

Recombinant human erythropoietin을 이용한 무수혈 구강암절제 및 재건

김철환 · 이충현

단국대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Abstract (J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;37:9-14)Oral cancer resection and reconstruction without blood transfusion
by using recombinant human erythropoietin

Chul-Hwan Kim, Chung-Hyun Lee

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Dankook University, Choeran, Korea

Recently, the population of patients who refuse transfusion has increased for both religious and non-religious reasons, even in life threatening emergency situations. Their refusal has highlighted the need to develop nonblood transfusion surgery techniques to decrease the risk from blood transfusions.

A 57-year woman with an ulcerative lesion on the gingiva of the right upper molar area visited the department of oral and maxillofacial surgery in Dankook University Dental Hospital. After a preliminary evaluation, the patient was diagnosed with squamous cell carcinoma. As she refused blood transfusion during surgery for religious reasons, surgery was planned using recombinant human erythropoietin (rHuEPO) without a blood transfusion. The patient underwent a partial maxillectomy, supraomohyoid neck dissection, free radial forearm flap and split thickness skin graft under general anesthesia. rHuEPO and iron were used before and after surgery. The hemoglobin/hematocrit (Hb/Hct) level, iron (Fe) and total iron-binding capacity (TIBC) were assessed. The patient recovered completely without any blood transfusions. rHuEPO is a viable alternative for patients with religious objections to receiving blood transfusions.

Key words: Recombinant erythropoietin, Blood transfusion, Mouth neoplasms*[paper submitted 2010. 9. 27 / revised 2010. 12. 13 / accepted 2011. 1. 20]*

I. 서 론

1818년에 영국의 산부인과 의사인 James Blundell은 위암 환자에게 사람의 혈액 400 cc를 수혈하는데 성공하였으며 이것은 인류 최초로 사람의 혈액을 이용한 수혈로 인정하고 있다¹. 특히 산후 출혈이 심한 산모에게 수혈은 가장 효과적인 치료가 되기도 했지만, 1901년 Karl Landsteiner에 의해 ABO 혈액형이 발견되기 전까지는 용혈성 수혈부작용을 나타내기도 했다¹.

혈액을 통한 감염과 관리의 어려움, 혈액공급의 감소 등으로 인하여 의료계뿐만 아니라 사회적으로 무수혈수술에 대한 관심이 높아지고 있다. 현재 전국적으로 대학병원급

의료기관에서 무수혈센터를 운영하고 있으며 이를 통해 환자에게 보다 더 안전하고 효과적인 무수혈적인 치료를 시행하도록 노력하고 있다.

무수혈수술이란 외과적 질환을 치료하는 과정에서 발생하는 출혈을 최소화하고 환자 자신이 체내에서 혈액 생산을 최대로 활성화시키는 의료기법을 행하는 것이다. 이러한 진료를 통해 B형 간염이나 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)과 같은 수혈로 초래될 수 있는 질환의 예방 목적 또는 종교적 신념에 따라 수혈을 거부하는 환자에게 도움을 줄 수 있다². 저자 등은 편평세포암종(squamous cell carcinoma)으로 진단된 환자에게 수혈을 시행하지 아니하고 구강암절제술 및 재건술을 시행하여 합병증 없이 양호한 치료결과를 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

II. 증례보고

57세 여자환자로 상악 우측 구치부 발치와의 창상의 치유지연을 주소로 2010년 6월 2일 단국대학교병원 구강악안면외과에 내원하였다. 환자의 병력은 개인치과의원에서

김 철 환

330-714 충남 천안시 안서동 산29번지

단국대학교 치과대학 부속병원 구강악안면외과

Chul-Hwan Kim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry,

Dankook University

San #29 Anseo-dong, Choeran, 330-714, Korea

TEL: +82-41-550-1996 FAX: +82-41-551-8988

E-mail: kimchoms@dankook.ac.kr

약 4개월 전, 만성 치주염으로 상악 우측 제1대구치와 제2대구치와 제3대구치의 잔존 치근발치 후 부적합한 의치를 장착한 과거력을 가지고 있었다. 임상적 소견으로는 상악골 우측 무치악 치조능 및 상악 결절부에 해당하는 치은 부위에 약 2.0×3.0 cm 정도 크기의 궤양성 병소를 관찰하였고 촉진 시 동통 및 약간의 출혈 성향을 보였다.(Fig. 1)

방사선학적 소견으로는 panoramic view에서 특별한 소견은 보이지 않았으나, 자기공명영상을 통해 조영제를 이용한 T1 강조영상에서 상악동 점막이 비후된 소견을 보였는데 이는 상악동염에 의한 것으로 판단하였으며, 우측 상악동 내의 하벽 및 후벽의 일부가 흡수되었고, 상악골 우측 구치부 발치와의 협점막 및 경구개 치은 부위에 1.9×1.7×1.9 cm 가량 고강도의 신호를 관찰하였다.(Fig. 2) 또한 F¹⁸-

fluorodeoxyglucose positron emission tomography (F¹⁸-FDG-PET) 영상결과, 경부 림프절로의 전이는 보이지 않았고, 상악 구치부 치은 부위에서 고대사성 병변(standard uptake value 8.4)을 관찰하였다.(Fig. 3) 전신병력상, 혈액검사, 요검사, 체액전해질검사, 심전도검사 및 흉부방사선사진에서는 특이할 만한 이상소견은 보이지 않았다.

절개생검 시행결과 편평세포암종으로 최종 확진하였으며, 상기환자의 진술 및 임상, 방사선학적 소견을 종합하여 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 분류로 Stage II (T₂N₀M₀)로 진단하였다. 동년 7월 1일 단국대학교병원 구강악안면외과로 입원하였고, 종교적인 이유로 수혈을 거부하여 recombinant human erythropoietin (rHuEPO)을 이용하여 무수혈 구강암수술 및 재건을 계획하였다. 입원 후 수술 전 4일 동안 매일 rHuEPO (Epokine prefilled, CJ Pharma Co., Ltd., Seoul, Korea) 4,000 unit (Fig. 4)를 1일 2회 피하로 주사하였고, ferrous sulfate (Feroba-U, Bukwang Pharm Co., Ltd., Seoul, Korea) 80 mg을 하루에 2정씩 경구 투여하였다.

동년 7월 5일 경구삽관 및 전신마취하에 입술의 정중부 이개(lip split incision)의 연장과 경부절개 후 상견갑설골곽청술(supraomohyoid neck dissection), 상악골부분절제술(partial maxillectomy), 유리전완요골피판(radial forearm free flap) 및 분층피부이식(split-thickness skin graft)을 시행하였다.(Fig. 5) 수술 전 Allen's test를 시행하여 혈행의 적합성 여부를 확인하였고, 요골피판의 요골동맥(radial artery) 및 vena comitans를 안면동맥(facial artery) 및 내경정맥(internal jugular vein)의 분지에 연결하는 미세혈관문합술을 시행하였다. 전신마취하에 remifentanyl HCl (Ultiva, GlaxoSmithKline, Brentford, UK)을 0.1 µg/kg/min 속도로 infusion start 하였으며, 추가로 labetalol HCl (Labesin, Myungmoom Pharma Co., Ltd., Seoul, Korea) 5 mg, nicardipine



Fig. 1. Intraoral view of gingival lesion on maxilla, showing ulcerative lesion 2×3 cm diameter.

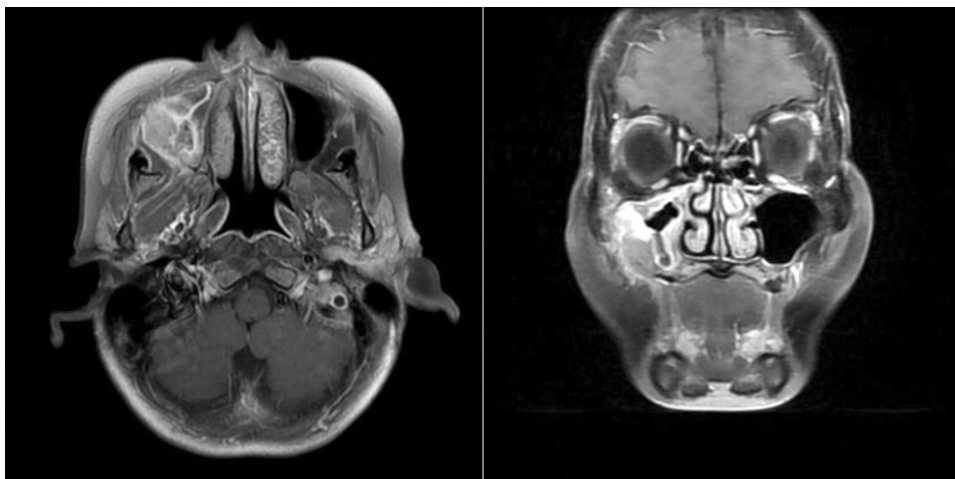


Fig. 2. Coronal and axial MRI (contrast-enhanced T1-weighted) showing soft tissue mass on right upper buccal mucosa and right hard palate.(MRI: magnetic resonance imaging)

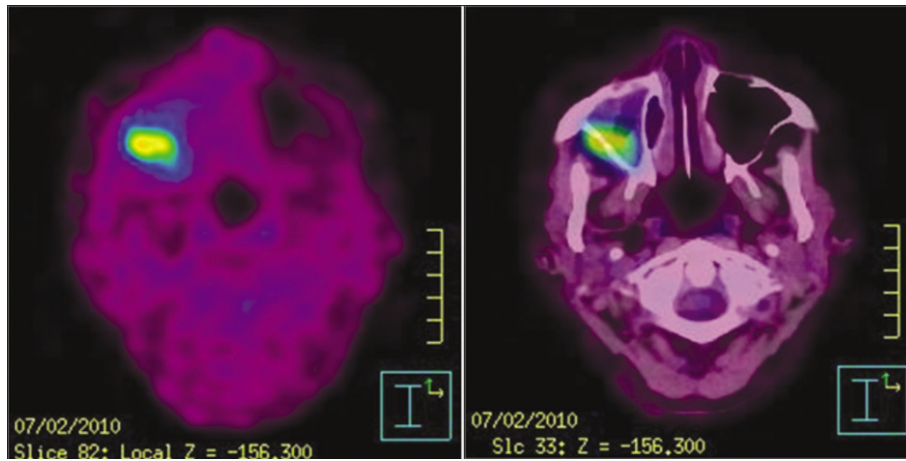


Fig. 3. F¹⁸-FDG-PET showing uptake of FDG on right upper gingiva area. (F¹⁸-FDG-PET: F¹⁸-fluorodeoxyglucose positron emission tomography)



Fig. 4. Recombinant human erythropoietin 4,000 unit/0.4 mL.

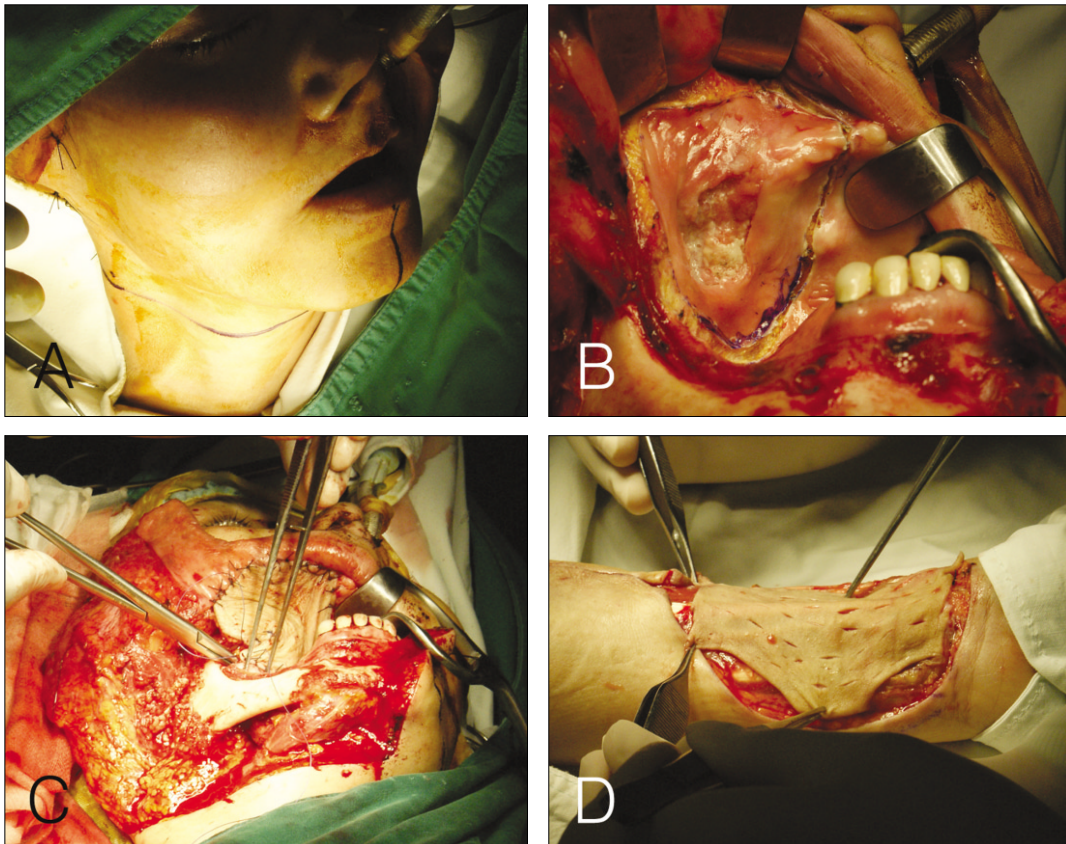


Fig. 5. Intraoperative view of case. A. Incision line for supraomohyoid neck dissection. B. Partial maxillectomy. C. Application of free radial forearm flap. D. Split thickness skin graft.

(Perdipine, Dong-A Pharmaceutical, Seoul, Korea) 100 µg을 정맥주사하여 혈압을 90/55 mmHg 정도로 조절하였다. 이와 같이 유도저혈압(induced hypotension)요법을 시행하여 발생되는 출혈량을 최소화하였고³, 절개 전 1:100,000 epinephrine이 포함된 국소마취제 사용 및 전기소작기를 이용하여 철저하게 지혈을 시행하였다. 필요할 때에는 tranexamic acid (Transamine-S, Jeil Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea) 500 mg을 정맥주사하여 지혈을 도모하였다. 수술 후에는 endotracheal tube를 유지한 상태로 중환자실로 옮겨진 후, 5 L/min 산소를 흡입시켜 산소포화도를 100%로 유지하였다. 또한 자가통증조절기를 사용하여 통증을 경감시키고, 수액을 fluid warmer (Hotline, SIMS, Rockland, USA)에 연결하여 체온저하로 인한 떨림으로 인한 대사량 증가를 최소화하여 산소소모량을 최대한 줄여 주었다⁴. 수술에 소요한 총 시간은 7시간 25분이고, 실혈량은 약 750 mL, 소변량은 2,290 mL, 수술 중 투여한 수액량은 하트만 씨 용액 1,600 mL를 포함하여 총 3,100 mL이다. 수술 직후 환자의 상태는 혈압 122/67 mmHg, 심박 수 67회/분, 체온 36.0°C 이었으며, 혈색소 농도는 9.3 g/dL, 적혈구 용적률 28.5%, 혈소판 210,000/mm³, prothrombin time (PT) 14.5초, international normalized ratio (INR) 1.20, activated partial thromboplastin time (aPTT) 30.6초였다.

수술 후에는 21일간 매일 rHuEPO 4,000 unit를 1일 2회 피하로 주사하였고, cobamamide (Acitnamide, Shin Poong Pharma Co., Ltd., Seoul, Korea) 1,000 µg을 1일 1회 근육으

로 주사하였다. 이외에도 성숙적혈구 생성에 필요한 철청철 부족 시 철결핍성빈혈(iron deficiency anemia)을 예방하기 위하여 수시로 iron, total iron-binding capacity (TIBC), unsaturated iron binding capacity (UIBC)를 확인하였고 (Table 1), 수술 후 4일, 8일, 16일째에 iron sucrose (Venoferrum, Choongwae Pharma Co., Seoul, Korea) 20 mg을 생리식염수 500 mL에 혼합하여 정맥주사하였다.

술전 및 술후 혈액학적 변화량을 관찰하였으며, 입원 당시 혈색소 수치가 12.5 g/dL이었으며, 수술 직후 9.3 g/dL까지 감소하였다. 술후 5일째 5.8 g/dL까지 급격히 감소하였으나 hemovac을 통해 배액되는 양은 경미하였고, 창상 부위에서 소량의 삼출액만을 관찰하였고 특이할만한 출혈소견은 보이지 않아 경과관찰하기로 하였다. 이후부터는 서서히 증가하는 양상을 보였고, 술후 21일째 8.3 g/dL로 안정을 되찾아 rHuEPO 및 Acitnamide의 투약을 중지하였다.(Table 1) 또한, 혈색소 수치가 술후 5일째 5.8 g/dL까지 감소하였으나, 수혜부의 전완요골피판의 혈행은 원활하게 유지되었으며, 사강(dead space)의 형성으로 인한 2차감염 및 피판의 괴사 등의 합병증 없이 양호하게 치유되었다.

III. 고 찰

현재 모든 혈액에 대한 hepatitis B surface (HBs) 항원검사가 의무화되었고 ABO, Rh 혈액형, 매독, 간염, 간기능검사를 비롯하여 human immunodeficiency virus (HIV) 항체검사

Table 1. The changes of complete blood cell count (CBC), serum iron (Fe), TIBC, UIBC during pre- and postoperative period

	WBC (1,000/mL)	RBC (10 ⁶ /mL)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	Platelet count (1,000/mL)	Iron (Fe) (µg/dL)	TIBC (µg/dL)	UIBC (µg/dL)
Admission	4.26	4.45	12.5	38.7	190	123	347	224
Before surgery	4.04	4.65	12.5	40.1	199	-	-	-
After surgery	11.78	3.26	9.3	28.5	210	-	-	-
POD #1	10.71	3.09	8.7	26.7	185	13	200	187
POD #3	10.16	2.21	6.2	19.3	128	-	-	-
POD #4	8.30	2.05	5.9	18.2	120	54	191	137
POD #5	9.66	2.06	5.8	18.2	122	150	196	46
POD #7	6.86	2.45	6.9	22.4	133	-	-	-
POD #8	5.57	2.57	7.2	23.4	150	34	246	212
POD #9	5.44	2.49	7.1	23.1	137	85	257	172
POD #11	5.01	2.43	7.1	22.9	137	26	239	213
POD #14	2.57	2.35	6.7	22.5	117	-	-	-
POD #16	2.42	2.34	6.7	22.8	141	19	189	170
POD #17	2.86	2.44	6.9	24.0	161	53	196	143
POD #21	2.60	3.02	8.3	29.2	229	-	-	-
POD #24	2.23	3.34	8.7	31.4	190	17	276	259
POD #36	4.91	3.87	9.7	33.1	246	21	329	308
POD #43	4.12	4.26	10.5	35.4	234	18	326	308

(TIBC: total iron-binding capacity, UIBC: unsaturated iron binding capacity, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, POD: post-operative day)

를 실시하게 되었음에도 불구하고, 잠복기 혈액의 수혈로 인한 간염이나 AIDS와 같은 수혈로 초래될 수 있는 질환을 예방하고 종교적 신념에 따라 수혈을 거부하는 환자들에게 무수혈 수술을 적용함으로써 도움을 줄 수 있다⁵. Corwin⁶은 적혈구 수혈을 받았을 때 임상적으로 중요한 면역억제와 관련한 암재발과 수술 후 감염의 위험성의 증가뿐만 아니라 동종수혈을 받는 환자들에서 이환율, 입원기간 및 비용이 증가하였다고 보고하였고 Spahn과 Casutt⁷은 동종수혈을 피하여 총 치료비의 절감이 있다고 보고하였다.

종교적인 이유로 수혈을 거부한 환자들의 경우 정질액(crystalloid), 교질액(colloid), starch와 같은 수액치료를 포함한 대부분의 내·외과적인 치료에 대해서는 허용을 하나 전혈, 적혈구, 혈소판, 백혈구, 혈장의 수혈은 허용하지 않는다⁸. 본 증례에서는 종교적인 이유로 수혈을 거부한 환자에게 수술 전 rHuEPO 및 철분제를 이용한 조혈기능의 증대와 수술 중에는 세심한 지혈과 신속한 수술, 국소/전신지혈제 및 적합한 수액, 저혈압 마취(hypotensive anesthesia), 수술 후에는 술전과 마찬가지로 조혈기능의 증대 및 산소모량 감소 등으로 치료를 진행하였다.

흔히 많은 출혈이 예상되는 경우에 사용할 수 있는 수혈 방법으로는 다량의 출혈이 예상되는 수술 1개월 전부터 혈액생성을 촉진하는 호르몬제와 철분제를 복용하면서 미리 자기혈액을 채취해 놓았다가 재주입하는 방법인 자가공혈법(autologous blood donation) 및 술전에 환자로부터 전혈을 빼낸 뒤 정상 순환체액량의 유지를 위해 정질액이나 교질액으로 대신 보충한 뒤 술중 또는 술후 실혈량 만큼 미리 뽑아둔 전혈로 수혈하는 급성 동량성 혈액희석법(acute normovolemic hemodilution)을 들 수 있으나, 본 증례에서는 환자 본인이 거절하여 사용할 수 없었으며, 수술 특성상 수술 중 발생한 환자의 실혈을 모아서 재주입하는 혈액회수장치를 이용하는 방법으로써 흡인기와 거즈로 제거된 혈액을 필터를 통하여 산소운반 세포인 적혈구만 다시 되돌려 주는 방식인 자가혈액회수기(cell saver)는 사용이 불가하였다^{10,11}.

일반적으로 erythropoietin (EPO)는 저산소증이 있는 경우 신장에서 생성되며 혈류를 따라 순환해서 골수에 이르게 되면 적혈구 생성을 촉진시킨다. 이를 통해서 혈액의 산소 운반능력을 증가시켜 저산소증을 바로 잡아 주는 피드백으로 작용한다. 일반적으로 만성 신부전환자들의 경우 신장기능이 약해서 신장에서 정상적으로 이 호르몬을 생산하지 못하기 때문에 빈혈이 발생하기 쉽다. 초기에는 이런 환자들을 치료하기 위해 rHuEPO가 만들어졌으나, 이를 수술 전후에 고용량으로 투여하여 조혈기능을 증대시켜줄 수 있다^{12,13}. 단기간에 빨리 적혈구 용적을 증가시키고자 할 때 600 unit/kg을 1주일에 1번 투여하거나 300 unit/kg을 격일로 투여하면 1주일에 혈색소가 1 g/dL씩 증가하는 것을 관찰할 수 있다. 하지만 계속해서 고용량으로 사용하게 되면 성숙적혈구 생성에 필수적인 혈청 철부족 현상을 초래

하여 급기야 철결핍성빈혈을 야기할 수 있으므로 항시 철분제제가 동반될 필요가 있다. rHuEPO 치료에서 염두에 두어야 할 것은 하루에 적어도 100 mg의 철분이 보충되어야만 골수를 자극하여 적혈구 생성을 촉진시킬 수 있다는 것이다¹⁴. 철분제를 과다하게 사용한 경우 합병증으로 위장장애 및 흑변(melena)이 발생할 수 있다고 하나, 본 증례에서는 관련된 증상은 관찰되지 않았다. 수술 전 4일 동안 rHuEPO 8,000 unit와 Feroba-U 160 mg을 매일 피하 및 경구로 투여하였지만, 입원 당시와 수술 전 혈액소검사 수치에서 별다른 차이를 보이지 않았다. 이는 골수를 자극하여 적혈구 생성을 자극하기에는 충분한 시간이 아니었지만 수술 후 출혈로 인한 빈혈을 예방하는 효과가 있었을 것으로 생각한다. 하지만 rHuEPO의 부작용 또한 보고된 바 있다. rHuEPO를 정기적으로 고용량으로 주입하면 적혈구가 비정상적으로 증가하여 고점도증후군(hyperviscosity syndrome)이 발생할 수 있다는 점이다¹⁵. 이로 인한 급격한 혈압상승으로 두통, 의식장애, 경련 등이 나타나는 경우가 있으므로 혈압, 적혈구 용적률 등의 추이를 주의 깊게 관찰하면서 필요한 경우에는 혈압약의 용량을 증대시킬 필요도 있다. 때로는 구역, 구토, 피부발진, 비출혈, 간기능 이상 및 발열 증상이 나타날 수도 있으므로 주의를 기울일 필요가 있다.

또한, 조혈과정에 관여하는 인자로 비타민 B₁₂와 엽산(folic acid)을 들 수 있다. 이들은 세포 내 purine, thymidine, methionine의 합성에 필요한 조효소로 결핍 시 DNA 합성 장애가 발생하여 세포질은 정상적으로 합성되는데 반하여 핵은 세포분열이 정지 또는 지연되어 세포의 거대화를 초래하는 거대적아구성 빈혈(megaloblastic anemia)을 야기시키거나 골수의 적혈구 생성이 제대로 이루어지지 않을 수 있다. 특히 cobalt를 함유하고 있는 cobalamine인 비타민 B₁₂ 경우 위의 벽세포에서 분비되는 염산(hydrochloric acid)과 내인성 인자의 존재에서 소장에서 흡수되고 간에 저장된다. 위절제 등으로 내인성 인자가 부족한 경우에는 비타민 B₁₂의 흡수가 잘 안되므로 조혈기능이 장애를 받기도 한다. 한편, cobalt는 조혈조직에 산소부족을 유발하여 EPO 생성을 촉진하기도 한다. 따라서 적혈구 생성을 증가시키기 위해 수술 중에 발생한 실혈을 보충하기 위한 수술 후의 조치 방법으로 비타민 B₁₂, 엽산을 적절히 투여할 필요가 있다. 본 증례에서는 수술 후 비타민 B₁₂ 및 철분제제로 각각 Acitnamide 1,000 µg을 1일 1회 근육으로 주사하였고 Venoferrum 20 mg을 생리식염수 500 mL에 혼합하여 정맥 주사하였다. Acitnamide를 투여한 지 6일 경과한 후부터 혈색소 수치가 증가하였고, Venoferrum을 투여한 다음날 바로 iron level이 증가한 것으로 보아 혈청철 생성 및 조혈과정에 기여한 것으로 사료된다. 이외에도 아프로티닌(aprotinin)은 수술 후 출혈량 및 수혈 요구량 감소효과가 있다고 알려져 있다. 이는 serin protease inhibitor의 일종으로 저용량에서는 plasmin을 억제하여 과섬유소 용해를 감소시키

며, 고용량에서는 kallikrein을 억제시켜 항염증 효과와 혈소판 보존효과가 있다고 한다¹⁶. 하지만 적절한 용량 및 안전성에 대해서는 많은 연구가 필요할 것으로 사료되며, 수술의 특성상 미세혈관문합술을 시행한 후 혈전형성을 방지하여야 하므로 본 증례에서는 사용하지 않았다. 혈액대용제에 대해서도 많은 연구가 진행되었으며, 과불화화합물 계통으로 개발된 제제로 과불화탄소군(perfluorocarbons) 중 가장 알려진 것은 Fluosol-DA라 하는 것이 있다. 과불화탄소는 화학 및 생물학적으로 불활성이며, 산소에 대한 용해도가 혈장의 20배 정도로 산소와 이산화탄소에 대하여 높은 용해능을 가져 동맥혈 내의 산소용해량을 증가시키는 역할을 한다고 알려져 있으나¹⁷, 산소운반능력이 낮고 사용방법이 복잡하여 잘 사용하지 않고 있다.

악교정수술에서, 양악 또는 상악골수술 후 적혈구 용적률을 증가시키고 수혈의 필요성을 최소화하기 위해, 술전 2주 동안 매일 rHuEPO 600 unit/kg 피하로 투여한 결과, 적혈구 용적률의 상당한 증가를 관찰한 연구보고도 있으나, 하지만 젊고 건강한 환자의 경우 입원기간 및 회복시기에 큰 영향을 끼치지 못할 뿐 아니라, 굳이 수혈의 위험성을 감소시키기 위해 rHuEPO를 투여하기보다는 투약 후의 부작용 및 비용 부담을 생각하여 추천되는 방법은 아니라고 하였다^{18,19}.

결론적으로 수혈을 할 수 없는 종교적인 신념을 갖는 환자에 있어서 조혈기능의 증대와 사전에 충분한 준비를 통하여 안전하고 효과적으로 구강암 수술을 진행할 수 있었다. 하지만 이러한 무수혈수술이 수혈을 시행한 일반인들의 수술과 비교해 보았을 때 합병증 발생률에 있어서 어떠한 차이를 보일지에 관해서는 보다 광범위한 연구가 필요할 것으로 판단한다.

IV. 결 론

수술 후 낮은 혈색소 수치가 예상되는 환자에 있어 효과적으로 무수혈수술을 시행하기 위해서는 수술 전 조혈기능의 극대화, 수술 중에는 실혈량의 최소화 및 저혈압마취 및 술후에는 술전과 마찬가지로 조혈기능의 극대화 및 저체온요법이 뒷받침되어야 한다. 이를 위해서는 의료진이 환자 및 보호자에게 충분한 사전 설명 및 동의를 받는 것이 필요하다. 저자 등은 종교적인 이유로 수혈을 거부한 구강암환자에게 rHuEPO 투여를 통해 성공적으로 무수혈수술을 시행하였으며, 일반 혈액검사 및 생징후(vital sign)에 있어서 특이할 만한 합병증의 발생 없이 만족할만한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

References

1. Pelis K. Blood clots: the nineteenth-century debate over the substance and means of transfusion in Britain. *Ann Sci* 1997;54:331-60.
2. Goodnough LT, Shander A, Spence R. Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion* 2003;43:668-76.
3. Boldt J, Weber A, Mailer K, Papsdorf M, Schuster P. Acute normovolaemic haemodilution vs controlled hypotension for reducing the use of allogeneic blood in patients undergoing radical prostatectomy. *Br J Anaesth* 1999;82:170-4.
4. Schönhofer B, Wenzel M, Geibel M, Haidl P, Köhler D. Anemia increases work of breathing in patients with lung disease. *Med Klin (Munich)* 1997;92 Suppl 1:108-10.
5. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003;361:161-9.
6. Corwin HL. Blood transfusion: first, do no harm! *Chest* 1999; 116:1149-50.
7. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology* 2000;93:242-55.
8. Doyle DJ. Blood transfusions and the Jehovah's Witness patient. *Am J Ther* 2002;9:417-24.
9. Sacks DA, Koppes RH. Blood transfusion and Jehovah's Witnesses: medical and legal issues in obstetrics and gynecology. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:483-6.
10. Goodnough LT, Monk TG, Brecher ME. Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous-blood procurement. *Transfusion* 1998;38:473-6.
11. Marsh JC, Bevan DH. Haematological care of the Jehovah's Witness patient. *Br J Haematol* 2002;119:25-37.
12. Goodnough LT, Brittenham GM. Limitations of the erythropoietic response to serial phlebotomy: implications for autologous blood donor programs. *J Lab Clin Med* 1990;115:28-35.
13. Goodnough LT, Verbrugge D, Marcus RE, Goldberg V. The effect of patient size and dose of recombinant human erythropoietin therapy on red blood cell volume expansion in autologous blood donors for elective orthopedic operation. *J Am Coll Surg* 1994;179:171-6.
14. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000;96:823-33.
15. Coleman TR, Westenfelder C, Tögel FE, Yang Y, Hu Z, Swenson L, et al. Cytoprotective doses of erythropoietin or carbamylated erythropoietin have markedly different procoagulant and vasoactive activities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5965-70.
16. Levy JH, Bailey JM, Salmenperä M. Pharmacokinetics of aprotinin in preoperative cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1994;80:1013-8.
17. Riess JG. Perfluorocarbon-based oxygen delivery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2006;34:567-80.
18. Jaskolka M, Politano N, Lewallen B, White R, Phillips C. The impact of preoperative erythropoietin on recovery after orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(9 Suppl 1):9-10.
19. Politano NA, Jaskolka M, Lewallen B, White R, Phillips C. The effect of preoperative recombinant erythropoietin and type of surgical procedure on postoperative hematocrit following orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(9 Suppl 1):28-9.