소아의 비예기항체 동정검사 분포와 특성: 7년간 단일기관분석

이현지 · 조수연 · 신경화 · 송두열 · 이선민 · 김인숙 · 장철훈 · 김형희

부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실

Analysis of Unexpected Antibodies Detected in Children: A Single Center Study for 7 Years

Hyun-Ji Lee, Su-Yeon Jo, Kyung-Hwa Shin, Dual Song, Sun Min Lee, In-Suk Kim, Chulhun L. Chang, Hyung-Hoi Kim

Department of Laboratory Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Background: Frequency and distribution of unexpected red cell antibodies vary according to study population and method of antibody detection. The frequency and specificities of unexpected red cell antibodies were analyzed and compared in adults and children.

Methods: We analyzed the results of antibody screening and identification tests performed from November of 2008 to June of 2015 at Pusan National University Yangsan Hospital. A commercially available three-cell antigen panel, DiaCell I, II and Di^a (DiaMed, Murten, Switzerland) for antibody screening, LISS/Coombs and NaCl/Enzyme card and the ID-Dia Panel (DiaMed, Murten, Switzerland) for antibody identification were used.

Results: Among the 91,145 adults, 1,804 (1.97%) had positive results for antibody screening test and 11,457 children, 447 (3.90%) had positive results. In adults, the most frequently detected unexpected antibody was anti-E (103 samples), followed by by anti-E&c (51 samples), anti-Le^a (27 samples), and anti-Di^a (27 samples). In children, anti-M (7 samples), anti-E&c (5 samples), anti-E (4 samples), and anti-D (4 samples) were most frequently detected. Among 9 pediatric patients with anti-E or anti-E&c, 5 patients were proven as hemolytic disease of the fetus and newborn.

Conclusion: In this study, the positive rate of unexpected antibody screening in children was higher than in adults. Distribution of unexpected antibody differed between children and adults. It may be related to the frequent cardiac surgery performed in children at our hospital. No studies have been conducted in children. Our research may provide data for the frequency and characteristics of red cell antibodies in children. (Korean J Blood Transfus 2015;26:249-256)

Key words: Unexpected antibody, Frequency, Children

Received on September 25, 2015. Revised on October 28, 2015. Accepted on October 30, 2015

Correspondence to: Hyung-Hoi Kim

Department of Laboratory Medicine, Pusan National University School of Medicine, 179 Guduok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: 82-51-240-7418, Fax: 82-51-247-6560, E-mail: hhkim@pusan.ac.kr

© 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 ©2015 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

비예기항체는 검사를 하기 전에는 혈청 내에 어떤 항원에 대한 항체가 존재할 것인지 알 수 없는 경우로서 불규칙항체(irregular antibody)라고도 하며 ABO 및 일부 P 혈액형 항체 이외의 대부분의 혈액형 항체들이 이에 속하게 된다. 비예기항체들은 자연발생적으로 생기기도 하지만, 임신이나 수혈 등 항원에 노출되어 생기는 면역항체이다.¹⁾

국내 비예기항체의 빈도는 헌혈자, 수혈예정자 또는 암환자 등의 대상군 및 원주응집법, 시험관법 등 검사방법의 차이에 따라서 그 빈도가 다양하게 보고되고 있다.²⁻⁴⁾ 입원 환아는 전해질, 혈액가스, 기타 검사 등의 실험로 인한 빈혈이 수혈의 가장 흔한 이유이다. 또한 신생아의 골수는 반응하는 속도가 상대적으로 늦어 빈혈의 기간이 길어질 수도 있어, 신생아의 경우 소아환자들에 비해 더 잦은 수혈이 필요하고 평균 10~20명의 헌혈자에 노출되게 된다. 소아는 신사구체 여과력이 미성숙하고 농축능이 약하여 칼륨이나 대사성산, 칼슘등의 배설이 쉽지 않고, 간효소의 양도 적어 수혈혈액 내의 구연산을 중탄산염으로 대사시키지 못하여 저칼슘증이 초래될 수 있다. 소아수혈에는 충분한 2,3-DPG가 포함되어면서 전해질이 높지 않은 7일 이내의 혈액을 사용해야 한다. 이처럼 소아는 수혈의 빈도는 성인에 비해 증가하나 수혈 부작용 가능성이 더 높아 수혈시 주의를 요한다.⁵⁾ 소아환자는 수혈이 필요한 경우와 태아신생아용혈성질환 진단시에 비예기항체 선별검사를 진행하기 때문에 성인과는 다른 비예기항체 양성률과 양상을 보일 수 있다. 그럼에도 불구하고 성인의 비예기항체의 빈도에 관한 연구는 있었으나 소아를 대상으로 한 보고는 없다. 이에 저자들은 2008년부터 2015년 6월까지 양산부산

대학교병원에 내원한 성인 환자와 소아환자들을 대상으로 비예기항체의 빈도 및 분포 특성을 분석하여 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2008년 8월부터 2015년 6월까지 양산부산대학교병원 진단검사의학과 수혈의학검사실에 비예기항체 선별검사가 의뢰된 총 102,602건을 대상으로 하였다. 소아는 내원 당시 기준으로 만 17세 미만으로 정의하였고 성인은 만 17세 이상으로 정의하였다. 양산부산대학교병원을 내원한 성인 91,145건과 소아 11,457건을 대상으로 하였다.

2. 검사방법

비예기항체 선별검사는 LISS/Coombs card (DiaMed, Murten, Switzerland)를 사용하였으며, screening cell인 DiaCell, I, II (DiaMed, Murten, Switzerland)에 Di^a 혈구(DiaMed, Murten, Switzerland)를 추가하여 실시하였다. Gel card의 microtube에 screening cell을 50 µL씩 넣고 환자 혈청을 25 µL 첨가한 다음 37°C ID-Incubator (DiaMed, Murten, Switzerland)에서 15분 동안 반응시킨 후 ID-Centrifuge (DiaMed, Murten, Switzerland)를 이용하여, 1,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 응집 정도에 따라 각각 음성부터 4+까지 결과를 판독하였다.

비예기항체 동정검사는 비예기항체 선별검사와 같은 방법으로 11가지 혈구패널로 구성된 ID-Dia Panel (DiaMed, Murten, Switzerland)와 LISS/Coombs card와 NaCl/Enzyme card (DiaMed, Murten, Switzerland) 사용하였으며, 선별검사와 동일한 방법으로 검사하고 판독하였고, 이 panel로 동정이

되지 않았을 경우는 동정불가(Unidentification)로 판정하였다.

3. 통계

통계는 통계 프로그램 SPSS 21.0을 이용하여 특정 항체의 양성율이 성인과 소아에서 차이를

보이는지를 Fisher's exact test 와 Chi-square test로 검정하였다. *P* value는 Bonferroni correction을 한 후 0.0045 미만인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

Table 1. Distribution of unexpected antibodies identified at Pusan National Yangsan hospitals during 2008~2015

Blood group system		Number of antibodies identified						<i>P</i> values
		Adult (N)	Adult (%)	Child (N)	Child (%)	Total (N)	Total (%)	
Rh	Anti-E	103	18.20	4	4.65	107	16.41%	0.000*
	Anti-E, c	51	9.01	5	5.81	56	8.59%	0.071
	Anti-D	13	2.30	4	4.65	17	2.61%	0.238
	Anti-C, e	10	1.77	1	1.16	11	1.69%	0.495
	Anti-e	4	0.71	2	2.33	6	0.92%	0.22
	Anti-C	3	0.53		0.00	3	0.46%	
Lewis	Anti-c	2	0.35		0.00	2	0.31%	
	Anti-Le ^a	27	4.77		0.00	27	4.14%	
	Anti-Leb	10	1.77		0.00	10	1.53%	
MNSs	Anti-M	14	2.47	7	8.14	21	3.22%	0.025
	Anti-S	6	1.06		0.00	6	0.92%	
	Anti-s	1	0.18		0.00	1	0.15%	
Kidd	Anti-Jk ^a	10	1.77	1	1.16	11	1.69%	0.495
	Anti-Jk ^b	2	0.35		0.00	2	0.31%	
Duffy	Anti-Fy ^b	7	1.24		0.00	7	1.07%	
	Anti-Fy ^a	1	0.18		0.00	1	0.15%	
Kell	Anti-K	2	0.35		0.00	2	0.31%	
P	Anti-P1	7	1.24		0.00	7	1.07%	
Xg	Anti-Xg	2	0.35		0.00	2	0.31%	
Diego	Anti-Dia	27	4.77	1	1.16	28	4.29%	0.060
Others	Anti-C + Le ^a	1	0.18		0.00	1	0.15%	
	Anti-E + Di ^a	1	0.18		0.00	1	0.15%	
	Anti-e + Di ^a	1	0.18		0.00	1	0.15%	
	Anti-M + Fy ^b	0	0.00	1	1.16	1	0.15%	0.149
	Anti E + c + S	1	0.18		0.00	1	0.15%	
	Unidentified	157	27.74	38	44.19	195	29.91%	0.019
Total	Autoantibody	103	18.20	22	25.58	125	19.17%	0.203
		566	100.00	86	100.00	652	100.00%	

*Only Anti-E was significant after the Bonferroni correction procedure.

결 과

2008년 8월부터 2015년 6월까지 비예기항체 선별검사를 시행한 전체 102,602건 중 2,251건이

양성을 보여 2.19%의 양성율을 보였다. 성인환자는 91,145건 중 1,804건으로 1.97%의 양성율을 소아환자는 11,457건 중 447건 양성으로 3.90%의 양성율을 보였다. 비예기항체 선별검사 양성 건수

Table 2. Past history of pediatric patients in whom unexpected antibodies were identified

Antibody specificity	Gender	Age	Diagnostic disease	Past history			
				Transfusion	Anti-D medication	Operation	Previous pregnancy of mother
Anti-E, c	M	1 day	HDFN	None	None	None	Yes
Anti-E	F	3 days	HDFN	None	None	None	Yes
Anti-E, c	M	3 days	HDFN*	None	None	None	Yes
Anti-E	M	8 days	HDFN*, VSD	None	None	None	No
Anti-E	M	22 days	HDFN*	None	None	None	Yes
Anti-M	F	7 months	Seizure	None	None	None	Yes
Anti-M	M	10 months	Pulmonary atresia	Unknown	None	Yes	No
Anti-M	M	14 months	VSD	None	None	None	Yes
Anti-M, Fy ^b	F	19 months	ASD	None	None	None	No
Anti-M	F	20 months	PDA	None	None	None	Yes
Anti-Jk ^a	F	22 months	ARF	Yes	None	None	No
Anti-Di ^a	M	25 months	Infantile spasm	Unknown	None	None	Yes
Anti-M	M	29 months	Fracture of humerus	None	None	None	No
Anti-D	F	3 years	ITP	None	Yes	None	No
Anti-E, c	F	9 years	Aplastic anemia	Yes	None	None	No
Anti-D	M	9 years	ITP	Yes	Yes	None	Yes
Anti-M	M	10 years	Mycoplasma pneumonia	None	None	None	Yes
Anti-E	F	11 years	Moyamoya disease	Yes	None	None	Yes
Anti-M	M	11 years	Pericardial effusion	None	None	None	No
Anti-E, c	M	12 years	Duodenal ulcer	Unknown	None	None	No
Anti-D	M	13 years	Immature teratoma	Unknown	None	Yes	Yes
Anti-E, c	F	13 years	Aplastic anemia	Yes	None	None	Yes
Anti-C, e	M	13 years	TOF	Yes	None	None	Yes
Anti-e	F	14 years	Congenital myopathy	Yes	None	None	Yes
Anti-D	F	14 years	ITP	None	Yes	None	No
Anti-e	F	17 years	Chohn's disease	Yes	None	None	No

*Same antibody was identified in serum of patients' mother.

Abbreviations: HDFN, Hemolytic disease of the fetus and newborn; VSD, Ventricular septal defect; ITP, Immune thrombocytopenic purpura; TOF, Tetralogy of Fallot; PDA, patent ductus arteriosus; ARF, Acute renal failure; ASD, Atrial septal defect.

중 임상에서 동정검사가 의뢰된 경우는 653 (0.64%) 건이었다. 비예기항체 동정검사를 시행한 653건 중 125건(19.14%)에서 자가항체를 가지고 있었다. 동정된 동종비예기항체는 성인은 항-E가 103건(18.20%)으로 가장 많았고, 항-E&항-c 복합항체와 항-Le^a가 각각 51건(9.01%), 27건(4.77%)에서 동정되었으며 항-Di^a가 27건(4.77%)로 나타났다. 소아에서는 항-M이 7건(8.14%)로 가장 많았고, 항-E&항-c 복합항체가 5건(5.81%), 항-E와 항-D가 각각 4건(4.65%)으로 나타났다(Table 1). 비예기항체 동정검사가 실시된 소아환자 86명 중 동정불가 38건과 자가항체가 동정된 22건을 제외한 총 26명의 임상정보는 Table 2와 같다. Rh 계열항체 중 항-E 또는 항-E&항-c 복합항체가 동정된 9명의 환자 중 5명은 어머니의 혈액으로부터 유래된 항체로 인한 태아신생아용혈성질환으로 진단되었다. 항-D가 동정된 4명 중 3명은 면역성혈소판 감소증(ITP)였고 이의 치료를 위해 항-D 면역글로불린을 투여 받았다.

고 찰

본 연구는 성인과 소아에서 비예기항체의 빈도와 성상을 비교하였다. 성인에서는 Rh 계열의 항-E가 가장 많고 그 다음으로 항-E&항-c 복합항체, 항-Le^a 그리고 항-Di^a 순으로 많았다. 소아에서는 항-M이 가장 많고, 그 다음으로 항-E&항-c 복합항체, 항-E, 항-D이었다.

태아신생아용혈성질환은 산모의 IgG 항체가 태반을 통과하여 태아나 신생아의 적혈구가 감작되어 파괴되는 질환이다. 태아신생아용혈성질환을 일으키는 항체의 빈도는 과거에는 항-D에 의한 질환이 가장 많았으나 최근에는 Rh 면역글로불린 사용으로 그 빈도가 줄었다.⁶⁾ 항-D 이외에도 항-c, 항-C, 항-e, 항-E 등에 대한 태아신생아용

혈질환이 국내에 보고되었다. 항-D를 제외하면 항-E 항체가 우리나라에서 가장 흔한 태아신생아용혈성질환을 유발하는 항체로 알려져 있다.⁵⁾ 항-E&항-c 복합항체 빈도도 많다는 보고가 있으며 이는 RhD 양성 한국인의 항원형은 CCDee, CcDEe, ccDEE, CcDee의 순서로 CCDee아형이 가장 빈도가 높아, 항-E&항-c 복합항체를 만들 가능성이 높기 때문이다.⁷⁾ 본 연구에서 신생아에서 고빌리루빈혈증과 빈혈이 있으면서 직접항글로불린검사가 양성 일 때⁵⁻⁷⁾ 태아신생아용혈성질환으로 진단하였다. 태아신생아용혈성 질환을 일으킨 항체는 항-E는 3건, 항-E&항-c 복합항체가 2건이 있었다. 이 중 항-E로 인한 2례와 항-E&c 복합항체로 인한 1례에서 환아들의 어머니의 혈청에서도 동일한 항체가 동정되었다. 이 중 항-E&항-c 복합항체가 태아신생아용혈성 질환을 일으킨 2건은 해당 환자는 모두 세 번째 자식이었고, 2번째 형제에게서도 태아신생아용혈성질환이 발생하였다. 항-E로 인해 태아신생아용혈성 질환을 일으킨 3명 중 1명은 두 번째 아이, 1명은 세 번째 아이였으며 형제들은 태아신생아용혈성질환이 발생하지 않았다. 총 5명의 태아신생아용혈성 질환이 발생한 환아 중 한 명만이 첫 번째 아이였다. 이 환아의 어머니는 이전 임신력이 없었으나 혈청에 항-E가 존재하였고 이는 수혈로 인해 E항원에 노출되었을 것으로 추측된다. 첫 번째 자식이 아닌 4명의 환아 아버지들의 적혈구 항원에 대한 정보가 없으므로 어머니의 이전 임신에 의한 적혈구 항원 노출로 인한 항체 형성인지는 확인 할 수는 없었다. 영국에서는 산전검사로 임신부의 비예기항체선별검사를 시행하고 비예기항체가 양성일 경우 그 종류에 따라 추적검사를 진행한다. 또한 산전검사에서 비예기항체선별검사 음성이었더라도 임신 28주경에 항체 양성전환이 가능하므로 항체검사는 28주까지 시행한다.^{8,9)} 대

한산부인과학회에서는 임신 초기 검사로 ABO와 Rh 혈액형 검사와 비예기항체 검사를 시행하고 권고하고 있고 임신 28주에 산모 혈액형이 Rh D 음성인 경우 면역 글로불린 주사를 투여하는 것을 권고 하고 있다. 그러나 임신초기 비예기항체검사 시행은 병원이나 보건소마다 다른 실정이다. 항-D 뿐만 아니라 항-E와 항-c 등이 태아신생아용혈성질환을 일으키며 이 항체들은 임신 28주경까지 생성 가능하다.⁶⁾ 그러므로 임신 초기에 비예기항체 검사를 필수적으로 시행하고 임신 초기 비예기항체검사 결과가 음성이라더라도 임신 28주경에 다시 한 번 검사를 하는 것이 태아신생아용혈성질환의 발생 가능성을 예측하고 질환을 조기 발견하여 치료함으로써 후유증을 최소화할 수 있을 것이다.

태아신생아용혈성질환을 예방하는 방법은 가능한 한 가임 여성의 적혈구항원에 대한 노출을 줄이는 것이고 그 중 가능한 방법은 수혈로 인한 적혈구항원에 대한 노출을 줄이는 방법이다.¹⁰⁾ 이를 위해서는 폐경기 이전의 여성에게 수혈을 할 때에는 Rh 혈액형 적합 혈액을 수혈하는 것이 한 방법이 되겠다. 대한적십자에서는 공급하는 혈액에 대해 Rh 계열 항원인 D, C, e, c 항원 정보를 제공하고 있다. 이를 활용하면 Rh 혈액형 적합 혈액을 수혈하는 것이 가능하다.¹¹⁾

항-M 항체는 대개 자연발생적으로 생기며 체온에서 반응하지 않는 한 임상적인 문제를 일으키는 일은 드물고, 드물기는 하지만 태아신생아용혈성질환을 일으킬 수도 있다.^{12,13)} 한 기관에서 연구한 총 20예의 항-M 항체 중 45%에서 5세 미만의 소아 환자였다는 보고도 있다.¹⁴⁾ 또한 심혈관계 질환 환자에서 자주 발견되는 항체로 알려져 있다.^{1,13)} 본 연구에서 동정된 소아 환자의 9건의 항-M은 8건에서 이전 수혈, 수술력이 없어 자연 발생한 항체로 생각된다. 3명의 환아는 동맥

관개존증, 심실중격결손, 심방중격결손 등 선천성 심혈관계 질환을 가지고 있었다. 항-M은 성인보다는 소아에서 높게 동정되는 것으로 보고되고 있는데,¹⁴⁾ 본 연구에서도 소아환자에서 8예로 소아에서 7.62%의 높은 빈도를 보였다.

비예기항체의 종류 및 빈도는 연구 대상군, 연구 대상의 혈액형 빈도, 검사방법 등에 따라 결과에 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 비예기항체 선별검사 양성율은 보고자 마다 0.58~1.73%까지 다양하다.^{2,4,15,16)} 수혈, 임신 등을 통해 적혈구 항원에 노출되면 동종항체를 생성하므로 연구 대상의 수혈, 임신력은 비예기항체 검출 빈도에 많은 영향을 미친다. 또한 검사방법간의 차이도 비예기항체 선별검사 양성율에 영향을 미친다.¹⁵⁾ 시험관법에 비해 LISS/Coombs get test 가 비예기항체의 검출 빈도가 낮은 것으로 보고된다. LISS/Coombs와 NaCl/Enzyme를 병행하면 Rh 계열의 동종항체를 예민하게 검출하여 검출 빈도가 높아지는 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 본 검사실에서는 LISS/Coombs를 사용하고 Di^a혈구를 추가하여 비예기항체 선별검사를 시행한다. 동일한 검사법을 시행하는 기관보다 양성율이 높는데 성인의 양성율은 1.97%이나 소아의 양성율이 3.90%로 높다. 이는 본 병원의 환자군의 특성으로 인한 것으로 보인다. 소아심장수술을 시행하기 때문에 자연항체인 항-M의 빈도가 높고 어린이병원이 특화되어 신생아용혈성질환과 면역성혈소판감소증 등의 환아들이 내원하기 때문인 것으로 보인다. 본 연구에서는 생후 1개월 이내의 환아들에서는 모두 모체로부터 받은 Rh 계열의 비예기항체가 동정되었고, 10세 이하의 환아들은 대부분 항-M과 항-D이 동정되었다. 10세 초과 환아들은 수혈로 인해 생성된 Rh 계열의 항체가 많았다. 수혈력이 확실한 환아 7명 중 2례는 항-E&c 복합항체, 2례는 항-e 그리고 항-E, 항-C&c 복합항체, 항-Jk^a는 각각

1례였다.

성인에서의 비예기항체의 빈도 및 분포는 국내에 보고된 다른 연구들과 비슷한 결과를 보였으나, 소아를 대상으로 한 연구는 없었다. 이에 본 연구는 소아환자에 대한 비예기항체 빈도와 성상에 대한 자료로 이용될 수 있을 것이다.

요 약

배경: 국내 비예기항체의 빈도는 대상군 및 검사방법의 차이에 따라서 그 빈도와 성상이 다양하게 보고되고 있다. 저자들은 성인 환자와 소아환자를 대상으로 적혈구 비예기항체 분포를 조사하고 분석하였다.

방법: 2008년 8월부터 2015년 6월까지 양산부산대학교병원에 의뢰된 비예기항체 선별검사를 three-cell antigen panel Diacell I, II, Di^a (DiaMed GmbH, Murten, Switzerland), ID-Dia Panel (DiaMed GmbH, Murten, Switzerland)와 LISS/Coombs card와 NaCl/Enzyme card를 이용하여 검사하였다.

결과: 성인환자는 91,145건 중 1,804으로 1.97%의 양성율을 소아환자는 11,457건 중 447건 양성으로 3.90%의 양성율을 보였다. 동정된 동종비예기항체는 성인은 항-E가 103건으로 가장 많았고, 항-E와 항-c 복합항체가 와 항-Le^a가 각각 51건, 27건에서 동정되었으며 항-Di^a가 27건로 나타났다. 소아에서는 항-M이 7건으로 가장 많았고, 항-E&항-c 복합항체가 5건, 항-E와 항-D가 각각 4건으로 나타났다. Rh 계열항체 중 항-E 또는 항-E&항-c 복합항체가 동정된 9명의 환자 중 5명은 태아신생아용혈성질환으로 진단되었다.

결론: 본 연구에서 소아는 성인보다 항체 검출율이 높았고, 빈번히 검출되는 항체의 종류에도 차이를 보였다. 이러한 결과는 본 기관이 소아심장수술을 빈번히 하기 때문인 것과도 연관이 있

을 수 있다. 그러나 아직 국내에 소아를 대상으로 비예기항체를 분석한 연구가 없었다는 점에서 본 연구는 소아환자에 대한 기본 자료로 이용될 수 있을 것이다.

References

1. Roback JD. Technical manual. 18th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2014:391-24
2. Oh DJ, Kim MJ, Seo DH, Song EY, Han KS, Kim HO. The frequency of unexpected antibodies in blood donors and transfusion candidates in Korea. Korean J Blood Transfus 2003; 14:160-72
3. Shin JH, Lee JY, Kim JH, Kim HR, Lee JN. Screening and identification of unexpected red cell antibodies by simultaneous LISS/Coombs and NaCl/Enzyme gel methods. J Korean Med Sci 2009;24:632-5
4. Shin JW. Unexpected red cell antibody detection by conditional combination of LISS/Coombs and NaCl/Enzyme gel tests at a tertiary care hospital in Korea: a 5-year study. Blood Res 2013;48:217-21
5. Han KS, Park KU, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:100-9
6. Roback JD. Technical manual. 18th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2014:561-70
7. Song EY, Han BY, Hwang DH, Choi JH, Park SS, Kim EC, et al. Analysis of antibodies causing hemolytic disease of the newborn. Korean J Blood Transfus 1998;9:235-41
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of women with red cell antibodies during pregnancy: RCOG Greentop Guideline, No. 65. London: Royal College of

- Obstetricians and Gynaecologists, 2014
9. National Health Service. Management of a pregnant woman with red cell antibodies: WAHT-OBS-119. England: Obstetrics Clinical Governance Committee, 2014
10. Foudoulaki-Paparizos L, Valsami S, Bournas N, Tsantes A, Grapsas P, Mantzios G, et al. Alloimmunisation during pregnancy in Greece: need for nationwide HDFN prevention programme. *Transfus Med* 2013;23:254-9
11. Korean Red Cross Blood Services. Blood information. Seoul: Korean Red Cross, 2015:07
12. Han KS, Park KU, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:219-20
13. Duro EA, Desalvo L, Kuret S. Severe hemolytic disease of the newborn caused by anti-m antibodies. *Iran J Pediatr* 2013;23:607-8
14. Kim HO, Choi MJ, Hong SG, Kwon OH. Anti-M antibody identified in patients: 20 cases-. *Korean J Blood Transfus* 1992;3:173-7
15. Yang SS, Yang HJ, Park HJ, Kwon SW. The frequency and distribution of unexpected red cell antibodies and analysis of antigen exposure. *Korean J Clin Lab Sci* 2013;45:164-9
16. Park BM, Song YK, Kim TS, Lee GH, Choi JS, Seong MW, et al. The frequency and distribution of unexpected red cell antibodies at National Cancer Center. *Korean J Blood Transfus* 2009;20:120-8