혈액원 진단혈액학 검사의 정도관리

김한아 · 허미나

건국대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실

Quality Management of Hematology Tests in Blood Center

Hanah Kim, Mina Hur

Department of Laboratory Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

The primary goal in transfusion medicine is to promote high standards of quality in all aspects of transfusion, including production, management, and transfusion of blood components. To achieve this goal, a transfusion service quality management system should be established. Such a system should include several organizational structures, responsibilities, policies, processes, procedures, and resources with provided specifications and regulations. In this review, we summarize the current knowledge and practices regarding the quality management of hematology tests applied to the donor selection and production of blood components, including red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, and cryoprecipitates in the field at blood centers. (Korean J Blood Transfus 2017;28:13-27)

Key words: Quality management, Hematology, Blood center, Transfusion medicine, Donor, Blood component

서론

수혈의학의 질 관리와 환자 안전은 직접적이고 명확한 관련이 있으므로 매우 중요하다. 의료기관 및 공급혈액원의 주요 목표는 혈액제제의 품질 기준을 높게 유지하고, 오류를 줄이며, 효과적으로 혈액제제를 공급하는 것이다. 의료기관 및 공급혈액원의 질 관리는 단순한 혈액 공급이 아닌, 헌혈자선별, 채혈, 검사, 제조, 보존, 공급 및 수혈에 이르는 수혈의학의 전반적인 과정을 모두 포함하여야 한다.¹⁻³⁾

안전하고 효과적인 혈액제제를 제조하기 위해서는 건강한 헌혈자로부터 무균적으로 채혈하는 것이 중요하다. 또한, 헌혈된 혈액의 혈액원으로의 운송, 혈액원에서의 혈액제제의 제조와 보관, 의료기관으로의 혈액제제 운반에 이르는 모든 과정에서 혈액제제의 안전과 효과를 보증할 수 있도록 혈액제제의 질 관리를 시행하고 품질보증체계를 갖추어야 한다.⁴⁾ 현재 혈액제조 검사실에서 질에 대한 관리는 일반적으로 우수검사실 실무를 위한 국가 또는 국제 지침을 따르고 있다. 미국에서는 The American Association of Blood Banks

Received on March 27, 2017. Revised on April 14, 2017. Accepted on April 14, 2017

Correspondence to: Mina Hur

Department of Laboratory Medicine, Konkuk University School of Medicine, Konkuk University Medical Center, 120-1 Neungdong-ro, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

Tel: 82-2-2030-5581, Fax: 82-2-2636-6764, E-mail: dearmina@hanmail.net

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2017 The Korean Society of Blood Transfusion

(AABB)⁵⁾와 The Current Good Manufacturing Practice (cGMP) of the Food and Drug Administration (FDA),⁶⁾ 유럽에서는 The directives 2002/98/EC, 2005/62/EC^{7,8)} 지침들이 이러한 내용을 반영하고 있다. 이와 관련된 지침 혹은 규정들은 The International Organization for Standardization (ISO) 90019⁹⁾ 요건에 기초하고 있다.

우리나라에서는 혈액관리법(법률 제14322호, 2016.12), 혈액관리법시행령(대통령령 제27299호, 2016.6.30), 혈액관리법시행규칙(보건복지부령 제432호, 2016.8.18)으로 혈액관리업무에 관하여 필요한 사항을 규정하고 있으며, 혈액을 원료로 제조한 의약품인 혈액제제의 제조 및 품질관리에 대해서는 식품의약품안전처 고시 ‘생물학적 제제 기준 및 시험방법(식품의약품안전처고시 제2014-71호, 2014.2.12, 일부 개정)’에서 제시한 기준에 대한 세부사항을 따라 혈액관리의 적정성을 기하여 헌혈자 및 수혈자를 보호하고, 국민보건의 향상에 기여하고 있다. 국내에서는 혈액제제의 안전성 보장 및 효과를 증대시키기 위하여 혈액관리법시행령에 의하여 매년 혈액관리업무 심사평가를 실시한다. 심사평가자의 일관성과 객관성을 향상시키기 위해 자문과 심사가 동시에 가능한 전문 인력을 대상으로 심사평가자 교육프로그램을 운영하고 이를 이수한 자를 심사위원으로 위촉한다.¹⁰⁾ 심사평가 항목으로는 혈액원 품질관리, 헌혈자 보호 등 채혈과정의 적절성, 혈액검사의 정확성, 혈액제제의 제조, 보존, 공급 및 품질관리의 안전성이 포함되어 있다. 이를 통해 혈액원 운영, 헌혈자 선별, 채혈, 검사, 제조, 공급 등의 혈액관리업무 개선 및 품질 향상으로 안전한 혈액의 공급을 담보하고 있다.

혈액성분제제 품질관리 검사항목은 적혈구, 혈소판, 백혈구 등의 혈구성분제제와 혈장성분제제에 대한 외관시험검사, 진단혈액학 검사와 수혈

매개감염을 예방하기 위한 무균시험검사 등이 있다. 검사 측면에서 크게 분류하자면, (1) 건강한 헌혈자에서 실시하는 혈액비중, 혈액색소량 및 혈소판 수와 같은 헌혈적격 판정 검사와 (2) 제조된 혈액제제에서 실시하는 품질 관리검사로 나눌 수 있다. 혈액원의 진단혈액학 검사의 정도관리방법이 일반적인 진단검사검사실 정도관리방법과 다른 부분이 있는 것인지 알아보고자, 본 종설에서는 혈액원 관련 진단혈액학 검사 정도 관리의 기본 요소를 확인하고 이에 대한 실무 지침을 살펴보고자 한다.

헌혈적격 판정 시 시행하는 진단혈액학 검사의 정도관리

누구나 헌혈을 할 수 있는 것은 아니며 헌혈자와 그 혈액을 수혈 받을 환자 모두의 안전을 위하여 우리나라에서는 혈액관리법시행규칙에 헌혈적격성 판정기준을 명시하고 있다.¹⁰⁾ 혈액관리법시행규칙에 의한 채혈 금지의 범위는 공통 기준과 개별 기준으로 나뉘어 있다. 공통 기준은 체중, 체온, 혈압, 맥박 등과 같은 건강진단 관련 요인, 감염병 및 그 밖의 질병에 대한 질병 관련 요인, 약물 또는 예방접종 관련 요인, 진료 및 처치 관련 요인, 선별검사 결과 부적격 요인으로 구성되어 있다. 개별 기준은 채혈의 종류에 따라 기준을 제시하고 있다.

개별 기준 중 진단혈액학 검사 항목으로는 혈액의 비중, 혈액색소량, 또는 적혈구용적률 검사를 시행하여 결과에 따라 헌혈 부적합 여부를 결정하도록 되어 있다. 혈소판 성분 채혈의 경우는 혈액의 비중, 혈액색소량, 또는 혈구용적률 검사 결과와 혈소판 수 결과로 헌혈 부적합 여부를 판정한다. 헌혈자에서 적혈구 항목을 측정하는 방법들은 황산구리 수용액(CuSO_4)을 이용한 혈액비중

측정, 분광광도법, 반도체법, 미세혈색소측정법 등을 이용한 모세혈 혹은 정맥혈 검사, 비침습적 방법에 의한 혈색소 검사, 자동혈구분석기를 이용한 정맥혈 혹은 모세혈 검사들이 있다.

혈소판 수 측정은 자동혈구분석기를 이용한 정맥혈 검사를 시행한다.¹¹⁾ 혈액관리업무 심사평가규정(보건복지부고시 제2015-357호, 2015.7.28)에 제시된 심사점검표의 3. 헌혈자 보호 등 채혈 과정의 적정성에 관한 사항의 3-마. 빈혈검사용 기구 또는 기기, 3-바. 혈소판 수 검사용 기구의 평가 지침에 의거하여, 장비의 실물을 확인하고 기기 또는 장비의 작동 상태를 점검하도록 되어 있다.

혈액의 비중은 황산구리 수용액을 이용하여 측정하는데, 비중이 1.052와 1.053인 두 가지 용액을 준비하여 채혈하고자 하는 혈액의 종류에 따라 선택적으로 사용한다.¹¹⁾ 황산구리 수용액은 실온에 보존하며, 사용 전에 잘 섞어 주어야 하고, 매일 새 것으로 교환하여야 하며, 같은 날이라도 황산구리 수용액 용량별로 규정된 검사 인원을 초과하지 않도록 교체해야 한다. 예를 들어 30 mL의 황산구리 수용액에 헌혈자 25명분에 해당하는 혈액 25방울이 첨가된다면, 30 mL의 황산구리 수용액에 혈액이 25방울 들어가면 용액의 비중이 0.0002 정도 낮아지며, 이는 검사하는 혈액의 적혈구 용적률을 0.3% 높게 판정하는 결과가 된다. 황산구리 수용액의 원액은 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 850 g을 증류수 5 L에 녹여 제조(비중; 1.103)하고 실온에 보존한다. 작업 용액은 원액에 증류수(비중; 1.000)를 원하는 비중이 되도록 섞어 만든다. 황산구리는 온도에 따라 용해도가 달라지는데 온도가 올라갈수록 용해도는 증가한다. 물 100 cc 당 20°C의 물에서는 20.3 g이 녹는 것으로 되어 있는데, 온도에 따른 용해도의 변화는 황산구리 수용액의 비중에 영향을 준다.¹²⁾ 따라서 원액을

보관하는 장소에 대한 주기적인 온도 점검과 기록 및 이에 대한 검토 과정이 필요하다. 재단법인 진단검사의학재단에서 시행하는 우수검사실 신입인증평가 심사 점검표¹³⁾에는 각 분과 별로 공통 항목으로 온도관련 기기에 대한 항목을 제시하고 있다. 검사실의 모든 일반 온도계는 설치 시 표준 온도계로 점검하여야 하고, 온도 점검을 매일 시행하며, 온도 관련 기기마다 온도의 허용 범위가 정해져야 한다. 따라서 황산구리 수용액으로 혈액 비중을 측정하고 부적격 여부를 확인하는 기관에서는 이러한 온도 관련 항목을 충족하고 있는지 확인하여야 한다.

자동혈구분석기를 이용하여 혈색소량과 적혈구용적률 및 혈소판 수를 측정하는 경우에는 진단검사의학재단 우수검사실 신입인증평가 진단 혈액 분야의 정도 관리 지침¹³⁾을 따라야 한다. 외부 정도 관리 물질은 환자 검체와 동일한 방법으로 동일한 검사자가 검사하고, 각 장비는 외부 정도 관리에 참여하여야 하며, 분석 결과에 대하여 담당 진단검사의학과 전문가가 적극적으로 검토하여야 한다. 외부 정도 관리 프로그램에 참가하지 않는 검사에 대해서는 검사실 간 비교 등 이를 대체할 수 있는 프로그램을 마련하여야 한다. 내부 정도 관리를 위해서 정도 관리 지침과 검사 지침서를 만들고 시약에 대한 일반 사항들을 충족시켜야 한다. 검사 장비 도입 시 검사 수행 전후를 평가하여야 한다. 특히 자동화 장비를 이용한 일반혈액검사 문항에 따라 희석액이나 용혈제 사용 전 background count (공란한계, limit of blank)를 시행하고, 검사 결과에 영향을 줄 수 있는 간섭 요인을 점검할 수 있는 방안을 마련해야 한다. Background count는 신호잡음을 나타낸다. 이는 간섭 요인으로 인해 유발되는 것으로 생각되고 있다.¹⁴⁾ 예를 들어 Sysmex사의 XN modular system (Sysmex, Kobe, Japan)의 경우 백혈구, 적혈구,

혈색소량, 혈소판 수에서 background count 기준 값을 제시하고 있다. Background count는 자동혈구분석기에서 매일 1회 이상 자동으로 측정되며, 이때 제조사에서 설정한 기준을 넘을 경우 자동 세척을 시행하도록 설정되어 있다.¹⁵⁾ 자동혈구분석기의 영점조정(calibration)은 다음과 같다. 시약의 전면 교체, 심각한 정도관리 결과의 이상, 장비의 전면수리 또는 부품교체, 제조회사의 요청, 정기적(6개월)으로 영점조정을 시행하여야 한다. 영점조정은 상용화 된 영점조정물질이나 환자의 신선 전혈을 이용할 수 있다. 상용화 된 영점조정 물질을 이용할 경우 10회 측정한 평균값을 물질에 제시된 참고값과 비교하여 영점조정상수(calibration factor)를 구한다. 환자의 신선 전혈을 이용할 경우 표준방법 또는 영점 조정된 다른 장비로 측정한 10개 이상의 신선 전혈을 2회 측정 후 평균값을 이용하여 영점조정상수를 구한다. 자동혈구분석기의 정도관리를 위해서는 관리시료(quality control materials)를 이용한 정도관리, 평균이동(moving average) 추적관찰, 환자 검체 이용 등의 방법을 이용할 수 있다. 관리시료를 이용할 경우 정상 값과 높은 값을 갖는 2종류의 물질을 최소 8시간 간격으로 측정해야 한다. 평균 이동은 매일 100개 이상 검사할 경우에 이용 가능하며 주로 적혈구 검사 항목에 적용한다. 환자 검체 20개를 하나의 검사묶음(batch)으로 간주하고, 한 검사묶음의 평균값이 3% 한계점을 넘거나 3연속 평균값이 2% 한계점을 벗어나면 계통 오류가 있는 것으로 생각할 수 있다. 환자 검체를 이용하는 정도 관리는 보조적 정도 관리로 이용할 수 있다. 정상범위 검체 3개를 8시간 간격으로 검사하여 2개의 전후 검사값의 차이가 2표준편차 이상일 때 심각한 분석오류가 있는 것을 의미한다. 검사실 내에 같은 항목을 측정하는 장비가 두 개 이상 있을 경우, 1년에 2회 이상 신선 혈액 검

체를 이용하여 검사실 내 모든 장비를 비교해야 하여 검사실 내부적으로 허용한 한계점 내에 들어오름을 확인하여야 한다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 또한 무작위 오류 발견을 위해 매 검사마다 평균적혈구용적, 평균적혈구혈색소, 평균적혈구혈색소농도를 관찰해야 한다. 평균적혈구용적과 평균적혈구혈색소는 환자마다 값이 일정하므로 delta 확인을 시행하여 장비의 무작위 오류나 환자 검체 인지 실수를 발견 할 수 있다. 평균적혈구혈색소농도의 경우 값이 안정되어 있고 그 값의 참고범위가 좁으므로 참고범위를 벗어났을 경우 한랭응집소, 지방혈증, 혈장 내 파라단백질(paraprotein) 증가 등 검체 질 평가 및 무작위 오류를 감지할 수 있다.^{14,16)} 위 혈소판감소증 및 깨진 적혈구 또는 소적혈구증(microcytosis)으로 인해 혈소판 수에 영향을 주는 경우 평균적혈구용적, 적혈구크기분포(red cell distribution width), 경고치(flag)를 확인하고 필요시 혈액도말검사를 시행한다. 이 문항들은 헌혈 부적격 여부 판단 기준이 되는 진단혈액학 검사 결과에 영향을 끼치는 요인들에 대한 항목이므로 이에 대한 확인이 필수적이다.

최근에는 분광광도법, 반도체법, 미세혈색소 측정법 등을 이용한 현장검사 장비를 사용하여 모세혈이나 정맥혈의 혈색소량을 측정하거나,^{17,18)} 비침습적 방법에 의한 혈색소량 검사도 사용이 가능하다.^{18,19)} 황산구리 수용액을 이용한 혈액비중 측정 및 모세혈 혹은 정맥혈 혈색소량 측정은 미국 연방정부법 42 CFR 493.15(c)²⁰⁾에 따른 Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA) 면제 장비이다(Table 1).²¹⁾ CLIA 면제란 인적 자격과 교육, 질관리, 외부정도관리, 검사실 내부정도관리 등 미국연방정부법에서 검사 장비에 요구하는 사항들에 대해 면제되는 장비를 의미한다.²²⁾ 아직 국내에는 혈색소량 현장검사 장비에 대한 정도관리 면제에 대한 규정은 없다.¹³⁾ 따라서 표에

Table 1. Clinical laboratory improvement amendment waived tests for hemoglobin measurements

Test Name/Specific Test System	Manufacturer
Abbott i-STAT 3+ Cartridge (WB)	i-STAT corporation
Abbott i-STAT 4+ Cartridge (WB)	i-STAT corporation
Abbott i-STAT 6+ Cartridge (WB)	i-STAT corporation
Abbott i-STAT CHEM8+ Cartridge (WB)	i-STAT corporation
Aim Strip Hb Hemoglobin (Hb) Testing System	Acon laboratories, Inc.
Alere HemoPoint HX System	Stanbio laboratory
Alere HemoPoint H2 Hemoglobin Measurement Sys	Stanbio laboratory
Avie Total HbTest System (professional use)	Mee dynamics corp
Biosafe Laboratories, Inc., Anemiapro Self Screener	Biosafe Laboratories
Biotest Hemoglobin Measuring System	Biotest
Clarity HbCheck Hemoglobin Testing System	Acon laboratories, Inc.
CLIAwaived Inc. Hemoglobin (Hb) Testing System	CLIAwaived Inc.
Copper-sulfate (non-automated)	Various
Diaspect Hemoglobin Measuring System	Diaspect medical GMBH
EKF Diagnostic Hemo_Control Measurement and Hemo_Control Microcuvettes	EKF diagnostic GMBH
HemoCue Donor Hemoglobin Checker System	Hemocue
HemoCue Hemoglobin System	Hemocue
HemoCue Hemoglobin 201+/Hemocue Hemoglobin Microcuvette System	Hemocue
HemoCue Hb 201 DM Analyzing System	Hemocue
HemoCue Hb 301 System	Hemocue
GDS Diagnostics HemoSite Meter for Hgb	GDS diagnostics
GDS Technology STAT-Site M Hgb Test System (hemoglobin)	GDS technology
ITC HGB PRO Prof. Hemoglobin Testing System	ITC
Mission Plus Hemoglobin (Hb) Testing System	Acon laboratories, Inc
Stanbio Hemoglobin Analyzer	Stanbio
Stanbio HemoPoint H2 Hemoglobin Measurement System	Stanbio
Stanbio HemoPoint H2 DM Hemoglobin Measurement System (with data management)	Stanbio

Adapted from [2] with permission from the Washington State Department of Health.

기재된 장비를 사용하여 혈액소량을 측정하는 경우 제조사의 지침에 따라 장비를 사용하여야 한다.

혈액제제 품질관리검사항목 중 진단혈액학검사의 정도관리와 질관리

AABB,^{6,23)} US FDA,²⁴⁻²⁶⁾ 캐나다 혈액원,²⁷⁾ Joint

United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC)²⁸⁾에서는 혈액제제 별로 각 규정 및 권고에 따라 질 관리 항목을 제시하고 있다 (Table 2). 혈액제제 별 정도관리 항목에 대한 검사 빈도는 각 나라의 규정에 따라 시행한다. 우리나라는 2014년 혈액원 표준업무안내서 2차 개정판에 따라, 혈액제제의 품질관리를 위해 용적, 총

Table 2. Quality control criteria for hematology tests of blood components performed by the American Association of Blood Banks, Canadian Blood Services and Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee

	American Association of Blood Banks ⁵⁾	Canadian Blood Services ²²⁾	Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee ²³⁾	2014 Standard operating procedure of Korean Blood Bank
Red blood cells				
Frequency of test	Phase I: 100 consecutive units Phase II: each month, test a minimum of 50 units at each collection center	NA	1% or as determined by statistical process control (if ≤ 10 components produced per month then test every available component)	Different according to the quality control parameters
Hematocrit	65~85% in CPD or CDP2 <80% in CPDA-1	≤ 0.80 L/L in 90% of units tested	NA	70 $\pm$ 10% in 75% of sampled units ($\geq 85\%$ for filtered RBC) NA
Hemoglobin	Not directly regulated	≥ 40 g/unit in 90% of units tested and ≥ 35 g in all units tested	≥ 40 g/unit	NA
Hemolysis	<1%	<0.8%	<0.8%	NA
Residual leukocyte count	<5 $\times 10^6$ /unit in all units tested	<5 $\times 10^6$ /unit in all units tested	<1 $\times 10^6$ /unit	<5 $\times 10^6$ /unit in all units
Platelets*				
Frequency of test	Phase I: 100 consecutive units Phase II: each month, test a minimum of 50 units at each collection center	NA	1% or as determined by statistical process control (if ≤ 10 components produced per month then test every available component)	Different according to the quality control parameters
Platelet count	$\geq 3 \times 10^{11}$ /unit in 90% of sampled units	$\geq 3.0 \times 10^{11}$ /unit in 90% of sampled units	$\geq 240 \times 10^9$ /unit (units tested and found to have <160 $\times 10^9$ /pool should not be issued for transfusion) <1 $\times 10^6$ /unit	$\geq 3 \times 10^{11}$ /unit in 75% of sampled units
Residual leukocyte count	<5 $\times 10^6$ /unit in all units tested	<5 $\times 10^6$ /unit in all units tested		<5 $\times 10^6$ /unit in all units tested

Table 2. Continued

	American Association of Blood Banks ⁵⁾	Canadian Blood Services ²²⁾	Joint United Kingdom Blood transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee ²³⁾	2014 Standard operating procedure of Korean Blood Bank
Plasma				
Frequency of test	Phase I: 100 consecutive units Phase II: each month, test a minimum of 50 units at each collection center	NA	1% or as determined by statistical process control (if ≤ 10 components produced per month then test every available component)	75% of units tested
Platelet count	Documented without cut-off value	NA	$< 30 \times 10^9/L$ (pre-freeze in starting component)	NA
Red cell count	Documented without cut-off value	NA	$< 6 \times 10^9/L$ (pre-freeze in starting component)	NA
FVIII:C	Documented without cut-off value	≥ 0.70 IU/mL in $\geq 75\%$ of units tested (apheresis fresh frozen plasma) ≥ 0.52 IU/mL in $\geq 75\%$ of units tested (frozen plasma)	≥ 0.70 IU/mL (units tested and found to have < 0.3 IU/mL should not be issued for transfusion.)	≥ 0.70 IU/mL
Residual leukocyte count	$< 5 \times 10^6$ /unit in all units tested	$< 5 \times 10^6$ /unit in all units tested	$< 1 \times 10^6$ /unit in all units tested	NA
Cryoprecipitate				
Frequency of test	NA	NA	1% or as determined by statistical process control (if ≤ 10 components produced per month then test every available component)	75% of units tested
Fibrinogen	≥ 150 mg/unit	≥ 150 mg/unit in 75% units tested	≥ 140 mg/unit	≥ 107 (from 320 mL whole blood) 133 (from 320 mL whole blood) mg/unit
FVIII:C	≥ 80 IU/unit	≥ 80 IU/unit	≥ 70 IU/unit	≥ 70 IU/unit
Residual leukocyte count	$< 5 \times 10^6$ /unit in all units tested	NA	$< 1 \times 10^6$ /unit in all units tested (pre-freeze in starting component)	NA

*Platelets indicate apheresis platelets.

Abbreviation: NA, not available.

혈구수(혈소판 수, 백혈구 수), 잔존 백혈구 수, 수 소이온농도, 무균성, 적혈구제제의 적혈구용적 륜, 제8응고인자, 섬유소원 농도, 혈액백의 결함, 외관검사를 시행한다. 미국, 캐나다, 영국에서는 적혈구제제의 용혈 정도에 대한 기준이 있는 반 면, 우리나라의 경우 용혈 기준은 제시되지 않았 다. 혈장제제와 동결침전제제의 경우 미국, 캐나 다, 영국에서는 잔존 백혈구 기준이 있는 반면 우 리나라는 별도의 기준이 제시되고 있지 않고 있 다(Table 2). 적혈구제제의 경우 혈색소량과 적혈 구용적률, 용혈, 잔존 백혈구 수를 평가한다. 용 혈의 경우 적혈구용적률과 혈색소량, 혈장 혈색 소량을 다음의 식으로 계산하여 용혈 비율 (percent hemolysis)을 구한다.²⁹⁾

Percent hemolysis (%)=

$$100 - \text{hct} \times \frac{\text{Free hb in plasma or suspending medium}}{\text{Total hb}}$$

*hct: 적혈구용적률, hb: 혈색소량

혈소판제제의 경우 1단위당 혈소판 수와 잔존 백혈구 수를 평가한다.²⁾ 혈장제제의 경우 잔존 혈소판 수, 제8혈액응고인자, 잔존 적혈구 수, 잔 존 백혈구 수를 평가한다(Table 2). 냉동침전제제 는 섬유소원, 제8혈액응고인자, 잔존 적혈구 수가 진단혈액 검사에 해당한다(Table 2). US FDA 가이 드라인은 혈액제제 저장 전에 백혈구를 제거하고 이에 대한 정도 관리를 시행하도록 하고 있다. 잔 존 백혈구 수 측정은 혈구계산판(blood cell count- ing chamber, eg. Nageotte, Neubauer, Ballast)을 이 용한 현미경하 관찰법, BD Leucocount (BD

Fig. 1. Counting leukocytes using Neubauer's hemacytometer. There are nine large squares, each with dimensions equal to 1 mm × 1 mm × 0.1 mm. The four corner large squares are used when performing a manual white blood cell count.

Biosciences, San Jose, CA, USA) 등의 키트를 이용한 유세포분석 측정법, 형광 자동 영상 분석기, 분자 진단학 계수법(molecular-based enumeration techniques) 등으로 측정 가능하다.³⁰⁻³³⁾ 혈구계산판을 이용하여 잔존 백혈구 수를 측정 방법은 다음과 같다. 깨끗하고 건조된 혈구계산판에 커버글라스를 덮고 눈금 부위는 모두 채우되 넘치지는 않도록 한다. 혈구계산판을 현미경 위에 놓고 $\times 100$ 배 저배율로 초점을 맞추고 Fig. 1의 회색으로 칠해진 1 mm의 큰 사각형 4개를 각각 세어서 평균치를 얻는다. 회색 사각형의 네 변 중 굵은 줄에 얹어진 백혈구는 세지 않는다(Fig. 1). 백혈구 계수 시 표준화 된 피펫을 사용해야 하며 주기적으로 회색액이나 용혈제를 슬라이드에 점적 후 현미경 하에서 관찰하여 오염 여부를 확인하고 기록해야 한다. 찌꺼기나 응괴가 있을 경우 그 상황을 기록해야 한다. 또한, 검사실 내에서 세포계수를 시행하는 모든 직원들의 일관된 결과를 위해 교육이나 평가가 이루어져야 한다.¹³⁾ Neubauer 혈구계산판을 이용할 경우 계산식은 아래와 같다.

$$\text{백혈구수}(\text{mm}^3) = \text{세포수}/\text{mm}^2 \times 10,$$

$$\text{혹은 백혈구수}(\text{mL}) = \text{세포수}/\text{mm}^2 \times 10 \times 1,000$$

잔존백혈구 측정 장비 중 하나인 형광 자동 영상 분석기 ADAM-rWBC (Nanoentek, Seoul, Korea)는 측정 전 하루에 적어도 1회 이상 정도관리를 다음과 같이 시행해야 한다. 표준 비드 100 μL 를 r-슬라이드에 분주 후 장비에 삽입한다. 측정된 표준 비드 수는 정해진 비드 수의 10% 내외 오차 범위임을 확인 후 검사를 수행한다. 측정하고자 하는 혈액 검체와 r-Solution을 1:4 비율로 섞고 100 μL 를 r-슬라이드에 분주한다. 세포가 잘 가라앉도록 4~7분 간 기다린 뒤 r-슬라이드를 장비에

삽입한다. 장비 사용 시 미생물에 오염되지 않도록 주의해야 한다. 표준 비드는 형광물질을 포함하고 있으므로 보관시 빛에 노출되지 않도록 유의해야 한다. CCD 카메라로 형광이 부착된 세포의 영상을 촬영하여 백혈구 수를 측정하므로, 슬라이드의 검체가 한쪽으로 쏠리지 않도록 주의하며, 진동이 없는 곳에 장비를 설치하여야 한다.³³⁾

섬유소원의 측정은 다음과 같다. 혈장에 트롬빈 용액을 가한 후 혼합액에 일정 파장의 빛을 투과시켜 섬유소원이 섬유소로 변하는 과정에서 산란되는 빛의 양 혹은 전기적 변화를 감지한다 (Clauss fibrinogen test). 혹은 prothrombin time 측정 시 섬유소원 농도에 따라 응괴 형성 전후의 흡광도 변화율이 다름을 이용하여 흡광도 변화율을 감지하여 섬유소원을 측정하는 방법을 이용하여 측정 가능하다(PT-based test). 그 외에도 thromboelastography/thromboelastometry 방법을 이용하여 측정 가능하다. 측정 장비에 따라 섬유소원의 측정 원리가 다르기 때문에 검사실에서 새로운 기기 도입 시 기존 장비와 상관관계를 확인하고 결과에 차이가 있는지 확인하여야 한다.^{34,35)} 전기적 변화를 측정하는 응고장비를 사용 시 probe의 세척 기준이 있어야 한다. 제8혈액응고인자 측정은 항원검사와 기능검사로 나눌 수 있으며, 대부분의 검사실에서는 측정할 혈액체제의 혈장을 특정 응고인자가 결핍된 혈장과 혼합한 후 응고시간을 측정하는 검사를 시행한다. 측정 방법과 각각의 예시로는 clot-based법으로는 low von Willebrand 항원을 포함한 STA-Deficient VIII (Diagnostica Stago, Parsippany, HJ, USA) 시약을 이용하여 STA (Diagnostica Stago, Parsippany, HJ, USA) 장비로 측정, 비색법으로는 COAMATIC[®] FACTOR VIII (Chromogenix, Milan, Italy) 시약을 이용하여 STA 장비로 측정, 효소면역측정법으로는 Asserachrom VIII:Ag (Diagnostica Stago, Parsippany, HJ,

USA) 시약 등이 있다.³⁶⁾ 정상인 혈장 1 mL 내 응고인자 활성을 1 unit으로 표기하며 이를 100%로 표시한다. 특정 응고인자가 결핍된 혈장과 환자 혈장을 혼합하면, 응고시간은 전적으로 환자 혈장에 들어있는 해당 응고인자의 양에 의해 결정되므로 이 때의 응고검사곡선과 표준곡선을 비교한다.⁴⁾ 검사 시 최소 세 개의 농도점을 측정하여 표준곡선을 작성해야 하며, 표준곡선의 검증은 적어도 두 가지 농도의 표준물질을 사용하여야 한다. 검체 내의 억제인자 검출을 위해 희석배수를 달리하여 적어도 두 번 측정해야 한다.¹³⁾ 응고검사의 정도 관리를 위해 상품화된 정도관리물질을 이용할 경우 서로 다른 검사일에 최소 10회 이상 측정 후 평균, 표준편차, 변이계수(coefficient of variation)를 계산하며, 변이계수가 10% 이내로 유지되어야 한다.³⁷⁾

국내 생물학적 제제 기준 및 시험방법(식품의약품안전처고시 제2014-71호, 2014.2.12, 일부 개정)에 따르면 아래와 같이 기준을 제시하고 있다. 백혈구제거적혈구제제의 경우, 연간 1,000개 단

위 이상의 제조소에서는 적어도 6개월에 5개, 100개 이상 1,000개 미만의 제조소에서는 100개 당 적어도 1개, 100개 미만의 제조소에서는 적어도 1년에 1개의 비율로 취한 검체에 대하여 잔존 백혈구 수를 평가한다. 혈구계산법 또는 자동혈구계수기를 이용하여 검사할 때, 백혈구제거적혈구제제의 잔존 백혈구 수는 1.0×10^9 개/unit 미만, 백혈구여과제거적혈구제제의 경우 5×10^6 개/unit 미만이어야 한다. 혈소판제제의 경우 연간 제조수 1,000개 단위 이상의 제조소에서는 적어도 6개월에 5개, 100개 이상 1,000개 미만의 제조소에서는 100개 당 적어도 1개, 100개 미만의 제조소에서는 적어도 1년에 1개의 비율로 취한 검체에 대하여 혈소판 수와 잔존 백혈구 수를 평가한다. 혈구계산법 또는 자동혈구계수기를 이용하여 시험할 때, 농축혈소판제제의 경우 혈소판의 총수는 320 mL, 400 mL 단위 당 각각 3.9×10^{10} 개/unit 이상, 4.9×10^{10} 개/unit 이상이어야 한다. 성분채혈 혈소판제제의 경우 혈소판의 수는 3×10^{11} 개/unit 이상이어야 한다. 잔존 백혈구 수는 백혈구여과

Table 3. Quality control results of hematology tests for blood components performed in Korea

		Korean Red Cross Blood Services		Hanmaeum Blood Services	
		320 mL	400 mL	320 mL	400 mL
RBC	Hematocrit (%)	70±4.5	71±3.9	70±9.6	71±8.0
	Hemoglobin (g/unit)	43±3.7	57±3.9	45±8.2	60±9.6
Platelets	Platelets ($\times 10^{10}$ /unit)	6.3±1.2	7.7±1.5	48±3.3	7.1±2.7
Fresh frozen serum	FVIII:C	1.1±0.27	1.2±0.76	1.2±1.00	1.1±0.80
Cryoprecipitate	FVIII:C	84±9.1	100±34.3	-	-
	Fibrinogen	243±73.8	245±70.1	261±187.4	307±94.2
Filtered RBC	Hematocrit (%)	55±3.2		55±5.0	
	RBC recovery (%)	93±3.7		96±4.1	
	Residual leukocytes ($\times 10^6$ /unit)	0.14±0.26		0.30±0.02	
Apheresis platelets	Platelets ($\times 10^{11}$ /unit)	3.70±0.42		3.65±0.76	
	Residual leukocytes ($\times 10^6$ /unit)	0.13±0.22		0.27±0.02	

Abbreviation: RBC, red blood cells.

Table 4. Allowable deviation of automated hematology analyzers described by Clinical and Laboratory Standards Institute

Measurand	Criteria by CLIA '88 (%) ³⁷⁾	Intra-individual biological variation (%CV) ³⁸⁾	Inter-individual biological variation (%CV) ³⁸⁾	Imprecision (%) ⁴⁴⁾	Bias (%) ⁴⁴⁾	Maximum deviation of a Single Result (%) ⁴⁴⁾
White blood cells	±15	10.9	19.6	4.0	5.0	13.0
Red blood cells	±6	3.2	6.1	2.5	3.0	8.0
Hemoglobin	±7	2.8	6.6	2.0	2.0	6.0
Platelets	±25	9.1	21.9	6.0	5.0	17.0

Imprecision and Bias⁴⁴⁾ are adapted from the Clinical and Laboratory Standards Institute with permission.

제거혈소판의 경우 8.3×10^5 개/unit 미만, 백혈구제거성분채혈혈소판의 경우 5×10^6 개/unit 미만이어야 한다. 혈장제제의 경우 500개 단위 당 적어도 1개의 비율로 취한 검체에 대하여 제8응고인자는 0.7 IU/mL 이상이어야 한다. 동결침전제제의 제8응고인자는 70 IU/unit 이상이어야 한다. 국내에서도 2016년 전면 개정된 수혈가이드라인 4판에 2015년 1월부터 6월까지 제조한 혈액성분제제에 대한 품질관리 결과 자료를 제시하고 있으며 이에 대해 Table 3에 정리하였다.

진단혈액학 검사의 정도 관리

진단혈액학 검사의 정도 관리는 다른 임상 검사실 검사와 마찬가지로 외부 정도 관리와 내부 정도 관리로 구성되어 있다. 미국의 모든 임상 검사는 CLIA에 따라 the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)에 의해 규제된다.³⁸⁾ CLIA에서 시행하는 신빙도 조사 사업의 진단혈액검사 합격 판정 기준은 다음과 같다: 백혈구 수, 목표값 $\pm 15\%$; 적혈구 수, 목표값 $\pm 6\%$; 혈색소량, 목표값 $\pm 7\%$; 적혈구 용적률, 목표값 $\pm 6\%$; 혈소판 수, 목표값 $\pm 25\%$; 섬유소원, 목표값 $\pm 20\%$.³⁹⁾ 미국의 College of American Pathologists에서는 진단혈액과 응고검사에 대한 신빙도 조사 프로그램을 운영하고 있으며, CMS에서 규제하고 있는 항목들(혈색소량, 적혈구용적률, 혈소판 수, 섬유소원 등)을 포함하고 있다.⁴⁰⁾ 이에 따라 최소 두 가지 농도의 정도관리물질에 대해 하루에 적어도 한번 정도 관리를 시행하여야 한다. The Joint Commission on Accreditation of Health Care Facilities (JCAHO)는 진단혈액 장비에 대해 검사실에서 사용하고 있는 방법과 장비에 따라 검사실에서 자체 설정한 평균 값과 제조사에서 제시하는 평균 값이 반영되었는지 확인하고, 책임 전문의가 임상적으로

중요한 오류를 찾기에 충분히 좁은 범위인지 확인하도록 하고 있다.⁴¹⁾ 영국의 National External Quality Assessment (NEQAS)도 진단혈액학 검사에 대한 신빙도 조사 사업을 시행하고 있다.^{42,43)} 우리나라에서는 대한임상검사정도관리협회에서 진단혈액학 신빙도 조사 사업을 시행하고 있다.⁴⁴⁾

내부 정도 관리 측면에서 보면, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침 H26-A2는 자동혈구분석기의 정도 관리에 대해 다루고 있다.⁴⁵⁾ 지침의 7장에서는 질 평가와 질 관리에 대해 서술하고 있다. 특히, 정확도의 경우 Table 4과 같이 양적인 기준을 제시하고 있다. 검사실에서 손쉽게 사용할 수 있는 정도 관리 방법으로는 Westgard multirules이 있다.⁴⁶⁾ 두 가지 이상 서로 다른 정도관리물질을 반복 측정하여 Levey-Jennings 도표를 그리고, 반복 측정을 통해 얻은 정도관리물질 측정값의 평균과 표준편차를 이용하여 질 관리를 시행할 수 있다. 일반적인 Westgard multirule은 정도관리물질이 2개의 농도일 때 사용하기 적합하다. $1_{2s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/10\times$ 관리규칙을 이용하며, $13s$ 와 R_{4s} 는 일반적으로 무작위 오차를 검출하고, $22s$, $41s$ 및 $10\times$ 는 계통오차를 검출한다. 3가지 농도의 정도관리물질을 주로 사용하는 진단혈액검사나 응고검사에는 $1_{3s}/2_{of}3_{2s}/R_{4s}/3_{1s}/12\times$ 를 사용하는 것이 적합하다.^{46,47)}

국내 진단검사의학재단 우수검사실 신입인증 문항¹⁵⁾에서도 자동혈구분석기를 이용한 검사 시행 전 back ground count 시행, 무작위 오류 발견을 위한 평균적혈구용적, 평균적혈구혈색소, 평균적혈구혈색소농도를 매 환자마다 관찰하도록 하고 있다. 혈액관리업무 심사평가규정(보건복지부고시 제2015-357호, 2015.7.28) 심사평가 점검표의 혈액원 품질관리에 관한 사항 중, 2-아 검사의 내부 및 외부 정도관리(혈액관리업무 표준업무규정 제5조 2항 및 제13조), 2-자, 품질 관리(혈액관

리업무 표준업무규정 제5조 2항 및 제13조) 항목이 있으나 이에 대한 세부적인 심사평가 지침은 기술되어 있지 않다. 또한, 혈액검사의 정확성에 관한 사항 중 자동혈구분석기에 대한 항목은 별도로 제시되어 있지 않으나 세부 문항으로 검사 장비에 대한 기능 점검, 수리, 유지 보수, 시약 관리, 내부 정도 관리, 비교 평가 등에 항목이 기술되어 있으며, 심사자는 이에 대한 각 표준업무지침을 확인하도록 되어 있다.

결론

본 종설에서는 의료기관 및 공급혈액원에서 시행하고 있는 진단혈액학 검사에 대한 정도관리 및 질 관리 현황 및 관련 지침에 대하여 살펴 보았다. 혈액 안전은 모든 나라의 주요한 목표이며, 혈액 안전의 향상을 위한 질 관리 체계의 중요성이 더욱 강조되고 있다. 2004년 ‘혈액안전 관리 개선 종합대책’ 이후 혈액원 업무에 대한 국가 차원의 지속적인 감시 체계는 의료기관 및 공급혈액원에서 혈액 관리 업무의 향상을 가져왔다. 이로 인해 혈액원의 품질 관리와 혈액검사의 정확성, 혈액제제 제조의 안전성이 향상되었다. 특히 수혈자의 건강과 혈액제제의 질 향상을 위해서는 진단혈액학 검사에 대한 정도 관리에 주의를 기울여야 할 것이다. 혈액성분제제의 안전성을 높이기 위해서는 질 관리 체계의 필요성에 대한 인식을 고취하고, 이를 통해 혈액성분제제의 품질 관리를 발전시켜야 할 것이다. 의료기관 및 공급 혈액원에서 법적 기준에 합당한 정도관리를 시행하고 이로 인한 높은 검사의 질을 유지한다면 국가 보건의 전반적인 발전에 기여할 것이다.

요 약

수혈의학의 일차목표는 혈액제제의 제조, 관리, 수혈을 포함한 수혈 전반의 과정에서 높은 품질 기준을 장려하는 것이다. 이 목표를 달성하기 위해, 제시된 세부규정과 법령에 따라 여러 조직 구성, 책무, 정책, 과정, 술기, 자원을 포함한 수혈 서비스 질 관리 시스템이 수립되어야 한다. 본 중설에서 저자들은 의료기관 및 공급혈액원에서 헌혈자 선별과 적혈구제제, 혈소판제제, 동결혈장제제, 동결침전제제를 포함한 혈액제제의 생산에 적용하고 있는 진단혈액학 검사의 정도 관리에 대한 이해와 실제에 대해 요약하고자 한다.

References

1. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM. Technical manual. 18th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2014:1-38
2. Franchini M, Capuzzo E, Turdo R, Glingani C. Quality of transfusion products in blood banking. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:227-31
3. Goodnough LT. Operational, quality, and risk management in the transfusion service: lessons learned. *Transfus Med Rev* 2012;26:252-61
4. Korea Society of Laboratory Medicine. Laboratory medicine. 5th ed. Seoul: Panmuneducation, 2014:905-28
5. Silva MA. Standards for blood banks and transfusion services. 30th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2016
6. Food and Drug Administration. Guideline for quality assurance in blood establishments. Docket #91N-0450 (July 11, 1995). <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM164981.pdf> [Online] (last visited on 8 April 2017).
7. European Parliament and of the Council. Setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. *J European Union* 2003:L33/30-40
8. European Commission. Implementing directive 2002/98/EC of the European parliament and of the council as regards community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments. *J European Union* 2005:L256/41-8
9. ANSI/ISO/ASQ Q9000-2000 Series: quality management standards. Milwaukee, WI: ASQ Quality Press, 2000
10. Shin JW, Shin HB, Roh KH, Hur M, Jang CH, Lee SW, et al. Development of an inspector training program for Korean blood establishments. *Korean J Blood Transfus* 2011;22:237-63
11. Han KS, Park KU, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:1-27
12. Compound summary for CID 24462. Pubchem. Open chemistry database. 10124-44-4. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Copper_sulfate#section=Solubility [Online] (last visited on 13 April 2017).
13. Laboratory Medicine Foundation. Assessment for Certification in Laboratory Excellence. 2017 <http://www.lmf.or.kr/sub/catalog.php?CatNo=65> [Online] (last visited on 13 April 2017).
14. Vis JY, Huisman A. Verification and quality control of routine hematology analyzers. *Int J Lab Hematol* 2016;38:100-9
15. Cembrowski GS, Clarke G. Quality control of automated cell counters. *Clin Lab Med* 2015;35:59-71
16. Seo JS. Quality control guideline for auto-

- mated hematology analyzer. The Korean Society for Laboratory Hematology 2013. http://www.hema-research.or.kr/board/lib/down.php?boardid=board_scholar&no=14&num=1 [Online] (last visited on 13 April 2017).
17. Daves M, Cemin R, Zagler EM, Joos A, Platzgummer S, Hueber R, et al. Evaluation of capillary haemoglobin determination for anaemia screening in blood donation settings. *Blood Transfus* 2016;14:387-90
18. Sümniğ A, Hron G, Westphal A, Petersmann A, Kohlmann T, Greinacher A, et al. The impact of noninvasive, capillary, and venous hemoglobin screening on donor deferrals and the hemoglobin content of red blood cells concentrates: a prospective study. *Transfusion* 2015;55:2847-54
19. Kim J, Choi KY, Yang JH, Kwon SY, Oh DJ. Evaluation of two noninvasive hemoglobin testing devices. *Korean J Blood Transfus* 2015;26:273-81
20. GPO. 42 CFR 493.15 - Laboratories performing waived tests. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2010-title42-vol5/pdf/CFR-2010-title42-vol5-sec493-15.pdf> [Online] (last visited on 8 April 2017).
21. Washington State Department of Health. Waived Tests and CPT Codes. DOH 681-018 April 2017. <http://www.doh.wa.gov/portals/1/Documents/Pubs/681018.pdf> [Online] (last visited on 8 April 2017).
22. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and reports. Good laboratory practices for waived testing sites. Survey findings from testing sites holding a certificate of waiver under the clinical laboratory improvement amendments of 1988 and recommendations for promoting quality testing. Centers for Disease Control and Prevention. 2005. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5413a1.htm> [Online] (last visited on 13 April 2017).
23. Fung M. Technical manual. 18th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2014
24. Food and Drug Administration. Guidance for industry: recommendations for collecting red blood cells by automated apheresis methods. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm080764.pdf> [Online] (last visited on 8 April 2017).
25. Food and Drug Administration. Guidance for industry and FDA review staff: collection of platelets by automated methods. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm062946.pdf> [Online] (last visited on 8 April 2017).
26. Food and Drug Administration. Guidance for industry: biological product deviation reporting for blood and plasma establishments. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM062918.pdf> [Online] (last visited on 8 April 2017).
27. Canadian Blood Services. Quality control. <https://blood.ca/en/hospitals/quality-control> [Online] (last visited on 8 April 2017).
28. Joint United Kingdom Blood transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. Guidelines for the blood transfusion services in the UK. <http://www.transfusionguidelines.org.uk/red-book> [Online] (last visited on 8 April 2017).
29. Sowemimo-Coker SO. Red blood cell hemolysis during processing. *Transfus Med Rev* 2002;16:46-60
30. Food and Drug Administration. Guidance for industry and FDA review staff: attachment 10

- universal leukocyte reduction. <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3617b1hx.pdf> [Online] (last visited on 8 April 2017).
31. Food and Drug Administration. Guidance for industry and FDA review staff: pre-storage leukocyte reduction of whole blood and blood components intended for transfusion. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM320641.pdf> [Online] (last visited on 8 April 2017).
32. Segarra C, Riquet N, Coste J. Residual leukocyte counting in plasma by a real-time genomic amplification assay. *Transfus Clin Biol* 2005;12:313-8
33. ADAM-rWBC Cell counting system manufacturer's instruction. NESPI-ARC-001 (V.2.2). [http://www.nanoentek.com/upload/product/3/NESPI-ARC-001E%20\(V.2.2\)_20131030.pdf](http://www.nanoentek.com/upload/product/3/NESPI-ARC-001E%20(V.2.2)_20131030.pdf) [Online] (last visited on 8 April 2017).
34. Kim HS, Nam KH, Lee DH. Measurement of PT, APTT, and fibrinogen by automatic coagulation analyzer, Sysmex CA-540. *J Clin Pathol Qual Control* 2001;23:247-52
35. Shaz B, Hillyer CD, Abrams C, Roshal M. *Transfusion medicine and hemostasis: clinical and laboratory aspects*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science, 2013:794-5
36. Chandler WL, Ferrell C, Lee J, Tun T, Kha H. Comparison of three methods for measuring factor VIII levels in plasma. *Am J Clin Pathol* 2003;120:34-9
37. Preston FE, Kitchen S. Quality control and factor VIII assays. *Haemophilia* 1998;4:651-3
38. Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/index.html?redirect=/Clia/> [Online] (last visited on 8 April 2017).
39. Westgard QC. Quality requirements. <https://www.westgard.com/quality-requirements.htm> [Online] (last visited on 8 April 2017).
40. College of American Pathologists. 2017 surveys and anatomic pathology education programs catalog. <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/2017-surveys-catalog.pdf> [Online] (last visited on 8 April 2017).
41. The Joint Commission. Standards FAQ details. Quality control test - Hematology analyzers with two sample modes. https://www.jointcommission.org/standards_information/jcfaqdetails.aspx?StandardsFaqId=787&ProgramId=46 [Online] (last visited on 8 April 2017).
42. United Kingdom National External Quality Assessment. Full blood count. <http://www.ukneqas.org.uk/content/PageServer.asp?S=710213185&C=1252&Type=N&AID=16&SID=18> [Online] (last visited on 8 April 2017).
43. United Kingdom National External Quality Assessment. Blood coagulation. <http://www.ukneqas.org.uk/content/PageServer.asp?S=710213185&C=1252&Type=N&AID=16&SID=17> [Online] (last visited on 8 April 2017).
44. Quality control activities for diagnostic hematology. Korean Association of External Quality Assessment Service. <http://keqas.org/sub/catalog.php?CatNo=54> [Online] (last visited on 8 April 2017).
45. Rabinovitch A. *Validation, verification, and quality assurance of automated hematology analyzers; approved standard*. 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010
46. Westgard QC. "Westgard rules" and multirules. <https://www.westgard.com/mltirule.htm> [Online] (last visited on 8 April 2017).
47. Westgard QC. Best practices for "Westgard rules". <https://www.westgard.com/lesson74.htm> [Online] (last visited on 8 April 2017).