บทความพิเศษ

การตรวจวิเคราะห์มัยอีโลเปอร์รอกซ์ซิเดส โดยเครื่องตรวจวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัติ

นวพรรณ จารุรักษ์*

Charuruks N. Myeloperoxidase measurement by automated blood cell analyer. Chula Med J 1994 Oct; 38(10): 553-563

The automated hematology analyzers, such as the Technicon^R H series, NE-8000, etc. are instruments that perform a complete blood cell count (CBC). The method of determining white blood cell (WBC) differential is composed of cytochemistry and light scattering (laser) technology which generate two WBC cytograms and myeloperoxidase index (MPXI). These two WBC cytograms and MPXI are produced based on peroxidase activity and nuclear characteristics of the cells. In the clinical laboratory routine use laboratory of these hematology analyzers, which use a small amount of blood from 125 to 145 uL per analysis, give a high throughput from 60 to 102 samples per hour, and permit a reduction in turnaround time with acceptable percision and accuracy.*

The cytograms and MPXI generated from the instruments provide a novel way for evaluating and interpreting the white cell differential count and the population of cells present even in severe neutropenic samples, and this could give more information for the physician. The advantage of using the cytogram and MPXI information over other methods is their simplificity when performed as part of a routine CBC on an automated hematology instrument.

Key words: *Automated hematology analyzer, MPXI.*

Reprint request: Charuruks N. Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. October 1, 1994.

*ภาควิชาเวชศาสตร์ชันสูตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2514 เป็นต้นมา ได้มีการนำวิธีการตรวจทาง cytochemistry มาพัฒนารวมกับ light-scattering technique เพื่อให้ได้เครื่องตรวจวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัติที่สามารถตรวจนับและแยกชนิดเม็ดเลือดขาวได้ทั้ง 5 ชนิด (five-part white blood cell differential analyzer) คือ เครื่อง Hemalog D โดยบริษัท Technicon เป็นครั้งแรก[1] แล้วพัฒนาจนเป็นเครื่อง H 6000 ในปี พ.ศ. 2523 และ H*1, H*2 และ H*3 ซึ่งเป็นเครื่อง third-generation blood cell analyzer ในปัจจุบัน[2] บริษัท TOA ได้นำ cytochemical technique พัฒนารวมกับ impedence technology ในปี พ.ศ. 2532 เป็นเครื่อง NE-8000[1] ฉะนั้นพอจะกล่าวได้ว่าปัจจุบันเครื่องที่ตรวจวิเคราะห์เลือดอัตโนมัติที่สามารถตรวจนับและแยกชนิดเม็ดเลือดขาวได้ทั้ง 5 ชนิดและใช้หลักการทาง cytochemistry มีอยู่เพียง 2 บริษัท คือ Technicon และ TOA ในประเทศไทยเครื่องในตระกูล H* series ของ Technicon เป็นเครื่องที่ได้รับความนิยมและได้นำเข้ามาใช้กันอย่างแพร่หลาย

หลักการของเครื่องตรวจวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัติที่นำ cytochemical technique เข้ามาใช้นี้สอดคล้องกับวิธีการแยกชนิดเม็ดเลือดขาวที่ใช้อยู่เดิมและยังคงใช้อยู่ในปัจจุบัน ในกรณีที่การย้อมดูด้วย Wright's stain ไม่สามารถระบุแยกชนิดเม็ดเลือดขาวได้โดยเฉพาะในคนไข้มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ[3] นอกจากนี้การที่เครื่องตรวจวิเคราะห์เลือดอัตโนมัติดังกล่าวนำหลักการทาง cytochemistry มาใช้จึงทำให้สามารถนำมาใช้ศึกษา peroxidase โดยเฉพาะ myeloperoxidase (MPO)[1,2,4] ในตัวอย่างเลือดที่นำมาตรวจวิเคราะห์

คุณสมบัติทางชีวเคมีและหน้าที่ของเอนไซม์ myeloperoxidase (MPO)

เอนไซม์ MPO (donor: hydrogen-peroxide oxidoreductase, EC 1.11.1.7)[5] เป็น peroxidase ที่พบใน neutrophils เนื่องจากมีสีเขียวจึงถูกเรียกว่า verdoperoxidase[6] มีคุณสมบัติเป็น glycoprotein จัดเป็นเอนไซม์ในกลุ่ม heme protein มีน้ำหนักโมเลกุล 120,000 - 160,000 daltons ประกอบด้วย 4 หน่วยย่อย รวมกันเป็น tetramer แบ่งเป็นสาย alpha จำนวน 2 สาย (55,000 - 60,000 daltons) และสาย beta จำนวน 2 สาย (10,000 - 15,000 daltons)[5] ดังแสดงในรูปที่ 1

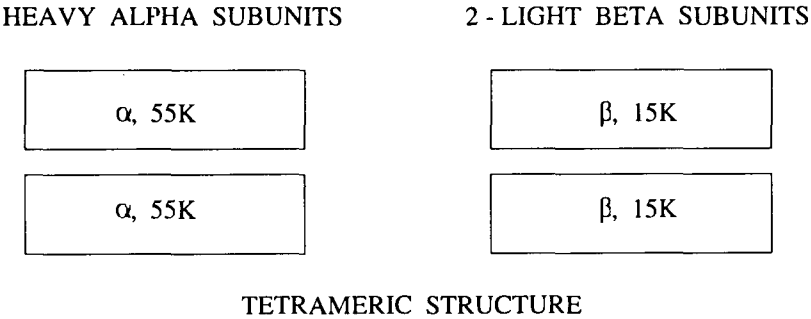


Figure 1. Structure of myeloperoxidase (modified from d'Onofrio G[6])

Bainton DF และคณะ 1971[7] รายงานว่า MPO สร้างขึ้นใน myeloid cells ในระยะ promyelocyte แล้วถูกนำไปเก็บไว้ใน primary หรือ azurophilic granules แต่ Cawley JC และ Hayhoe FGJ, 1973[8] รายงานว่า MPO พบทั้งใน primary และ secondary granules อย่างไรก็ดี พบว่าใน neutrophils มี MPO อยู่ไม่น้อยกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักตัวเซลล์ (dry weight)[6]

เอนไซม์ MPO มีหน้าที่สำคัญในการทำลายเชื้อจุลชีพที่ถูกจับกิน (intracellular phagocytosis) โดย neutrophils MPO ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา oxidation ของ hydrogen peroxide และ substrates เช่น phenols, amino acids, aromatic acid บางตัว[9], และสาร halide โดยเฉพาะ chloride เป็นต้น[6,9] ทำให้ได้ oxidative compounds ซึ่งสามารถทำลายเชื้อจุลชีพ ถ้าปฏิกิริยาเกิดขึ้นภายนอกเซลล์ก็จะเกิดการทำลายเซลล์เป้าหมาย เช่น เซลล์มะเร็ง, เซลล์เม็ดเลือดแดง, เซลล์เม็ดเลือดขาว, และเกล็ดเลือด เป็นต้น MPO ที่ถูกหลั่งออกมานอกเซลล์ยังทำหน้าที่ inactive mediators ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น microbial toxins, chemotactic factors, protease inhibitors, และ slow-reacting substances นอกจากนี้ยังเชื่อว่า MPO มีความสำคัญต่อเมแทบอลิซึมและการทำงานของ neutrophil ให้สามารถดำเนินได้เป็นปกติ[6]

หลักการของการตรวจวิเคราะห์มัยอีโลเปอร์รอกซ์ซิเดสในระบบเครื่องตรวจวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัติตระกูล H* series แบ่งส่วนการตรวจออกเป็น 3 ส่วน สำคัญๆ คือ[4,10]

1) ส่วนวิเคราะห์เม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือด
2) ส่วนวิเคราะห์หาความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน
3) ส่วนวิเคราะห์เม็ดเลือดขาว ซึ่งแบ่งเป็น
   3.1) ส่วนวิเคราะห์ MPO
   3.2) ส่วนวิเคราะห์เม็ดเลือดขาว basophils และนิวเคลียสของเซลล์

หลักการที่จะกล่าวถึงนี้ คือ ส่วนวิเคราะห์ MPO เม็ดเลือดขาวจะถูกย้อมด้วย 4-chloro-1-naphthol ที่อุณหภูมิ 65°C เป็นเวลา 33 วินาที[1,4] เม็ดเลือดแดงจะถูกทำลายจากอุณหภูมิที่สูงขึ้น และทำให้ hemoglobin pseudoperoxidase ซึ่งรบกวนการตรวจ MPO ถูกทำลายด้วย[1]

Peroxidase reaction

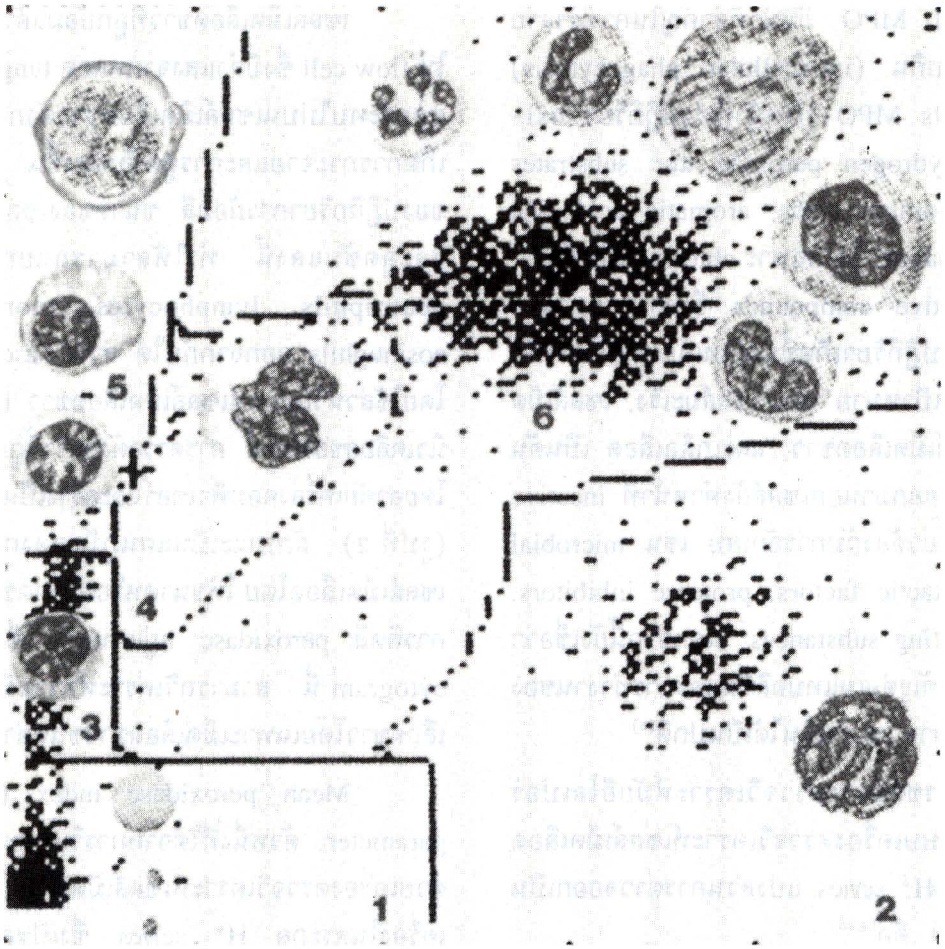
$$\text{4-chloro-1-naphthol} + H_2O_2 \xrightarrow[\text{peroxidase}]{\text{Temp } 65^\circ\text{C } 33 \text{ sec}} \text{dark precipitate}$$

เซลล์เม็ดเลือดขาวที่ถูกย้อมแล้วนี้จะผ่านเข้าไปใน flow cell ซึ่งมีลำแสงจากหลอด tungsten-halogen ตกกระทบไปบนเซลล์เม็ดเลือดขาวดังกล่าวนี้ทีละเซลล์ เกิดการกระจายและการดูดซับแสงขึ้น ความแตกต่างของปฏิกิริยาการย้อมสี ขนาดของเซลล์ การกระจายและดูดซับแสงนี้ ทำให้สามารถแยกเม็ดเลือดขาว neutrophils, lymphocytes, monocytes และ eosinophils ออกจากกันได้ ส่วน basophils นั้นแยกโดยใช้ส่วนวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดขาว basophils และนิวเคลียสของเซลล์ การตรวจดังกล่าวนี้ถูกนำมาวิเคราะห์โดยอาศัยเครื่องคอมพิวเตอร์และสร้างเป็นภาพ cytogram (รูปที่ 2) ลักษณะเป็นแผนภูมิแสดงการกระจายของเซลล์เม็ดเลือดโดย ให้ขนาดหรือปริมาตรอยู่แกน Y และการติดสี peroxidase อยู่แกน X ซึ่ง peroxidase cytogram นี้ สามารถวิเคราะห์ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ[1,2,4]

Mean peroxidase index (MPXI) เป็น parameter ตัวหนึ่งที่ได้จากการวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัติ จากเครื่องในตระกูล H* series ซึ่งเป็นค่า leukocyte peroxidase activity ซึ่งค่าจะวิเคราะห์ให้ในลักษณะปริมาณวิเคราะห์ โดยคำนวณจากการกระจายและจำนวนของกลุ่มเซลล์ใน peroxidase cytogram ตามแกน X และแกน Y ซึ่งจะมีค่าตั้งแต่ -35 ถึง +35 ค่าปกติอยู่ระหว่าง -10 ถึง 10 มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 0.0[4] ปราณี ไกรลาศศิริ และ นวพรรณ จารุรักษ์, 2537[11] ได้ทำการศึกษาค่าปกติในคนไทย 1,005 คน ได้ค่าปกติ -11 ถึง 2 นวพรรณ จารุรักษ์ และคณะ, 2537[12] ได้ทำการศึกษาค่า MPXI เปรียบเทียบกับ MPO activity โดยการย้อมด้วย benzidine dihydrochloride พบว่าค่า MPXI ที่ได้จากเครื่องตรวจวิเคราะห์เลือดอัตโนมัติมีความสัมพันธ์กับวิธีการย้อม slide ด้วยสีย้อม cytochem

ความสำคัญทางคลินิก

Peroxidase cytogram ที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์เลือดด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัตินี้สามารถนำมาใช้แบ่งชนิดของเม็ดเลือดขาว



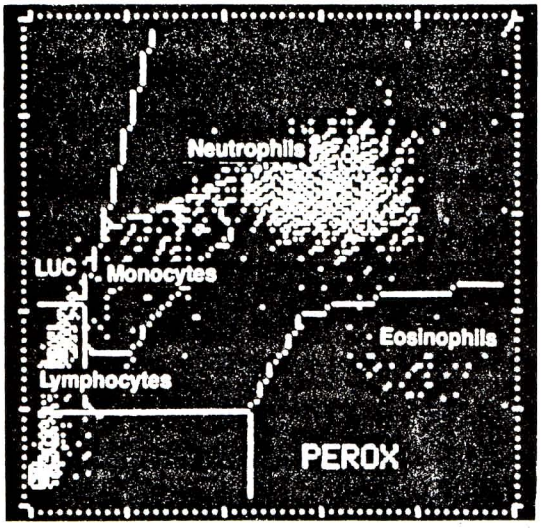
Peroxidase Leukogram

1 Red Cell Debris and platelets.
2 Eosinophils.
3 Lymphocytes and Basophils.
4 Monocytes.
5 LUC (Large unstained cells).
6 Neutrophils.

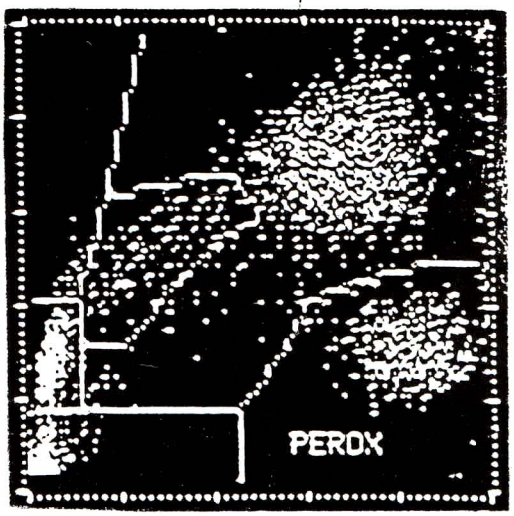
Figure 2. Normal peroxidase cytogram (By permission of Bayer Thai co.,)

ได้อย่างมีประสิทธิภาพ สะดวก รวดเร็ว แม่นยำ และถูกต้อง ช่วยลดงานการตรวจวิเคราะห์เลือดด้วยกำลังคนลงได้อย่างมาก[13]

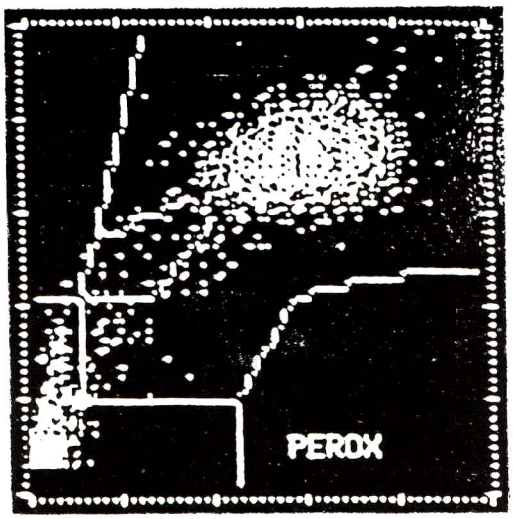
Parry MF และคณะ 1981[9] ใช้ประโยชน์จาก peroxidase cytogram นี้มาตรวจหาความชุก (prevalence) ของ MPO deficiency และได้พบจำนวนผู้ป่วยที่มากกว่าที่เคยมีรายงาน และการคาดคะเน Ross DW, 1985[14] ทำ MPXI และ cytogram มาตรวจหา congenital และ acquired MPO deficiency นอกจากนี้ peroxidase cytogram ยังสามารถนำมาวิเคราะห์รวมกับ basophil/lobularity channel ให้ข้อมูลเกี่ยวกับ specific flags สำหรับเซลล์ตัวอ่อน (blast), atypical lymphocyte, immature granutocyte, shift to the left, และการตรวจพบเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนที่ยังมี nucleus อยู่ (nuclear red blood cell, NRBC)[15,16,17] Watson JS, 1987[18] นำมาใช้ตรวจแสดงลักษณะเฉพาะของ myelodysplastic syndrome และในปีเดียวกันนี้ Wenz B[19], และ Bentley SA[20] นำมาใช้ตรวจและแสดงลักษณะของ cytogram ที่พบในโรคติดเชื้อและภาวะอับเสบ นอกจากนี้ peroxidase cytogram ยังมีประโยชน์ใช้ในการตรวจแยกชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาวตาม French-American-British (FAB) classfication[21] และใช้แยก acute myeloblastic Leukemia ออกจาก acute lymphoblastic leukemia[22-24] ใช้ตรวจหาผู้ป่วย megaloblastic anemia และ masked megaloblastic amemia[25] ใช้ตรวจหา MPO activity ในผู้ป่วยโรคเอดส์[6,26] ใช้ตรวจหา MPO activity ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับ cytokine[12] รูปที่ 3 แสดงตัวอย่างลักษณะเฉพาะของ peroxidase cytogramในผู้ป่วยต่างๆ ตารางที่ 1 แสดงประโยชน์ที่ได้รับจาก cytogram ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคต่างๆ ในผู้ป่วย eosinophilia (รูปที่ 3B) peroxidase cytogram แสดงการกระจายของกลุ่มเซลล์ที่มีขนาดกลางและติดสี peroxidase เข้มมากคือกลุ่ม eosinophils อย่างชัดเจนและมีความหนาแน่นของการกระจายมากกว่าในคนปกติ (รูปที่ 3A) ค่า MPXI สูงกว่าในคนปกติ[27] ในผู้ป่วยที่มี shift to left ของเซลล์เม็ดเลือดขาว (รูปที่ 3C) peroxidase cytogram แสดงการเพิ่มความหนาแน่นของการกระจายของกลุ่มเซลล์ขนาดกลางที่มีการติดสี proxidase เข้มแต่จางกว่าเซลล์กลุ่ม eosinophil ค่า MPXI ปกติ[28] ในผู้ป่วย infectious mononucleosis (รูปที่ 3D) peroxidase cytogram แสดงการเพิ่มความหนาแน่นของการกระจายของกลุ่มเซลล์ขนาดใหญ่แต่ไม่ติดสี proxidase หรือติดเพียงจางๆ ค่า MPXI ปกติ[29] ในผู้ป่วย acute myeloblastic with maturation (M2) และ acute promyelocytic leukemia (M3) peroxidase cytogram ต่างมีลักษณะเฉพาะโดยใน M2 มีการกระจายของกลุ่มเซลล์เริ่มจากบริเวณ large unstain cell (LUC) ไปจนถึงบริเวณของ neutrophils อย่างหนาแน่น (รูปที่ 3J) และค่า MPXI ต่ำกว่าปกติ[30] ส่วนใน M3 ลักษณะการกระจายของเซลล์ขนาดกลางที่ติดสี peroxidase อย่างหนาแน่นเป็นรูปคล้ายพัดหรือกรวย (รูปที่ 3K) และค่า MPXI สูงกว่าปกติ[31] เป็นต้น



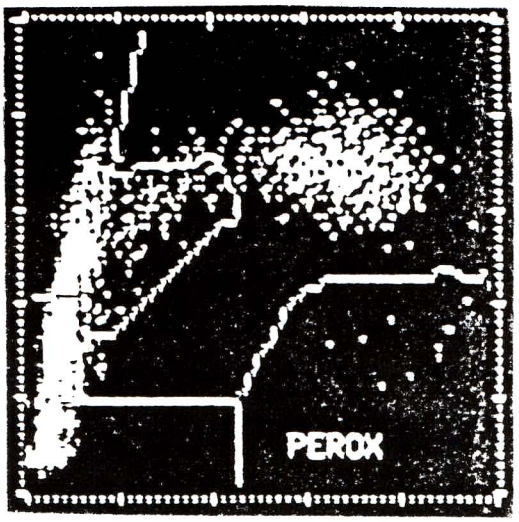
A. Normal



B. Eosinophilia

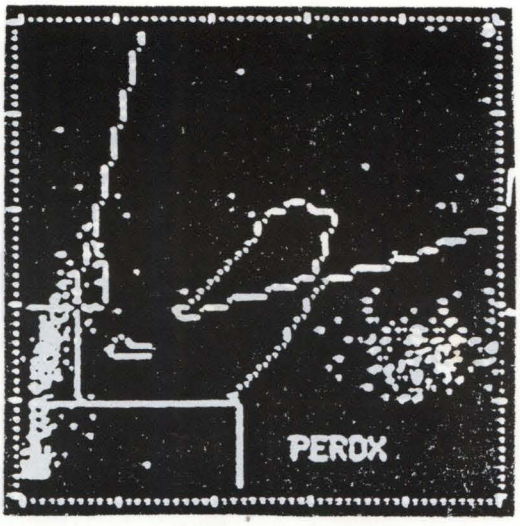


C. Left-shiffed granulopoiesis

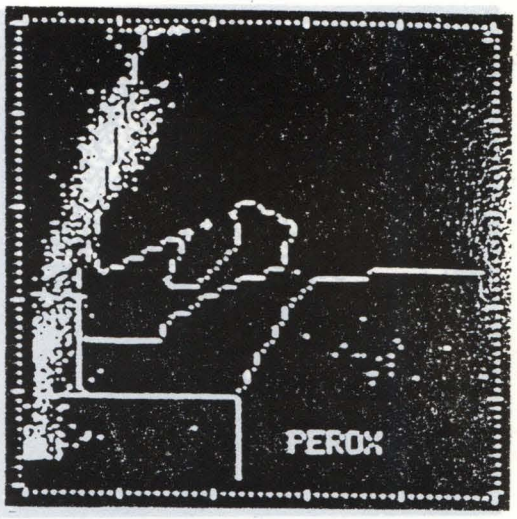


D. Infectious mononucleosis

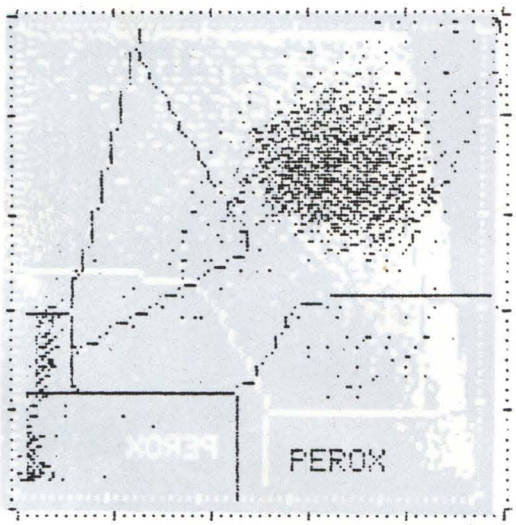
Figure 3. Pattern of peroxidase cytogram in different conditions and diseases (Figure G from Charuruks N, et al, Figures A to F and H to N by permission of Bayer Thai Co.)



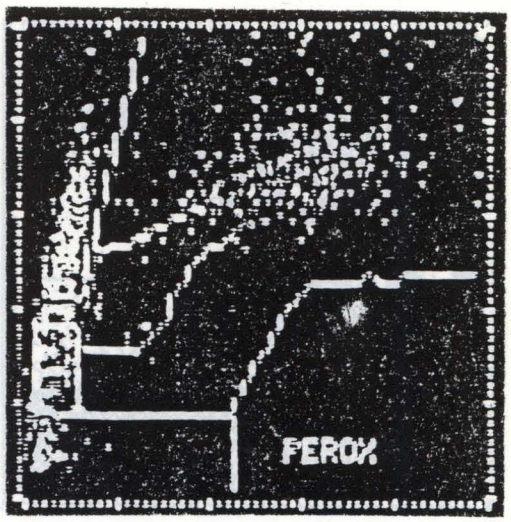
E. Neutropenia



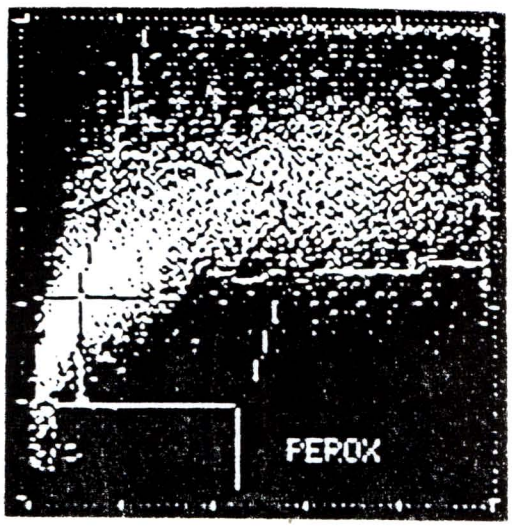
F. MPO deficiency



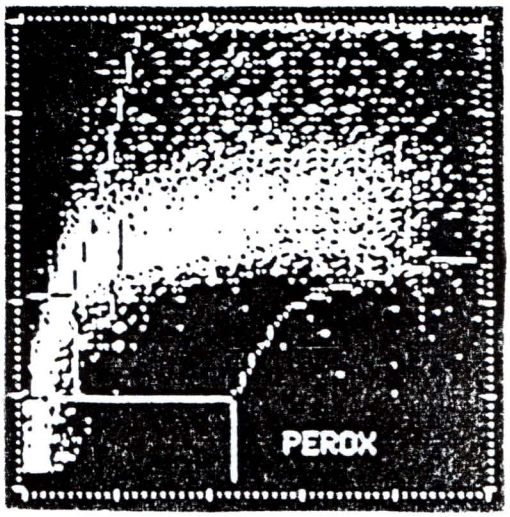
G. G-CSF prophylaxis



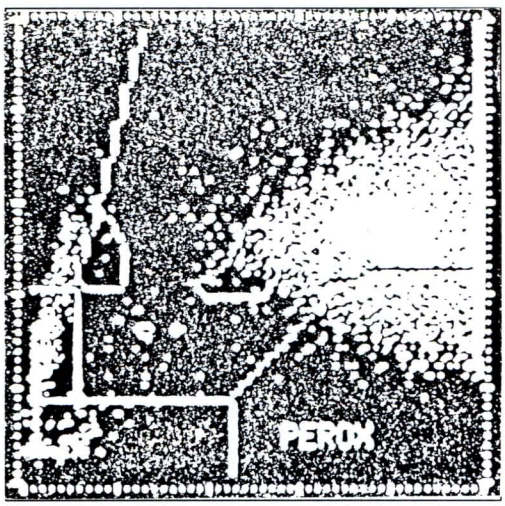
H. Acute lymphoblastic leukemia



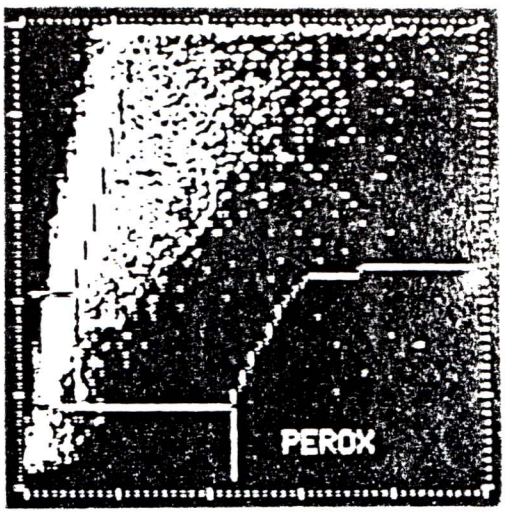
I. Acute myeloblastic leukemia (M1)



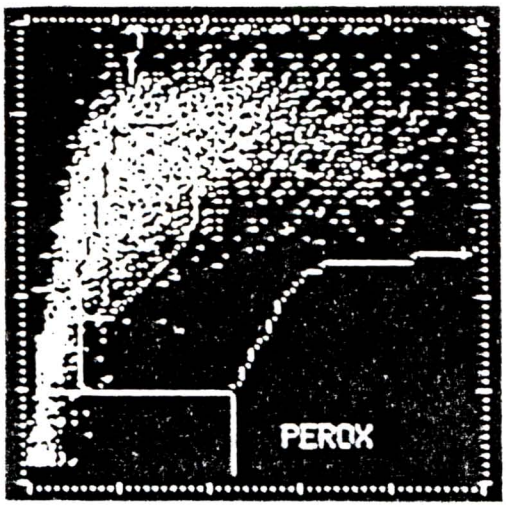
J. Acute meloblastic with maturation leukemia (M2)



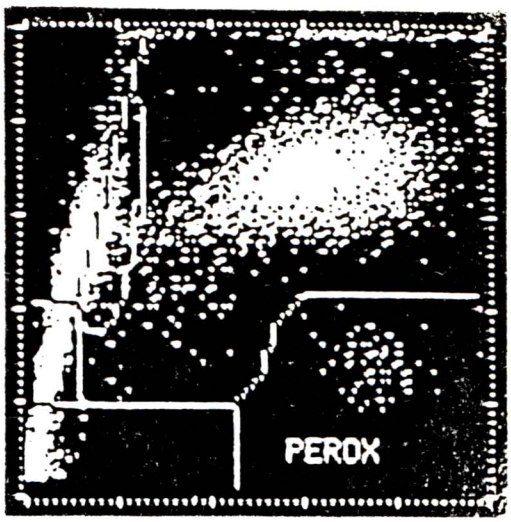
K. Acute promyelocytic leukemia (M3)



L. Acute myelomonocytic leukemia (M4)



M. Acute monocytic leukemia



N. Multiple myeloma

Table 1. Clinical applications of MPXI and peroxidase cytogram

Benign white blood cell disorders.

1. Eosinophilia
2. Left-shifted granulopoiesis
3. Infectious mononucleosis
4. Erythromyeloid dysplasia
5. Drug-induced neutropenia
6. Myeloperoxidase deficiency
7. Eosinophil myeloperoxidase deficiency
8. Myelofibrosis
9. May-Hegglin anomaly
10. G-CSF prophylaxis

Malignant white blood cell disorders:

1. Acute lymphoblastic leukemia
2. Chronic lymphoblastic leukemia
3. Prolymphocytic leukemia
4. Undifferentiated leukemia under treatment
5. Hairly cell leukemia
6. Sezary syndrome
7. Lymphosarcoma
8. Multiple myeloma
9. Chronic myeloid leukemia
10. Chronic myelomonocytic leukemia
11. Acute myeloblastic leukemia (M1)
12. Acute myeloblastic with maturation leukemia (M2)
13. Acute promyelocytic leukemia (M3)
14. Acute myelomonocytic leukemia (M4)
15. Acute monocytic leukemia (M5)

สรุป

การปรับปรุงเทคโนโลยีในการตรวจวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดพัฒนาไปอย่างรวดเร็วในสมัยก่อนการตรวจ complete blood count (CBC) มีเพียงข้อมูลของการตรวจหา hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), red blood cell (Rbc) count, platelet count, Rbc indices, total white blood cell (Wbc) count, Wbc differential count ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับ Rbc distribution width (RDW), hemoglobin distribution width (HDW), mean platelet volume (MPV), ค่า absolute number of Wbc differential count เป็นต้น แต่ต่อมาค่าเหล่านี้สามารถตรวจดูได้จากในรายงานผลการตรวจที่ได้รับจากเครื่องมืออัตโนมัติเพิ่มขึ้นจากค่าต่างๆ ที่ได้รับตามปกติจากการทำ CBC ในสมัยก่อน ซึ่งทำให้แพทย์ได้รับทราบข้อมูลสมบูรณ์ขึ้นเป็นประโยชน์ต่อการตรวจรักษาและติดตามอาการโรคเป็นอย่างมาก ปัจจุบันนี้ ค่า MPXI อาจนับเป็นนิมิตใหม่ในการช่วยตรวจวินิจฉัยในภาวะหรือโรคต่างๆ ตามที่กล่าวแล้วข้างต้น อย่างไรก็ดียังมีภาวะและโรคต่างๆ อีกจำนวนมากที่ยังอาจใช้ประโยชน์จาก MPXI และ peroxidase cytogram การวิจัยค้นคว้าศึกษาต่อไปอีกจะเป็นการใช้เทคโนโลยีได้อย่างคุ้มค่า

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณบริษัท Bayer Thai ที่ได้มอบข้อมูลบางส่วนและอนุญาตให้นำรูปมาลงในบทความขอขอบคุณคุณกาญจนา วิจิตรธรรมรส ที่ได้ช่วยประสานงานกับบริษัท Bayer Thai จนได้รับความอนุเคราะห์ด้วยดี

อ้างอิง

1. Zelmanovic D, Garcia RA, Turrell J. Automated instrumentation (Hematology) In : Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1992; 772-87
2. Groner W. New developments in flow cytochemistry technology. Technicon International Colloquium on Laboratory Hematology. Maison de la Clinic. Paris, february 19th, 1988
3. Nelson DA, Morris MW. Basic examination of blood. In: Henry JB, ed. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 18th ed. Philadephia: WB Saunders, 1991: 553-603
4. Ross DW, Bentley SA. Evaluation of an automated hematology system (Technicon H-1). Arch Pathol Lab Med 1986 Sep; 110(9):803-8
5. Morishita K, Tsuchiya M, Asano S, Kaziro Y, Nzgata S. Chromosomal gene structure of human myeloperoxidase and regulation of its expression by granulocyte colony-stimulation factor.
6. d'Onofrio G. Medical relevance of myeloperoxidase measurement by flow cytochemistry. Technicon International Colloquium on Laboratory Hematology. Maison de la Clinic. Paris, February 19th, 1988
7. Bainton DF, Ullyot JL, Farquhar MG. The development of neutrophil polymorphonuclear leukocytes in human bone marrow. Origin and contents of azurophilic and specific granules. J Exp Med 1971 Oct 1; 134(4):907-34
8. Cawley JC, Hayhoe FGJ. Ultrastructure of Haemic Cells. Philadelphia: WB Saunders, 1973
9. Parry MF, Root RK, Metcalf JA, Delancy KK, Kaplow LS, Richar WJ. Myeloperoxidase deficiency prevalence and clinical significance. Ann Intern Med 1981 Sep; 95(3): 293-310
10. Simson E. The Technicon H* 1 system. In: Simson E, Ross DW, Kocher WD, eds. Atlas of Automated Cytochemical Hematology. New York: Technicon Instruments, 1988 : 9-17
11. Krailadsiri P, Charuruks N. Automated hematology I: reference values for leukocyte parameters on flow cytometric system (Technicon H-1). Chula Med J 1994 (in press)
12. Charuruks N, Krailadsiri P, Voravud N, Nitipaijit N, Srisink N, Settapiboon R. Changes in white blood cells and myeloperoxidase activity in rhG-CSF prophylactic patients receiving cytotoxic chemotherapy. J Med Assoc Thai 1994 (in press)

13. Buttarello M, Gadotti M, Lorenz C, Toffalori E, Ceschini N, Valentini A, Rizzotti P. Evaluation of four automated hematology analyzers: a comparative study of differential counts (imprecision and in accuracy). Am J Clin Pathol 1991 Mar; 97(3): 345-52

14. Ross DW, Kaplow LS. Myeloperoxidase deficiency: increased sensitivity for immunocytochemical compared to cytochemical detection enzyme. Arch Pathol Lab Med 1985 Nov; 109(11):1005-6

15. Peacock JE, Ross DW, Cohen MS. Automated cytochemical staining and inflammation: further assessment of the "left shift". Am J Clin Pathol 1982 Oct; 78(4):445-9

16. Bollinger PB, Drewindo B, Brailas CD, Smeeton NA, Trujillo JM. The technicon H-1: an antomated hematology analyzer for today and tomorrow. Complete blood count parameters. Am J Clin Pathol 1987 Jan; 87(1):71-8

17. Schoentag RA. Hematology analyzer. Clin Lab Med 1988 Dec; 8(4):653-73

18. Watson JS. ross DW. Characterization of myelodysplastic syndromes by flow cytochemistry with the Technicon H-1. Med Technnol 1987;18(1):18-28

19. Wenz B, Ramirez MA, Burn ER. The H-1 hematology analyzer : its perfermance characteristics and value in the diagnosis of infections disease. Arch Pathol Lab Med 1987 Jun; 111(6):521-4

20. Bentley SA, Pegram MD, Ross DW. Diagnosis of infective and inflammatory disorders by flow cytometric analysis of blood neutrophils. Am J Clin Pathol 1987 Aug; 88(2):177-81

21. Daney FR, Nelson DA. Leukocyte disorders. In: Henry J B, ed. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 677-716

22. d'Onofrio G, Mancini S, Leone G, Bizzi B, Mango G. Identification of blast cells in peripheral blood through automatic assessment of nuclear density: a new tool for monitoring patients with acute leukemia. Br J Hematol 1987 Aug; 66(4):473-7

23. Kawarabayashi K, Tsuda I, Tatsumi N, Okuda K. Leukemia blasts detected by the Technicon H-1 blood cell counter. Am J Clin Pathol 1987 Nov; 88(5):624-7

24. Krause JR, Costello RT, Krause J, Penchansky L. Use of the technicon H-1 in the characterization of leukemias. Arch Pathol Lab Med 1988 Sep; 112(9):889-94

25. Giulley ML, Bentley SA, Ross DW. Neutrophil myeloperoxidase measurement uncovers masked megaloblastic anemia. Blood 1990 Sep;76(5):1004-7

26. d'Onofrio G, Mancini S, Tamburrini E, Mango G, Ortona L. Giant neutrophils with increased peroxidase activity. Another evidence of dysgranulopoiesis in AIDS. Am J Clin Pathol 1987 May; 87(5):584-91

27. Kocher WD. Eosionophilia. In: Simson E, Ross DW, Kocher WD, eds. Atlas of Automated Cytochemical Hematology. New York: Technicon Instruments, 1988: 52-3

28. Ross DW. Left-shifted granulopoiesis. In: Simson E, Ross DW, Kocher WD, eds. Atlas of Automated Cytochemical Hematology. New York: Technicon Instruments, 1988: 54-5

29. Ross DW. Infectious mononucleosis. In: Simson E, Ross DW, Kocher WD, eds. Atlas of Automated Cytochemical Hematology: New York: Technicon Instruments, 1988: 56-7

30. Kocher WD. Acute myeloid leukemia (M2 AML). In: Simson E, Ross DW, Kocher WD, eds. Atlas of Automated Cytochemical Hematology: New York: Technicon Instruments, 1988: 100-1

31. Krause JR. Acute promyelocytic leukemia (M3 AML). In: Simson E, Ross DW, Kocher WD, eds. Atlas of Automated Cytochemical Hematology. New York: Technicon Instruments, 1988: 102-3