациента.

Переливание тромбоцитов – важная часть профилактики и коррекции кровотечений в посттрансплантационном периоде, сопровождающемся регулярным мониторингом гематологических показателей. У пациентов с разными заболеваниями потребность в компонентах крови после ТГСК различна [2]. На сегодняшний день профилактические переливания тромбоцитов осуществляются, когда их количество падает до отметки $5\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ [3]. Для инвазивных процедур количество тромбоцитов может быть на более высоком уровне [4].

Когда у пациента, получающего химиотерапевтическое лечение, количество тромбоцитов впервые падает ниже $20 \times 10^9/\text{л}$, можно предположить, опираясь на опыт других авторов, что значение будет продолжать падать в течение некоторого периода, индивидуального для каждого пациента [5]. Решение о том, когда переливать тромбоциты, зависит от автоматического подсчета тромбоцитов, который входит в общий анализ крови. Национальным объединением по внешнему контролю качества Великобритании (UK National External Quality Assessment Scheme for Haematology) было сообщено, что коэффициент вариации в образце крови с количеством тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ может составлять от 20 до 60%, что может указывать на неточный подсчет тромбоцитов у данных пациентов [6].

Способность точно спрогнозировать, когда произойдет восстановление пула тромбоцитов, должна обеспечить более информативный подход к их профилактическому переливанию.

Одним из возможных подходов в предсказании восстановления количества тромбоцитов, а также дополнительным критерием при назначении трансфузий тромбомассы является измерение фракции незрелых/ретикулированных/сетчатых тромбоцитов (IPF) [5]. Ретикулированные тромбоциты содержат РНК, представляют собой незрелые, недавно отшнурованные тромбоциты, которые являются более крупными и более физиологически активными по сравнению со зрелыми тромбоцитами. Отношение незрелых тромбоцитов к общему количеству тромбоцитов отражает скорость тромбопоэза, которая увеличивается с повышением

продукции тромбоцитов и уменьшается, когда она снижается.

IPF – воспроизводимый параметр, хорошо коррелирующий с количеством ретикулярных тромбоцитов, полученных методом проточной цитометрии с использованием антител CD61 [7]. Следует отметить, что тромбоцитопения с увеличенным показателем IPF может служить признаком повышенной деструкции тромбоцитов в периферической крови, потери тромбоцитов или наследственной макротромбоцитопении. Тромбоцитопения с нормальным или пониженным значением IPF может служить признаком сниженного образования тромбоцитов в костном мозге. IPF подсчитывается как в абсолютных значениях и выражается в литрах (л), так и в относительных и выражается в процентах (%) от общего числа тромбоцитов. Нормальный диапазон значений для IPF составляет 1,1–6,1% [8, 9].

Цель нашего исследования – оценить новый быстрый метод анализа IPF с использованием гематологического анализатора SYSMEX XE-2100 (Sysmex, Kobe, Япония) и установить потенциальную прогностическую ценность IPF при определении восстановления количества тромбоцитов после интенсивной цитотоксической химиотерапии и ТГСК. Это должно позволить проводить более контролируемую профилактическую политику переливания тромбоцитов при определенных пороговых значениях, особенно когда будут очевидны неизбежное восстановление мегакариоцитов и рост числа тромбоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследовании приняли участие 6 пациентов с запланированной процедурой ТГСК. Осуществлялся мониторинг гематологических показателей: тромбоцитов, абсолютного и относительного значения IPF до и после процедуры ТГСК. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести посттрансплантационных осложнений и качества приживления трансплантата (таблица).

Образцы периферической крови пациентов собирали в пробирки с K_2EDTA (SARSTEDT AG & Co. KG Sarstedtstraße 1D-51588 Nümbrecht) и анализировали в клинично-диагностической лаборатории на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100. Определяли количество тромбоцитов в канале CBC, процентное содержание и абсолютное число IPF в канале RET, режим PLT-0. Все образцы были проанализированы в течение 2–4 ч после забора крови.

Таблица
Характеристика пациентов

Table
Patient characteristics

| Группа Group | Пациенты Patients | Характеристика Characteristics |
|-----------------|---|---|
| 1 | Девочка К., 16 лет, диагноз: ОМЛ-M2 Мальчик З., 8 лет, диагноз: ОМЛ-M1 The girl K., 16 years old, diagnosed with AML-M2 The boy Z., 8 years old, diagnosed with AML-M1 | Приживление трансплантата, минимум осложнений Successful engraftment, minor complications |
| 2 | Девочка Е., 13 лет, диагноз: ОЛЛ-B2 Мальчик Ч., 3 года, диагноз: ОЛЛ-B2 The girl E., 13 years old, diagnosed with ALL-B2 The boy Ch., 3 years old, diagnosed with ALL-B2 | Гипофункция тромбоцитарного ростка, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитной массы Hypofunction of platelet lineage; refractoriness to platelet transfusion |
| 3 | Девочка М., 1,5 года, диагноз: МДС Мальчик Б., 4 года, диагноз: АА The girl M., 1.5 years old, diagnosed with MDS The boy B., 4 years old, diagnosed with AA | Отторжение трансплантата, септические осложнения Graft rejection; septic complications |

Примечание. ОМЛ-M2 – острый миелоидный лейкоз, M2-вариант; ОМЛ-M1 – острый миелоидный лейкоз, M1-вариант; ОЛЛ-B2 – острый лимфобластный лейкоз, B2-вариант; МДС – миелодиспластический синдром; АА – апластическая анемия.

Note. AML-M2 – M2 subtype of acute myeloid leukemia; AML-M1 – M1 subtype of acute myeloid leukemia; ALL-B2 – common (B-ll) subtype of acute lymphoblastic leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; AA – aplastic anemia.

Для определения антитромбоцитарных антител использовали анализатор NEO Blood Analyzer by Immucor, Inc. и твердофазную тест-систему детекции антител к тромбоцитам IgG Capture-P Ready-Screen. Данная тест-система позволяет выявить наличие антител в плазме пациента к тромбоцитарным антигенам системы HLA-A, В и системы HPA: HPA-1a, 1b; HPA-4a, 4b; HPA-3a, 3b; HPA-5b, 5a, HPA-6a, 6b, HPA-15b, 15a, HPA-9b, 9a.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного мониторинга гематологических показателей тромбоцитов и IPF 6 пациентов были условно разделены на 3 группы.

Результаты мониторинга пациентов 1-й группы

Пациентка К., наблюдается закономерное снижение тромбоцитов на этапе кондиционирования. На данном этапе от -5-х до 0-х суток происходит угнетение тромбоцитарного роста, циркулирующие в крови тромбоциты постепенно погибают, в то время как в костном мозге не происходит высвобождения новых тромбоцитов (рисунки 1).

Далее в раннем посттрансплантационном периоде пациентке осуществляли трансфузию тромбоконцентрата 5 раз. Заключение о приживлении тромбоцитарного ростка, сделанное на основании уровня тромбоцитов, было принято на +12-е сутки, в то время как относительный уровень IPF начал расти уже на +8-е сутки (рисунки 1), а абсолютный уровень

IPF – на +9-е сутки (рисунки 2). Данный рост говорит о возобновлении функционирования тромбоцитарного ростка и начале продуцирования собственных тромбоцитов. Восстановление тромбоцитов зафиксировано после достижения максимального относительного значения IPF (recovery after peak). Начиная с +12-х суток происходит активный рост числа тромбоцитов и одновременное закономерное снижение относительного значения IPF.

Пациент З., от начала этапа кондиционирования и до +5-х суток происходит снижение количества тромбоцитов на фоне прекращения функционирования тромбоцитарного ростка (рисунки 3, 4). На +13-е сутки на основании уровня тромбоцитов было зафиксировано приживление тромбоцитарного ростка. Начало роста абсолютного значения IPF зафиксировано на +9-е сутки, начало восстановления тромбоцитов – после достижения положительной динамики роста IPF (recovery after rising trend).

Таким образом, мониторинг пациентов 1-й группы показал, что использование абсолютных и относи-

Рисунок 1
Мониторинг относительного уровня IPF и тромбоцитов пациентки К.
Стрелкой обозначен день миелоинфузии, треугольным маркером – дни введения тромбоконцентрата

Figure 1
The monitoring of the IPF percentage and platelet counts in the patient K.
The arrow indicates the day of transplantation; triangle markers indicate the days of platelet transfusion

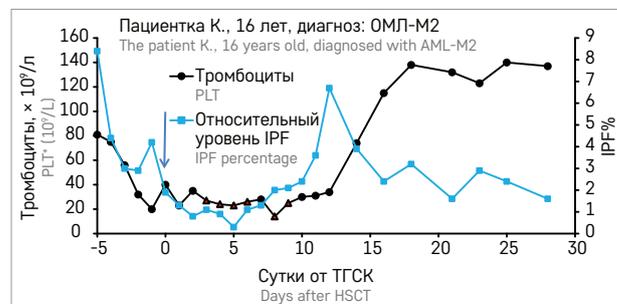
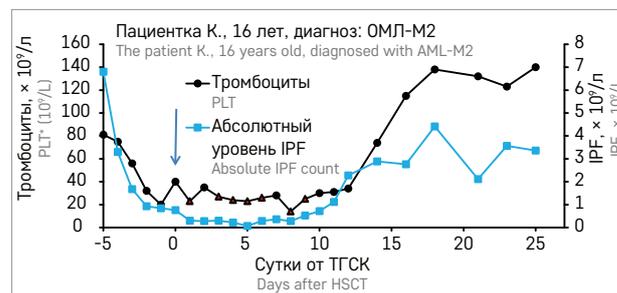


Рисунок 2
Мониторинг абсолютного уровня IPF и тромбоцитов пациентки К.
Стрелкой обозначен день миелоинфузии, треугольным маркером – дни введения тромбоконцентрата

Figure 2
The monitoring of the absolute IPF counts and platelet counts in the patient K.
The arrow indicates the day of transplantation; triangle markers indicate the days of platelet transfusion



тельных показателей IPF дает возможность более раннего диагностирования приживления тромбоцитарного ростка (раньше на 4 дня в сравнении со случаем, когда единственным критерием является уровень тромбоцитов). А также использование данных показателей в случае с пациенткой К. позволило бы отказаться от 2 профилактических трансфузий тромбоцитов на +8-е и +9-е сутки, так как в это время уже наблюдался активный рост относительного значения IPF.

Результаты мониторинга пациентов 2-й группы

Пациентка Е., на этапе кондиционирования наблюдается закономерное снижение уровня тромбоцитов и IPF. В день миелоинфузии число тромбоцитов падает до $17 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем девочке в течении 2 дней назначали переливание тромбоконцентрата. После этого у пациентки наблюдается кратковременное увеличение уровня тромбоцитов и IPF, к +3-м суткам уровень тромбоцитов достиг $86 \times 10^9/\text{л}$ (рисунки 5, 6).

Данный подъем является следствием проведенных трансфузий, а не работы костного мозга

Рисунок 3

Мониторинг относительного уровня IPF и тромбоцитов пациента З.

Стрелкой обозначен день миелоинфузии, треугольным маркером – дни введения тромбоконцентрата

Figure 3

The monitoring of the IPF percentage and platelet count in the patient Z.

The arrow indicates the day of transplantation; triangle markers indicate the days of platelet transfusion

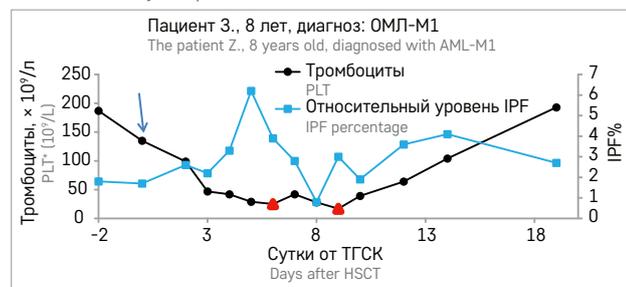


Рисунок 4

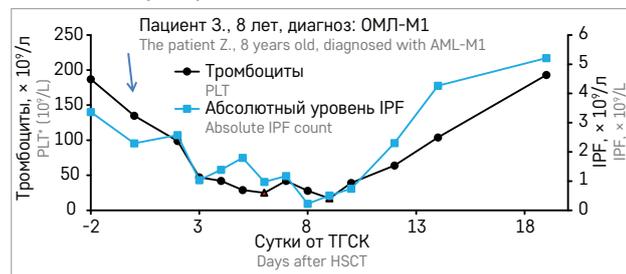
Мониторинг абсолютного уровня IPF и тромбоцитов пациента З.

Стрелкой обозначен день миелоинфузии, треугольным маркером – дни введения тромбоконцентрата

Figure 4

The monitoring of the absolute IPF count and platelet count in the patient K.

The arrow indicates the day of transplantation; triangle markers indicate the days of platelet transfusion



пациентки, о чем свидетельствует дальнейшее снижение тромбоцитов и IPF к +6-м суткам. С +8-х по +10-е сутки девочке было назначено 4 переливания тромбоконцентрата, за которыми не последовало увеличения уровня тромбоцитов. К +17-м суткам наблюдается подъем относительного и абсолютного уровня IPF (рисунки 5, 6), что говорит о начале функционирования костного мозга. Однако в ответ на повышение IPF не происходит рост тромбоцитов. На основании уровня тромбоцитов сделано заключение о гиподисфункции тромбоцитарного ростка на +26-е сутки.

Пациент Ч., выполнено множественное переливание тромбоцитарной массы в раннем посттрансплантационном периоде, которое не давало ответа в виде повышения уровня тромбоцитов. С +14-х суток наблюдается резкий подъем абсолютного уровня IPF (рисунок 7), что говорит о начале продукции собственных тромбоцитов в костном мозге, однако на протяжении от +14-х до +36-х суток наблюдения не происходит адекватного роста тромбоцитов. Также

Рисунок 5

Мониторинг относительного уровня IPF и тромбоцитов пациентки Е.

Стрелкой обозначен день миелоинфузии, треугольным маркером – дни введения тромбоконцентрата

Figure 5

The monitoring of IPF percentage and platelet count in the patient E.

The arrow indicates the day of transplantation, triangle markers indicate the days of platelet transfusion

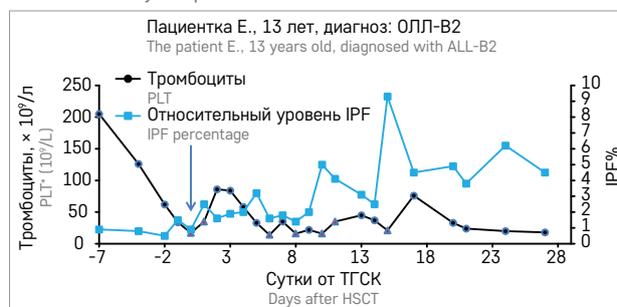


Рисунок 6

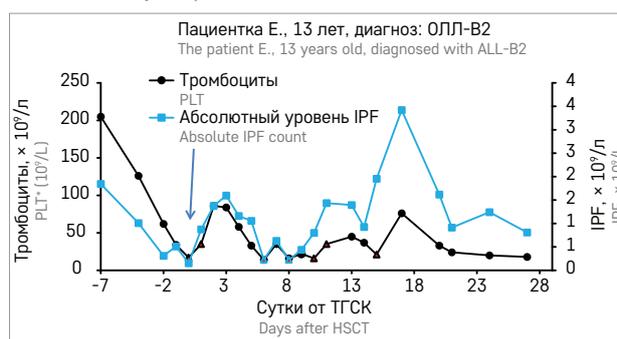
Мониторинг абсолютного уровня IPF и тромбоцитов пациентки Е.

Стрелкой обозначен день миелоинфузии, треугольным маркером – дни введения тромбоконцентрата

Figure 6

The monitoring of the absolute IPF count and platelet count in the patient E.

The arrow indicates the day of transplantation, triangle markers indicate the days of platelet transfusion



нет ответа в виде повышения уровня тромбоцитов на переливания тромбоцитарной массы. На +21-е сутки сделано заключение о гипофункции тромбоцитарного ростка, на +40-е сутки – заключение о рецидиве основного заболевания.

Повышение уровня IPF и отсутствие в последствии положительной динамики роста тромбоцитов говорит о том, что костный мозг активно продуцирует тромбоциты, однако они не доживают до своего зрелого состояния. Данное явление в совокупности с рефрактерностью к выполненным трансфузиям тромбоцитарной массы пациентам Ч. и Е. позволило сделать предположение о повышенной периферической деструкции тромбоцитов, вызванной иммунной реакцией. Для проверки данного предположения было решено провести скрининг на наличие антитромбоцитарных антител в крови пациентов из 2-й группы при помощи тест системы Capture-P Ready-Screen и автоматического анализатора Immucor NEO.

В результате скрининга у пациента Ч. были выявлены антитела IgG к тромбоцитарным антигенам системы HPA: 5b, 5a; 6b; 9a, у пациентки Е. – 1a, b; 4a, b; 3b; 5a, b; 6a, b; 9a, b.

Таким образом, мы подтвердили, что явления рефрактерности к трансфузиям тромбоцитарной массы, а также отсутствие повышения уровня тромбоцитов при повышении абсолютного и относительного значения IPF вызваны иммунологическим разрушением тромбоцитов. Использование данных показателей в рутинной практике позволило бы вовремя сделать предположение о том, что костный мозг начал продукцию тромбоцитов, но они подвержены деструкции со стороны иммунной системы, выявить антитромбоцитарные антитела IgG, назначить индивидуальный подбор тромбоцитарной массы в целях увеличения эффективности переливания тромбоцитов.

Результаты мониторинга пациентов 3-й группы

В 3-ю группу были включены пациенты с наиболее тяжелыми посттрансплантационными осложнениями, такими как судорожные приступы, септические осложнения, инфекционные поражения легких. У данных пациентов уже в начале этапа кондиционирования наблюдалась тромбоцитопения ($< 20 \times 10^9/\text{л}$). На протяжении всего времени мониторинга отмечалась выраженная трансфузионная зависимость. У пациентки М. на +18-е сутки отмечена гипофункция тромбоцитарного ростка. За время всего мониторинга не наблюдалось значимого подъема относительного уровня IPF (рисунки 8), что подтверждает данное заключение.

У пациента Б. за все время мониторинга не наблюдалось значимого подъема относительного уровня IPF, что говорит о гипофункции/отторжении трансплантата (рисунки 9).

Мониторинг пациентов 3-й группы показал, что при гипофункции тромбоцитарного ростка не происходит значимого подъема относительного уровня IPF. Множественные трансфузии тромбоцитарной массы дают картину постоянно изменяющегося уровня тромбоцитов и относительного уровня IPF, что затрудняет

Рисунок 7

Мониторинг абсолютного уровня IPF и тромбоцитов пациента Ч.
Стрелкой обозначен день миелоинфузии, треугольным маркером – дни введения тромбоконцентрата

Figure 7

The monitoring of the absolute IPF count and platelet count in the patient Ch.
The arrow indicates the day of transplantation, triangle markers indicate the days of platelet transfusion

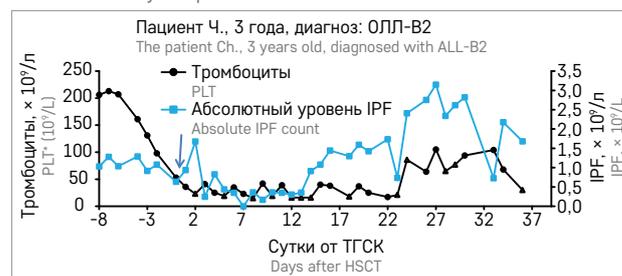


Рисунок 8

Мониторинг относительного уровня IPF и тромбоцитов пациентки М.
Стрелкой обозначен день миелоинфузии, треугольным маркером – дни введения тромбоконцентрата

Figure 8

The monitoring of the IPF percentage and platelet count in the patient M.
The arrow indicates the day of transplantation; triangle markers indicate the days of platelet transfusion

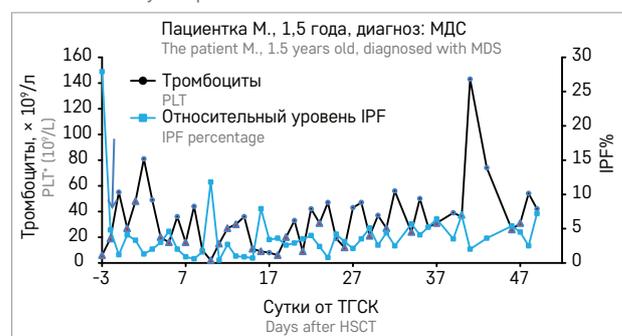
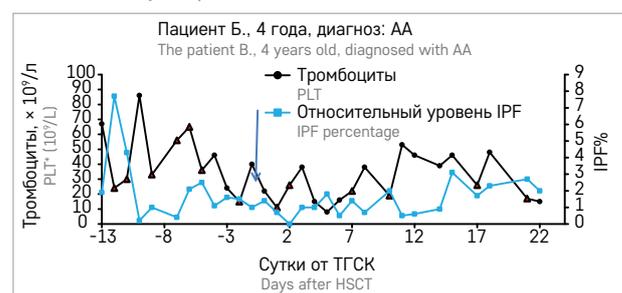


Рисунок 9

Мониторинг относительного уровня IPF и тромбоцитов пациента Б.
Стрелкой обозначен день миелоинфузии, треугольным маркером – дни введения тромбоконцентрата

Figure 9

The monitoring of the IPF percentage and platelet count of the patient B.
The arrow indicates the day of transplantation; triangle markers indicate the days of platelet transfusions



использование гематологического показателя IPF для оценки приживления трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Параметр IPF обладает большой клинической значимостью, дает возможность более раннего диагностирования приживления тромбоцитарного ростка, нежели в случае, когда единственным критерием является уровень тромбоцитов. Одновременное определение тромбоцитов и IPF дает возможность более рационально принимать решения о переливании тромбомассы.

Отсутствие роста числа тромбоцитов при одновременном повышении IPF > 6% может служить

критерием к назначению скрининга антитромбоцитарных антител и индивидуальному подбору тромбоцитов, а также отсутствие положительной динамики показателя IPF в посттрансплантационном периоде может свидетельствовать об отсутствии приживления тромбоцитарного ростка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>

Литература

1. Shevchenko J.L., Kuznetsov A.N., Ionova T.I., Melnichenko V.Y., Fedorenko D.A., Kartashov A.V., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis. *Exp Hematol* 2012; 40 (11): 892–8.
2. Мадзаев С.Р. Правила назначения переливания тромбоцитов: новые доказательства. *Трансфузиология* 2013; 13 (8): 52–5.
3. Протопопова Е.Б., Мочкин Н.Е., Мадзаев С.Р., Мельниченко В.Я., Жибурт Е.Б. Переливание тромбоцитов при трансплантации аутологичных стволовых клеток. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2015; 10 (2): 84–5.
4. Ancliff P.J., Machin S.J. Trigger factors for prophylactic platelet transfusion. *Blood Rev* 1998; 12 (4): 234–8.
5. Briggs C., Hart D., Kunka S., Oguni S., Machin S.J. Immature platelet fraction measurement: A future guide to platelet transfusion requirement after haematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med* 2006; 16 (2): 101–9.
6. Parker-Williams J. Immunoplatelet counting: platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 123 (4): 750–1.
7. Ko Y.J., Kim H., Hur M., Choi S.G., Moon H.-W., Yun Y.-M., Hong S.N. Establishment of reference interval for immature platelet fraction. *Int J Lab Hematol* 2013; 35 (5): 528–33.
8. Maenhout T.M., Dierick J., Thomas M., Barbara L., Lies B., Dierick J. Immature platelet fraction (IPF%) in a routine clinical laboratory: (pre)analytical and clinical evaluation Immature platelet fraction (IPF%) in a routine clinical laboratory: (pre)analytical and clinical evaluation. *IPF and ITP*. 2011.
9. Naz A., Mukry S.N., Shaikh M.R., Bukhari A.R., Shamsi T.S. Importance of immature platelet fraction as predictor of immune thrombocytopenic purpura. *Pakistan J Med Sci* 2016; 32 (3): 575–9.