

# Mikrostruktura materijala za dijalizatore

---

**Rukavina, Mislav**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Mechanical Engineering and Naval Architecture / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:235:606212>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-03**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Mechanical Engineering and Naval Architecture University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

# **DIPLOMSKI RAD**

**Mislav Rukavina**

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

# DIPLOMSKI RAD

Mentori:

Prof. dr. sc. Irena Žmak  
Doc. dr. sc. Ivica Horvatić

Student:

Mislav Rukavina

Zagreb, 2022.

Izjavljujem da sam ovaj rad izradio samostalno koristeći znanja stečena tijekom studija i navedenu literaturu.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Ireni Žmak koja je bila izuzetno strpljiva, ljubazna i susretljiva te je svojim savjetima pomogla u izradi ovoga rada.

Zahvaljujem komentoru doc. dr. sc Ivici Horvatiću na stručnoj pomoći, usmjeravanju, savjetima i uloženom trudu.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Zdravku Schauperlu na pomoći pri analizi uzoraka na skenirajućem elektronskom mikroskopu i savjetima o stereomikroskopiranju uzoraka.

Zahvaljujem tehničkim suradnicima Božidaru Bušetinčanu, Damiru Čudini i Ivanu Vovku na pomoći prilikom izvođenja eksperimentalnog dijela ovoga rada.

Zahvaljujem roditeljima, sestri i bratu na podršci tijekom studija te posebno zahvaljujem baki i djedi koji su bili uz mene i bodrili me.

Zahvaljujem prijateljima i kolegama koji su mi bili potpora i motivirali me tijekom studija.

Mislav Rukavina



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
**FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE**



Središnje povjerenstvo za završne i diplomske ispite  
Povjerenstvo za diplomske radove studija strojarstva za smjerove:  
proizvodno inženjerstvo, računalno inženjerstvo, industrijsko inženjerstvo i menadžment,  
inženjerstvo materijala te mehatronika i robotika

Sveučilište u Zagrebu Fakultet strojarstva i brodogradnje	
Datum:	Prilog:
Klasa:	602-04/22-6/1
Ur. broj:	15-1703-22-

## DIPLOMSKI ZADATAK

Student: **MISLAV RUKAVINA**

Mat. br.: 0035202543

Naslov rada na hrvatskom jeziku: **Mikrostruktura materijala za dijalizatore**

Naslov rada na engleskom jeziku: **Microstructure of haemodialysis membranes**

Opis zadatka:

Hemodijaliza je izvantjelesni medicinski postupak, kod kojeg se pomoću polupropusnih membrana u posebnim uređajima iz krvi uklanjaju niskomolekulske tvari, dok se visokomolekulske tvari i krvne stanice vraćaju u krvni optok. Postupak se provodi kada je potrebno pomoći ili nadomjestiti rad bubrega, kako bi se sastav i volumen tjelesnih tekućina održavao konstantnim.

U okviru diplomskog rada potrebno je:


1. dati pregled materijala koji se koriste za izradu polupropusnih dijaliznih membrana
2. na odabranim membranama ispitati mikrostrukturu
3. komentirati rezultate i usporediti ih s deklariranim svojstvima membrana
4. usporediti troškove i svojstva dijalizatora.

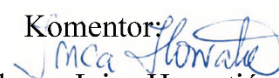
U radu je potrebno navesti korištenu literaturu i eventualno dobivenu pomoć.

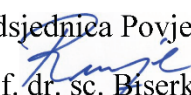
Zadatak zadan:  
11. studenog 2021.

Rok predaje rada:  
13. siječnja 2022.

Predvideni datum obrane:  
17. siječnja do 21. siječnja 2022.

Zadatak zadao:   
prof. dr. sc. Irena Žmak

Komentor:   
doc. dr. sc. Ilica Horvatić

Predsjednica Povjerenstva:   
prof. dr. sc. Biserka Runje

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. HEMODIJALIZA.....	2
2.1. Postupak hemodijalize .....	2
2.2. Mehanizmi uklanjanja otopljenih tvari .....	4
2.2.1. Difuzija.....	5
2.2.2. Konvekcija .....	6
2.2.3. Osmoza.....	7
2.2.4. Adsorpcija .....	7
2.3. Dijalizatori .....	8
2.4. Dizajn dijalizatora .....	8
2.5. Podjela membrana dijalizatora .....	9
3. PREGLED MATERIJALA POLUPROPUSNIH DIJALIZNIH MEMBRANA .....	10
3.1. Celulozne membrane.....	11
3.2. Poliakrilonitrilne membrane .....	12
3.3. Polisulfoske membrane .....	13
3.4. Polimetilmetakrilatne membrane .....	14
4. MIKROSTRUKTURA MEMBRANA .....	15
4.1. Simetrične membrane .....	15
4.2. Asimetrične membrane .....	16
5. PROCESI PROIZVODNJE MEMBRANA .....	19
5.1. Inverzija faza.....	19
5.2. Metoda lijevanja otopine.....	21
5.2.1. Metoda lijevanja otopine suhim postupkom .....	21
5.2.2. Metoda lijevanja otopine mokrim postupkom .....	22
5.3. Predenje.....	23
6. SVOJSTVA DIJALIZATORA.....	25
6.1. Hidrofilnost i hidrofobnost.....	26
6.2. Koeficijent protočnosti (ultrafiltracije) .....	27
6.3. Koeficijent propusnosti (prosijavanja).....	30
6.4. Efikasnost dijalizatora.....	34
6.5. Biokompatibilnost .....	37
6.6. Vlačna čvrstoća .....	38
7. USPOREDBA KARAKTERISTIKA I SVOJSTAVA MEMBRANA.....	39
8. EKSPERIMENTALNI DIO .....	42

9. ZAKLJUČAK.....	53
LITERATURA.....	54

## POPIS SLIKA

Slika 1. Procjena broja oboljelih na milijun stanovnika (pmp) od kronične bubrežne bolesti do 2030. godine [3].....	1
Slika 2. Poprečni presjek membrane dijaliznih vlakana [4].....	3
Slika 3. Postupak hemodijalize [4].....	3
Slika 4. Shematski prikaz difuzije[5] .....	5
Slika 5. Shematski prikaz konvekcije [5].....	6
Slika 6. Dizajn dijalizatora a)prazno kućište, b)protočna pregrada, c)šuplje vlaknaste membrane stavljene u kućište, d)razmaknuta vlakna, e) sastavljen dijalizator[4] .....	9
Slika 7. Osnovna podjela membrana[10] .....	10
Slika 8. Celulozna membrana[13].....	12
Slika 9. Poliakrilonitrilna membrana[14] .....	12
Slika 10. Polisulfonska membrana [13] .....	13
Slika 11. Polimetilmetakrilatna membrana [16] .....	14
Slika 12. Simetrične membrane [17].....	15
Slika 13. Asimetrične membrane [22].....	16
Slika 14. Potporni sloj nalik spužvi kod asimetričnih membrana [21] .....	17
Slika 15. Potporni sloj nalik prstima kod asimetričnih membrana [21].....	17
Slika 16. Membrana polivinil-pirolidona na polivinil-kloridu [19] .....	18
Slika 17. Inverzija faze bez otapala [25] .....	20
Slika 18. Metoda lijevanja otopine suhim postupkom[27] .....	21
Slika 19. Metoda lijevanja otopine mokrim postupkom [27].....	22
Slika 20. Proces predenja: 1) priprema polimerne otopine, 2) linija za dovod otopine polimera, 3) dodaci, 4) predionica, 5) shematski prikaz predionice, 6) koagulacijska kupka, 7) pranje, 8) naknadna obrada, 9) namotavanje, 10) recikliranje otopine [24] .....	24
Slika 21. Dijalizator a) pločasti, b) kapilarni [10].....	25
Slika 22. Površina: a) hidrofilna, b) hidrofobna[13] .....	26
Slika 23. Membrana: a) hidrofilna, b) hidrofobna[13].....	26
Slika 24. Shematski prikaz ultrafiltracije [32] .....	27
Slika 25. Ovisnost transmembranskog tlaka i ultrafiltrirajućeg koeficijenta [34] .....	28
Slika 26. Raspodjela tlakova [13] .....	29



Slika 27. Prikaz za tri hipotetske membrane: a) Odnos između broja pora i veličine pora, b) Koeficijent propusnosti kao funkcija molekulske mase otopljenih tvari [36].....	31
Slika 28. Usporedba različite protočnosti membrana [35].....	32
Slika 29. Usporedba prirodnih i umjetnih membrana ovisno o koeficijentu propusnosti [35]	33
Slika 30. Ovisnost koeficijenta prijenosa mase o protoku krvi i klirensu[13] .....	35
Slika 31. Poroznost celuloznih i sintetičkih membrana [10].....	35
Slika 32. Odnos gustoće i veličine pora za četiri različite membrane [39] .....	36
Slika 33. Udio korištenih membrana kroz godine [24] .....	38
Slika 34. Odnos poroznosti i čvrstoće [4] .....	38
Slika 35. Razlika u klirensu između difuznog i konvektivnog procesa naspram molekulske mase molekula [40] .....	40
Slika 36. Usporedba hemodijalize i hemofiltracije[41] .....	41
Slika 37. Usporedba niskopropusne i visokopropusne membrane [42].....	41
Slika 38. Mjesto reza membrana .....	42
Slika 39. Rezanje dijalizatora cirkularnom pilom .....	42
Slika 40. Izrezani uzorci dijalizatora.....	43
Slika 41. Stereomikroskop [44].....	43
Slika 42. Dijalizator 1, povećanje $20 \times$ .....	44
Slika 43. Dijalizator 2, povećanje $20 \times$ .....	44
Slika 44. Dijalizator 3, povećanje $20 \times$ .....	45
Slika 45. Skenirajući elektronski mikroskop.....	46
Slika 46. Uzorci nakon napanja .....	46
Slika 47. Dijalizator 1, povećanje $200 \times$ .....	47
Slika 48. Dijalizator 1, povećanje $2500 \times$ .....	47
Slika 49. Dijalizator 2, povećanje $200 \times$ .....	48
Slika 50. Dijalizator 2, povećanje $2500 \times$ .....	48
Slika 51. Dijalizator 3, povećanje $200 \times$ .....	49
Slika 52. Dijalizator 3, povećanje $2500 \times$ .....	49
Slika 53. Polisulfonska membrana, SEM analiza [45].....	50

**POPIS TABLICA**

Tablica 1. Klasifikacija neštetnih molekula .....	4
Tablica 2. Hemodijalizne membrane.....	10
Tablica 3. Usporedba prirodnih i sintetičkih membrana .....	39
Tablica 4. Gustoća membrana .....	45
Tablica 5. Unutarnji promjeri i debljine stijenki dijalizatora .....	50
Tablica 6. Usporedba svojstava i troškova dijalizatora .....	51

**POPIS OZNAKA**

<b>Oznaka</b>	<b>Jedinica</b>	<b>Opis</b>
$d$	$\mu\text{m}$	Debljina membrane
$C_b$	mg/L	Koncentracije tvari za prijenos u krvi
$C_p$	mg/L	Koncentracija otopljene tvari u plazmi
$C_{uf}$	mg/L	Koncentracija otopljene tvari u ultrafiltratu
$J_c$	mg/min	Konvektivni prijenos tvari
$K_d$	mL/min	Srednja vrijednost klirensi
$K_{OA}$	mL/min	Koeficijent prijenosa mase ureje
$K_{UF}$	mL/h/mmHg	Koeficijent ultrafiltracije (protočnosti)
$P_r$	%	Poroznost
$Q_b$	mL/min	Brzina protoka krvi
$Q_d$	mL/min	Brzina protoka dijalizne otopine
$Q_{UF}$	mL/min	Stupanj ultrafiltracije
$S$	-	Koeficijent propusnosti
$TMP$	mmHg	Transmembranski tlak
$W_d$	g	Težina membrane u suhom stanju
$W_w$	g	Težina membrane u navlaženom stanju
$\Delta P$	mmHg	Razlika tlakova
$\pi$	mmHg	Tlak krvi
$\rho$	$\text{kg}/\text{m}^3$	Gustoća

## **SAŽETAK**

Hemodijaliza je izvantjelesni postupak kojim se u medicini nastoji pomoću polupropusnih membrana u uređajima za hemodijalizu ukloniti uremijske toksine. Ovaj diplomski rad donosi pregled mehanizama kojima se uklanjaju uremijski toksini te pregled materijala koji se koriste za izradu polupropusnih membrana i postupaka proizvodnje kojima se membrane proizvode. Opisana su najvažnija svojstva koja dijalizatori posjeduju te utjecaj mikrostrukture na ta svojstva. Prema porijeklu membrane se dijele na prirodne i sintetske, a prema mikrostrukтури na simetrične i asimetrične. Provedena je analiza svojstava i njihova usporedba na primjeru tri različita dijalizatora. Mikrostruktura je ispitana pomoću stereomikroskopa i skenirajućeg elektronskog mikroskopa (SEM).

Ključne riječi: hemodijaliza, materijali, mehanizmi uklanjanja uremijskih toksina, mikrostruktura, membrane

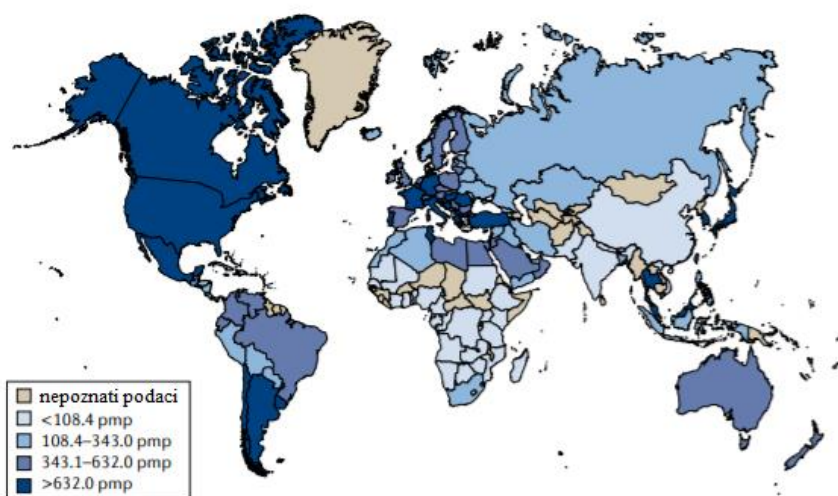
## **SUMMARY**

Haemodialysis is an out-of-body medical procedure to remove uremic toxins with the help of semipermeable membranes in haemodialysis devices. This Master thesis provides an overview of the mechanisms by which uremic toxins are removed, an overview of the materials used to make semipermeable membranes, and the production methods used to make membranes. The most important properties that dialyzers possess and the influence of microstructure on these properties are described. By origin, membranes can be either of natural origin or synthetic; depending on microstructure they are either symmetrical or asymmetrical. The analysis of properties and their comparison was performed on the example of three different dialyzers. The microstructure was examined using a stereomicroscope and a scanning electron microscope (SEM).

Key words: haemodialysis, materials, uremic toxins removal mechanisms, microstructure, membranes

## 1. UVOD

Dijaliza je medicinski postupak kojim se nadomješta funkcija bubrega kod bolesnika u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti ili u bolesnika s privremenim (akutnim) oštećenjem bubrežne funkcije. Tim procesom otklanjanju se otpadni produkti i višak vode iz tijela. Dijaliza se temelji na pretpostavci da će dvije otopine u kojima se nalaze različite koncentracije supstancija, a dijeli ih polupropusna membrana, težiti izjednačavanju koncentracija tih supstancija (preduvjet je da se radi o molekulama male težine koje mogu proći kroz pore u membrani). Dvije glavne metode dijalize su hemodijaliza i peritonealna dijaliza. Kod procesa hemodijalize krv se izvlači iz tijela pomoću pumpe u stroju koji zatim filtrira toksične tvari iz krvi i vraća pročišćenu krv u tijelo. Kod peritonealne dijalize u trbušnu šupljinu se ulijeva tekućina koja sadrži otopinu glukoze i soli, a štetne tvari iz organizma se filtriraju kroz polupropusnu trbušnu ovojnicu procesom osmoze. Kontrolom količine glukoze može se odstraniti više ili manje tekućine iz tijela. Hemodijaliza se provodi aparatom za dijalizu u kojem je dijalizator jedan od glavnih i najbitnijih elemenata. Dijalizator je funkcionalna jedinica aparata za dijalizu. Općenito broj pacijenata na dijalizi globalno raste što zahtjeva daljnji razvoj i poboljšavanje ovog postupka [Slika 1]. U ovom radu dat će se pregled materijala koji se koriste za izradu polupropusnih dijaliznih membrana te će se ispitati mikrostruktura odabranih membrana [1], [2], [3].



**Slika 1. Procjena broja oboljelih na milijun stanovnika (pmp) od kronične bubrežne bolesti do 2030. godine [3]**

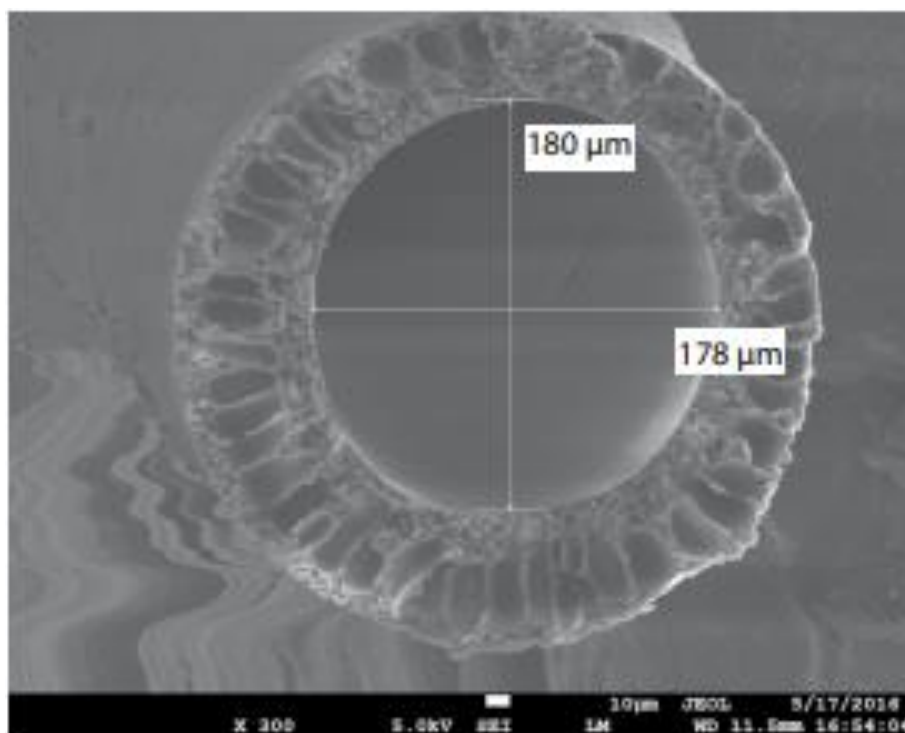
\* pmp (engl. *Per million population*), na milijun stanovnika

## 2. HEMODIJALIZA

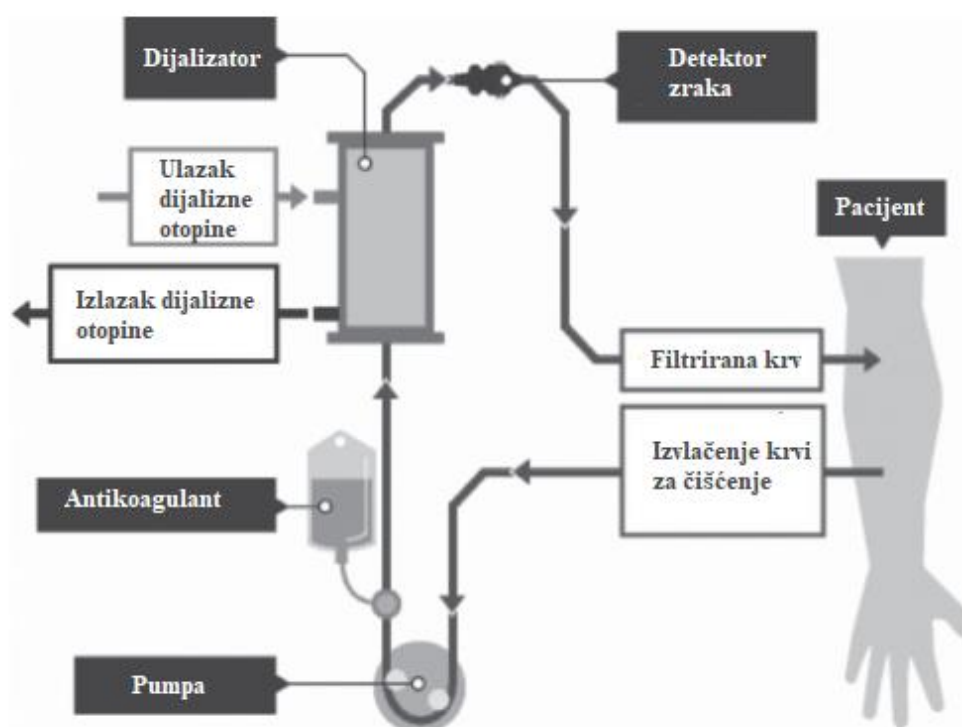
Hemodijaliza je izvantjelesni medicinski postupak, kod kojeg se pomoću polupropusnih membrana u posebnim uređajima iz krvi uklanja niskomolekulske tvari, dok se visokomolekulske tvari i krvne stanice vraćaju u krvni optok. Postupak se provodi kada je potrebno pomoći ili nadomjestiti rad bubrega, kako bi se sustav i volumen tjelesnih tekućina održao konstantnim. Hemodijaliza se temelji na principu difuzije otopljenih tvari preko polupropusne membrane koja odvaja dvije otopine različitih koncentracija. Difuzija je postupak koji ovisi o koncentracijskom gradijentu, veličini molekula u odnosu na veličinu pora, brzini kretanja molekula (brzina protoka krvi i dijalizatora), građi membrane dijalizatora (debljina, površina i broj pora). Za sam postupak hemodijalize potrebni su: aparat za hemodijalizu, dijalizator, krvne igle, igle za dijalizu, koncentracije za dijalizu i voda [1], [4].

### 2.1. Postupak hemodijalize

Hemodijaliza se provodi pomoću membrana od šupljih vlakana. Te membrane imaju unutarnji promjer od 180  $\mu\text{m}$  do 220  $\mu\text{m}$  i debele su od 35  $\mu\text{m}$  do 40  $\mu\text{m}$  [Slika 2]. Spajanjem sedam do deset tisuća tih vlakana (dobiva se površina od 1,0  $\text{m}^2$  do 2,5  $\text{m}^2$ ) formira se snop vlakana koji se nalazi u dijalizatoru. Postupak se odvija tako što se krv povlači iz tijela bolesnika pomoću pumpe, koja zatim teče kroz unutrašnjost vlakana u dijalizatoru [Slika 3]. Dijalizna otopina je tekućina kemijskog sastava slična ljudskoj plazmi te služi za uravnoteženje kemijskog sastava tjelesnih tekućina. Otopina teče izvan (oko) vlakana u dijalizatoru i ima funkciju uklanjanja otpadnih tvari i suvišne tekućine iz krvi koja se nalazi u dijalizatoru. Transport toksina događa se kroz membrane zbog koncentracijskog gradijenta, razlike tlakova ili njihove kombinacije. Treba napomenuti da se tijekom samog procesa treba dodavati neki antikoagulans (npr. heparin ili varfarin) kako bi se spriječilo zgrušavanje krvi. Filtrirana krv se vraća natrag u tijelo pacijenta [4].



Slika 2. Poprečni presjek membrane dijaliznih vlakana [4]



Slika 3. Postupak hemodijalize [4]



## 2.2. Mehanizmi uklanjanja otopljenih tvari

Uklanjanje otopljenih tvari (molekule otopljene u tekućini, kao npr. urea) iz otapala (tekućina koja sadrži molekule, kao što je u hemodijalizi krv) glavna je funkcija dijalize. Uklanjanje otopljenih tvari iz tijela može se postići: [5]

- difuzijom
- konvekcijom
- osmozom
- adsorpcijom.

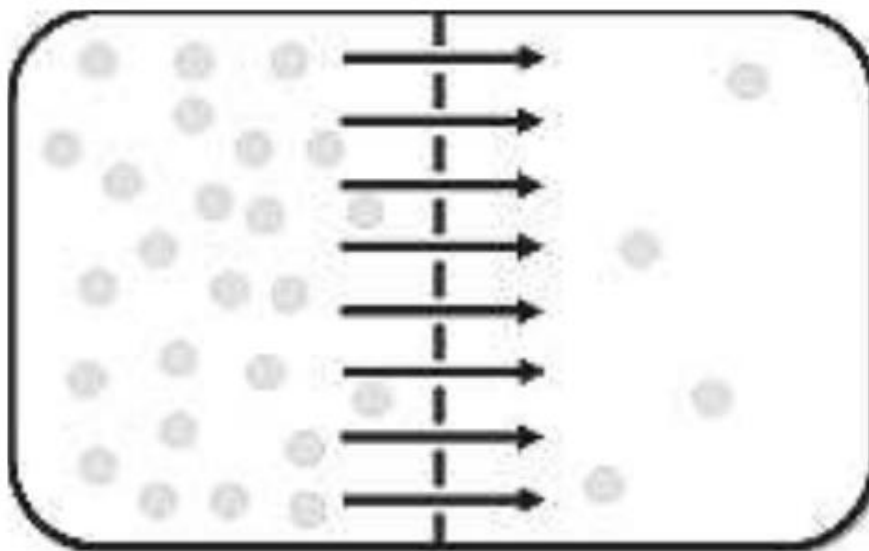
Postupci slični hemodijalizi su hemofiltracija i hemodijafiltracija. Svi ti postupci izvode se izvantjelesno. Međutim, razlika je u tome što u procesu hemodijalize prevladava difuzija, u procesu hemofiltracije konvekcija, a u procesu hemodijafiltracije kombinacija oba postupka. Kod sva tri postupka dijalizator je glavna funkcionalna jedinica gdje se prijenos toksičnih tvari obavlja preko polupropusne membrane u njemu. Cilj dijalize je otkloniti molekule male i srednje molekulske mase koje se smatraju štetnima, a zadržati što više molekula velike molekulske mase koje su potrebne za normalan rad ljudskog organizma [Tablica 1].

**Tablica 1. Klasifikacija neštetnih molekula [6]**

Veličina molekula	Vrste molekula	Molekulska masa (dalton)
male molekule	urea, kreatinin, fosfat	<500
srednje molekule	vankomicin, vitamin B12, inzulin, fragmentni endotoksin, parathormon, β2 mikroglobulin	500-15000
velike molekule	Mioglobin, proteini koji vežu retinol i transferin, albumin, transferin	>15000

### 2.2.1. Difuzija

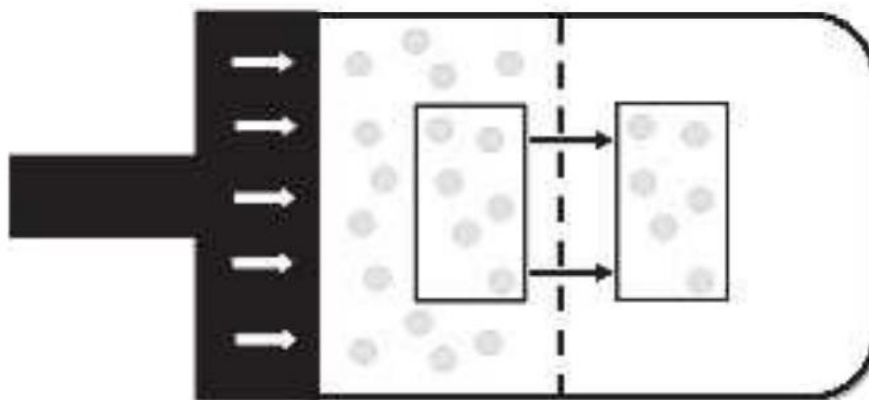
Difuzija je kretanje čestica iz područja viših koncentracija u područja niže koncentracije nasumičnim gibanjem. Krajnji cilj difuzije odnosi se na prijenos otopljene tvari kroz membranu iz prostora višeg u prostor nižeg koncentracijskog gradijenta kako bi se koncentracije s obje strane membrane izjednačile [Slika 4]. U primjeru hemodijalitičke terapije, difuzija je pokretačka sila koja je odgovorna za kretanje otopljenih tvari u krvi koje su više koncentracije (kao što je urea) preko membrane dijalizatora do područja niže koncentracije u dijaliznoj otopini. Difuzija u hemodijalizi čisti krv od otpadnih molekula, toksina, prekomjernih iona itd. Difuzija se u hemodijalizi odvija u dijalizatoru. Dijalizator se sastoji od dva odjeljka koje odvaja polupropusna membrana. Otopljene tvari imaju tendenciju pomicanja s područja visoke koncentracije do područja niže koncentracije. Tako u hemodijalizi dolazi do pomicanja otopljenih tvari u otapalu što je ovdje vodeni dio krvi, odnosno krvna plazma kroz polupropusnu membranu (dijalizator) u područja niže koncentracije u dijaliznoj otopini [5], [7].



Slika 4. Shematski prikaz difuzije[5]

### 2.2.2. Konvekcija

Konvekcija je postupak koji se primjenjuje u novijim načinima hemodijalize poput hemofiltracije i hemodijafiltracije. Hemodijafiltracija je poseban postupak dijalize u kojem dolazi do kombiniranja principa hemodijalize i hemofiltracije s ciljem boljeg odstranjenja molekula srednje i velike molekulske mase. Konvekcija je prijenos vode kroz polupropusnu membranu uzrokovan razlikom tlakova s obje strane membrane, a kod toga dolazi do simultanog prijenosa molekula unutar vode (tzv. solvent drag proces). U slučaju hemofiltracije otopljena tvar (npr. urea) otopljena je u vodenoj plazmi. Konvekcija se događa u hemofiltraciji kada se transmembranski tlak primjenjuje na krvnoj stranu membrane tjerajući vodenu plazmu kroz pore u membrani. Bilo koja otopljena tvar otopljena u vodenoj plazmi koja je manja od veličine pore na membrani se transportira [Slika 5]. Osim o transmembranskom gradijentu tlaka, sposobnost da se određena otopljena tvar ukloni konvekcijom ovisi o veličini otopljene tvari i veličini pora membrane te o razlici u koncentraciji. Koeficijent propusnosti (prosijavanja) opisuje prolaz određene otopljene tvari kroz membranu tijekom konvekcije i može se odrediti dijeljenjem koncentracije otopljene tvari u dijaliznoj otopini na izlazu iz dijalizatora (tekući otpad) s koncentracijom u krvi. Na primjer, urea (mala molekula) općenito će imati koeficijent propusnosti 1 što ukazuje da je koncentracija u krvi jednaka koncentraciji u dijalizatu na kraju dijalize, dok će albumin, molekula koja je prevelika da prođe tradicionalno korištene membrane, imati koeficijent propusnosti 0. Drugi parametar koji opisujemo konvekcijom jest koeficijent ultrafiltracije, koji je pokazatelj propusnosti vode i označava volumen vode iz plazme u mL, koji se filtrira na sat za svaki mmHg transmembranskog tlaka [5], [7].



Slika 5. Shematski prikaz konvekcije [5]

Dva glavna mehanizma prelaska molekula kroz polupropusnu membranu su dakle difuzija i konvekcija. Hemodijafiltracijom se omogućava kombiniranje mehanizama difuzije i konvekcije čime se omogućava da se uklone manji i veći uremijski toksini. Difuzija dovodi do uspješnog uklanjanja uremijskih toksina isključivo male molekulske mase. To se događa zbog razlike u koncentraciji toksina između dvije strane polupropusne membrane. Konvekcijom se uspješno uklanjaju molekule veće molekulske mase u odnosu na difuziju. Konvekcija je uspješna zbog velikog protoka i (ultra)filtracije tekućine te time omogućava eliminaciju većih molekula „nošenih“ strujom tekućine [7].

### **2.2.3. Osmoza**

Osmoza je kretanje molekula vode kroz polupropusnu membranu na bazi gradijenta vode. Dakle, riječ je o kretanju vode iz područja niske na područje visoke koncentracije otopljenih tvari što ju čini suprotnim postupkom od difuzije. Klinički primjer osmoze je peritonealna dijaliza te se ne koristi u hemodijalizi [5].

### **2.2.4. Adsorpcija**

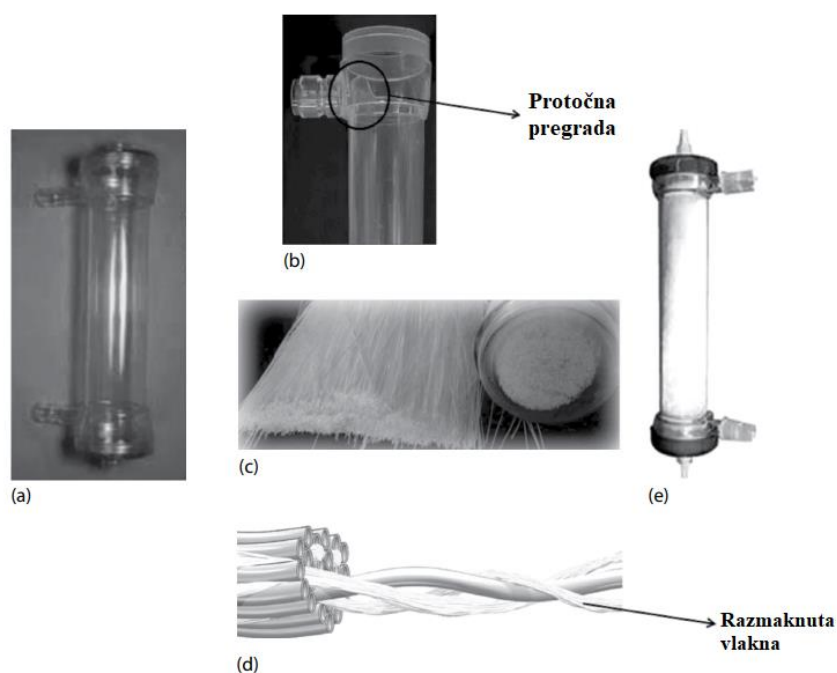
Adsorpcija je sposobnost neke čvrste tvari da na svoju površinu veže molekule otopljene tvari iz otopina formirajući sloj koji se naziva adsorbat. Riječ je o pojavi na koju se u novije vrijeme počelo obraćati pažnju kod hemodijalize. Ovaj pojam se većinom veže uz sintetičke membrane. Budući da se prilikom procesa difuzije i konvekcije iz krvi uklanjaju i dobre netoksične molekule poput albumina, ovim procesom se uz pomoć adsorpcijskih svojstava određenih biokompatibilnih materijala to neželjeno svojstvo smanjuje. Prilikom izlaganja krvi nekoj umjetnoj i stranoj površini dolazi do aktiviranja određenih mehanizama u tijelu. Mehanizmi koji se pokreću su kaskadni put aktivacije komplemenata i koagulacija. U slučaju adsorpcije najprije dolazi do vezivanja većih proteina na membranu, a tek onda manjih poput  $\beta$ 2-mikroglobulina. Adsorpcijski sloj s jedne strane smanjuje protočnost membrane i samim time prijenos otopljenih tvari kroz nju (smanjuje efikasnost), ali istovremeno poboljšavajući biokompatibilnost zbog smanjenog dodira krvi s tim umjetnim materijalom [8], [9].

### 2.3. Dijalizatori

Najvažniji dio aparata za dijalizu je dijalizator. Njegova konstrukcija određena je s četiri otvora, od kojih dva komuniciraju s vlaknima, tj. krvnim dijelom, a druga dva s dijaliznom otopinom. Polupropusne membrane građevne su jedinice svih kapilara dijalizatora. Najčešći korišteni prirodni materijali za membrane su: nemodificirana celuloza (kuprofan), supstituirana celuloza kod koje je slobodna hidroksilna skupina supstituirana s acetatnim skupinama (celulozni diacetat ili triacetat) ili s dietilamino-skupinom (hemofan). Najčešće sintetičke membrane su polisulfonske, polikarbonatne, poliakrilonitritne i polimetilmetakrilatne. Učinkovitost membrana određena je njenom debljinom, građom, biokompatibilnošću te mogućnosti propuštanja otopljenih tvari i vode. Idealnom membranom bi se smatrala ona koja uklanja sve neželjene tekućine i toksine a pritom ne narušava tvari koje su potrebne za normalno funkcioniranje ljudskog organizma. Isto tako, reakcije između krvi i materijala od kojeg je građena membrana ne smiju biti toksične. Učinkovitost dijalizatora procjenjuje se na temelju prvog uvjeta, dok se na temelju drugoga određuje njegova biokompatibilnost [1], [4].

### 2.4. Dizajn dijalizatora

Krv je u kontaktu samo s dvije izvantjelesne komponente pa one zahtijevaju posebnu pozornost. Izvantjelesne komponente su dijalizna tekućina i dijalizator, točnije vlakna unutar njegovog kućišta [Slika 6]. Kućište treba zadovoljiti minimalne zahtjeve troškova transporta, troškova skladištenja i minimalnu volumnu potrošnju krvi tijekom dijaliznog tretmana. Prije se kućište izrađivalo od polikarbonata, ali danas se većinski proizvodi od polipropilena radi ekološki prihvatljivijih načina zbrinjavanja. Kućište ima dva izlazna i dva ulazna otvora za krv i dijaliznu tekućinu. Ulazni otvor za dijaliznu tekućinu ima pregradu za direktan protok dijalizne tekućine na vlakna, čime se sprječava izravan udar i mogućnost pucanja vlakana. Vlakna se spajaju u snop unutar kućišta. Također, postoje razmaknuta vlakna kojima je svrha poboljšati distribuciju protoka dijalizne otopine, te održati poprečan protok kroz vlakna čime se povećava brzina prijenosa mase uremijskih toksina. Vrsta materijala za zalijevanje snopa vlakana je poliuretanska smola. Problem nastaje prilikom procesa sterilizacije gdje poliuretanska smola postane kancerogen što dovodi do toga da se zahtjeva kompaktan dizajn kućišta i snopa vlakana, te što manja potreba za uporabom i izloženosti poliuretanskoj smoli [4].



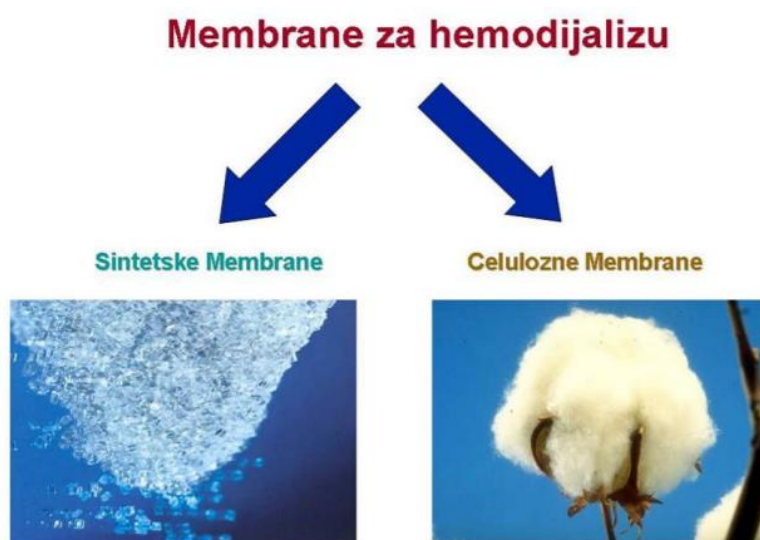
**Slika 6. Dizajn dijalizatora a) prazno kućište, b) protočna pregrada, c) šuplje vlaknaste membrane stavljene u kućište, d) razmaknuta vlakna, e) sastavljen dijalizator [4]**

## 2.5. Podjela membrana dijalizatora

Postoji više podjela membrana za hemodijalizu poput fizikalne, kemijske, one koje ovise o podrijetlu, građi, električnom naboju, reakciji s vodom itd. Danas se smatra da je najvažnija podjela ona s obzirom na propustljivost membrana. One se dijele na niskoprotodne, srednjeprotodne i visokoprotodne. Zbog svoje niske difuzijske sposobnosti niskoprotodne membrane rabe se isključivo za standardnu hemodijalizu. Visokoprotodne membrane dozvoljavaju prolazak molekula koje imaju molekulsku masu do 68.000 daltona, što dovodi do približavanja karakteristikama glomerularne filtracije. Glomerularna filtracija je pokazatelj funkcionalne sposobnosti bubrega, odnosno pokazuje koliko krvi u minuti bubrež „očisti“ od štetnih tvari. Visokoprotodne membrane pokazuju bolja svojstva u odnosu na niskoprotodne membrane u pogledu biokompatibilnosti i odstranjivanja uremijskih toksina male, srednje i velike molekulske mase. Visokoprotodne membrane koje su obično sintetičke ili polusintetičke imaju niži stupanj incidencije komplikacija, bolničkog liječenja i smrtnosti u odnosu na bolesnike liječene niskoprotodnim prirodnim celuloznim membranama. Oboljelima od akutnog zatajenja bubrega povećava se mogućnost preživljavanja i oporavka ukoliko se liječenje pravodobno provodi hemodijalizom koja je zbog ovih membrana učinkovitija i biokompatibilnija [1], [4].

### 3. PREGLED MATERIJALA POLUPROPUSNIH DIJALIZNIH MEMBRANA

Nemoguće je potpuno razumjeti postupak hemodijalize bez razumijevanja membrana. Membrane čine sastavni i najvažniji aspekt hemodijalize. Mogu biti prirodne i sintetičke [Slika 7]. Prirode membrane izrađene su od celuloze, dok su sintetičke izrađene od polimera gdje su najpoznatije polisulfonske i polikarbonatne [Tablica 2]. Danas se najčešće primjenjuju sintetičke membrane radi njihove bolje biokompatibilnosti [4].



Slika 7. Osnovna podjela membrana [10]

Tablica 2. Hemodijalizne membrane [10], [11], [12]

Nemodificirana celuloza	Modificirana celuloza	Sintetičke
Kuprofan	Celulozne diacetatne	Polisulfonske
SCE	Celulozne triacetatne	Poliamdine
	Hemofan	Polietersulfatne
	SMC	Poliakrilonitrilne
	Vezane s vitaminom E	Polimetilmetakrilatne

\* SCE (engl. *Saponified cellulose ester*), saponificirani ester celuloze

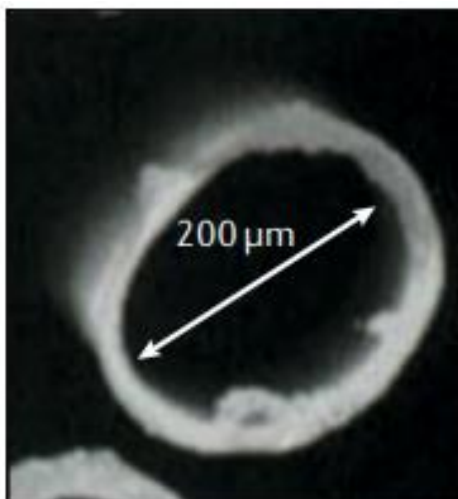
\* SMC (engl. *Synthetically modified cellulose*), sintetički modificirana celuloza

### 3.1. Celulozne membrane

Celulozne membrane bile su prve primijenjene membrane u procesu hemodijalize. Celuloza je bijela vlaknasta tvar netopljiva u vodi i organskim otapalima. Razlog sve manjeg korištenja ovih membrana je taj što nemaju zadovoljavajući kapacitet uklanjanja srednjih molekula što dovodi do pogoršavanja komplikacija vezanih uz nakupljanje uremijskih toksina, kao što je primjerice, neuropatije. Neuropatija je bolest živaca koja može biti posljedica loše dijalize uzrokovana zbog nakupljanja molekula srednje molekulske mase koje nisu uklonjene na odgovarajući način. Kako bi se predvidjelo uklanjanje molekula u obzir se uzima umnožak broja sati dijalize s površinom membrane, pri čemu se pretpostavlja da brzina protoka dijalizne otopine i brzina protoka krvi nemaju utjecaja na uklanjanje molekula (ukoliko su u preporučenom rasponu, dakle nisu preniske). Vrijeme trajanja dijalize i veća površina membrane smatraju se glavnim čimbenicima. Osim uklanjanja uree i kreatinina, dijalizne membrane moraju biti u mogućnosti ukloniti i srednje molekule, odnosno teži se tome da membrane počnu oponašati funkcije bubrega. Budući da ove membrane u težim kliničkim slikama ne ispunjavaju tu ulogu, koriste se samo pri klasičnoj hemodijalizi. Membrane od celuloznog acetata bile su prve membrane za dijalizu. Međutim, one su inherentno imale vrlo male pore koje slabo propuštaju srednje molekule te uzrokuju aktivaciju komplemenata i time imunološke reakcije i zbog toga lošu biokompatibilnost. Ukoliko se acetatna skupina zamjeni s acetilnom skupinom, nastaju celulozne diacetatne i triacetatne membrane. Te membrane pokazuju bolju biokompatibilnost i hidrofилnost radi čega bolje uklanjaju molekule. Problem koji se javlja kod ovih membrana je debljina stijenki membrana. Celulozni dijalizatori imaju tanke stijenke debljine od 5  $\mu\text{m}$  do 20  $\mu\text{m}$  zbog kojih se transport toksina nije mogao obavljati pomoću tlakova (konvekcija), što je ograničilo hemodijalizu pomoću ovih dijalizatora [1],[4].

Kao što je već ranije rečeno celulozne membrane su prirodni materijali i nazivaju se još „prirodni polimeri“. Imaju svojstvo hidrofилnosti. Hidrofилnost je svojstvo molekula i tvari da se vežu s vodom ili nekom tekućinom i otapaju se u njoj. Imaju mali koeficijent propusnosti što im onemogućava uklanjanje štetnih tvari konvekcijom. Također imaju tanke stijenke u usporedbi s sintetskim membranama [Slika 8]. Celulozne membrane uklanjaju štetne stvari difuzijom i samim time koriste se samo prilikom obične hemodijalize [13].

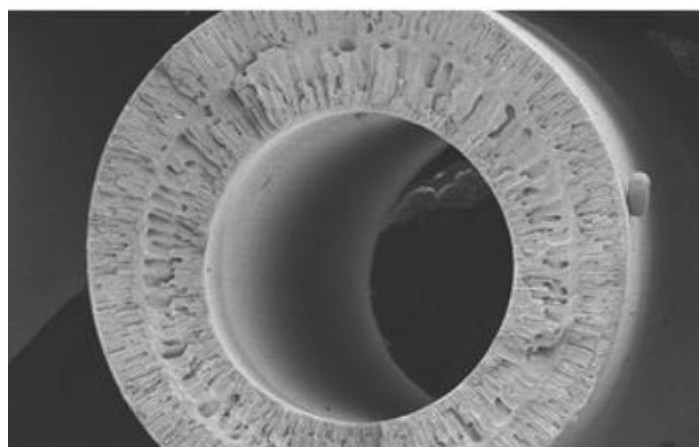




Slika 8. Celulozna membrana[13]

### 3.2. Poliakrilonitrilne membrane

Poliakrilonitril (PAN) je sintetički organski materijal. On ne uzrokuje aktivaciju komplementa, što nije slučaj s celuloznim membranama. Mehanizam aktivacije komplementa otpušta upalne proteine u krvotok što pokreće reakciju antitijela. Međutim, PAN membrane apsorbiraju te proteine i time sprječavaju upalu. Visoko su propusne za srednje molekule i vodu, a sastoje se od kopolimera akrilonitrila natrij metilsulfonata i imaju deblje stijenke od celuloznih membrana [Slika 9]. Na površini nemaju gusti sloj kao celulozne membrane te je stoga njihova otpornost na prijenos otopljenih tvari niska. Pokazuju bolju biokompatibilnost, te imaju dobru kemijsku stabilnost i hidrofobna svojstva. Nedostatak ovih membrana je taj što potiču ozbiljne anafilaksije kao posljedicu alergijske reakcije [4], [14].

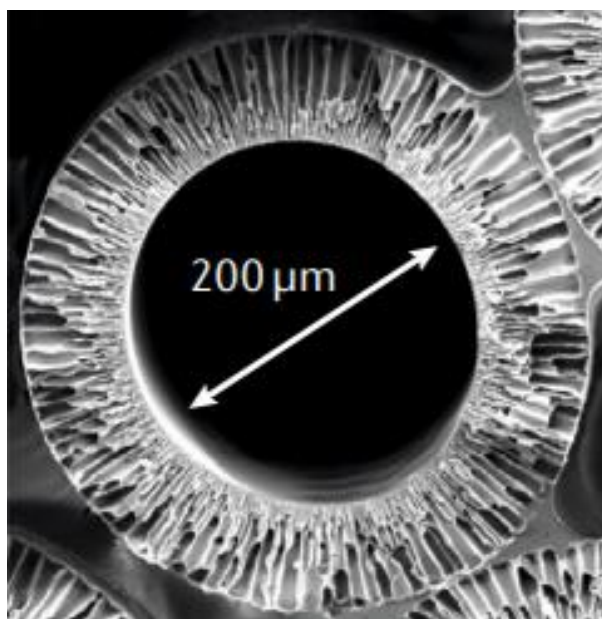


Slika 9. Poliakrilonitrilna membrana[14]

### 3.3. Polisulfoske membrane

Polisulfonske membrane se sve više koriste u mnogim industrijskim i medicinskim područjima zbog svoje dobre kemijske i temperaturne otpornosti, kao i dobre mehaničke čvrstoće i stabilnosti. Membrane na bazi polisulfona koriste se u hemodijalizi i kontinuirano se razvijaju te u usporedbi s drugim membranama pokazuju bolju biokompatibilnost. Unatoč ovim prednostima, postoje neka ograničenja u kontaktu s ljudskom krvi. Dolazi do progresivnog pada protoka zbog onečišćenja koje se uglavnom pripisuje nakupljanju proteina, što ipak može uzrokovati aktivaciju različitih obrambenih sustava u krvi. Također su potrebne injekcije antikoagulansa tijekom procesa. Jedna od značajnih prednosti ovih membrana je mogućnost jednostavne sterilizacije parom. Zbog svoje izvrsne toplinske stabilnosti omogućeno je pročišćivanje parom na 121°C čime se postiže deaktivacija bioloških komponenti i omogućuje sigurno korištenje dijalizatora [4], [15].

Polisulfonske membrane su sintetske membrane koje pokazuju bolju biokompatibilnost naspram celuloznih prirodnih membrana [Slika 10]. Imaju deblje stijenke koje se kreću od 75  $\mu\text{m}$  do 100  $\mu\text{m}$ . Posjeduju svojstvo hidrofobnosti što znači da odbijaju vodu i ne vežu se s njom. Imaju veći koeficijent propusnosti (prosijavanja) što ih čini pogodnim za konvekciju za razliku od celuloznih membrana, čime je omogućeno pomoću njih provoditi specijalne vrste dijalize poput hemofiltracije [13], [15].

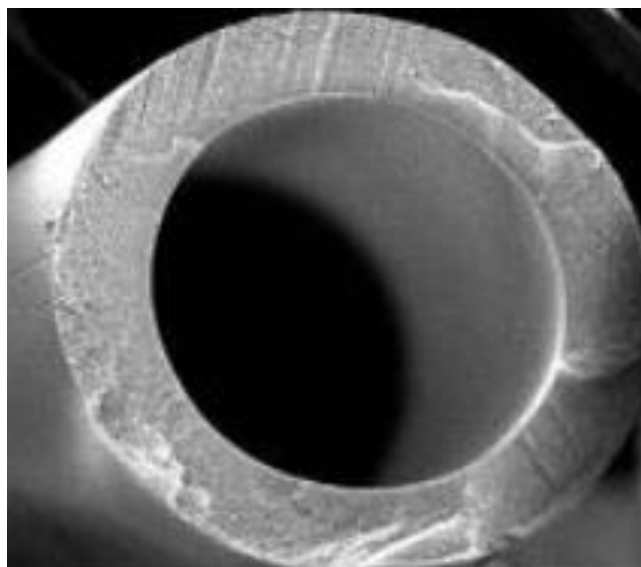


Slika 10. Polisulfonska membrana [13]

### 3.4. Polimetilmetakrilatne membrane

Dijalizne membrane na bazi polimetilmetakrilata (PMMA) su sintetske membrane s dobrim koeficijentom propusnosti otopljenih tvari i visokim stupnjem biokompatibilnosti, za koju se smatra da je povezana s njihovom hidrofobnosti . One se također smatraju jedinstvenima zbog toga što mogu ukloniti proteine adsorpcijom. Uremijska krv sadrži niz otopljenih tvari koje se razlikuju od onih koje se nalaze kod zdravih ljudi te je potvrđeno da PMMA membrane mogu ukloniti otopljene tvari veće molekulske mase, kao što su lanci slobodnog imunoglobulina koji imaju molekulsku masu od 56 000 daltona. Tvari tih veličina se ne mogu ukloniti membranama kao što su polisulfonske membrane. U procesu hemodijalize membranska adsorpcija važan je mehanizam za uklanjanje proteina srednje mase. Debljina stijenke približno je jednake debljine kao i stijenka polisulfonske membrana [Slika 11].

Adsorpcija peptida ili proteina na membrani za dijalizu može ovisiti ne samo o materijalu membrane, već i o peptidu ili proteinu, a široko je poznato da PMMA dijalizatori adsorbiraju otopljene tvari kao što su citokini i neki kationski spojevi. U tom smislu, PMMA može djelovati kao adsorbat, što bi moglo biti korisno za smanjenje upalnog opterećenja pacijenata prilikom procesa hemodijalize [16].



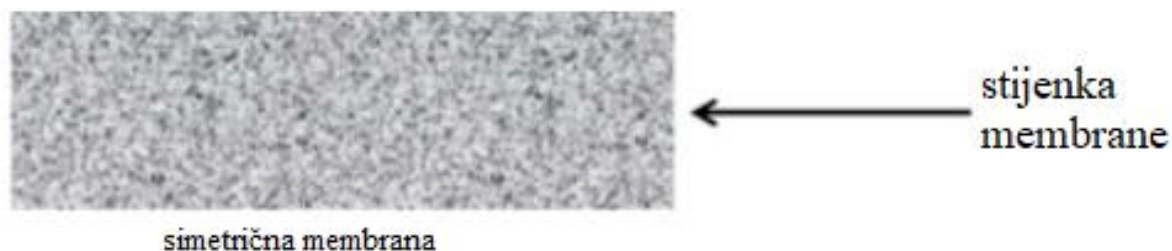
Slika 11. Polimetilmetakrilatna membrana [16]

## 4. MIKROSTRUKTURA MEMBRANA

Mikrostruktura membrana ima značajan utjecaj na njihova svojstva. Membrane se prema njihovim strukturnim karakteristikama mogu podijeliti u dvije kategorije, simetrične i asimetrične membrane. Ispitivanje mikrostrukture moguće je matematički i pomoću mikroskopa. Najčešće ispitivanje ovih membrana izvodi se pomoću skenirajućeg elektronskog mikroskopa (engl. *Scanning electron microscope*, SEM) s kojim se može postići povećanje od približno dva milijuna puta i razlučivost od 0,4 nm, što omogućuje analizu faza [17], [18].

### 4.1. Simetrične membrane

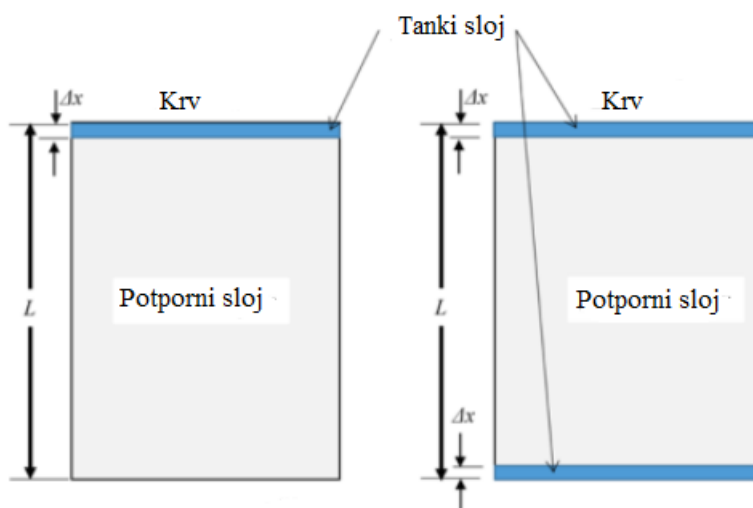
Simetrične ili izotropne membrane su membrane kod kojih su struktura i sastav homogeni u svim smjerovima debljine membrane [Slika 12]. Membrane koje imaju ovakvu građu su prirodne celulozne membrane. Te membrane nisu jako porozne i pokazuju hidrofилna svojstva. Simetrične membrane imaju krutu, međusobno povezanu strukturu pora i šupljina s nasumično raspoređenim porama promjera od 0,01  $\mu\text{m}$  do 10  $\mu\text{m}$ . Hidrofилna svojstva pogoduju dobroj interakciji s komponentama krvi. Krvni ugrušci se prilično lako zgušnjavaju u kontaktu s hidrofилnim materijalom, što je jedan od razloga sve manjeg korištenja ovih membrana. Simetrične celulozne membrane imaju tanke stijenke debljine od 5  $\mu\text{m}$  do 20  $\mu\text{m}$ . Također postoje neke sintetičke membrane koje pokazuju ovu strukturu poput polimetilmetakrilatne membrane koja je nešto deblja od celuloznih membrana. [17], [19], [20].



Slika 12. Simetrične membrane [17]

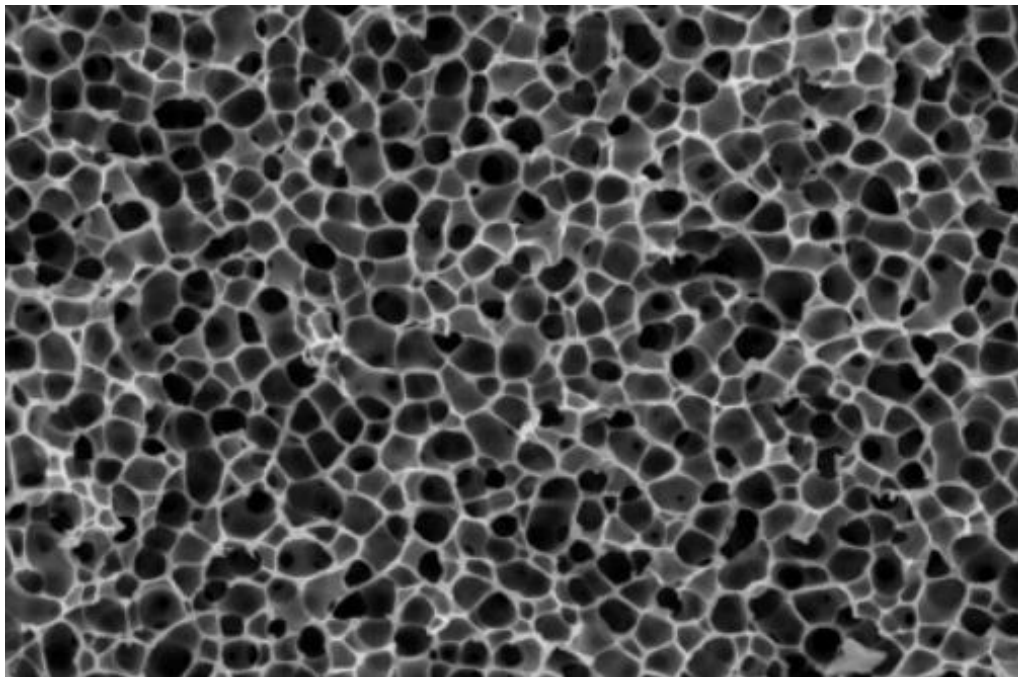
## 4.2. Asimetrične membrane

Asimetrične ili anizotropne membrane su membrane koje imaju slojevitú strukturu. Poroznost i veličina pora različiti su po cijelom presjeku membrane. Anizotropne membrane obično imaju vrlo tanak površinski sloj oslonjen na debeli potporni mikroporozni sloj. Postoje dvije kombinacije s tankim slojem; onaj gdje se tanki sloj nalazi samo u unutarnjem djelu membrane i onaj gdje se tanki sloj nalazi i s vanjske i s unutarnje strane membrane (kompozitna struktura) [Slika 13]. Debljina stijenki ovih membrana kreće se od 25  $\mu\text{m}$  do 40  $\mu\text{m}$  dok tanki sloj ima debljinu od 0,5  $\mu\text{m}$  do 2  $\mu\text{m}$ . Potporni sloj postoji u dvije strukture a to su spužvasta struktura i struktura nalik prstima [21], [22].

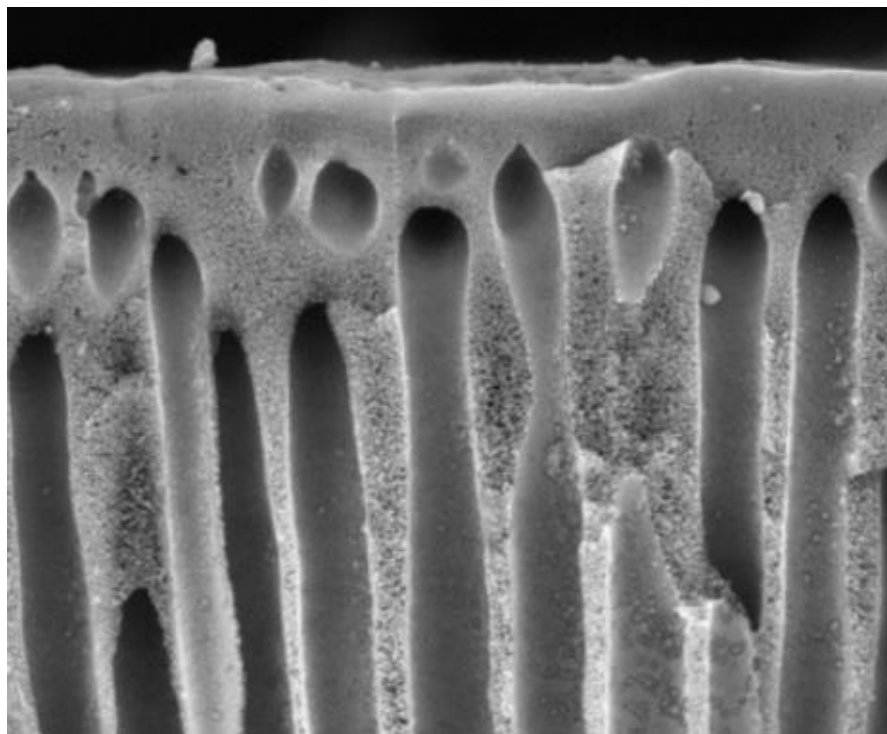


Slika 13. Asimetrične membrane [22]

Struktura nalik spužvi nalikuje spužvi gdje su pore okružene polimernim stijenkama koje razdvajaju pore [Slika 14]. Granice pora su zatvorene ili otvorene, što znači da su pore ili izolirane ili povezane jedna s drugom. Protok otopine kroz spužvastu strukturu je niži od strukture nalik na prste [Slika 15], ali je mehanička čvrstoća spužvaste strukture viša od strukture nalik na prste. Izbor strukture ovisi o preferencijama između protoka i mehaničkih karakteristika. Mora se istaknuti da strukturalna morfologija komercijalno dostupnih sintetskih dijaliznih membrana sa šupljim vlaknima postoji u različitim stupnjevima asimetrije, u rasponu od minimalne asimetrije (spužvasti sloj) do maksimalne asimetrije (sloj nalik prstima). Tanki sloj je izrazito gust i ima direktan kontakt s krvlju. On mora biti što bolja prevencija prodoru toksina ili bakterija iz dijalizne otopine u krv pacijenta [21], [23].

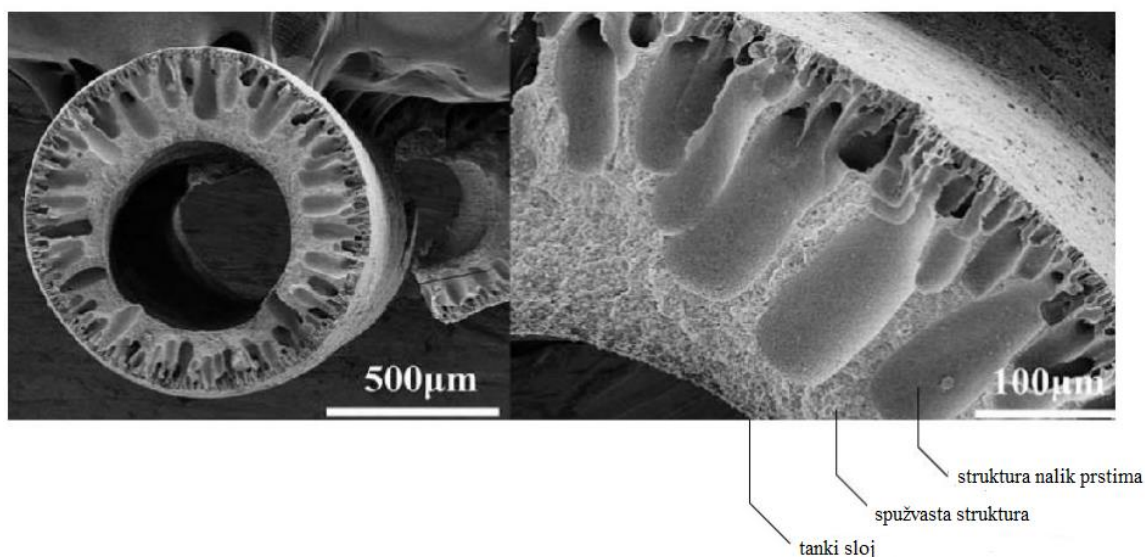


Slika 14. Potporni sloj nalik spužvi kod asimetričnih membrana [21]



Slika 15. Potporni sloj nalik prstima kod asimetričnih membrana [21]

Pomoću materijala za proizvodnju membrana formiraju se filtracijske membrane u kojima se na tanak, gusti i lomljiv sloj nanosi relativno debela i porozna podloga koja djeluje kao potporna struktura. Moderne membrane su u potpunosti sintetičke i zbog toga su u pravilu hidrofobne. Često se miješaju s nečim hidrofilnim te se s time dobiva poželjna kombinacija biokompatibilnosti i visoke vlačne čvrstoće. Pore u membranama trebaju biti toliko velike da propuste što više toksičnih molekula a zadrže korisne molekule u tijelu poput albumina. Današnje sintetičke membrane se proizvode od više materijala istovremeno. Polivinil-pirolidon na polivinil-kloridu je primjer jedne takve membrane [Slika 16]. On posjeduje kombinaciju potpornog sloja nalik spužvi i nalik prstima [19].



**Slika 16. Membrana polivinil-pirolidona na polivinil-kloridu [19]**

Asimetrične membrane se sastoje od tankog sloja debljine od 0,1 μm do 2 μm s vrlo malim porama kojeg podupire debeli makroporozni potporni sloj. Promjer pora se stoga znatno mijenja kroz dubinu membrane. Tijekom filtracije, strujanje kroz asimetrične membrane ide samo u jednom smjeru od tankog sloja prema makroporoznom potpornom sloju. Prolazak molekula ovisi o poroznosti tankog sloja. Asimetrične membrane zadržavaju materijal na površini, a ne unutar same membrane što omogućava relativno jednostavno čišćenje jer je potrebno čišćenje samo površina, a ne cijeli volumen membrane [20].

## 5. PROCESI PROIZVODNJE MEMBRANA

Struktura membrana ima značajan utjecaj na karakteristike membrane. Kao rezultat toga važno je dizajnirati membranu odgovarajućom tehnikom proizvodnje kako bi se dobila poželjna struktura za specifičnu primjenu. Kao što je već ranije spomenuto, strukturne karakteristike membrana mogu se podijeliti u dvije kategorije, simetrične i asimetrične membrane. Simetrične membrane se obično proizvode metodama lijevanja otopine i termalno induciranom inverzijom faza, dok se asimetrične proizvode metodom inverzije faza bez otapala i pređenjem. Simetrične membrane se uobičajeno proizvode u jednom koraku, a asimetrične u višestupanjskim procesima u kojima je omogućeno prilagođavanje i optimizacija svakog sloja pojedinačno [21].

### 5.1. Inverzija faza

Polimerne membrane za dijalizu najčešće se proizvode postupkom inverzije faze izazvane difuzijom. Metoda inverzije faza najvažniji je proces proizvodnje membrana kako za laboratorijske tako i za komercijalne membrane. Inverzija faza je proces u kojem se homogena tekuća otopina polimera pretvara u krutu tvar pomoću koagulacijske kupke u kojoj dolazi do taloženja na kontroliran način, zamjenom otapala iz otopine polimera neotapalom u koagulacijskoj kupki. Tehnika inverzije faza obično se koristi za proizvodnju asimetričnih membrana s gustim i tankim slojem, osim u inverziji faza bez otapala gdje se dobiva simetrična membrana. Izbor otapala, sastav polimerne otopine, sustav bez otapala, uvjet lijevanja i sastav koagulacijske kupke neki su od ključnih čimbenika koji utječu na metodu inverzije faze u formiranju membrane [24],[25],[26].

Ovaj kontinuirani proces može se podijeliti u tri uzastopna koraka. Prvo je sustav otapala kontinuirana faza, a nakon inverzije faza polimer postaje kontinuirana faza. U prvom koraku se polimer ili polimeri otapaju u odgovarajućem otapalu ili smjesi otapala da se dobije homogena, viskozna otopina koja sadrži određen postotak krutih tvari. U drugom koraku otopina polimera se pumpa kroz prstenastu matricu (kalup) kako bi se formiralo šuplje vlakno. Unutarnju prazninu šupljeg vlakna formira tekuća mješavina otapala i neotapala koja se uvode u unutarnji dio matrice. U trećem koraku šuplja vlakna se vode kroz kupku bez otapala. Kupka bez otapala i tekuća mješavina otapala i neotapala pretvaraju homogenu tekuću otopinu polimera u dvofazni sustav difuznom izmjenom otapala/neotapala (precipitacija uranjanjem).

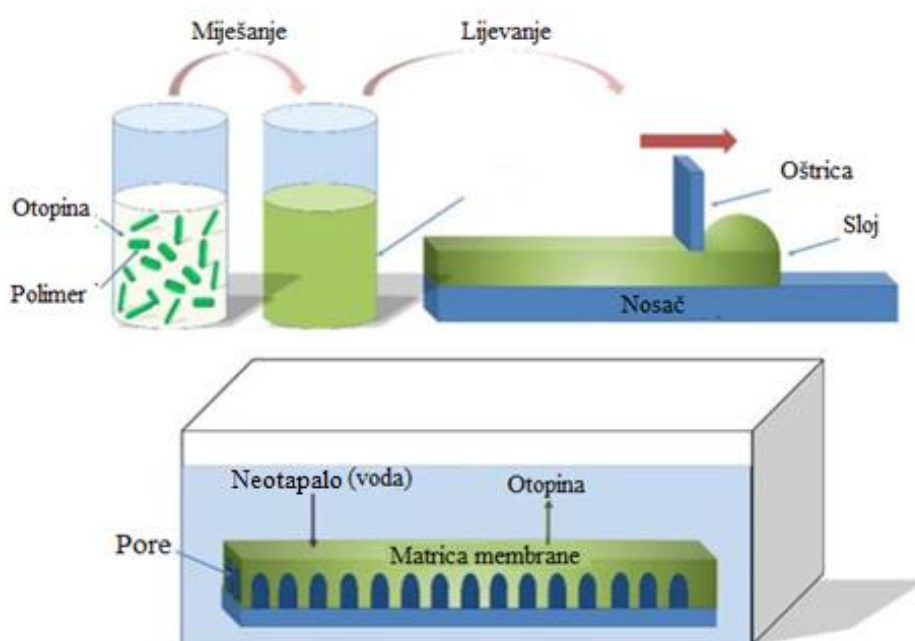


Krutu membransku strukturu formira faza bogata polimerima, a membranske pore formira tekuća faza siromašna polimerom [24], [25], [26].

Metoda inverzije faze podijeljena je u četiri različita tipa:[25]

- inverzija faze bez otapala
- termalno inducirana inverzija faza
- inverzija faze izazvana isparavanjem
- inverzija faza izazvana parom.

Kod inverzije faze bez otapala postoje tri komponente, polimer, otapalo i neotapalo. Polimer se otopi u prikladnom otapalu. Otopina polimera i otapala izlije se na odgovarajući nosač i uranja u koagulacijsku kupku koja sadrži neotapalo (obično vodu). Otapalo prodire u neotapalo, a neotapalo prodire u otopinu polimera. Ova se izmjena nastavlja sve dok ne dođe do potpune izmjene faza [Slika 17]. Kao rezultat toga, homogena otopina polimera prelazi u dvije faze; jedna od njih je faza bogata polimerima, a druga je faza bogata tekućinom. Ovom metodom dobivaju se membrane asimetrične strukture [21], [25].



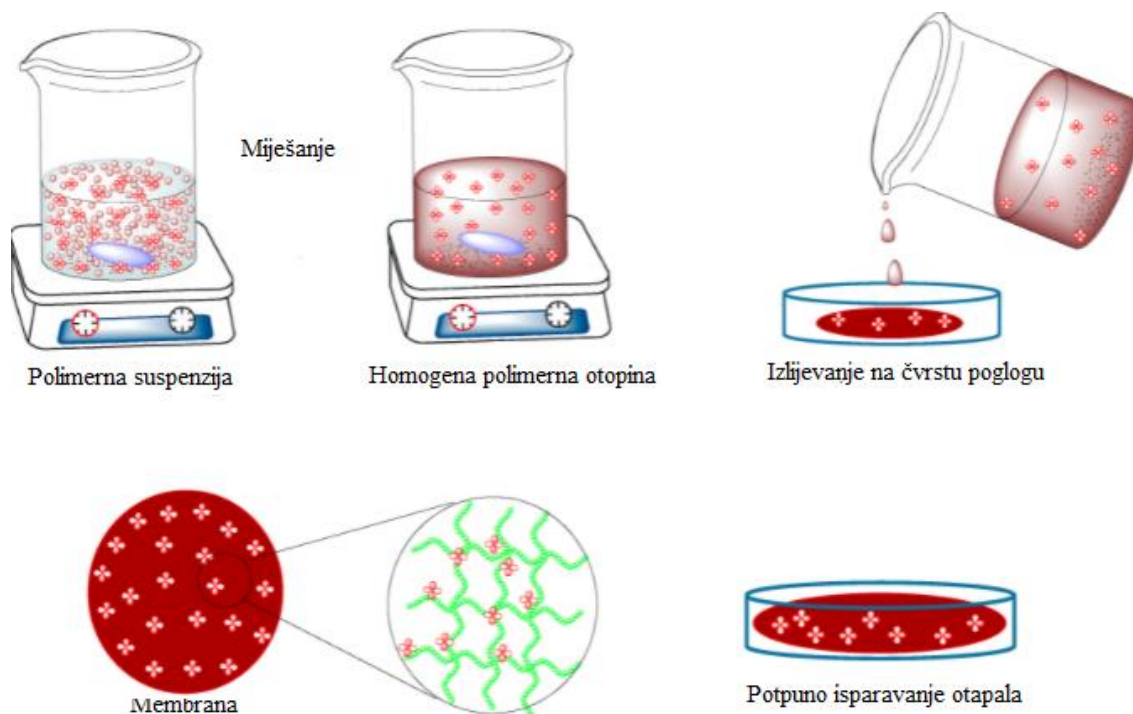
Slika 17. Inverzija faze bez otapala [25]

## 5.2. Metoda lijevanja otopine

Struktura membrana određuje jednu od glavnih karakteristika membrana, a to je protočnost. Simetrične membrane imaju manju protočnost naspram asimetričnih radi njihove manje poroznosti. Metoda lijevanja otopine izvodi se u dvije varijante suhim i mokrim postupkom. Suhi postupak koristi se za izradu simetričnih membrana, dok se mokri postupak koristi za izradu asimetričnih membrana. Također, ovaj postupak može prethoditi inverziji faza jer se njime može proizvesti samo tanki sloj na koji se kasnije metodom inverzije faza nanosi debeli porozni sloj čime se dobivaju asimetrične membrane [17], [27].

### 5.2.1. Metoda lijevanja otopine suhim postupkom

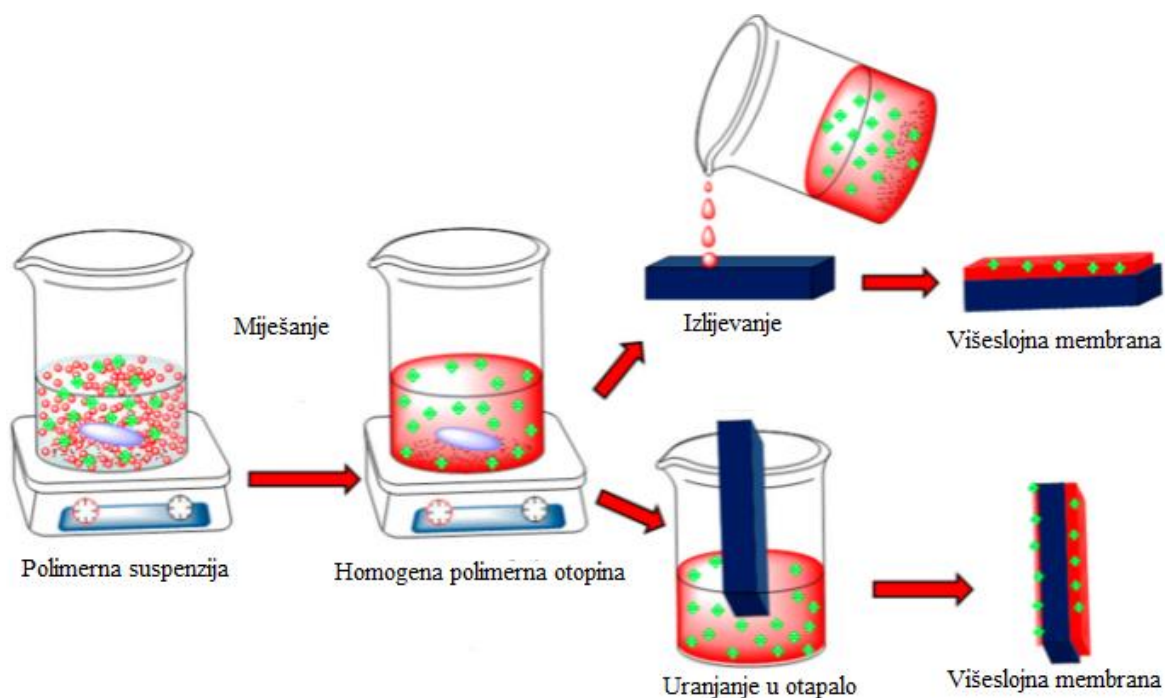
Metoda lijevanja otopine suhim postupkom koristi se prilikom izrade simetričnih membrana [Slika 18]. Polimer i svi ostali potrebni sastojci se otapaju u otapalu kako bi se dobila homogena otopina. Homogena otopina se izlije na čvrstu ravnu podlogu koja je često staklo ili petrijeva zdjelica. Nakon toga slijedi potpuno isparavanje otapala na određenoj temperaturi. Osušena membrana se nakon toga odlijepi sa staklene podloge [27].



Slika 18. Metoda lijevanja otopine suhim postupkom[27]

### 5.2.2. Metoda lijevanja otopine mokrim postupkom

Metoda lijevanja otopine mokrim postupkom koristi se prilikom izrade asimetričnih membrana [Slika 19]. Metoda je jednostavna, jeftina i pouzdana. Postupak započinje isto kao kod metode lijevanja suhim postupkom, kod kojeg se polimer sa svojim dodacima umiješa u otapalo i dobiva se homogena polimerna otopina. Ta otopina se zatim nanosi na mikroporoznu podlogu ili nosač koji je premazan. Premaz štiti prodiranje novog sloja u osnovni prvi sloj. Druga varijanta ovog postupka je izlijevanje homogene polimerne otopina na nosač i zatim uranjanje u otapalo. Prilikom povlačenja nosača iz otopine novi tekući sloj se taloži na podlogu. Debljina novog sloja i morfologija ovise o vremenu uranjanja, brzini povlačenja, ciklusima nanošenja premaza, gustoći i viskoznosti, površinskoj napetosti, površini podloge i uvjetima isparavanja otopine za premazivanje. Nakon vađenja iz otapala, otapalo ispari i nastaje obložena membrana [27], [28].



Slika 19. Metoda lijevanja otopine mokrim postupkom [27]

### 5.3. Predenje

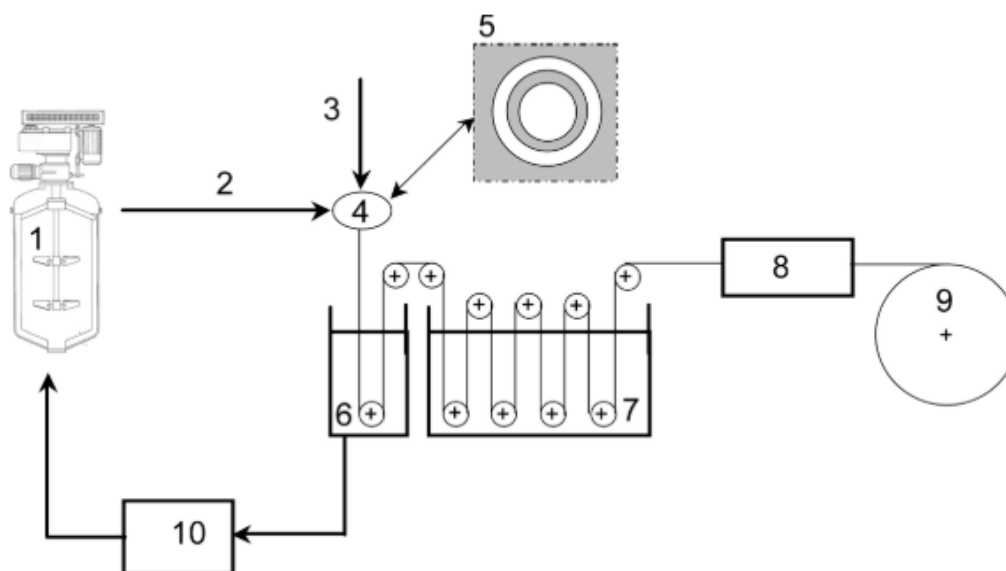
Predenje je proizvodni postupak za proizvodnju polimernih membrana [Slika 20]. To je specijalizirani oblik ekstruzije koji koristi predionicu za formiranje kontinuiranih membrana. Postupak se može podijeliti u nekoliko koraka: [24], [29]

- priprema otopine
- predenje
- pranje
- naknadna obrada (sušenje, premazi itd.)
- namotavanje
- recikliranje otapala/neotapala za ponovnu uporabu.

Polimerna otopina prebacuje se u špricu za ekstrudiranje gdje dolazi do otplinjavanja. Karakteristike proizvedene membrane ovim postupkom ovise o sastavu polimerne otopine (otopina koja se koristi za predenje). Otapalo mora biti ekološki prihvatljivo, posjedovati svojstvo miješanja s neotapalom (poželjno vodom) u svim smjerovima rotacije, te biti lako odvojivo od neotapala pomoću osnovnih tehnika odvajanja. Ponovljivost u pogledu svojstava membrane garantira se samo ako su kvaliteta polimera (raspodjela molekularne mase, vlaga, nečistoće itd.) i kvaliteta otapala (bez čestica gela, bez otopljenog plina, doba viskoznost) konstantni od smjese do smjese. Volumen polimerne otopine koji se koristi u procesu predenja ovisi o veličini stroja za predenje (broju predionica/mlaznica) i može se kretati od nekoliko stotina do nekoliko tisuća kilograma. Štrcaljke ekstrudiraju polimernu otopinu u predionicu. Predionica se nalazi iznad koagulacijske kupke u kojoj dolazi do taloženja otapala. Glavni procesni parametri koji utječu na strukturu i svojstva odvajanja su sastav polimerne otopine, dizajn predionice, sastav tekućine u ekstruderu, temperatura polimerne otopine te okruženje između taložne kupke i predionice. Svi ovi parametri mogu se lako podesiti da bi se dobila željena svojstva membrane. Predionice obično rade svih 365 dana godišnje sa samo manjim zastojima u svrhu servisiranja stroja. Standardni strojevi imaju više od 1000 predionica po stroju s minimalnom brzinom okretanja 100 m/min. Preciznost dimenzija membrana kontrolira se volumenom, masom i tlakom između polimera i tekućine u ekstruderu. Suvremeni strojevi za prednju imaju kade za pranje izravno spojene na predionicu [24], [30].

Glavna funkcija ovih kupki je uklanjanje zaostalih tragova otapala s membrane i potpuna stabilizacija strukture membrane. Nakon pranja membrana slijede naknadni procesi obrade kojima se te membrane modificiraju različitim postupcima. Ovdje dolazi do procesa sušenja. Sušenje je ovdje minimalizirano na sušenje svakog vlakna zasebno jer se time sprječava naknadno sušenje membrana u snopu.

Također, važan proces koji se ovdje događa je promjena geometrije membrana. Membrana koja je ravna nakon pranja ovdje postaje valovita što je izrazito korisno jer se time povećava prijenos mase kroz membranu u dijalizatoru. Nakon toga slijedi proces namotavanja. Sve pojedinačne membrane stroja vode se zajedno do jedinice za namotavanje. Namotavanje više membrana povećava površinu dijalizatora i time omogućava veći prijenos mase. Oprema za namotavanje postavlja membrane paralelno ili u definiranom smjeru (npr. poprečno namotavanje ili dodavanje potpornih vlakana). Prilikom procesa pređenja upotrebljavaju se velike količine otapala i neotapala. Aspekt zaštite okoliša jedan je od glavnih problema u procesu pređenja. Jedna tehnička mjera koja smanjuje zagađenje je korištenje vode kao neotapala prilikom proizvodnje membrana. Druga tehnička mjera je ta da ciklusi otapala i neotapala rade u zatvorenoj petlji, tj. da se vraćaju ponovno u proces. Ove mjere pokušavaju smanjiti potrošnju vode i neotapala na minimum [24], [29], [30].



**Slika 20. Proces pređenja: 1) priprema polimerne otopine, 2) linija za dovod otopine polimera, 3) dodaci, 4) predionica, 5) shematski prikaz predionice, 6) koagulacijska kupka, 7) pranje, 8) naknadna obrada, 9) namotavanje, 10) recikliranje otopine [24]**

## 6. SVOJSTVA DIJALIZATORA

Dijalizator je ključni dio aparata za hemodijalizu koji osigurava mjesto za transport otopljene tvari. Dijalizatori su sastavljeni od odjeljaka za krv i dijaliznu otopinu. Ova dva odjeljka odvojena su polupropusnom membranom i formiraju zatvoreni samostalni sustav. Iako su dijalizne membrane u početku bile dizajnirane kao ploče, danas se isključivo koriste kapilarni dijalizatori [Slika 21] koji su manjeg volumena i posjeduju veću efikasnost. [5]

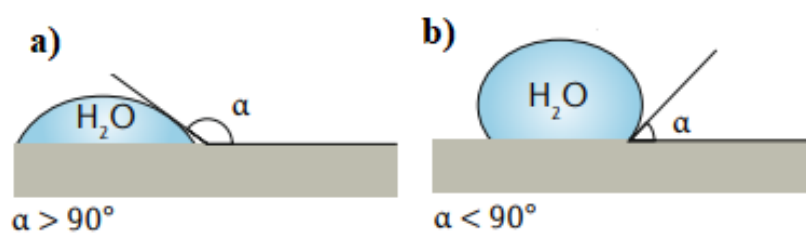


Slika 21. Dijalizator a) pločasti, b) kapilarni [10]

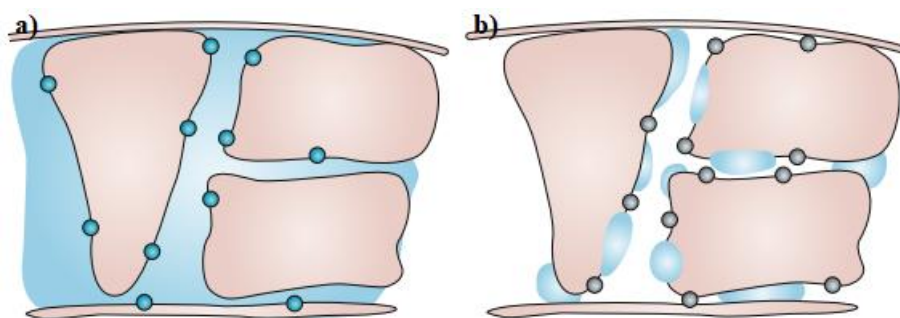
Prilikom izrade i izbora dijalizatora teži se pojmu idealni dijalizator. Značajke idealnog dijalizatora su: visoki klirensi (klirens je broj mililitara plazme koja se u 1 sekundi „očisti“ od neke tvari) za molekule male i srednje velike molekularne mase, adekvatna ultrafiltracija, zanemarivi gubici bjelančevina i aminokiselina, građa od netoksičnih dijelova, visoka biokompatibilnost, visok koeficijent protočnosti, minimalni volumni gubitak krvi i niska cijena. Dijalizne membrane daju svojstva dijalizatorima. Također svojstva uvelike ovise o vrsti materijala od kojeg su izrađene i debljini membrane. Danas ni jedan dijalizator nema sve navedene značajke. Debljina membrane određuje udaljenost koju otopljene tvari moraju prijeći kod difuzije između krvi i dijalizne otopine. Originalne celulozne membrane bile su debljine 15  $\mu\text{m}$ , koja je naknadno smanjena na 5  $\mu\text{m}$ . Izvorne sintetičke membrane bile su debljine od 70  $\mu\text{m}$  do 100  $\mu\text{m}$ , što je smanjeno na 30  $\mu\text{m}$  ili manje uz istodobno smanjenje debljine unutarnjeg tankog sloja debljine približno 1  $\mu\text{m}$  ili manje [1], [31], [32].

## 6.1. Hidrofilnost i hidrofobnost

Prvobitni dijalizatori od celulozних membrana pokazivali su svojstvo hidrofilnosti, tj. svojstvo molekula da se vežu s vodom i otapaju u njoj. Međutim pokazalo se da imaju lošu kompatibilnost s krvi. Hidrofilne membrane pokazuju dobru difuziju, malu adsorpciju, dobru konvekciju, jaku interakciju s ćelijama, jaku aktivaciju komplemenata i slabu adheziju trombocita. Danas se većinski membrane proizvode od sintetskih materijala koji posjeduju kombinacije s hidrofobnim tvarima, zbog čega nemaju reakcija s vodom i pokazuju bolju biokompatibilnost naspram prirodnih membrana. Hidrofobne membrane pokazuju slabu difuziju, jaku adsorpciju proteina, slabu konvekciju, slabu interakciju s ćelijama, slabu aktivaciju komplemenata i jaku adheziju trombocita. Kompatibilnost s krvi smatra se najvažnijim svojstvom. Hidrofilnost i hidrofobnost ispituju se preko kuta kvašenja. U slučaju kad je  $\alpha > 90^\circ$  površina se smatra hidrofilnom, a kad je  $\alpha < 90^\circ$  smatra se hidrofobnom [Slika 22]. U hidrofilnim membranama postoji kontinuirana fluidna faza u porama, a pri hidrofobnim je diskontinuirana [Slika 23] [4], [10], [13].



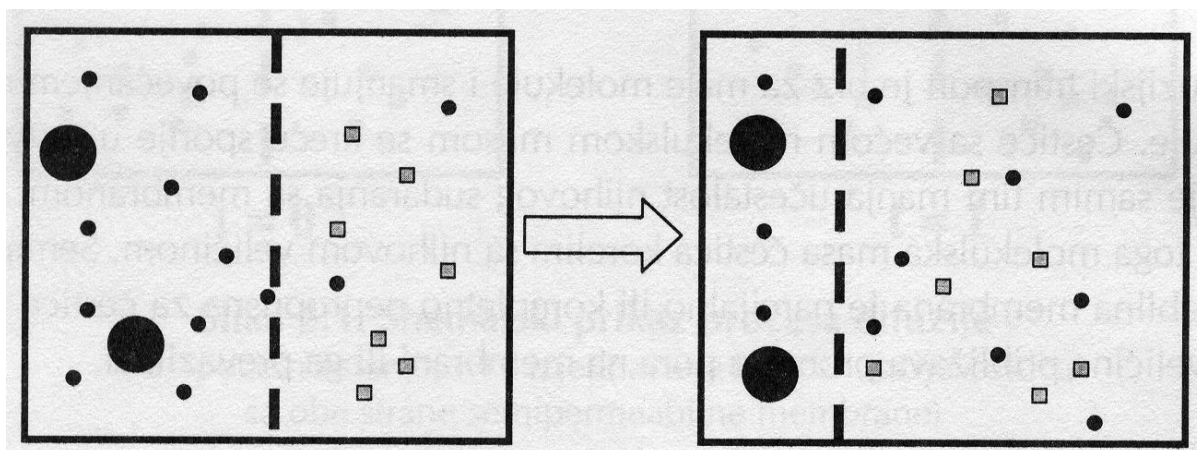
Slika 22. Površina: a) hidrofilna, b) hidrofobna[13]



Slika 23. Membrana: a) hidrofilna, b) hidrofobna[13]

## 6.2. Koeficijent protočnosti (ultrafiltracije)

Ultrafiltracija je pojam povezan s konvekcijom. Riječ je zapravo primarno o prijenosu vode, a otopljene tvari se prenose procesom “solvent drag“. Odvija se na način da se voda i otopljene tvari pomiču zbog povišenog tlaka (hidrostatskog i osmotskog) iz jednog odjeljka, preko polupropusne membrane, do drugog gdje je tlak manji, dok se tlakovi ne izjednače. Ultrafiltracija omogućava prijenos molekula srednje i velike molekulske mase, te prekomjerne tekućine kroz dijaliznu polupropusnu membranu. Tako se kroz proces hemodijalize štetne tvari uklanjaju iz dijela u kojem se nalazi krvi te prebacuju u dio gdje se nalazi dijalizna otopina [Slika 24]. Prijenos čestica se odvija jednosmjerno. Čestice s veličinom koja prelazi veličinu pora membrane ne mogu se prenijeti ultrafiltracijom. Ultrafiltracija najviše ovisi o razlici u tlaku između membrane i njene protočnosti, pri čemu je glavni faktor transmembranski tlak [32].



Slika 24. Shematski prikaz ultrafiltracije [32]

U procesu hemodijalize u dijelu gdje se nalazi krv, tlak je uglavnom pozitivan te se kreće u rasponu od 50 mmHg do 100 mmHg, no, ukoliko je prisutan visok protok krvi, taj tlak može biti i viši, te se kretati oko 250 mmHg (1 mmHg = 133,3 Pa). Dio gdje se nalazi dijalizna tekućina ima podtlak koji se može smanjiti na najviše 450 mmHg podešavanjem otpora tekućine koja ulazi u dijalizator. Dakle, transmembranski tlak može biti u rasponu od 0 mmHg do 500 mmHg. Ukoliko dođe do povišenja ovih vrijednosti, može doći do pucanja membrana te se stoga ne primjenjuje u medicinskoj praksi. Željeni stupanj ultrafiltracije i koeficijent ultrafiltracije membrane određuju tlak u procesu hemodijalize [32].

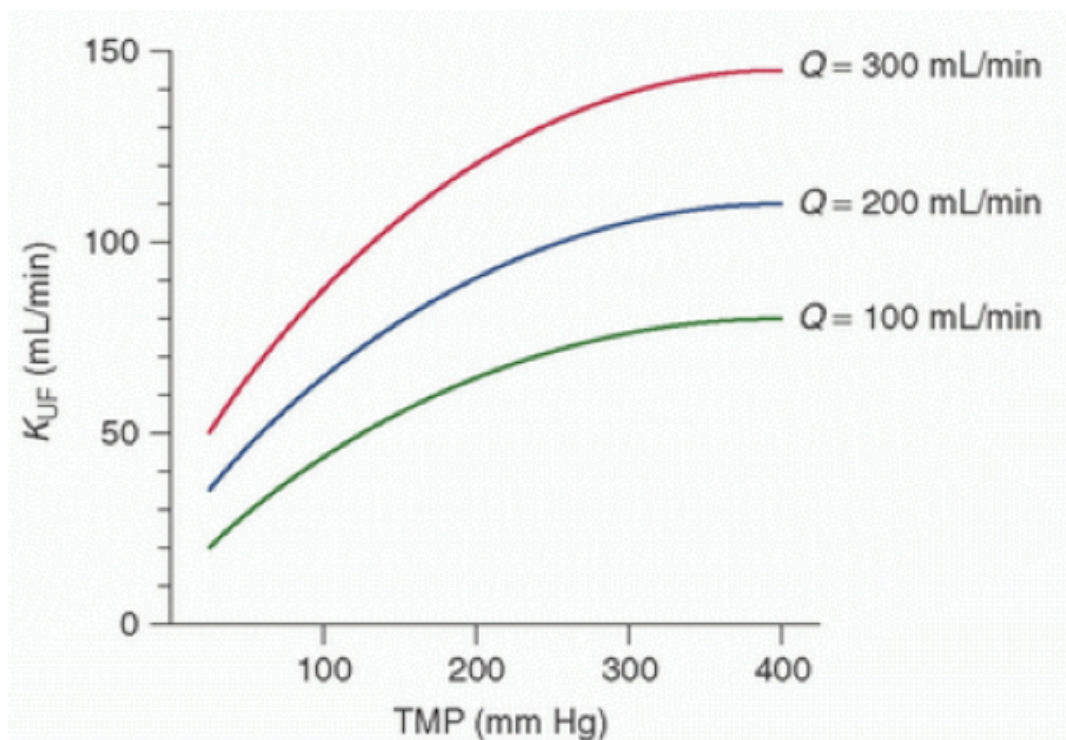


Protočnost dijalizne membrane se određuje debljinom membrane i veličinom pora, a izražava se koeficijentom ultrafiltracije. Koeficijent ultrafiltracije ( $K_{UF}$ ) određuje se kao količina tekućine u mililitrima na sat koji se prenose preko membrane za svaki mmHg gradijenta tlaka membrane. On ovisi o vrsti membrane u dijalizatoru i kreće se od 2 do 110 [32], [33], [34].

Prema Darcyjevom zakonu koeficijent ultrafiltracije vrijedi:

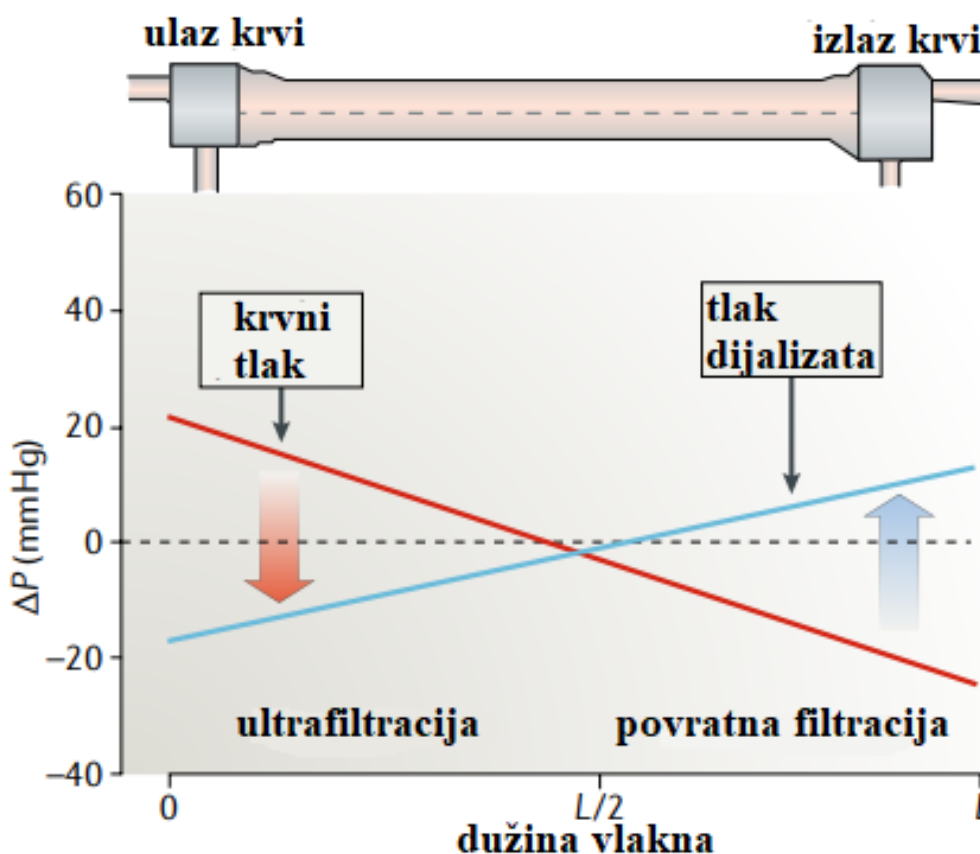
$$K_{UF} = \frac{Q_{UF}}{\Delta P} = \frac{Q_{UF}}{TMP - \pi} \quad (1)$$

odnosno, ultrafiltracijski koeficijent definira se kao omjer stupnja ultrafiltracije ( $Q_{UF}$ ) i razlike tlakova ( $\Delta P$ ) koji zapravo predstavlja razliku između transmembranskog tlaka ( $TMP$ ) i tlaka krvi ( $\pi$ ). Taj koeficijent predstavlja mjeru učinkovitosti membrane i govori koliko lako voda prolazi kroz određenu membranu [Slika 25] [33].



Slika 25. Ovisnost transmembranskog tlaka i ultrafiltrirajućeg koeficijenta [34]

Transmembranski tlak ovisi o veličini pora dijalizne membrane, adsorpcijskoj sposobnosti membrane i njenoj debljini. Zbog razlike u tlakovima moguć je efekt povratne filtracije [Slika 26]. On se javlja u slučaju kad je tlak na strani dijalizne otopine veći od onog na strani krvi. To se obično događa na izlaznom (završnom) dijelu dijalizatora. Problem vezan za taj proces može se javiti zbog mogućnosti ulaska bakterija ili toksina iz dijalizne otopine u krv, zbog čega je potrebno voditi računa o procesu proizvodnje ultračiste vode za hemodijalizu [32].



Slika 26. Raspodjela tlakova [13]

Jedna od najvažnijih podjela membrana je ona s obzirom na protočnost i dijeli se na: [6]

- niskoprotočne membrane  $K_{UF} < 10 \text{ mL/h/mmHg}$
- visokoprotočne membrane  $K_{UF} < 20 \text{ mL/h/mmHg}$
- superprotočne membrane  $K_{UF} = 50 \text{ do } 70 \text{ mL/h/mmHg}$ .

### 6.3. Koeficijent propusnosti (prosijavanja)

Koeficijent propusnosti (prosijavanja, *eng. sieving*) je usko povezan s konvektivnim transportom tvari. Pored stupnja ultrafiltracije na konvektivni transport čestica utječe i otvorenost membrana koja se mjeri ovim koeficijentom. Koeficijent propusnosti opisuje prolazak određene otopljene tvari kroz membranu tijekom konvekcije. Koeficijent propusnosti označava konstantu proporcionalnosti između stupnja kretanja čestica i stupnja kretanja vodene otopine preko dijalizne membrane. Ukoliko je veličina čestica manja od promjera pora na membrani one lako prolaze kroz membranu pa je njihova koncentracija u ultrafiltratu jednaka koncentraciji u krvi, tj. koeficijent propusnosti je 1. Ukoliko čestice ne prolaze membranu njihov koeficijent iznosi 0. Koeficijent se izračunavao kao omjer koncentracije neke otopljene tvari u ultrafiltratu ( $C_{uf}$ ) i u plazmi ( $C_p$ ): [32], [35]

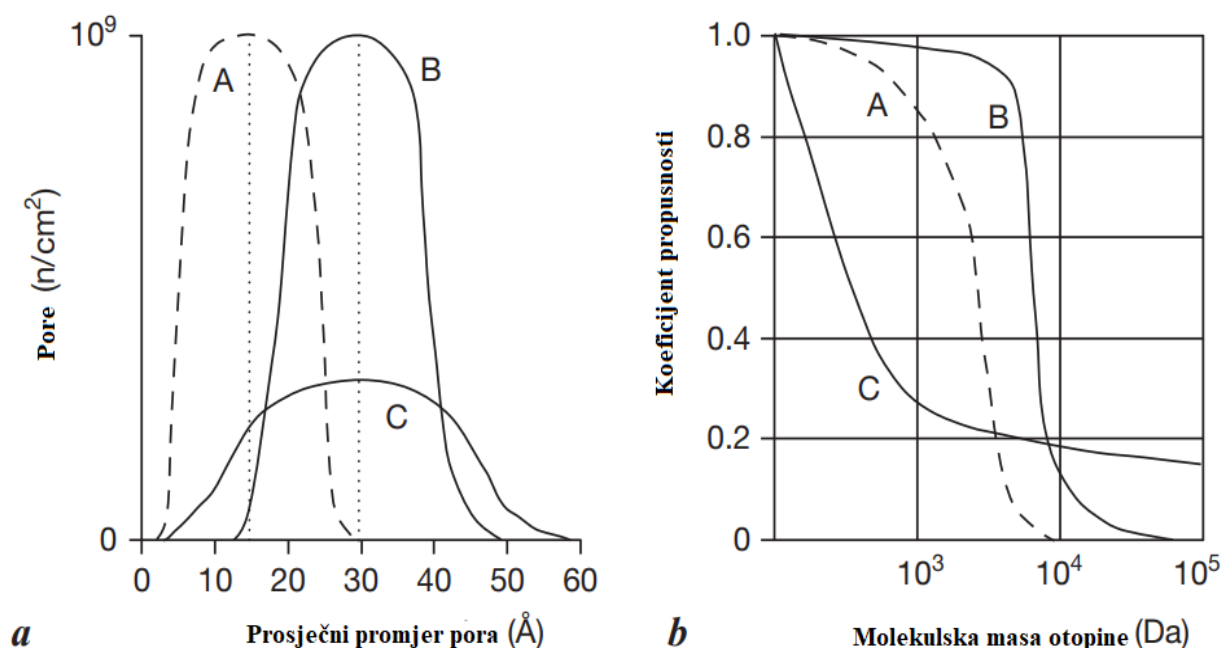
$$S = \frac{C_{uf}}{C_p} \quad (2)$$

Jednostavnije, pomoću ovog koeficijenta određuje se koliko membrana dijalizatora dopušta prolaz nekoj molekuli. On se dakako mijenja u trajanju procesa hemodijalize zbog promjena u propusnosti membrana. Konvektivni prijenos tvari ( $J_c$ ) izračunava se kao umnožak stupnja ultrafiltracije ( $Q_{UF}$ ), koncentracije tvari za prijenos u krvi ( $C_b$ ) i koeficijent propusnosti ( $S$ ): [35]

$$J_c = Q_{UF} C_b S \quad (3)$$

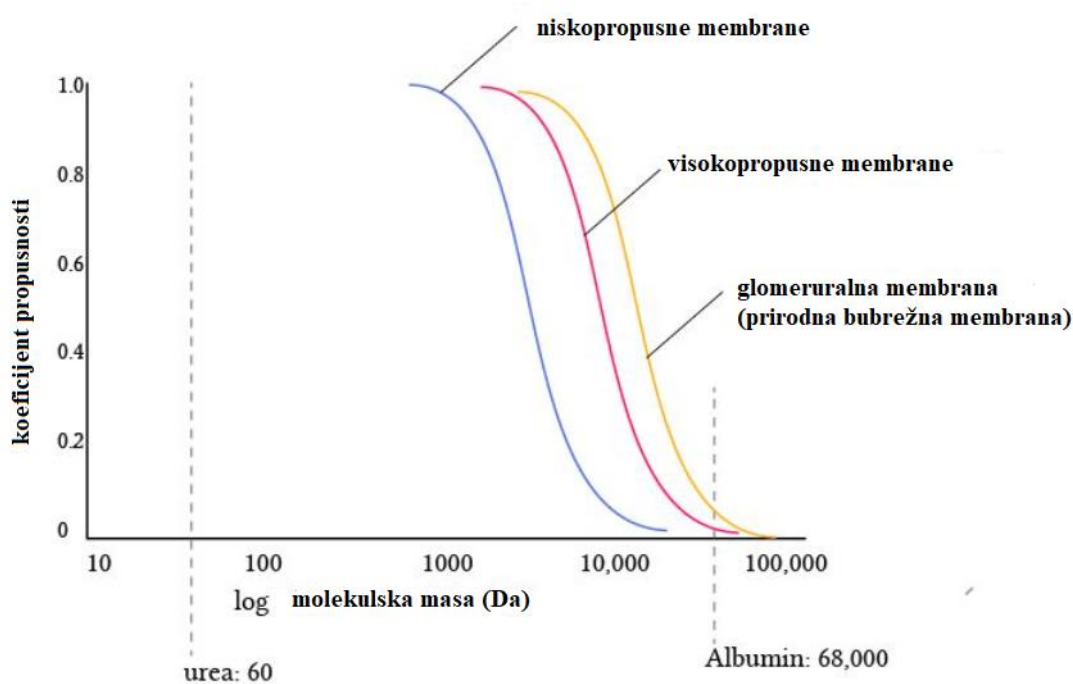
Konvektivni prijenos preko visokopropusnih membrana neovisan je o malim i srednjim veličinama molekula, no pri većim molekulama on se smanjuje. Također na prelazak čestica kroz membranu utječe i njihov električni naboj. Adsorbirani sloj proteina na unutrašnjoj strani membrane smanjuje koeficijent propusnosti [32].

Raspodjela i veličina pora mogu utjecati na koeficijent propusnosti. Na primjeru tri hipotetske membrane prikazat će se njihov utjecaj na koeficijent propusnosti [Slika 27]. Membrana A ima veliki broj relativno malih pora, membrana B ima velik broj relativno velikih pora dok membrana C pokazuje malu količinu pora. Na temelju relativno uske raspodjele veličine pora, koeficijent propusnosti otopljenih tvari ima poželjan oštar vrh, sličan onom u prirodnom zdravom bubregu u slučaju membrana A i B. Međutim, granična vrijednost molekularne mase za membranu A (približno 10 kDa) pokazuje da se radi o niskopropusnoj membrani, dok je granična vrijednost molekulske mase za membranu B (približno 60 kDa) pokazuje da se radi o visokopropusnoj membrani. Osim toga, membrane A i B imaju povoljna svojstva difuzijskog transporta zbog velikog broja pora. S druge strane, membrana C pokazuje lošu malu raspodjelu pora koja je nepovoljna iz perspektive difuzijskog transporta i iz perspektive koeficijenta propusnosti. Relativno mali broj pora objašnjava loša difuzijska svojstva [36].



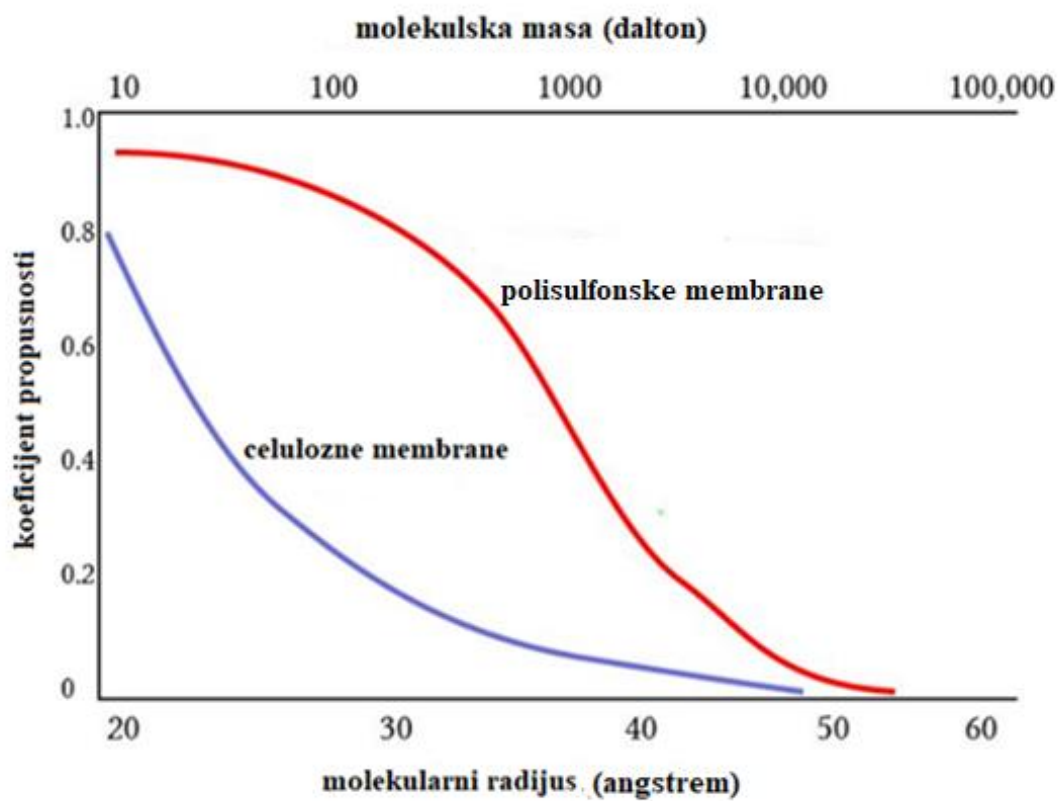
**Slika 27. Prikaz za tri hipotetske membrane: a) Odnos između broja pora i veličine pora, b) Koeficijent propusnosti kao funkcija molekulske mase otopljenih tvari [36]**

Budući da je brzina ultrafiltracije snažno povezana s koeficijentom ultrafiltracije ( $K_{UF}$ ) membrane. Ovaj koeficijent je pak povezan s poroznošću membrane, tako da poroznije membrane imaju veći  $K_{UF}$ . Poroznije membrane također će imati veći koeficijent propusnosti za veće molekule. Danas se većinski koriste visokoprotlačne membrane kojima je cilj da im granična vrijednost propusnosti bude što bliža albuminu, samim time teži se tome da imaju visok koeficijent propusnosti za sve molekule manje od albumina. Grafički strma sigmoidna krivulja prikazuje usporedbu propusnosti membrana [Slika 28]. Grafom se jasno vidi da visokopropusne membrane propuštaju molekule veće molekulske mase naspram niskopropusnih te je to glavni razlog njihove veće primjene [35].



**Slika 28. Usporedba različite protočnosti membrana [35]**

Koeficijent propusnosti ovisi i o izboru materijala [Slika 29]. To je povezano s hidrofobnom prirodom sintetskih materijala koji pokazuju veći koeficijent. Sintetske membrane su kompatibilnije u odnosu na prirodne, te se danas više primjenjuju. Polisulfonske membrane pokazuju bolja svojstva u usporedbi s prirodnim celuloznim membranama [35].



Slika 29. Usporedba prirodnih i umjetnih membrana ovisno o koeficijentu propusnosti [35]

#### 6.4. Efikasnost dijalizatora

Uspješnim dijalizatorom se smatra onaj koji ispunjava funkciju eliminacije štetnih uremijskih toksina iz krvi. Za razliku od prethodno opisanih parametara, koja se odnose na konvektivni prijenos tvari, efikasnost dijalizatora odnosi se prvenstveno na difuzijski transport tvari kroz membranu. Na efikasnost dijalizatora u eliminaciji štetnih toksina utječu sljedeći faktori: [32]

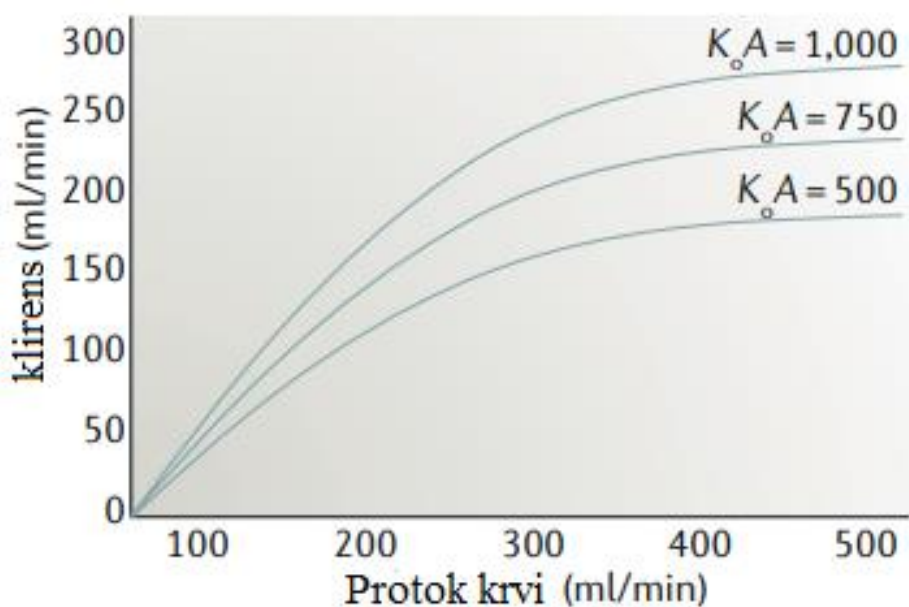
- površina membrane
- broj i veličina pora na membrani
- debljina membrane za dijalizu
- vrsta materijala od kojeg je membrana napravljena
- dizajn dijalizatora.

Eliminacija uremijskih toksina bit će uspješnija što je membrana za dijalizu tanja, a njena površina i broj pora veći. Dizajn dijalizatora također je bitan faktor. Eliminacija toksina bit će veća ukoliko dizajn dijalizatora maksimizira kontakt krvi s dijaliznom otopinom. Efikasnost dijalizatora izražava se koeficijentom prijenosa mase ureje ( $K_OA$ ). Ovaj parametar je funkcija brzine protoka krvi, protočnosti dijalizata i klirensa dijalizatora te se može zamisliti kao maksimalni klirens dobiven za specifičnu membransku površinu, pod teoretskim uvjetom beskonačnog protoka krvi i dijalizne otopine. Koeficijent prijenosa mase ureje ( $K_OA$ ) izračunava se formulom:

$$K_OA = \frac{Q_b Q_d}{Q_b - Q_d} \ln \left( \frac{1 - K_d/Q_b}{1 - K_d/Q_d} \right) \quad (4)$$

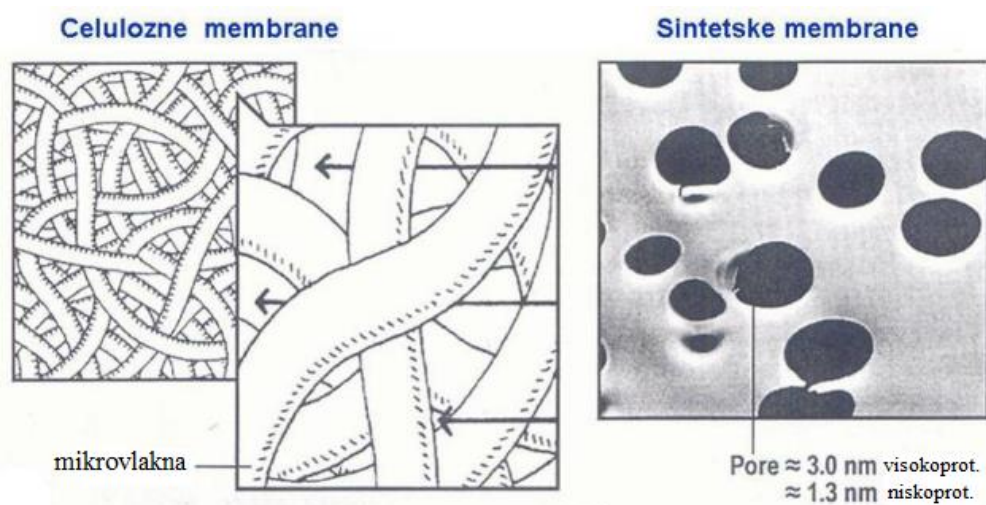
gdje je  $Q_b$  brzina protoka krvi,  $Q_d$  brzina protoka dijalizne otopine, a  $K_d$  srednja vrijednost klirensa dijalizatora i krvi [32], [37].

U slučaju kada su poznate vrijednosti ovog koeficijenta za određeni dijalizator moguće je lako predvidjeti vrijednost klirensa ureje pri različitim brzinama protoka krvi i dijalizne otopine. Standardni dijalizatori imaju vrijednost  $K_OA$  od 300 do 500, a visokoefikasni preko 800. Danas se puno truda posvećuje istraživanju dijalizatora te oni uspijevaju postići vrijednosti preko 1000 [Slika 30]. Umjetne sintetske membrane i membrane s većim promjerom pora pokazuju znatno veću efikasnost u procesu uklanjanja uremijskih toksina veće molekulske mase naspram prirodnih membrana [13], [32].



Slika 30. Ovisnost koeficijenta prijenosa mase o protoku krvi i klirensu [13]

Čestice koje posjeduju veću molekulska masu kreću se sporije kroz dijaliznu membranu. Povećanjem protoka krvi novije visokoefikasne membrane pokazuju veću efikasnost prilikom uklanjanja uremijskih toksina. U pogledu efikasnosti sintetske membrane su se pokazale boljima zbog toga što su poroznije. Celulozne membrane niti nemaju prave pore već su njihova vlakna isprepletana u „rešetke“ kroz koje se transportiraju uremijski toksini [Slika 31]. Sintetske membrane pokazuju bolju komunikaciju između krvi i dijalizne otopine [10], [32].



Slika 31. Poroznost celuloznih i sintetičkih membrana [10]

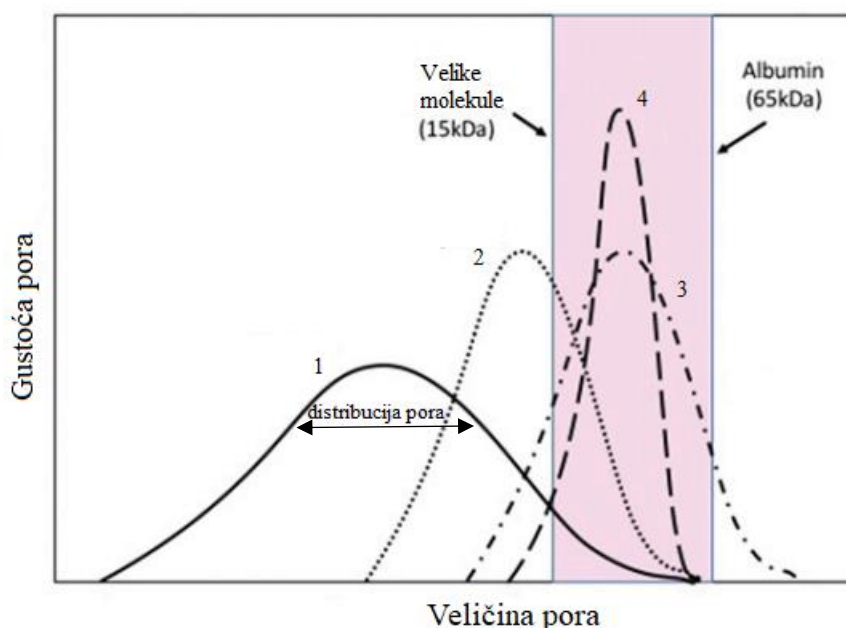


Veća poroznost osigurava bolju efikasnost i protočnost membrana. Prilikom izračuna poroznosti membrane se stavljaju u destiliranu vodu. Poroznost ( $P_r$ ) se izračunava na temelju procijene adsorpcije vode membrana formulom:

$$P_r(\%) = \left( \frac{W_w - W_d}{Sd\rho} \right) \quad (5)$$

gdje su  $W_w$  i  $W_d$  težine membrane u navlaženom i suhom stanju,  $S$  je površina membrane,  $d$  je debljina i  $\rho$  je gustoća vode. Poroznost se kreće od 53 % do 63 % [4], [38].

Gustoća pora i veličina pora određuju filtracijska svojstva membrana [Slika 32]. Gustoća pora najviše utječe na koeficijent prijenosa mase ureje ( $K_{OA}$ ) dok veličina pora utječu na koeficijent propusnosti ( $S$ ) i koeficijent protočnosti ( $K_{UF}$ ). Veća gustoća pora omogućava efikasniju dijalizu dok veličina pora određuje koje veličine molekula se mogu filtrirati. Važno je da najveće pore u membrani budu manje od albumina koji se želi zadržati u organizmu [13], [39].



**Slika 32. Odnos gustoće i veličine pora za četiri različite membrane [39]**

Da bi se povećala veličina molekula koje uklanja membrana, raspodjela pora pomiče se udesno prema albuminu. Također da bi se omogućila filtracija što većih molekula, teži se da distribucija pora bude što uža [39].

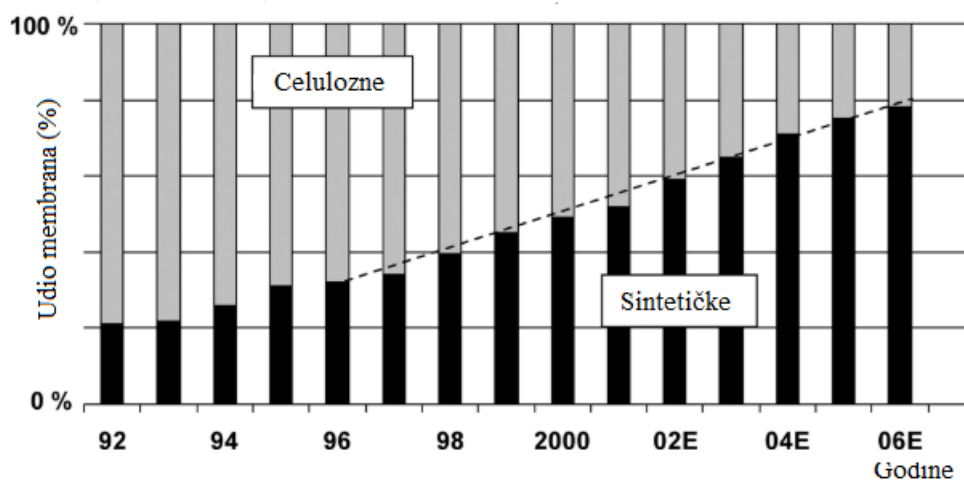
## 6.5. Biokompatibilnost

Biokompatibilnost je svojstvo materijala da daje odgovarajući odgovor domaćina u određenoj primjeni. Ovo svojstvo se smatra jednim od najvažnijih svojstava dijaliznih membrana. Membrane za dijalizu smatraju se glavnim komponentama sustava za dijalizu i zato imaju značajnu ulogu prilikom reakcija biokompatibilnosti. U te reakcije spadaju alergijske reakcije, aktivacije sustava komplemenata, aktivacija sustava koagulacije krvi, itd.

Biokompatibilne reakcije određene su sljedećim karakteristikama membrana: [32]

- fizikalno-kemijske karakteristike membrana koje određuju stupanj aktivacije komplemenata
- propustljivost membrana za citokine (glikoproteini koji posreduju pri djelovanju jedne stanice na drugu) koji u krv ulaze iz dijalizne otopine putem povratnog transporta
- adsorpcijske sposobnosti membrane za toksine, komponente komplemenata, srednjih molekula itd.

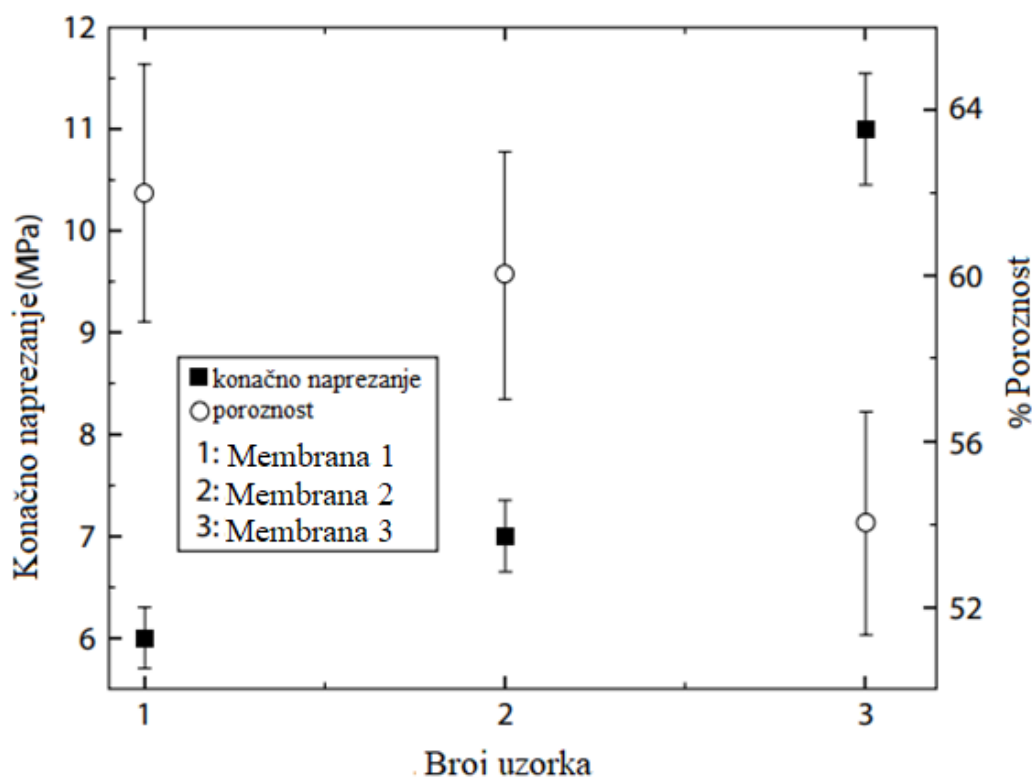
Celulozne membrane pokazuju niži stupanj biokompatibilnosti što je pripisano njihovoj hidroksilnoj prirodi, dok s druge strane sintetičke membrane pokazuju bolji stupanj biokompatibilnosti zbog hidrofobne prirode stoga se danas više koriste [Slika 33]. Veća biokompatibilnost membrana povezana je s manjim neželjenim reakcijama i s većom mogućnosti odstranjivanja toksičnih supstanci i samim time sprječavanjem njihovog prijelaza u krvi bolesnika preko dijalizne otopine. Također, sintetske membrane pokazuju bolje adsorpcijske sposobnosti naspram prirodnih membrana. Sve ove karakteristike čine sintetske membrane više korištenim naspram prirodnih [4], [32].



Slika 33. Udio korištenih membrana kroz godine [24]

### 6.6. Vlačna čvrstoća

Čvrstoća je sposobnost materijala da preuzme odgovarajuće vrste naprezanja. Vlačno naprezanje je naprezanje kod maksimalne sile napregnuto vlakom. U pogledu dijaliznih membrana njihova vlačna čvrstoća usko je povezana s poroznošću, dakle ovisi o vrsti materijala i morfološkoj strukturi. Vlačna čvrstoća membrane obrnuto je proporcionalna poroznosti. Veća poroznost rezultira manjom vlačnom čvrstoćom i obrnuto. Težnja svake membrane je veća propusnost koja se postiže većom poroznošću, što rezultira smanjenjem mehaničkih svojstava vlakana. Vlačna čvrstoća vlakana kreće se od 6 MPa do 11 MPa dok poroznost ima vrijednosti od 53 % do 62 %. Na primjeru tri različite membrane pokazuje se ovisnost poroznosti o vlačnoj čvrstoći gdje membrana 1 ima najveću poroznost, a membrana 3 najmanju [Slika 34]. Vlačna čvrstoća membrana mjeri se univerzalnom kidalicom na sobnoj temperaturi opterećenjem od 1 kN te brzinom deformacije od 1 mm/min [4].



Slika 34. Odnos poroznosti i čvrstoće [4]

## 7. USPOREDBA KARAKTERISTIKA I SVOJSTAVA MEMBRANA

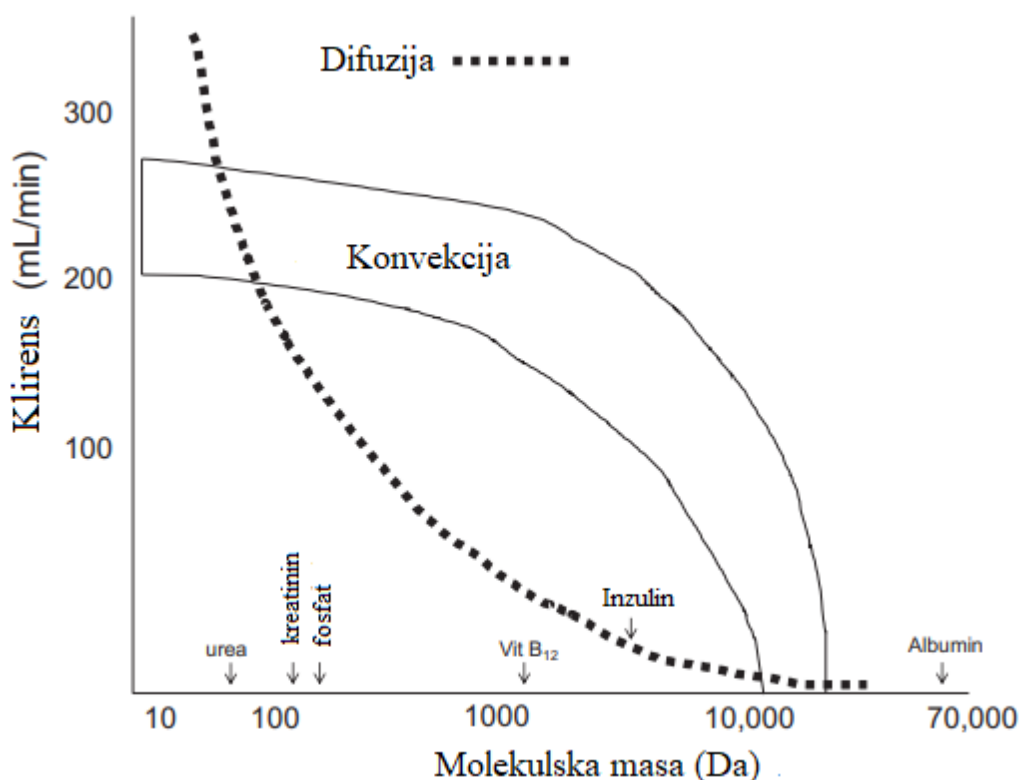
Struktura membrane te materijal od kojeg je membrana napravljena imaju važan utjecaj u hemodijalizi. Kemijski sastav i proces proizvodnje daju različite karakteristike membranama. Prirodne i sintetičke membrane pokazuju različita svojstva u pogledu svojstava koji su usko povezani s njihovim sastavom [Tablica 3].

**Tablica 3. Usporedba prirodnih i sintetičkih membrana[32]**

kemijski sastav	prirodne (celulozne)	sintetičke
struktura	homogene (simetrične)	asimetrične
poroznost	mikrovlakna	pore
interakcija s vodom	hidrofilne	hidrofobne
debljina	tanke	debele
biokompatibilnost	niska	visoka
električni naboj	miješan	negativan
propusnost	niska	visoka

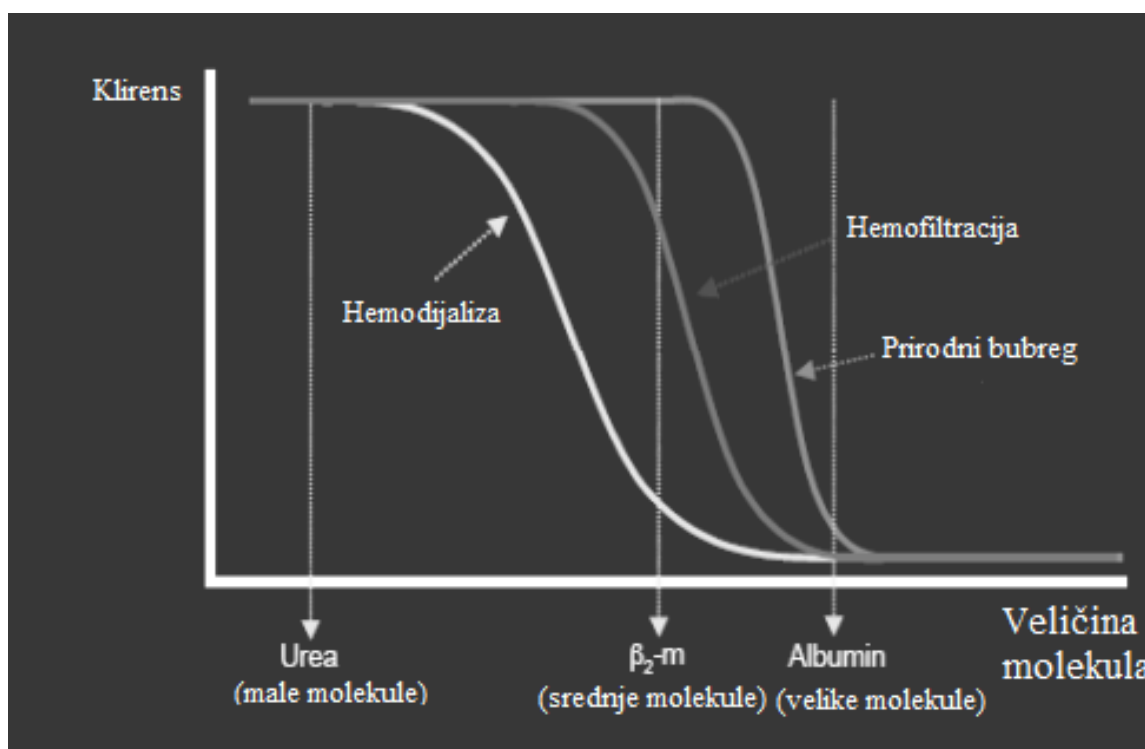
Iz svega navedenog vidljivo je da sintetičke membrane pokazuju bolja svojstva te se zbog toga primjenjuju više od prirodnih. Sintetičke membrane pokazuju bolje svojstvo biokompatibilnosti što je jedno od najvažnijih svojstava, što je usko povezano s njihovom hidrofobnom prirodom. Također, sintetičke membrane imaju bolje svojstvo protočnosti i propusnosti. Prirodne membrane su prema strukturi simetrične i pokazuju izotropna svojstva duž cijelog presjeka stijenke što se ne može reći za sintetičke membrane koje su asimetrične. Asimetrične membrane pokazuju puno bolja svojstva protočnosti i propusnosti. Posjeduju veći stupanj poroznosti i time propuštaju veću količinu molekula srednje veličine. Sintetičke membrane posjeduju svojstvo adsorpcije čiji proces potpomaže prilikom transporta uremijskih toksina. Simetrične membrane su ograničene isključivo difuznim procesom transporta uremijskih toksina dok sintetičke asimetrične membrane kombiniraju više procesa poput konvekcije, adsorpcije itd. Proces u kojem prevladava difuzija je hemodijaliza. Posebni procesi hemodijalize su hemofiltracija i hemodijafiltracija. Hemofiltracija je proces u kojem prevladava konvekcija, dok hemodijafiltracija kombinira difuziju i konvekciju.

Uklanjanje uremijski toksina difuzijom pokazuju manju efikasnost naspram konvekcije, a pogotovo naspram kombinacije difuzije i konvekcije [Slika 35]. Konvekcija omogućava uklanjanje većih molekula od difuzije. Sposobnost uklanjanja uremijskih toksina može se izraziti pomoću uremijskog klirensa. Klirens je broj mililitara plazme koja se u 1 sekundi „očisti“ od neke tvari [32], [31].



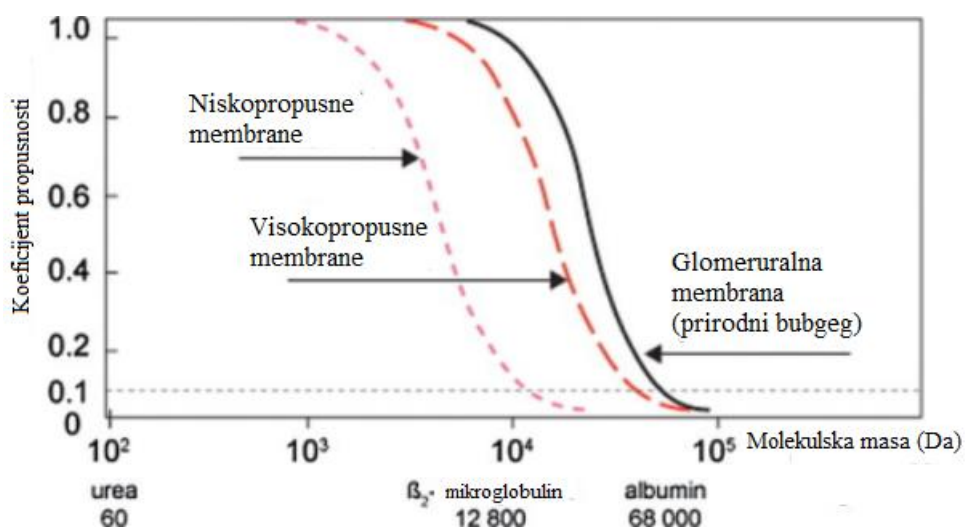
**Slika 35. Razlika u klirensu između difuznog i konvektivnog procesa naspram molekulske mase molekula [40]**

Mehanizmi uklanjanja uremijskih toksina najuspješniji su u procesu hemodijafiltracije kojim se pokušava postići uklanjanje toksina što sličnije kao kod prirodnog bubrega. U tom procesu približava se uklanjanje molekula koje su veličinama približne albuminu. Hemodijaliza pokazuje najlošija svojstva jer se koristi samo difuzija [Slika 36].



Slika 36. Usporedba hemodijalize i hemofiltracije[41]

Membrane se osim prema svojoj strukturi mogu podijeliti prema svojoj propusnosti na niskopropusne i visokopropusne membrane [Slika 37]. Niskopropusne membrane propuštaju manje molekule zbog svoje manje poroznosti. Visokopropusne membrane su poroznije i propuštaju molekule približne veličine kao albumin [42].



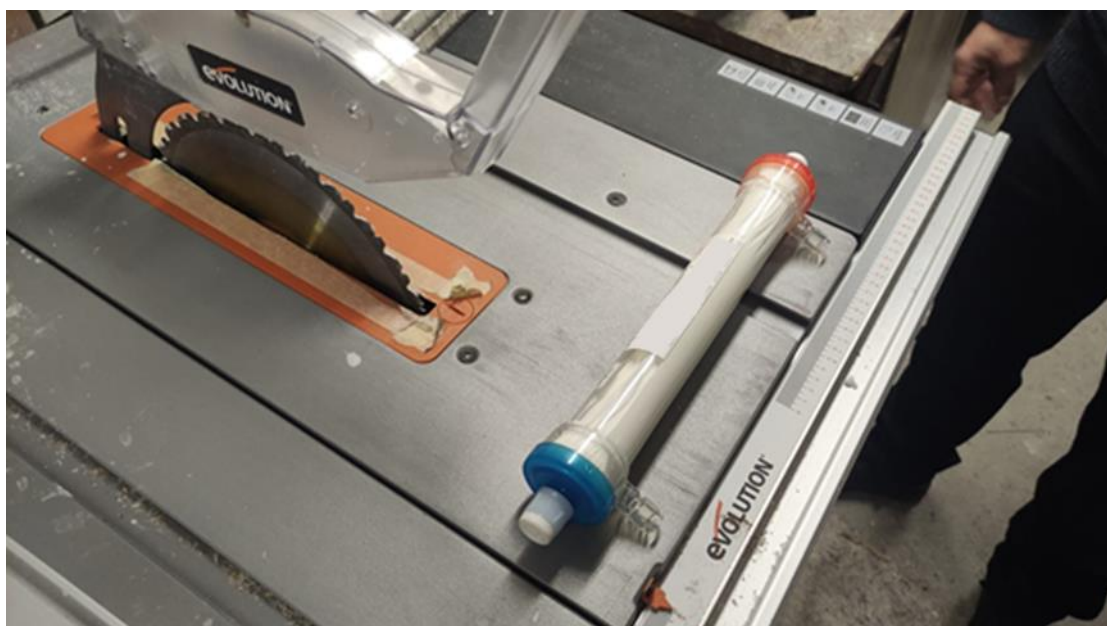
Slika 37. Usporedba niskopropusne i visokopropusne membrane [42]

## 8. EKSPERIMENTALNI DIO

Prilikom eksperimenta tri različita dijalizatora različitih svojstva podvrgnuta su ispitivanju. Sva tri uzorka rezana su u blizini čepa [Slika 38], gdje je snop membrana zaliven poliuretanskom smolom radi jednostavnije daljnje analize na mikroskopu. Uzorci su rezani u laboratoriju cirkularnom pilom [Slika 39].



Slika 38. Mjesto reza membrana



Slika 39. Rezanje dijalizatora cirkularnom pilom

Nakon rezanja dijalizatora dobivena su tri različita uzorka [Slika 40] koji su podvrgnuti daljnjoj analizi na stereomikroskopu. Proizvođač stereomikroskopa je Vision engineering, a model je Mantis Elite-Cam HD [Slika 41]. To je svjetlosni mikroskop koji djeluje s odvojenim ulazima snopa svjetlosti i na taj način stvara prostorni dojam u smislu trodimenzionalnosti. Mantis Elite-Cam HD je mikroskop bez okulara. Povećanje koje se postiže njime je od 2 do 20 puta. Prilikom korištenja ovog mikroskopa nije potreba nikakva priprema uzorka. Sadrži integriranu kameru visoke razlučivosti koja omogućava snimanje slika i videa. Taj mikroskop djeluje s dvije potpuno odvojene staze snopa. Dvije leće u zajedničkom postavljanju stvaraju stereokut. Prilikom prolaska dvostruke staze snopa kroz patentiranu optiku Mantisa, izlazna slika je rezultat odvijanih optičkih staza. Mantis Elite-Cam HD omogućava sliku visokog kontrasta i visoke rezolucije [43], [44].

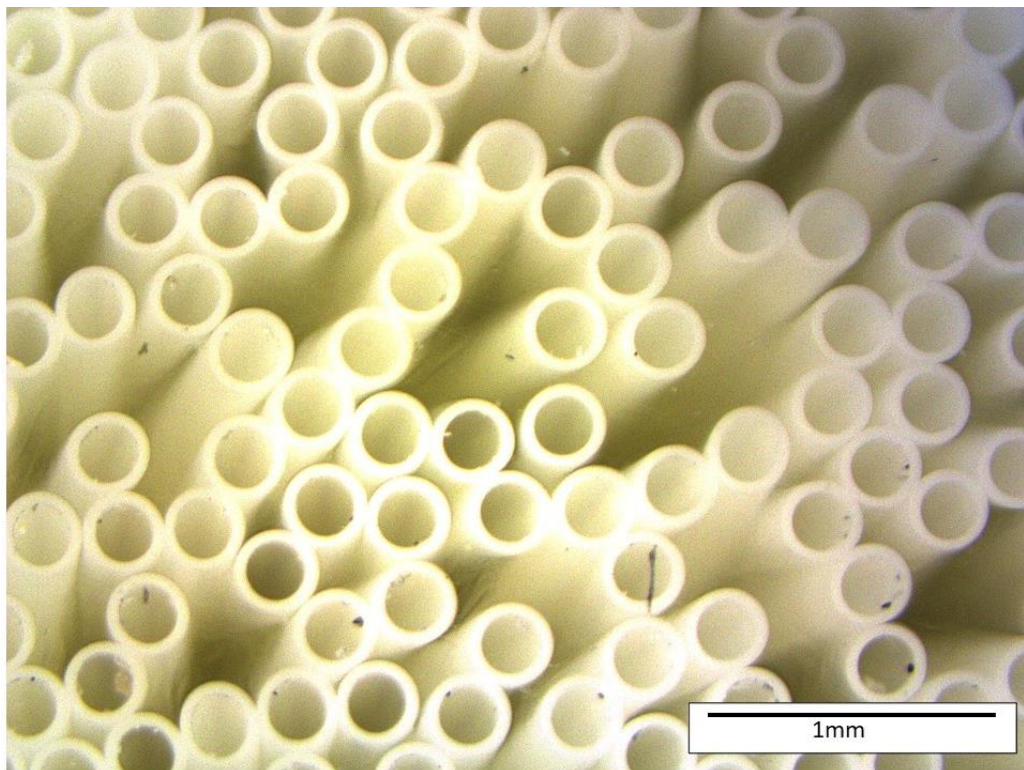


**Slika 40. Izrezani uzorci dijalizatora**

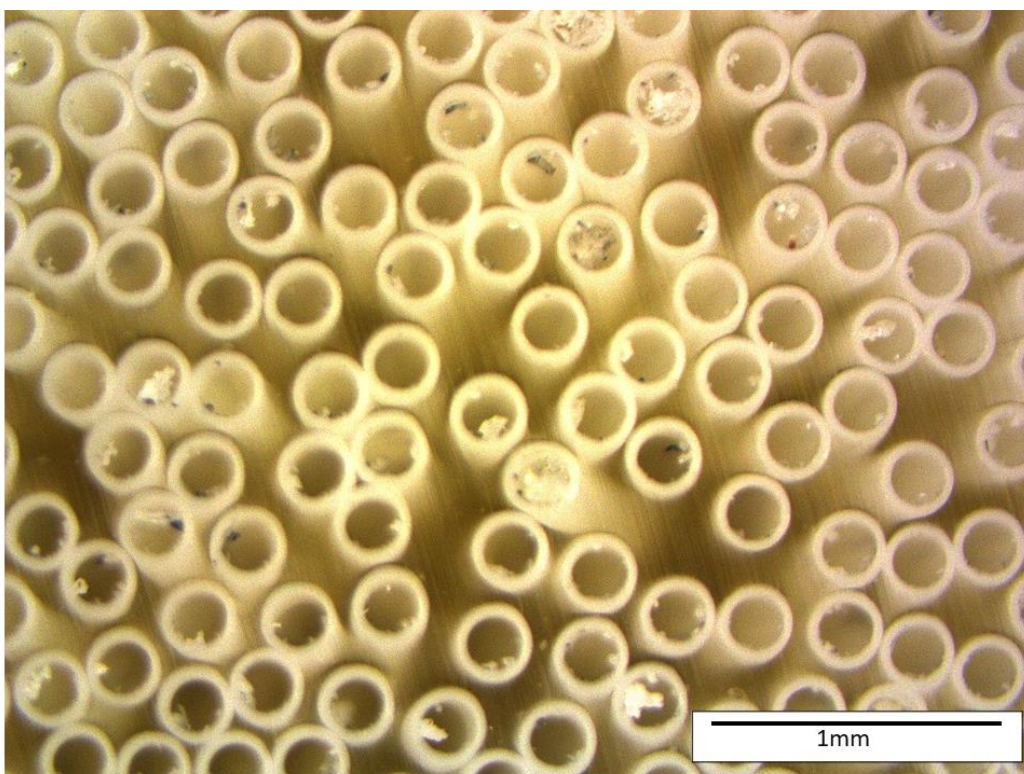


**Slika 41. Stereomikroskop [44]**

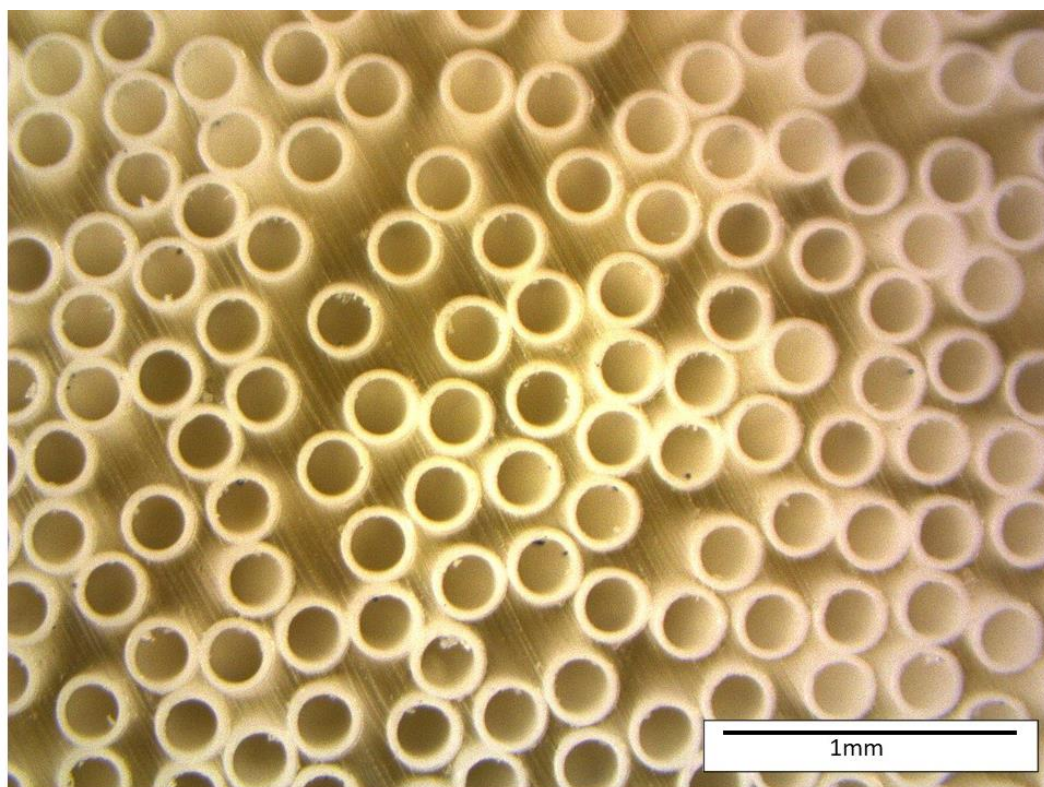




Slika 42. Dijalizator 1, povećanje 20 ×



Slika 43. Dijalizator 2, povećanje 20 ×



**Slika 44. Dijalizator 3, povećanje 20 ×**

Slike dobivene stereomikroskopom [Slika 42, Slika 43, Slika 44] pokazuju gustoću i raspored vlakana svakog uzorka. Vidljivo je da dijalizator 1 ima najmanju gustoću, a dijalizator 3 najveću [Tablica 4]. Gustoća se može izraziti kao broj vlakana po jedinici površine. Promatrana površina je dimenzija 254 mm × 190,5 mm, tj. 48,387 mm<sup>2</sup>.

**Tablica 4. Gustoća membrana**

Uzorak dijalizatora	Broj vlakana	Gustoća (broj vlakana/ mm <sup>2</sup> )
Dijalizator 1	85	1,757
Dijalizator 2	106	2,191
Dijalizator 3	117	2,418

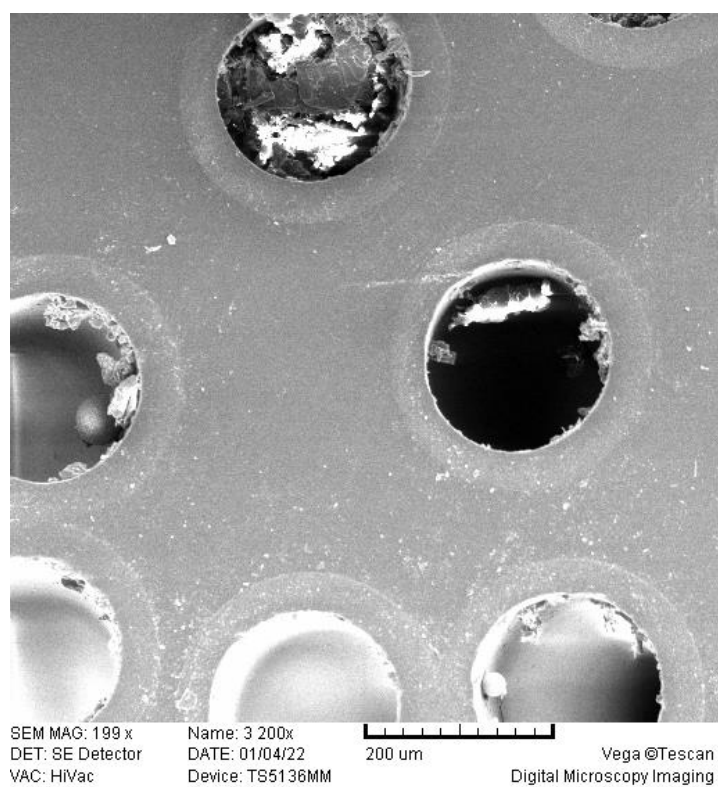
Nakon promatranja na stereomikroskopu uzorci su promatrani na skenirajućem elektronskom mikroskopu (SEM) modela TESCAN VEGA TS5136LS [Slika 45]. Skenirajući elektronski mikroskop je vrsta elektronskog mikroskopa kod kojeg se slika generira skeniranjem mlaza elektrona po površini uzorka. Ovim mikroskopom se može postići velika dubinska oštrina, tj. povećanje do 500 000 puta. Uzorci su narezani na dimenzije 1 mm × 1 mm prije promatranja. Budući da materijali promatrani ovim mikroskopom moraju biti vodljivi, a materijali dijelazatora to nisu, uzorci su bili podvrgnuti dodatnoj pripremi prije promatranja. Uzorci su pomoću procesa napanjanja prevučeni tankim vodljivim filmom od paladija i zlata [Slika 46]. Uzorci su promatrani s uvećanjem od 200 [Slika 47, Slika 49, Slika 51] i 2500 puta [Slika 48, Slika 50, Slika 52].



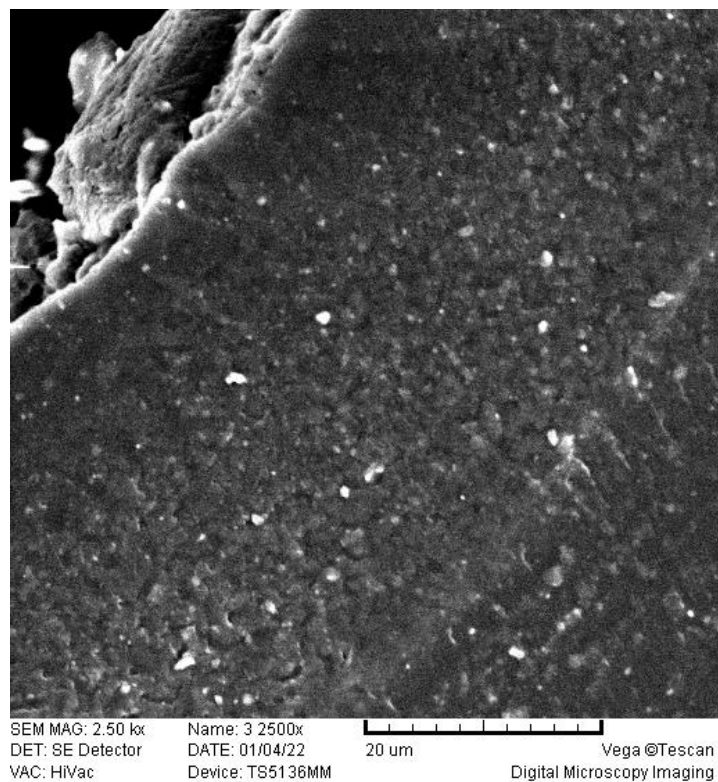
**Slika 45. Skenirajući elektronski mikroskop**



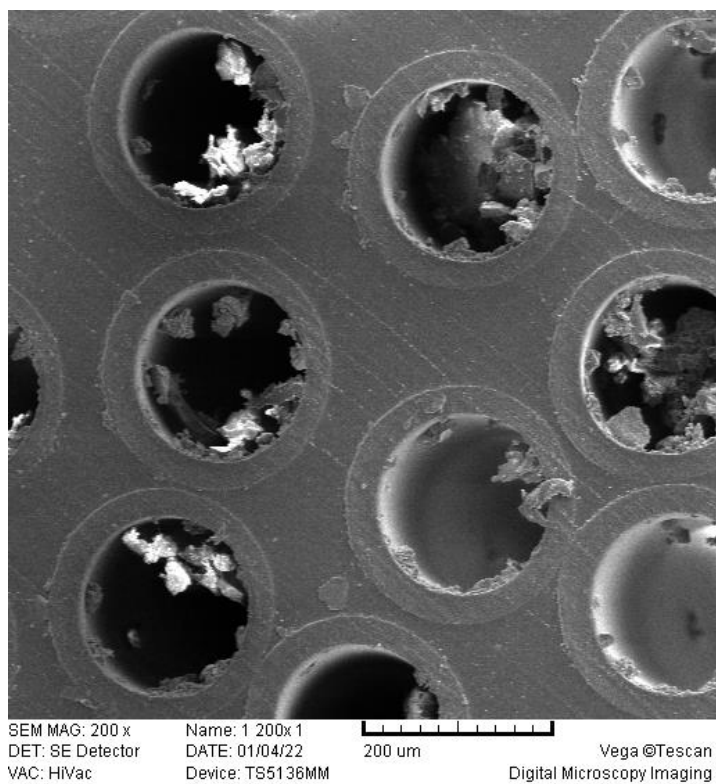
**Slika 46. Uzorci nakon napanjanja**



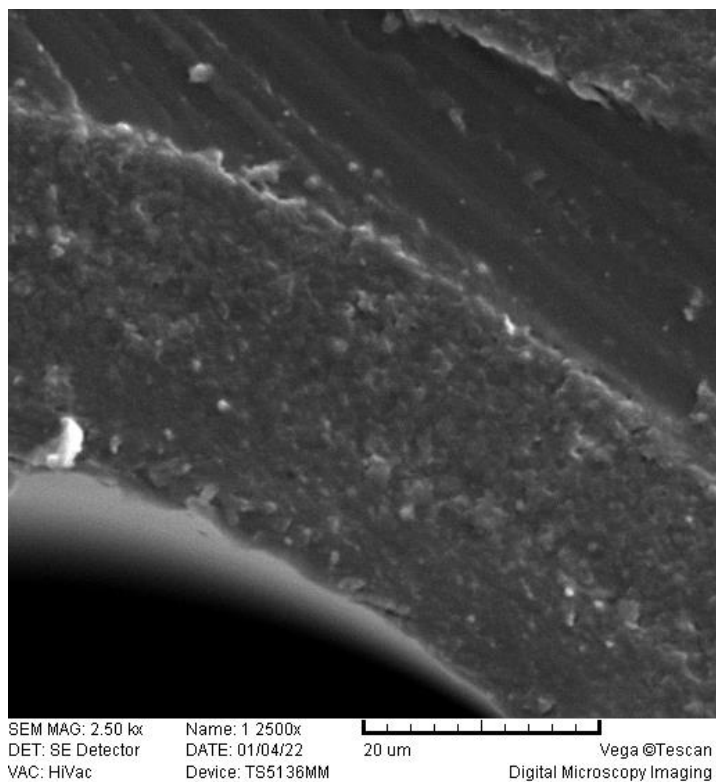
**Slika 47. Dijalizator 1, povećanje 200 ×**



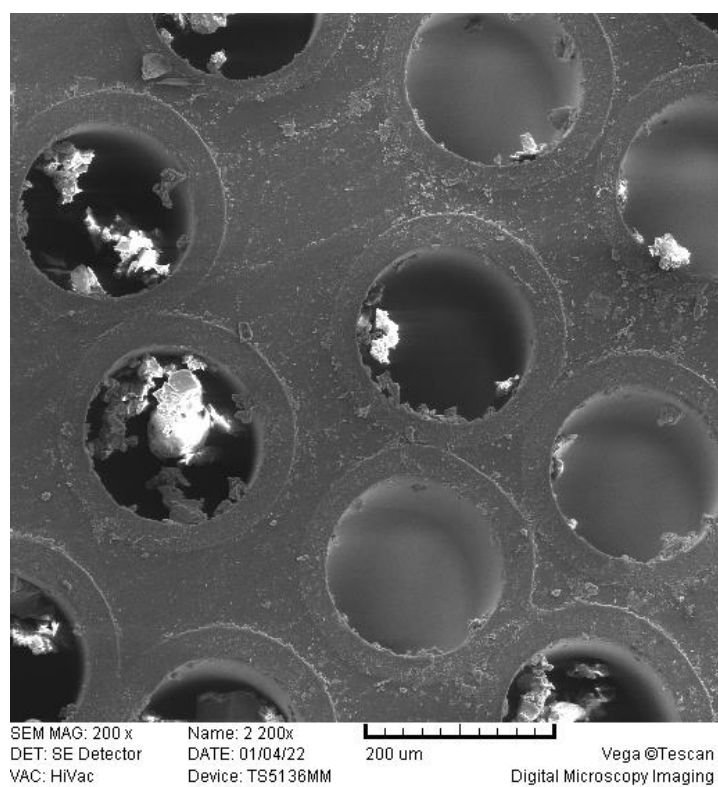
**Slika 48. Dijalizator 1, povećanje 2500 ×**



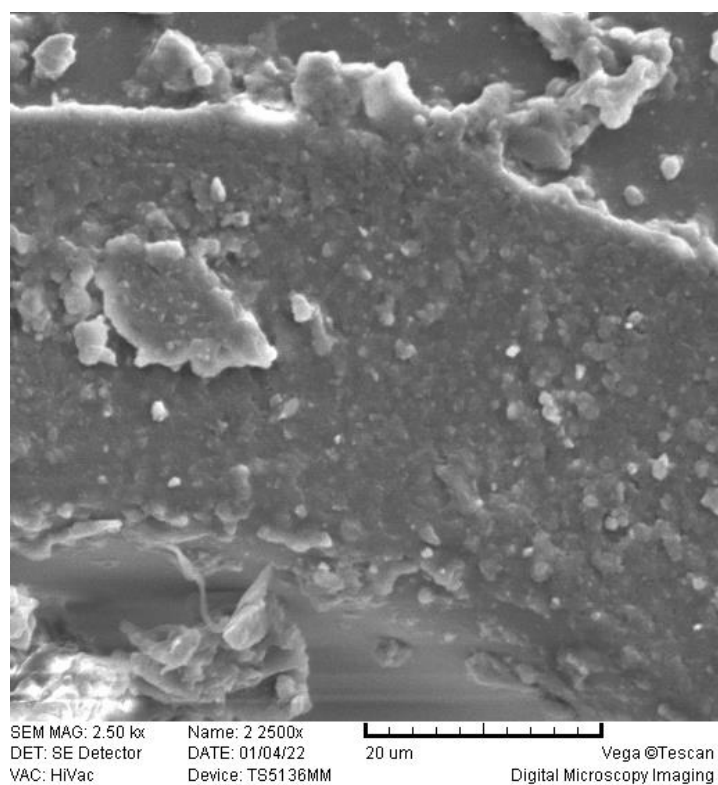
**Slika 49. Dijalizator 2, povećanje 200 ×**



**Slika 50. Dijalizator 2, povećanje 2500 ×**



**Slika 51. Dijalizator 3, povećanje 200 ×**



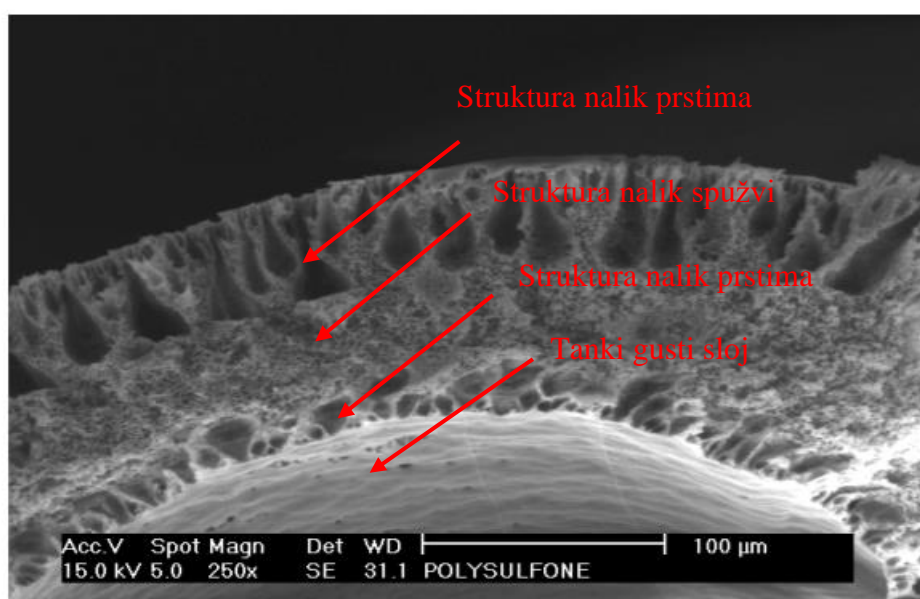
**Slika 52. Dijalizator 3, povećanje 2500 ×**

Pomoću programa ImageJ izmjereni su unutarnji promjeri i debljine stijenki za svaki dijalizator [Tablica 5]. ImageJ je program za obradu slika. Iz izračunatih podataka jasno se vidi da dobivane vrijednosti za dijalizator 2 i 3 odgovaraju deklariranim vrijednostima dok dijalizator 1 ima manja odstupanja kod unutarnjeg promjera.

**Tablica 5. Unutarnji promjeri i debljine stijenki dijalizatora**

Dijalizator	Unutarnji promjer ( $\mu\text{m}$ )	Debljina stijenki ( $\mu\text{m}$ )
Dijalizator 1	192,2	44,32
Dijalizator 2	185,24	32,69
Dijalizator 3	182,016	34,35

Poroznost i slojevi nisu bili vidljivi SEM analizom zbog toga što su vlakna bile spojena u snop poliuretanskom smolom. Poliuretanska smola popunila je pore. Pretpostavlja se da bi izgled polisulfonskih vlakna prije spajanja u snop trebao pokazivati mikrostrukturu s jasno vidljivim odvojenim slojevima i porama [Slika 53]. Mikrostruktura pokazuje kompozitnu strukturu s dva sloja nalik prstima koji omogućuju dobar protok, spužvastim slojem između njih koji daje strukturi dobra mehanička svojstva i tankim gustim slojem koji je u kontaktu s krvi i kroz koji se odvija filtracija.



**Slika 53. Polisulfonska membrana, SEM analiza [45]**

Tablica 6. Usporedba svojstava i troškova dijalizatora

	Dijalizator 1	Dijalizator 2	Dijalizator 3
Materijali	Polisulfonska membrana obložena vitaminom E	Polisulfonska membrana	Polisulfonska membrana
Površina snopa membrana (m <sup>2</sup> )	1,5	1,8	2,1
Koeficijent prijenosa mase (mL/min)	1103	961	1351
Koeficijent protočnosti	68	15	88
Unutarnji promjer membrane (μm)	185	185	185
Debljina stijenke membrane (μm)	45	35	35
Maksimalni transmembranski tlak (kPa)	500	600	600
Maksimalan protok krvi (mL/min)	500	500	500
Maksimalan protok dijalizatora (mL/min)	800	800	800
Dimenzije (mm × mm)	334 × 41	270 × 41	300 × 41
Masa (g)	463	140	150
Cijena (kn)	204,75	136,50	138,60



Svaki dijalizator pokazuje različita svojstva i karakteristike [Tablica 6]. Kod sva tri dijalizatora membrane su izrađene od polisulfona. Međutim kod Dijalizatora 1 membrane su obložene vitaminom E koji djeluje kao izvrstan antioksidans. Dijalizator 1 ima najmanju površinu snopa membrana, a dijalizator 3 najveću. Veća površina omogućava veći prijenos mase uremijskih toksina. Dijalizator 1 ima manju površinu snopa od dijalizatora 2, ali pruža veći prijenos mase uremijskih toksina od njega radi deblje stijenke membrane. Unutarnji promjer membrane je jednak kod sva tri dijalizatora i iznosi 185  $\mu\text{m}$ . Dijalizator 3 pokazuje najbolja svojstva u pogledu protočnosti, prijenosa mase uremijskih toksina što je povezano s time što ima najveću površinu snopa membrana. Dijalizatori 1 i 3 su visokoprotočni dok je dijalizator 2 niskoprotočni dijalizator. Niskoprotočni dijalizatori se primjenjuju prilikom prvih tretmana u liječenju pacijenta dijalizom radi prilagodbe organizma na proces. Kasnije se prelazi na visokoprotočne dijalizatore koji su efikasniji. Dužine dijalizatora se razlikuju ovisno o proizvođaču, no promjer svih je standardiziran i iznosi 41 mm radi jednostavnosti priključka na bilo koju uređaj za hemodijalizu. Cijena dijalizatora 1 je najviša radi toga što je obložen vitaminom E, cijena dijalizatora 2 je najniža, dok je kod dijalizator 3 nešto veća radi veće protočnosti od dijalizatora 2. Vidljivo je da dijalizator 3 ima najbolju protočnost i prijenos mase uremijskih toksina, što ga čini najboljim od tri analizirana dijalizatora.

## 9. ZAKLJUČAK

Broj pacijenta koji trebaju proces nadomještanja bubrežne funkcije raste svake godine što zahtijeva razvoj postupaka hemodijalize i njegovih varijacija. Membrane za hemodijalizu su ključni elementi dijalizatora i kroz njih se odvija transport uremijskih toksina procesima difuzije i konvekcije. Membrane prema podrijetlu mogu biti prirodne ili sintetičke. Sintetičke membrane pokazuju bolja svojstva u pogledu biokompatibilnosti i protočnosti, te se danas koriste mnogo više od prirodnih. Prema strukturi membrane mogu biti simetrične ili asimetrične. Asimetrične membrane su poroznije i samim time pogodnije za transport toksina. Gotovo sve sintetičke membrane su asimetrične. Procesima proizvodnje poput fazne inverzije ili pređenja nastaju višeslojne membrane kod kojih svaki sloj ima svoju ulogu. Na primjeru tri dijalizatora provedena je analiza strukture i svojstava. Mikrostruktura se ispitala stereomikroskopom i skenirajućim elektronskim mikroskopom te su uspoređeni dobiveni rezultati s deklariranim svojstvima. Prikazano je da su unutarnji promjer membrane i debljina stijenke približno jednake veličine koja se navodi na deklaraciji. Dijalizator 3 je pokazao najbolja svojstva u pogledu protočnosti i mogućnosti uklanjanja uremijskih toksina. Varijante postupaka hemodijalize koje se danas sve više koriste su hemofiltracija i hemodijafiltracija. Hemodijafiltracijom se uspješno kombiniraju difuzijski i konvekcijski mehanizmi uklanjanja uremijskih toksina. Današnje membrane omogućavaju prolazak molekula koje imaju molekulsku masu do 68.000 daltona, čime se približavaju značajkama glomerularne filtracije, tj. dijalizatori teže pojmu idealnog dijalizatora, koji prema svojim karakteristikama i svojstvima gotovo u potpunosti oponaša prirodan bubreg. Međutim, takav dijalizator se još nije uspio proizvesti.

## LITERATURA

- [1] Kes P. Hemodijaliza : prošlost i sadašnjost Haemodialysis : Past and Present. 2001;10(1):269–82.
- [2] Medicinski priručnik [Internet]. (pristupljeno: 20. 12. 2021.). Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-bubrega-i-mokracnih-putova/zatajenje-bubrega/dijaliza>
- [3] Himmelfarb J, Vanholder R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nature Reviews Nephrology*, vol. 16, 573–585 (2020). doi: 10.1038/s41581-020-0315-4
- [4] De S, Roy A. Hemodialysis Membranes, For Engineers to Medical Practitioners. CRC Press, 2017.
- [5] Bieber SD, Himmelfarb J, Of D, Definition of Dialysis [Internet]. (pristupljeno: 20. 12. 2021.). Dostupno na: <https://abdominalkey.com/hemodialysis/>
- [6] Pavlović D. Hemodijaliza danas, 2016.
- [7] Devčić IM, Bubić I, Rački S. Online hemodijafiltracija - novi standard u liječenju hemodijalizom? *Med Flum*. 2010;46(4):489–97.
- [8] Aucella F, Gesuete A, Vigilante M, Prencipe M. Adsorption Dialysis: From Physical Principles to Clinical Applications. *Blood Purif* 2013;35(suppl 2):42-47. doi: 10.1159/000350847
- [9] Santoro A, Guadagni G. Dialysis membrane: From convection to adsorption. *NDT Plus*. 2010;3 (suppl. 1):36–9. doi: 10.1093/ndtplus/sfq035
- [10] Veljančić L. Predavanje u školi dijalize [Internet]. (pristupljeno: 29.12.2021). Dostupno na: [http://www.sobirs.org/wp-content/uploads/2017/04/Predavanje\\_LjV\\_u\\_Skoli\\_dijalize\\_Novi\\_Sad\\_2017.pdf](http://www.sobirs.org/wp-content/uploads/2017/04/Predavanje_LjV_u_Skoli_dijalize_Novi_Sad_2017.pdf)
- [11] St T, Hospital G. Continuous PRINCIPLES OF RENAL REPLACEMENT THERAPY. 1999;(August).
- [12] Kerr PG, Kerr PG. Review : Membranes for haemodialysis Correspondence. *Abstract*. 2010;15:381–5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01331.x
- [13] Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(6):394–410. doi: 10.1038/s41581-018-0002-x

- [14] Polyacrylonitrile Hollow Fiber Ultrafiltration Membrane [Internet]. (pristupljeno: 1. 1. 2022.). Dostupno na: <https://www.environmental-expert.com/products/cnclear-model-pan-polyacrylonitrile-hollow-fiber-ultrafiltration-membrane-678165>
- [15] Wenten IG, Aryanti PTP, Khoiruddin, Hakim AN, Himma NF. Advances in polysulfone-based membranes for hemodialysis. *J Membr Sci Res.* 2016;2(2):78–89. doi: 10.22079/jmsr.2016.19155
- [16] Aucella F, Vigilante M, Gesuete A. Review: The effect of polymethylmethacrylate dialysis membranes on uraemic pruritus. *NDT Plus.* 2010;3(SUPPL. 1):10–3. doi: 10.1093/ndtplus/sfq031
- [17] Membrane Structure [Internet]. (pristupljeno: 2. 1. 2022.). Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/membrane-structure>
- [18] TEM i SEM - 2022 - Znanost [Internet]. (pristupljeno: 2. 1. 2022.). Dostupno na: <https://hr.weblogographic.com/difference-between-tem-and-sem-4785>
- [19] Yartsev A. Physical and chemical characteristics of dialysis membranes [Internet]. (pristupljeno: 2. 1. 2022.). Dostupno na: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/renal-system/dialysis-and-plasmapheresis/Chapter%201165/physical-and-chemical-characteristics-dialysis-membranes>
- [20] Symmetric Membrane [Internet]. (pristupljeno: 2. 1. 2022.). Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/symmetric-membrane>
- [21] Phase-Inversion [Internet]. (pristupljeno: 2. 1. 2022.). Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/phase-inversion>
- [22] Dialysis Membranes — Physicochemical Structures and Features [Internet]. (pristupljeno: 2. 1. 2022.). Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/48020>
- [23] Said N, Lau WJ, Ho YC, Lim SK, Zainol Abidin MN, Ismail AF. A review of commercial developments and recent laboratory research of dialyzers and membranes for hemodialysis application. *Membranes (Basel).* 2021;11(10):1–38. doi: 10.3390/membranes11100767
- [24] Krause B, Storr M, Ertl T, Buck R, Hildwein H, Deppisch R, et al. Polymeric Membranes for Medical Applications. *Chemie-Ingenieur-Technik.* 2003;75(11):1725–32. doi: 10.1002/cite.200306149

- [25] Rabajczyk A, Zielecka M, Cygańczuk K, Pastuszka Ł, Jurecki L. Nanometals-containing polymeric membranes for purification processes. *Materials (Basel)*. 2021;14(3):1–30. doi: 10.3390/ma14030513
- [26] Dong X, Al-Jumaily A, Escobar IC. Investigation of the use of a bio-derived solvent for non-solvent-induced phase separation (NIPS) fabrication of polysulfone membranes. *Membranes (Basel)*. 2018;8(2). doi: 10.3390/membranes8020023
- [27] Roy S, Singha NR. Polymeric nanocomposite membranes for next generation pervaporation process: Strategies, challenges and future prospects. *Membranes (Basel)*. 2017;7(3). doi: 10.3390/membranes7030053
- [28] Tufail Chaudhary K. Thin Film Deposition: Solution Based Approach. doi: 10.5772/intechopen.94455
- [29] Manufacturing: Synthetic and Cellulosic Fiber Formation Technology [Internet]. (pristupljeno: 5. 1. 2022.). Dostupno na: <https://web.archive.org/web/19980526024459/http://www.fibersource.com/f-tutor/techpag.htm>
- [30] Pavlenko D, Van Geffen E, Van Steenberghe MJ, Glorieux G, Vanholder R, Gerritsen KGF, et al. New low-flux mixed matrix membranes that offer superior removal of protein-bound toxins from human plasma. *Sci Rep*. 2016;6(June):1–9. doi: 10.1038/srep34429
- [31] Kreatinin klirens [Internet]. (pristupljeno: 5. 1. 2022.). Dostupno na: <https://poliklinika-analiza.hr/kreatinin-klirens/>
- [32] Hrvačević R. Savremene metode dijalize. *Grafolik*, 2012;1–327.
- [33] Ficheux A, Ronco C, Brunet P, Argilés F. The ultrafiltration coefficient: This old “grand inconnu” in dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):204–8. doi: 10.1093/ndt/gft493
- [34] Sutton RG, Rothenberg DM. Ultrafiltration and Dialysis [Internet]. (pristupljeno: 29. 12. 2021.). Dostupno na: <https://thoracickey.com/ultrafiltration-and-dialysis/>
- [35] Convection as a mechanism of solute removal [Internet]. (pristupljeno: 5. 1. 2022.). Dostupno na: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/renal-system/dialysis-and-plasmapheresis/Chapter 115/convection-mechanism-solute-removal>

- [36] Ronco C, Ballestri M, Cappelli G. Dialysis membranes in convective treatments. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;31–6. doi: 10.1093/ndt/15.suppl\_1.31
- [37] Leypoldt JK, Cheung AK, Agodoa LY, Daugirdas JT, Greene T, Keshaviah PR, et al. Hemodialyzer mass transfer-area coefficients for urea increase at high dialysate flow rates. *Kidney Int*. 1997;51(6):2013–7. doi: 10.1038/ki.1997.274
- [38] Sotto A, Kim J, Arsuaga JM, Del Rosario G, Martínez A, Nam D, et al. Binary metal oxides for composite ultrafiltration membranes. *J Mater Chem A*. 2014;2(19):7054–64. doi: 10.1039/c3ta15347a
- [39] Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):805–14. doi: 10.2215/CJN.10110917
- [40] Golper TA, Fissell R, Fissell WH, Hartle PM, Sanders ML, Schulman G. Hemodialysis: Core curriculum 2014. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(1):153–63. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.07.028
- [41] Harned K. Renal Replacement Therapies (RRT) for the Non Nephrologist Objectives: Physiology, Diffusion, Convection, Adsorption Physiology, Terminology: PD : 2010;1–11.
- [42] Ledebó I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration – Optimal efficiency and safety. *NDT Plus*. 2010;3(1):8–16. doi: 10.1093/ndtplus/sfp149
- [43] Mantis [Internet]. (pristupljeno: 6. 1. 2022.). Dostupno na: <https://www.visioneng.com/products/eyepiece-less-stereo-microscopes/mantis/>
- [44] Stereomikroskop [Internet]. (pristupljeno: 7. 1. 2022.). Dostupno na: <https://hr.healthandmedicineinfo.com/stereomikroskop-YVE>
- [45] Yaacob N, Ismail AF. Engineering NR. Polysulfone hollow fiber membrane system for CO<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub> separation: Influence membrane module configuration on the separation performance