

무수혈적 치료에 대한 고찰

박창민

고신대학교 의과대학 응급의학

Analysis of Non-blood Transfusion Management

Chang-Min Park

Department of Emergency Medicine, Gospel Hospital, Kosin University, Busan, Republic of Korea.

Abstract

Background: We analyzed the effect of non-blood transfusion management in acute bleeding and anemia.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 105 patients who do not want transfusion in the Dong-A University Medical Center from November 2004 to December 2006. The patients were divided into two groups according to the necessity of the blood transfusion. We analyzed differences in the average of hemoglobin(Hb)/hematocrit(Hct) level, numbers of non-blood transfusion, hospital stay, outcomes, and also gained Hb increase and the average period taken to Hb 7.0 g/dL.

Results: A blood transfusion was considered to be necessary for 17 patients (16.2%). Nobody practically received a blood transfusion. Of those 17 patients, the average of Hb level was 5.4 g/dL. All of the 17 patients received the non-blood transfusion. The average period taken to Hb 7.0 g/dL was 8.2 days, and the Hb increase was 0.16 g/dL/day.

Conclusion: This research has shown an possibility that non-blood transfusion management can apply to acute bleeding or anemic patients who do not want transfusion.

However it seems rather early to conclude that non-blood transfusion management can substitute the traditional method of transfusion due to the limited research period and small number of patients.

It is increasingly important that the development of appropriate non-blood transfusion strategies for acute bleeding and therefore more studies are needed to define their role by controlled clinical trials.

Key words : Transfusion, hemoglobin, hemoglobin increase

서론

급성출혈에 의한 쇼크의 초기에는 일시적으로 유효 혈장량(effective circulating volume)을 증가시키기 위해 등장성 수액제제를 투여하기도 하지만 궁극적으로 혈액량을 증가시켜 말초 조직으로의 산소공급 증대를 위해선 각종 혈액제제의 수혈이 필요하다. 그러나 환자의 종교적 신념이나, 언론매체를 통한 바이러스성 간염과 후천성 면역 결핍 증후군(AIDS) 등 수혈에 의한 감염 사고가 잇따름에 따라 수혈을 거부하는 사례가 점차 늘어나고 있다.

과거에는 수혈을 거부하는 환자에게 유효 혈장량을 증

가시키기 위해 합성 콜로이드제제를 투여하거나, 말초조직으로의 혈액공급을 증대시키기 위해 심수축제를 투여하고 진단검사용 혈액채취를 가급적 줄이는 등의 대증치료 외에는 치료 방법이 없었으나 최근에는 적혈구 생성을 촉진시키기 위해 erythropoietin과 철분제제를 투여하는 등의 내과적 약물치료와 수술시 자가수혈, 급성 동량 혈액 회석법등의 다양한 무수혈 치료법들이 개발되어 왔다. 뿐만 아니라 최근에는 산소 운반 능력을 갖춘 hemoglobin based oxygen carrier (HBOCs)와 perfluorocarbon-based oxygen carrier (PFBOCs)와 같은 적혈구 대체제(red blood cell substitutes)에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다.¹⁾

본 연구에서는 본원 응급실을 통해 내원한 환자 중 급, 만성 출혈로 수혈을 해야 함에도 불구하고 환자의 뜻에 따라 무수혈 치료를 했던 환자들의 임상적 결과를 분석하고 무수혈 치료의 효과를 평가하여, 수혈 대체 요법의

교신저자 : Chang Min Park
Add : 34, Amnam-dong, Seo-gu, Busan, Republic of Korea
Department of Emergency Medicine,
Gospel Hospital, Kosin University
TEL : 051-990-6881 FAX : 051-990-3200
E-mail : ppp2631@naver.com

기준 마련에 이바지 하고 점점 심각해져 가는 수혈공급 부족에 대해서도 도움이 되고자 이 연구를 하게 되었다.

대상 및 방법

2004년 11월부터 2006년 12월까지 26개월 동안 동아대 학교 의료원 무수혈센터를 통해 내원한 응급실 환자 중 의무기록이 분명한 105명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 105명 환자는 종교적 이유와 수혈에 의한 감염 때문에 수혈을 거부하는 경우였으며 성별 및 연령별 분포, 진료과와 병명, 혈색소 수치, 수혈의 필요성 여부 및 수혈 여부, 수술 여부 및 무수혈적 치료 여부, 입원기간, 그리고 환자의 생존 여부 등에 대해 조사하였다. 그리고 대상환자를 크게 수혈의 적응이 되는 환자와 수혈 적응이 되지 않는 환자로 분류하였고, 각각 환자군에서의 내원시점과 퇴원시점의 평균 혈색소 수치와 평균 입원 기간을 조사하였다. 수혈의 적응이 되는 환자에서는 실제 수혈이 이루어졌는지 여부와 무수혈 치료의 시행여부에 대해서도 조사하였으며, 무수혈적 치료를 통해 혈색소 7.0 g/dL까지 증가하는데 걸린 시간과 혈색소 증가율도 조사하였다. 환자의 결과는 증상의 호전으로 인해 퇴원하는 경우와 사망하는 경우로 분류하였다.

수혈의 적응증으로는 내, 외과적인 원인에 의한 급성 출혈이 있는 경우와, 정상 혈색소 수치를 가진 환자에서 2 L 이상의 실혈이 있는 경우 그리고 빈혈 환자에서 혈색소 수치가 7 g/dL 이하로 떨어지거나, 혈색소 수치 10 g/dL 이하이면서 빈혈 증상이 있거나, 심폐 질환이 있는 경우를 기준으로 하였다.²⁾

결 과

전체 대상 환자 105명중 남자는 46명(43.8%)이고 여자가 59명(56.2%)으로 남녀 비는 1:1.28이었고, 연령은 1세

에서 93세로 평균 연령은 52세이었다.

과별 분포에서 내과가 45명(42.9%)으로 가장 많았으며 다음으로 외과와 정형외과가 각각 16명(15.2%), 비뇨기과가 8명(7.6%), 신경외과와 산부인과가 각각 5명(4.8%). 신경과와 소아과가 각각 3명(2.9%), 흉부외과가 2명(1.9%), 성형외과와 이비인후과가 각각 1명(0.9%)을 차지하였다(Table 1).

Table 1. Distribution of patients by departments

Department	No. of patients (%)
Internal medicine	45 (42.9%)
General surgery	16 (15.2%)
Orthopedic surgery	16 (15.2%)
Urology	8 (7.6%)
Neurosurgery	5 (4.8%)
Obstetrics & gynecology	5 (4.8%)
Nurology	3 (2.9%)
Pediatrics	3 (2.9%)
Thoracic & cardiovascular surgery	2 (1.9%)
Plastic surgery	1 (0.9%)
ENT	1 (0.9%)

ENT=ear, nose and throat

전체 105명중 수혈 적응증에 속하는 환자는 17명(16.2%)이었고 나머지 88명(83.8%)은 수혈이 필요하지 않았다. 수혈이 필요한 상기 17명에서 실제 수혈이 시행된 경우는 한명도 없었다.

수혈 적응증에 속하는 환자군의 평균 혈색소 수치는 내원시 5.4 g/dL 이었고 퇴원시 9.3 g/dL 이었다. 수혈 적응증에 속하지 않는 환자군의 평균 혈색소 수치는 내원시 11.3 g/dL 이었고 퇴원시 12.3 g/dL 이었다. 수술을 시행한 환자는 36명(34.3%)이었고 이중 수혈 적응증에 속한 환자는 9명(8.6%)이었으나 수혈을 받은 환자는 한명도 없었다(Table 2).

수혈 적응증에 속한 17명과 수혈 적응증에는 속하지 않았지만 추가 출혈이 의심되거나 출혈의 가능성이 높은 수술을 받아야만 했던 7명(6.7%)을 포함한 총 24명(22.9%)의 환자에서 혈색소 수치의 범위에 따라 무수혈적 치료가 시행되었다(Table 3).

수혈을 필요로 했던 환자군과 수혈을 필요로 하지 않

Table 2. Classification of patients by the necessity of the blood transfusion

	Patients (%)	Hb (g/dL) (mean,range)	Hct (%) (mean,range)	Operation	No. of non-blood transfusion	Period of hospitalization (day) (mean,range)	Death
Transfusion, indicated	17(16.2%)	5.4(1.7-6.9)	16.7(5.0-24.2)	9	17	21.4(2-83)	2
Transfusion, not indicated	88(83.8%)	11.3(8.1-16.4)	33.1(22.1-47.5)	27	7	10(1-40)	3
Total patient number	105(100%)						

Hb=hemoglobin, Hct=hematocrit

Table 3. Regimens for non-blood transfusion management

Hb(g/dL)	Drug	Dose
5.0 ~ 6.9	rhEPO	Recormon [®] 8000U three times weekly SC
	Iron supplements	Ferrum Pola [®] 2 tablet once daily PO
		or Venoferrum [®] 2700mg once daily IV
~ 4.9	rhEPO	Recormon [®] 12000U three times weekly SC
	Iron supplements	Venoferrum [®] 5400mg twice daily IV

rhEpo=recombinant human erythropoietin, SC=subcutaneous injection, PO=Per Os; by mouth, IV=intravenous injection

있던 환자군의 평균 입원 일수는 각각 21.4일과 10일 이었다. 증상의 호전으로 퇴원한 환자는 100명(95.2%)이었고 치료 중 사망한 환자는 5명(4.8%)이었다. 의학적으로 수혈이 필요 하였지만 수혈을 하지 않고 무수혈 치료를 시행한 17명중 2명(11.8%)이 사망하였다. 교통사고로 인한 하지 찢이김 손상 환자는 응급 수술을 시행하였으나 술 후 합병증인 파종성혈관내응고증후군으로 사망하였고 만성 빈혈과 흡인성 폐렴을 주소로 내원한 환자는 급성호흡곤란증후군으로 사망하였다.

수혈을 필요로 했던 환자군에서 치료 중 사망한 2명을 제외한 나머지 15명에서 무수혈 치료를 시행한 후 더 이상 출혈 소견이 없으면서 혈색소 수치인 7.0 g/dL 까지 도달하는데 평균 8.2일이 소요되었고 하루 평균 0.16 g/dL 씩 증가하는 것으로 조사되었다(Table 4).

Table 4. Summary of patients with indicated transfusion

Age / Sex / Diagnosis	Hb (g/dL)	Hb increase (g/dL/day)	Recovery date* (day)	Period of hospitalization (day)	Outcome
1) 51-year-old male: motor vehicle crash with tibia fracture	6.9	0.03	3	18	Survived
2) 40-year-old female: bleeding of uterine myoma	6.3	0.12	6	7	Survived
3) 60-year-old male: esophageal varix bleeding	4.6	0.30	8	9	Survived
4) 69-year-old male: motor vehicle crash with pelvic bone & ramus fracture	6.3	0.10	7	83	Survived
5) 78-year-old female: slip with long bone fracture	4.3	0.30	9	20	Survived
6) 67-year-old female: slip with long bone fracture	6.5	0.10	5	20	Survived
7) 67-year-old female: esophageal varix bleeding	5.5	0.17	9	24	Survived
8) 67-year-old female: aspergilloma	6.2	0.09	9	16	Survived
9) 39-year-old male: fall with subdural and epidural hemorrhage, skull fracture	5.7	0.13	10	43	Survived
10) 47-year-old female: leukopenic fever and anemia	6.9	0.03	4	4	Survived
11) 69-year-old female: esophageal varix bleeding	5.9	0.14	8	24	Survived
12) 56-year-old female: postoperative bleeding (colon cancer)	4.8	0.18	12	38	Survived
13) 47-year-old male: pancytopenia d/t liver cirrhosis	5.9	0.09	12	22	Survived
14) 51-year-old male: esophageal varix bleeding	4.9	0.30	7	12	Survived
15) 40-year-old female: iron deficiency anemia	3.0	0.29	14	14	Survived
16) 84-year-old female: dementia, aspiration pneumonia	6.4			7	Death
17) 6-year-old female: motor vehicle crash with lower extremity crushing injury	1.7			2	Death

Hb=hemoglobin,

*recovery date: the average period taken to Hb 7.0 g/dL.

고 찰

본 연구의 대상 환자들이 무수혈적 치료를 원했던 이유는 일부 이유가 분명하지 않은 경우를 제외하고는 대부분 종교적 이유 때문이라 생각된다. 하지만 종교적인 이유 이외에도 최근 수혈로 야기될 수 있는 위험과 합병증으로 인해 수혈을 거부하는 경우가 점차 증가하고 있는데, Human immunodeficiency virus (HIV), Hepatitis B, C 에 이어 severe acute respiratory syndrome (SARS),³⁾ West Nile virus,⁴⁾ Prion-related disease⁵⁾ 등도 수혈을 통해 전염이 가능한 것으로 보고되고 있다.

따라서 동종 혈액을 수혈 하지 않는 수혈 대체 요법으로서 무수혈적 치료 요법에 대한 관심이 증가하고 있는 것이 사실이다. 하지만 이런 무수혈 치료는 대량 급성 출혈 환자에게는 한계점을 가지고 있을 뿐만 아니라 적절한 시기에 수혈이 이루어지지 않음으로 인한 합병증을 초래하게 되고 환자의 생명도 심각하게 위협받게 된다. 무수혈 치료 요법으로는 여러 가지 내·외과적인 방법이 있다. 먼저 내과적 치료법으로는 환자의 체액량을 유지하거나 늘리기 위해 정질액이나 교질액을 투여하고 적혈구 조혈을 위해 erythropoietin과 철분제제를 투여해 볼 수 있다. erythropoietin은 미성숙 적혈구인 적아구 전구세포

의 분화와 증식을 촉진시켜 적혈구 조혈(erythropoiesis)을 조절하는 역할을 한다.

최근의 연구에서 외상에 의한 출혈이 아니더라도 빈혈이 동반된 중환자에서는 혈장내 내인성 erythropoietin의 농도가 충분하지 않다는 것이 입증되었고,⁶⁻⁸⁾ 다발성 외상 환자에서 낮은 헤모글로빈 농도에 대해 내인성 erythropoietin이 적절히 반응하지 않는다는 것이 밝혀졌다.⁹⁾

이는 여러가지 inflammatory cytokine(interleukin-1, tumor necrosis factor- α)이 erythropoietin 유전자의 활성을 방해하거나, 변화된 iron 대사와 함께 골수자체에서 적혈구가 생성되는 것을 억제하는 등의 다양한 요인에 의한 것이다. 따라서 정확한 용량과 투여시기에 대해서는 명확하지 않지만 수혈을 원하지 않는 급성 출혈 및 빈혈환자에게 수혈대체로서 외인성 erythropoietin인 recombinant human erythropoietin (rhEPO)과 철분제제를 조기에 투여하는 것이 효과가 있음이 여러 연구에서 밝혀졌다.

Corwin 등¹⁰⁾은 중환자들을 대상으로 고용량 rhEPO(300 units/kg)를 투여하여 hematocrit를 증가시켜 수혈을 50% 감소시켰으며 사망률의 증가는 없었다고 보고하였다.

Vanlperen 등⁸⁾은 낮은 내인성 erythropoietin 수치를 보이는 중환자에서 rhEPO를 투여하여 적혈구 조혈을 강력히 시사하는 혈장내 transferrin 수용체와 reticulocyte 수치 증가를 관찰하였다.

최근엔 hemoglobin based oxygen carrier (HBOCs)와 perfluorocarbon-based oxygen carrier (PFBOCs)와 같은 적혈구 대체제(red blood cell substitutes)에 대한 연구도 활발히 진행되고 있는데, Mellen 등¹¹⁾은 심한 빈혈환자에서 HBOCs의 투여한 예를 언급하였고, Cothren 등¹²⁾은 급성 출혈 환자에서 erythropoietin과 HBOCs의 병용투여로 성공적으로 치료하였음을 보고하였다.

예정된 수술의 경우 rhEPO의 술 전 투여를 통해 술 중 실혈을 보상하거나,^{13,14)} 술 전에 환자로부터 전혈을 빼낸 뒤 정질액이나 교질액으로 대신 보충한 뒤 술 중 실혈량 만큼 미리 뽑아둔 전혈로 수혈을 해주는 급성 동량 혈액 희석(acute normovolemic hemodilution)등의 방법을 통해 효과적으로 수혈을 대체할 수 있지만 급성 출혈의 경우 상기 방법을 적용하기에는 다소 한계가 있다.

동아대학교 의료원 무수혈 센터에서는 지혈 촉진을 위해 Aprotinin과 비타민 K, 그리고 적혈구 생산을 증대시

키기 위해 혈색소 수치에 따라 recombinant human erythropoietin (rhEPO)(Recormon[®];Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) 4000~12000 IU 를 주3회 투여하였고 철분제제는 경구(Ferrum Pola[®];중외) 또는 정맥투여(Venoferrum[®];Vifor Inc, St. Gallen, Switzerland)를 하였다(Table 3). 수술적 방법으로 술중 유출된 혈액을 모아 재투여 하는 방법과 자가수혈법은 최근에 보편화되어 있으며 전기소작기 또는 초음파 소작기 등 다양한 수술용 기구들의 발달로 술중 실혈을 최소화하고 있다. 이 뿐만 아니라 술중 대량 실혈이 예상되는 경우에는 술 전 rhEPO를 예방적으로 투여하거나 출혈부위를 우선순위에 따라 나누어 단계적으로 수술을 시행하는 등의 적극적인 방법을 시행해오고 있다.

설립된 무수혈 센터를 통해 내, 외과적 무수혈 치료가 체계적으로 이루어 질수 있었으며 이로 인해 수혈이 필요한 환자군에서 무수혈 치료 후 혈색소가 하루 평균 0.16 g/dL 씩 증가하였으며 혈색소가 7.0 g/dL까지 증가하는데 약 8.2일이 소요되는 결과를 얻을 수 있었다.

물론 본 연구에서는 연구 기간이 매우 짧고 연구대상이 적다는 점, 무수혈 치료의 효과로서 혈색소 조혈을 정확히 사사하는 reticulocyte 수치 등을 조사하지 않은 점, 동일한 수혈 적응이라 하더라도 급성출혈과 만성빈혈로 나누어 비교해 보지 않은 점 등의 제한점을 가지고 있다.

무수혈 치료는 수혈로 인한 바이러스성 간염과 AIDS 같은 질환의 감염이나 면역 억제와 관련한 암 재발의 위험을 줄일 수 있는 장점이 있을 뿐만 아니라, 현재 활발히 연구가 진행 중인 적혈구 대체제 같은 신기술을 제외하고는 기존의 치료법과 술기만으로도 얼마든지 적용가능하다. 그리고 출혈을 사전에 예방하고 술중엔 출혈을 최소화할 수 있는 술기를 선택하며 적혈구 조혈을 증가시키는 제제들을 투여하는 것뿐만 아니라 혈색소 수치에만 의존한 맹목적인 수혈 관행 또한 지양하는 등의 의료진들의 적극적인 자세 또한 요구된다.

물론 무수혈 치료가 수혈 자체를 완전히 대체할 수 없는 만큼 종교적 신념 여부와 상관없이 환자 개개인의 의사를 존중하여 수혈의 필요성과 위험성에 대해 충분히 논의 하여 결정해야 한다.

최근 우리나라의 여러 병원들에서 무수혈 치료에 관심이 증가하고 무수혈 센터를 운영하면서 무수혈 치료에 보다 적극적인 병원들이 점차 늘어나고 있다. 그러나 실제로 응급실에서 무수혈 치료를 적용하는데 아직까지 한계가 있으며 향후 무수혈치료에 대한 관심이 증가하고

특정 종교에만 국한되는 적용 범위를 넘어 무수혈 치료에 대한 보다 많은 수요가 요구될 전망에 따라 치료방법에도 획기적인 개선을 이루고 응급실을 내원하는 급성 출혈 환자에서의 무수혈 치료에 대한 적절한 치료요법의 정립이 요구된다.

결 론

본 저자는 수혈이 필요한 환자군에서 무수혈 치료의 적용 가능성을 볼 수 있었으나 짧은 연구기간과 적은 연구대상으로 인해 그 효과를 완벽히 대변할 수 없는 한계가 있었다. 향후 생명을 위협하는 급성 출혈 환자와 만성 빈혈환자에서 다양하고 적극적인 무수혈 치료 요법들을 적용한 후 비교하는 등, 좀 더 체계적인 조사와 연구가 필요할 것으로 생각된다.

국문초록

목 적: 종교적 이유, 수혈에 의한 감염 등 여러 가지 이유로 수혈을 거부하는 환자들이 점차 늘어나고 있다. 저자는 무수혈 치료에 대한 임상적 분석을 통해 무수혈 치료의 효과를 평가하고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 2004년 11월부터 2006년 12월까지 26개월 동안 동아대학교 의료원 무수혈센터를 통해 내원한 환자 105명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 환자의 혈색소 수치, 수혈의 필요성 여부 및 수혈 여부, 수술 여부 및 무수혈적 치료 여부, 입원기간, 그리고 환자의 생존 여부 등을 조사하였고 수혈의 적응이 되는 환자와 수혈 적응이 되지 않는 환자로 분류하여 수혈의 적응이 되는 환자에서 실제 수혈이 이루어졌는지 여부와 무수혈 치료의 시행여부, 각각 환자군에서의 평균 혈색소 수치와 평균 입원 기간도 조사하였다. 수혈의 적응이 되는 환자들에서는 무수혈적 치료를 통해 혈색소 7.0 g/dL까지 증가하는데 걸린 시간과 혈색소 증가율도 조사하였다.

결 과: 전체 환자 105명중 남성이 46명(43.8%), 여성이 59명(56.2%)이었고 평균 연령은 52세이었다. 수혈 적응증에 속하는 환자는 17명(16.2%)이었고 나머지 88명(83.8%)은 수혈이 필요하지 않았다. 수혈이 필요한 17명에서 실제 수혈이 시행된 경우는 한명도 없었다. 수혈 적응증에 속하는 환자군의 평균 혈색소 수치는 내원시 5.4

g/dL이었으며, 전체 환자 중 24명(22.9%)의 환자에서 무수혈 치료가 시행되었다. 수혈을 필요로 했던 환자군과 수혈을 필요로 하지 않았던 환자군의 평균 입원 일수는 각각 21.4일과 10일 이었다. 무수혈 치료를 시행한 17명 중 2명(11.8%)이 사망하였고 나머지 15명에서 무수혈 치료를 시행한 후 더 이상 출혈 소견이 없으면서 혈색소 수치인 7.0 g/dL 까지 도달하는데 평균 8.2일이 소요되었고 하루 평균 0.16 g/dL 씩 증가하는 것으로 조사되었다.

결 론: 본 연구는 수혈이 필요한 환자군에서 무수혈 치료의 적용 가능성을 볼 수 있었으나 짧은 연구기간과 적은 연구대상으로 인해 그 효과를 완벽히 대변할 수 없는 한계가 있었다. 향후 생명을 위협하는 급성 출혈 환자와 만성 빈혈환자에서 다양하고 적극적인 무수혈 치료 요법들을 적용한 후 비교하는 등, 좀 더 체계적인 조사와 연구가 필요할 것으로 생각된다.

색인단어: 수혈, 혈색소, 혈색소 증가율

참고문헌

- 1) Kim HW, Greenburg AG : Artificial oxygen carriers as red blood cell substitutes : a selected review and current status. *Artif Organs* 28 : 813-828, 2004
- 2) Tintinalli JE, Kelen GD, Stapezynski JS, Emergency medicine, A comprehensive guide. 6th Ed, New York : McGraw-Hill..p1348-1354, 2004
- 3) Ng LF, Wong M, Koh S, Ooi EE, Tang KF, Leong HN, Ling AE, Agathe LV, Tan J, Liu ET, Ren EC, Ng LC, Hibberd ML : Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in blood of infected patients. *J Clin Microbiol* 42 : 347-350, 2004
- 4) Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, Pham SM, Zaki S, Lanciotti RS, Lance-Parker SE, DiazGranados CA, Winquist AG, Perlino CA, Wiersma S, Hillyer KL, Goodman JL, Marfin AA, Chamberland ME, Petersen LR ; West Nile Virus in Transplant Recipients Investigation Team : Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 348 : 2196-2203, 2003
- 5) Hoey J, Giulivi A, Todkill AM : New variant Creutzfeldt-Jakob disease and the blood supply : is it time to face the music? *CMAJ* 159 : 669-670, 1998
- 6) Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Mélot C, Vincent JL : Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 23 : 159-162, 1997
- 7) Krafte-Jacobs B, Levetown ML, Bray GL, Ruttimann UE, Pollack MM : Erythropoietin response to critical illness. *Crit Care Med* 22 : 821-826, 1994

- 8) van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A : Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in ICU patients. Crit Care Med 28 : 2773-2778, 2000
- 9) Hobisch-Hagen P, Wiedermann F, Mayr A, Fries D, Jelkmann W, Fuchs D, Hasibeder W, Mutz N, Klingler A, Schobersberger W : Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. Crit Care Med 29 : 743-747, 2001
- 10) Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, Colton T, Corwin MJ : Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patient : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Crit Care Med 27 : 2346-2350, 1999
- 11) Mullon J, Giacoppe G, Clagett C, McCune D, Dillard T : Transfusion of a polymerized bovine hemoglobin in a patient with severe autoimmune hemolytic anemia. N Engl J Med 342 : 1638-1643, 2000
- 12) Cothren C, Moore EE, Offner PJ, Haenel JB, Johnson JL : Blood substitute and erythropoietin therapy in a severely injured Jehovah's witness. N Engl J Med 346 : 1097-1098, 2002
- 13) Baldry C, Backman SB, Metrakos P, Tchervenkov J, Barkun J, Moore A : Liver transplantation in a Jehovah's Witness with ankylosing spondylitis. Can J Anaesth 47 : 642-646, 2000
- 14) Samuels J : The patient who is a Jehovah's Witness. Gen Surg News : 15-19, 1991