

Yeni Periton Diyaliz Solüsyonları

New Peritoneal Dialysis Solutions

Bülent Tokgöz

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kayseri

2007;16 (Ek / Supplement 2) 57-61

Periton diyalizi (PD), son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde önemli bir tedavi seçeneğidir. Tedaviye yeni başlanan hastalarda ilk yılda, yerine göre, hemodiyalizden daha üstün yönleri vardır (1-3). Son 30 yılda elde edilen bütün olumlu gelişmelere rağmen, teknik komplikasyon oranı PD hastalarında hâlâ yüksektir.

Diyaliz tedavisi, yarı geçirgen bir membran aracılığıyla kan ve diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimi esasına dayanır. Yarı geçirgen membran ve diyaliz solüsyonu tedavinin en önemli bileşenleridir. Periton diyalizi tedavisinde hastanın kendi periton dokusu yarı geçirgen membran görevini üstlenir. Tedavinin uzun dönemde başarılı olabilmesi için periton membranının yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin korunması gerekir. Bununla beraber, standart PD solüsyonlarının kullanıldığı bir tedavide, süre uzadıkça periton membranının yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin değişebildiği gözlenmiştir (4). Meydana gelen yapısal değişiklikler arasında interstisyel fibrozis, mezotel ve damar duvarı bazal membranlarında reduplikasyon, damar duvarı media tabakasında hyalinizasyon ve neoanjyogenezis sayılabilir (4). Yapısal değişikliklerin, bugün için bilinen, en belirgin klinik yansıması, ultrafiltrasyon kapasitesinde sonradan ortaya çıkan azalmadır. Periton membranında meydana gelen değişikliklerin nedeni olarak en çok standart periton diyalizi solüsyonlarının biyoyumsuz özellikleri suçlanmıştır.

Standart PD Solüsyonları ve Biyoyumluluk

Standart PD solüsyonlarının birçok biyoyumsuz özelliği vardır. Standart solüsyonlarla tedavi süresi uzadıkça periton dokusunda ortaya çıkan

yapısal değişikliklerin diyabete özgü lezyonları andırması üzerine dikkatler ilk olarak bu solüsyonların yüksek glukoz içeriğine yönelmiştir. Bu düşünceyle yapılan araştırmalarda, endotel ve mezotel hücrelerinin *in vitro* ortamda yüksek glukozlu solüsyonlara maruz bırakılmasının, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) (5) ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) (6,7) ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur. Hem *in vitro* çalışmalar hem de hayvan deneyleri, PD solüsyonlarının yüksek glukoz içeriğinin mezotel hücreleri üzerine toksik etkide bulunduğunu göstermiştir (8,9). Standart solüsyonların bir diğer biyoyumsuz özelliği, üretim sürecinde oluşan yüksek oranda glukoz yıkım ürünleridir (GYÜ) (10). Glukoz yıkım ürünleri ısı sterilizasyonu sırasında glukozun indirgenmesiyle oluşur ve *in vitro* deneylerde bunların hücre proliferasyonunu engellediği, fibroblast, makrofaj ve mezotel hücrelerinde nekroza yol açtığı gösterilmiştir (11,12). Klinik araştırmalarda, glukoz yıkım ürünlerinin düşük pH değerleriyle birlikte hastalarda infüzyon ağrısı ve ultrafiltrasyon kapasitesinde azalmaya yol açabileceği tespit edilmiştir (13). Glukoz yıkım ürünleri, non-enzimatik tepkimelerle, ileri glikozilasyon son-ürünlerine dönüşmeye eğilimlidir (14,15) ve standart PD solüsyonlarının yüksek glukoz içeriğinin uzun vadede periton dokusunda ileri glikozilasyon son-ürünlerinin (İGÜ) birikimine yol açabildiği gösterilmiştir (16,17). PD solüsyonlarının yüksek glukoz içeriği, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve obezite gibi metabolik sorunlara da neden olabilir (18,19).

Standart PD solüsyonlarının bir diğer biyoyumsuz özelliği yüksek laktat oranları ve düşük pH değerleridir (pH ~ 5.2-5.5) (Tablo I). Düşük pH değerlerinin amacı sterilizasyon sırasında solüsyon içeriğindeki glukozun karamelizasyonunu önlemektir. *In vitro* çalışmalar, en fazla toksik etkinin, düşük pH

Yazışma adresi: Doç. Dr. Bülent Tokgöz
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kayseri
E-posta: bulentto@gmail.com

Tablo I. Standart PD solüsyonlarının uzun süreli tedavide periton membranını olumsuz etkilemesi muhtemel özellikleri (21,22)

Standart PD Solüsyonlarının Biyouyumsuz Özellikleri

Asit pH (~ 5.2-5.5)
Yüksek konsantrasyonda glükoz
Yüksek konsantrasyonda glükoz yıkım ürünleri (GYÜ)
Yüksek konsantrasyonda laktat
Yüksek osmolarite
İleri glikozilasyon son-ürünü (İGÜ) oluşturma potansiyeli

değerlerinin yüksek laktat içeriğiyle birleştiğinde ortaya çıktığına işaret etmektedir (20).

Bir PD Solüsyonundan Beklenen Nedir?

Bir PD solüsyonundan beklenen, yeterli kliren ve yeterli ultrafiltrasyon sağlamanın yanı sıra üremik toksinleri uzaklaştırırken eksik elektrolitleri yerine koyması, metabolik komplikasyona yol açmaksızın nutrisyonel ihtiyaçları karşılması, pH değerinin fizyolojik aralıkta, ozmolaritesinin plazma ozmolaritesine yakın olması ve periton membranının yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü korumasıdır. Bugün için sözü edilen özelliklere sahip bir solüsyon geliştirilebilmiş değildir. Bununla beraber, PD solüsyonlarının biyouyumluluğunu artırma çabaları, daha biyouyumlu yeni solüsyonların geliştirilmesi sonucuna ulaşmıştır. Yeni PD solüsyonları glükoz içeren ve içermeyen solüsyonlar olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir (Tablo II).

Glükoz İçermeyen Yeni PD Solüsyonları

İkodekstrin İçeren PD Solüsyonu (Extraneal®)

İkodekstrin, nişastanın hidroliziyle elde edilen bir glükoz polimeridir. İkodekstrin polimerleri, ağırlıklı olarak $\pm 1-4'$ ve kısmen $\pm 1-6'$ glükozid bağlarıyla birbirine bağlı glükoz ünitelerinden oluşur (24). Ortalama 16.200 Da molekül ağırlığına sahiptir ve klinik kullanımda %7.5'lik solüsyonlar halinde bulunmaktadır. %7.5'lik ikodekstrin solüsyonu izozmolardır (284 mosmol/L) ve ultrafiltrasyon, kolloid yapının sağladığı ozmoz etkisiyle gerçekleşir. İkodekstrinin sıvı çekme hızı yavaştır ve döngü süresi uzadıkça ultrafiltrasyon yapıcı etkisi daha iyi ortaya çıkar (25). Bu yüzden sürekli ayaktan periton diyalizi yapan hastalarda uzun gece döngüsünde ve aletli periton diyalizi yapan hastalarda gündüz döngüsünde kullanılır. Ayrıca periton damar yüzey alanı arttıkça da ikodekstrinin ultrafiltrasyon yapıcı etkisi güçlenir (13). Bu sebeple damar yüzey alanı genişliği nedeniyle ultrafiltrasyon yetmezliği yaşanan hastalarda ikodekstrin özellikle faydalıdır.

İkodekstrin, absorbe edilmesi durumunda, plazmada polimerler, disakkaridler, maltoz ve nihai olarak glükoza indirgenir (26). %7.5'lik laktat tamponlu ikodekstrin solüsyonları, dolaşımda maltoz yüklenmesine yol açmamak için 24 saatte en fazla bir döngüde kullanılmalıdır (27,28).

İkodekstrin solüsyonunun, standart glükoz bazlı solüsyonlara kıyasla periton membranıyla daha biyouyumlu olduğu *in vitro* ve *ex vivo* çalışmalarla gösterilmiştir (29-32). %7.5'lik ikodekstrin solüsyonu 8-12 saatlik döngüde %3.86'lık glükoz solüsyonunun sağladığı miktara eşdeğer ya da daha fazla ultrafiltrasyon sağlar. İkodekstrin solüsyonunu düzenli kullanan hastalarda volüm kontrolünün kolaylaştığı,

Tablo II. Klinik kullanıma sunulmuş yeni PD solüsyonları (23)

	Ozmotik Ajan	Tampon Molekül	pH
Balance®	Glükoz	Laktat	7.0
Gambrosol Trio®	Glükoz	Laktat	6.5
Physioneal®	Glükoz	Bikarbonat + Laktat	7.0-7.4
BicaVera®	Glükoz	Bikarbonat	~ 7.4
Extraneal®	İkodekstrin	Laktat	5.0-6.0
Nutrineal®	Aminoasitler	Laktat	6.7

kan basıncında düşmeler, kullanılan antihipertansif ilaç sayısının azalmalar elde edildiği, lipid profilinin iyileştiği ve teknik sağkalım süresinin uzadığına dair veriler vardır (33-36). Öte yandan ikodekstrin kullanan hastalarda sağkalımın uzadığını gösteren bir veri henüz mevcut değildir. İkodekstrin solüsyonlarının, peritonit ve yüksek geçirgenliğe bağlı olarak ultrafiltrasyon miktarının azaldığı durumlarda da etkili olduğu gösterilmiştir (37-40).

Aminoasit İçeren PD Solüsyonu (Nutrineal®)

Ozmotik ajan olarak aminoasit içerir. Aminoasitli PD solüsyonuyla elde edilen ultrafiltrasyon hacmi nispeten azdır. %1.1'lik aminoasitli solüsyon kullanılarak %1.5'lik glüköz solüsyonunun yaptığına eşdeğer hacimde ultrafiltrasyon miktarına ancak erişilebilir. Solüsyon içeriğinde bulunan aminoasitler hem ozmotik etki sağlar hem de beslenmesi yetersiz hastalarda fosfat içermeyen nitrojen kaynağı olarak kullanılır. PD hastalarında sık görülen malnütrisyonun patogenezi net olarak anlaşılamamıştır, diyalizatla protein kaybı ve nitrojenden fakir beslenme önemli sebeplerdir (41,42). Aminoasitli PD solüsyonu aşırı nitrojen yüklenmesine yol açmamak için günde tek kez uygulanır ve ana öğünlere denk gelen saatlerde verilmesinin teorik olarak daha faydalı olması beklenir. Aminoasitli PD solüsyonu tampon molekül olarak laktat içerir; ancak standart solüsyonlara göre daha az asidik yapıdadır (pH 6.2). Aminoasitli PD solüsyonu kullanımının plazma protein düzeylerinde iyileşme ve antropometrik ölçümlerde düzelme sağladığını gösteren kısa süreli klinik araştırmalar vardır (41,42). Aminoasitli PD solüsyonunun, standart solüsyonlara kıyasla daha biyoyumlu olduğu kanıtlanmıştır (43). Öte yandan, solüsyon içeriğinde bulunan aminoasitlerin metabolizması, fazladan üre ve asit açığa çıkması anlamına gelir ve sonuçta serum üre düzeyleri artarken, bikarbonat düzeyinin azalmasına yol açabilir. Serum üre düzeyinin fazla yükselmemesi ve asidoz gelişmemesi için %1.1'lik aminoasitli PD solüsyonunun tercihen günde tek (ya da en fazla iki) döngüyle sınırlı tutulması temkinli bir yaklaşımdır. Bu hastalarda asidoz kontrolü için oral bikarbonat desteğinin faydalı olduğu görülmüştür (28).

Glüköz İçeren Yeni PD Solüsyonları

Glüköz içeren yeni solüsyonların ortak yanı, GYÜ düzeylerinin düşük olmasıdır. Ek olarak bu so-

lüsyonlar eskilerine oranla daha az asidik, nötral veya fizyolojik pH değerlerine sahiptir. İnsan vücudunda asit-baz dengesinin doğal tampon molekülü bikarbonat olmasına rağmen, standart PD solüsyonlarında tampon molekül olarak laktat kullanılmıştır. Bunun en önemli nedeni, ısı sterilizasyonu esnasında oluşan kalsiyum karbonatın çökmesi sorununun başlangıçta bir türlü çözülememiş olmasıdır. Daha sonra geliştirilen çok odacıklı torbalar, ısı sterilizasyonu sırasında bikarbonat ve kalsiyumun birbirinden uzak tutulmasına imkân tanımıştır. Torbadaki odacıklar kullanımdan hemen önce birleştirildiğinde elde edilen nihai solüsyon daha az asidik, nötral ya da fizyolojik pH değerlerine gelmektedir ve daha az glüköz yıkım ürünü içermektedir (44).

GYÜ oranı azaltılmış glüköz solüsyonları:

- Gambrosol Trio® - Tampon molekül laktattır. Hafif asidik yapıdadır, pH değeri 6-6.5 arasındadır. Torbaları 3 odacıklıdır, nihai solüsyonun glüköz içeriği, iki veya üç torbanın birleşmesine bağlı olarak değiştirilebilmektedir. GYÜ oranı düşüktür.
- Balance® - Torbaları iki odacıklıdır. Tampon molekül laktattır ve pH değeri 7'dir.

GYÜ oranı azaltılmış ve bikarbonat içeren glüköz solüsyonları:

- Physioneal® - GYÜ oranı düşüktür. Tampon molekül olarak hem bikarbonat (25mmol/L) hem de laktat (15mmol/L) kullanılmıştır. Odacıklar birleştiğinde oluşan solüsyon fizyolojik konsantrasyonda bikarbonat içerir ve pH değeri 7.4'tür.
- BicaVera® - GYÜ oranı düşüktür. Tampon molekül olarak tek başına bikarbonat kullanılmıştır. Bikarbonat konsantrasyonu 34 mmol/L ve pH değeri yaklaşık 7.4'tür.

Birçok araştırmanın sonuçları glüköz içeren yeni PD solüsyonlarının daha biyoyumlu olduğunu göstermektedir. Mezotel hücre külesinin bir göstergesi olarak kullanılan diyalizat kanser antijeni 125 (CA 125) içeriği bu solüsyonların kullanıldığı hastalarda yükselmiştir (13,45,46). Yine bu solüsyonları kullanan hastalarda, periton membranında inflamasyonun bir belirtisi olan diyalizat hyaluronan düzeyinin düştüğü gözlenmiştir (13). Hem GYÜ düşük hafif asidik laktat bazlı solüsyonlarını kullanan hastalar, hem de bikarbonat bazlı solüsyonları kullanan hastalar daha az infüzyon ağrısı tarif etmişlerdir (13,47).

Bikarbonat/laktat bazlı solüsyonlar kullanarak yapılan altı ay süreli randomize bir çalışmada kontrollere kıyasla diyalizat IL-6, VEBF ve TBF-± düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (48). Başka bir çalışmada, bikarbonat içeren solüsyonların, periton geçirgenliğinde değişme olmaksızın ultrafiltrasyonda düzelleme sağlarken ve asidoz kontrolünü kolaylaştırdığı bulunmuştur (49).

Saf bikarbonat veya bikarbonat/laktat bazlı PD solüsyonlarının, laktat bazlı solüsyonlardan daha biyouyumlu olduğu gösteren *in vivo* ve *ex vivo* çalışmalar mevcuttur (50,51).

Sonuç

Bugün için, PD tedavisinde en iyi sonuçlara kombine solüsyon kullanımıyla ulaşılabileceği düşünülmektedir. Yakın zamanda sonuçlanan bir çalışmada, 30 haftalık kombinasyon tedavisiyle diyalizat CA125 düzeyinin daha iyi korunduğu, ancak periton geçirgenliğinde hafif artış olduğu gözlenmiştir (52).

Ozmotik ajan olarak gliserol kullanılan yeni PD solüsyonu çalışmaları devam etmektedir (43). Yapılan ilk çalışmalarda, gliserol (%1.4) ve nispeten düşük oranda (%0.6) aminoasit içeren yeni solüsyonların iyi tolere edildiği ve ultrafiltrasyon kapasitesinin %2.27 glüköz solüsyonuyla benzer olduğu gözlenmiştir (53).

Yeni PD solüsyonlarının yaygınlaşmasının önündeki en önemli engel tedavi maliyetine getirdikleri ek yükür. Öte yandan, yeni PD solüsyonlarının hasta sağkalımına etkilerini de inceleyen, kapsamlı ve uzun süreli araştırmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Thodis E, Passadakakis P, Vargemezis V, et al. Peritoneal dialysis: better than, equal to, or worse than hemodialysis? *Perit Dial Int* 2001;21(1):25-35.
2. Fenton SS, Schaubel DE, Desmetules M, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997;30(3):334-42.
3. Maiorca R, Cancarini G, Zubani R, et al. CAPD viability: a long-term comparison with hemodialysis. *Perit Dial Int* 1996;16:276-87.
4. De Vriese AS, Mortier S, Lameire NH. What happens to peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 2001;21(Suppl 3):S35-S40.
5. Zweers MM, de Waart DR, Smit W, et al. Growth factors VEGF and TGF- β 1 in peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1999;134:124-132.
6. Wang T, Chen YG, Ye RG, et al. Effect of glucose on TGF- β 1 expression in peritoneal mesothelial cells. *Adv Perit Dial* 1995;11:7-10.
7. Kang DH, Hong YS, Lim HJ, et al. High glucose solution and spent dialysate stimulate the synthesis of transforming growth factor- β 1 of human peritoneal mesothelial cells:

effect of cytokine costimulation. *Perit Dial Int* 1999;19:221-30. 37.

8. Breborowicz A, Rodela H, Oreopoulos DG. Toxicity of osmotic solutes on human mesothelial cells in-vitro. *Kidney Int* 1992;41:1280-1285.
9. Gotloib L, Waisbrut V, Shostak A, et al. Acute and long-term changes observed in imprints of mouse mesothelium exposed to glucose enriched, lactate buffered dialysis solution. *Nephron* 1995;70:466-477.
10. Witowski J, Jorres A, Korybalska K et al. Glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids: do they harm? *Kidney Int Suppl* 2003;84:S148-S151.
11. Jörres A, Bender TO, Witowski J. Glucose degradation products and the peritoneal mesothelium. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 5):S19-22.
12. Holmes CJ, Shockley TR. Strategies to reduce glucose exposure in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 2):S37-41.
13. Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, et al. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int* 2001;59(1):348-57.
14. Honda K, Nitta K, Horita S, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultrafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1541-9.
15. Wieslander A, Linden T, Musi B, et al. Biological significance of reducing glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 5):S23-7.
16. Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, et al. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 1997;51(1):182-6.
17. Pischetsreider M. Chemistry of glucose and biochemical pathways of biological interest. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 2):S26-S30.
18. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD, et al. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981;19:564-7.
19. Ramos JM, Heaton A, McGurk JG, et al. Sequential changes in serum lipids and their subfractions in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1983;35:20-30.
20. Topley N, Coles GA, Williams JD. Biocompatibility studies on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1994;14 (Suppl 3):S21-S28.
21. Devuyt O, Topley N, Williams JD. Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 (Suppl. 3):S12-S15.
22. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, et al. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on PD. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1046-1051.
23. McIntyre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int* 2007;71:486-490.
24. Alsop RM. History, chemical, and pharmaceutical development of icodextrin. *Perit Dial Int* 1994;14 (Suppl 2):S5-12.
25. Ho-dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langedijk MJ et al. Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int* 1996;50:979-986.
26. Davies SJ. Kinetics of icodextrin. *Perit Dial Int* 1994;14(Suppl 2):S45-50.
27. Mistry CD, Gokal R, Pers E and the MIDAS study group. A randomized multicenter clinical trial comparing isoosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. *Kidney Int* 1994;46:496-503.

28. Garcia-Lopez E, Lindholm B, Tranæus A. Biocompatibility of new peritoneal dialysis solutions: clinical experience. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 5):S48-56.
29. Barre DE, Chen C, Cooker L, et al. Decreased in vitro formation of AGEs with extraneal solution compared to dextrose-containing peritoneal dialysis solutions. *Adv Perit Dial* 1999;15:12-16.
30. Cooker LA, Choo CG, Luneburg P, et al. Effect of icodextrin peritoneal dialysis solution on cell proliferation in vitro. *Adv Perit Dial* 1999;15:17-20.
31. Bajo MA, Selgas R, Castro MA, et al. Icodextrin effluent leads to a greater proliferation than glucose effluent of human mesothelial cells studied ex vivo. *Perit Dial Int* 2000;20(6):742-7.
32. Lee JH, Reddy DK, Saran R, et al. Advanced glycosylation end-products in diabetic rats on peritoneal dialysis using various solutions. *Perit Dial Int* 2000;20(6):643-51.
33. Woodrow G, Oldroyd B, Stables G, et al. Effects of icodextrin in automated peritoneal dialysis on blood pressure and bioelectrical impedance analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(6):862-6.
34. Posthuma N, Verbrugh HA, Donker AJ, et al. Peritoneal kinetics and mesothelial markers in CCPD using icodextrin for daytime dwell for two years. *Perit Dial Int* 2000;20(2):174-80.
35. Woodrow G, Stables G, Oldroyd B, et al. Comparison of icodextrin and glucose solutions for the daytime dwell in automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(6):1530-5.
36. Mistry CD, Gokal R. The use of glucose polymer (icodextrin) in peritoneal dialysis: an overview. *Perit Dial Int* 1994;14(Suppl 3):S158-61.
37. Gokal R, Mistry CD, Peers E, and the MIDAS study group. A United Kingdom multicenter study of icodextrin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1994;14(Suppl 2):S22-7.
38. Gokal R, Mistry CD, Peers E, and the MIDAS study group. Peritonitis occurrence in a multicenter study of icodextrin and glucose in CAPD. *Perit Dial Int* 1995;15:226-30.
39. Wilkie M, Plant M, Edwards L, et al. Icodextrin 7.5% dialysate solution (glucose polymer) in patients with ultrafiltration failure: extension of CAPD technique survival. *Perit Dial Int* 1997;17:84-6.
40. Douma CE, Hiralall JK, de Waart DR, et al. Icodextrin with nitroprusside increases ultrafiltration and peritoneal transport during long CAPD dwells. *Kidney Int* 1998;53:1014-21.
41. Jones MR, Martis L, Algrim CE, et al. Amino acid solutions for CAPD-rationale and clinical experience. *Miner Electrolyte Metab* 1992;18:309-15.
42. Jones M, Hagen T, Boyle CA, et al. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5):761-9.
43. Lo WK. Effect of PD Solutions on Patient Outcome. In: *Peritoneal Dialysis: A Clinical Update*. Ronco C, Dell' Aquila R, Rodighiero MP (eds). *Contrib. Nephrol. Basel Karger*, 2006, vol 150, pp 90-96.
44. Tranæus A. A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution-clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. *Perit Dial Int* 2000;20(5):516-23.
45. Williams JD, Topley N, Craig KJ, et al. The Eurobalance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:408-418.
46. Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, et al. Bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. *Kidney Int* 2001;59(4):1529-38.
47. Jones S, Holmes CJ, Krediet RT et al. and the bicarbonate/lactate study group. Continuous dialysis with bicarbonate/lactate based peritoneal dialysis solution is associated with an increase in dialysate CA125 and a decrease in hyaluronic acid levels. *Kidney Int* 2001;59:1529-1538.
48. Cooker LA, Luneburg P, Holmes CJ, et al. Interleukin-6 levels decreases in effluent from patients dialyzed with bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 2001;21 (suppl 3):S102-S107.
49. Tranæus A. A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution - clinical benefits. *Perit Dial Int* 2000;20:216-223.
50. Topley N, Kaur D, Petersen MM, et al. In vitro effects of bicarbonate and bicarbonate-lactate buffered peritoneal dialysis solutions on mesothelial and neutrophil function. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(2):218-24.
51. Holmes CJ. Pre-clinical biocompatibility testing of peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 5):S5-9.
52. le Poole CT, Welten AG, Weijmer MC, et al. Initiating CAPD with a regimen low in glucose and glucose degradation products, with icodextrin and aminoacids (NEPP) is safe and efficacious. *Perit Dial Int* 2005, 25 (Suppl 3):S64-S68.
53. Biesen WV, Boer W, Greve BD, et al. A randomized clinical trial with a 0.6% aminoacid/1.4% glycerol peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2004;24:222-230.