CDe 표현형의 환자에서 항-E와 항-E/-c 항체 생성 특이성의 차이

안규대 · 김경희 · 임현호 · 정인화

동아대학교 의과대학 진단검사의학교실

Difference in Characteristics in the Formation of Anti-E and Anti-E/-c in Patients with the CDe Phenotype

Gyu-Dae An, Kyeong-Hee Kim, Hyeon-Ho Lim, In-Hwa Jeong

Department of Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Background: Anti-E or paired anti-E/-c antibodies can develop in patients with the Rh CDe phenotype. This study examined the differences in transfusion in patients with the CDe phenotype according to formation of anti-E or anti-E/-c antibodies.

Methods: Retrospective reviews were carried out on the results of antibody identification tests performed in 2014. The Rh phenotype and antibody specificity were investigated. The transfusion and medical records of patients with the CDe phenotype were examined.

Results: In total, 76 patients were included in the review. Of these 76 patients, 38 (50.0%) were of the CDe phenotype. Anti-E antibodies were the most frequent (60.5%), followed by anti-E/-c antibodies (23.7%). The total transfusion units and platelet transfusion units were significantly higher in patients with anti-E/-c antibodies ($P=0.028$ and $P=0.01$, respectively). The distribution of categorized diseases was similar in the patients with the anti-E and anti-E/-c antibodies. A frequency of transfusion episodes greater than or equal to four was higher in patients with hepatobiliary diseases (85.7%).

Conclusion: In CDe phenotype patients, platelet transfusion was significantly higher in the anti-E/-c positive group than the anti-E positive group, indicating that platelets play a role in red blood cell alloimmunization. Because E is the most immunogenic antigen in Korea, it is important to define the disease group, in which patients with CDe phenotype require a transfusion of E and c-negative blood. (Korean J Blood Transfus 2018;29:282-290)

Key words: Transfusion, Alloimmunization, Rh phenotype, Platelet

서론

타인의 적혈구 항원에 노출될 경우 동종면역

이 유도되어 동종항체가 생기고, 이는 이후 수혈에서 치명적인 용혈성 수혈반응을 야기할 수 있다 [1,2]. 따라서 이를 예방하기 위해 ABO/RhD 혈

Received on July 6, 2018. Revised on August 6, 2018. Accepted on September 10, 2018

Correspondence to: Kyeong-Hee Kim

Department of Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine, 32 Daeshingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: 82-51-240-2850, Fax: 82-51-255-9366, E-mail: progreen@dau.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6694-4296>

© 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 ©2018 The Korean Society of Blood Transfusion

대상 및 방법

1. 대상

2014년 1월부터 12월까지 동아대학교병원 혈액은행으로 비예기항체 선별검사에서 양성 결과를 보여 동정검사가 의뢰된 총 95검체, 76명의 환자를 대상으로 Rh 표현형 검사 결과를 조사하였다. CDe 표현형을 보인 38명을 대상으로 비예기항체 선별 검사 및 동정검사의 결과를 조사하였다. 후향적으로 의무기록 조사를 통해 질병명을 확인하였고, 각각의 질병을 악성종양, 간담도계 질환, 혈액질환, 뇌혈관질환, 신장질환 및 기타로 분류하였다. 총 수혈량은 비예기항체 선별검사 음성으로 확인되어 본 의료기간에서 시행된 최초 수혈일로부터 동종항체가 검출되기 직전까지 이루어진 농축적혈구, 혈소판, 신선동결혈장의 양으로 정의하였다. 내원 시부터 비예기항체 선별검사 양성 이었던 6명은 수혈이 이루어지지 않았으며 이 중 3명은 항-E 항체 양성이었다. 혈액제제는 320 mL과 400 mL 동일하게 1단위로 계산하였고, 성분채집혈소판 1단위는 6단위의 농축혈소판으로 간주하였다. 수혈 에피소드(episode)는 동일 날짜에 수혈된 여러 가지 혈액제제를 하나의 에피소드로 간주하고 수혈이 실시된 총 에피소드를 조사하였다. 본 의료기관에서의 비예기항체 선별검사 최초 실시일, 비예기항체 선별검사가 음성에서 양성으로 전환된 일자를 조사하였고 이를 최초 동종항체 검출일자로 하였다. 또한 최초 수혈일 날짜와 최초 동종항체 검출일자를 조사하여 수혈 실시 후 동종항체 발생일까지의 기간을 구하였다.

2. Rh 표현형 검사

Rh 표현형 검사는 RhD+ phenotype ID-card

액형 검사뿐만 아니라 비예기항체 선별검사 및 동정검사를 시행하여 적합혈액을 수혈하고 있다. 국내에서는 동정되는 비예기항체 중 Rh 계열 항원에 대한 항체가 가장 높은 빈도를 차지한다 [3,4]. RhD 양성 한국인 중 CDe 표현형은 39.4%를 차지하지만, 이들은 수혈에 의해서 항-E 항체 혹은 항-E+c 항체를 생성할 위험도가 증가하기 때문에 비예기항체 양성군에서는 통계적으로 유의하게 높은 빈도를 보여 59.0%를 차지한다는 보고가 있다[5].

항-E 또는 항-c 항체가 동정된 53명의 환자를 조사한 연구에서 항-E 단독 56.6%, 항-c 단독 11.3%, 항-E와 항-c 모두 가진 경우가 32.1%를 차지하였다고 보고하였다[6]. 공여자와 환자의 적혈구 항원에 대한 검사를 실시하여 이들 항원의 면역원성에 대해 조사한 네덜란드의 대규모 코호트 연구에서 C, c, E, K, Jk^a 항원이 모든 동종면역의 78%를 차지하였다고 한다. 또한 2단위의 항원 불일치 적혈구를 수혈 받은 경우 K 항원은 2.3%, E 항원은 1.5%, C^w 항원은 1.2%의 동종면역발생 위험도를 가지며 이들이 가장 강력한 면역원성 항원이라고 하였다[7]. 한국인 적혈구 항원의 빈도를 조사한 연구에서 K 항원 음성 빈도는 100%로 한국인내에서는 수혈에 의한 K 항원 동종면역의 위험은 희박하다[8]. 따라서 국내에서는 E 항원이 가장 동종면역 위험도가 높은 적혈구 항원이라고 할 수 있다. 본 연구에서는 비예기항체 동정검사가 의뢰되었던 E 항원이 음성인 CDe 표현형을 가진 환자군에서 항-E 항체 혹은 항-E/-c 복합항체의 빈도를 조사해 보고자 하였다. 또한 동종항체 발생 전에 수혈된 혈액량 및 질병명을 조사하여 CDe 표현형 환자의 동종면역 특성을 알아보고자 하였다.

(DiaMed GmbH, Switzerland)을 사용하였으며, 검사법은 제조사가 제시하는 방법을 따랐다.

Table 1. Frequency of identified alloantibodies in 38 patients with CDe phenotype

Specificity of alloantibody	N (%)
Anti-E/-c	8 (21.1)
Anti-E/-c and anti-Le ^a	1 (2.6)
Anti-E	22 (57.9)
Anti-E and anti-M	1 (2.6)
Anti-Fy ^b	1 (2.6)
Anti-Jk ^a	1 (2.6)
Anti-Le ^a	1 (2.6)
Panagglutination	1 (2.6)
Unidentified	2 (5.3)

3. 비예기항체 선별검사 및 동정검사

항체선별검사는 LISS/Coombs card (DiaMed GmbH, Switzerland)와 ID-DiaCell I+II (DiaMed GmbH, Switzerland)를 이용하였고, 동정검사를 위해서 LISS/Coombs card와 효소법을 추가하여 NaCl/Enzyme card를 사용하였고 동정혈구로는 ID-Dia Panel 1-11 (DiaMed, GmbH, Switzerland)을 이용하여 제조사의 방법을 따랐다.

4. 통계

CDe 표현형을 보인 환자에서 항-E 양성군과 항-E/-c 양성군의 수혈, 질병군, 수혈 에피소드의 빈도 차이는 Chi-squared test를 이용하였으며, 수혈량의 차이는 Mann-Whitney test를 이용하였다. 분석은 Medcalc 프로그램(MedCalc Software

Table 2. Characteristics in 32 patients with CDe phenotype showing anti-E and anti-E/-c

	Anti-E/-c (N=9)	Anti-E (N=23)	P value
No history of transfusion	0	3 (13.0%)	0.64
Transfusion (unit)			
Total	45 (6~155)	13 (0~126)	0.028
RBC	8 (0~65)	4 (0~104)	0.26
FFP	0 (0~110)	0 (0~13)	0.94
Platelet*	18 (0~88)	0 (0~120)	0.01
Frequency of platelet transfusion (N)			
PC	6 (66.7%)	6 (26.1%)	0.035
PC + AP	1 (11.1%)	1 (4.3%)	
Transfusion episodes [†] (N)	7 (1~39)	3 (0~52)	0.105
First antibody detection period after first transfusion (days)	514 (33~3280)	430 (19~3512)	0.98
“enzyme phase” only detected anti-E	0	1 (4.3%)	
“enzyme phase” only detected anti-c	5 (55.6%)	NA	

Median (range), N (%).

*The amount of apheresis platelets were calculated by converting to 6 units of platelet concentrate. One patient of each group received 8 units of apheresis platelets;[†]The transfusion episode considers several blood products transfused on the same day as 1 episode.

Abbreviations: RBC, red blood cell; FFP, fresh frozen plasma; PC, platelet concentrate; AP, apheresis platelet.

ver12.6.1, Ostend, Belgium)으로 하였다. *P* value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. CDe 표현형 환자에서 비예기항체 특이성 분포

CDe 표현형을 보인 38명의 동종항체 양성 환자들 중 22명(57.9%)는 항-E 양성군이었고 1명이 추가적으로 항-M을 가지고 있었다. 항-E/-c 항체는 8명(21.1%)이 양성이었고 1명이 추가적으로 항-Le^a를 가지고 있었다. 3명(7.8%)은 항-E와 항-c 이외의 동종항체 특이성을 보였으며, 총 32명(84.2%)이 항-E 혹은 항-E/-c 항체 특이성을 보였다(Table 1).

항-E 양성인 경우 효소처리 적혈구에만 반응하는 경우는 1예(1/23, 4.3%)가 있었으며, 항-E/-c 항체인 경우 항-E 항체는 모두 LISS/Coombs, 효소처리 적혈구에 모두 응집을 보였으나 항-c 항체는 5예(5/9, 55.6%)에서 효소처리 적혈구에만 응

집을 보였다(Table 2).

2. 항-E 양성군 및 항-E/-c 양성군 특성

항-E 혹은 항-E/-c 항체 특이성을 보인 32명 CDe 표현형 환자를 각각 동종항체 별로 구분하여 특성을 비교하였다(Table 2). 항-E 양성군 중 3명은 본 의료기관의 수혈력이 없었으며 내원시부터 비예기항체 양성이었다. 항-E/-c 양성군은 모두 수혈력이 있었다. 총 수혈량 및 혈소판 수혈량이 항-E/-c 양성군에서 의미 있게 높았다(Fig 1). 혈소판 수혈의 빈도도 항-E/-c 양성군에서 의미 있게 높았다(*P*=0.035). 항-E/-c 양성군에서 수혈에 피소드가 더 많았고, 수혈 실시 후 동종항체 발생 일까지의 기간도 더 길었지만 모두 통계적 차이는 관찰되지 않았다.

3. 항-E 양성군 및 항-E/-c 양성군 사이의 질병군 상관성

항-E 혹은 항-E/-c 항체 특이성을 보인 32명 CDe 표현형 환자를 질환군별로 나누었을 때 악성종양 12명(37.5%), 간담도계질환 7명(21.9%), 혈액질환 5명(15.6%)의 순이었고 질환군별 통계

Fig. 1. Distribution of total transfusion (A) (*P*=0.028) and platelet transfusion (B) (*P*=0.01) units according to anti-E and anti-E/-c in patients with the CDe phenotype.

적 차이는 관찰되지 않았다(Table 3). 질환별로 총 수혈량은 신장질환이 가장 많았고, 악성 종양이 가장 적었다(Table 4). 수혈에피소드가 4회 이상인 환자들의 비율을 각 질환군 별로 조사하였을 때 간담도계 질환군이 85.7%로 가장 높았지만 유의한 통계적 차이는 관찰되지 않았다(Table 5).

고 찰

본 연구는 CDe 표현형을 보인 38명의 동종항체 양성 환자를 대상으로 동종항체 특이성과 항-E 양성군과 항-E/-c 항체 양성군 사이의 차이점을 조사한 것이다. CDe 표현형은 RhD 양성 한국인에서 38.0% [9]에서 39.4% [10]를 차지하지만 비예기항체 양성군에서는 59.0%를 차지하여[5] 국

내 비예기항체 양성군에서 가장 흔한 Rh 표현형이다. 자신이 가지지 않은 E 항원과 c 항원에 대해서 동종항체를 생성할 수 있으며, 본 연구에서도

Table 5. Frequency of patients with transfusion episodes ≥ 4 according to categorized disease in 32 patients with the CDe phenotype showing anti-E and anti-E/-c

Disease category	N (%)
Malignant (N=12)	6 (50.0)
Hepatobiliary (N=7)	7 (85.7)
Hematologic (N=5)	2 (40.0)
Cerebrovascular (N=2)	1 (50.0)
Renal (N=2)	1 (50.0)
Others (N=4)	0

Chi-squared for trend ($P=0.08$).

Table 3. Categorized diseases in 32 patients with the CDe phenotype showing anti-E and anti-E/-c

Disease category	Anti-E/-c (N=9)	Anti-E (N=23)	Total
Malignant	3 (33.3)	9 (39.1)	12 (37.5)
Hepatobiliary	2 (22.2)	5 (21.7)	7 (21.9)
Hematologic	2 (22.2)	3 (13.0)	5 (15.6)
Cerebrovascular	1 (11.1)	1 (4.3)	2 (6.2)
Renal	1 (11.1)	1 (4.3)	2 (6.2)
Others	0	4 (17.4)	4 (12.5)

$P=0.712$ by Chi-squared.

Table 4. Transfusion according to categorized disease in 32 patients with the CDe phenotype showing anti-E and anti-E/-c

Disease category	Total	RBC	FFP	PLT (unit)
Malignant (N=12)	9 (0~126)	5 (0~21)	0 (0~8)	0 (0~120)
Hepatobiliary (N=7)	61 (1~138)	5 (0~73)	10 (0~110)	18 (0~56)
Hematologic (N=5)	34 (0~118)	6 (0~104)	0	0 (0~88)
Cerebrovascular (N=2)	9.5 (6~13)	4.5 (3~6)	5 (0~10)	0
Renal (N=2)	79.5 (4~155)	34.5 (4~65)	18 (0~36)	24 (0~48)
Others (N=4)	10 (0~16)	4.5 (0~10)	0.5 (0~6)	0 (0~10)
<i>P</i> value	0.38	0.91	0.14	0.29

Data are reported as median (range).

CDe 표현형 환자의 84.2%에서 항-E 항체 특이성을 보였다. 단지 7.8%에서 Rh 계열 이외의 동종항체 특이성을 보였다. 이는 E 항원이 K 항원 다음으로 면역원성이 강한 적혈구 항원이라는 네덜란드 연구 결과와 일치하는 소견이다[7]. 국내에서 504명의 비예기항체 양성군을 대상으로 한 후향적 연구에서 E 항원 음성 환자군에서 항-E 항체 생성은 C 항원 음성 환자군에서 항-C 항체 생성보다 의미 있게 높았다는 결과와도 일치한다[5].

본 연구에서 항-E 항체를 가진 환자 중에서 약 28%는 항-c 항체를 추가적으로 가지고 있는 환자군 이었는데, 이들 군은 혈소판 수혈량 및 수혈빈도가 의미 있게 높았고, 그 결과로 총 수혈량 또한 의미 있게 높은 것으로 나타났다. 853명의 환자를 대상으로 ABO-RhD 적합 적혈구 수혈과 c, C, E, K, Fy^a, Jk^a, S 항원 추가 적합적혈구 수혈의 무작위 비교시험에서 적합항원 확대(Extended matching)가 64%의 동종면역을 감소시킬 수 있었지만, 혈소판 수혈이 함께 이루어진 경우에는 이러한 효과가 관찰되지 않았다고 하였다[11]. 2007년에서 2011년까지 5년 동안의 프랑스 혈액감시체계에서 혈소판 수혈 후에 48명의 적혈구 동종면역이 보고되었고, 이는 혈소판 수혈 후 1.3%에서 적혈구 동종면역이 발생한 것이었다. Rh 계열이 가장 흔하였는데 항-E가 20례로 41.7%를 차지하였다고 한다[12]. 이는 혈소판에 들어 있는 소량의 적혈구라도 적혈구 항원이 적합하지 않은 경우에는 면역원성에 따라서 동종항체 발생을 야기할 수 있음을 의미한다. 또한 적혈구뿐만 아니라 적혈구 유래 극미립자 (microparticle)도 항체형성에 자극원으로 작용할 수 있음을 보고한 연구도 있다[13]. 혈소판 수혈 후 적혈구 동종면역에 관여하는 인자로는 혈소판제제의 종류, 농축 혈소판에 잔류하는 적혈구의 양, 그리고 환자의 면역학적 상태 등이 있다. 혈소판 수혈에 의해서

도 추가면역(booster effect)이 발생할 수 있으므로 혈소판 수혈시도 Rh 혈액형과 Kell 혈액형을 맞추어서 가임기 여성이나 혈액소병 환자에게 시행할 것을 추천하고 있다[14].

일반적으로 효소처리 적혈구에만 반응하는 항체들은 용혈성수혈반응을 드물게 일으키는 것으로 알려져 있다[15]. 하지만 효소처리 적혈구를 이용한 항체동정검사는 Rh 계열 항체의 검출을 더욱 예민하게 하기 때문에 정확한 동정을 가능하게 한다[16]. 민감한 항체 검출법을 추가하는 것은 반복적인 수혈을 필요로 하는 환자에게 조기에 동종면역을 진단할 수 있도록 도움을 준다. 한 전향적인 연구에서 Papain과 polybrene 검사법 양성, 간접항글로불린 검사법 음성인 동종항체의 86.4%가 추후에 간접항글로불린법 양성으로 전환되었다[17]. 본 연구에서 항-E 1례와 항-c 5례는 효소처리 적혈구 검사법에서만 반응하는 동종항체였다. 이 항체들은 Rh 계열로 임상적으로 용혈성수혈반응 등을 일으킬 수 있으며, 또한 항-c의 추가적인 발생은 총 수혈량의 의미 있는 증가와 연관되어 있으므로 효소처리 적혈구를 이용한 항체동정검사가 임상적으로 유용하다고 할 수 있다.

적혈구 동종면역은 지중해빈혈이나 겸상적혈구병과 같이 수혈이 치료에 필수적인 질환에서 잘 알려진 합병증이다[18]. 최근 메타분석에서 혈액색소 질환 환자들에게 동종면역의 위험을 감소시키기 위해 동종항체가 생기지 않은 경우도 포함하여 ABO D CcEe K 적합적혈구를 수혈하도록 권고하였다[19]. 수혈에 따른 동종면역의 발생 위험도는 질환별로 차이가 나고, 림프계 질환보다 골수계 질환에서 동종면역의 위험도가 높고, 염증성 질환에서도 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있다[20]. 골수이형성증후군은 매우 빈번하게 적혈구 동종면역이 발생하는 것으로 보고되고 있으며[21,22] 영국혈액학회의 골수이형성증후군

진단 및 관리 가이드라인에서는 주기적인 수혈이 필요한 환자에게 적혈구 항원검사의 확대 (Extended red cell phenotyping)가 필요하다고 하였다[23]. 본 연구에서 동종면역이 발생한 CDe 표현형 환자들을 질환군별로 분류하였을 때 통계적 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 악성종양, 혈액질환군의 빈도가 상위를 차지하였고, 수혈에피소드가 가장 많았던 간담도계 질환군도 높은 빈도를 보여, 국내에서도 주기적인 수혈이 예상되는 질환군을 대상으로 적혈구 항원검사의 확대의 필요성에 대한 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

본 연구에서, 동종면역이 발생한 CDe 표현형 환자의 84.2%에서 항-E 항체 특이성을 보였다. 추가적으로 항-c 항체를 가진 환자들은 총 수혈량과 혈소판 수혈량이 의미 있게 증가되어 있어, 적혈구 동종면역 발생에 혈소판의 수혈이 관여됨을 알 수 있었다. E 항원 면역원성이 높기 때문에 CDe 표현형 환자들에게 E 항원과 c 항원 음성 혈액의 수혈이 요구되는 질환군을 항 후 정의할 필요가 있다.

요 약

배경: CDe 표현형 환자에서 수혈에 의해 항-E 또는 항-E/-c 항체가 생길 수 있다. CDe 표현형 환자에서 항-E 또는 항-E/-c 항체의 생성에 따른 특성의 차이를 조사해 보고자 하였다.

방법: 2014년에 실시된 비예기항체 동정 검사 결과를 후향적으로 검토하였다. Rh 표현형과 항체 특이성을 조사하였고, CDe 표현형 환자의 수혈 및 의무 기록을 조사 하였다.

결과: 총 76명의 환자가 포함되었다. 76명의 환자 중 38명(50.0%)이 CDe 표현형이었다. 항-E 항체 양성군은 23명(60.5%)이었고, 항-E/-c 양성군은 9명(23.7%) 이었다. 총 수혈 단위와 혈소판 수

혈 단위는 항-E/-c 항체 양성군에서 유의하게 높았다($P=0.028$, $P=0.01$). 분류된 질병군의 분포는 항-E 및 항-E/-c 항체 양성군간에 차이가 없었다. 수혈의 빈도가 4회 이상을 차지하는 비율은 간담도계 질환 환자군에서 85.7%로 가장 높았다.

결론: CDe 표현형 환자에서 항-E 양성군보다 항-E/-c 양성군에서 혈소판 수혈이 의미 있게 높아 적혈구 동종면역에 혈소판의 역할이 있음을 알 수 있었다. 한국인에서 E 항원 면역원성이 가장 높기 때문에 CDe 표현형 환자들에게 E 항원과 c 항원 음성 혈액의 수혈이 요구되는 질환군을 항 후 정의할 필요가 있다.

References

1. Kim KH, Han JY, Kim JM, Park KH, Han KS. Fatal acute hemolytic transfusion reaction due to Anti-E+Fy(a). Korean J Lab Med 2003;23: 57-9
2. An GD, Kim KH, Jeong IH, Lim HH, Woo KS, Han JY, et al. Revisiting the pre-transfusion test: a case of acute hemolytic transfusion reaction due to multiple alloantibodies of Anti-E, Anti-c, Anti-Jk(b). Korean J Blood Transfus 2017;28:170-6
3. 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
4. Shin DW, Kim H, Chung Y, Kim JN, Hong YJ, Park KU, et al. Establishment and utilization of a transfusion recipient registry in Korea: estimating the frequencies of specific antigen-negative blood units. Am J Clin Pathol 2018; 150:154-61
5. Kim KH, Kim BR, Choi JL, Woo KS, Kim JM, Han JY. Difference of Rh phenotype between

- irregular antibody positive patients and RhD positive population in Korea. *Korean J Blood Transfus* 2014;25:60-8
6. Kim HO, Ahn HJ, Eom YB, Lee JS, Choi MJ. The alloimmunization rate of anti-c concurrent with anti-E in R1R1 patients. *Korean J Blood Transfus* 1996;7:181-6
7. Evers D, Middelburg RA, de Haas M, Zalpur S, de Vooght KM, van de Kerkhof D, et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. *Lancet Haematol* 2016;3: e284-92
8. Hong YJ, Chung Y, Hwang SM, Park JS, Kwon JR, Choi YS, et al. Genotyping of 22 blood group antigen polymorphisms and establishing a national recipient registry in the Korean population. *Ann Hematol* 2016;95: 985-91
9. Han KS, Park MH, Kim SI, Cho HI. *Transfusion medicine*. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2006:214-19
10. Song SW, Kim SY, Kim HO. Frequency of Rh-Hr phenotypes according to RhD type in Korean. *Korean J Blood Transfus* 2013;24 (S1):S139-40
11. Schonewille H, Honohan Á, van der Watering LM, Hudig F, Te Boekhorst PA, Koopman-van Gemert AW, et al. Incidence of alloantibody formation after ABO-D or extended matched red blood cell transfusions: a randomized trial (MATCH study). *Transfusion* 2016;56:311-20
12. Moncharmont P, Barday G, Meyer F. Red blood cell alloimmunisation after platelet transfusion: a 5-year study. *Blood Transfus* 2014;12 Suppl 1:s147-8
13. Kitazawa J, Nollet K, Morioka H, Tanaka K, Inomata M, Kubuki Y, et al. Non-D Rh antibodies appearing after apheresis platelet transfusion: stimulation by red cells or microparticles? *Vox Sang* 2011;100:395-400
14. Reckhaus J, Jutzi M, Fontana S, Bacher VU, Vogt M, Daslakis M, et al. Platelet transfusion induces alloimmunization to D and Non-D rhesus antigens. *Transfus Med Hemother* 2018;45:167-72
15. Enko D, Habres C, Wallner F, Mayr B, Halwachs-Baumann G. Frequencies and specificities of "enzyme-only" detected erythrocyte alloantibodies in patients hospitalized in Austria: is an enzyme test required for routine red blood cell antibody screening? *J Blood Transfus* 2014;2014:532919
16. Lee JS, Cho D, Shin MG, Ryang DW. Usefulness of NaCl/Enzyme gel test for the identification of unexpected antibodies. *Korean J Lab Med* 2006;26:204-9
17. Redman M, Regan F, Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell alloimmunisation following transfusion. *Vox Sang* 1996;71:216-20
18. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990; 322:1617-21
19. Compennolle V, Chou ST, Tanael S, Savage W, Howard J, Josephson CD, et al. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline. *Transfusion* 2018;58:1555-66
20. Hendrickson JE, Tormey CA. Understanding red blood cell alloimmunization triggers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016:446-51
21. Sanz C, Nomdedeu M, Belkaid M, Martinez I, Nomdedeu B, Pereira A. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion* 2013;53:710-5

22. Arora K, Kelley J, Sui D, Ning J, Martinez F, Lichtiger B, et al. Cancer type predicts alloimmunization following RhD-incompatible RBC transfusions. *Transfusion* 2017;57:952-8
23. Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2014;164:503-25