

Izbor materijala za membrane dijalizatora

Marković, Luka

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:235:095485>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**

Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

DIPLOMSKI RAD

Luka Marković

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

DIPLOMSKI RAD

Mentori:

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

Student:

Luka Marković

Zagreb, 2022.

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

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Ireni Žmak, dipl. ing. i komentoru doc. dr. sc. Ivici Horvatiću, dr. med. na svom vremenu i uloženom trudu, te tehničkom suradniku Božidaru Bušetinčanu.

Također bih želio zahvaliti svojoj obitelji, svim jako bliskim ljudima i prijateljima koji su me pratili kroz sve ove godine fakultetskog školovanja, koji su mi bili potpora u najtežim i uz mene u najljepšim trenucima, jer bez njih ovaj rad ne bi bio moguć.

Luka Marković



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: **LUKA MARKOVIĆ**

Mat. br.: 0035202704

Naslov rada na hrvatskom jeziku: **Izbor materijala za membrane dijalizatora**

Naslov rada na engleskom jeziku: **Material selection for 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. opisati građu i funkciju dijalizatora
2. odrediti zahtjeve na polupropusne dijalizne membrane
3. na temelju zahtjeva, odrediti važna svojstva materijala dijaliznih membrana
4. provesti izbor materijala za dijalizne membrane.

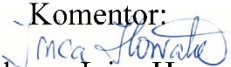
U radu je potrebno navesti korištenu literaturu i eventualno dobivenu pomoć.

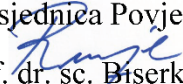
Zadatak zadan:
11. studenog 2021.

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

SADRŽAJ	II
POPIS SLIKA	IV
POPIS TABLICA.....	V
POPIS OZNAKA	VI
POPIS KRATICA	VII
SAŽETAK.....	VIII
SUMMARY	IX
1. UVOD.....	1
2. DIJALIZA	2
2.1. Peritonealna dijaliza	2
2.2. Hemodijaliza	4
2.3. Transplantacija bubrega	5
2.4. Kronična bolest bubrega u svijetu.....	6
3. POSTUPAK HEMODIJALIZE	7
3.1. Postupak hemodijalize	7
3.2. Mehanizmi protoka molekula kroz polupropusne membrane.....	9
3.2.1. Dijalizna difuzija.....	9
3.2.2. Konvekcija (ultrafiltracija).....	10
3.2.3. Adsorpcija	11
3.2.4. Osmoza.....	12
3.3. Dijalizatori i uređaji za hemodijalizu.....	13
3.3.1. Podjele dijalizatora.....	15
4. MATERIJALI KOJI SE KORISTE ZA IZRADU POLUPROPUSNIH MEMBRANA U DIJALIZATORIMA.....	17
4.1. Prirodne polupropusne membrane (celulozne membrane)	17
4.2. Poliakrilonitrilne membrane (PAN).....	18
4.3. Polisulfonske membrane (PS).....	19
4.4. Polimetilmetakrilatne membrane (PMMA)	20
4.5. Poliamidne membrane (PA).....	21
4.6. Usporedbe debljina polupropusnih membrana	22
4.7. Usporedbe glavnih karakteristika celuloznih i sintetskih membrana.....	23
5. KARAKTERISTIKE DIJALIZATORA I POLUPROPUSNIH MEMBRANA.....	24
5.1. Biokompatibilnost.....	24
5.2. Hidrofobnost i hidrofilnost.....	25

5.3.	Koeficijent propusnosti (prosijavanja).....	26
5.4.	Koeficijent protočnosti i transmembranski tlak.....	27
5.5.	Vlačna čvrstoća.....	28
5.6.	Koeficijent mase prijenosa uree (klirens).....	28
5.7.	Poroznost.....	29
6.	IZBOR MATERIJALA.....	30
6.1.	Funkcionalnost.....	30
6.2.	Eksploatabilnost.....	30
6.3.	Tehnološkičnost.....	31
6.4.	Standardiziranost (normiranost).....	31
6.5.	Raspoloživost, nabavlljivost i cijena.....	31
6.6.	Recikličnost.....	32
6.7.	Estetičnost.....	32
7.	ZAHTJEVI NA IZBOR MATERIJALA ZA POLUPROPUSNE MEMBRANE DIJALIZATORA.....	33
7.1.	Vrsta membrana (celulozne i sintetske).....	34
7.2.	Biokompatibilnost.....	34
7.3.	Koeficijent protočnosti K_{UF}	35
7.4.	Vlačna čvrstoća.....	35
7.5.	Cijena.....	35
7.6.	Svojstva.....	36
8.	PREDIZBOR MATERIJALA.....	37
8.1.	Polisulfon (PS).....	37
8.2.	Polimetilmetakrilat (PMMA).....	37
8.3.	Poliamid (PA).....	37
8.4.	Celulozne triacetatne membrane.....	38
8.5.	Svojstva predizabranih materijala.....	38
9.	DIGITALNO-LOGIČKA METODA I METODA GRANIČNIH VRIJEDNOSTI.....	39
9.1.	Digitalno-logička metoda.....	39
9.2.	Metoda graničnih vrijednosti.....	40
9.3.	Komentiranje rezultata.....	42
10.	ZAKLJUČAK.....	44
	LITERATURA.....	45
	PRILOZI.....	47

POPIS SLIKA

Slika 1. Peritonealna dijaliza čovjeka [3].....	3
Slika 2. Prikaz hemodijalize čovjeka [5].....	5
Slika 3. Rasprostranjenost kronične bolesti bubrega u svijetu [7]	6
Slika 4. Proces hemodijalize [5].....	8
Slika 5. Prikaz difuzije u hemodijalizi [10].....	10
Slika 6. Razlika između difuzije i konvekcije [12]	11
Slika 7. Smanjenje protoka tvari i molekula uzrokovano stvaranjem adsorbata [13].....	12
Slika 8. Fresenius 2008K uređaj za hemodijalizu [14]	13
Slika 9. Dijalizator: a) kućište dijalizatora, b) pregrada protoka, c) šuplje polupropusne membrane (vlakna) koje se stavljaju u kućište dijalizatora, d) prikaz razdvojenih vlakana, e) dijalizator sa svim svojim dijelovima [8]	15
Slika 10. Razlika između niskoprotočnih i visokoprotočnih membrana dijalizatora [16]	16
Slika 11. CA-membrana prikazana SEM-om [17]	18
Slika 12. PAN membrana prikazana SEM-om [17]	19
Slika 13. Vlakno PS-membrane prikazano SEM-om [17]	20
Slika 14. PMMA-membrana prikazana SEM-om [17]	21
Slika 15. PA-membrana prikazana SEM-om [17]	21
Slika 16. Prikaz hidrofobnosti i hidrofilnosti površine [8].....	26
Slika 17. a) Opužni dijalizator; b) Pločasti dijalizator; c) Kapilarni dijalizator [21].....	33

POPIS TABLICA

Tablica 1. Vrste membrana i njihove debljine [17].....	22
Tablica 2. Usporedba celuloznih i sintetskih membrana s obzirom na njihova glavna svojstva [1]	23
Tablica 3. Svojstva predizabranih materijala	38
Tablica 4. Digitalno logička metoda	39
Tablica 5. Prikaz graničnih vrijednosti svojstava.....	40
Tablica 6. Prvi korak metode graničnih vrijednosti	41
Tablica 7. Drugi korak metode graničnih vrijednosti	41
Tablica 8. Treći korak metode graničnih vrijednosti i parametar vrednovanja, M	42

POPIS OZNAKA

Oznaka	Mjerna jedinica	Opis oznake
A	μm	poprečna površina membrane
B_i	-	faktor važnosti svojstva
C_L	mL/min	klirens otopljenih tvari
C_p	mol	koncentracija tvari otopljene u plazmi
C_{uf}	mol	koncentracija tvari otopljenje u ultrafiltratu
K_0	ml/min	koeficijent prijenosa mase tvari kroz membranu difuzijom bez dodatnog pritiska
K_{0A}	ml/min	koeficijent prijenosa mase uree
K_{UF}	mL/h	koeficijent ultrafiltracije
p	mmHg	tlak krvi
Q_B	mL/min	brzina protoka krvi
Q_D	mL/min	brzina protoka dijalizne otopine kroz dijalizator
Q_{UF}	-	omjer stupnja ultrafiltracije
S	%	koeficijent propusnosti
TMP	mmHg	transmembranski tlak
X_i	-	vrijednost svojstva materijala pri izboru
Y_i	-	granična vrijednost svojstva materijala pri izboru
θ	$^\circ$	kontaktni kut
π	mmHg	tlak krvi
σ	MPa	vlačna čvrstoća

POPIS KRATICA

Kratika	Opis
CA	Celulozne acetatne membrane
PA	Poliamid
PAN	Poliakrilonitril
PMMA	Polimetilmetakrilat
PS	Polisulfan
PVP	Polivinil pirolidon
SEM	Skenirajući elektronski mikroskop
SMC	<i>Synthetically modified cellulose</i> – sintetski modificirana celuloza

SAŽETAK

Dijaliza je svakodnevna pojava u današnjem životu. To je postupak koji omogućuje osobama zahvaćenim kroničnom bubrežnom bolešću da se riješe neželjenih tvari koje su se nakupile u njihovom tijelu radi zatajenja bubrega. Ovaj rad diplomski bavi se pregledom karakteristika dijalizatora, materijala za izradu dijalizatora, materijala za izradu membrana dijalizatora, te je na posljetku proveden kvantitativan izbor materijala za polupropusne membrane dijalizatora.

Ključne riječi: izbor materijala, dijaliza, hemodijaliza, polupropusna membrana, dijalizator, polisulfan, poliamid, polimetilmetakrilat, celulozna membrana

SUMMARY

Dialysis is a daily occurrence in today's life. It is a procedure that allows people with chronic kidney disease to get rid of unwanted substances that have accumulated in their body due to kidney failure. This Master thesis considers the characteristics of dialyzers, materials for the dialyzers manufacture, materials for the manufacture of dialyzers' membranes, and finally a quantitative materials selection for semi-permeable dialysis membranes was performed.

Key words: material selection, dialysis, hemodialysis, semipermeable membrane, dialyzer, polysulfone, polyamide, polymethylmethacrylate, cellulose membrane

1. UVOD

U današnje doba ljudi sve češće obolijevaju od kronične bolesti bubrega, te za njihovo liječenje medicina i tehnologija razvijaju nove metode iz dana u dan, kako bi im omogućili veću kvalitetu života. Dijaliza je postupak koji se provodi kada bubrezi osobe ne uspijevaju obaviti svoje funkcije, niti u najosnovnijoj mjeri, odnosno kada je došlo do njihova zatajenja. Postoje tri metode liječenja završnog stadija kronične bolesti bubrega tzv. bubrežne nadomjesne terapije: hemodijaliza, peritonealna dijaliza i transplantacija bubrega.

Dijaliza se temelji na procesima difuzije, konvekcije i adsorpcije koristeći dijalizatore kao osnovnu jedinicu procesa.

Kako bi dijaliza pacijenta bila što uspješnija, postoje mnoge vrste procesa koji imaju različite namjene pročišćenja krvi pacijenta od neželjenih tvari. U svemu tome veoma je bitno od čega su dijalizatori napravljeni, koje su njihove karakteristike i mogućnosti, odnosno koje membrane su njihov sastavni dio. Ovaj rad će se baviti pregledom i kvantitativnim izborom materijala koji se koriste za izradu polupropusnih membrana dijalizatora.

2. DIJALIZA

Dijaliza, kao proces, se definira kao difuzija molekula u otopini kroz polupropusnu membranu, gdje je prisutan, uz elektrokemijski, i koncentracijski gradijent.

Pod terminom dijalize, čiji je primarni cilj obnavljanje normalnog sastava unutarstanične i izvanstanične tekućine, koja je karakteristična za normalnu funkciju bubrega, najčešće mislimo na hemodijalizu. To se u njoj postiže transportom otopljenih tvari, kao što je urea iz krvi u dijalizat i transportom otopljene tvari, kao što je bikarbonat, iz dijalizata u krv. Koncentracija otopljene tvari i molekularna masa primarne su determinante brzine difuzije. Male molekule, kao što je urea, brzo difundiraju, dok podijeljene i veće molekule, kao što su fosfati, beta-2-mikroglobulin i albumin, te otopljene tvari koje su vezane za proteine, difundiraju puno sporije. Osim difuzije, otopljene tvari mogu prolaziti kroz pore u membrani pomoću procesa konvekcije, koji je potaknut hidrostatskim ili osmotskim gradijentima tlaka - takav proces naziva se ultrafiltracija. Tijekom ultrafiltracije nema promjene u koncentraciji otopljene tvari, te je njena primarna svrha uklanjanje viška ukupne tjelesne vode.

Druga vrsta dijalize jest peritonealna dijaliza, a najbolji način liječenja završnog stadija kronične bubrežne bolesti jest transplantacija bubrega. [1]

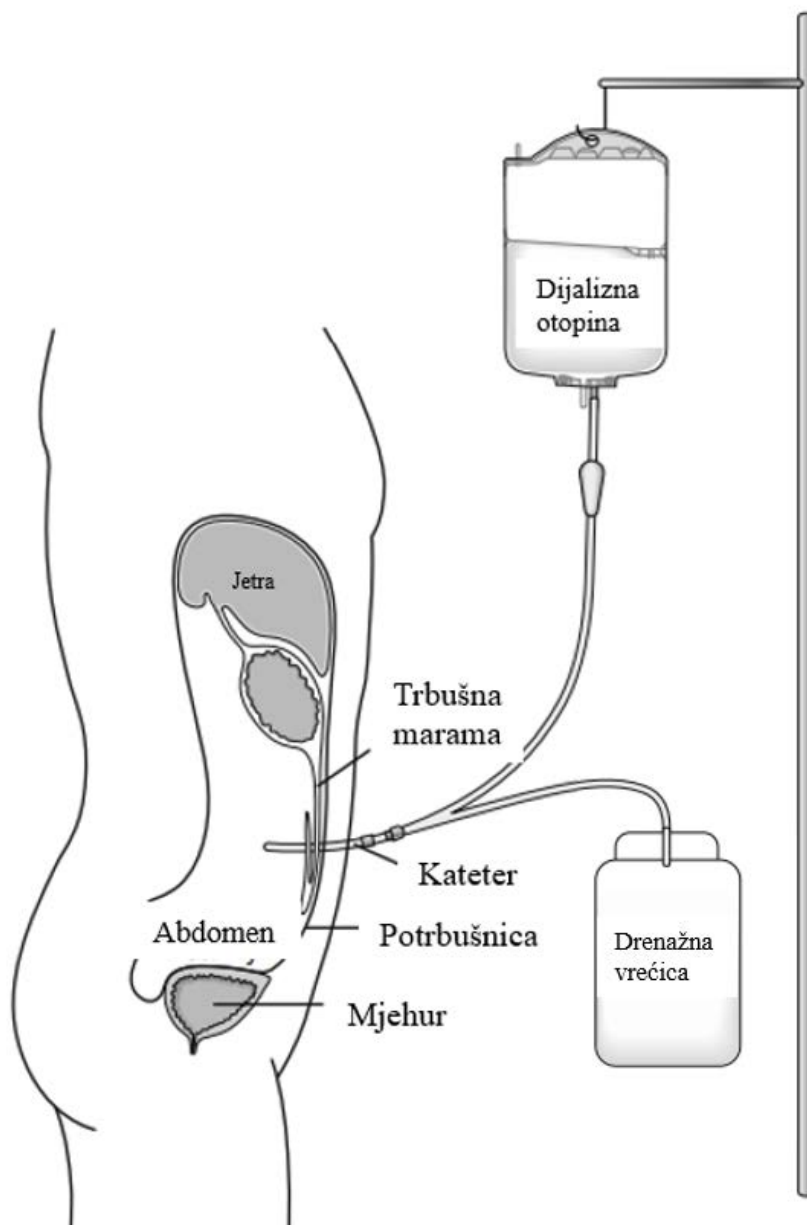
2.1. Peritonealna dijaliza

Peritonealna dijaliza je vrsta dijalize koja koristi peritoneum (potrbušnica) u abdomenu osobe kao membranu kroz koju se tekućina i otopljene tvari izmjenjuju s krvlju. Koristi se za uklanjanje viška tekućine, ispravljanje elektrolitske neravnoteže i uklanjanje toksina kod osoba s zatajenjem bubrega.

Peritonealna dijaliza ima nešto bolje rezultate od hemodijalize u pogledu zdravstvenog stanja pacijenata tijekom prvih nekoliko godina (u pravilu kroz prve dvije do tri godine od početka liječenja). Nakon tog vremena, uslijed "trošenja" peritonealne membrane ova vrsta dijalize nije dovoljno učinkovita u odstranjivanju toksina iz organizma. Ostale prednosti kod peritonealne dijalize nad hemodijalizom uključuju veću fleksibilnost i bolju podnošljivost kod osoba sa značajnim srčanim bolestima te bolju kvalitetu života pacijenata.

U peritonealnoj dijalizi, posebna otopina se uvodi kroz cjevčicu, trajno smještenu u donjem dijelu trbuha, i zatim se otopina nekoliko sati zadržava u trbušnoj šupljini te nakon toga uklanja

iz trbuha. To se može izvoditi u redovitim intervalima tijekom dana, te je taj proces poznat kao kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza. Također, takav proces se može izvoditi noću uz pomoć stroja, što je poznato kao automatizirana peritonealna dijaliza. Otopina koja se koristi za peritonealnu dijalizu je obično napravljena od natrijevog klorida, hidrogenkarbonata i osmotskog agensa kao što je glukoza. Na [Slika 1] je shematski prikazan proces peritonealne dijalize pacijenta. [2]



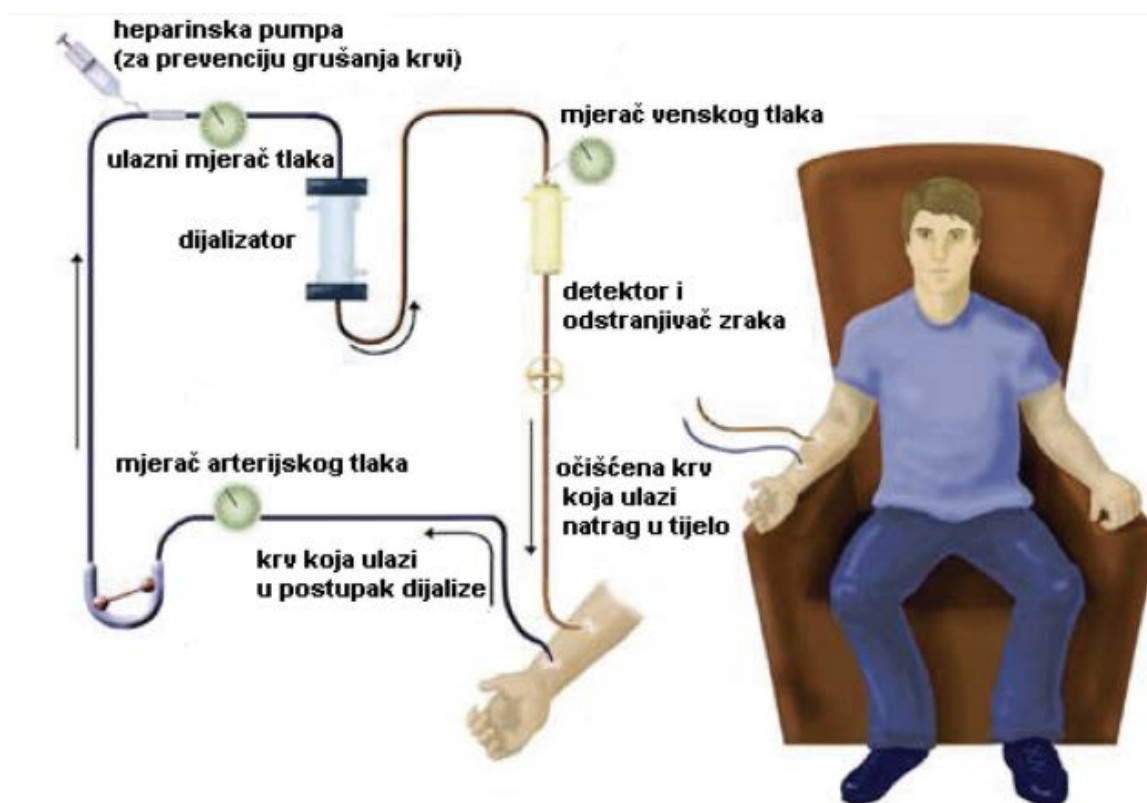
Slika 1. Peritonealna dijaliza čovjeka [3]

2.2. Hemodijaliza

Hemodijaliza, na koju se često odnosi i sam naziv dijaliza u svakodnevnom govoru, proces je pročišćavanja krvi izvan organizma u posebnom uređaju koji se naziva dijalizator. Ovom vrstom dijalize postiže se izvantjelesno uklanjanje otpadnih produkata, kao što su kreatinin i urea te slobodne vode iz krvi kada su bubrezi u stanju zatajenja. Zatajenjem bubrega se smatra stanje u kojemu bubrezi gube svoju funkciju ili je ne obavljaju dovoljno dobro – zatajili su. Postoje još neke metode za izvantjelesno odvajanje komponenti krvi kao što su plazma ili stanice, a to je primjerice afereza.

Hemodijaliza može biti kućna ili bolnička terapija. Rutinska hemodijaliza provodi se u ambulanti za dijalizu, bilo u namjenski izgrađenoj sobi u bolnici ili u posebnoj, samostalnoj klinici. Rjeđe se hemodijaliza provodi kod kuće. Tretmane hemodijalizom u klinici pokreće i vodi specijalizirano osoblje, koje se sastoji od medicinskih sestara i tehničara, uz nadzor liječnika. Dijalizne tretmane kod kuće mogu samostalno pokrenuti i upravljati njima pacijenti, njihovi ukućani ili se mogu provoditi zajedno uz pomoć obučenog pomagača, a u novije vrijeme obavlja se uz nadzor pacijenta na daljinu (engl. *Remote dialysis*), gdje je uređaj za dijalizu spojen na centralu kojom operira medicinsko osoblje, te u slučaju bilo kakvog problema, oni reguliraju parametre kojima će hemodijaliza biti uspješno završena. No naravno, za to je potrebna velika spremnost ili ukućana ili samog pacijenta da se tijekom cijelog procesa brine o sebi.

Postoje više vrsta dijalize, to su hemodijaliza (koja može biti niskotlačna ili visokotlačna), hemofiltracija i hemodijafiltracija. Svaki od tih postupaka koristi dijalizatore i za svaki od tih postupaka je veoma bitno kakve su oni vrste i koje su im mogućnosti. Na [Slika 2] je shematski prikazana hemodijaliza pacijenta. [1], [4]



Slika 2. Prikaz hemodijalize čovjeka [5]

2.3. Transplantacija bubrega

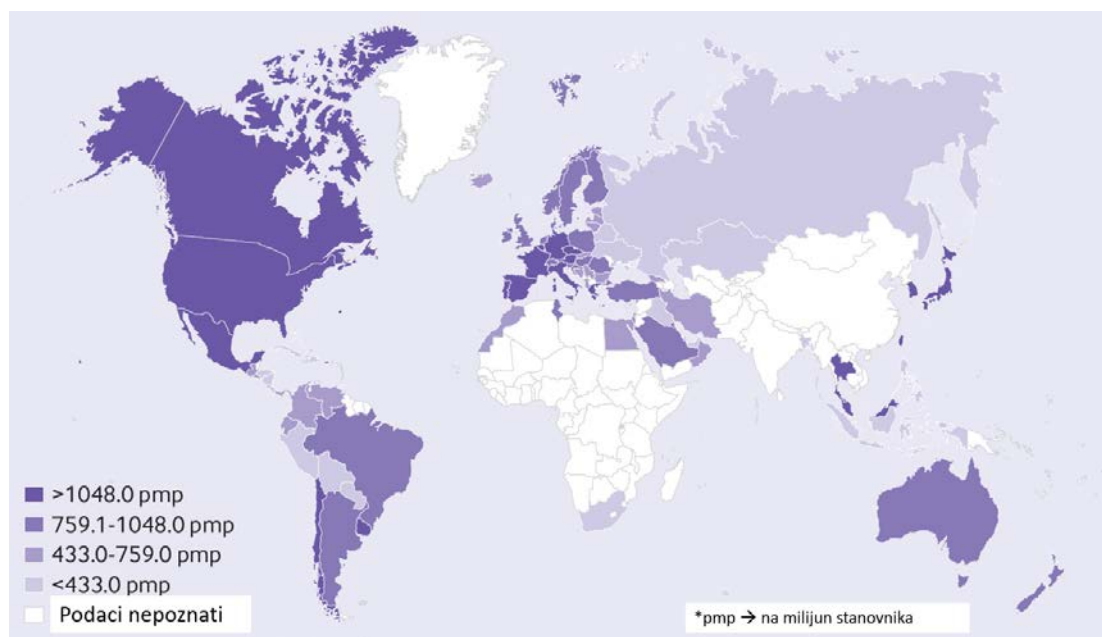
Transplantacija bubrega se definira kao ugrađivanje tuđeg bubrega u bolesnika koji je dosegao završnu fazu kronične bolesti bubrega. Transplantacija bubrega obično se klasificira kao transplantacija od preminulog ili transplantacija od živog darivatelja, ovisno o izvoru organa darivatelja. Transplantacije bubrega od živog darivatelja nadalje su okarakterizirane kao one od srodnika ili nesrodne transplantacije, ovisno o tome postoji li biološka veza između darivatelja i primatelja.

Pacijenti sa završnom fazom bolesti bubrega koji primaju transplantirani bubreg općenito žive dulje od pacijenata koji su dosegli istu fazu, a liječe se dijalizom, te takvi pacijenti mogu imati bolju kvalitetu života. Međutim, primatelji presađenog bubrega moraju ostati na imunosupresivnoj terapiji (lijekovima za suzbijanje rada imunološkog sustava) do kraja života, kako bi spriječili da njihovo tijelo odbaci novi bubreg. Ova dugotrajna imunosupresija dovodi ih u veći rizik od raznih infekcija i karcinoma, jer nakon dugotrajnog uzimanja imunosupresiva, imunostani sustav je veoma izložen i predstavlja skoro pa nikakvu zaštitu od raznih vanjskih

prijetnji čovjeku. Odbacivanje presađenog bubrega može se klasificirati kao odbacivanje posredovano stanicama ili odbacivanje posredovano antitijelima. Odbacivanje posredovano antitijelima može se klasificirati kao hiperakutno, akutno ili kronično, ovisno o tome koliko dugo nakon transplantacije nastupi. Ako se sumnja na odbacivanje, potrebno je napraviti biopsiju bubrega, te je važno redovito pratiti funkciju novog bubrega mjerenjem serumskog kreatinina i drugim laboratorijskim nalazima - to treba činiti najmanje svaka tri mjeseca do kraja života. [6]

2.4. Kronična bolest bubrega u svijetu

U današnje vrijeme, broj pacijenata koji trebaju bubrežno nadomjestno liječenje raste iz dana u dan. Stopa mortaliteta bolesnika koji imaju kroničnu bolest bubrega je zapravo dosta visoka, te se kreće od oko 15 % u Europi, 7 % u Japanu, dok čak 25 % u SAD-u. Glavni uzrok mortaliteta u svijetu su i dalje kardiovaskularne bolesti, ali kronična bolest bubrega je sve raširenija i opasnija po čovjeka. Ona također nosi i povišeni rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti te najveći dio bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti premine i prije nego se ukaže potreba za bubrežnim nadomjestnim liječenjem. Na [Slika 3] je prikaz rasprostranjenosti kronične bolesti bubrega u svijetu. [1]



Slika 3. Rasprostranjenost kronične bolesti bubrega u svijetu [7]

3. POSTUPAK HEMODIJALIZE

Kao što je već rečeno, hemodijaliza je izvantjelesni medicinski postupak, preko kojega se uz pomoć polupropusnih membrana u posebnim uređajima iz krvi uklanjaju različite niskomolekularne i srednjemolekularne (a ponekad i visokomolekularne) tvari, dok je cilj da se većina visokomolekularnih tvari i krvnih stanica vrati ponovno u organizam pacijenta. Sam postupak se temelji na principu difuzije otopljenih tvari preko polupropusne membrane, odnosno polupropusnih membrana koje se nalaze unutar dijalizatora.

Dijaliza ovisi o:

- koncentracijskom gradijentu
- veličini molekula u odnosu na veličinu pora u polupropusnim membranama
- brzini kretanja molekula (odnosno o brzini protoka krvi kroz dijalizator)
- građi polupropusnih membrana dijalizatora (debljina, ukupna površina, broj pora itd.). [1]

3.1. Postupak hemodijalize

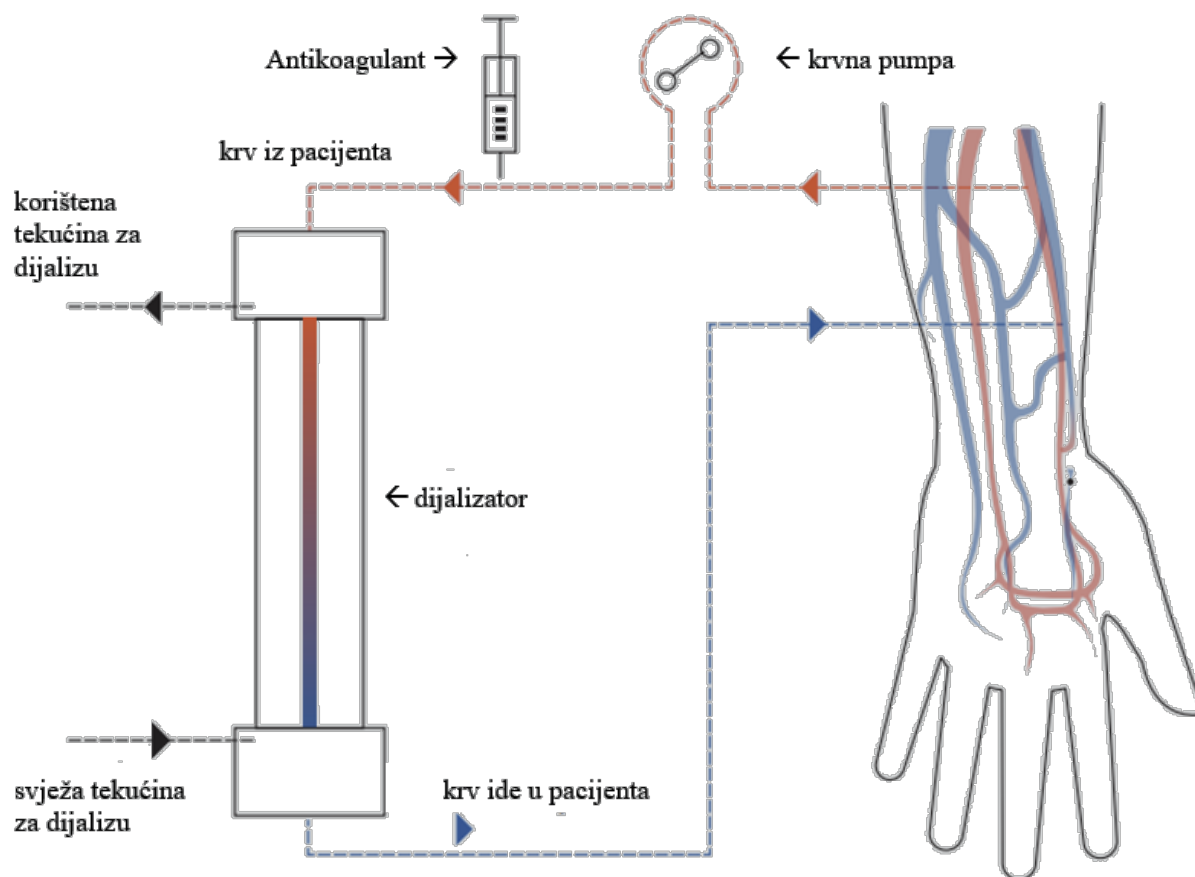
Sam sustav za hemodijalizu sastoji se od:

- aparata za hemodijalizu
- dijalizatora
- krvne igle
- igle za dijalizu
- pročišćene vode
- koncentrata za dijalizu.

Postupak hemodijalize se provodi na način da se pacijenta najprije pripremi za postupak. U većine pacijenta će im biti na ruci napravljena arterio-venska fistula. Postupak izrade fistule na ruci pacijenta je jednostavan rutinski postupak, kojim je medicinskim sestrama, liječnicima, pa i samom pacijentu olakšan pristup krvnim žilama, odnosno krvotoku, kako bi samo spajanje na uređaj bilo brže i jednostavnije.

Tekućina za dijalizu, odnosno dijalizna otopina je tekućina koja ima sastav sličan ljudskoj plazmi. Ona se nalazi unutar dijalizatora i ima veoma bitnu funkciju, a ta je da služi za odvod

svih štetnih molekula koje prođu kroz polupropusne membrane unutar dijalizatora. Tijekom procesa dijalize cijelo vrijeme se upumpava svježa dijalizna otopina, koja nadomješćuje iskorištenu otopinu u kojoj su štetne tvari. Dijalizna otopina je ona koja zapravo ima ulogu držanja ljudskog organizma u ravnoteži. U samom sustavu nalaze se detektori zraka jer prolazak krvi pod negativnim ili pozitivnim tlakom izvan organizma nosi za sobom rizik ulaska zraka u cijevi koje provode krv. Ukoliko se filtrirana krv, koja se vraća unutar tijela pacijenta, vrati sa zrakom u krvožilni sustav, može doći do zračne embolije (začepljenja velikih krvnih žila zračnim mjehurom) i smrti. Također se u potpunom procesu koristi antikoagulant, koji služi za razrjeđivanje krvi, kako ne bi došlo do zgrušavanja krvi i stvaranja ugrušaka tijekom procesa dijalize (rizik zgrušavanja je također povećan zbog izlaska krvi izvan organizma). Proces hemodijalize je prikazan na [Slika 4]. [1], [8]



Slika 4. Proces hemodijalize [5]

3.2. Mehanizmi protoka molekula kroz polupropusne membrane

Postoje više vrsta mehanizama protoka molekula, odnosno kretanja čestica, kroz polupropusne membrane unutar dijalizatora, koja je ujedno njegova glavna svrha.

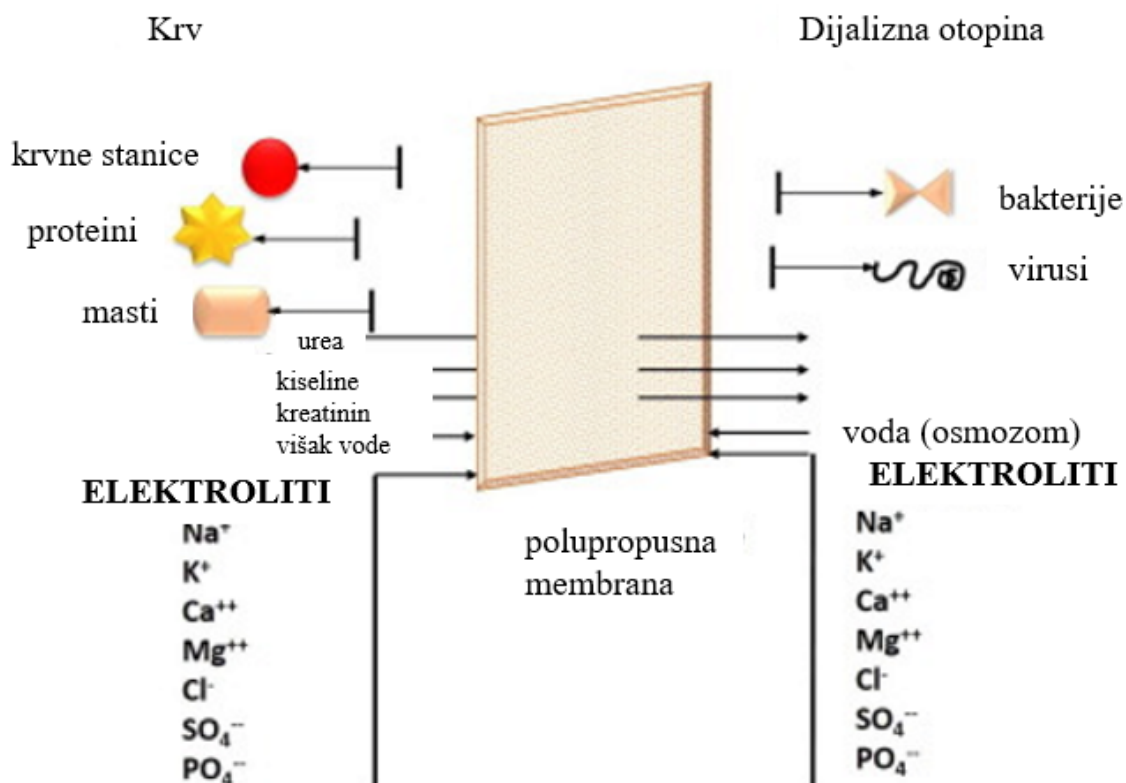
U hemodijalizi protok molekula i drugih tvari kroz polupropusne membrane se može postići:

- difuzijom
- konvekcijom (ultrafiltracijom)
- adsorpcijom i
- osmozom. [1]

3.2.1. Dijalizna difuzija

Difuzija kao proces se definira kao transport čestica uslijed postojanja razlike u koncentraciji čestica s jedne i druge strane polupropusne membrane u dijalizatoru. Čestice prelaze s mjesta veće koncentracije na mjesto manje koncentracije, sve dok koncentracije čestica s obje strane polupropusne membrane ne budu izjednačene. Kod pacijenata koji idu na hemodijalizu, difuzija unutar dijalizatora i samog procesa služi kako bi se tvari iz krvi, koje su više koncentracije, kao što je urea, preko polupropusne membrane izlučile u dijaliznu otopinu, gdje je njena koncentracija niža, što je zapravo i cilj, iz razloga što je urea jedan od štetnih tvari koje se nakupljaju u pacijenata koji imaju završnu kroničnu bubrežnu bolest.

Također, i neki drugi ioni iz mjesta koncentracije gdje ima više čestica prelaze kroz polupropusnu membranu dijalizatora u dijaliznu otopinu i na takav način se krv pročišćava. Difuzija je jedan od osnovnih principa izmjena tvari unutar tekućina kad je riječ o dijalizi. Za vrijeme prvih dijaliza pacijenata, liječnici su se oslanjali samo na dijalizu, a kasnije, kako su tehnologija i medicina napredovale, nova otkrića i saznanja su pridonijela efikasnijem liječenju kronične bolesti bubrega. Shematski prikaz difuzije je prikazan na [Slika 5]. [1], [9]



Slika 5. Prikaz difuzije u hemodijalizi [10]

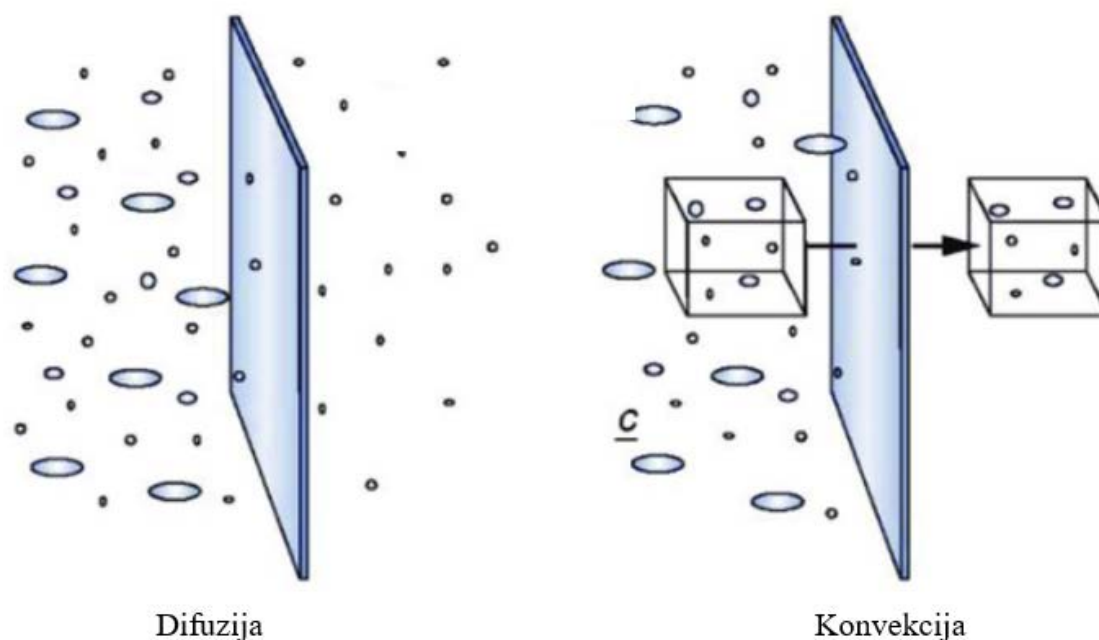
3.2.2. Konvekcija (ultrafiltracija)

Pored difuzije, na polupropusnim membranama dijalizatora se istovremeno odvija proces konvekcije, odnosno ultrafiltracije. Ultrafiltracija se može definirati kao primarni protok tekućine koja sa sobom nosi čestice kroz polupropusnu membranu. Razlika između difuzije i ultrafiltracije je ta da se ultrafiltracija provodi uz pomoć razlike u tlakovima (osmotski i hidrostatski). I tako, zahvaljujući ultrafiltraciji, za vrijeme hemodijalize tekućina, voda, koja je osnovna tekućina krvi, s raznim česticama se iz šupljina cjevčica dijalizatora kojima krv teče, filtrira preko polupropusnih membrana u dio dijalizatora gdje se nalazi dijalizna otopina kojom se onda odvode vani. Veliku važnost za ultrafiltraciju imaju veličine pora na polupropusnim membranama, sama veličina molekula, te se uz nju veže još jedan pojam – transmembranski tlak (upravo je onaj gradijent tlaka koji je osnovni pokretač ultrafiltracije). Transmembranski tlak (TMP), uz ostale faktore, uvelike određuje koliko će i koje će čestice (molekule) biti

izlučene iz krvi pacijenta. Također, kod ultrafiltracije, kao i kod difuzije, uklanjanje čestica iz krvi ovisi o gradijentu koncentracije. [1]

Ultrafiltracija se primjenjuje u postupcima hemofiltracije i hemodijafiltracije. Hemodijafiltracija se definira kao postupak koji spaja postupke hemodijalize i hemofiltracije (difuzije i konvekcije), te se na takav način mogu ukloniti molekule i male i srednje molekulske mase.

Kad govorimo o ultrafiltraciji, uglavnom se koristimo visokoprotočnim dijalizatorima (engl. *high-flux*), dok kada govorimo o difuziji, onda koristimo niskoprotočne dijalizatore (engl. *low-flux*). Na [Slika 6] je prikazana razlika između difuzije i ultrafiltracije. [11]



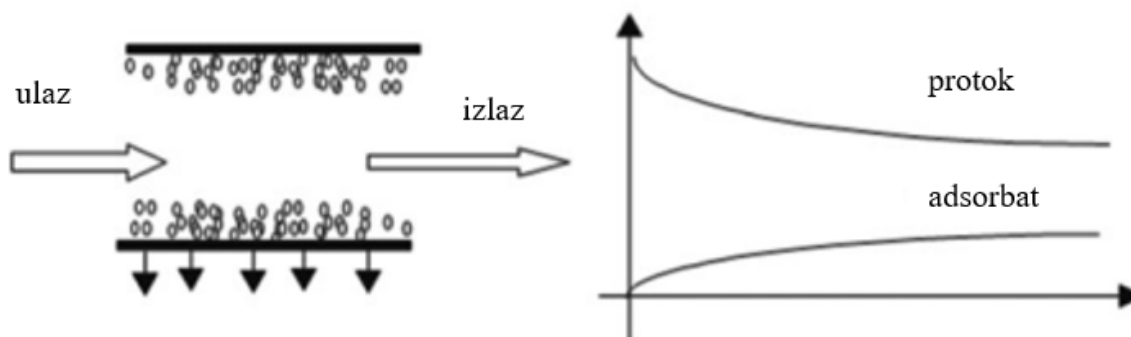
Slika 6. Razlika između difuzije i konvekcije [12]

3.2.3. Adsorpcija

Adsorpcija kod hemodijalize je poprilično neistraženi fenomen kojemu se u zadnje vrijeme počelo sve više i više pridavati pažnje. Adsorpcija se kao proces definira kao sposobnost čvrste tvari da na svoju površinu veže molekule otopljene tvari i tako na sebi formira nešto poput taloga koji se naziva adsorbat. Ovaj fenomen se uglavnom formira i veže uz sintetske polupropusne membrane dijalizatora. Za vrijeme dijalize, iz pacijentove krvi se uklanjaju razne tvari malih, srednjih i velikih molekulskih masa, a nije poželjno da se iz krvi pacijenta

počnu uklanjati i korisne molekule istih veličina kao što su one nepoželjne. Jedna od takvih molekula je molekula albumina, koji je za čovjeka koristan. Radi postojanja adsorpcije može doći do vezanja tvari veće molekulske mase na membranu dijalizatora. U tom slučaju se stvaraju slojevi proteina na unutrašnjoj strani membrane, a to se najčešće događa na membranama koje imaju šire pore, te to sve skupa uzrokuje negativan efekt i čini membranu lošije protočnom, jer u tom slučaju procesi difuzije i ultrafiltracije se neće odvijati kvalitetno kako je zamišljeno da se odvijaju. Znanstvenim istraživanjima je dokazano da se za vrijeme hemodijalize otprilike 17 % beta-2-mikroglobulina adsorbira na membrane dijalizatora. Međutim, iz razloga što se proteini vežu na membrane dijalizatora, smanjuje se kontakt krvi pacijenta sa stranim tijelima, što može značiti s druge strane i pozitivan učinak, jer se u tom slučaju značajno povećava biokompatibilnost dijalizatora pa neće doći do aktivacije obrambenih mehanizama organizma u krvi kao što je aktivacija sustava komplementa, imunološke reakcije i koagulacije krvi.

Na [Slika 7] je prikazano kako se protok tvari i molekula smanjuje s obzirom na adsorpciju. [1], [4], [5]



Slika 7. Smanjenje protoka tvari i molekula uzrokovano stvaranjem adsorbata [13]

3.2.4. Osmoza

Osmoza se definira kao kretanje molekula vode kroz polupropusne membrane, a bazira se na osmotskom gradijentu za vodu. Obratno u odnosu na difuziju, kod osmoze se događa prijenos tvari iz područja niže koncentracije na područje više koncentracije. Jedan od primjera osmoze je peritonealna dijaliza, koja je već prethodno objašnjena. [1]

3.3. Dijalizatori i uređaji za hemodijalizu

Uređaj za hemodijalizu jedan je od ključnih dijelova za dobro provedenu dijalizu. Na njemu se prate svi procesi i parametri za vrijeme trajanja postupka. On omogućava miješanje vode koja je demineralizirana i koncentrata za dijalizu u omjerima koji se traže i na taj način se priprema dijalizna otopina. On otopinu za dijalizu zagrijava na točno potrebnu temperaturu, prati temperaturu krvi, protok dijalizata i krvi, količinu natrija, uree, kalija i drugih važnih parametara za vrijeme hemodijalize. Današnji uređaji za hemodijalizu su visokotehnološka dostignuća, uz pomoć kojih je dijaliza veoma olakšana, kako pacijentima, tako i medicinskom osoblju. Također, takvim visokotehnološkim uređajima za dijalizu je omogućena dijaliza pacijenata kod kuće, gdje se svi parametri motre iz glavne centrale. Primjer takvog uređaja je prikazan na [Slika 8]. [1], [14]



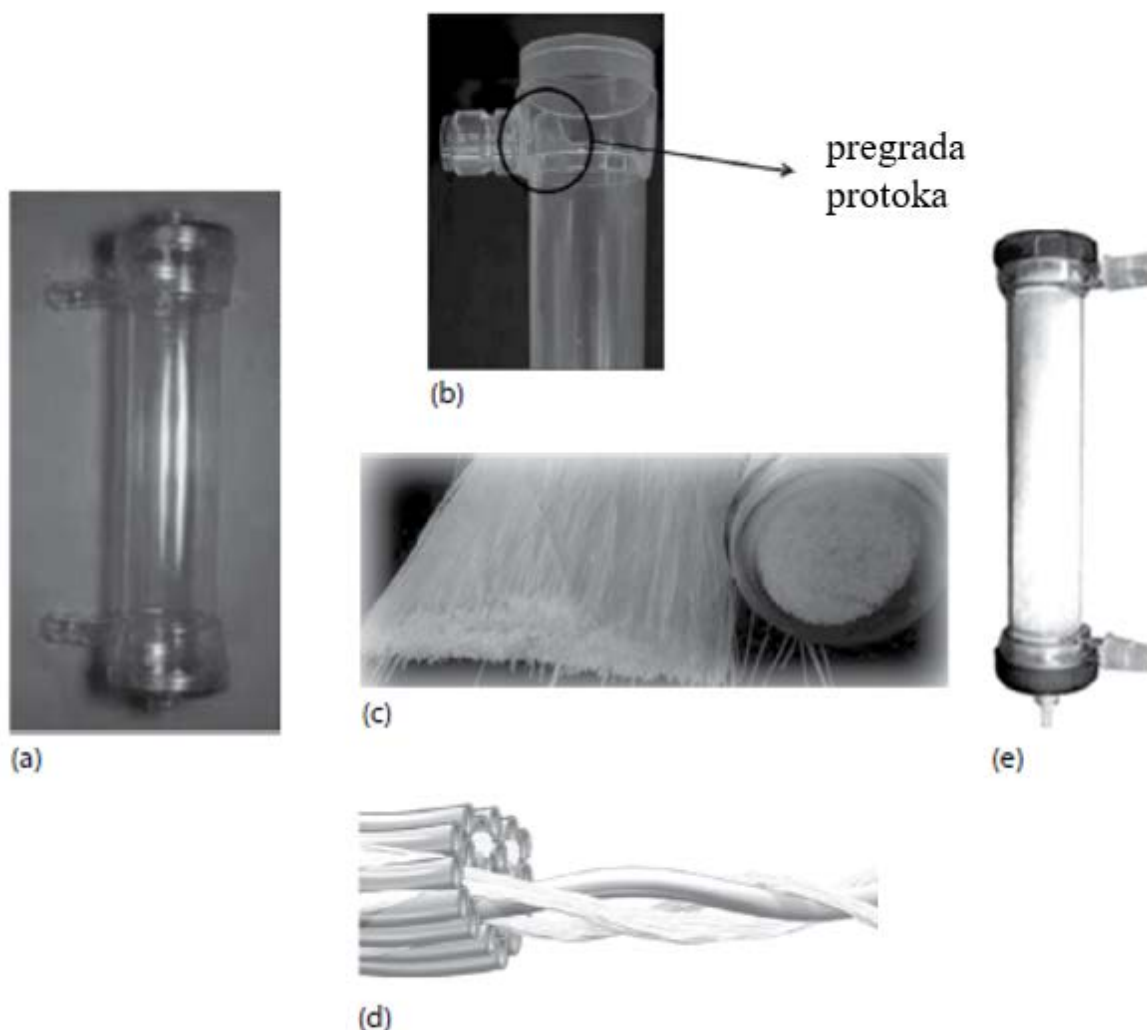
Slika 8. Fresenius 2008K uređaj za hemodijalizu [14]

Dijalizator je, uz uređaj za hemodijalizu, glavna komponenta procesa hemodijalize. On je zapravo funkcionalna jedinica hemodijalize koja određuje kako će proces odvit. Dijalizator je napravljen od polimera, odnosno od polimernog kućišta, a s vanjske strane ima četiri otvora. Dva od ta četiri otvora služe kako bi se spojili sa cijevima koja nose krv. U jedan od dva otvora se spaja cijev koja nosi krvi iz pacijenta, dok nakon završenog pročišćavanja krvi u dijalizatoru,

kroz drugi otvor teče pročišćena krv koja se cijevima vraća nazad u pacijenta. Druga dva otvora služe kako bi se na njih spojila dijalizna otopina: s jedne strane se upumpava svježa dijalizna otopina, a s druge strane se ispušta "otpadna" dijalizna otopina. Unutar dijalizatora se nalaze polupropusne membrane. Te polupropusne membrane su najčešće građene od:

- celuloze
- supstituirane celuloze
- celuloze čije su slobodne hidroksilne skupine supstituirane s acetatnim skupinama
- polisulfona
- polikarbonata
- poliakrilonitrila
- polimetilmetakrilata i dr.

Kod dijalizatora, kao što je već spomenuto, svojstva uvelike određuju vrsta membrane i njena mogućnost propuštanja, odnosno zadržavanja različitih molekula i spojeva. Idealnom membranom se smatra ona membrana koja će iz krvi pacijenta izbaciti sve štetne tvari (toksine i neželjenu tekućinu), a isto tako zadržati sve korisne, kao što su bjelančevine i aminokiseline. Također, dijalizatori se dijele na visokoprotodne, niskoprotodne i superprotodne. U praksi, u pacijenata koji tek počinju liječenje hemodijalizom, obično se koriste niskoprotodni dijalizatori, dok se ne "naviknu" na brze i velike promjene u koncentracijama tvari u organizmu koje se događaju u procesu hemodijalize. Nakon tog početnog razdoblja upotrebljavaju se uglavnom visokoprotodni dijalizatori, jer se kroz znanstvena istraživanja i kroz rad u praksi, došlo do zaključka kako visokoprotodni dijalizatori pokazuju bolja svojstva i kvalitetniju dijalizu radi povećane biokompatibilnosti i mogućnost odstranjivanja molekula svih molekulskih masa. Na [Slika 9] je prikazan dijalizator sa svim njegovim komponentama. [1], [4], [8], [15]



Slika 9. Dijalizator: a) kućište dijalizatora, b) pregrada protoka, c) šuplje polupropusne membrane (vlakna) koje se stavljaju u kućište dijalizatora, d) prikaz razdvojenih vlakana, e) dijalizator sa svim svojim dijelovima [8]

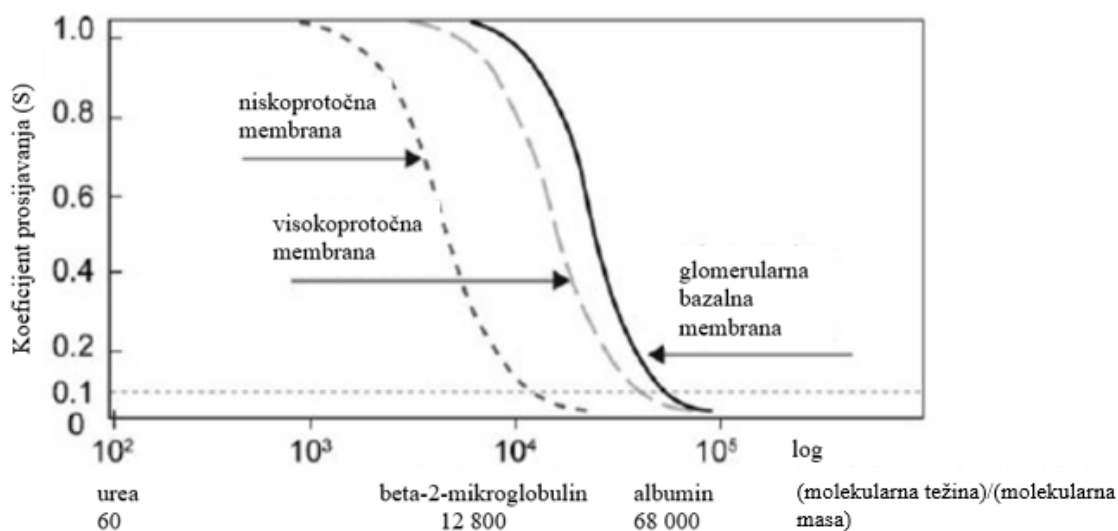
3.3.1. Podjele dijalizatora

Postoje razne podjele dijalizatora, gdje one ovise o njihovim fizikalnim i kemijskim svojstvima, o razini biokompatibilnosti, njihovim reagiranjima s vodom, dijaliznom otopinom itd. No, danas se u medicini smatra da je najvažnija podjela dijalizatora na visokoprotodne i na niskoprotodne, upravo radi različitosti u procesu same dijalize.

Znanstvenim istraživanjima i praksom se dokazalo da visokoprotodni dijalizatori imaju značajke sličnih glomerularnoj filtraciji, normalnom fiziološkom procesu u samom bubregu. Glomerularna filtracija se definira kao pokazatelj funkcionalnosti bubrega, odnosno govori da

su visokoprotočni dijalizatori veoma sposobni u pročišćavanju u jedinici vremena, isto kao što je i bubregu potrebno da pročisti toksine iz čovjekovog tijela. Također, uz visokoprotočne dijalizatore se veže manji mortalitet u odnosu na niskoprotočne dijalizatore, koji se koriste uglavnom kod standardnih dijaliza. Pacijenti na kojima su korišteni visokoprotočni dijalizatori imaju veću šansu preživljenja i oporavka.

Na [Slika 10] prikazana je razlika između niskoprotočnih i visokoprotočnih membrana dijalizatora s obzirom na koeficijent prosijavanja (engl. sieving; isto poznat i kao koeficijent propusnosti) i molekularne mase i veličine molekula koje se izlučuju, odnosno koje se mogu izlučiti postupkom dijalize. Koeficijent prosijavanja se definira kao omjer između koncentracije tvari koja se prenosi u dijaliznoj otopini prema onome u krvi. [1], [4], [8], [11], [16]



Slika 10. Razlika između niskoprotočnih i visokoprotočnih membrana dijalizatora [16]

4. MATERIJALI KOJI SE KORISTE ZA IZRADU POLUPROPUSNIH MEMBRANA U DIJALIZATORIMA

Membrane unutar dijalizatora su zapravo ono o čemu najviše ovisi proces hemodijalize. One mogu biti prirodne ili sintetske. Prirodne polupropusne membrane su sve manje i manje u upotrebi iz razloga jer sintetske imaju puno bolja svojstva i njihovom uporabom dobiju se uravnotežene dijalize, što je vrlo bitno. Također, prirodne polupropusne membrane imaju smanjenu mogućnost uklanjanja srednjih molekula, što na kraju kod pacijenata dovodi do komplikacija vezanih uz njihovo nakupljanje, kao što je primjerice neuropatija. Neuropatija se definira kao bolest živaca zbog nedovoljnog uklanjanja srednjevelikih molekula, koje su veoma štetne organizmu. [1], [17]

4.1. Prirodne polupropusne membrane (celulozne membrane)

Celuloza je prirodni, polukristalni polimer koji se prvi koristio u proizvodnji polupropusnih membrana. Celuloza je visokog stupnja kristaličnosti i, premda je ona vrlo hidrofilna, nije topiva u vodi. Budući da je netopiva u vodi, dodavanjem aminokompleksa bakra se dobivaju acetati, diacetati ili triacetati celuloze. Dobivena celuloza na kraju je hidrofilna i ima značajan udio vode.

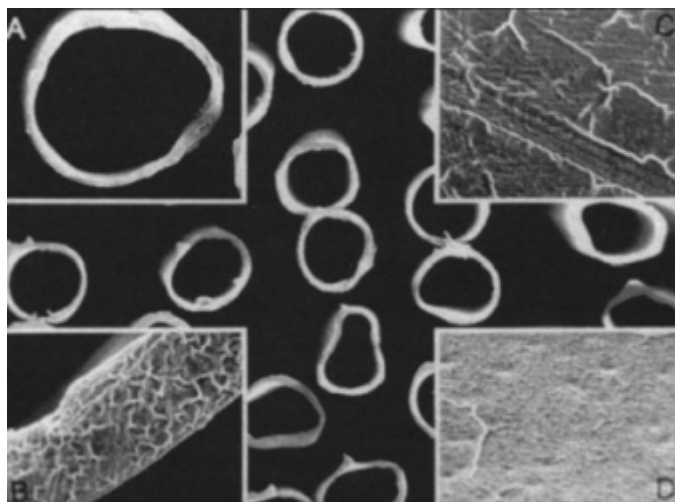
Kuprofan se može smatrati početkom membrana za dijalizu. Ta celulozna membrana posjeduje homogene, simetrične strukture i veoma je dobro rješenje za filtriranje („prosijavanje“) malih molekula. Što se tiče srednjih i velikih molekula, tu kuprofan nije zadovoljavajući. To vrijedi čak i za novije membrane, čije su debljine stijenke veoma male u usporedbi s onima u prošlosti. Upotreba kuprofana stoga je ograničena na standardnu hemodijalizu, zbog njegovog izuzetno skromnog kapaciteta filtriranja (prosijavanja) za veće otopljene tvari.

Što se tiče biokompatibilnosti, kuprofan ima lošiju biokompatibilnost u usporedbi s drugim membranama, zbog intrinzične karakteristike samog polimera, odnosno velike prisutnosti hidroksilnih skupina unutar celulozne strukture, koje aktiviraju sustav komplementa u krvi (bjelančevine koje pokreću imunološku reakciju s neželjenim posljedicama u pacijenta). Posljedično, kemijska modifikacija strukture celuloze bila je u fokusu intenzivne istraživačke aktivnosti, koja je rezultirala novim varijantama membrane s poboljšanim profilom biokompatibilnosti. Kuprofan je vrlo fleksibilna membrana što se tiče izvedbi i načina sterilizacije, no u današnje vrijeme se više ne koristi.

Hemofan je kasnije nastao kao modifikacija kuprofana s obzirom na njegovu biokompatibilnost, te je to jedina bitna razlika. On je također niskoprotlačni oblik filtera za hemodijalizu koji ima velike nedostatke što se tiče ekstrakcije srednjih i velikih molekula iz krvi pacijenta.

Također, važno je spomenuti SMC (engl. *Synthetically modified cellulose*), odnosno sintetičke modificirane celulozne membrane i celulozne acetatne, diacetatne i triacetatne (CA-membrane) membrane koje su i danas još u uporabi. Njihova prednost nad kuprofanom i hemofanom je u poboljšanoj biokompatibilnosti, dok CA-membrane imaju problem kod uporabe što se tiče regulacije pH-vrijednosti tekućina za vrijeme odvijanja hemodijalize.

Još jedan nedostatak celuloznih membrana je taj što imaju pretanke stijenke u usporedbi sa sintetskim membranama, što im onemogućuje rad pod tlakom, te se ne mogu koristiti za ultrafiltraciju. [Slika 11] prikazuje CA-polupropusnu membranu slikanu pod SEM-om. [1], [15], [17]

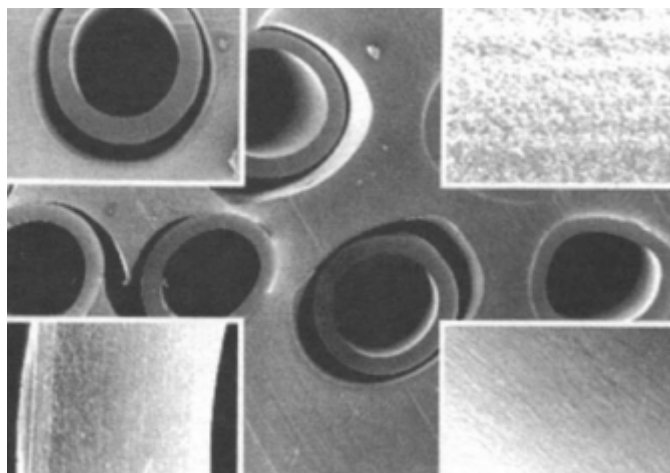


Slika 11. CA-membrana prikazana SEM-om [17]

4.2. Poliakrilonitrilne membrane (PAN)

Radi potrebe za boljim membranama koje su bile slične celuloznim, sedamdesetih godina prošloga stoljeća znanstvenici su bili primorani da pronađu bolju soluciju. Nakon pronalaska poliakrilonitrilnih (PAN) membrana, puno se veći značaj počeo pridodavati daljnjim pronalascima sintetskih membrana koje će se koristiti u hemodijalizi. Velika prednost PAN-membrana u odnosu na celulozne je ta da su visokopropusne za srednje molekule i vodu, ne

uzrokuju aktivaciju sustava komplemenata, te se mogu koristiti pod tlakom. Osim još bolje biokompatibilnosti s obzirom na celulozne membrane, imaju dobru kemijsku stabilnost i hidrofilna svojstva. No, zbog kemijskih elemenata koje sadrže, mogu ipak prouzrokovati alergijske, anafilaktičke reakcije kod pacijenata, pa se zato koriste s oprezom. Na [Slika 11] je prikazana PAN-membrana. [1], [15], [17]



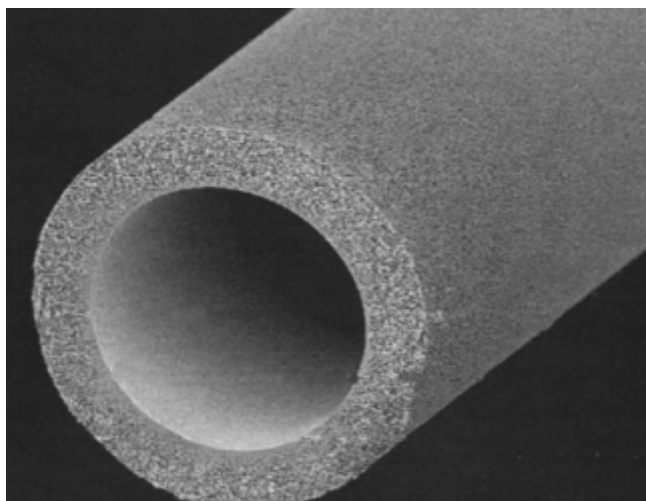
Slika 12. PAN membrana prikazana SEM-om [17]

4.3. Polisulfonske membrane (PS)

U 1970-ima, potaknuti potrebom za poboljšanim materijalom za membrane za hemodijalizu, znanstvenici su došli do zaključka kako bi polisulfonske membrane (PS) mogle koristiti kao materijal pogodan za razne dijalizne terapije. PS-membrane su danas najraširenije i najkorištenije membrane za hemodijalizu.

Jedan od razloga je taj što imaju izvanrednu biokompatibilnost i što ne uzrokuju aktivaciju sustava komplemenata. PS-membrane imaju izvanredna difuzijska svojstva i veoma su svestrane, te se mogu koristiti za visokoprotočne i niskoprotočne dijalizatore. U novije vrijeme, došlo je do otkrića polietersulfonskih (PES) membrana, koje su nadogradnja na postojeće PS-membrane.

Ipak, i one mogu uzrokovati neželjene alergijske reakcije u pacijenta, a također može doći do pada protoka s vremenom kod korištenja, te adsorpcije tvari i posljedičnog onečišćivanja membrana i stvaranja proteinskog taloga na njima. S polisulfonskim membranama je moguće provoditi i hemodijalizu i hemofiltraciju. [Slika 13] prikazuje PS-membranu. [1], [15], [17]

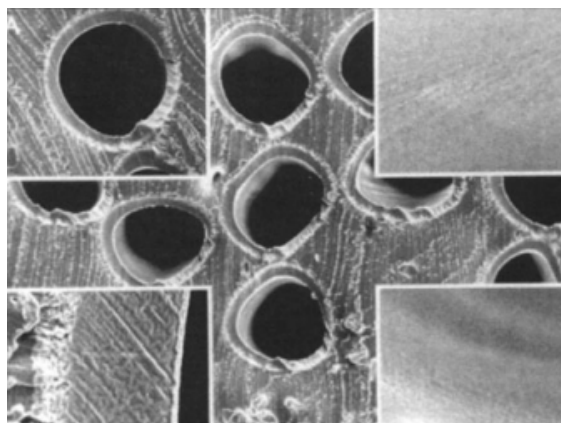


Slika 13. Vlakno PS-membrane prikazano SEM-om [17]

4.4. Polimetilmetakrilatne membrane (PMMA)

Polimetilmetakrilatne membrane su membrane na bazi polimera polimetilmetakrilata (PMMA). PMMA spada u asimetrične hidrofobne membrane koje pokazuju veoma dobra biokompatibilna svojstva i imaju dobar koeficijent propusnosti (prosijavanja), te je ona zapravo hidrogel koji u sebi sadrži značajnu količinu vode. Jedna od bitnih značajki PMMA-membrane je ta da ona može ukloniti beta-2-mikroglobulin iz organizma (predstavnik štetnih srednjevlekih molekula), zbog čega je ona napredak s obzirom na PS i PES-membrane, koje to mogu u manjoj mjeri.

Također, PMMA-membrane posjeduju svojstvo adsorpcije tvari, a pogotovo proteina što je veoma bitno, jer smanjuju mogućnost upalnih procesa kod pacijenata za vrijeme hemodijalize. Mogu se koristiti za hemodijalizu, kao i za hemofiltraciju u niskoprotočnim i visokoprotočnim varijantama. Na [Slika 14] je prikazana membrana napravljena od polimetilmetakrilata. [1], [15], [17]

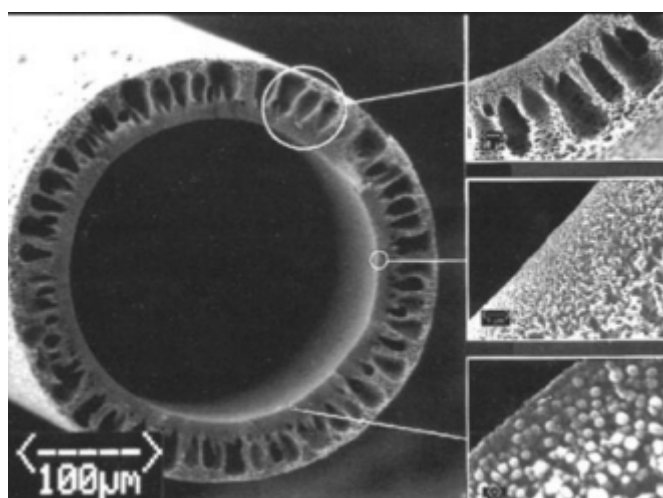


Slika 14. PMMA-membrana prikazana SEM-om [17]

4.5. Poliamidne membrane (PA)

Poliamidne membrane spadaju pod asimetrične membrane. Odlikuju se visokim koeficijentom ultrafiltracije i veoma tankim vlaknima koja sadrže fine pore između vanjskih i unutrašnjih rubova vlakna, koje služe kao dodatno ojačanje samoga vlakna. PA-membrane su hidrofobne i uglavnom se koriste za visokoprotodne dijalizatore.

Njihova hidrofobnost poboljšava adsorpciju tvari, kao što su endotoksini, na sebe, ali djeluju i kao snažni filtri. Dodavanjem PVP (polivinil-pirolidon) u PA-vlakna povećava se pak njihova hidrofilnost, te ta kombinacija dvaju polimera daje željena dodatna svojstva hidrofilnosti i još većeg aspekta uporabe PA-membrana. Na [Slika 15] dat je prikaz PA-membrane. [1], [15], [17]



Slika 15. PA-membrana prikazana SEM-om [17]

4.6. Usporedbe debljina polupropusnih membrana

S obzirom da unutar procesa dijalize, dva važna koeficijenta: K_0 (koeficijent prijenosa mase tvari kroz membranu difuzijom bez dodatnog tlaka - parametar kojim opisujemo difuziju) i K_{UF} (koeficijent ultrafiltracije – opisuje prijenos vode i tvari zbog razlike u tlakovima konvekcijom) su ovisna o debljini stijenke polupropusnih membrana (u dodatku sa strukturom, poroznošću i udjelom vode), veoma je bitno znati ovo svojstvo membrana. Debljine membrana su često ograničenje da li se one mogu ili ne mogu koristiti kao visokotlačne. U [Tablica 1] dat je prikaz debljina najpoznatijih polupropusnih membrana koje se koriste za dijalizu.

Tablica 1. Vrste membrana i njihove debljine [17]

Vrsta membrane	Debljina membrane / μm
Kuprofan	od 5 do 17
Hemofan	od 5 do 20
SMC	od 8 do 9
CA	od 14 do 30
PMMA	od 20 do 40
PS, PES	od 30 do 104
PA	od 52 do 63
PAN	od 19 do 55

Jasno se da zaključiti iz priloženih podataka da su sintetske polupropusne membrane superiornije nad celuloznima, te da je debljina membrana samo još jedan razlog zbog kojega su celulozne membrane zamijenjene sintetskim.

4.7. Usporedbe glavnih karakteristika celuloznih i sintetskih membrana

Raznolikosti dviju skupina membrana i njihove glavne karakteristike ujedno su i razlozi zašto se jedna skupina skoro pa i ne koristi u današnje vrijeme te ih je stoga potrebno detaljno poznavati. Također, bitno je znati da i tehnološki procesi proizvodnje i same sirovine od kojih su membrane napravljene uvelike utječu na njihova svojstva.

U [Tablica 2] data je usporedba celuloznih i sintetskih polupropusnih membrana dijalizatora s obzirom na njihova glavna svojstva. Jasno se vidi iz tablice razlog naginganja sve više prema sintetskim membranama. S obzirom na sintetske, celulozne membrane su ograničene samo na prijenos tvari difuzijom. [1]

Tablica 2. Usporedba celuloznih i sintetskih membrana s obzirom na njihova glavna svojstva [1]

Kemijski sastav	Celulozne	Sintetske
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

5. KARAKTERISTIKE DIJALIZATORA I POLUPROPUSNIH MEMBRANA

Postoje razni faktori i varijable koje karakteriziraju različite dijalizatore. Bilo da se radi o visokoprotocnim ili niskoprotocnim, postoje mnogi utjecaji na izradu i korištenje dijalizatora. Veoma je bitno napomenuti da ne postoji krivi dijalizatori ili manje dobri ili više dobri dijalizatori. U membrane dijalizatora, bilo da su to celulozne ili sintetske, se implementiraju razni kemijski spojevi kako bi se dobila drugačija svojstva, s obzirom na to kakav dijalizator točno određeni pacijent treba ili bi trebao ili bi mogao koristiti.

U praksi liječnici za svoje pacijente biraju dijalizatore s obzirom na to koliko procijene da im "dijalize treba". To ovisi o ostatnoj bubrežnoj funkciji, fazi liječenja dijalizom (početna ili uznapredovala), dodatnim stanjima ili bolestima koja utječu na stanje pacijenta i nakupljanje štetnih tvari u organizmu. Sve to nam govori kako izbor materijala za membrane dijalizatora je vrlo kompleksan odnosno sama dijaliza je individualna i ovisi o potrebama pacijenta. [1]

5.1. Biokompatibilnost

Jedna od najbitnijih karakteristika, odnosno zahtjeva dijalizatora i samih polupropusnih membrana unutar dijalizatora je ta da bude visoke biokompatibilnosti s pacijentima. Radi loše biokompatibilnosti dijalizatora može doći do neželjenih reakcija i ljudski životi mogu biti ugroženi.

U novije vrijeme s razvojem tehnologije i medicine, velika većina dijalizatora je skoro pa uvijek prilagođena pacijentu, odnosno pomno je birana za isključive slučajeve, bilo da se radi o pacijentu koji je već neko vrijeme na dijalizama ili o pacijentu koji je tek na početku bubrežnog nadomjestnog liječenja.

U širem smislu, pojam biokompatibilnosti označava upotrebu membrana koje imaju minimalnu interakciju s proteinima, skoro pa nikakav odgovor organizma na sami proces dijalize i izostanak stvaranja ugrušaka za vrijeme dijalize.

Dijalizne polupropusne membrane se smatraju najbitnijim segmentom dijalizatora, te se pojam biokompatibilnosti u najvećoj mjeri odnosi na njih. Ukoliko je biokompatibilnost loša, to može dovesti do ozbiljnih alergijskih reakcija, do aktivacije sustava komplemenata, do koagulacije krvi, itd.

Svojstva membrana koja su najbitnija kako ne bi nastao problem s biokompatibilnošću su:

- da ima povoljna fizikalno-kemijska svojstva kako ne bi došlo do aktiviranja sustava komplemenata
- da membrana posjeduje adsorpcijska svojstva za tvari poput endotoksina i komponenti komplemenata
- da sadrže mogućnost da ne propuste citokine koji ulaze u krv iz dijalizne otopine.

Kao što je već navedeno, celulozne membrane imaju dosta nizak stupanj biokompatibilnosti, te je i to jedan od razloga zbog kojih nisu više u upotrebi. Još jedan od aspekata biokompatibilnosti membrana bi se trebao uzeti u obzir, a to je propustljivost membrane za citokine iz tekućine za dijalizu koja je kontaminirana. Ta mogućnost je određena debljinom membrane, veličinom pora membrane i sposobnošću membrane za adsorpciju. Poznato je da fragmenti endotoksina mogu prolaziti kroz sve vrste membrana, ali također je za povrat čestica iz dijalizata u krv, osim same veličine pora membrane, bitnija njihova debljina. Kod celuloznih membrana, koje su tanje u odnosu na sintetske i koje nemaju sposobnost adsorpcije pirogena (tvari koje organizam luči kako bi povisio temperaturu tijela s namjerom da se bori protiv štetnih tvari unutar sebe – virusa, bakterija i sl.) se došlo do zaključka da debljina uvelike utječe na biokompatibilnost.

Ali također, kad govorimo o biokompatibilnosti, sve treba biti u ravnoteži. Na primjer, superprotočne membrane (engl. *Super-flux*) se koriste kako bi se iz tijela pacijenta namjerno uklonile štetne velike molekule (štetni citokini i sl.) i samim time one su veoma biokompatibilne. Međutim, postoji mogućnost da kako s jedne strane pomažu, da s druge strane odmažu, na način da izbacuju iz organizma molekule i tvari koje su čovjeku od velike važnosti, kao što su faktori koagulacije, faktori rasta i hormoni. [1], [8]

5.2. Hidrofobnost i hidrofilnost

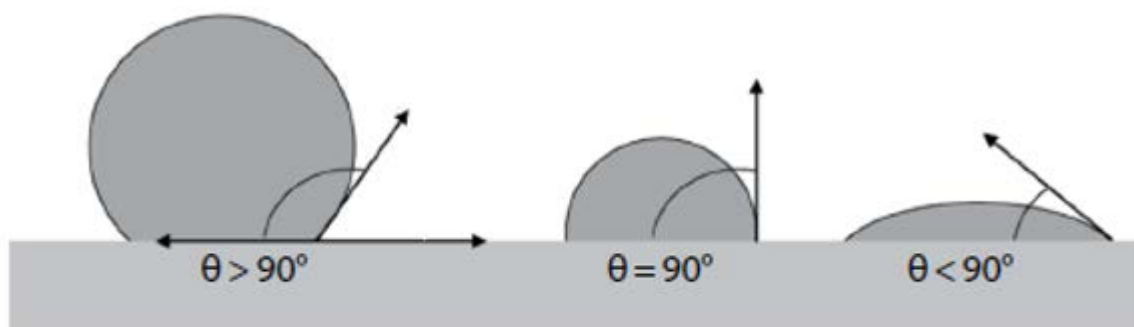
Kao što je već spomenuto, kad govorimo o biokompatibilnosti, onda govorimo i o hidrofobnosti i o hidrofilnosti, jer je to dvoje usko povezano. Hidrofilnost se definira kao sposobnost polarnih molekula da se otapaju u vodi i vežu s njom, dok s druge strane hidrofobnost je suprotno. Hidrofilne membrane manje aktiviraju sustav zgrušavanja krvi od hidrofobnih te su što se tog svojstva tiče biokompatibilnije od hidrofobnih (kao što je rečeno ranije, po ostalim svojstvima su manje biokompatibilne od hidrofobnih). Zbog toga se hidrofobnim membranama (koje su po većini karakteristika biokompatibilnije od hidrofilnih – aktivacija sustava komplemenata,

zadržavanje endotoksina i sl.) dodaju hidrofilne komponente i na taj način se još više povećava njihova biokompatibilnost.

Način na koji kapljica vode stupa u interakciju s određenom površinom govori o karakteristikama vlaženja, odnosno kvašenja površine. To se mjeri dodirnim kutom kapljice s površinom. Kontaktni kut (θ) definira se kao kut između tekućine i čvrste površine. Na [Slika 16] prikazano je kako kap tekućine na površini može stvoriti tri vrste kutova.

Kada je kut $\theta > 90^\circ$, to u osnovi implicira da kapljica vode „ne voli“ površinu i da bi minimizirala kontakt s površinom, ona se pretvara u kompaktnu kapljicu koja želi imati što manju dodirnu površinu plohom. U tom slučaju govorimo o hidrofobnosti.

Drugi ekstrem takvog slučaja je kada je kut $\theta < 90^\circ$, odnosno kada se maksimizira njegova dodirna površina s plohom. U ovom slučaju, kapljica vode „voli“ površinu i u tom slučaju govorimo o hidrofilnosti. Dok, ako je kontaktni kut $\theta < 150^\circ$, tad govorimo o superhidrofobnosti površine. Na [Slika 16] su prikazani kontaktni kutovi kapljice vode s površinom. [8]



Slika 16. Prikaz hidrofobnosti i hidrofilnosti površine [8]

5.3. Koeficijent propusnosti (prosiljavanja)

Koeficijent prosiljavanja je jedna od bitnijih stvari kada je riječ o polupropusnim membranama za dijalizu. Težimo da u procesu dijalize odstranimo što je moguće više štetnih tvari koje se zadržavaju unutar organizma. Jedan od načina kako izmjeriti količinu molekula i čestica koje je dijalizom moguće odstraniti iz krvi pacijenta je propusnost.

Propusnost opisuje prolazak otopljene tvari kroz membranu za vrijeme prijenosa tvari konvekcijom, te se može protumačiti kao konstanta proporcionalnosti između stupnja kretanja čestica i stupnja kretanja vodene otopine preko polupropusnih membrana unutar dijalizatora.

Čestice čiji je promjer manji nego što je promjer pora na membranama, lako prolaze kroz nju, te je njihova koncentracija u ultrafiltratu ista kao što je njihova koncentracija u krvi, odnosno, koeficijent propusnosti je 1. U drugom slučaju, ako čestice ne prolaze kroz pore polupropusne membrane, tada njihov koeficijent propusnosti iznosi 0. Raspored i veličina pora membrane mogu uvelike utjecati na koeficijent propusnosti.

Koeficijent propusnosti S prikazan je formulom:

$$S = \frac{C_{uf}}{C_p} \quad (1)$$

Koeficijent propusnosti definira se kao omjer koncentracije neke tvari otopljenje u ultrafiltratu (C_{uf}) i koncentracije te iste tvari otopljene u plazmi (C_p), odnosno, koliko polupropusna membrana dopušta prolaz nekoj molekuli. [8]

5.4. Koeficijent protočnosti i transmembranski tlak

Za vrijeme hemodijalize, tlak unutar dijalizatora u dijelu gdje teče krv je najčešće pozitivan i iznosi između 50 i 100 mmHg (1 mmHg = 133,3 Pa), dok tlak u dijelu dijalizatora gdje struji dijalizna otopina je uglavnom negativan (tj. stvara se podtlak), te se može smanjiti na 450 mmHg tako da se podese otpor dijalizne tekućine koja ulazi u dijalizator.

Dakle, kad govorimo o tlakovima s jedne i druge strane dijalizne membrane unutar dijalizatora, odnosno o transmembranskom tlaku, TMP, (engl. *Transmembrane Pressure*), i on može biti najviše vrijednosti od 500 mmHg, te ukoliko prijeđe tu vrijednost može doći do pucanja membrana unutar dijalizatora, te se u praksi vrijednosti veće od te ne koriste i nisu dozvoljene. Naravno, tijekom dijalize tlak je varijabilan. Ovisno o stupnju ultrafiltracije i koeficijenta ultrafiltracije, određuje se tlak za vrijeme dijalize. Sama protočnost dijaliznih membrana je određena veličinom pora na membrani i debljinom membrane, te se naziva koeficijentom ultrafiltracije, čija je oznaka K_{UF} .

Definicija koeficijenta ultrafiltracije, odnosno koeficijenta protočnosti je količina tekućine, izražena u mL/h, koja se transportira preko membrana u dijalizatoru za svaki mmHg gradijenta tlaka membrane.

$$K_{UF} = \frac{Q_{UF}}{\Delta P} = \frac{Q_{UF}}{TMP - \pi} \quad (2)$$

Q_{UF} predstavlja količinu ultrafiltracije, dok ΔP označava razliku transmembranskog tlaka, TMP i osmotskog tlaka krvi, π , koji se opire ultrafiltraciji. Još jedna od njegovih definicija je ta da K_{UF} predstavlja mjeru učinkovitosti membrane i pokazuje koliko lako voda prolazi kroz određenu membranu dijalizatora.

Membrane koje su poroznije i kroz koje je omogućen prolazak molekula malih i srednje velikih molekulskih masa imaju veći K_{UF} . Danas se teži izboru membrana koje imaju što veći K_{UF} iz razloga što onda dolazi do filtracije svih molekula unutar organizma kroz membrane sve do molekula veličine albumina. [8]

5.5. Vlačna čvrstoća

Vlačna čvrstoća je jedna od važnih karakteristika membrana za dijalizu, jer nam je želja napraviti membrane sa što većim porama (odnosno do pora veličine albumina). Ona se definira kao sposobnost materijala da preuzme odgovarajuće vrste naprezanja bez pucanja. Kod dijaliznih membrana vlačna čvrstoća je dosta povezana s pojmom poroznosti, odnosno ovisi o vrsti materijala i morfologiji materijala. Naprezanja unutar membrana za dijalizu su obično između 6 i 11 MPa, dok poroznost u tom slučaju ima vrijednosti između 50 i 65 %. [8]

5.6. Koeficijent mase prijenosa uree (klirens)

Definicija klirensa je broj mililitara plazme koja se u jednom vremenskom intervalu (najčešće minuta) očisti od neke tvari. Koeficijent mase prijenosa uree je veličina kojom opisujemo sposobnost dijalizatora da "očisti krv" od uree i može se prikazati kao funkcija brzine protoka krvi, protočnosti tekućine za dijalizu i klirensa dijalizatora. On se može zamisliti kao maksimalni klirens za određenu membranu kod beskonačno velikih protoka krvi i tekućine za dijalizu. Koeficijent mase prijenosa uree (engl. *mass transfer area coefficient for urea*), K_{oA} , prikazan je formulom:

$$K_0A = \frac{1}{\frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D}} \times \ln \left(\frac{1 - \frac{C_L}{Q_D}}{1 - \frac{C_L}{Q_B}} \right) \quad (3)$$

gdje:

- A predstavlja poprečnu površinu membrane
- Q_B predstavlja brzinu protoka krvi
- Q_D predstavlja brzinu protoka dijalizne otopine kroz dijalizator
- C_L predstavlja klirens otopljenih tvari.

Obilježje dijalizatora koje opisujemo koeficijentom mase prijenosa uree jest efikasnost dijalizatora. Sintetske membrane i membrane s većim promjerom pora pokazuju znatno veću efikasnost u procesu uklanjanja molekula uree. [8]

5.7. Poroznost

Poroznost dijaliznih membrana je pojam koji je usko povezan s veličinom pora i protočnosti membrana. Gustoća i veličina pora su karakteristike koje određuju filtracijska svojstva membrana, a što je veća gustoća pora, automatski je i koeficijent mase prijenosa uree, K_0A , veći. Veličine pora utječu također i na povećanje, odnosno smanjenje koeficijenta prosijavanja S i koeficijenta protočnosti K_{UF} .

Veća poroznost osigurava bolju efikasnost i protočnost membrana. Naravno, poroznost je pojam koji je donekle specifičan za neke materijale, ali on se uglavnom određuje za vrijeme proizvodnje pora, kako bi se dobili željeni efekti dijalizatora. Veoma je bitno da poroznost nije prevelika, te da veličine pora na membranama nisu veće od veličine albumina, kako ne bi došlo do njegovog istjecanja iz organizma. [8]

6. IZBOR MATERIJALA

Kako bismo napravili izbor materijala za membrane dijalizatora, moramo uzeti u obzir sedam glavnih zahtjeva na izbor materijala nekog proizvoda, a to su:

- funkcionalnost
- eksploataбилnost
- tehnološkičnost
- raspoloživost, nabavljivost i cijena
- standardiziranost (normiranost)
- recikličnost i
- estetičnost.

6.1. Funkcionalnost

Pod funkcionalnosti se općenito misli koji, odnosno kakav materijal ćemo uzeti u obzir da izvršava svoju funkciju najbolje moguće za takvu vrstu proizvoda. Što se tiče funkcionalnosti dijalizatora u današnje vrijeme, odnosno funkcionalnosti polupropusnih membrana koje se koriste za hemodijalizu i ostale vrste dijaliza, funkcionalna svojstva raznih sintetskih polimera su prethodno opisana u radu.

6.2. Eksploataбилnost

Pod pojmom eksploataбилnosti usko se veže ideja o ponovnom i dugom korištenju nekog predmeta, odnosno proizvoda. Kod dijalizatora je to drugačije namijenjeno, jer su dijalizatori proizvodi koji su danas većinom namijenjeni za jednokratnu upotrebu. Samom kontaminacijom dijalizatora s krvlju pacijenta, on automatski postaje medicinski otpad, kojega je potrebno na pravilan način zbrinuti. Postoji mogućnost sterilizacije dijalizatora u uvjetima i mjestima gdje su oni iz različitih razloga slabo dostupni (primjerice zemlje u razvoju, siromašne zemlje), ali je to ipak iznimka. Vezano uz postupke sterilizacije dijalizatora, sintetski dijalizatori tu ponovno pokazuju superiornija svojstva u odnosu na celulozne. Što se tiče rukovanja proizvodom u smislu eksploataбилnosti, u tom slučaju je potrebno obratiti pozornost da kućište dijalizatora bude napravljeno od dovoljno čvrstog materijala koji će moći podnijeti sile kojima

se suprotstavlja za vrijeme transporta do bolnice, ta za vrijeme rukovanja njima tijekom procesa dijalize.

6.3. Tehnologičnost

Pod pojmom tehnologičnost se misli koliko je teško, odnosno lagano proizvoditi serije proizvoda iz materijala kojeg smo izabrali. U današnje vrijeme najčešći tehnološki postupak izrade dijalizatora je spinning (engl. *spinning*) i elektrospining (engl. *electrospinning*). Poseban naglasak se stavlja na elektrospining iz razloga jer omogućuje oblikovanje membrana na nanorazini. Također, elektrospining daje veće mogućnosti implementacije polimera koji se koriste unutar dijalizatora s raznim drugim spojevima kako bi se postigle određene karakteristike i kako bi se unaprijedila hemodijaliza. Elektrospining kao proizvodni postupak je napredan postupak, ali se danas već i dosta koristi u svijetu, tako da kad govorimo o tehnologičnosti membrana za dijalizu, možemo reći da je njihova proizvodnja relativno dostupna kod specijaliziranih proizvođača. [18]

6.4. Standardiziranost (normiranost)

Pod pojmom standardiziranost, odnosno normiranost misli se na kompatibilnost dijalizatora s uređajima za dijalizu odnosno s cijevima s kojima se prikapčaju na uređaje za dijalizu i na pacijenta. U današnje doba svi dijalizatori su normirani, odnosno standardizirani i njihovi ulazi, odnosno izlazi su istih oblika i dimenzija, tako da je prikapčanje na cijevi koje se koriste prilikom dijalize veoma jednostavno, te se može odraditi veoma brzo. Međutim, što se tiče veličina dijalizatora, one variraju, jer postoje dijalizatori čija je ukupna površina membrana od 0,2 m² (npr. dijalizator FX-PAED) koji služi za niskotlačne dijalize, sve do 2,5 m² koji služe za visokotlačne dijalize. Jedan od takvih dijalizatora je Optiflux F250NR. [19]

6.5. Raspoloživost, nabavljivost i cijena

Kada govorimo o raspoloživosti, nabavljivosti i cijeni dijalizatora, bitno je napomenuti da su to proizvodi koji moraju biti uvijek dostupni iz razloga jer pacijentima se može ozbiljno narušiti zdravstveno stanje ako dugo čekaju na dijalizu ili u najgorem slučaju, ako dijaliza pacijenta nije moguća radi nedostatka esencijalne opreme za provođenje postupka. Mnoge države danas proizvode dijalizatore, a tu se ističu Kina na Istoku, Sjedinjene Američke Države na Zapadu i

Njemačka u Europi. Izrada dijalizatora i njihovo skladištenje te izrada velikih serija i stvaranje zaliha dijalizatora je esencijalno kako bi sustav pouzdano funkcionirao i kako bi pacijenti koji imaju kroničnu bubrežnu bolest očuvali život s produljenim vijekom i poboljšanom kvalitetom. Cijena dijalizatora nije visoka za standarde Republike Hrvatske, cijene se kreću od 80 HRK do 200 HRK i više, ovisno o proizvođaču, tipu dijalizatora i njegovoj namjeni.

6.6. Recikličnost

Kao što je već napomenuto, recikličnost dijalizatora je veoma bitna stvar iz razloga što oni spadaju pod medicinski otpad. Medicinski otpad je otpad koji se mora posebno odložiti u za to predviđena mjesta, te se mora posebno tretirati postupcima fizikalne ili kemijske sterilizacije, ozračivanjem ili energetsom oporabom (spaljivanjem) ili, u najgorem slučaju, zakapanjem. Iako su danas dijalizatori u najvećoj mjeri izrađeni od polimera, čija je recikličnost uglavnom dobra, otpadni dijalizatori se smatraju opasnim otpadom i ne smiju se materijalno reciklirati.

6.7. Estetičnost

Kada govorimo o estetičnosti proizvoda, ona je veoma bitna. Trenutno živimo u dobu kada estetičnost proizvoda ponekad ima veću vrijednost nad svim ostalim ranije nabrojanim kategorijama zahtjeva na proizvod. Što se tiče estetičnosti dijalizatora, oni nisu nužno napravljeni da budu oku ugodni, već je važnije da što bolje obavljaju postupak dijalize krvi pacijenta. Međutim, za kućište dijalizatora koriste se polimeri koji su visoke prozirnosti, npr. polikarbonat, pa je estetičnost dijalizatora u trenutku kada se proizvede poprilično visoka, jer je moguće vidjeti tisuće cjevčica polupropusnih membrana unutar dijalizatora i na taj način provjeriti i uvjeriti se da dijalizator nije prethodno korišten ili na neki način oštećen. [20]

7. ZAHTJEVI NA IZBOR MATERIJALA ZA POLUPROPUSNE MEMBRANE DIJALIZATORA

Kada govorimo o zahtjevima na izbor materijala za polupropusne membrane dijalizatora, očigledno je iz svega prije navedenog da težimo prema modernijem, odnosno da se težnja usmjerava prema sintetskim materijalima za polupropusne membrane dijalizatora. Velika važnost će se pridodati biokompatibilnosti, za koju danas, nažalost, ne postoji egzaktan parametar kojima bi je mjerili, ali se može procijeniti na temelju *in vivo* i iz *in vitro* analiziranih slučajeva u prošlosti.

Danas također postoji podjela dijalizatora s obzirom na njihovu izradu:

- pločasti dijalizatori
- kapilarni dijalizatori i
- opružni dijalizatori.

Dijalizator koji će biti tema ovog diplomskog rada će biti kapilarni dijalizator, jer se smatra da takvi dijalizatori daju najbolje ishode u hemodijalizi danas. Na [Slika 17] su prikazane različite izvedbe dijalizatora s obzirom na njihov oblik.

Opružni dijalizatori imaju membrane za filtraciju unutar sebe složene u obliku opruge, dok u pločastom dijalizatoru se filtracija obavlja preko više membrana pločasto naslaganih jednih na druge. [10]



Slika 17. a) Opružni dijalizator; b) Pločasti dijalizator; c) Kapilarni dijalizator [21]

Što se tiče kućišta dijalizatora, ono se mora proizvoditi od materijala koji su inertni, također biokompatibilni i koji nemaju nikakav utjecaj na sama svojstva dijalizatora, odnosno na polupropusne membrane unutar njega. Fokus izbora materijala u ovom radu neće biti na izradi kućištu dijalizatora. U proteklih deset godina kućišta dijalizatora su se najviše izrađivala od

polikarbonata (PC), a u skorije vrijeme se izgrađuju i od jeftinijeg polipropilena (PP), te je dokazano da se korištenjem tih materijala svojstva dijalizatora uopće ne mijenjaju. Također, korištenjem tih materijala se osiguravaju i željena svojstva što se tiče mogućnosti rukovanja dijalizatorima, te da su kućišta otporna na udarce prilikom transporta i ugradnje na uređaj za dijalizu.

Kada pomislimo na pojam „idealni dijalizator“, zapravo mislimo na onaj dijalizator koji ima svojstva da ima:

- visoke stupnje klirensa za molekule male i srednje velike molekulske mase
- male ili jako male razine gubitaka bjelancevina i aminokiselina iz tijela pacijenta
- visok koeficijent protočnosti
- iznimno visoku razinu biokompatibilnosti
- mogućnost korištenja za sve ili većinu oblika dijalize
- nisku cijenu i
- građu od netoksičnih dijelova. [1], [4]

7.1. Vrsta membrana (celulozne i sintetske)

Kao što je već spomenuto, postoje dvije vrste polupropusnih membrana, to su celulozne i sintetske. One su također usko vezane uz biokompatibilnost, ali ćemo ih zasebno uzeti kao uvjet izbora materijala. S obzirom na to da težimo modernijem i boljem, izbor materijala koji će se provesti će se bazirati na sintetskim polupropusnim membranama, no također će se u obzir uzeti i celulozne membrane, jer su one danas još uvijek u upotrebi u svijetu.

7.2. Biokompatibilnost

Kao što je već napomenuto, biokompatibilnost se smatra jednom od najvažnijih karakteristika dijalizatora, odnosno polupropusnih membrana unutar dijalizatora. Biokompatibilnost zapravo predstavlja kompatibilnost dijalizatora s pacijentom, odnosno s imunološkim sustavom pacijenta i njegovom krvi. S obzirom na to da je dosta teško odrediti biokompatibilnost nekog materijala, jer ona zapravo nije za sve pacijente ista, biokompatibilnost će biti skalirano ocijenjena s obzirom na to kakve rezultate daje kakva membrana u praksi. Također, uz

biokompatibilnost se veže vrsta membrana koje se koriste (celulozne ili sintetske), kolika je propusnost tih membrana, kakva su fizikalna i kemijska svojstva itd.

7.3. Koeficijent protočnosti K_{UF}

Po koeficijentu protočnosti danas se dijalizatori znaju birati. Koeficijent protočnosti je usko vezan za koeficijent prosijavanja membrane (mogućnost prolaska molekula različitih molekulskih masa) i za poroznost, koja se usko veže za klirens i koeficijent prijenosa mase uree, što bi značilo da se preko jednog parametra može mnogo otkriti o dijalizatoru i membranama unutar njega.

Danas se teži izboru dijalizatora koji imaju što veći vrijednost K_{UF} , kako bi došlo do što veće razine filtracije i kako bi se što više štetnih molekula uklonilo, pa čak i onih koji su skoro veličine albumina.

U ovome izboru materijala će se gledati maksimalan K_{UF} kojeg neki materijal može postići.

7.4. Vlačna čvrstoća

Vlačna čvrstoća se, uz koeficijent protočnosti K_{UF} , veže za performanse dijalizatora iz razloga što pokazuje maksimalna naprezanja koja membrane dijalizatora mogu podnijeti za vrijeme procesa. Sama vlačna čvrstoća je također vezana i za sve prethodno navedene faktore koje opisuju membrane dijalizatora i također je težnja da ona bude dovoljno visoka kako ne bi došlo do pucanja membrana ili do disfunkcije dijalizatora za vrijeme procesa dijalize.

7.5. Cijena

Cijena elektrospininga je relativno visoka. Ukoliko uzmemo u obzir da bi se sve sintetske membrane razmatrane u ovom izboru materijala, proizvode istom metodom, osim celuloznih, dolazi se do zaključka da faktor cijene nije značajan. Što se tiče masovne proizvodnje sintetskih membrana za dijalizatore, sami uređaj za masovnu proizvodnju ima cijenu između 170 000 do 300 000 američkih dolara. Težnja izbora materijala za dijalizatore je upravo ta da oni budu sintetski, iz razloga što je s njima lakša manipulacija, te pokazuju superiornija svojstva s obzirom na celulozne membrane. No, kako bi izbor materijala bio vjerodostojniji, u obzir će se

uzeti cijene samih polimera, jer na kraju razlike u cijenama između određenih tipova dijalizatora, što se tiče materijala membrana, ipak postoje. [18]

7.6. Svojstva

Prema navedenim zahtjevima mogu se odrediti sljedeća svojstva koja će ulaziti u obzir izbora materijala za polupropusne membrane dijalizatora:

- vrsta membrana – težnja je prema sintetskim
- biokompatibilnost – težnja je prema što većoj biokompatibilnosti
- koeficijent protočnosti – težnja je prema što većem koeficijentu protočnosti
- vlačna čvrstoća – težnja je prema što većoj vlačnoj čvrstoći
- cijena – težnja je prema što nižoj cijeni.

8. PREDIZBOR MATERIJALA

U predizbor materijala za izradu membrana, odnosno vlakana dijalizatora će ući najpoznatiji materijali koji se danas koriste za njihovu izradu. Međutim, u medicini zapravo ne postoji „krivi“ dijalizator, odnosno „krivo“ vlakno za izradu dijalizatora, iz razloga što je svaki dijalizator, kao i proces dijalize individualan.

8.1. Polisulfon (PS)

Polisulfon (PS ili PSU) je prozirni polimer visokih performansi, ultrastabilan s visokom radnom temperaturom. Ima dobra udarna i električna svojstva te dobru otpornost na anorganske kiseline i baze. Polisulfon također ima vrhunsku hidrolitičku stabilnost protiv sterilizacije vrućom vodom i parom. Posjeduje veoma dobra svojstva kada je u pitanju izrada polupropusnih membrana za dijalizatore elektrosponingom.

8.2. Polimetilmetakrilat (PMMA)

Polimetilmetakrilat (PMMA) je prozirni plastomer koji najčešće služi kao moguća lagana, čvrsta zamjena za staklo i koji se zato ponekad naziva akrilno staklo. PMMA je sintetski polimer organskog spoja metil metakrilata (MMA). Smatra se jeftinom alternativom polikarbonatu (PC) kada visoka čvrstoća nije nužno strogi zahtjev za danu primjenu. Također, kroz povijest je pokazao veoma dobra svojstva kada su u pitanju membrane za dijalizu, te je u radu uključen u eventualni izbor materijala.

8.3. Poliamid (PA)

Općenito govoreći, poliamid (PA), komercijalno poznat pod nazivom najlon, je polukristalni plastomer male gustoće i visoke toplinske stabilnosti. Poliamidi su među najvažnijim i najkorisnijim tehničkim plastomerima zbog svoje izuzetne otpornosti na trošenje, dobrog koeficijenta trenja te vrlo dobrih temperaturnih i udarnih svojstava. Osim toga, poliamid pokazuje vrlo dobru kemijsku otpornost i veliku hidrofobnost. U novije vrijeme, poliamid je jedan od materijala koji se sve češće koriste za visokoprotodne dijalizatore.

8.4. Celulozne triacetatne membrane

Celulozne triacetatne membrane su jedne od najnovijih celuloznih membrana u uporabi danas. Celulozni triacetat (CTA) je kemijski spoj proizveden od celuloze i acetatnih estera, obično octene kiseline. Celulozni triacetat se obično koristi za stvaranje vlakana.

8.5. Svojstva predizabranih materijala

Sukladno predizabranim materijalima i svojstvima, u [Tablica 3] su prikazane njihove vrijednosti. Veoma je bitno uzeti u obzir da je želja da nam izabrani materijal bude sintetske prirode, te da ima što veću biokompatibilnost, da mu je mogući K_{UF} maksimalan, kao i vlačna čvrstoća, a da nam je pritom cijena što niža. Cijene prikazane u [Tablica 3] su približne i nisu potpuno vjerodostojne, te samo prikazuju vrijednosti potrebnu za usporedbu predizabranih materijala.

Tablica 3. Svojstva predizabranih materijala

Materijal	Sintetski	Biokompatibilnost	K_{UF}	σ / MPa	Cijena / HRK/kg
PS	da	odlična	maksimalan	90	2,87
PMMA	da	vrlo dobra	umjeren	70	5,27
PA	da	vrlo dobra	veoma visok	80	6,78
CTA	ne	dobra	nizak	39	14,55

Prilikom traženja svojstava materijala, koristile su se stranice „*Polymerdatabase*“ [22] i „*Plastics informations Europe*“ [23].

9. DIGITALNO-LOGIČKA METODA I METODA GRANIČNIH VRIJEDNOSTI

Kako bismo proveli proces izbora materijala, primijenit ćemo digitalno-logičku metodu, uz pomoć koje ćemo odrediti faktor važnosti pojedinog svojstva materijala, te ćemo nakon toga primijeniti metodu graničnih vrijednosti, kako bismo dobili poredak najpoželjnijih materijala s obzirom na postavljene zahtjeve.

9.1. Digitalno-logička metoda

Unutar digitalno-logičke metode, svako svojstvo se uspoređuje s ostalim svojstvima, gdje je n broj svojstava koje ispitujemo. U ovom slučaju $n = 5$, te primjenom izraza $\frac{n(n-1)}{2}$, dolazi se do zaključka da je broj pitanja u ovom slučaju jednak 10. Nakon što se usporede sva svojstva, određuje se zbroj pozitivnih odluka, te se dobiva faktor važnosti B_i , koji se definira kao omjer pozitivnog broja pitanja i ukupnog broja pitanja. [24]

U [Tablica 4] je prikazana digitalno-logička metoda s dobivenim faktorom važnosti B_i za pojedino svojstvo predizabranog materijala.

Tablica 4. Digitalno logička metoda

Svojstvo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pozitivne odluke	B_i
Sintetski	0	0	0	1							1	0,1
Biokompatibilnost	1				0	1	1				3	0,3
K_{UF}		1			1			1	1		4	0,4
σ			1			0		0		0	1	0,1
Cijena				0			0		0	1	1	0,1

Prema dobivenim podacima, možemo vidjeti da se najveća vrijednost pridaje faktoru K_{UF} , što je i logično jer on, uz biokompatibilnost, je jedan od najvažnijih faktora kod izbora dijalizatora za korištenje, odnosno kod izbora polupropusnih membrana za dijalizator.

9.2. Metoda graničnih vrijednosti

Nakon provedene digitalno logičke metode, provest će se izbor materijala metodom graničnih vrijednosti.

Metoda graničnih vrijednosti jedna je od kvantitativnih metoda odlučivanja koja se odlikuje parametrom vrednovanja, M , koji se predstavlja kao tražena minimalna suma graničnih vrijednosti, Y_i , pomnoženih ili podijeljenih (ovisno da li se radi o gornjoj ili o donjoj granici) s reprezentativnim vrijednostima u tablici za odgovarajuća svojstva, X_i , te faktora važnosti svojstva, B_i . Odnosno, metoda graničnih vrijednosti se računa pomoću formule:

$$M = \left[\sum_{i=1}^{n_d} B_i \frac{Y_i}{X_i} \right]_d + \left[\sum_{j=1}^{n_g} B_j \frac{X_j}{Y_j} \right]_g + \left[\sum_{k=1}^{n_c} B_i \left| \left(\frac{Y_k}{X_k} \right) - 1 \right| \right]_c \quad (4)$$

gdje je cilj da prikazani izraz (odnosno M) teži minimumu. [24]

U [Tablica 5] su prikazani faktori važnosti i tražene granične vrijednosti. Samo jedna napomena: traženu vrijednost gdje želimo da je membrana sintetska će se skalirati na način gdje 1 predstavlja odgovor „ne“, a 3 predstavlja odgovor „da, u potpunosti sintetska“. Također, sukladno tome će se skalirati vrijednost biokompatibilnosti, gdje 1 predstavlja lošu biokompatibilnost, a 5 odličnu biokompatibilnost. Mogućnosti ultrafiltracije, odnosno koeficijenta protočnosti će se isto skalirati, gdje 1 predstavlja veoma nisku mogućnost protočnosti, a 5 maksimalnu moguću vrijednost koeficijenta protočnosti.

Tablica 5. Prikaz graničnih vrijednosti svojstava

Svojstvo	Pozitivne odluke	Faktor važnosti, B_i	Granične vrijednosti
Sintetski	1	0,1	min. 1
Biokompatibilnost	3	0,3	min. 1
K_{UF}	4	0,4	min. 1
σ	1	0,1	min. 39 MPa
Cijena	1	0,1	max. 14,55 HRK/kg

U [Tablica 6] možemo vidjeti implementaciju graničnih vrijednosti u tablicu sa svojstvima predizabranih materijala, odnosno možemo vidjeti prvi korak izbora materijala metodom graničnih vrijednosti.

Tablica 6. Prvi korak metode graničnih vrijednosti

Svojstvo, X_i	Sintetski materijal	Biokompatibilnost	K_{UF}	σ	Cijena
Materijal	-	-	-	MPa	HRK/kg
PS	3	5	5	90	2,87
PMMA	3	4	3	70	5,27
PA	3	4	4	80	6,78
CTA	1	3	2	39	14,55
B_i	0,1	0,3	0,4	0,1	0,1
Granična vrijednost	min. $Y_i=1$	min $Y_i =1$	min $Y_i =1$	min $Y_i =39$	max $Y_i =14,55$

U [Tablica 7] možemo vidjeti korištenje metode graničnih vrijednosti sukladno tome je li postavljena donja ili gornja granica na neko svojstvo materijala, te dobivene rezultate:

Tablica 7. Drugi korak metode graničnih vrijednosti

Svojstvo, X_i	Sintetski materijal	Biokompatibilnost	K_{UF}	σ	Cijena
Materijal	-	-	-	MPa	HRK/kg
PS	0,03	0,06	0,08	0,04	0,02
PMMA	0,03	0,08	0,13	0,06	0,04
PA	0,03	0,08	0,10	0,05	0,05
CTA	0,10	0,10	0,20	0,1	0,1

U [Tablica 8] možemo vidjeti treći, ujedno i zadnji korak izbora materijala metodom graničnih vrijednosti, u kojemu dolazi do sumiranja dobivenih rezultata za svaki materijal posebno, te na kraju se može vidjeti poredak predizabranih materijala, odnosno koji materijal najviše odgovara postavljenim zahtjevima.

Tablica 8. Treći korak metode graničnih vrijednosti i parametar vrednovanja, M

Materijal	Parametar vrednovanja, M	Rang
PS	0,24	1
PMMA	0,33	3
PA	0,30	2
CTA	0,60	4

9.3. Komentiranje rezultata

Kako je prikazano u formuli ranije, parametar vrednovanja M mora biti što manji, te je onaj materijal koji ima najmanji parametar vrednovanja M materijal koji najbliže odgovara postavljenim zahtjevima na analizirani proizvod.

U ovom procesu izbora materijala, materijal koji je zadovoljio sva tražena svojstva je polisulfon, što nije ni čudno jer je to jedan od materijala koji se danas naširoko koristi za proizvodnju polupropusnih membrana za sve vrste dijalizatora.

Sljedeći najpovoljniji materijal je poliamid, radi svojih iznimno dobrih svojstava što se tiče mogućnosti izvođenja visokoprotočnih dijaliza, za koje se i koristi.

Nakon poliamida, sljedeći preporučeni materijal izbora je polimetilmetakrilat, koji je poprilično raširen materijal za proizvodnju polupropusnih membrana dijalizatora i koji pokazuje dobra svojstva.

I na poslijetku tu je CTA, odnosno celulozna triacetatna membrana, koja se danas rijetko koristi u dijalizama.

Veoma je bitno napomenuti kako PS, osim što je po ovom diplomskom radu vodeći materijal za proizvodnju polupropusnih membrana dijalizatora, ima svoju modulaciju koja je već ranije spomenuta – polietersulfon (PES). Naime, PES je polimer koji dolazi iz iste porodice polimera kao i polisulfon, ali se karakterizira s još boljim svojstvima, te sve više i češće se stavlja u

upotrebu jer je veoma svestran i može se koristiti na različitim vrstama dijalize, veoma je biokompatibilan i može imati visok K_{UF} .

Još je veoma bitno naglasiti da se membrane dijalizatora skoro pa nikada ne izrađuju samo od „čistog“ polimera, već se polimerima dodaju razni tehnološki dodaci, tj. kemijski spojevi koji se implementiraju u njihovu strukturu kako bi se dobila još bolja, odnosno tražena svojstva koje liječnicima trebaju kako bi proces dijalize bio što efikasniji.

10. ZAKLJUČAK

Dijaliza je jedan od postupaka bez kojeg neki ljudi danas jednostavno ne bi mogli preživjeti i upravo iz tog razloga je ona od velike važnosti. Iz dana u dan se provode istraživanja i eksperimenti u svrhu unaprjeđenja samog procesa dijalize, pronalaska novih materijala za izradu dijalizatora, odnosno za izradu polupropusnih membrana dijalizatora, kako bi osobe koje boluju od kronične bolesti bubrega mogle nesmetano i bez poteškoća nastaviti živjeti.

U ovome radu je proveden izbor materijala za membrane dijalizatora, te se došlo do zaključka kako polimer polisulfon najbolje odgovara postavljenim zahtjevima koji se najvećim dijelom tiču funkcionalnosti membrane i spektra njihove upotrebe.

Veoma je bitno naglasiti kako ne postoji „krivi“, već postojeći materijal za izradu membrana dijalizatora, jer su mnogi materijali već u upotrebi i svaki materijal od kojega su izrađene membrane dijalizatora ima svoju svrhu i svoju mogućnost upotrebe. Također, svi spomenuti materijali u ovome radu se implementiraju s raznim dodacima, tj. kemijskim spojevima kako bi se dobila različita svojstva dijalizatora. Rezultat ovog rada, može se reći, je veoma općenit, jer da bi proveli pravo istraživanje na temu izbora materijala za membrane dijalizatora, trebalo bi provesti brojne godine istraživačkog rada u industriji i u praksi, kako bi se pronašao neki novi materijal koji može zamijeniti postojeće. U današnje vrijeme to je cilj mnogim znanstvenicima i liječnicima, te postoje mnoge studije na istu ili sličnu temu.

Cilj izbora materijala provedenog u ovome diplomskom radu je bio taj da težnja izabranog materijala bude u skladu sa zahtjevima za njegovo korištenje u visokoprotočnim dijalizatorima, koji danas pokazuju najbolje rezultate u liječenju dijalizom. Izabrani materijal, polisulfon, odgovara upravo onome što se danas događa u praksi, a to je da je upravo on jedan od najkorištenijih materijala za izradu membrana dijalizatora zbog svojih veoma dobrih fizikalnih i kemijskih svojstava, odlične biokompatibilnosti i relativno niske cijene.

LITERATURA

- [1] Hrvačević R. Savremene metode dijalize., Beograd 2012.
- [2] Vardhan A, Hutchison AJ. Peritoneal dialysis [Internet]. Sixth Edit. National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases, Sixth Edition. Elsevier Inc.; 2013. 520–533 p. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4617-0.00059-5
- [3] Transport P. Chapter 35 - Peritoneal Dialysis. doi: 10.1016/B978-1-4160-6640-8.00035-X
- [4] Kes P. Hemodijaliza : prošlost i sadašnjost Haemodialysis : Past and Present. 2001;10(1):269–82.
- [5] Devčić IM, Bubić I, Rački S. Online hemodijafiltracija - novi standard u liječenju hemodijalizom? Med Flum. 2010;46(4):489–97.
- [6] Hrvacevic R, Vavic N, Ignjatovic L, Pavlovic-Draskovic B, Elakovic D, Kronja G, et al. Predijalizna transplantacija bubrega. 2002;59(4):423–7. doi: 10.2298/vsp0204423h
- [7] Thomas B. CLINICAL EPIDEMIOLOGY Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR CLINICAL EPIDEMIOLOGY. J Am Soc Nephrol. 2017;28:2167–79.
- [8] De S, Roy A. Hemodialysis Membranes, For Engineers to Medical Practitioners. 2017.; doi: 10.1201/9781315116761
- [9] Luo J, Wu C, Xu T, Wu Y. Diffusion dialysis-concept, principle and applications. J Memb Sci. 2011;366(1–2):1–16.; doi: 10.1016/j.memsci.2010.10.028
- [10] Eswari JS, Naik S. A critical analysis on various technologies and functionalized materials for manufacturing dialysis membranes. Mater Sci Energy Technol. 2020;3:116–26. doi: 10.1016/j.mset.2019.10.011
- [11] Jurić I., Akutne Komplikacije Hemodijalize; Hemodijaliza. 2018;247–59.
- [12] Lee JA. Treatment of Acute Renal Failure in Neonate. J Korean Soc Neonatol. 2010;17(2):168. doi: 10.5385/jksn.2010.17.2.168
- [13] Zhou N, Liang R, Hu A. Nanotechnology for Water Treatment and Purification, Vol. 22. 2014.; doi: 10.1007/978-3-319-06578-6
- [14] Moran J. Technical Advances in Home Dialysis; doi: 10.1053/j.ackd.2009.02.008
- [15] Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. Nat Rev Nephrol; doi: 10.1038/s41581-018-0002-x

- [16] Ledebó I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration - Optimal efficiency and safety. *NDT Plus*. 2010;3(1):8–16.; doi: 10.1093/ndtplus/sfp149
- [17] Suzuki M, Ikeda Y, Abe M, Urano H. Membranes for hemodialysis. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med*. 1991;49 Suppl:133–40. doi: 10.1007/978-1-4020-2275-3_13
- [18] Velasco Barraza RD, Álvarez Suarez AS, Villarreal Gómez LJ, Paz González JA, Iglesias AL, Vera Graziano R. Designing a low cost electrospinning device for practical learning in a Bioengineering Biomaterials course. *Rev Mex Ing Biomed*. 2016;37(1):7–16. doi: 10.17488/RMIB.37.1.1
- [19] BC Renal Agency. Commonly used dialyzer specifications and substitution chart for visiting patients. 2016; Dostupno na: <http://www.bcrenalagency.ca/resource-gallery/Documents/Commonly Used Dialyzer Specifications and Subs Chart.pdf>
- [20] Žmak I.; Metodologija izbora materijala, Podloge za izbor Materijala., Fakultet strojarstva i brodogradnje, 2019
- [21] Web stranica: <https://www.slideshare.net/amarpandey12/dialyzer-137933551>., pristupljeno: 11.01.2022.
- [22] Web stranica: <https://polymerdatabase.com/home.html>., pristupljeno 11.01.2022.
- [23] Web stranica: <https://piweb.plasteurope.com/default.aspx?pageid=200>., pristupljeno 11.01.2022.
- [24] Marković L. Seminarski rad iz izbora materijala, Fakultet strojarstva i brodogradnje, 2019.

PRILOZI

I. Optički disk CD-R