혈소판제제 수혈 후 생성된 적혈구 동종 항체 빈도

박희수¹ · 신경섭^{1,2} · 손보라^{1,2}

충북대학교병원 진단검사의학과¹, 충북대학교 의과대학 진단검사의학교실²

Incidence of Red Blood Cell Alloantibody Formation after Platelet Concentrate Transfusions

Hee Sue Park¹, Kyeong Seob Shin^{1,2}, Bo Ra Son^{1,2}

Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University Hospital¹, Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University College of Medicine², Cheongju, Korea

Background: In platelets transfusion, alloimmunization against the HLA and HPA antigen present in the white blood cells/platelets of the donor blood occurred. In addition, unexpected red blood cell alloantibodies might be produced by the alloimmunization of red blood cells antigens in the transfused platelet component. Therefore, this study examined the incidence of red blood cell alloantibodies after platelet transfusion.

Methods: From January to December 2018, adult patients who requested platelet concentrates or single donor platelets were enrolled. The results of pre/post-transfusion test, including antibody screening test and antibody identification test, were collected the incidence of red blood cell alloantibody formation was then analyzed, retrospectively.

Results: A total of 685 patients received 11,894 units of platelet concentrates and 1,402 units of single donor platelets. The median patient age was 64 years and the number of blood transfusions was 4.1. The amount of transfusion per session was 7.3 units, and the total transfused platelet concentrates was 30.9 units. New red blood cell alloantibodies were detected in 0.9% of all patients, and the identification results were observed as unidentified non-specific antibody in 66.7% and anti-E antibodies in 33.3%. The incidence of alloantibody was proportional to the frequency and amount of platelet transfusion.

Conclusion: This paper reported the incidence of red blood cell alloantibody after platelet transfusion for the first time in Korea. Although matched platelet concentrates supply may be not practical in terms of cost-effectiveness, it may be useful to recognize the possibility of red blood cell alloimmunization and expand the understanding of extended matching transfusion. (Korean J Blood Transfus 2019;30:33-41)

Key words: Platelet transfusion, Red blood cell alloimmunization, Extended matching transfusion

Received on January 24, 2019. Revised on March 6, 2019. Accepted on March 25, 2019

Correspondence to: Bo Ra Son

Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, 776, 1sunhwan-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea
Tel: 82-43-269-6241, Fax: 82-43-271-5243, E-mail: brson@chungbuk.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9020-4303>

This work was supported by the research grant of the Chungbuk National University Hospital in 2019.

© 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 ©2019 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

혈소판 표면에는 Human leukocyte antigen (HLA), ABH blood group antigen, Human platelet antigen (HPA) 등이 존재한다. 혈소판수혈에 의한 동종면역반응은 주로 HLA (Human leukocyte antigen) 항원과 HPA (Human platelet antigen) 항원에 대한 항체가 형성되는 경우이다[1]. 이외에도 혈소판 제제에 포함된 소량의 적혈구에 대한 동종면역반응으로 적혈구 동종항체가 생길 수도 있다[2,3].

HLA 및 HPA에 대한 동종면역반응은 혈소판 수혈불응증(Platelet transfusion refractoriness)을 초래할 수 있으며, 그 빈도는 5~70% 정도로 보고마다 차이가 있다[4-6]. HLA에 대한 동종면역반응으로 유발되는 혈소판수혈불응증이 발생한 환자들에게 HLA 적합 혈소판의 공급은 등록된 헌혈자 수가 적어 제한적이거나 국내에 공급시스템이 갖추어져 있다[7,8]. 하지만 적혈구에 대한 동종면역반응에 대해서는 아직 보고가 미비한 상황이다. 최근 Schonewille 등[9]은 ABO 뿐만 아니라, c, C, E, K, Fy^a, JK^a와 같은 더 많은 적혈구 항원에 대한 적합 적혈구제제의 공급이 수혈 후 동종항체의 생성을 감소시킨다는 보고와 함께, 추가적으로 이러한 적혈구항원 비적합 혈소판혈액제제 수혈을 동반할 경우에는 이러한 효과가 감소된다고 보고하고 이에 대한 넓은 범위의 적합 혈액 공급을 제공해야 함을 제안하였다. 국내에서도 혈소판 수혈만으로도 수혈 후에 anti-E가 새롭게 검출된 보고가 1례 있다[10]. 이에 저자들은 본 연구에서 최근 1년간 혈소판제제를 수혈한 환자들을 대상으로 수혈 후 생성되는 적혈구 동종항체의 생성 빈도를 알아보고 이에 영향을 미치는 요인을 살펴보았다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 2018년 1월부터 12월까지 충북대학교병원 진단검사의학과 혈액은행에 농축혈소판(Platelet concentrates) 혹은 성분채혈혈소판(Single donor platelets)을 요청한 모든 성인환자 685명을 대상으로 진행되었다. 수혈 전, 후에 의뢰된 항체 선별 및 동정검사 결과와 동시에 시행된 적혈구 수혈 여부를 후향적으로 조사하였다. 혈액제제 수혈 횟수와 수혈 양은 본원에서 실시한 것으로 제한하였다. 수혈 횟수는 혈액제제를 연속적으로 시행한 경우 하나의 에피소드로 간주하였다. 총 수혈 횟수는 연구 기간 1년 동안 시행된 에피소드의 총합으로 규정하였다. 농축혈소판은 용량에 관계 없이 1단위로 계산하였으며, 성분채혈혈소판은 농축혈소판 6단위로 변환하여 계산하였다.

2. 비예기항체 선별검사 및 동정검사

비예기항체 선별검사 및 동정검사는 Liss/coomb's card (DiaMed GmbH, 1785 Cressier FR, Switzerland)를 이용하여 항체선별혈구 ID-Dia cell I+II (DiaMed GmbH)와 환자의 혈청을 반응시켜 비예기항체 유무를 확인하였다. 동정 검사는 동정혈구 ID-DiaPanel 1-11 (DiaMed GmbH)을 이용하여 동일한 방법으로 시행하였다. 결과는 음성에서 +/-, 1+, 2+, 3+, 4+까지 나타내었다.

3. 통계

Table 1에 기술된 환자들의 나이, 수혈 횟수, 총 수혈 횟수와 같은 연속변수의 값은 중앙값과 범위로 기술하였다. 연속변수의 통계의 경우 3개 그룹에서는 Kruskal-wallis test, 2개 그룹의 경우는 Mann-Whitney test를 이용하였다. 비연속변수의

경우는 Chi-squared test를 이용하였다. 통계적 분석은 SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY) 프로그램을 사용하였으며, *P* value가 0.05 미만일 경우에 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

모든 입원 및 외래를 포함한 성인 환자 총 685 명에게 총 11,894단위 농축혈소판과 1,402단위 성분채혈혈소판이 요청되었다. 수혈을 시행 받은 환자 나이는 중앙값은 64세였으며, 연구 기간 동안 입원과 외래 관계 없이 수혈 받은 횟수는 4.1 회였다. 수혈 받은 제제는 1회 당 농축혈소판 변환 기준 중앙값 7.3단위였으며, 1년 동안 수혈 받은 총 혈액제제 수는 농축혈소판 변환 기준 중앙값 30.9단위였다. 97.8% (670/685)에서 수혈 후 항체선별검사에서 음성이었다(Table 1). 수혈 후 시행한 항체선별검사 결과 15명(2.2%) 중에서 9명은 수혈 전 시행한 검사에서도 양성이었다. 6명

은 수혈 후 시행한 항체선별검사에서 새롭게 양성 소견을 보였다. 수혈 전 항체선별검사에서도 양성이었던 9명을 제외한 676명을 기준으로 0.9% (6/676)에서 동종항체가 검출되었다.

수혈 전/후 검사를 토대로 수혈 전후 음성 결과를 보인 환자 군을 그룹 A, 수혈 전후 모두 양성을 보인 환자 군을 그룹 B, 수혈 후에만 양성을 보인 환자 군을 그룹 C로 구분하여 수혈된 횟수, 수혈 총 양, 한 회 당 수혈된 수혈 양을 비교하였다(Table 1). 연구기간 동안 수혈된 횟수는 세 그룹간에 통계적으로 유의하게 차이가 있었으며 ($P=0.029$), 그룹 C의 경우는 각각 그룹 A와 그룹 B와 비교하였을 때도 통계적으로 유의하게 더 횟수가 많았다($P=0.044$, 0.008). 수혈된 총 양의 경우도 통계의 유의성은 다소 낮으나 세 그룹간에 차이가 있었으며($P=0.062$), 그룹 C의 경우는 그룹 A, B와 각각 비교하였을 때, 통계적으로 유의하게 총 수혈 양이 더 많았다($P=0.036$, $P=0.026$).

수혈 후에 시행한 항체선별검사에서도 양성 소

Table 1. Baseline characteristics and transfusion information of the patients

Variable	Group A: Pre/Post-transfusion ABS (-)	Post-transfusion ABS (+) (N=15)		<i>P</i> value
		Group B: Pre-transfusion ABS (+)	Group C: Pre-transfusion ABS (-)	
N (%) of patients	670 (97.8)	9 (1.3)	6 (0.9)	
Males (%)	417 (62.2)	5 (55.6)	2 (33.3)	0.323
Age, median (range)	67 (21 ~ 101)	58 (51 ~ 81)	37 (23 ~ 76)	0.090
Platelets				
Transfusion episode, median (range)	2 (1 ~ 63)	1 (1 ~ 6)	5 (2 ~ 9)	0.029
Total units transfused*, (0.5×10^{10}) median (range)	16 (3 ~ 639)	10 (6 ~ 44)	37 (18 ~ 80)	0.062
Median units per one transfusion, (0.5×10^{10}) median (range)	6 (2 ~ 34)	8 (6 ~ 10)	8 (6 ~ 12)	0.594
N (%) of PLT transfusion only	230 (34.4)	5 (55.6)	2 (33.3)	0.378

*1 SDP=PC 6 units.

Abbreviations: ABS, antibody screening test; N, number of case.

견을 보인 15명의 경우, 전체의 1.3%인 9명에게서 수혈 전에 양성소견이 관찰되었으며 anti-E가 44.4% (4/9), 동정불가항체 44.4% (4/9), anti-Jk^b가 11.1% (1/9)이었다(Table 2). 수혈 후 시행한 항체 선별검사에서만 양성인 6명(0.9%)의 경우 동정불가항체가 4건(66.7%), anti-E가 2건(33.3%)였다. Anti-E가 검출된 2명(9,11번)의 환자는 적혈구제제 없이 혈소판제제만 수혈 받은 환자였으며, 두 환자는 각각 4회에 걸쳐 농축혈소판 42단위, 3회에 걸쳐 성분채혈혈소판 3단위를 수혈했다. 9번 환자의 경우 농축혈소판 10단위 수혈 후 7일 후 2번째 수혈 시 시행한 항체선별검사서 양성 소견을 나타냈었다. 수혈된 10단위 혈소판제제의 Rh 표현형을 확인한 결과 90%에서 E항원 양성임을 확인하였다. 11번 환자의 경우는 성분채혈혈소판 2단위 수혈 후 16일 후 시행한 항체 동정검사서 anti-E가 검출되었으며, 이 두 제제에서 Rh 표현형을 확인한 결과 모두 E항원 양성이었다(Fig. 1).

수혈 전 항체선별검사서 양성을 보인 9명을 제외한 676명을 대상으로, 성분채혈혈소판을 6단위의 농축혈소판으로 변환한 후 수혈 횟수와 수혈 양에 따른 항체 생성 빈도를 비교하였다(Fig. 2). 수혈 횟수를 1~2회, 3~4회, 5회 이상으로 나누었을 때, 항체 생성 빈도는 3~4회와 5회 이상에서 각각 1.9%, 1.8%로 1~2회 0.2%에 비해서 높았다($P=0.085$). 총 수혈 양은 6단위 미만, 6~30단위, 30단위 이상으로 나누었을 때, 각각 0.0%, 0.4%, 2.1%로 증가하는 양상을 보였다($P=0.107$).

고 찰

혈소판제제 수혈 시 제제에 포함된 백혈구 혹은 혈소판에 대한 혈소판동종면역(platelet alloimmunization)과 일부 적혈구에 대한 적혈구동종면

역(red cell alloimmunization)이 유발될 수 있다[6]. HPA 또는 HLA에 대한 항체의 발생빈도는 국내 외에서 10% 전후로 보고되며 이에 대한 임상적 의의에 대한 관심이 높은 반면[7,11], 적혈구 혼입에 따른 적혈구동종면역의 경우는 RhD 음성 환자에게 RhD 양성 혈소판제제 수혈을 할 경우 혈소판 제제에 포함된 적혈구에 의한 동종면역을 예방하기 위해 RhD 면역글로불린을 예방적으로 투여하는 등 임상적 의의가 고려되어 왔으며, 실제 발생 빈도는 약 2% 미만으로 알려져 있다[12].

이번 연구에서 혈소판 수혈 후 RhD 이외의 적혈구 동종항체가 새로이 나타난 빈도를 알아보았으며, 그 비율은 0.9% (6/676)이었다. 이 중 동시에 적혈구제제는 수혈을 받지 않고 혈소판 수혈만을 받은 환자를 대상으로 할 경우에도 0.9% (2/230)의 비율을 나타내었다. 이는 적혈구제제 수혈 후 검출되는 비예기항체의 생성을 1~2%과 비교하였을 때 유사한 수치이나[11,13], 제제에 포함된 적혈구의 양의 차이를 고려할 때 위험성은 더 높을 수 있다. 새롭게 검출된 항체의 종류는 동정불가항체를 제외하고는 anti-E가 가장 많았다. E 항원은 적혈구제제 수혈 시 다른 항원에 비해서 동종면역을 유발할 위험성이 높은 항원이며[9], 국내 보고에서도 적혈구제제 수혈 후 동정되는 비예기항체 중 개별 항체 중 가장 많은 빈도를 차지한다[13,14]. 이를 고려할 때, 새로이 생성된 적혈구동종항체의 유발 원인이 혈소판제제에 포함된 적혈구 유입에 의한 가능성이 있다.

다만 혈소판제제가 포함하고 있는 적혈구의 항원이 동종면역을 유발했을 가능성과 동시에 수혈된 적혈구제제의 영향, 그리고 기존에 있었던 항체가 항원에의 재노출에 의한 기왕반응으로 증가하였을 가능성을 배제해야 한다. 이 연구에서는 anti-E 항체가 검출된 2명의 환자의 경우 혈소판제제만 수혈 받았고, 헌혈자의 적혈구 제제에

Table 2. Alloantibodies detected in the FU sample of patients

No.	Sex	Age	Diagnosis	Pre transfusion		Post transfusion		Products(s) exposing cognate antigens (units)	
				ABS	Detected antibody	F/U	ABS		Detected antibody
1	F	40	Alcoholic LC	Negative		6 M	Weakly positive	Not identified	RBC 5 PC 20
2	M	76	Primary myelofibrosis	Negative		7 D	Positive	Not identified	RBC 2 PC 8
3	F	62	MDS, RCMD	Positive	Anti-Jkb	2 M	Positive	NT	SDP 4 RBC 2
4	M	51	HCC, hepatorenal syndrome	Positive	Anti-E	1 M	Positive	NT	SDP 5 RBC 2
5	F	80	Skin cancer, MDS, RCUd	Weakly positive	Not identified	1 D	Weakly positive	Not identified	PC 40
6	M	71	AITL	Positive	Not identified	NT			SDP 1
7	F	71	CKD, ITP	Positive		1 D	Positive	Not identified	SDP 1
8	M	23	Lt. thigh stab wound	Negative		11 D	Positive	Not identified	PC 90
9	F	74	LC	Negative		7 D	Positive	Anti-E	RBC 5 PC 42
10	F	28	ITP	Negative		6 M	Positive	Not identified	RBC 2
11	F	33	ITP	Negative		1 M	Positive	Anti-E	SDP 5
12	M	56	ESRD	Positive	Not identified	6 D	Positive	Anti-E+other	SDP 3 RBC 2
13	M	58	HCC	Positive	Anti-E	2 M	Positive	Anti-E	PC 8 RBC 4
14	M	57	Alcoholic LC	Positive	Anti-E	2 M	Positive	Anti-E	PC 44 RBC 5
15	F	56	DMCP	Positive	Anti-E	1 D	Positive	Anti-E	PC 14 RBC 4
									PC 8

Abbreviations: Pt, patient; ABS, antibody screening test; F/U, followed up; M, month; D, day; LC, liver cirrhosis; MDS, RCMD, myelodysplastic syndrome, refractory cytopenia with multilineage dysplasia; HCC, hepatocellular carcinoma; MDS, RCUD, myelodysplastic syndrome, refractory cytopenia with multilineage dysplasia; AITL, Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; CKD, chronic kidney disease; ITP, immune thrombocytopenia; ESRD, end stage renal disease; DMCP, dilated cardiomyopathy; RBC, red blood cells; PC, platelet concentrates.

Fig. 1. Summary of transfusion history of patients receiving only platelets transfusions in Table 1. (A) Patient No. 9 (B) patient No. 11.

Abbreviations: ABS, antibody screening test; FFP, fresh frozen plasma; PC, platelet concentrate; SDP, single donor platelets.

서 E항원이 확인되었다. 또한 직접항글로불린검사(Direct Coomb's test)가 음성이었으며 지연성수혈성용혈반응(Delayed hemolytic transfusion reaction)이 없었기에 이전에 감작되어 생성된 항체였을 가능성은 낮아 보인다.

적혈구동종항체의 생성 비율은 혈소판제제 수혈의 빈도와 양에 비례하였다. 수혈 후 적혈구동종항체가 검출된 6명의 경우 혈소판제제 수혈 횟수와 전체 수혈 양이 다른 그룹에 비해 높았다. 기존 보고에서도 적혈구 수혈 단위에 따라서 동

종면역항체의 발생률이 증가한다고 알려져 있어 이와 유사한 결과를 보였다[15,16]. 혈액제제 각 단위당 포함된 적혈구 수가 성분채혈혈소판에 비해 농축혈소판에서 더 높기 때문에[17,18], 항체 생성 비율이 더 높을 가능성이 높을 것으로 기대하였으나 이번 연구에서는 두 제제간의 차이는 보이지 않았다. 하지만 항체 생성 양성 비율이 낮고 수혈 횟수 및 양을 고려하지 않았기 때문에 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한 혼입된 백혈구의 경우는 백혈구 제거 필터

Fig. 2. Proportion of antibody screening test results according to (A) number of transfusions and (B) total units of transfusion.

Abbreviation: ABS, antibody screening test.

를 사용하면 혈소판수혈불응증의 발생 빈도는 농축혈소판과 성분채혈혈소판 사이에 차이가 없는 반면[6,19], 적혈구의 경우는 제거가 쉽지 않기 때문에 혈액 제제 별 수혈 빈도와 전체 수혈 양에 따른 동종항체 형성 여부는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

이번 연구에서 수혈 후 항체가 검출된 15명의 환자의 수혈 후 항체선별검사 시행 간격은 1일에서 6개월로 환자마다 차이가 있었다. 이 중 새로이 검출된 6명의 경우 7일부터 6개월이었다. 비예기항체는 수혈 후 동종면역으로 인해 생성되었다가 검출할 수 있는 수준 미만으로 감소하기도 하기 때문에 시기에 따라 항체선별검사에서 검출이 안 될 수도 있다. 한 보고에 따르면 수혈 후 비예기항체 양성 소견을 보였던 환자의 60%에서 15개월 이내에 음성 소견으로 전환되었다[16]. 따라서 비예기 항체 양성율은 규칙적으로 오랜 시간 추적관찰을 할 경우 그 빈도가 높아진다[9,16]. 이번 연구에서 수혈 후 항체선별검사를 의뢰하는

경우는 매우 드물었다. 수혈 전에는 항체선별검사를 필수적으로 시행하지만[20], 추가로 수혈을 안 하거나 수혈 건수 별 간격이 짧을 경우 시행하지 않는 것으로 보인다. 따라서 이를 감안 할 때 적혈구 동종면역이 발생한 환자가 누락되었을 가능성이 있다.

저자들은 이번 연구에서 국내에서 최초로 혈소판제제 수혈 후 생성된 적혈구 동종항체의 빈도를 보고하였다. 최근 ABO와 RhD 외에 다른 적혈구 항원 적합 적혈구제제 제공이 논의되고 있기 때문에[9,21] 이 때에 적혈구항원 적합 혈소판제제 공급 역시 이루어져야 하는지를 논의할 수 있는 기초자료로 사용될 것으로 기대된다. 적혈구항원 적합 혈소판제제의 공급은 비용-효율적인 측면에서 국내 실정을 고려할 때 쉽지 않다. 하지만 지속적 혹은 대량의 수혈 시에는 혈소판제제 수혈에 의한동종면역의 위험도가 높아짐을 인지하고, 혈소판제제에 의한 적혈구동종면역을 예방하는 데 관심을 가져야 할 것으로 생각된다.

요 약

배경: 혈소판제제 수혈 시 헌혈자 혈액의 백혈구/혈소판에 존재하는 HLA, HPA 항원에 대한 동종면역반응 뿐만 아니라, 일부 포함된 적혈구에 대해 적혈구 동종항체가 생길 수 있다. 본 연구에서는 혈소판제제를 수혈한 환자들을 대상으로 수혈 후 생성되는 적혈구 동종항체의 생성빈도를 알아보고자 하였다.

방법: 2018년 1월부터 12월까지 충북대학교병원 진단검사의학과 혈액은행에 농축혈소판 혹은 성분채혈혈소판을 요청한 모든 성인환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 수혈 전, 후에 의뢰된 항체선별검사 및 동정결과, 적혈구제제 수혈 여부 등의 정보를 수집하고 이에 대해 분석을 시행하였다.

결과: 혈소판제제를 수혈 받은 성인 환자 수는 685명이었으며, 총 11,894단위 농축혈소판과 1,402단위 성분채혈혈소판이 요청되었다. 환자 나이는 중앙값 64세였으며, 수혈횟수는 4.1회였다. 수혈 받은 제제는 1회 당 농축혈소판 기준 7.3단위였으며, 연구 기간 내 수혈 받은 총 혈액제제 수는 농축혈소판 기준 30.9단위였다. 전체 환자의 0.9%에서 새로이 적혈구동종항체가 검출되었으며, 동정불가항체가 66.7%, anti-E가 33.3%였다. 적혈구 동종항체의 생성 비율은 혈소판제제 수혈의 빈도와 양에 비례하였다($P=0.029$, 0.062).

결론: 저자들은 국내에서 최초로 혈소판제제 수혈 후 생성된 적혈구 동종항체의 빈도를 보고하였다. 혈소판제제의 수혈 시에도 이에 대한 적혈구동종면역의 가능성을 인지하고, 적합혈액 공급에 대한 이해를 넓히는데 의의가 있다고 사료된다.

References

1. Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001;41:766-70
2. Lozano M, Cid J. The clinical implications of platelet transfusions associated with ABO or Rh(D) incompatibility. *Transfus Med Rev* 2003; 17:57-68
3. Josephson CD, Castillejo MI, Grima K, Hillyer CD. ABO-mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfus Apher Sci* 2010;42:83-8
4. Rebulla P. A mini-review on platelet refractoriness. *Haematologica* 2005;90:247-53
5. Kim JM, Lee WC, Lee SH, Kwon SW. Analysis of factors associated with platelet refractoriness. *Korean J Blood Transfus* 1998;9:93-100
6. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008;142:348-60
7. Seo DH. Study on the promotion of HLA-matched platelet supply in Korea. *Korean Soc Blood Transfus* 2010;21:194-200
8. Kwon SY, Lee SA, Lim AH, Cho NS, Jung CH, Yang JH, et al. Korean red cross HLA-matched platelet donor registry. *Korean J Blood Transfus* 2015;26:291-9
9. 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
10. Kim KH, Kim KE, Han JY, Kim JM, Yoo JH. A case of idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-E antibody developed after transfusion of platelet concentrates. *Korean J Blood Transfus* 2005;16:255-61

11. Zimring JC, Welniak L, Semple JW, Ness PM, Slichter SJ, Spitalnik SL. Current problems and future directions of transfusion-induced alloimmunization: summary of an NHLBI working group. *Transfusion* 2011;51:435-41
12. Cid J, Lozano M, Ziman A, West KA, O'Brien KL, Murphy MF, et al. Low frequency of anti-D alloimmunization following D+ platelet transfusion: the Anti-D Alloimmunization after D-incompatible Platelet Transfusions (ADAPT) study. *Br J Haematol* 2015;168:598-603
13. 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
14. An GD, Kim KH, Lim HH, Jeong IH. Difference in characteristics in the formation of anti-E and anti-E/-c in patients with the CDe phenotype. *Korean J Blood Transfus* 2018;29:282-90
15. Zalpuri S, Zwaginga JJ, le Cessie S, Elshuis J, Schonewille H, van der Bom JG. Red-blood-cell alloimmunization and number of red-blood-cell transfusions. *Vox Sang* 2012;102:144-9
16. Alves VM, Martins PR, Soares S, Araújo G, Schmidt LC, Costa SS, et al. Alloimmunization screening after transfusion of red blood cells in a prospective study. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012;34:206-11
17. Ali SF. Platelet activation of platelet concentrates derived from buffy coat and apheresis methods. *Transfus Apher Sci* 2011;44:11-3
18. Ness PM, Campbell-Lee SA. Single donor versus pooled random donor platelet concentrates. *Curr Opin Hematol* 2001;8:392-6
19. Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997;337:1861-9
20. Shulman IA, Downes KA, Sazama K, Maffei LM. Pretransfusion compatibility testing for red blood cell administration. *Curr Opin Hematol* 2001;8:397-404
21. Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, Cole L, Hassell K, Murphy JR, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). *Transfusion* 2011;51:1732-9