

한국인 성인에서 Platelet Function Analyzer-100 폐색시간의 분석 전 변수 확인 및 참고범위 설정

조영욱 · 지현숙 · 장성수 · 박찬정

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과

Reconfirmation of Preanalytical Variables and Establishment of Reference Intervals of Platelet Function Analyzer-100 Closure Times in Korean Adults

Young-Uk Cho, M.D., Hyun-Sook Chi, M.D., Seongsoo Jang, M.D., and Chan-Jeoung Park, M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100, Dade-Behring, Germany) is an instrument that simulates *in vivo* hemostatic plug formation under high shear flow by measuring the time required to occlude aperture. We performed this study to reconfirm preanalytical variables and establish the reference intervals of Korean adults.

Methods : A total of 120 healthy individuals were enrolled. Closure times (CT) with the collagen/epinephrine (CEPI) and the collagen/ADP (CADP) cartridges were measured.

Results : The reference intervals by the central 95th percentile were 82-182 sec for CEPI-CT and 62-109 sec for CADP-CT. Females had significantly longer CEPI- and CADP-CT than males ($P=0.034$ and 0.022 , respectively). Individuals over 40 yr showed shorter CEPI- and CADP-CT compared with younger ones ($P=0.002$ and 0.003 , respectively). CEPI- and CADP-CT values measured in the afternoon were significantly longer than corresponding ones in the morning ($P<0.0001$ in both conditions). Group O blood groups were related to longer CEPI- and CADP-CT compared with non-O blood groups ($P=0.0003$ and <0.0001 , respectively). CADP-CT was weakly correlated with hematocrit ($r=-0.296$, $P=0.001$), but not CEPI-CT.

Conclusions : We reconfirmed the preanalytical variables and established the reference intervals of PFA-100 CT in Korean adults. It is recommended that reference interval of this test should be verified according to age, diurnal variation, and ABO blood groups for optimal utilization. (*Korean J Lab Med* 2007;27:318-23)

Key Words : PFA-100 closure time, Korean adult, Reference interval, Preanalytical variables

서 론

Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100, Dade-Behring,

접 수 : 2007년 7월 27일 접수번호 : KJLM2059
수정본접수 : 2007년 8월 20일
게재승인일 : 2007년 8월 22일
교신저자 : 지현숙
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
서울아산병원 진단검사의학과
전화 : 02-3010-4502, Fax : 02-478-0884
E-mail : hschi@amc.seoul.kr

Marburg, Germany)은 체내에서 일차지혈과정을 유발하는 높은 전단력에 의한 스트레스 상태를 체외에서 가상(simulation)함으로써 혈소판의 기능 이상을 선별한다. 저장소에서 모세관을 따라 흡입된 전혈이 혈소판 활성물질이 코팅되어 있는 막의 구멍을 지나면서 혈소판 부착 및 응집반응을 일으킨다. 검사결과는 혈전에 의해 구멍이 막혀 전혈의 흐름이 멈출 때까지의 폐색시간(closure time, CT)으로 나타낸다(Fig. 1). 현재 collagen/epinephrine (CEPI) 카트리지와 collagen/ADP (CADP) 카트리가 상용화되어 있으며, 검사 가능한 CT의 최대값은 300초이다[1]. PFA-

100의 가장 중요한 임상적 적용은 출혈성 질환의 일차선별검사로서의 역할이다[1-3]. 이 밖에도 수술 중 또는 수술 후 출혈성 합병증을 예측할 수 있는 선별검사, 아스피린 저항성을 검출할 수 있는 검사 등의 목적으로도 적용되고 있다[1-3].

현재까지 PFA-100 CT에 영향을 미칠 수 있는 다양한 분석전 변수가 알려져 있다[1-5]. 성별, 연령, 경구피임약, 채혈방법 등은 유의한 영향을 끼치지 않는 것으로 알려졌다. 그러나 흡연, 임신, 채혈관의 항응고제인 염화구연산(sodium citrate)의 농도, 채취시간, 폰빌레브란트 인자, ABO 혈액형 등과는 유의한 상관관계를 보인다. 중복검사의 필요성에 대해서는 서로 상충되는 결과들이 보고되고 있긴 하지만 20% 이상의 높은 변이계수는 소수에 서만 보인다고 한다[2, 4, 5].

하지만 이와 같이 광범위한 자료는 모두 서양인을 대상으로 한 연구결과이다. 지혈 및 응고기전에는 매우 다양한 변수가 작용하므로 인종간의 변이를 완전히 배제하기 힘들다. 현재 저자들이 이는 한 동양인을 대상으로 시행한 PFA-100 CT의 참고범위에 대한 언급은 극소수에 불과할뿐더러 그나마 대상인원이 제한적이고[6], 한국인을 대상으로 한 보고는 없었다. 이에 저자들은 한국인 성인을 대상으로 PFA-100 CT에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는 주요한 분석전 변수를 확인하고, 참고범위를 설정하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 대상자 및 검체채취

20세에서 60세까지 120명의 건강한 성인을 대상으로 하였다. 63명의 병원직원 및 학생, 45명의 건강증진센터 방문자, 12명의

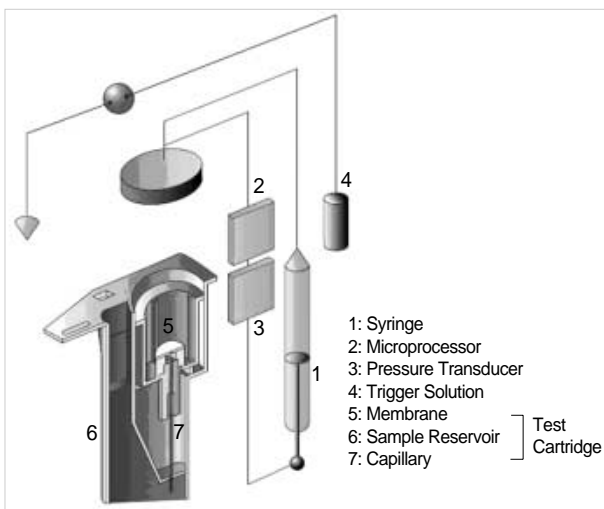


Fig. 1. Schematic diagram of the mechanism of the platelet function analyzer-100 (from the operating manual of platelet function analyzer-100).

전혈 헌혈자를 대상으로 하였다. 출혈경향을 배제하고, 혈소판 기능에 작용하는 약제와 혈구 수 감소에 의한 영향을 최소화하고자 다음과 같은 배제 기준을 설정하였다[1, 2, 7]: 1) 당뇨, 심혈관 질환, 뇌혈관질환, 중양, 결핵, 간염 등의 질환력이 있는 경우, 2) 최근 7일 이내에 아스피린, 진통제, 항생제, 기타 혈소판 작용에 영향을 미치는 것으로 알려진 약제를 복용한 경우, 3) 최근 2일 이내에 음주한 경우, 4) 출혈경향(자은 코피, 발치 후 과다한 출혈, 피부의 점상출혈 및 멍, 수술 후 출혈성 합병증 등)이 있는 사람들, 5) 전혈구검사항 예기치 않았던 빈혈(적혈구용적률 <35%)이나 혈소판감소증(혈소판 수치 <150,000/ μ L)을 보인 경우.

채혈은 숙련된 채혈자에 의해 21게이지 주사침을 장착한 진공 채혈관 시스템(Becton Dickinson, Plymouth, UK)을 사용하여 이루어졌다. PFA-100 검사를 위해 3.2% 염화구연산 채혈관을, 전혈구검사를 위해 EDTA 채혈관을 사용하였다. 하루변이(diurnal variation)를 확인하고자 대상자 중 46명은 동일한 날에 오전과 오후 각각 채혈하였다. 오전 채혈은 9:00-11:00에, 오후 채혈은 14:00-17:00에 실시하였다.

채혈 및 수반되는 과정은 표준화된 지침을 준수하였다. 채혈이 끝나면 채혈관을 3-4회 부드럽게 뒤집어 미세혈전 발생과 혈소판 활성화를 방지하였다. 정맥이 협착되거나 채혈도중 혈류가 멈추었던 검체는 폐기하였다. 육안상 용혈된 검체는 배제하였고, 검체는 상온에 보관하였다.

2. PFA-100 검사

검사과정은 제조사의 지시를 준수하였다. 냉장보관되어 있는 카트리지를 꺼내어 실온에 약 15분간 놓아둔 후 밀봉 비닐을 떼어내고 카세트에 장착하였다. 카트리지가 장착된 카세트를 평평한 표면에 세워놓고, 3-4회 거꾸로 흔들어 혼합한 혈액 800 μ L를 카트리지의 혈액저장소 가장자리를 따라 서서히 주입하였다. 카세트를 분석기의 회전판에 밀어넣고 검사를 시작하였다. 검사가 끝나면 회전판으로부터 카세트를 분리하여 적절한 생물학적위해 폐기물용기에 폐기하였다. PFA-100 검사는 검체채취 후 최소한 10분 이후에 실시하였고, 4시간 이내에 완료하였다. 모든 검사는 한번만 실시하였다. 단, 혈행막힘(flow obstruction)에 의한 에러 코드 C가 나오거나, 300초 이상으로 측정되면 재검하였다. 300초 이상의 결과는 분석의 편의상 300초로 간주하였다.

3. 통계학적 분석

분포의 정규성은 D'Agostino-Pearson test로 검정하였다. CE-PI-CT와 CADP-CT가 정규분포를 보이지 않았으므로 중앙값과 범위로 표시하였고, 참고범위는 중앙 95백분위수(central 95th percentile)로 산출하였다. 독립적인 두 집단 사이의 비교는 Mann-Whitney U test로, 짝지워진 두 집단 사이의 비교는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 검정하였다. 독립적인 세 집단

사이의 비교는 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 대상군 내에서의 각 변수에 대한 빈도의 차이는 Fisher's exact test로 검정하였다. 유의수준은 $P<0.05$ 로 하였다.

단순선행회귀분석을 통해 Spearman rank correlation coefficient를 계산하여 PFA-100 CT와 각종 연속변수 사이의 상관성을 조사하였다. 회귀분석의 유의수준은 $P<0.01$ 로 하였다. 통계 프로그램은 MedCalc version 9.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)를 사용하였고, 그래프는 Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)을 이용하여 작성하였다.

결 과

대상군의 일반적 특성은 다음과 같다. 남녀 비율은 78:42였고, 연령별 분포는 20-30세가 42명, 31-40세가 29명, 41-50세가 27명, 51세 이상이 22명이었다. 남성대상자의 평균연령은 39세, 여성대상자의 평균연령은 35세였다. ABO 혈액형별로는 O형이 39명, 비-O형이 81명(A형 43명, B형 30명, AB형 8명)이었다. 성별에 따른 연령별 분포와 혈액형별 분포에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 비모수적 방법(중앙 95 백분위수)으로 설정한 참고범위는 CEPI-CT가 82-182초, CADP-CT가 62-109초였다(Fig. 2).

CEPI-CT와 CADP-CT는 남자보다 여자에게서 유의하게 연장된 소견을 보였고(각각 $P=0.034$, $P=0.022$), 40세 이하에서 40세 이상인 그룹보다 유의하게 높은 소견을 보였다(각각 $P=0.002$, $P=0.003$). 또한 CEPI-CT와 CADP-CT는 O형 혈액형군에서 비-O형군보다 통계적으로 유의하게 높았다(각각 $P=0.0003$, $P<0.0001$). 비-O형군 내에서도 A형, B형, AB형 순으로 높았다(CEPI-CT $P=0.002$, CADP-CT $P<0.0001$). 오후에 측정된 CT이 오전의 측정치보다 통계적으로 유의하게 높아 확인한 하루 변이를 보여주었다(두 종목 모두 $P<0.0001$)(Table 1). CEPI-CT의 경우 오후 검체의 증가율은 34.0%였고, O형인 사람이 비-O형보다 증가율이 높았다(각각 47.9%, 25.0%). CADP-CT의 경우

평균 증가율은 14.9%였고, 역시 O형에서 비-O형보다 더 높았다(각각 23.7%, 9.2%).

CEPI-CT와 CADP-CT는 통계적으로 유의한 상관성을 보여주었다($r=0.524$, $P<0.0001$). 단순선행회귀분석에서 연령이 높을수록 PFA-100 CT이 짧아지는 상관성을 보였지만, CEPI-CT만 통계적으로 유의하였다($r=-0.318$, $P=0.0005$)(Fig. 3). 전혈구 검사와 CT과의 단순선행회귀분석에서는 혈색소와 적혈구용적률이 낮을수록 CEPI-CT와 CADP-CT이 연장되는 경향을 보였으나, CADP-CT만 통계적으로 유의한 상관성을 보였다(혈색소 $r=-0.248$, $P=0.007$, 적혈구용적률 $r=-0.296$, $P=0.001$)(Fig. 2). 백혈구 수치, 혈소판 수치, 평균혈소판용적 등과 같은 전혈구 검사의 다른 종목들과는 유의한 상관성을 보이지 않았다(결과는 보여주지 않음).

Table 1. PFA-100 closure times according to gender, age, blood type, and sampling time

Variables	Median CEPI-CT (range, central 95th percentile)	Median CADP-CT (range, central 95th percentile)
Gender		
Male (n=78)	110 (77-247, 79-207)	76.5 (54-115, 59-107)
Female (n=42)	126.5 (85-171, 86-171)	82 (67-123, 68-116)
P value	0.034	0.022
Age		
≤ 40 yr (n=71)	122 (81-247, 85-212)	81 (54-123, 59-113)
>40 yr (n=49)	106 (77-171, 77-169)	74 (61-110, 62-103)
P value	0.002	0.003
Blood type		
Non-O (n=81)	108 (77-219, 79-181)	76 (54-115, 59-99)
O (n=39)	126 (101-247, 101-211)	89 (67-123, 69-117)
P value	0.0003	<0.0001
Sampling time		
a.m. (n=46)	117 (81-163, 84-161)	81 (54-115, 56-109)
p.m. (n=46)	140.5 (100-300, 106-292)	88 (59-178, 64-167)
P value	<0.0001	<0.0001

Abbreviations: CEPI-CT, closure time by collagen/epinephrine cartridge; CADP-CT, closure time by collagen/ADP cartridge.

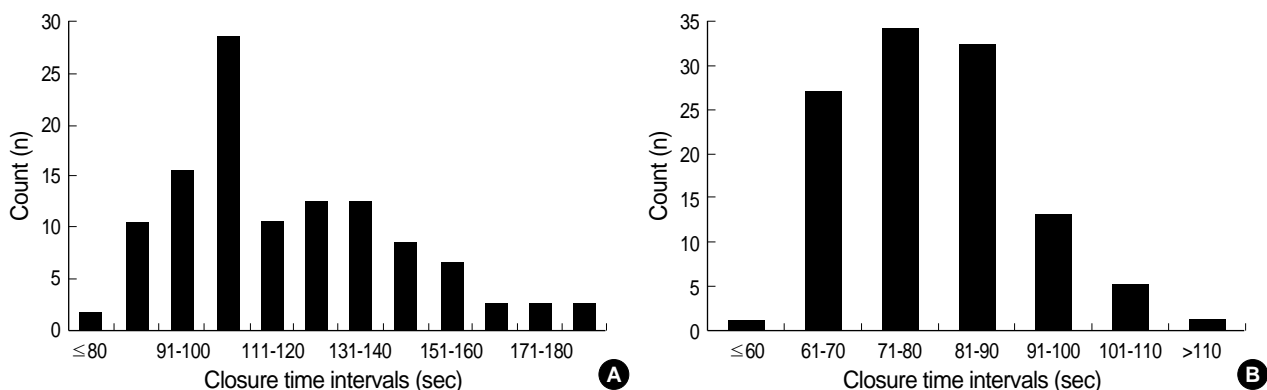


Fig. 2. Distribution of closure time values determined in the morning tested with the collagen/epinephrine (A) and the collagen/ADP (B) cartridge. The reference intervals (central 95 percentile) are 82-182 sec for collagen/epinephrine and 62-109 sec for collagen/ADP.

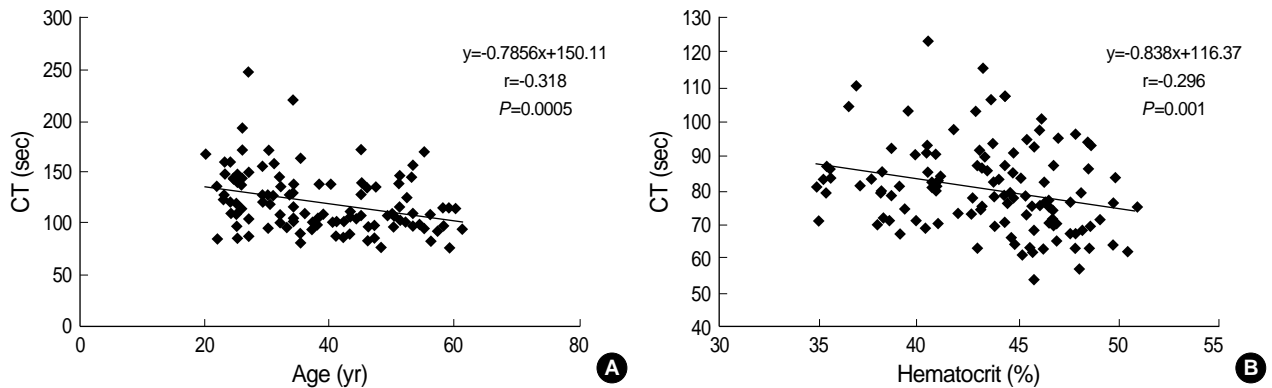


Fig. 3. Linear regression analysis revealed an inverse correlation between age and CEPI-CT (A) and between hematocrit and CADP-CT (B).

고 찰

PFA-100 CT는 일차지혈과정 평가에 있어 임상적으로 유용한 선별검사로 알려져있다. 특히 폰빌레브란트병의 선별에 있어서는 출혈시간보다 더 뛰어난 민감도를 보인다[8]. 그러나 PFA-100 CT 검사 결과는 인체내에서 혈소판 기능에 관여하는 많은 요인들로부터 영향을 받는다.

성별과 연령은 대체적으로 PFA-100 CT의 결과에 영향을 끼치지 않는 것으로 알려졌다[1-4, 9]. 그러나 본 연구에서는 40세 미만의 대상자가 그 이상의 연령보다 통계적으로 유의하게 연장된 CT를 나타냈다. 하지만 이는 PFA-100 CT이 폰빌레브란트 인자와 강한 역상관성을 보이는 점[10-12]과 폰빌레브란트 인자의 양 및 활성도가 연령과 비례한다는 점[13, 14] 등으로 설명할 수 있는 소견이다. 실제로 일부 보고에 의하면 55세 이상의 남자에서 그 이하의 연령보다 짧은 CT를 보였다고 하였다[9]. 반면, 여성이 남성보다 CEPI-CT와 CADP-CT 모두 연장된 소견을 보이는 것에 대해서는 이론적 배경이 미약하다. 왜냐하면 폰빌레브란트 인자의 양이 성별에 따른 차이가 없기 때문이다[13, 14]. 단지 성별에 따른 CT의 차이가 유의수준과 가깝고(각각 $P=0.034$, $P=0.022$), 남성대상자 수보다 여성의 수가 더 적었음을 감안하면 이러한 유의성이 실제로 남녀 간의 생물학적 차이에서 비롯된 것인지 확실할 수 없다. 또한 통계적으로 유의한 차이는 아니었으나 여성대상자의 평균연령이 남성보다 더 낮았음을 고려한다면, PFA-100 CT의 남녀차이는 오히려 연령 분포의 차이에서 기인하였을 가능성이 있다.

본 연구에서 확인한 다른 변수들은 지금까지 보고된 소견과 일치하였다. PFA-100 CT는 오후에 채취하였을 때 오전보다 더 연장되는 하루변이를 보인다[1-3, 5, 15]. 한 연구에 의하면 오전 8:30에 채취한 결과보다 오후 5시에 채취한 혈액에서 30% 정도 연장되었고, 이러한 차이는 CEPI-CT에서 더 크다고 하였다[15]. 본 연구에서도 동일한 대상자를 오전과 오후에 각각 채취하였을 때 통계적으로 유의하게 오후의 CT가 연장됨을 확인할 수 있었다(CEPI-CT $P<0.0001$, CADP-CT $P<0.0001$). 그리고 그 증

가폭은 CEPI-CT가 더 높았고, O형이 비-O형보다 더 현저하였다. 이러한 PFA-100 CT의 하루변이의 원인에 대해서 확실하게 밝혀진 바는 없다. 그러나 혈소판 응집능의 변화양상을 측정한 연구에서 기상 후 똑바로 앉은 자세를 유지하였던 오전 11시에 최고를 나타냈고, 보행활동을 지속한 후에는 감소하는 결과를 보였으며, 이러한 변화는 ADP보다 epinephrine에서 더 현저하였다[16]. 한편 폰빌레브란트 인자 자체는 하루변이를 보이지 않는다는 연구가 있는 반면[17], 오전 시간대에 점차 증가하여 정오에서 오후 1시까지 최고치를 보이다가 이후 오후 시간대에는 지속적으로 감소하는 하루변이를 보인다는 연구도 있다[18]. 따라서 본 연구에서 CT가 오후보다 오전에 더 짧은 소견은 폰빌레브란트 인자의 하루변이보다는 혈소판 응집 자체의 활성화로 설명하는 것이 합당할 것이다. O형 혈액형이 다른 혈액형보다 10-20% 연장된 CT를 보이는데, 이는 O형 혈액형을 가진 사람들이 다른 혈액형보다 낮은 폰빌레브란트 인자를 가지고 있기 때문이다[19, 20]. 본 연구에서도 O형인 대상자가 비-O형보다 통계적으로 유의하게 연장된 CT를 보였다(CEPI-CT $P=0.0003$, CADP-CT $P<0.0001$). 비-O형 내에서도 A형, B형, AB형 순으로 연장되는 CT를 보였는데, 이러한 소견도 폰빌레브란트 인자의 양 및 활성도가 AB형, B형, A형 순으로 높기 때문이다[13, 14]. PFA-100 CT는 말초 혈액 혈구수와도 상관관계를 보인다. 대부분의 연구결과는 적혈구용적률이나 혈소판 수가 낮을수록 연장된 CT를 보인다고 하였다[1-3, 21-23]. 적혈구용적률의 경우 대개 25% 미만이면 비정상적인 CT를 나타내고, 10% 미만으로 희석하면 폐색 자체가 되지 않는다. 혈소판의 경우 100,000/ μL 미만이면 CT와 혈소판 수가 역상관관계를 나타내고, 10,000/ μL 이하의 심한 혈소판감소증에서는 아예 폐색이 되지 않는다. 본 연구에서는 CADP-CT가 혈색소 및 적혈구용적률과 약한 역상관성을 보였을 뿐 대체적으로 PFA-100 CT와 혈구 수 간의 상관성이 없었다. 이는 대상자들이 모두 빈혈 및 혈소판감소증이 없는 정상인이었기 때문으로 생각된다.

제조사에서 제공한 검사지침서에 따르면 127명의 건강인을 대상으로 설정한 PFA-100 CT의 참고범위(90% 중앙범위)는 CEPI-

CT이 85-165초, CADP-CT이 71-118초이다. 1995년부터 2001년까지 미국, 유럽, 호주 등에서 보고된 PFA-100 CT 참고범위들을 낮은 한계와 높은 한계의 평균값을 구해 요약하면 CEPI-CT이 86-164초, CADP-CT이 66-117초의 범위를 보인다[2]. 본 연구에서 설정된 한국인의 PFA-100 CT 참고범위는 CEPI-CT이 82-182초, CADP-CT이 62-109초로 서양인의 그것과 유사하였다. 그러나 미국 백인이나 흑인이 한국인보다 O형 혈액형의 빈도가 높은 점[24], 3.2%에 비해 연장된 PFA-100 CT를 유발하는 3.8% 염화구연산 채혈관이 다른 나라에서는 여전히 사용되고 있다는 점[25, 26], 아무리 잘 계획된 연구라도 아스피린을 비롯한 항혈소판제제의 영향을 완전히 배제할 수 없다는 점 등을 고려할 때 서양인의 참고범위를 그대로 적용하는 것은 신중해야 할 것이다. 제조사에서도 각 검사실마다 고유의 참고범위를 설정하여 사용할 것을 권유하고 있다.

PFA-100 CT는 임상적으로 다양하게 적용되고 있다[1-3]. 가장 중요한 용도는 출혈성 질환의 선별검사로서의 역할이다. PFA-100 CT는 출혈시간에 비해 민감도 및 특이도가 뛰어나며, 침습적이지도 않고, 검사과정도 비교적 간단해 향후 우리나라에서도 출혈시간을 대체할 것으로 기대된다. PFA-100 CT는 수술 전 지혈기능 이상을 선별하는 검사로도 사용될 수 있다. 수술환자의 3-5%는 선천적이든 후천적이든 혈소판기능 이상을 가지고 있는데, 이러한 환자는 수술 중 혹은 수술 후 출혈성 합병증을 일으킬 수 있다. 5,649명의 수술환자를 대상으로 한 연구에 따르면 표준화된 설문지와 PFA-100 CT를 함께 사용하면 거의 모든 지혈이상 환자들을 선별할 수 있다고 한다[27]. 이 밖에도 PFA-100 CT는 아스피린 저항성 검출, 항혈소판제제의 반응평가, 월경과다를 보이는 여성의 선별검사, 혈소판 공여자의 혈소판 기능 선별검사 등의 목적으로 적용되고 있다. 이와 같은 다양한 임상 적용에 앞서 분석전 변수가 충분히 고려된, 신빙성있는 참고범위 설정이 필수적이다.

결론적으로 혈액형, 채혈시간 등 현재까지 알려진 PFA-100 CT의 주요한 분석전 변수는 한국인 성인에도 동일하게 영향을 끼쳤다. 그러나 연령에 대하여서는 서양인에 비해 더 민감하였다. PFA-100 CT의 참고범위는 서양인의 그것과 유의한 차이가 없었다. 향후 이 검사를 적용하려는 검사실에서는 연령, 혈액형, 하루변이 등을 고려하여 참고범위를 설정해야 할 것으로 생각된다.

요 약

배경 : Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100, Dade-Behring, Germany)은 높은 shear flow 상태에서 혈전이 형성되는 인체내 과정을 가상하여 구형의 입구가 폐색되는데 걸리는 시간을 측정한다. 저자들은 한국인 성인을 대상으로 PFA-100의 분석전 변수를 확인하고, 폐색시간(closure time, CT)의 참고범위를 설정하고자 하였다.

방법 : 총 120명의 건강한 성인을 대상으로 하였다. Collagen/epinephrine 카트리지(CEPI)와 collagen/ADP 카트리지(CADP)의 폐색시간을 측정하였다.

결과 : 중앙 95백분위수를 참고범위로 하였을 때, CEPI-CT는 82-182초였고, CADP-CT는 62-109초였다. 여성이 남성보다 CEPI-CT, CADP-CT 모두 유의하게 연장되었다(각각 $P=0.034$, 0.022). 40세 이상의 연령군에서 그 이하보다 유의하게 짧은 CT를 보였다(각각 $P=0.002$, 0.003). 오후에 측정한 CEPI-CT와 CADP-CT는 오전에 측정한 결과보다 모두 유의하게 연장되었다(모두 $P<0.0001$). O형 혈액형군에서 비-O형 군보다 CEPI-CT와 CADP-CT가 모두 유의하게 연장되었다(각각 $P=0.0003$, <0.0001). CADP-CT는 적혈구용적률과 약한 상관관계($r=-0.296$, $P=0.003$)를 보여주었으나 CEPI-CT는 그렇지 않았다.

결론 : 본 연구를 통해 PFA-100 CT의 분석전 변수를 재확인할 수 있었고, 한국인 성인의 PFA-100 CT의 참고범위를 설정하였다. 최적의 검사결과를 위해서는 연령, 하루변이, 그리고 ABO 혈액형을 고려한 참고범위 설정이 요구된다.

참고문헌

1. Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol* 2002;9:407-15.
2. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med* 2001;138:152-63.
3. Harrison P. The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol* 2005;130:3-10.
4. Böck M, de Haan J, Beck KH, Gutensohn K, Hertfelder HJ, Karger R, et al. Standardization of the PFA-100(R) platelet function test in 105 mmol/l buffered citrate: effect of gender, smoking, and oral contraceptives. *Br J Haematol* 1999;106:898-904.
5. Haubelt H, Anders C, Vogt A, Hoerdt P, Seyfert UT, Hellstern P. Variables influencing Platelet Function Analyzer-100 closure times in healthy individuals. *Br J Haematol* 2005;130:759-67.
6. Suzuki S and Morishita S. The relationship between the onset of labor mechanisms and the hemostatic system. *Immunopharmacology* 1999;43:133-40.
7. Miller JL, Rao AK. Blood platelets and von Willebrand disease. In: McPherson RA, et al. ed. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007:764.
8. Cariappa R, Wilhite TR, Parvin CA, Luchtman-Jones L. Comparison of PFA-100 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:474-9.

9. Sestito A, Sciahbasi A, Landolfi R, Maseri A, Lanza GA, Andreotti F. A simple assay for platelet-mediated hemostasis in flowing whole blood (PFA-100): reproducibility and effects of sex and age. *Cardiology* 1999;44:661-5.
10. Veyradier A, Fressinaud E, Boyer-Neumann C, Trossaert M, Meyer D. von Willebrand factor ristocetin cofactor activity correlates with platelet function in a high shear stress system. *Thromb Haemost* 2000;84:727-8.
11. Jilma-Stohlawetz P, Hergovich N, Homoncik M, Dzirlo L, Horvath M, Janisiw M, et al. Impaired platelet function among platelet donors. *Thromb Haemost* 2001;86:880-6.
12. Nitu-Whalley IC, Lee CA, Hermans C. Reassessment of the correlation between the von Willebrand factor activity, the PFA-100, and the bleeding time in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2001;86:715-6.
13. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987;69:1691-5.
14. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J, Grezchnik E, Easton L, Favaloro JW. Reassessment of ABO blood group, sex, and age on laboratory parameters used to diagnose von Willebrand disorder: potential influence on the diagnosis vs the potential association with risk of thrombosis. *Am J Clin Pathol* 2005;124:910-7.
15. Dalby MC, Davidson SJ, Burman JF, Davies SW. Diurnal variation in platelet aggregation with the PFA-100 platelet function analyser. *Platelets* 2000;11:320-4.
16. Brezinski DA, Tofler GH, Muller JE, Pohjola-Sintonen S, Willich SN, Schafer AI, et al. Morning increase in platelet aggregability. Association with assumption of the upright posture. *Circulation* 1988;78:35-40.
17. Bridges AB, McLaren M, Scott NA, Pringle TH, McNeill GP, Belch JJ. Circadian variation of tissue plasminogen activator and its inhibitor, von Willebrand factor antigen, and prostacyclin stimulating factor in men with ischaemic heart disease. *Br Heart J* 1993;69:121-4.
18. Rudnicka AR, Rumley A, Lowe GD, Strachan DP. Diurnal, seasonal, and blood-processing patterns in levels of circulating fibrinogen, fibrin D-dimer, C-reactive protein, tissue plasminogen activator, and von Willebrand factor in a 45-year-old population. *Circulation* 2007;115:996-1003.
19. Moeller A, Weippert-Kretschmer M, Prinz H, Kretschmer V. Influence of ABO blood groups on primary hemostasis. *Transfusion* 2001;41:56-60.
20. Lippi G, Franchini M, Brocco G, Manzato F. Influence of the ABO blood type on the platelet function analyzer PFA-100. *Thromb Haemost* 2001;85:369-70.
21. Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, Joseph J, McDonald SJ, Liesner R, et al. Performance of the platelet function analyzer PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:25-31.
22. Ortel TL, James AH, Thames EH, Moore KD, Greenberg CS. Assessment of primary hemostasis by PFA-100 analysis in a tertiary care center. *Thromb Haemost* 2000;84:93-7.
23. Eugster M and Reinhart WH. The influence of the haematocrit on primary haemostasis *in vitro*. *Thromb Haemost* 2005;94:1213-8.
24. Han KS, Park MH, Cho HI. Blood groups. In: Han KS et al. ed. *Transfusion medicine*. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2006: 205. (한규섭, 박명희, 조한익. 혈액형. In: 한규섭 등. 수혈의학. 제3판, 서울: 고려의학, 2006:205.)
25. Heilmann EJ, Kundu SK, Sio R, Garcia C, Gomez R, Christie DJ. Comparison of four commercial citrate blood collection systems for platelet function analysis by the PFA-100 system. *Thromb Res* 1997;87:159-64.
26. von Pape KW, Aland E, Bohner J. Platelet function analysis with PFA-100 in patients medicated with acetylsalicylic acid strongly depends on concentration of sodium citrate used for anticoagulation of blood sample. *Thromb Res* 2000;98:295-9.
27. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Pruss A, Sinha P, et al. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:195-204.