

여호와의 증인에서 혈액 제제의 사용 없이 성공적으로 시행한 ABO 혈액형 부적합 생체 신장이식 1예

김원목 기념 봉생병원 내과

최안숙 · 유성민 · 이진호 · 오준석 · 김성민 · 신용훈 · 김중경

Case of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation without Blood Products in a Jehovah's Witness

An Sook Choi, M.D., Seong Min Yu, M.D., Jin Ho Lee, M.D., Joon Suk Oh, M.D.,
Seong Min Kim, M.D., Yong Hun Sin, M.D. and Joong Kyung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Bong Seng Memorial Hospital, Busan, Korea

ABO-incompatible kidney transplantations have been performed successfully in Korea without splenectomy using plasmapheresis, anti-CD20 monoclonal antibody infusions and other immunosuppressants. However, there is no report of a case of ABO-incompatible kidney transplantation in a Jehovah's Witness. Hence, we report our experience of successful ABO-incompatible kidney transplantation without blood products in a Jehovah's Witness. The recipient was treated with six sessions of plasmapheresis and he received intravenous rituximab before transplantation. Immunosuppressive regimen consisted of tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroid. The replacement fluid for plasmapheresis was 5% albumin solution instead of fresh frozen plasma. We measured the clotting factors before and after plasmapheresis and used cryoprecipitate to prevent bleeding.

Key Words: ABO-incompatible kidney transplantation, Clotting factors, Jehovah's Witness

중심 단어: ABO 혈액형 부적합 신장이식, 응고인자, 여호와의 증인

서 론

ABO 혈액형 부적합 신장이식에서는 수증자의 혈액에 있는 ABO 항체에 의해 체액면역기전으로 초급성 혈관성 거부반응이 일어날 수 있다(1). 그래서 현재 혈장교환술을 통한 항체제거와 항원 특이적 면역흡착법(antigen-specific immunoabsorption)과 항-CD20 단클론항체를 이용하여 ABO 혈액형 부적합 신장이식을 성공적으로 시행하고 있으며(2) 최근에는 ABO 혈액형 적합 신장이식과 비교해서 이식 성적에 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있다(3,4). 이러한 ABO 혈액형 부적합 이식의 성공은

뇌사자 장기이식을 대체하여 생체 신장기증자가 확대되어 신장이식의 기회를 높일 수 있게 해 주었다. 혈장은 이식수술 전에 시행하고 수술 후에도 혈액형 항체 역가에 따라 시행하기도 한다(5). 혈장교환술에는 신선동결혈장을 이용하거나 5% 알부민을 사용하며(6) 혈장교환술을 시행한 후에 여러 응고인자들의 부족에 의해 출혈성 경향이 생길 수 있어 이로 인해 수술 전, 도중, 후에 수혈이 필요할 수 있다. 하지만 환자의 종교적 신념으로 수혈을 거부하는 경우가 있는데 이런 경우 종교적인 이유 때문에 신장이식 치료의 기회를 갖지 못하는 일이 생길 수 있다. 그 대표적인 예가 ‘여호와의 증인’ 신자들의 경우인데 이들의 종교적인 신념을 지켜주면서 ABO 혈액형 부적합 신장이식을 하기 위해서는 혈액 제제를 사용하지 않는 신장이식이 필요하다. 이들에 대한 ABO 혈액형 부적합 신장이식의 예는 국내에 보고된 바 없으며 이에 저자들은 여호와의 증인 신자에게 시행한 혈액 제제를 사용하지 않은 ABO 혈액형 부적합 생체 신장이식의 1예를

책임저자 : 신용훈, 부산시 동구 좌천1동 68-11번지
김원목 기념 봉생병원 신장내과, 601-723
Tel: 051-664-4222, Fax: 051-664-4229
E-mail: syhpmj@hanmail.net

접수일 : 2011년 1월 19일, 심사일 : 2011년 3월 11일
게재승인일 : 2011년 3월 16일

보고하고자 한다.

증 례

환 자: 홍○○, 33세, 남자

주 소: 허약감 및 입맛 없음

병 력: 2009년 4월 원인을 알 수 없는 말기 신부전을 진단받고 신대체요법을 시작하지 않은 상태였다. 환자는 중국 동포로 환자의 누나가 결혼하면서 한국에 이주한 이후에 어머니와 함께 2006년부터 우리나라에 거주하였다.

과거력: 2007년에 좌측 대퇴 골두괴사로 타 병원에서 인공관절치환술을 받은 병력이 있었다.

가족력: 특이사항 없음

진찰소견: 환자는 만성 병색을 보이며 결막은 창백했다. 활력 징후는 혈압 140/90 mmHg, 맥박 78회/분, 체온 36.5°C였으며 호흡 청진상 폐음은 정상이며 심박동도 규칙적이고 심잡음도 청진되지 않았다. 복부검사상 장음 정상이며 촉진되는 복부 종괴도 없었다. 양측 하지에 함요 부종은 없었다.

검사소견: 내원 당시 혈액검사상 혈색소 8.6 g/dL, 헤마토크릿 26.0%, 백혈구 5,900/mm³, 혈소판 284/mm³였고 화학검사상 칼슘 8.2 mg/dL, 인 7.1 mg/dL, 혈청 요소 103.4 mg/dL, 크레아티닌 9.0 mg/d, 혈청 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 6.4 mEq/L, 알부민 2.4 g/dL로 측정되었다. 요검사상 요단백(+++), 요당(-), 24시간 요단백 5.04 g/day, 크레아티닌 청소율 9.32 mL/min이었다. 면역혈청학적 검사에서는 hepatitis B surface antigen/antibody (HBsAg/Ab) (-/-), antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV) (-), antibodies to human immunodeficiency virus (anti-HIV) (-)였다.

치료 및 경과: 입원 다음날 이중관 삽관 후 혈액투석을 시행하였다. 혈액투석 3회 후 혈청 혈색소가 7.7 g/dL까지 감소되었으나 수혈 없이 철분정맥주사(ferric hydroxide sucrose, 100 mg/5 mL, 주 3회) 및 조혈호르몬주사(recombinant human erythropoietin, 10,000 U/0.6 mL, 주 3회)를 투여하였다. 환자의 혈액형은 B⁺이고 어머니의 혈액형이 AB⁺이며 누나는 조직검사를 시행하여 IgA 신증이 진단되었다. 한국에는 더 이상의 친척은 없어서 AB⁺형 어머니에게서 받는 혈액형 부적합 신장이식을 진행하게 되었다. 신장 제공자인 어머니와의 human leukocyte antigen (HLA) 부적합 개수는 3/6개였으며 complement dependent cytotoxicity (CDC) 교차반응은 음성이며 IgG, IgM ABO 혈액형 항체 역가는 시험관법으

로 측정하였을 때 각각 1 : 128, 1 : 32였다. 이식 전 혈장교환술 및 수혈 가능성에 대해 설명하였으며, 이때 환자는 자신이 여호와의 증인 신자임을 밝혔다. 환자는 자신의 종교적 신념을 벗어나지 않는 범위 내에서 이식이 진행되기를 희망하였다. 이에 수술 전 환자의 빈혈을 수혈 없이 최대한 교정하기 위해 철공급과 조혈호르몬제의 용량을 늘려 사용하였으며 이식 15일 전 혈청 혈색소가 11 g/dL 이상이 되는 것을 확인하고 수술 11일 전부터 혈장교환술을 시작하였다. 혈장교환 시에 환자의 총 혈장량 2,400 mL를 5% 알부민으로만 치환하여 Cobe spectra (Gambro BCT, Inc., Lakewood, CO, USA) 혈액 성분채집기를 이용하여 이틀 간격으로 이식 전날까지 총 6회 시행하였다. 매 혈장교환술 전후로 IgG, IgM ABO 혈액형 항체 역가, 혈액 응고시간, 응고인자인 fibrinogen, factor VIII, antithrombin 그리고 von Willebrand factor (vWF)를 확인하였다. 세 번째 혈장교환술 후에 동결침전물(cryoprecipitate) 10 unit를 투여하여 혈액 응고시간과 응고인자 농도의 변화를 확인하였고 6번째 혈장교환 후에 동결침전물 10 unit와 vitamin K 10 mg/mL를 투여하고 다음날 이식을 시행하였다. 혈장교환술 3회 직후에는 혈장교환술 전에 481 mg/dL이었던 fibrinogen이 154 mg/dL로, 23.7 mg이었던 antithrombin은 8.9 mg/dL로, 72%였던 factor VIII이 53%로, 156.40%였던 vWF가 79.80%로 감소하였다. 삼회 교환술 후 동결침전물 10 unit를 투여하여 응고인자의 증가 폭을 확인하였는데, 4회 혈장교환술 직전 fibrinogen이 355 mg/dL로, antithrombin은 17.8 mg/dL로, factor VIII이 93%로, vWF가 104.27%로 증가되었다. 혈장교환술 전과 직후 및 24시간 뒤 각각의 응고인자는 교환술 시행 직후 감소하며, 이후 24시간 뒤 증가하고 48시간 뒤(다음 교환술 직전) 더 상승되는 양상이나 1회 교환술 전만큼으로 회복되지 않았다. 이 추세가 혈장교환술을 시행할 때마다 반복되어 각 응고인자들은 지속적으로 감소하였고 침전동결물 투여로 다시 상승되었다(Fig. 1). IgG, IgM ABO 혈액형 항체 역가는 첫 번째 혈장교환술 후 1 : 64, 1 : 8, 세 번째 교환술 후 1 : 8, 1 : 2였고 수술 전날 여섯 번째 교환술 후 1 : 8, 1 : 2였으며 수술 다음날 1 : 4, 1 : 1이었다.

혈장교환 1주일 전에 이식 초기에 일어날 수 있는 항체 매개 거부반응을 예방하기 위해 항-CD20 단클론항체인 rituximab (375 mg/m²)를 1회 사용하였고(2) rituximab 투여 전 CD19(+) lymphocyte는 11.8%였으며 투여 후 0.1%로 감소하였다. 각 혈장교환술 후에는 정맥 내 감마글로불린(200 mg/kg)을 투여하였다(7). 비장 적출술은 하지 않았으며 면역억제제는 basiliximab (20 mg/vi-

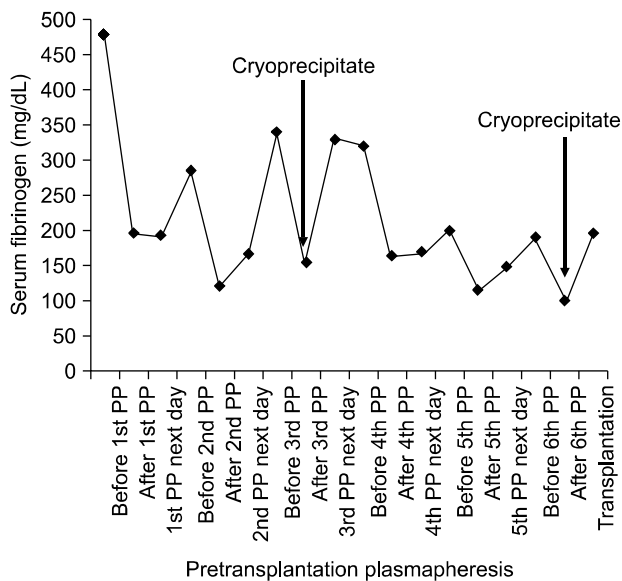


Fig. 1. Clinical Course: fibrinogen progress on plasmapheresis during pretransplantation period. Abbreviation: PP, pretransplantation plasmapheresis.

al)을 포함한 tacrolimus (5.0 mg bid), mycophenolate mofetil (750 mg bid), prednisolone을 사용하였다. 수술 후 tacrolimus의 치료적 약물농도(therapeutic drug level)는 8.0~10.0 ng/mL를 유지하였으며 스테로이드는 수술 당일 methylprednisol 500 mg을 정맥주사하였고 이후 점점 줄여나가서 이식 1개월 후부터는 prednisolone 20 mg을 하루 1번 경구 복용하고 3개월 이후에는 5 mg으로 유지했다. 수술 당일 환자는 수술 중 특별한 출혈 경향을 보이지 않았고 이식수술 후에도 수혈이 요구되지 않았다. 수술 전날 혈청 혈색소가 11.6 g/dL, 크레아티닌은 6.3 mg/dL이었으며 수술 후 36시간 만에 정상 혈청 크레아티닌은 1.3 mg/dL이 되었고 혈청 혈색소는 11.3 g/dL로 수혈 없이 유지되었다. 수술 21일 째 수술 합병증이나 거부반응이 보이지 않아 퇴원하였다. 현재 이식수술을 시행한지 10개월이 되었으며 외래에서 경과를 관찰 중으로 최근 검사에서 혈색소 14.6 g/dL, 헤마토크릿 44.1%, 혈소판 240/mm³였고 화학검사상 혈청요소 19.8 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/d, 알부민 4.8 g/dL, 요검사상 요단백(-), 요당(-), 크레아티닌 청소율 78.61 mL/min이며 IgG, IgM ABO 혈액형 항체 역가는 시험관법으로 측정하였을 때 각각 1 : 4, 1 : 2였다.

고 찰

최근 ABO 혈액형 부적합 신장이식에서 비장 적출술 대

신 항-CD20 단클론항체인 rituximab를 사용하는데 이는 빠르고 효과적으로 B cell을 제거하며 효과는 3~12개월 정도 유지된다. Rituximab은 B cell lymphoma 치료에 사용되며 이 때는 용량을 375 mg/m², 특히 주1회씩 총 4회로 사용하지만 원래 B cell 감소가 있는 말기 신부전환자에서 이식을 위해 사용하는 경우 lymphoma의 치료용량보다 적게 사용할 수 있다. 또한 rituximab을 사용하기 이전부터 B cell 감소가 있으면 B cell 억제제는 더 오랫동안 유지되는데 말기 신부전의 경우 요독증 등으로 상대적으로 B cell이 감소되어 있어 rituximab의 효과가 더 오래 유지될 수 있다. 신장이식 이후에는 요독증에서는 벗어나지만 경구 면역억제제를 지속적으로 복용하여 B cell의 억제가 오랫동안 유지된다(7). Rituximab의 사용시기 및 용량은 각 이식기관마다 차이가 있으며 일본의 Tanabe(8)는 200~500 mg/m² 용량을 이식 7일 전, 스웨덴의 Tydén 등(9)은 375 mg/m²를 혈장교환술 4주 전 1회 사용하였고, 본원에서는 이식 18일 전, 다시 말해 혈장교환술 시작 7일 전 375 mg/m²를 1회 사용하였다.

혈장교환이란 환자의 혈액을 혈액성분채집기를 이용해 혈장을 분리해 내서 이를 다른 콜로이드 용액(알부민 또는 혈장)이나 크리스탈로이드와 콜로이드 용액의 배합액으로 대체하는 것을 말한다. 혈장은 응고인자, 알부민 및 면역글로불린(항체)을 포함하며 ABO 혈액형 부적합 신장이식에서 혈장교환술은 항체제거를 목적으로 시행하게 된다. 이렇게 혈장교환술은 ABO 혈액형 부적합 신장이식에서 American Society for Apheresis (ASFA) 2007년 기준과 American Association of Blood Bank (AABB)에서 category II로 보조적인 치료로 인정하였다(10,11).

이 때 혈장교환술은 단회로 끝나는 것이 아니며 횟수 및 방법은 각 이식기관마다 차이가 있다. 대표적으로 일본의 Tanabe(8)는 double-filtration법으로 이식 전 총 4회 시행하였으며, 스웨덴의 Tydén 등(9) Glycosorb ABO apheresis 법으로 이식 전 총 4회 시행하였다. 이렇게 반복되는 혈장교환술은 혈장에 있는 응고인자가 걸러지며 이는 출혈성 경향을 높여 이식수술 전후의 수혈 및 합병증 빈도를 높이고 이는 거부반응과 관련 될 수 있다(12).

Wood와 Jacobs(13)은 혈장교환술 전과 직후, 24시간 그리고 48시간 뒤의 혈색소, 혈소판, 응고인자, 면역글로불린, 보체 수치를 측정하였는데 fibrinogen은 정상화되는데 48~72시간이 걸리며 antithrombin III, factor VIII은 48시간이 걸리는 것으로 보고했다. 특히 fibrinogen은 수술 전 수치가 수술 후 출혈 및 수혈량과 관련있다는 보고가 있으며(14) fibrinogen이 걸러진 환자의 심한 출혈 시 fibrinogen의 공급이 도움이 될 수 있다는 보고도

있다(15). 그래서 출혈을 예방하기 위해서는 fibrinogen 이 100 mg/dL에서 150 mg/dL은 되어야 하며 출혈이 있거나 침습적인 처치를 계획 중인 경우 fibrinogen이 100 mg/dL 이하 시 fibrinogen을 포함하고 있는 동결침전물을 투여해야 한다고 권고한다(16). 동결침전물 1 unit에는 fibrinogen 250 mg이 들어있으며 100 mg/dL 이상이 되도록 하는데 필요한 fibrinogen을 공급하기 위해 cryoglobulin이 몇 unit 필요한지 계산하여 투여할 수 있다(17). American Association of Blood Banks Technical Manual, 15판에 따르면(18),

1. 혈액량=몸무게(kg)×70 mL/kg
2. 혈장량=혈액량×(1-헤마토크릿)
3. 필요한 fibrinogen (mg)=(이상적인 fibrinogen-현재 fibrinogen in mg/dL)×혈장량/100 mL/dL
4. 필요한 동결 침전물(unit)=필요한 fibrinogen/250 mg

로 계산하며 몸무게가 70 kg인 경우 동결침전물 10 unit 투여 시 fibrinogen 50 mg/dL를 올릴 수 있다. 본 증례에서도 환자 몸무게가 약 70 kg으로 50 mg/dL를 올릴 계획으로 동결침전물은 10 unit을 사용했다. Fibrinogen을 올리기 위해서 신선동결혈장을 이용하지만 본 증례에서 동결침전물을 사용한 이유는 환자가 여호와의 증인 신자로 교리상 신선동결혈장은 허용되지 않기 때문이다.

여호와의 증인 신자의 경우, 수혈을 거부하는 것 자체도 치료에 큰 제한이 되지만 이로 인해 수혈이 필요할 가능성이 있는 수술 자체도 거부하게 되며 이는 꼭 필요한 수술을 받지 못하게 되는 상황이 될 수 있다. 그러므로 이들의 신념을 지켜주면서 수혈 없이 수술을 할 수 있는 방법을 찾고 환자가 수용할 수 있는 치료의 범위를 정리해야 한다. 여호와의 증인은 모든 혈액 제제의 사용을 모두 거부하는 것은 아니며 알부민, 글로불린 등의 혈장 단백질, 응고인자, 줄기세포 투여 및 골수이식, 혈액 투석 등은 수용한다고 한다(19). 그래서 위 증례에서 혈장교환술 시 신선동결혈장을 알부민으로 대체했으며 반복된 혈장교환 후 야기되는 응고인자의 결핍을 교정하기 위해 동결침전물을 이용했다. 특히 이식의 경우 수혈이 필요할 가능성이 큰데, 우리나라의 경우 1996년 여호와의 증인의 무수혈 심장이식을 성공한 사례가 있다(20). 이 사례에서 수술 시 cell saver 사용과 수술 시 세심한 지혈로 출혈을 최소화 하여 빈혈을 예방한 것이 성공 요인이라 할 수 있다. Kaufman 등(21)은 13건의 여호와의 증인 신자의 신장이식 경과에 대해 보고하였으며 환자 중 2명이 거부반응으로 이식신장이 기능하지 못하고 이

에 연관된 빈혈로 사망하였다. 그러므로 성공적인 신장이식을 위해서는 빈혈의 교정 및 예방이 중요하며 빈혈을 교정하기 위해 조혈호르몬과 철분제를 충분한 양과 횟수로 사용해야 한다. 또한 출혈을 최소화 하기 위해 유실된 혈액을 cell saver를 통해서 다시 환자에게 주입하고 급성 동량혈액회석법으로 혈관 내 부피를 유지시키며 혈소판 기능을 보존해주는 aprotinin을 사용할 수도 있다. 그리고 수술 술기를 발전시키고 수술 시 세심한 지혈을 해야 할 것이다(22). 여호와의 증인 신자뿐만 아니라 수혈 합병증의 공포, 다른 사람의 혈액을 주입하는 것에 대한 혐오감 등으로 수혈을 거부하는 경우에 가급적 혈액 제제를 사용하지 않은 수술치료를 할 수 있을 것이다. 더 나아가 수혈을 줄여 수혈 합병증의 위험을 줄이기 위해서도 혈액 제제를 사용하지 않는 치료에 대해 관심이 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Kong JM, Lee DR, Jeong JH, Choi JH, Lee JO, Lee WR, et al. ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation without splenectomy. J Korean Soc Transplant 2009;23:71-6. (공진민, 이동렬, 정준현, 최재호, 이정오, 이화림, 등. 비장적출을 하지 않은 ABO 혈액형 부적합 생체 신장이식 경험. 대한이식학회지 2009;23:71-6.)
- 2) Tydén G, Gunilla K, Helena G, John S, Torbjorn L and Ingella F. ABO-incompatible kidney transplants without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Am J Transplant 2005;5:145-8.
- 3) Takahashi K, Saito K. Present status of ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. Xenotransplantation 2006;13:118-22.
- 4) Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, Wicth T, Daskalakis M, Ziegler A, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3778-86.
- 5) Wilpert J, Geyer M, Teschner S, Schaefer T, Pisarski P, Schulz-Huotari C, et al. ABO-incompatible kidney transplantation-proposal of an intensified apheresis strategy for patients with high initial isoagglutinine titers. J Clin Apher 2007;22:314-22.
- 6) Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. Am J Transplant 2004;4:1315-22.
- 7) Genberg H, Hansson A, Wernerson A, Wennberg L, Tydén G. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. Am J Transplant 2006;6:2418-28.
- 8) Tanabe K. Japanese experience of ABO-incompatible living

- kidney transplantation. *Transplantation* 2007;84(12 Suppl): S4-7.
- 9) Tydén G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, et al. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation-a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 2007;83:1153-5.
- 10) Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL. The new approach to assignment of ASFA categories-introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2007;22: 96-105.
- 11) Roback JD. Technical manual. 16th ed. Bethesda: American Association of Blood Bank, 2008:697-705.
- 12) Holt S, Donaldson H, Hazlehurst G, Varghese Z, Contreras M, Kingdon E, et al. Acute transplant rejection induced by blood transfusion reaction to the Kidd blood group system. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2403-6.
- 13) Wood L, Jacobs P. The effect of serial therapeutic plasmapheresis on platelet count, coagulation factors, plasma immunoglobulin, and complement levels. *J Clin Apher* 1986;3:124-8.
- 14) Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion* 2008; 48:2152-8.
- 15) Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, Mendarte Barrenechea L, Ronsano JB. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008;94:221-6.
- 16) O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al.; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126: 11-28.
- 17) Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev* 2009;23:177-88.
- 18) Brecher ME. Technical Manual. 15 th ed. Bethesda: American Association of Blood Bank, 2005:502-503.
- 19) Muramoto O. Recent developments in medical care of Jehovah's Witnesses. *West J Med* 1999;170:297-301.
- 20) Park KY, Park CH, Lee HJ, Lim CY, Kwon JH, Ahn TH, et al. Cardiac transplantation in a Jehovah's witness: a case report. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;30: 537-9. (박국양, 박철현, 이현재, 임창영, 권전형, 안태호, 등. 여호와의 증인의 심장이식 1례 보고. 대한흉부외과학회지 1997;30:537-9.)
- 21) Kaufman DB, Sutherland DE, Fryd DS, Ascher NL, Simmons RL, Najarian JS. A single-center experience of renal transplantation in thirteen Jehovah's Witnesses. *Transplantation* 1988;45:1045-9.
- 22) Gohel MS, Bulbulia RA, Slim FJ, Poskitt KR, Whyman MR. How to approach major surgery where patients refuse blood transfusion (including Jehovah's Witnesses). *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87:3-14.