지중해 빈혈 환자의 수혈정책에 대한 국내 수혈 전문가 설문 조사

이현지¹ · 신경화² · 김형희² · 김민주³ · 김준년³

양산부산대학교병원 진단검사의학과¹, 부산대학교병원 진단검사의학과², 질병관리본부 혈액안전감시과³

A Survey of the Opinions of Transfusion Specialists on Transfusion Policy of Thalassemia Patients in Korea

Hyun Ji Lee¹, Kyung-Hwa Shin², Hyung-Hoi Kim², Min-Ju Kim³, Jun Nyun Kim³

Department of Laboratory Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital¹, Yangsan, Department of Laboratory Medicine and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital², Busan, The Division of Human Blood Safety Surveillance, Korea Centers for Disease Control and Prevention³, Cheongju, Korea

Background: Thalassemia patients are treated with chronic blood transfusion to relief symptoms. The prevalence of thalassemia in Korea has been increasing recently in response to an increase in the number of immigrants from Southeast Asian countries. Currently, there is no guidelines of blood transfusion outlined by the policy of transfusion of thalassemia, like other inherited hemolytic anemia. Herein, we survey the opinion of transfusion specialists about the policy of blood transfusion of thalassemia in Korea.

Methods: E-mail survey was conducted between July and September of 2017; a total of 40 laboratory medicine specialists working at a general hospital and participating transfusion medicine were included. The questionnaire consisted of blood transfusion experience and blood transfusion policy in patients with thalassemia.

Results: Finally, 36 (90%) responders answered the questionnaire; of them, 32 (88.9%) agreed on the necessity of establishing a transfusion guideline for thalassemia patients, and 2 (5.6%) conditionally agreed. Thirty-five (97.2%) respondents agreed on the need for extended matching of RBC antigens for blood transfusion in patients with thalassemia. Thirty-five (97.2%) specialists agreed on the need for extended matching of RBC antigens beyond ABO and RhD to include C, c, E, and e.

Conclusion: In conclusion, the transfusion guideline for thalassemia, including other inherited hemolytic anemia, is required in Korea. Extended matching of RBC antigens should be considered when developing such guidelines, at least C, c, D, E, e antigens of the Rh blood group are essential for extended matching of RBC antigens. (Korean J Blood Transfus 2017;28:282-289)

Key words: Thalassemia, Blood transfusion, Surveys and questionnaires

Received on November 13, 2017. Revised on November 21, 2017. Accepted on November 21, 2017

Correspondence to: Hyung-Hoi Kim

Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital Clinical Trial Center (CTC), Department of Laboratory Medicine and BioMedical Informatics Unit Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7418, Fax: 82-51-247-6560, E-mail: hkhkim@pusan.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3989-2037>

This study was supported by the Research Program funded by the Korea Centers for Disease Control and Prevention (fund code 2017-E83003-00)

© 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

서론

인구 집단의 구성원이 바뀌면 그 집단의 호발 질환도 변할 수 있다. 이에 따라 우리나라보다 앞서 다문화 사회가 된 유럽은 2009년에 전체 인구의 4.0% 정도가 유럽 이외의 나라에서 인구가 유입되었고, 이에 2007년 포르투갈 정부에서 이민자들을 위한 의료 정책을 제정하기 시작하여, 유럽 국가들이 이주민들의 특성에 따른 의료정책에 관심을 기울이기 시작하였다[1]. 법무부의 2016년 출입국 외국인정책 통계연보에 따르면 국내 거주 외국인 주민 수는 전체 인구의 4.0%를 차지하는 2,049,441명이고, 체류외국인의 국적별 비중은 중국 49.6%, 베트남 7.3%, 미국 6.8%, 타이 4.9%, 필리핀 2.8%, 우즈베키스탄 2.7% 순이다. 다양한 국적 출신의 외국인의 유입으로 우리나라는 다문화 사회가 되었다[2].

알파 지중해빈혈(α -thalassemia)은 아프리카, 중동, 중국, 인도 및 동남아시아에서, 베타 지중해빈혈(β -thalassemia)은 지중해, 중동, 아시아 남부, 동남아시아 및 중국 남부에서 주로 발생 보고되었다. 인구의 이주 및 이민에 의한 인구학적 이행으로 전 세계적으로 지중해빈혈 환자 및 그 이형접합 보인자들이 분포하게 되었고, 우리나라에서도 최근 동남아시아지역에서의 인구유입에 따라 국내에서 아주 드물었던 혈액학적 질환의 발생이 증가하는 추세와 함께 지중해빈혈증의 보고도 드물지 않다[3-5]. 동남아시아지역의 인구 증가를 반영한 혈액소질환의 유병율에 관한 연구에 따르면, 총 307명의 다문화 2세의 청년 중, 베타 지중해빈혈은 0.98% (3/307), 알파 지중해빈혈은 0.65% (2/307)로 인구학적 이행으로 인해 국내 지중해빈혈증의 유병율이 증가할 것임을 예측해 볼 수 있다[6]. 국내의 연구에 따르면, 만성 적혈구 수혈을 받는 질환은 대부분 혈액 질환이나 고형 종양 질환, 또는 간, 신장 질환을 가진 환자들이다[7]. 해외에서의 만성수혈을 받는 질환을 살펴보면 지중해빈혈증 환자와 낫적혈구질환 환자 등이 만성수혈요법을 받게 된다. 그러므로 이주민이 늘어나고 그 세대가 이어지면, 만성 적혈구 수혈을 받는 환자 중 지중해빈혈증 환자가 차지하는 비중이 커질 것이다. 그러나 국내 수혈가이드라인은 만성 간질환이나 신장질환 같은 특수 상황에 대한 수혈 지침은 있으나, 지중해빈혈증을 비롯한 유전성 용혈 질환에 대한 구체적 수혈 지침을 포함하고 있지 않다[8]. 이에 본 연구에서는 수혈 전문가들의 지중해빈혈증 수혈 지침에 대한 의견을 설문 조사하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2017년 질병관리본부 정책연구용역사업인 ‘국내 청소년의 적혈구 항원 조사(3차년도)’에서 수행된 설문조사 중 지중해빈혈증에 관한 내용을 분석하였다. 조사대상은 전국 종합병

Table 1. Survey questionnaire on transfusion and experience of thalassemia

Survey questionnaire
1. Whether to establish guideline of transfusion on thalassemia patients - Do you think that the guideline of transfusion on thalassemia patients is needed?
2. Level of extended RBC match - Which antigens do you think have to be included for extended matching for RBC antigens for thalassemia patients?
3. Experience of thalassemia - Have you diagnosed the thalassemia in your hospital?
4. Experience of transfusion on thalassemia patients - If you had diagnosed the thalassemia, did the patients get blood transfusion?
5. Please describe other free opinions.

원에 근무하고 있는 진단검사의학과 전문의를 대상으로 하였다. 2017년 7월부터 9월까지 총 40명에게 발송되었다.

설문 문항은 총 5개로 지중해빈혈증 환자의 수혈 경험 및 수혈 방침에 관련된 내용으로 상세 문항은 Table 1과 같다. 설문 응답자의 지중해빈혈증에 관한 이해를 돕기 위해, 지중해빈혈증 호발 국가의 유병율과 국내 거주 외국인의 수, 지중해빈혈증의 유전양상, 외국의 지중해빈혈증의 수혈 지침 내용 등의 설명을 설문조사서에 추가하였다. 설문조사서 의뢰 및 회수는 이메일을 이용하였다.

결 과

1. 설문 응답자 분포

36명이 최종적으로 설문에 응답하여 응답율은 90.0%였다. 전체 응답자 36명 중 경기, 서울 지역에 근무하는 전문의는 19명(52.7%)이었고, 수도권 외 기타 대도시(부산, 대구, 광주, 제주, 대전 등)에 근무하는 전문의는 17명(47.3%)이었다(Table 2).

Table 2. Hospital regions where respondents worked at the time of survey

Region	Number (%)
Gyeonggi	9 (25%)
Daegu	4 (11.1%)
Daejeon	1 (2.7%)
Busan	7 (19.4%)
Seoul	11 (30.6%)
Ulsan	1 (2.7%)
Jeolla-do	2 (5.6%)
Jeju	1 (2.7%)

2. 설문내용 분석

1) 지중해빈혈증에 관한 수혈가이드라인 제정 필요성

국내 지중해빈혈증 유병율이 높아질 것에 대비하여, 지중해빈혈증에 관한 수혈 가이드라인을 제정할 필요가 있다고 답한 전문의는 32명으로 88.9%였고, 필요 없다고 답한 전문의는 2명으로 5.6%였다(Fig. 1). 기타의견은 2명(5.6%)이 있었는데, 지중해빈혈증으로 국한하지 말고, 국내에 빈도는 적으나 외국인 증가로 낮적혈구질환 등 지속적으로 수혈을 받는 환자들에 대한 수혈가이드라인 제정이 필요하다는 의견과 당장은 필요 없지만 향후 필요에 대비해서 준비를 해 둘 필요가 있겠다는 의견이었다.

2) 지중해빈혈증 환자의 맞춤 수혈을 위해 시행하는 적혈구 항원의 확대 맞춤 정도

지중해빈혈증 환자의 적혈구 항원의 확대 맞춤(extended matching for RBC antigens)의 정도에 관한 설문결과는 Table 3과 같다. ABO 혈액형 항원

Fig. 1. Number and percentage of survey answers regarding the need to establish transfusion guidelines for thalassemia patients in Korea.

Table 3. Number (%) of survey answers and the guidelines regarding the degree of extended matching of RBC antigens for thalassemia patients

Degree of RBC antigens	Number (%)	Reference
ABO & Rh D	1 (2.8)	
ABO & Rh (C,D,E) & K	0 (0)	[15]
ABO & Rh (C,c,D,E,e)	11 (30.6)	
ABO & Rh (C,c,D,E,e) & K	19 (52.8)	[17], [24]
ABO & Rh (C,c,D,E,e) & K & others	5 (13.9)	[24]*, [25]

*If antibodies develop, provide more extensive matching.

과 Rh 혈액형군의 D, C, c, E, e 항원까지 맞춤 수혈을 하는 것은 35명(97.2%)에서 동의하였다. K 항원 맞춤수혈은 24명(66.7%)이 동의하였다. 그리고 Rh, Kell 혈액형군 외에 맞춤 수혈이 고려되는 혈액형군은 Duffy 혈액형군(4명, 11.1%), Kidd 혈액형군(4명, 11.1%)과 MNS 혈액형군(1명, 2.8%)이었다.

3) 지중해빈혈증 환자 진단 경험

현재 근무하고 있는 병원에서 지중해빈혈증 환자를 진단한 경험이 없는 기관은 16기관(44.4%)이었고, 모르겠다는 응답은 2곳(5.6%)이었다. 18기관(50%)에서 진단 경험이 있었고 그 중 2기관에서는 환자를 치료를 위해 상급종합병원으로 이송한 적이 있다고 답하였다.

4) 지중해빈혈증 환자 수혈 경험

지중해빈혈증 환자 진단 경험이 있고 환자를 전원 보내지 않은 16기관 중에서 해당 환자 수혈 경험 여부를 설문하였다. 8명이 수혈 경험이 있다고 대답하였고, 8명은 없다고 대답하였다. 없다고 대답한 사람 중 1명은 혈액은행에서 상병명을 확인하고 혈액을 불출하는 것이 아니라 정확히 파악할 수 없다고 하였다.

5) 기타 자유 의견

기타의견은 아래와 같다. 적혈구 항원의 확대

맞춤 수혈을 시행할 환자군을 정하는 것이 필요하고, 적혈구 항원의 확대 맞춤 수혈을 시행하는 상병명을 혈액은행에 알려, 적합한 혈액 수혈을 시행할 수 있다고 수혈가이드라인에서 강하게 권장하여야겠다는 의견이 있었다. ABO 혈액형 항원과 Rh 혈액형군 외의 항원을 맞춤 수혈하는 것은 비용, 시간 측면에서 현실성이 떨어진다는 의견이 있었다. 이와 관련하여, ABO 혈액형 항원과 RhD 항원 이외의 검사에 대해 보험 적용 등 제도적 지원이 필요하다는 의견도 있었다. 비용, 시간 등 현실적으로 가능하다면 perfect RBC match가 가장 이상적이라는 의견도 있었다. 실제 지중해빈혈증 환자의 수혈 경험이 있는 병원에서 베타 지중해빈혈 환자가 조혈모세포이식을 받고 있으며, 가족이 모두 Fy(a-b-), MNS(S-s-) 표현형이며 자연 항체가 동반되어 적합 혈액을 선별하는 데에 어려움이 있었다는 경험도 있었다.

고 찰

지중해빈혈증은 16번 염색체에 존재하는 α 글로빈 유전자 또는, 11번 염색체에 존재하는 β 글로빈 유전자에 발생한 돌연변이에 의해 해당하는 글로빈의 생성이 저하되어 비효율적 적혈구 생산이나 적혈구막의 손상 및 비장 폐쇄 등으로 인한 용혈현상과 조혈장애가 나타나는 유전질환이다[3,4]. 그 유전자변이에 따라 질병의 발현 정도가 달라 다양한 형태의 빈혈이 나타난다[9]. 알파 지중해빈혈의 경우 가장 심각한 형태인 homozygous α^0 -thalassemia는 치명적인 태아 빈혈을 일으켜 사망에 이르게 되며, 베타 지중해빈혈의 심각한 형태인 homozygous β^0/β^0 , β^+/ β^+ , β^+/ β^0 세 종류의 β -thalassemia major는 수혈 의존성 지중해빈혈증으로 명명되어 평생 수혈요법을 받으며 살아가게 된다[9]. 조혈모세포이식이나 유전자 치료 같은

치료법이 있기는 하지만 지중해빈혈증 환자의 치료는 아직까지는 증상을 완화시키는 수혈요법이 중요하다[10-14]. 아직까지는 국내 지중해빈혈증의 유병율이 1% 이하로 낮지만, 이주민들의 유입이 계속되고 그 세대가 이어지면 유병율이 증가할 수 있다[3-6]. 수혈 의존성 지중해빈혈증 환자는 보통 3~4주 간격으로 수혈을 받게 되고 심한 경우 더 자주 수혈을 받는다[15]. 수혈의존성 지중해빈혈증 환자가 수혈을 받지 않을 경우 사망에 이르게 되는데 수혈을 받지 않아 사망하는 수혈의존성 지중해빈혈증 환자가 WHO의 보고에 따르면 매년 22,522명에 이르고 있다[16]. 지중해빈혈증 환자의 헤모글로빈 수치가 2주 간격 이상으로 2번 이상 7 g/dL 이하일 경우 수혈을 시행하며, 헤모글로빈 수치는 7 g/dL 이상이지만 얼굴 변형, 저성장, 골절 또는 골수 외 조혈이 있을 경우에는 수혈을 시행한다[17]. 수혈이 환자의 증상을 완화하는 치료이지만, 정기적으로 수혈 받은 지 1~2년 후부터 내분비 기관, 간, 심장 등의 조직에 철분이 침착되어 다양한 합병증이 생길 수 있고, 특히 심장 조직 내 철분 침착이 지중해빈혈증 환자 사망의 90% 이상을 차지하는 주요 원인이기 때문에 주기적인 철분 침착 평가는 꼭 이루어져야 한다[18]. 종합병원의 혈액은행을 관리하는 진단검사의학과 전문의 총 36명의 설문 조사 결과, 국내 지중해빈혈증 유병율이 높아질 것에 대비하여 수혈가이드라인을 제정하는 것에는 찬성 의견이 많았다. 지중해빈혈증 이외의 낮적혈구질환 등의 유전성 빈혈을 포함한 가이드라인을 제정하는 것이 좋겠다는 의견이 있었다. 수혈의학 전문가 집단도 다문화로 인해 유입된 새로운 질병에 대한 수혈가이드라인 제정 필요성을 인정하는 것으로 볼 수 있다.

수혈의존성 지중해빈혈증 환자의 동종면역율은 7.7~47.5%로 일반적인 환자보다 높다고 알려

져 있다[18]. 동종면역이 발생 한 후 적합혈액제제를 찾는 것은 발생 전보다 어려우며, 특히 환자가 희귀 혈액형인 경우나, 고빈도항원에 대한 동종면역이 발생한 경우 적합혈액제제를 찾는 것이 굉장히 어렵다[18,19]. 해외의 지중해빈혈증의 수혈가이드라인에서는 수혈 이후 항체가 발생할 경우 정확히 동정하기 위해 환자의 ABO와 Rh 혈액형군 C, c, D, E, e 항원 그리고 K 항원에 대한 적혈구 항원 검사를 표현형, 유전형 모두 검사하는 것을 권장하고 이미 수혈을 받은 이력이 있는 환자의 경우 유전형 검사로 적혈구 항원검사를 시행하여, ABO 혈액형과 Rh 혈액형군 C, c, D, E, e 항원, 그리고 K 항원 적합 혈액을 수혈한다[16,18]. 본 연구의 지중해빈혈증의 동종면역 예방을 위해 수혈 전문가 설문조사에서도 적혈구 항원의 확대 맞춤 수혈을 시행하는 것에는 대부분 찬성하였다. 맞춤 수혈의 정도에 대해서는 Rh 혈액형군 C, c, D, E, e 항원을 맞춤 수혈하는 것은 97.2%에서 찬성하였다. K 항원이나 기타 항원은 의견이 달랐다. 그 이유는 K 항원은 국내에서 항원 양성율이 매우 낮고 지중해빈혈증 환자의 대부분을 차지할 동남아시아 인종에서도 그 양성율이 낮기 때문일 것으로 생각된다. 헌혈자, 수혈자 모두 대부분 K 항원이 음성이므로 따로 검사를 시행하지 않아도 K 맞춤 수혈일 확률이 높기 때문이다[20-22]. 이를 통해 지중해빈혈증의 적혈구 항원의 확대 맞춤 수혈을 대비한 전략을 생각해 보면 다음과 같다. 지중해빈혈증 환자 수혈 시 최소한 Rh 혈액형 항원 맞춤 수혈을 실시한다. 이는 농축적혈구 혈액제제의 Rh 혈액형 C, c, D, E, e 항원 표현형은 공급혈액원에서 제공하고 있으므로, 의료기관에서 환자의 Rh 혈액형 항원 표현형 검사를 실시하면 쉽게 시행할 수 있다. 이를 통해 동종면역 발생이 가장 높은 항원인 Rh 혈액형 항원의 동종면역 가능성을 최소화 하는 것이 추후

적합혈액제제 선별의 어려움을 줄이는 방법이다. 가능하다면 지중해빈혈증 환자의 여러 혈액형 항원들의 표현형을 확인할 수 있는 확장된 적혈구 유전형 검사를 시행하여, 고빈도 항원 음성이거나 희귀혈액형 환자라면 가능한 한 넓은 범위의 맞춤 수혈을 시행하는 것이 좋겠다.

지중해빈혈증뿐 아니라 만성 적혈구 수혈이 필요한 혈액 질환인 골수이형성증후군, 백혈병 등과 같은 질환도 적혈구 항원의 확대 맞춤 수혈을 고려하면, 동종면역 발생 후 적합혈액제제 선별에 드는 시간, 비용을 아낄 수 있을 것이다. 적혈구 항원의 확대 맞춤 수혈을 실시하는 데에는 환자의 혈액형 항원 검사를 추가로 실시 하여야 하므로 비용이 증가한다. 그러나 1회의 혈액형 항원 검사를 통해 동종면역의 발생을 줄일 수 있다. 또한 동종면역 항체가 없는 경우에는 교차시험을 생리식염수법만을 사용하여도 무방하므로, 지속적으로 수혈을 받는 환자에서 예방적으로 Rh 표현형 검사를 하는 것은 비용감소 효과가 더 크다는 보고가 있다[23]. 수혈 전문가의 기타 의견을 반영하여, 만성 적혈구 수혈을 받는 주요 질환에서 적혈구 항원의 확대 맞춤 수혈을 시행한다면, 동종면역반응으로 인한 수혈반응 등을 줄여 환자의 수혈 치료의 질이 높아질 것이다.

결론적으로 국내에서 지중해빈혈증을 포함한 유전성 용혈빈혈증에 관한 수혈가이드라인의 제정이 필요하다[24,25]. 수혈가이드라인에 포함될 내용으로 적혈구 항원의 확대 맞춤이 필요하며, Rh 혈액형군 C, c, D, E, e 항원은 필수적으로 포함되어야 한다. K 항원은 의견이 일치되지 않았다. 적혈구 항원의 확대 맞춤 수혈 도입에 관한 구체적인 환자군 설정, 목표 항원 설정 등을 통해 수혈가이드라인 제정 시 이에 관한 내용이 포함되어야 하겠다.

요 약

배경: 지중해빈혈증 환자는 증상 완화를 위해 만성 수혈 요법을 받게 된다. 동남아시아지역 출신의 이주민의 국내 유입이 증가하면서 국내의 지중해빈혈증 유병율이 증가하고 있다. 국내 수혈가이드라인은 지중해빈혈증을 비롯한 유전성 용혈 질환에 대한 구체적 수혈지침을 포함하고 있지 않다. 이에 본 연구에서는 국내 수혈 전문가들의 지중해빈혈증 수혈 지침에 대한 의견을 조사하였다.

방법: 전국 종합병원에 근무하고 있는 진단검사의학과 전문의를 대상으로 2017년 7월부터 9월 까지 총 40명에게 전자메일을 발송하였다. 설문 문항은 지중해 빈혈증 환자의 수혈 경험 및 수혈 방침에 관련된 내용으로 구성하였다.

결과: 최종적으로 36명이(90%) 설문에 응답하였다. 지중해빈혈증에 관한 수혈가이드라인 제정의 필요성에 대해 32명(88.9%)이 찬성하였고, 2명(5.6%)은 조건부로 찬성하였다. 지중해빈혈증 환자의 적혈구 항원의 확대 맞춤 수혈의 필요성에 대해 35명(97.2%)에서 찬성하였고 그 혈액형 항원의 종류에는 ABO 혈액형 항원과 Rh 혈액형 항원의 C, c, D, E, e까지 맞춤 수혈을 하는 것은 35명 모두 찬성하였다.

결론: 결론적으로 국내에서 지중해빈혈증을 포함한 유전성 용혈빈혈증에 관한 수혈가이드라인의 제정이 필요하다. 수혈가이드라인에 포함될 내용으로 적혈구 항원의 확대 맞춤이 필요하며, Rh 혈액형군 C, c, D, E, e 항원은 최소한 필수적으로 포함하여야겠다.

References

1. Mladovsky P, Rechel B, Ingleby D, McKee M. Responding to diversity: an exploratory study of migrant health policies in Europe. *Health Policy* 2012;105:1-9
2. Ministry of Justice. Ministry of Justice's statistical yearbook of foreign policy on immigration in 2016. <http://www.moi.go.kr> [Online] (last visited on 12 November 2017)
3. Li CK. New trend in the epidemiology of thalassaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;39:16-26
4. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, Soliman AT, Elsedfy H, Karimi M, et al. β -thalassemia distribution in the old world: an ancient disease seen from a historical standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017;9:e2017018
5. Park ES, Jung HL, Kim HJ, Park SS, Bae SH, Shin HY, et al. Hereditary hemolytic anemia in Korea from 2007 to 2011: a study by the Korean hereditary hemolytic anemia working party of the Korean society of hematology. *Blood Res* 2013;48:211-6
6. Shin KH, Kim HH, Lee HJ, Hong YJ, Park KU, Kim MJ, et al. Impact of multicultural society on hemoglobinopathy in Korea. *Korean J Blood Transfus* 2017;28(S):s123
7. Kim SM, Kim SH. Analysis of current status of chronic red blood cell transfusion. *Korean J Blood Transfus* 2016;27:229-36
8. Um TH, Cho D, Whang DH, Chang YH, Hur M, Kim H, et al. National transfusion guideline revision and policy suggestion for optimal blood transfusion. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2016
9. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:532-40
10. Mathews V, George B, Viswabandya A, Abraham A, Ahmed R, Ganapule A, et al. Improved clinical outcomes of high risk β thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell transplant with a treosulfan based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts. *PLoS One* 2013;8:e61637
11. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811-20
12. Algiragri AH, Wright NAM, Paolucci EO, Kassam A. Hydroxyurea for nontransfusion-dependent β -thalassemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10:116-25
13. Srivastava A, Shaji RV. Cure for thalassemia major - from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy. *Haematologica* 2017;102:214-23
14. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6. [In press]
15. Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, Thompson AA, Rogers ZR, Neufeld EJ, et al. Guidelines for the standard monitoring of patients with thalassemia: report of the thalassemia longitudinal cohort. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:e162-9
16. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480-7
17. Trompeter S, Cohen A. Blood transfusion. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd ed. Nicosia, CY: Thalassaemia International

- Federation, 2014:28-40
18. Lee MY, Park TS, Oh SH, Kim SY, Kim HO. Two clinical cases of anti-Dib with Di(a+b-) phenotypes: practical need for rare blood donor registry program in Korea. *Lab Med Online* 2017;7:79-82
 19. Kim DS, Lee SR, Lim HS, Kim SB, Eom SH, Kim HD, et al. Experience of Rh& others antigen negative rate elicitation in a blood laboratory center. *Korean J Blood Transfus* 2017; 28:134-9
 20. Funk MK. Other blood groups. In: Funk MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM; AABB. Technical manual. 18th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2014: 337-66
 21. Chang HE, Lee K, Hong YJ, Kim T, Song SH, Park KU, et al. Three cases of anti-K and the KEL gene frequency in the Korean population. *Korean J Blood Transfus* 2011;22:31-7
 22. Shin KH, Kim HH, Lee HJ, Ahn TY, Park KU, Hong YJ, et al. The change in distribution of red blood cell antigens in Korean youth: in an era of multicultural society. *Korean J Blood Transfus* 2016;27:105-12
 23. Yoo DW, Lee HJ, Lee SM, Kim IS, Song D, Chang CL, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction with alloimmunization of Rh phenotype: a two-case study. *Korean J Blood Transfus* 2017;28:163-9
 24. Goss C, Giardina P, Degtyaryova D, Kleinert D, Sheth S, Cushing M. Red blood cell transfusions for thalassemia: results of a survey assessing current practice and proposal of evidence-based guidelines. *Transfusion* 2014;54: 1773-81
 25. Matteocci A, Pierelli L. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease and in thalassaemia: current status, future perspectives and potential role of molecular typing. *Vox Sang* 2014;106:197-208