

# PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS DE BIOCOMPATIBILIDADE DAS MEMBRANAS DE DIÁLISE

Helena Oliveira Sá\*, Anabela Mota Pinto\*\*, Maria João Anjos\*\*, Henrique Gomes\*, Mário Campos\*, Manuel Santos Rosa\*\*

\* Serviço de Nefrologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\* Centro de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra

---

## RESUMO

A biocompatibilidade de um material artificial é tanto maior quanto menor a sua capacidade de desencadear a activação de sistemas celulares e humorais quando posto em contacto com o organismo vivo. O estudo da biocompatibilidade em relação com a hemodiálise é de particular relevância clínica, já que se trata de uma situação em que, de forma repetitiva, ocorre exposição do sangue a um material não biológico (membrana de diálise), com determinadas características físicas e químicas. A interacção sangue-membrana de diálise tem vindo a ser estudada nos últimos anos, persistindo todavia muitas indefinições dada a complexidade dos mecanismos intervenientes.

Abordam-se alguns dos parâmetros actualmente aceites com avaliadores da biocompatibilidade de membranas de diálise: activação do complemento e neutrófilos do sangue periférico. Apresenta-se a experiência própria num estudo de 10 doentes insuficientes renais crónicos em hemodiálise com membranas de cuprofano em que se avaliaram as modificações intradialíticas das células leucocitárias por citometria de fluxo.

Palavras-chave: hemodiálise; membranas; cuprofano; complemento; neutrófilos.

---

## ABSTRACT

### Immunologic valuation of biocompatibility of dialysis membranes

Research in the dialysis field has been characterized by increasing attention drawn to the various types of clinical and biological reactions resulting from exposure of blood to foreign surfaces like dialysis membranes. Biocompatibility conceived as the ability of materials not to interact significantly with the biological systems, is an important parameter that one may wish to consider in choosing a membrane.

We discussed the complement activation and modification of leukocytes studied by flow cytometry during dialysis session with cuprophane membranes and discuss the mechanisms.

Key words: hemodialysis; membranes; cuprophane; complement; neutrophils.

## INTRODUÇÃO

A avaliação da biocompatibilidade dos materiais utilizados em hemodiálise, representa uma área atractiva em termos teóricos, técnicos e clínicos. Só o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos resultantes da interacção dos materiais artificiais e diferentes sistemas biológicos, permite o aperfeiçoamento e escolha dos melhores materiais, de forma a minorar as repercussões clínicas nefastas no doente insuficiente renal crónico submetido a hemodiálise regular.

Até finais dos anos 70, a hemólise e trombogenicidade causadas pela interacção sangue-materiais artificiais permaneciam os principais parâmetros avaliadores da qualidade dos materiais. Nos últimos 15 anos, os conceitos e parâmetros de bioincompatibilidade sofreram alterações com os avanços na compreensão da patofisiologia das modificações sofridas pelos diferentes sistemas biológicos (humorais e celulares) durante a interacção sangue-materiais artificiais. Contudo, o aperfeiçoamento dos conhecimentos nesta área veio a demonstrar a variedade e complexidade dos mecanismos bioquímicos, imunológicos e celulares intervenientes, o que torna difícil a sua avaliação rigorosa e a sua classificação criteriosa. Esta preocupação relativa à uniformização dos parâmetros de avaliação da **biocompatibilidade** dos materiais tem sido alvo de interesse de diferentes sociedades científicas e grupos de estudo, ligados ou não à indústria dos materiais utilizados, no sentido de definir normas gerais de orientação e critérios de avaliação padronizados (ex. IUPAC Working Party, ISO: Technical Committee 194/Working Group 9: Biocompatibility Assessment, CEN: European Standardization / Technical Committee TC206, ESB Consensus Conferences: Definitions in Biomaterials, CCB: Consensus Conference on Biocompatibility). Numa dessas últimas iniciativas a CCB (Consensus Conference on Biocompatibility) reuniu diversas personalidades e empresas ligadas ao ramo da depuração

sanguínea artificial de origem europeia e americana, no sentido de debater este tema. Os trabalhos iniciaram-se em 1991 com a criação de quatro grupos de estudo com diferentes objectivos (Grupo 1 liderado por H. J. Gurland: Estabelecimento de definições e uniformização da terminologia; Grupo 2 liderado por S. Shaldon e C. K. Colton: Revisão das bases científicas dos parâmetros habitualmente utilizados para avaliar a biocompatibilidade dos materiais; Grupo 3 liderado por A. K. Cheung: Selecção de uma lista de parâmetros e métodos de avaliação baseados nas conclusões do grupo 2; Grupo 4 liderado por K. M. Koch: Revisão da relevância clínica dos diferentes parâmetros de biocompatibilidade). As conclusões do trabalho efectuado pelos diferentes grupos foram apresentadas em Março 1993 em Koenigswinter, Alemanha, perante uma audiência de especialistas na área, e publicadas em revista da especialidade<sup>1</sup>. Na lista de parâmetros de biocompatibilidade foram considerados 7 categorias:

- trombogenicidade
- complemento
- neutrófilos
- leucócitos mononucleares e citocinas
- endotoxina
- reacções de hipersensibilidade
- amiloidose.

Nesta revisão aborda-se a fisiopatologia da activação do **complemento** e **neutrófilos** durante a diálise, apresentando-se resultados de um estudo efectuado por citometria de fluxo numa população de 10 doentes insuficientes renais crónicos durante a diálise com membranas de cuprofano. As membranas de cuprofano (CU), resultantes da dissolução de celulose purificada (fibras de algodão) numa solução de amónia e ácido cúprico, são das membranas mais utilizadas em hemodiálise. Estruturalmente, estas membranas apresentam unidades repetidas de polissacarídeos, remeniscentes das paredes bacterianas (lipopolissacarídeo). Assim sendo, não é de estranhar que um dos mecanismos humorais participantes na defesa contra infecções

bacterianas – a activação da via alterna do complemento – intervenha durante a diálise com este tipo de membranas. Actualmente, estão disponíveis outro tipo de membranas de diálise, sintéticas, como as de poliácridonitrilo (PAN), as de polimetilmetacrilato (PMMA) e de polissulfona (PS). Estas membranas diferem das membranas de cuprofano relativamente à estrutura química e carga eléctrica à superfície da membrana. Em geral são mais hidrofóbicas e com reduzida capacidade de activação do complemento e neutrófilos, sendo por isso designadas de membranas *biocompatíveis*.

### MECANISMOS BÁSICOS DE ACTIVAÇÃO DO COMPLEMENTO DURANTE A DIÁLISE

Qualquer superfície estranha em contacto com o sangue pode activar o complemento através da via alterna. O grau de activação do complemento e o aparecimento de anafilotoxinas (C3a, C5a) na circulação sanguínea depende do número e reactividade de grupos hidrofílicos à superfície do material estranho (essencialmente grupos hidroxilo), da facilitação ou inibição da actividade das enzimas C3 e C5 convertases e do grau de ligação dos diferentes produtos de activação e de degradação do complemento às superfícies estranhas<sup>2</sup>. Moléculas reactivas de C3b são

continuamente formadas na circulação sanguínea através da actividade C3 convertase da fase solúvel (C3 (H<sub>2</sub>O)Bb). Geralmente enzimas C3 e C5 convertases e do grau de ligação dos diferentes produtos de activação e de degradação do complemento às superfícies estranhas<sup>2</sup>. Moléculas reactivas de C3b são continuamente formadas na circulação sanguínea através da actividade C3 convertase da fase solúvel (C3 (H<sub>2</sub>O)Bb). Geralmente estas moléculas são hidrolizadas e inactivadas através do processo designado de "tickover".

Na presença eventual de uma superfície estranha activadora do complemento ocorre ligação do C3b a essa superfície. Nesta altura poderá assistir-se a uma das duas vias: via de amplificação mediada pelos factores B e D, ou via de regulação determinada pela actividade dos factores H e I (Figura 1).

A via de amplificação conduz à formação das anafilotoxinas C3a e C5a, intervindo neste processo a actividade das enzimas C3 e C5 convertases da fase não solúvel. A anafilotoxina C5a, para além de ser um potente mediador de inflamação, tem um papel importante no aumento da expressão de receptores celulares como o Receptor do Complemento tipo 1 (CR1), ou tipo 3 (CR3) à superfície das células granulocíticas e monocíticas. O receptor celular CR1 tem como ligandos as fracções C3b e C4b do complemento e a sua principal função é de opsonização, facilitando a fagocitose de partículas revestidas por esses ligandos. O receptor CR3 também designado de Mac-1 ou Mo1, tem como ligandos principais o produto de degradação do complemento C3bi e o fibrinogénio. Para além de receptor para o complemento este receptor funciona também como molécula de adesividade celular fazendo parte da família das  $\beta 2$  integrinas. Estruturalmente é formado por uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ , designadas de

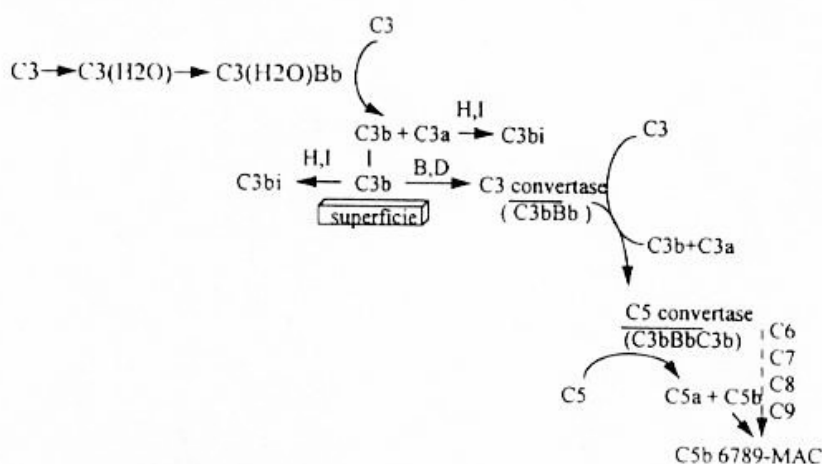


Figura 1. Activação do complemento por via alterna: via de regulação (Factores H e I) e via de amplificação (Factores B e D).

opsonização, facilitando a fagocitose de partículas revestidas por esses ligandos. O receptor CR3 também designado de Mac-1 ou Mo1, tem como ligandos principais o produto de degradação do complemento C3bi e o fibrinogénio. Para além de receptor para o complemento este receptor funciona também como molécula de adesividade celular fazendo parte da família das  $\beta 2$  integrinas. Estruturalmente é formado por uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ , designadas de

CD11b e CD18 respectivamente. O aumento da expressão celular de CR1 e CR3 nas células leucocitárias sob estímulo de anafilotoxinas, como C5a, foi aproveitado para monotomização do grau de activação celular durante a hemodiálise<sup>3,4,5,6,7</sup>. A etapa final da via de amplificação é a formação do complexo de ataque de membrana (MAC) constituído pela agregação das fracções C5b, C6, C7, C8 e múltiplos de C9. Este complexo tem actividade citolítica, promovendo a ruptura da camada fosfolipídica das membranas celulares.

Após ligação da fracção C3b a uma superfície estranha, a via alternativa à via de amplificação atrás descrita é a via de regulação. Esta compreende a degradação proteolítica de C3b pelos factores H e I com transformação inicial em C3bi e posteriormente em C3dg.

A activação do complemento com geração das anafilotoxinas C3a, C5a e seus derivados desarginados (C3a desArg, C5a desArg), após o contacto do sangue e membrana de diálise de natureza celulósica, para além de ser esperada pelo conhecimento da bioquímica do sistema, tem sido provada em diferentes estudos clínicos<sup>8,9,10,11,12</sup>. A activação do complemento por via alterna é máxima aos 15 minutos (mn) de duração da sessão de diálise<sup>13,14,15,16,17</sup>. O máximo de activação aos 15mn reflecte o balanço entre a activação no circuito extracorporeal e o "clearance" dos produtos formados através de receptores celulares<sup>18</sup>.

### **MODIFICAÇÕES INTRADIALÍTICAS DOS NEUTRÓFILOS**

Algumas das consequências biológicas da geração de peptídeos como C5a e seu derivado desarginado durante a diálise com membranas activadoras do complemento são conhecidas, nomeadamente a neutropenia transitória (máxima aos 15mn). Esta neutropenia é explicada pela leucosequestração a nível de territórios vasculares, como o

pulmonar, devido ao aumento da adesividade e agregação celulares. Este fenómeno correlaciona-se directamente com o grau de activação do complemento que é também máximo aos 15mn<sup>19,20,21</sup>. A explicação actualmente aceite para compreender este fenómeno é a de que o aumento da expressão de receptores de adesividade nos granulócitos induzido pela fracção C5a do complemento, conduz à agregação intercelular e adesão ao endotélio vascular. Estes fenómenos contribuem para a sequestração dessas células a nível da microcirculação pulmonar com aparecimento de neutropenia. A comprovar esta hipótese existem estudos demonstrativos do aumento da expressão de receptores de adesividade celular (CD11b CD18 e CD11c CD18) nos neutrófilos que deixam o dialisador (via eferente), coincidente com o período em que se observa neutropenia máxima<sup>10,12,13,22,23</sup>. A recuperação rápida da neutropenia é explicada pela libertação das células aderentes ao endotélio. Este fenómeno foi comprovado por estudos cintográficos que demonstraram que as células sequestradas a nível pulmonar retornam à circulação, continuando no entanto a expressar elevado número de receptores de adesividade celular<sup>10,12,13,24</sup>. Supõe-se que após a adesão inicial ao endotélio vascular, se estiverem ausentes estímulos posteriores para a migração transendotelial (ausência de mediadores quimiotácticos), ocorre uma modificação morfofuncional dos receptores de adesividade celular. Esta modificação morfofuncional dos receptores de adesividade celular tem como consequência final a libertação das células aderentes de novo para a circulação. Em termos clínicos o que é de valorizar neste fenómeno é que as células fagocitárias recuperadas apresentam défices funcionais graves e irreversíveis. Foi demonstrado em estudos *in vitro* que essas células apresentam diminuição da capacidade de aderência a culturas de células endoteliais<sup>10</sup>, da quimiotaxia<sup>25</sup> e da capacidade de produção de radicais livres de oxigénio<sup>26</sup>.

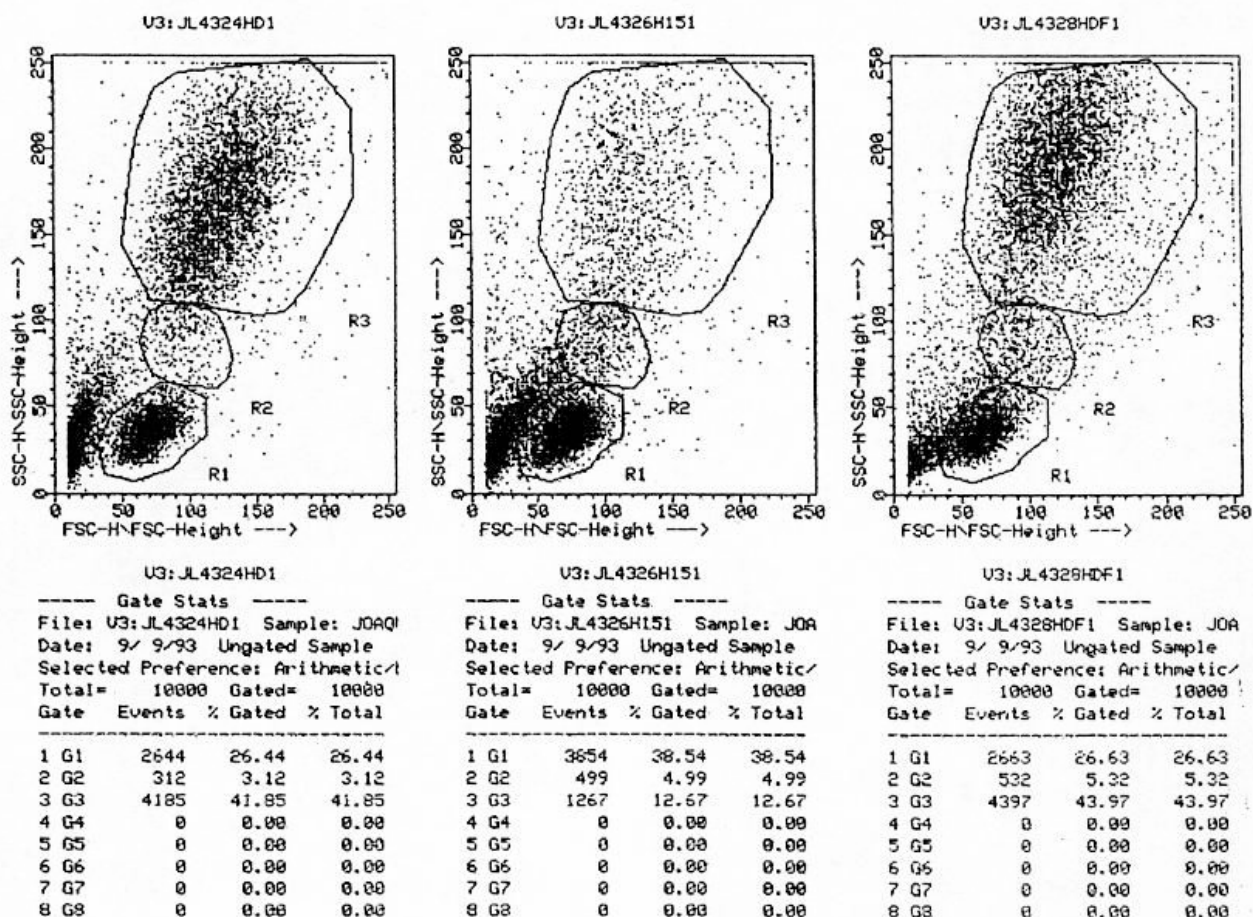


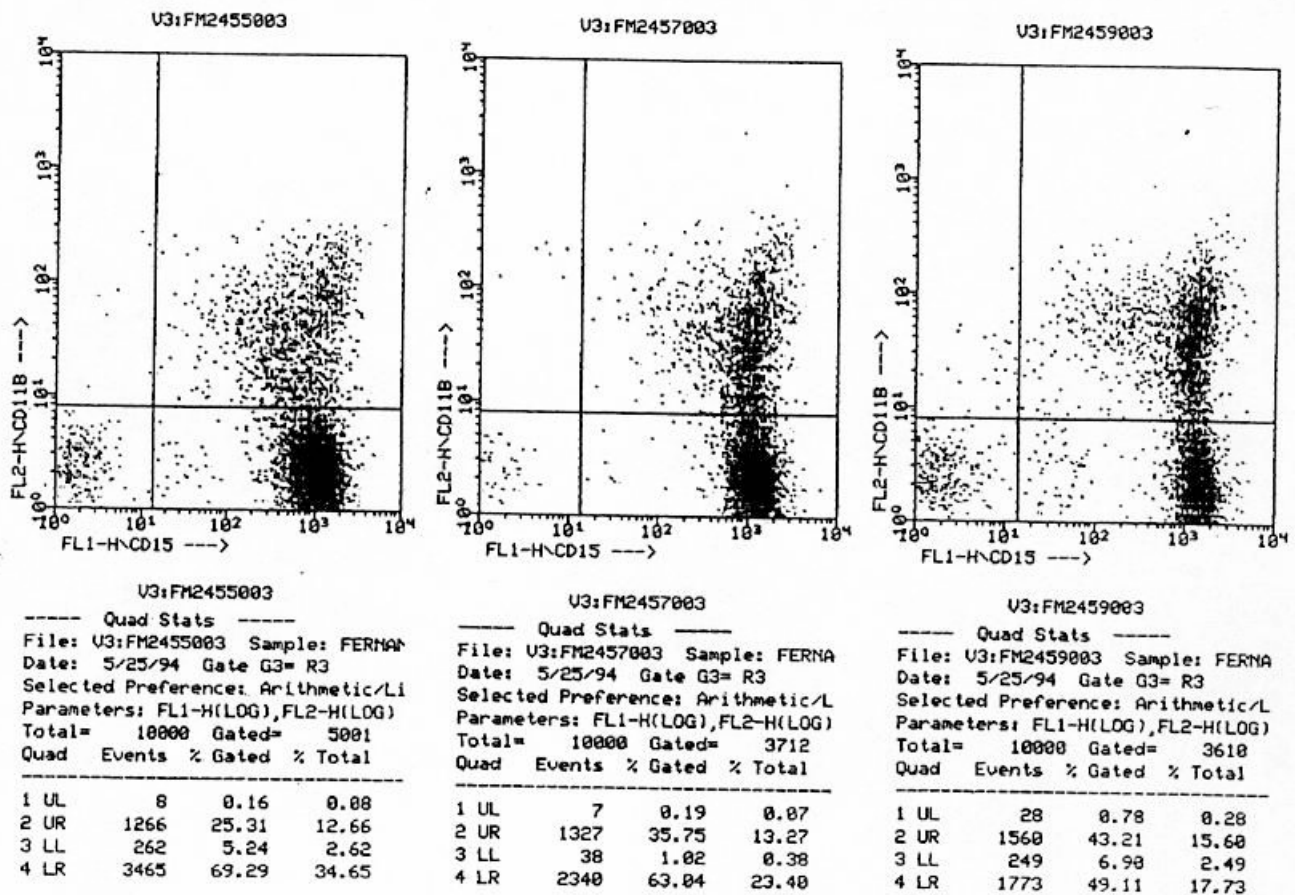
Figura 2.

Neutropenia aos 15mn de diálise com membrana de cuprofano e recuperação do número de células aos 120mn. Os quadros à esquerda, centro e direita correspondem às imagens por citometria de fluxo (FSC e SSC) das diferentes populações leucocitárias (linfócitos-R1, monócitos-R2 e neutrófilos-R3) aos 0, 15 e 20 mn de diálise respectivamente.

### ESTUDO POR CITOMETRIA DE FLUXO DAS MODIFICAÇÕES INTRA-DIALÍTICAS DAS CÉLULAS LEUCOCITÁRIAS COM MEMBRANAS DE CUPROFANO

Estudámos 10 doentes insuficientes renais crónicos em programa regular de hemodiálise com membranas de cuprofano, clinicamente

estáveis, sem doença infecciosa, do sistema imunitário ou neoplásica. Foram colhidas amostras de sangue heparinizado durante uma sessão de hemodiálise no início da sessão, aos 15mn e 120mn, na via eferente do dialisador. Cada amostra de sangue colhido foi analisada por citometria de fluxo (citómetro FacStar Plus, Becton Dickinson, EUA). Para estudo das diferentes populações leucocitárias utili-



**Figura 3.**

*Aumento da expressão da molécula de adesividade CD11b nas células CD15+ no decurso da diálise com membrana de cuprofano. Observa-se um aumento da percentagem de células duplamente marcadas aos 15 e 120mn, relativamente ao início da diálise.*

zaram-se as duplas marcações com anticorpos monoclonais CD14/CD45 e CD15/CD11b.

Observámos leucopenia à custa dos neutrófilos aos 15mn de duração da sessão de diálise (Figura 2). A neutropenia observada tem duas explicações plausíveis: a agregação dos neutrófilos circulantes entre si e ao endotélio vascular por aumento da expressão de receptores de adesividade celular (ex. CR3), com sequestração no território vascular

mais acessível (microcirculação pulmonar) e/ou a retenção de células na própria membrana de diálise por ligação aos produtos de activação e degradação do C3 (C3b, C3bi) aderentes à membrana. Os receptores celulares de adesividade e/ou ligação ao complemento são estimulados por fracções solúveis de activação do complemento, como C5a.

Quando marcámos as células CD15+ (essencialmente granulócitos) com o anticorpo

monoclonal CD11b observámos aumento da expressão da molécula de adesividade celular CD11b nos granulócitos que deixavam o dialisador (via eferente) aos 15mn e 120mn de duração da sessão de diálise, como observado por outros autores<sup>21</sup> (Figura 3). O aumento da expressão da cadeia  $\alpha$  (CD11b) da molécula de adesividade CR3 (CD11bCD18) à superfície dos granulócitos no final da diálise, pode significar que essas células no decurso da diálise aderiram entre si ou à membrana de diálise e que esse processo culminou nas fases iniciais de activação celular (desgranulação). No final da diálise, por falta dos estímulos normais que determinam a saída dessas células da circulação, elas terminam por regressar à circulação, permitindo descrever aquilo que alguns autores designaram de "fagocitose frustrada"<sup>25,27</sup>. Esses neutrófilos que retornam à circulação apresentariam, no entanto, défice funcional<sup>28</sup>.

Cheung e col. estudaram a aderência de células leucocitárias a membranas de cuprofano, tendo verificado que o tipo celular predominante eram os granulócitos e que a adesão podia ser inibida pela utilização de anticorpos monoclonais específicos<sup>29</sup>. De facto esses autores demonstraram que a ligação dos neutrófilos a uma membrana de cuprofano prétratada com plasma podia ser inibida pela incubação prévia da mesma com anticorpo monoclonal anti CR3 ou pela préincubação dos neutrófilos com anticorpo monoclonal dirigido contra a cadeia  $\alpha$  do receptor CR3 (CD11b). Estas observações indicam que a fracção C3bi depositada à superfície da membrana de diálise medeia a adesão dos neutrófilos por interacção com o receptor CR3.

Aos 120mn de duração da sessão de diálise assistiu-se à recuperação do número de granulócitos, observando-se inclusive um aumento do número de células em relação aos valores iniciais (Figura 2). Para além do provável retorno à circulação dos neutrófilos aderentes, o aumento do número de células no final da sessão de diálise em relação aos valores iniciais, é indicativo de que provavel-

mente ocorre libertação de células a partir da medula óssea<sup>30</sup>. Os estímulos promotores dessa libertação não são conhecidos. A questão que se coloca é de saber se essas células libertadas precocemente da medula óssea são totalmente competentes ou se apresentam défices funcionais. Dois estudos recentes demonstram que factores estimuladores como o C5a são capazes de deprimir a síntese de radicais livres de oxigénio do "pool" de neutrófilos da medula óssea<sup>28,31</sup>. Assim, muito provavelmente, os neutrófilos libertados a partir da medula óssea apresentam défices funcionais que se adicionam aos défices adquiridos durante a diálise dos restantes neutrófilos maduros circulantes. Estes défices funcionais, nomeadamente o prejuízo da fagocitose, coincidem precisamente com o período de maior risco de infecção por microorganismos patogénicos (ex: *Staphylococcus*), devido às portas de entrada ligadas à presença do circuito extracorporeal para hemodiálise.

A activação do complemento e dos neutrófilos durante uma sessão de hemodiálise com membranas do tipo cuprofano tem repercussões laboratoriais que poderão, de forma repetitiva, prejudicar a resposta de defesa imunológica do doente insuficiente renal crónico. Por isso serão necessários estudos comparativos de diferentes membranas com o objectivo de escolher a mais biocompatível.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (suppl. 2).
2. Colton CK, Ward RA, Shaldon S. Scientific basis for assessment of biocompatibility in extracorporeal blood treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (suppl.2): 11-17.
3. Lee J, Hakim RM, Fearon DT. Increased expression of the C3b receptor by neutrophils and complement activation during hemodialysis. *Clin Exp Immunol* 1984; 56: 205-214.

4. Himmelfarb J, Zadni P, Hakim RM, Holbrook D. modulation of granulocyte Lam-1 and Mac-1 during dialysis - a prospective randomized controlled trial. *Kidney Int* 1992; 41: 388-395.
5. Cheung AK, Parker CJ, Hohnlolt M.  $\beta$ 2 integrins are required for neutrophil degranulation induced by hemodialysis membranes. *Kidney Int* 1993; 43: 649-660.
6. Arnaout MA, Hakim RM, Todd RF, Dana N, Colten HR. Increased expression of an adhesion promoting surface glycoprotein in the granulocytopenia of hemodialysis. *N Engl J Med* 1985; 312: 457-462.
7. Thylen P, Lundahl J, Fernvik E, Hed J, Svenson SB, Jacobson SH. Mobilization of an intracellular glycoprotein (Mac-1) on monocytes and granulocytes during hemodialysis. *Am J Nephrol* 1992; 12: 393-400.
8. Chenoweth DE. Anaphylatoxin formation in extracorporeal circuits. *Complement* 1986; 3: 152-165.
9. Descamps-Latscha B, Goldfarb B, Nguyen AT et al. Establishing the relationship between complement activation and stimulation of phagocyte oxidative metabolism in hemodialysed patients: a randomized prospective study. *Nephron* 1991; 59: 279-285.
10. Lewis SL, VanEpps DE, chenoweth DE. Leucocyte C5a receptor modulation during hemodialysis. *Kidney Int* 1987; 31: 112-120.
11. Himmelfarb J, Gerard NP, Hakim RM. Intradialytic modulation of granulocyte C5a receptors. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 920-926.
12. Horl WH, Feinstein EI, Wanner C, Frischmuth N, Gosele A, Massry SG. Plasma levels of main granulocyte components during hemodialysis. *Am J Nephrol* 1990; 10: 53-57.
13. Craddock PR, Fehr J, Dalwasso AP, Brigham KL, Jacob HS. Hemodialysis leukopenia: pulmonary vascular leukostasis resultig from complement activation by dialyser cellophane membranes. *J Clin Invest* 1977; 59: 879-888.
14. Chenoweth DE, Cheung AK, Henderson LW. Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Effects of different dialyser membranes. *Kidney Int* 1983; 24: 764-769.
15. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibility of dialysis membranes: Effects of chronic complement activation. *Kidney Int* 1984; 26: 194-200.
16. Cheung AK, Parker CJ, Janatova J. Analysis of complement C3 fragments associated with hemodialysis membranes. *Kidney Int* 1989; 35: 576-588.
17. Cheung AK, Parker CJ, Janatova J, Wilcox L, Janatova J. Activation of the alternative pathway of complement by hemodialysis membranes. *Kidney Int* 1989; 36: 257-265.
18. Schulman G, Hakim RM. Recent advances in the biocompatibility of hemodialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1991; suppl.2: 10-13.
19. Klempner MS, Gallini JJ, Balow JE, Van Kammer DP. The effect of hemodilysis and C5a desarg on neutrophil sulpopulations. *Blood* 1980; 55: 777-783.
20. Hakim RM, Lowrie EG. Hemodialysis-associated neutropenia and hypoxemia: the effect of dialyser membrane materials. *Nephron* 1982; 32:32-39.
21. DeBacker WA, Verpootenn GA, Borgonjou DJ, Vermeire PA, Lins RR, De Broe ME. Hypoxemia during hemodialysis: effects of different membranes and dialysate compositions. *Kidney Int* 1983; 23: 738-743.
22. Jacobs AA, Ward RA, Wellhausen SR, McLeish KR. Polymorphonuclear leukocyte function during hemodialysis: relationship to complement activation. *Nephron* 1989; 52: 119-124.
23. Alvarez V, Pulido R, campanero MR, Paraiso V, de Landázuri MO, Sánchez Madrid F. Differentially regulated cell surface expression of leucocyte adhesion receptors on neutrophils. *Kidney Int* 1991; 40: 899-905.
24. Kolb G, Fischer W, Schoenemann H et al. effect of Cuprophan, Hemophan and polysulfone membranes on the oxidative



metabolism, degranulation reaction, enzyme release and pulmonary sequestration of granulocytes. *Contrib Nephrol* 1989; 74:10-21.

25. Skubitz KM, Craddock PR. Reversal of hemodialysis granulocytopenia and pulmonary leukostasis. A clinical manifestation of selective down-regulation of granulocyte responses to C5adesarg. *J Clin Invest* 1981; 67: 1383-1391.

26. Himmerfarb J, Lazarus JM, Hakim R. Reactive oxygen species production by monocytes and polymorphonuclear leukocytes during dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 271-276.

27 Henson PM. Interaction of cells with immune complexes: Adherence, release of constituents and tissue injury. *J Exp Med* 1971, 134: 114s-135s.

28. Cohen MS, Elliot DM, Chaplinski T, Pike MM, Nidel JE. A defect in the oxidative metabolism of human polymorphonuclear leukocytes that remain in circulation early in hemodialysis. *Blood* 1982; 6 (vol.60): 1283-1289.

29. Cheung AK, Hohnholt M, Gilson J. Adherence of neutrophils to hemodialysis membranes: Role of complement receptors. *Kidney Int* 1991; 40: 1123-1133.

30. Brubaker HL, Nolph KD. Mechanisms of recovery from neutropenia induced by hemodialysis. *Blood* 1971; 5 (vol.38): 623-631.

31. Lewis SI, Van Epps DE, Chenoweth DE. C5a receptor modulation on neutrophils and monocytes from chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 1986; 26: 37-44.