복막투석에서의 생체 적합성의 문제

순천향대학교 부설현암 신장연구소

박 민 선 · 이 희 발

생체적합성은 치료가 환자의 정상 생리현상에 미치는 영향으로 정의할 수 있다[1]. 혈액투석에서 cellulose 투석막 사용시 complement가 활성화되어 백혈구감소증[2]을 유발하고 임상적으로 흉통, 열감, 호흡곤란, 저혈압 등의 증상을 유발하는 것은 투석막의 생체적합성 결여에 의한 초기 증상이다[3].

따라서 투석막을 사용하지 않은 복막투석은 혈액투석과 비교하여 생체적합성이 우수한 것으로 알려져 왔으나 복막투석시 생체적합성 문제는 혈액투석시 혈액과 투석막 간 생체적합성의 문제와는 달리 투석액과 복막간의 생체 적합성의 문제라고 할 수 있다(Table 1). 또 장기간 복막투석을 시행하는 중에 초래되는 감염, 영양실조, 골이영양증, 유전분중 등도 생체적합성의 문제로 정의[4]할 수 있다.

다량의 투석액 주입

복강 내에는 정상적으로 소량의 복수가 존재하고 다량의 phospholipid를 함유하고 있으며, 이는 장 운동시 마찰을 최소화하는 역활을 한다[5]. 복막은 1겹의 중피세포층에 의해 둘러싸여 있으며, 중피세포의 lamella body에서 phospholipid를 분비하는 것으로 알려져 있다[6]. 중피세포의 lamella body는 장기간 복막투석을 시행한 환자에서 감소되거나 소실되고, 투석액내의 phospholipid의 농도는 감소한다[7].

정상 복수내에 Immunoglobulin G(IgG)와 C3는 혈액과 거의 같은 농도로 존재한다[8]. 복수를 가지고 있는 간경화증 환자에서 복수내 IgG와 C3는 정상보다 낮고, 그람 음성균에 대한 opsonic activity도 감소한다[8].

CAPD 환자에서 혈중 IgG와 C3는 일정하게 유지되나 복막투석액 내의 농도와 opsonic acivity가 감소하고, 이는 투석 기간이 길어짐에 따라 악화된다[9].

복막투석 시 복강 내 정상적으로 존재하는 대식 세포의 수는 다량의 투석액 주입에 의해 희석되고, 또 복강 배출액을 따라 배출되므로 감소한다. 따라서 CAPD 환자에서 투석액 내 세포 수는 10^4-10^5/ml로 감소되어있고[1, 10] 이는 체외 실험 시 세균의 번식을 억제하는 최소 대식 세포 수인 5×10^5/ml보다 적다[11]. 또 반복적인 다량의 투석액 주입은 백혈구의 식균작용을 촉진하는 물질인 IgG와 complements 등 humoral factor들이 농도 감소를 초래하여 투석액내 농도는 혈청 농도의 1-5%에 불과하다[12]. 따라서 다량의 투석액 주입은 복강 내 정상적으로 존재하는 면역체계를 약화시킨다. 복막투석 환자에서 복막염을 일으키는 가장 흔한 원인균이 피부에 정상적으로 존재하고 비교적 독성이 약한 coagulase negative Staphylococcus epidermidis[13]인 것은 투석으로 인하여 복강 내 면역체계가 약화되어 있음을 시사한다.

복막투석액

임상적으로 널리 사용되고 있는 투석액은 고장성이고, lactate를 완충제로 사용하며, pH는 낮은 산성용액이고, 대부분 포도당을 삼투물질로 포함하고 있다(Table 2). 장기간의 투석액 사용시 복강 내 면역체계를 약화시키고 따라서 감염에 대한 감수성을 증가시키며[9], 복막염 후 중피세포의 재생을 지연시킨다[14]. 또 흔히 사용되는 투석액은 말초 혈액에서 분리한 백혈구의 항균작용을 억제시키는데[15] 이는 사용하지 않은 투석액의 pH가 5.3 이하인 강산성이고 osmolality가 350-500mOsm/에 달하는 고장성으로 식균세포의 생육성(viability)를 억제하기 때문이다[16]. 말초 혈액

Table 1. 복막투석의 생체 비접합성

1. 복강내로 다양한 투석액 주입
2. 생리적으로 적합하지 않은 복막 투석액
3. 반복적인 복강 세척

에서 추출한 백혈구와 대식세포를 사용하지 않은 투석액에 30분간 노출시키면 백혈구의 약 50%와 대식세포의 약 15%만 trypan blue 염색시 생존한 것으로 확인된다[16, 17]. 생쥐의 섬유모세포 line(L-929)을 이용하여 검사한 최근 국내에서 사용되고 있는 투석액의 세포독성은 Table 3에서 보는 바와 같다.

Table 2. 흔히 사용되는 투석액의 성분

	1.5%	2.5%	4.25%
포도당, g/L	13.64	22.70	38.65
Na^+, mEq/L	136	136	136
Ca^{++}, mEq/L	3.5	3.5	3.5
Mg^+, mEq/L	0.75	0.75	0.75
Lactate, mEq/L	37.5	37.5	37.5
osmolality, mOsm/L	354.4	404.4	492.4

(주) 녹십자의료공업

Table 3. 국내에서 사용되는 투석액의 생쥐의 섬유모세포 Line(L-929)에 대한 세포 독성 (ICG)

	투석액의 포도당 함량	
	1.5%	4.25%
A	18±6	32±7
B	18±9	62±7
C	18±8	52±6
D	36±4	46±5
E	39±1	53±5
F*	4±1	18±1

ICG : inhibition of cellular growth, %
**dialysis solution sterilized by filtration and bottled in glass bottle*

복막투석 시 투석액의 포도당 농도와 osmolality는 급격히 감소하고[18], pH는 증가하여 투석 시작후 5분[19]-1시간[20]에 중성화된다. 세포내 ATP 농도로 측정한 복막 중피세포의 생존율은 사용하지 않은 투석액에 노출 시켰을때 급격히 감소하였으나, 같은 세포들을 흔히사용되는 세포배양액에서 배양하였을때 서서히 회복하였다[21]. 따라서 투석액의 생체 비적합성은 투석시간에 따라 변화하는 것으로 생각된다. 그러나, 투석액이 투석 시작 후 5분에 중성화되었지만, 배양된 섬유모세포 line을 이용한 세포 독성검사에서는 세포독성이 투석 4시간 후까지 지속되었다[19]. 또 밤사이 사용된 투석액(overnight dwell dialysate)을 세포 배양액에 넣고 중피세포와 섬유모세포를 배양하면, 중피세포의 증식과 중피세포의 섬유모세포의 교원질 분비를 촉진되었다[22]. 그러므로 투석액의 생체 비접합성은 복강 내 잔류 시간에 따라 일부 호전되나 장시간 투석 후에도 복막 자극물질이 존재하는 것으로 추정된다.

1. 고농도의 포도당과 투석액의 고장성

복막투석 시에는 고장성 투석액을 사용하여 투석액과 혈액 간의 삼투압 차이에 의하여 수분이 제거된다. 흔히 사용되는 삼투물질은 포도당이다(Table 2). 고농도의 포도당은 복막 중피세포[23], 말초혈액의 백혈구[17, 24]와 대식 세포[17]의 기능을 감소시키고 말초혈액[24]과 복강 백혈구의 leukotriene 분비를 억제한다[25].

Table 4. 국내에서 사용되는 투석액내 포도당 분해산물의 농도, ppm

	pH	228nm	284nm	Formaldehyde	Acetaldehyde	5-HMF	2-FA	Glyoxal	Methylglyoxa
A, 1.50	5.13	0.485	0.219	0.15	4.3	1.1	0.13	0.27	0.47
4.25	5.14	0.648	0.389	0.22	4.5	1.9	0.18	0.45	0.92
B, 1.50	5.40	0.569	0.221	0.31	9.5	0.58	0.15	1.1	2
4.25	5.55	0.418	0.104	0.2	8	0.24	0.07	0.74	2.1
C, 1.50	5.65	0.452	0.074	0.17	5.7	0.12	0.05	0.25	051
4.25	5.30	0.929	0.344	0.31	5.2	0.94	0.15	0.33	1.1
D, 1.5	5.55	0.529	0.179	0.27	13.5	0.35	0.14	0.76	1.8
4.25	5.10	0.764	0.537	0.3	10.8	2.4	0.48	0.59	1.1
E, 1.5	5.39	0.535	0.203	0.21	10.6	0.64	0.2	0.65	0.95
4.25	5.18	0.963	0.567	0.43	13.1	1.7	0.4	1.1	1.8
F*, 1.5	5.70	0.275	0.004	<0.05	0.2	<0.02	<0.02	<0.2	<0.2
4.25	5.46	0.365	0.12	<0.05	0.34	<0.02	<0.02	<0.2	<0.2

**Dialysis solution sterilized by filtration and bottled in glass bottle*

Liebereck 등[26]은 배양액의 포도당 농도와 삼투농도를 변화 시키면서 말초혈액에서 추출한 다핵구를 이용하여 세포 독성, 식균작용, leukotriene 분비 등을 조사하였다[26]. Lactic dehydrogenase (LDH) 분비로 측정한 세포독성은 고농도의 포도당에 의하여 증가되고, 식균작용은 고장성에 의하여 억제되나 고포도당 농도에 의해서는 억제되지 않았으며 leukotriene 분비는 주로 고장성에 의해 억제되었고, 단핵구의 TNF-α와 IL-6는 각각 투석액의 고장성과 높은 포도당 농도 모두에 의하여 억제되었다.

고농도의 포도당을 포함하는 고장성투석액은 복막에 조직학적 변화를 초래하여, 중피세포의 섬모를 감소시키고 세포간격(intracellular junction)을 확장시키며 간혹 중피세포의 탈락을 초래한다[7, 27]. 중피세포의 탈락은 중피세포하 간질층이 직접 고농도의 포도당을 함유하는 투석액에 노출될 기회를 제공하고 따라서 복막의 섬유화를 촉진시킬 수 있다[14].

복막을 통한 지속적인 포도당의 흡수는 고인슐린혈증을 유발하고 요독환자에서 이미 존재하는 당불인내성과 지질대사 장애를 악화시킨다[28].

2. 투석액의 산도(pH)와 Lactate

포도당을 삼투물질로 포함하는 통상적인 투석액은 pH가 5.0−5.5인 산성용액이다(Table 2). 포도당을 포함하는 투석액은 가열 멸균되며 이때 고온에 의한 포도당의 카라멜화와 포도당의 분해 산물인 5-hydroxy-methylfurfural의 형성을 방지하기 위하여 투석액을 산성으로 유지한다[29]. 산성 투석액에 노출되면 복막 중피세포의 ATP 값은 급격히 감소하나, 투석액의 pH가 증가함에 따라 이는 서서히 정상으로 회복한다[21]. 손상되는 대식 세포의 식균작용은 산성 투석액에 노출되면 손상되나, 투석액의 pH를 6.5 이상으로 교정하면 회복된다[16]. 산성용액은 혈관확장을 초래한다고 알려져 있으나[30] 산성투석액은 혈관을 직접 확장시키지 않았고, 산성투석액을 이용하여 1시간동안 측정한 복막청소율은 중탄산염으로 중화한 투석액을 사용한 군과 비교하여 차이가 없었다[31]. 중탄산염을 완충제로 사용하거나[32], Lactate를 포함하는 통상적인 산성투석액의 pH를 NaOH[20] 또는 중탄산염[33]으로 교정하면 복강 배출액의 양이 증가한다.

중탄산염은 투석액의 칼슘, 마그네슘과 응집하여 결정을 형성한다. 따라서 lactate는 현재 가장 널리 사용되는 완충제이다. 복강을 통하여 흡수된 lactate는 간에서 중탄산염으로 전환되어 말기신부전 환자의 산혈증을 교정한다. 체내에 흡수된 Lactate는 빠르게 분해되므로 간기능이 정상인 환자에서 혈중 lactate 값의 증가는 미미하다. 그러나 lactate는 정상적으로 체내에 존재하는 물질이 아니며, 투석액 내에 존재하는 고농도의 lactate는 말초혈액에서 추출한 다핵구 세포내 pH를 현저히 낮추고 respiratory burst를 억제한다[21]. 또 대장균으로 자극한 말초혈액 다핵구의 TNF-α 배출을 감소시킨다[21]. 또 고농도의 lactate는 섬유모세포의 교원질생산을 증가시켜 복막의 섬유하에 기여할 것으로 추정된다[34].

3. 칼 슘

흔히 사용되는 투석액의 칼슘농도는 요독증 환자에서 흔히 동반되는 저칼슘혈증, 음의 칼슘균형(negative Calcium balance)과 이에 따른 2차성 부갑상선 기능항진증을 방지하기 위하여 3.5mEq/L로 혈청 내 칼슘농도보다 높다[35]. 복강 섬유모세포의 증식은 interleukin 1(IL-1)과 Interferon-α(IFN-α)의 존재하에 투석액의 칼슘농도 1.75-2.0mmol/l에서는 투석액 내 칼슘의 농도가 증가함에 따라 촉진되었다[36]. 또 복강내 포도당의 흡수 증가가 동반되지 않은 2형 초여과장애(type II ultrafiltration failure) 환자에서 칼슘 길항제인 verapamil을 복강 내로 사용하면 초여과율이 증가하고, verapamil 투여전에 정상 환자의 투석액내 농도와 비교하여 현저히 높았던 IL-1과 IFN-α 농도가 verapamil 투여시 현저히 감소하여 4-6개월 후에는 정상 환자의 투석액 내 농도에 조절했다[37]. 따라서 투석액에 포함된 고농도의 칼슘은 복막의 섬유화를 촉진할 것으로 추정된다.

4. 포도당 분해산물

포도당을 가열하면 5-hydroximethylfurfural(5-HMF), acetaldehyde, glyoxal, methylglyoxal, formaldehyde, valeraldehyde 등이 유리된다[38]. 가열멸균한 투석액은 여과(filtration)로 무균처리한 투석액과 비교하여 세포성장을 현저히 심하게 억제한다[38](Table 3). 고농도에서 짧은 시간동안 투석액을 멸균하면 투석액 내 5-HMF의 농도와 투석액의 세포독

성이 감소되어 투석액의 세포독성은 포도당 분해산물의 농도와 밀접한 관계가 있을 것으로 추정된다[38]. 투석액 내 포함되어 있는 formaldehyde는 혈액투석시 알레르기 반응을 나타내는 대표적 물질로 복막투석액 내 농도는 미국산업위생지(American Industrial Hygiene Journal)에서 추천하는 농도인 0.1ppm보다 현저히 높은 0.2-0.3ppm이다[38]. 따라서 투석액 내 비교적 높은 농도로 존재하는 formaldehyde는 지속적으로 복막을 자극하여 무균성 복막염 혹은 감염에 대한 감수성 증가 및 영양소 소실 등에 관여할 것으로 생각된다[4].

5. Plasticizers

복막투석에서 PVC백의 도입은 진정한 의미의 CAPD를 가능하게 하였을 뿐만 아니라 복막염 빈도를 현저히 감소시킨 중요한 발전이다. 하지만 PVC 백의 유연성과 투명도를 증가시키기 위하여 첨가되는 plasticizers는 단백질과 지방을 비교적 고농도로 함유하는 혈액이나 고장성 용액인 투석액에 닿으면 PVC로 부터 유리된다[39]. PVC 백에 들어 있는 투석액의 약 40%는 plasticizer에 오염되어 있다. plasticizers는 복막을 통하여 체내에 흡수되고 조직내에 축적 되었다가 혈액으로 서서히 배출된다. PVC 백에 담겨있는 투석액을 6일 이상 복강내로 주입받은 동물모델에서 복막의 전자현미경 소견상, 중피세포는 정상, 활성화, 혹은 탈락되어 있었고, 중피세포하 간질층에서 부종과 섬유화가 관찰되어 Plasticizer는 복막 섬유화와 관련이 있을 것으로 생각된다[39].

반복적인 복강 세척

1일 4회의 투석액 교환은 투석액 주입에 의한 opsonin 농도와 복강 내 백혈구 혹은 단핵구의 수를 희석시킬 뿐만 아니라 배액에 따른 소실도 초래된다. 투석액내 opsonin의 절대 양이 감소되어 있고, 감염이 있을 때 opsonin 농도가 증가되나 세균을 소멸 시키기에 충분한 정도에는 이르지 못한다[10]. 또 CAPD시 투석액을 통한 대식세포의 손실은 하루에 $3-4\times10^7$에 달한다[40]. 손실된 대식세포는 새로 생성된 성숙되지 못한 세포들로 보충된다[1]. 따라서 복강내에 정상적으로 존재하는 면역체계의 약화로 감염에 대한 감수성이 증가한다.

반복적인 배액은 면역물질의 손실 뿐만 아니라, 아미노산, 수용성 비타민, 단백질의 소실을 초래하여 만성적인 영양실조 상태를 유발한다[28]. 이는 복막투석환자에서 혈청 알부민 값이 혈액투석 환자와 비교하여 현저히 낮은 원인이 된다[28].

요 약

이상을 요약하면 광범위한 의미의 생체접합성 문제는 투석에 따른 바람직하지 못한 현상을 모두 의미 한다고 할 수 있다. 이는 초기 반응으로 복막에 존재하는 세포에 대한 직접적인 독성에서부터 장기간 투석시에 관찰되는 영양 및 대사이상, 복막 투과성의 변화, 투석 적절도의 문제, 복막의 섬유화등 다양한 임상상을 모두 포함한다고 할 수 있다. 따라서 생체적합한 투석을 제공하기 위하여는 투석액의 조성으로 부터 투석액을 담은 plastic 백, 투석용 도관에 이르기까지 모든 단계에서 환자 개개인에 적합하도록 세심한 주의를 기울이는 것이 필요하다.

REFERENCES

1) Williams J: *Biocompatibility in peritoneal dialysis. Definitions and mechanisms. Perit Dial Int 15 (Supple):S5-S8, 1995*
2) Craddock P, Fehr J, Dalmasso A, Brigham K, Jacob H: *Hemodialysis leukopenia. J Clin Invest 59:879-888, 1977*
3) Hakim R, Breillat J, Lazarus M, Port F: *Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. N Engl J Med 311:878-882, 1984*
4) Holmes C: *Biocompatibility of peritoneal dialysis solutions. Perit Dial Int 13:88-94, 1993*
5) Dobbie J, Pavlina T, Lloyd J, Johnson R: *Phosphatidylcholine synthesis by peritoneal mesothelium: Its implications for peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 12:31-6, 1988*
6) Dobbie J: *New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum: Their significance for peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 15:97-109, 1990*
7) Dobbie J, Lloyd J, Gall C, Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD

patients. In: *Khanna R, Nolph K, Prowant B, Twardowsk Z, Oreopoulos D. ed. Advances in Peritoneal Dialysis. Toronto. Peritoneal Dialysis Bulletin, Inc. pp. 3-12, 1991*

8) Simberkoff M, Moldover N, Weiss G: *Bactericidal and opsonic activity of cirrhotic ascites and non-ascitic peritoneal fluid. J Lab Clin Med 91:831-9, 1978*

9) Mcgregor S, Brock J, Briggs B, Junor BJ: *Longituidinal study of peritoneal defence mechanisms in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Perit Dial Int 9:115-119, 1989*

10) Coles G, Lewis S, Williams J, Host defense and effects of solutions on peritoneal cells. In: *Gokal R, Nolph K. eds.: The textbook of peritoneal dialysis. Dordrecht. Kluwer Academic Publishers. pp. 503-28, 1994*

11) Verbrugh H, Keane W, Conroy W, Peterson P: *Bacterial growth and killing in CAPD fluids. J Clin Microbiol 20:199-203, 1984*

12) Cameron J: *Host defences in continuous ambulatory peritoneal dialysis and the genesis of peritonitis. Pediatr Nephrol 9:647-52, 1995*

13) Keane W, Everett E, Golper T, Gokal R, Halstenson C, Kawaguchi Y, Riella M, Vas S, Verbrugh H: *Peritoneal dialysis related peritonitis treatment recommendations: 1993 Update. The Ad Hoc advisory committee on peritonitis management. Perit Dial Int 13:14-28, 1993*

14) Dobbie J: *Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes(sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. Perit Dial Int 12:14-27, 1992*

15) Duwe A, Vas S, Weatherhead J: *Effect of the composition of peritoneal dialysis fluid on chemiluminescence, phagocytosis and bacterial activity in vitro. Infect Immun 33:130-5, 1981*

16) Alobaidi H, Coles G, Davies M, Lloyd D: *Host defense in continuous ambulatory peritoneal dialysis: The effect of the dialysate on phagocytic function. Nephrol Dial Transplant 1:16-21, 1986*

17) Topley N, Mackenzie R, Petersen M: *In vitro testing of a potentially biocompatible continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid. Nephrol Dial Transplant 6:574-81, 1991*

18) Heimburger O, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B: *A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. Kidney Int 41:1320-1332, 1992*

19) Wislander A, Andren A, Martinson E, Kjellstrand P, Hultqvist M: *Toxicity of effluent peitoneal dialysis fluid. Adv Perit Dial 9:31-35, 1993*

20) Park MS, Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Lee HB, Bergström J, Lindholm B: *The effect of dialysate acidity on peritoneal solute transport in the rat. Perit Dial Int 15:312-8, 1995*

21) Topley N, Cole G, Williams J: *Biocompatibility studies on peritoneal cells. Perit Dial Int 14 (Supple 3):S21-S28, 1994*

22) Breborowicz A, Patrikarea A, Martis L, Oreopoulos D: *Effect of dialysate effuent from CAPD patients on peritoneal mesothelial cells and fibroblasts. Adv Perit Dial 10:230-234, 1994*

23) Breborowicz A, Rodela H, Oreopoulos D: *Toxicity of osmotic solutes on human mesothelial cells in vitro. kidney Int 41:1280-5, 1992*

24) Lieberek T, Topley N, Mistry C, Coles GA, Morgan T, Quirk R, Williams J: *Cell function and viability in glucose polymer dialysis fluids. Perit Dial Int 13:104-111, 1993*

25) Jorres A, Jorres D, Topley N: *Leukotriene release from peripheral and peritoneal leukocytes following exposure to peritoneal dialysis solutions. Nephrol Dial Transplant 6:495-501, 1991*

26) Liebereck T, Topley N, Jorres A: *Peritoneal dialysis fluid inhibition of phagocyte function: Effects of osmolality and glucose concentration. J Am Soc Nephrol 3:1508-15, 1993*

27) Park MS, Yi HA, Lee JS, Han DC, Lee HB: *Structural and functional alterations of the peritoneum after prolonged exposure to dialysis solutions(Abstract). J Am Soc Nephrol(in press), 1996*

28) Lindholm B, Bergström J, Nutritional requirements of peritoneal dialysis patients. In: *Gokal R, Nolph KD. eds. The Toxtbook of Peritoneal Dialysis. Dordrecht/Boston/London. Kluwer Academic Publishers. pp. 443-472, 1986*

29) Hutchinson A, Gokal R: *Improved solutions for peritoneal dialysis: Physiological calcium solutions, osmotic agents and buffers. Kidney Int 42:S153-S159, 1992*

30) Kontos H, Thames M, Lombana A, Watlington C, Jessee FJ: *Vasodilator effect of local hypercapnic acidosis in dog skeletal muscle. Am J Physiol 220:1569-72, 1971*

31) Miller F, Nolph K, Joshua I, Wiegman D, Harris P, Andersen D: *Hyperosmolality, acetate, and lactate: Dilatory factors during peitoneal dialysis. Kidney Int 20:397-402, 1981*

32) Yatzidis H: *Enhanced ultrafiltration in rabbits with glyglycine peritoneal dialysis solution. Perit Dial Int 13:302-6, 1993*

33) Yamamoto T, Sakakura T, Yamakawa M, Horiuchi N, Hirata S, Iritani Y, Nishitani H, Kim M, Kishimoto T, Chiku T, Matsumoto THT: *Clinical effect of longterm use of neutralized dialysate for continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 60:324-9, 1992*

34) Breborowicz A, Martis L, Oreopoulos D: *In vitro influence of lactate on function of peritoneal fibroblasts. Adv Perit Dial 10:225-9, 1994*

35) Delmez J, Slatopski E, Martin K: *Minerals, vitamin D and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int 21: 862-7, 1982*

36) Carozzi S, Nasini M, Cantaluppi A, Salt M: *Peritoneal dialysis solution calcium concentration regulates peritoneal fibroblast proliferation in CAPD. ASAIO J 38"M585-M599, 1992*

37) Carozzi S, Lamperi S, Intraperitoneal(IP) verapamil therapy in CAPD patients with ultrafiltration (UF) loss. In: *La Greca G, Chiaramonte S, Fabris A, Feriani M, Ronco C eds. Peritoneal Dialysis, Widitig Entitore Milano. pp.53-55, 1988*

38) Nilsson-Thorell C, Muscalu N, Andren A, Kjellstrand P, Wieslander A: *Heat sterilization of fluids for peritoneal dialysis gives rise to aldehydes. Perit Dial Int 13:208-13, 1993*

39) Fracasso A, Coli U, Landini S, Morachiello P, Righetto F, Scanferla F, Toffoletto P, Della-Gistina L, Bazzato G, Platicizers from plastic devices: *Effect on peritoneal membrane. In: La Greca G, Chiaramonte S, Fabris A, Feriani M, Ronco C eds. Peritoneal Dialysis. Wichtig Editore, Milano. pp.57-60, 1988*

40) Goldstein C, Bomalaski J, Zurier R, Nelson E, Douglas S: *Analysis of peritoneal macrophages in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Kidney Int 26:733-740, 1984*