Rh 항원 부적합 적혈구 수혈에 의한 동종면역 발생의 확인

송새암¹ · 오승환² · 유신애¹ · 전경란¹ · 이정녀¹

인제대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 양산부산대학교병원 진단검사의학과²

Identification of Rh Alloimmunization after Rh Antigen Incompatible Red Blood Cell Transfusion

Sae Am Song, M.D.¹, Seung Hwan Oh, M.D.², Shinae Yu, M.D.¹, Kyung Ran Jun, M.D.¹,
Jeong Nyeo Lee, M.D.¹

Department of Laboratory Medicine, Inje University College of Medicine¹, Busan; Department of Laboratory Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital², Yangsan, Korea

The rhesus (Rh) blood group system is one of the most important systems in transfusion medicine. Rh alloantibodies can cause hemolytic transfusion reactions and difficulties in finding compatible blood. On the other hand, the phenotypic test and pre-transfusion compatibilization for RhCE antigens have not been routinely performed in most clinical laboratories. This study examined the occurrence of Rh alloimmunization, including C, c, E, and e antigens, after Rh incompatible red cell transfusion during a specific period. From November 2016 to December 2017, clinical and laboratory information of transfused patients was collected; this included the transfusion history and Rh phenotypes of the patients and transfused red blood cell (RBC) products. Of 3,623 patients who received red cell transfusion, 99 (2.8%) revealed unexpected antibodies. Among them, 48 patients (48.5%) had alloantibodies to the Rh-system antigen, including the anti-D antibody. Based on the transfusion history and Rh phenotypes of patients and transfused packed RBCs, 11 patients (11.1%) were assumed to develop Rh alloantibodies after discrepant Rh phenotype red cell transfusion. A considerable proportion of unexpected antibodies was caused by the exposure of Rh mismatched red cells. Therefore, extended Rh antigen matching, including the C, c, E, and e, is needed to prevent alloimmunization. (*Korean J Blood Transfus* 2020;31:247-253)

Key words: Rh antigen, Alloimmunization, Alloantibodies

Received on March 29, 2020. Revised on June 29, 2020. Accepted on August 4, 2020

Correspondence to: Seung Hwan Oh, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea
Tel: 82-55-360-2138, Fax: 82-55-360-1880, E-mail: paracelsus@pusan.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1946-9939>

© 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 ©2020 The Korean Society of Blood Transfusion

비예기항체는 검사 전에는 예측이 불가능한 적혈구 항체를 말하는 것으로, 항-A 혹은 항-B와 같이 예측 가능한 경우를 제외한 것이다. 이러한 비예기항체 중 일부는 급성 및 지연 용혈수혈 반응이나 태아/신생아 용혈질환을 일으키는 원인이 되므로 수혈 전 반드시 비예기항체 검사를 시행하여 이를 검출하도록 하고 있다. 국내의 여러 보고에 의하면 비예기항체의 양성률은 1.23%~1.34%로 보고되고 있으며, 이중 가장 높은 빈도로 나타나는 항체는 Rh 계열 항체인 항-E항체로 비예기항체의 20% 정도를 차지하며, 주로 만성적으로 수혈이 필요한 환자들에서 비예기항체의 발생이 빈번한 것으로 조사되었다[1,2]. 수혈로 인한 동종항체 생성율은 최초 수혈 시 1.8% 정도이며, 이후 수혈량이 증가할수록 동종항체의 발생빈도도 증가하는 것으로 알려져 있으므로[3], 특히 다회 수혈이 필요한 골수이형성증후군과 같은 질환에서 RhCE 및 Kell 항원에 대한 예방적 적합혈 수혈이 고려되고 있다[4].

Rh 항원은 ABO 항원 다음으로 중요한 적혈구 항원으로서 높은 면역원성을 가지며 동종면역반

응에 의한 급성/지연성 용혈수혈반응 등의 수혈 부작용을 일으킬 수 있어[5-7] 이러한 항체를 가진 환자의 수혈 시에는 해당 항원이 없는 혈액을 선별하여 제공해야 한다. 현재 수혈을 시행하는 대부분의 의료기관에서는 수혈 전 검사로서 비예기항체 선별검사를 기본적으로 시행하고 있으나 환자의 Rh 표현형 검사는 거의 시행하지 않고 있어 수혈 시 Rh 표현형이 동일하지 않은 혈액이 수혈될 경우, 차후 Rh 동종면역항체가 생성될 수 있다. 따라서 이후 수혈을 위한 비예기항체 선별 검사에서 Rh동종면역항체에 의한 양성 결과가 나타날 수 있으며 이를 동정하기 위해 비예기항체 동정검사, 적합혈선별작업 및 3단계 교차시험을 추가적으로 시행해야 하므로 이로 인한 추가 비용의 발생 및 검사시간 지연의 가능성이 있다 [6]. 따라서, 본 연구에서는 일정 기간 중 실제 수혈로 인하여 형성된 Rh 동종면역의 빈도와 종류를 분석함으로써 수혈 전 Rh 표현형 검사 및 Rh 항원적합 적혈구 수혈의 중요성을 확인하고자 하였다.

2016년 11월부터 2017년 12월까지의 기간 동

Fig. 1. Study flow diagram.

안 본 기관에서 적혈구 제제를 수혈 받은 모든 환자를 대상으로 조사를 시행하였다. 이들 중 이후 3개월까지의 경과관찰에서 비예기항체가 양성으로 확인된 환자에 대해, 수혈관련 검사결과와 환자의 Rh 표현형, 그리고 수혈된 혈액의 Rh 표현형에 대하여 후향적 분석을 시행하였다. 비예기항체 선별검사는 LISS/Coombs gel column (Bio-rad, Switzerland)과 ID-Diacell I+II (Bio-rad, Switzerland)를 사용하여 원주응집법으로 시행하였으며 선별검사서 양성으로 확인된 경우에는 LISS/coombs gel column과 NaCl/Enzyme column (Bio-rad, Switzerland)을 함께 사용하여 비예기항체 동정검사를 시행하였다. 환자들의 비예기항체 검사서 Rh 계열의 항체가 동정된 경우, RhD + phenotype ID-card (Bio-rad, Switzerland)를 이용하여 시행된 환자의 Rh 표현형 검사결과를 이용하여 적합수혈 여부를 확인하였다. 연구기간 동안 수혈이 시행된 환자 중 수혈 전 검사에서 비예기항체 음성을 보였으나 수혈 후 Rh 계열 항체가 동정된 경우에는 Rh 항원 노출 원인을 확인하기 위하여 비예기항체가 음성에서 양성으로 전환되기까지의 기간 동안에 시행되었던 대상 환자들의 수혈력 및 성별, 진단명을 확인하였다. 또한 혈액정보공유시스템(BISS, Blood information Sharing System)을 통하여 수혈된 적혈구 제제의 Rh 표현형을 후향적으로 조사하여 이를 동정된 Rh 항체와 비교, 분석하였다(Fig. 1).

해당 기관에서 연구기간 동안 적혈구제제 수혈이 시행되었던 환자수는 모두 3,623명이었으며 수혈된 적혈구제제의 단위는 17,692단위였다. 이 중 비예기항체 선별검사서 양성을 보인 환자는 99명(2.8%)이었으며 각각 남성이 38명, 여성이 61명이었다. 항-D를 포함한 Rh 계열 비예기항체가 동정된 환자는 48명으로 이는 동정된 비예기항체의 48.5%를 차지하였다(Table 1). Rh 계열 비예기

항체 보유자 중 항-D를 가지는 3명의 환자는 모두 RhD 음성 여성환자로 확인되었으며 항-D는 Rh 면역글로불린의 영향일 것으로 추정되었으나, 정확한 산과력은 확인하지 못하였다. Rh 계열 항체 중 항-E를 포함한 중복항체를 가지거나 혹은 항-E 단일항체를 가지는 환자는 모두 38명(38.4%)으로 나타나 가장 높은 빈도를 보였다. 다음으로는 Lewis 계열이 8명(8.1%)으로 나타났으며 MNS 계열 항체가 3명(3.0%), 항-Lu, 항-Jk 항체가 각각 1명으로 나타났다. 이 외에 동정이 되지 않는 비

Table 1. Distribution of unexpected antibodies (n=99)

Type of unexpected antibody	No. (%)
Anti-E	20 (20.2)
Anti-E + Anti-c	4 (4.0)
Anti-E + Anti-c + Auto-Ab	2 (2.0)
Anti-E + UnID-Ab	5 (5.1)
Anti-E + Auto-Ab	6 (6.1)
Anti-E + UnID-Ab + Auto-Ab	1 (1.0)
Anti-C	1 (1.0)
Anti-C + UnID-Ab	2 (2.0)
Anti-C + anti-e	2 (2.0)
Anti-e	1 (1.0)
Anti-e + Auto-Ab	1 (1.0)
Anti-D	3 (3.0)
Anti-Le(a)	3 (3.0)
Anti-Le(a) + UnID-Ab	1 (1.0)
Anti-Le(a) + Auto-Ab	3 (3.0)
Anti-Le(b)	1 (1.0)
Anti-M	2 (2.0)
Anti-Lu(a)	1 (1.0)
Anti-S + Auto-Ab	1 (1.0)
Anti-Jk(a) + Auto-Ab	1 (1.0)
UnID-Ab	20 (20.2)
Auto-Ab	1 (1.0)
UnID-Ab + Auto-Ab	17 (17.2)
Total	99 (100)

Abbreviations: UnID-Ab, unidentified antibody; Auto-Ab, autoantibody.

Table 2. Identification of Rh alloimmunization after Rh antigen mismatched red cell transfusion based on the transfusion time and Rh phenotype of donor and recipient

Patient No.	Sex/age	Alloantibody	Unexpected antibody screening		Transfusion date	Transfusion-antibody positive (days)	Transfused Rh mismatched/total RBCs (unit)	Diagnosis	Rh phenotype (transfused RBC)				Rh phenotype (patient)
			Positive	Negative					C	c	E	e	
1	M/65	Anti-E	2017-01-24	2016-08-27	2016-08-27	150	1/1	Malignant neoplasm of colon	+	+	+	+	CDe
2	F/73	Anti-E + UnID	2017-04-19	2017-03-10	2017-03-11	39	1/1	Subarachnoid hemorrhage	-	+	+	-	CDe
3	F/60	Anti-E + UnID	2017-05-01	2016-09-19	2016-09-21	222	1/1	Chronic kidney disease	+	+	+	+	CDe
4	M/66	Anti-E + UnID	2017-05-13	2016-07-14	2016-07-14	303	1/3	B-cell lymphoma	+	+	+	+	CDe
5	M/59	Anti-E	2017-09-13	2017-07-17	2017-07-18	57	1/1	Intrahepatic bile duct carcinoma	+	+	+	+	CDe
6	F/81	Anti-E	2017-09-18	2017-08-30	2017-08-30	19	1*/1	Heart failure	-	+	+	-	NT
7	F/78	Anti-E + Auto-Ab	2017-10-13	2017-10-01	2017-10-01	12	1*/1	Intrahepatic bile duct carcinoma	+	+	+	+	NT
8	F/86	Anti-E + Auto-Ab	2017-11-10	2017-10-13	2017-10-13	28	1/1	Infection and inflammatory reaction due to internal joint prosthesis	+	+	+	+	CcDe
9	M/45	Anti-E + Auto-Ab	2017-11-16	2017-11-06	2017-11-06	10	1/1	Acute myocardial infarction	+	+	+	+	CDe
10	M/50	Anti-E + Anti-c	2017-12-05	2017-11-05	2017-11-07	28	1/4	Non-rheumatic mitral (valve) insufficiency	+	+	+	+	CDe
11	M/74	Anti-E + Anti-c + Auto-Ab	2017-12-21	2017-06-13	2017-06-13	191	1/3	Chronic kidney disease	+	+	+	+	CDe

*Assumed to be mismatched based on donor's phenotype, but not confirmed by recipient's phenotype.
Abbreviations: UnID-Ab, unidentified antibody; Auto-Ab, autoantibody; NT, not tested.

예기항체 및 자가항체 보유자가 38명이었다. 항-D 항체를 제외한 Rh 계열 항체 보유자 45명 중 해당 연구기간 내에서 이전 비예기항체 검사에서 음성이었으나 수혈 후 양성으로 전환되어 수혈에 의한 Rh 동종항체 생성이 강력히 의심되는 경우는 모두 11명으로, 전체 수혈 환자의 0.31%, 비예기항체 양성자의 11.1%를 차지하였다(Table 2). 11명의 환자 중 1, 4, 5, 9, 10, 11번의 6명의 환자는 남성이었으며 나머지 5명은 여성이었으나 여성 환자들의 산과력에 대한 정보는 확인하지 못하였다. 수혈자의 Rh 표현형을 확인한 결과, 8명은 CDe형, 1명은 CcDe형으로 확인되었으며, 2명은 Rh 표현형 검사가 시행되지 못하였다. 생성된 Rh 동종항체의 종류는 3명은 항-E 단독항체, 3명은 항-E와 동정되지 않은 비예기항체, 3명은 항-E와 자가항체를 가지고 있었으며 나머지 2명은 각각 항-E와 항-c 항체, 항-E와 항-c 그리고 자가항체를 가지는 것으로 나타나, 11명 모두에서 항-E 항체를 나타내는 것으로 확인되었다. 또한 이들에게 수혈된 적혈구제제의 Rh 표현형을 조사한 결과 9명(1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11번 환자)에서 CcDEe형이었으며 2명(2, 6번)에서는 cDE형을 보여, 모든 혈액제제가 E, c 양성을 보이고 있어, 수혈을 받은 후 수혈된 혈액에 감작되어 Rh 동종항체인 항-E와 항-c 항체가 생성되었음을 추정해 볼 수 있었다.

수혈 전 검사는 일반적으로 ABO/Rh 혈액형검사, 비예기항체 선별검사, 교차시험이 포함되며 비예기항체 검사에서 양성을 보일 경우 항글로불린 단계의 교차시험을 시행하여 음성인 혈액을 출고하고 있다. 하지만 이러한 수혈 전 검사에도 불구하고 일반적인 의료기관에서는 수혈 전 검사로 Rh 표현형 검사를 기본으로 시행하는 곳이 매우 드물며, 따라서 수혈 시에 환자의 Rh 표현형과 동일하지 않은 적혈구 제제가 수혈됨으로써 Rh

동종항체의 생성이 가능하게 된다. 일반적으로 수혈 후 적혈구 항원의 동종면역항체 생성률은 약 1~1.6% [8]로 알려져 있으며 동종면역항체의 생성은 최소 3일부터 생성이 가능하고 14일 이내에 발생하는 경우가 16.8%, 14일 이후 생성된 경우가 83.2%로 보고되었다[9]. 하지만, 이러한 동종항체 생성은 해당 항원의 면역원성, 수혈횟수, 수혈량, 기간, 기저질환 및 불일치 항원에 대한 노출력 등에 영향을 받는다[10]. 본 연구에서는 특정 기간의 전체 적혈구 수혈 환자의 2.8% (99명)에서 비예기항체검사 양성 결과를 보였고, 이 중 48.5% (48명)는 Rh 계열의 동종항체였으며 그 가운데 11명은 수혈 전에는 항체음성결과를 보여 Rh 계열 동종항체가 수혈로 인해 생성된 것으로 판단된다. 이들 중 Rh동종면역항체가 가장 빨리 생성된 기간은 10일(9번 환자)로 확인되었으며 검사의 빈도로 인하여 가장 늦게 항체가 생성된 기간에 대한 추정은 불가능하였다. 현재 Rh동종면역 반응으로 인한 급성[6] 및 지연 용혈수혈반응[10,11]은 다수 보고된 바 있으며 이러한 부작용 발생 외에도 Rh항체를 포함한 여러 동종항체로 인하여 3단계 교차시험을 시행함으로써 부가적으로 발생하는 시간과 비용, 인력 소모의 문제 또한 검사실에서 고려해야 할 중요한 부분이므로 안전하고 효율적인 수혈을 위해서는 Rh동종면역항체의 발생을 최소화시키는 것이 중요하다.

현재까지 알려진 한국인의 Rh 표현형은 CDe가 38%로 가장 많으며 다음으로 CcDEe가 34.2%로 이 두 가지 표현형에 해당하는 사람이 대략 전체 인구의 70% 이상을 차지한다[12,13]. 따라서 수혈자나 수혈되는 혈액제제 역시 이와 유사한 비율을 차지할 것으로 예상되며, CDe 표현형을 가진 환자에서 항-E와 항-c가 쉽게 생성할 것으로 추정되며, Rh 계열의 동종항체를 가지고 있는 환자들의 Rh 표현형에 대한 이전 연구[14]에서도

CDe 표현형을 갖는 환자에서 항-E를 갖는 빈도가 80.8%로 가장 높게 나타났다. 수혈 전 검사 상 음성이었던 환자에서 Rh 이형 수혈 후 생성된 항체를 조사한 이번 연구에서도 역시 항-E가 가장 높은 빈도로 생성되는 것으로 나타났다. 항-c 항체의 경우 환자의 혈청에 매우 낮은 역가로 존재하는 것으로 알려져 있어[10], 일부에서는 검사 상 항-E 항체만 동정되었을 가능성도 배제할 수는 없다.

본 연구가 갖는 한계점은 다음과 같다. 첫째, 후향적 연구로 정해진 기간에 수혈 환자에서 발생한 동종항체를 기준으로 대상환자를 정하여 Rh 항원 적합성에 따른 정확한 발생률을 확인할 수는 없었다. 따라서, 향후 수혈 시 공여자, 수혜자의 항원 적합성 정보를 매칭하여 관리하는 시스템을 이용하여 항원 적합성에 따른 발생률을 조사하는 전향적인 추가연구가 필요하다. 둘째, 검사의 해석에 있어 복합 동종항체가 존재할 경우 단일 항체의 동정이 정확하지 않았을 가능성이 있다는 점, 그리고 마지막으로 여성 환자의 산과력을 모두 확인할 수 없었다는 점이다. 하지만, 수혈 환자군에서 비예기항체 생성자의 후향적 분석을 통해 Rh 항원 부적합 수혈에 의한 동종면역 생성을 다수 확인할 수 있었고, 특히 공여혈액과 수혜자의 표현형 확인이 가능하였던 Rh 계열의 동종면역 생성자 모두가 공여혈액은 E 항원 양성, 수혜자는 E 항원 음성으로 나와, 수혈 전 검사로 수혜자 및 공여혈액에 대한 Rh 항원 표현형 검사를 시행하여 Rh 적합수혈을 시행한다면, Rh 계열의 동종면역 생성은 대부분 예방할 수 있음을 재확인할 수 있었다.

현재까지는 골수이형성증후군과 같이 반복 수혈이 필요한 질환에서 주로 예방적 적합혈 수혈을 시행하여 왔다. 하지만, 반복 수혈뿐 아니라 면역억제 유무, 나이, 성별 등 동종항체생성에 영

향을 주는 환자의 요인이 아주 다양하며[15], 이러한 요인들을 모두 고려하여 적합혈 수혈 대상군을 특정하기가 쉽지않다. 본 연구 결과에서 보이는 것과 같이 부적합수혈에 의해 Rh 계열의 동종항체를 생성한 환자들의 질환군이 일반적인 동종항체 생성 환자들의 질환 분포와 크게 다르지 않고[2] 특정 질환군에 국한되어 있지 않으므로, 모든 적혈구제제의 RhCE 항원형이 이미 제공되고 있는 상황에서는, 특정 대상군을 지정하기보다는 적혈구수혈이 필요한 모든 환자에서 최초 수혈 시작 전 Rh 표현형 검사를 시행함으로써 손쉽게 향후에 모든 수혈에서 가능한 적합혈을 선별하여 수혈하도록 하는 방안도 고려해야 할 것이다.

요 약

Rh 적혈구항원은 수혈에 있어 중요한 항원으로, Rh 계열 동종항체가 생성될 경우 용혈성 수혈 반응을 일으킬 수 있으며 적합혈 수혈에 어려움을 야기한다. 하지만, 수혈 전 검사에서 RhCE 항원에 대한 표현형 검사와 적합혈 수혈이 기본적으로 시행되지 않아, Rh 동종항체를 생성하는 경우가 발생하고 있으므로, 수혈 혈액의 Rh 항원형 정보를 이용하여, Rh 부적합 수혈에 의한 감작발생의 정도를 후향적으로 조사해 보고자 하였다. 2016년 11월부터 2017년 12월까지 수혈이 시행된 환자의 수혈력 및 수혈된 혈액과 환자의 Rh 항원 표현형을 비교하였다. 수혈이 시행된 3,553명 중 총 99명의 환자에서 비예기항체검사 상 양성으로 확인되었으며 이중 48명(48.5%)에서 Rh 계열 동종항체가 동정되었다. 가장 높은 빈도를 보인 비예기항체는 anti-E로 38명(38.4%)의 환자에서 확인되었으며, Rh 동종항체를 보이는 환자 중 11명에서 환자의 Rh 표현형과 불일치한 적혈구 제제

를 수혈한 뒤 새롭게 Rh 동종항체가 형성되었음을 추정할 수 있었다. 본 연구에서 Rh 계열의 동종항체 발생의 상당수가 부적합 수혈에 의해 발생하였음을 확인하여, C, c, E, e를 포함한 Rh 항원 적합혈 수혈의 필요성을 재확인하였다.

References

1. Kim SY, Kang JE, Song du Y, Kim KH, Kim HH, Lee EY, et al. Comparison of the frequencies and distributions of unexpected antibodies based on different calculation criteria. *Korean J Lab Med* 2009;29:152-7
2. 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
3. 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
4. Lin Y, Saskin A, Wells RA, Lenis M, Mamedov A, Callum J, et al. Prophylactic RhCE and Kell antigen matching: impact on alloimmunization in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Vox Sang* 2017;112:79-86
5. Sachan D, Jayakumar R, Varghese J, Rela M. An acute hemolytic transfusion reaction due to the “anti-c” rhesus antibody: a case report emphasizing the role of transfusion medicine. *Asian J Transfus Sci* 2015;9:213-5
6. 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
7. 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
8. Roback JD. Technical manual. 17th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Bank, 2011
9. Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion* 2006;46:250-6.
10. Kim JW, Kim WJ. Studies on the RBC alloimmunization after blood transfusions. *J Exp Biomed Sci* 2006;12:35-42
11. Kawai M, Tsugawa Y, Yoshimura A, Tofuku Y, Kuroda M, Takeda R, et al. [A case of acute hemolytic transfusion reaction due to alloantibodies against Diego b, Kidd a and Rh-Hr (E, c), resulting in disseminated intravascular coagulation and renal failure]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 1985;74:780-5. Japanese
12. Sachan D, Kumar AS. Delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-D in Rh (D) positive patient. *Asian J Transfus Sci* 2016;10:165-6
13. Han KS, Park KU, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014
14. 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
15. Karafin MS, Westlake M, Hauser RG, Tormey CA, Norris PJ, Roubinian NH, et al. Risk factors for red blood cell alloimmunization in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III) database. *Br J Haematol* 2018;181: 672-81