

75500

**POLİVİNİLPIROLİDON KATKILI POLİSÜLFON
MEMBRANLARDA ÜRE VE KREATİNİN DİFÜZYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Müh. Tubanur KARAKAŞ

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 19 OCAK 1998

Tezin Savunulduğu Tarih : 12 ŞUBAT 1998

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Birgül TANTEKİN-ERSOLMAZ *Birgül Erolmaz*

Diğer Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Nuran DEVECİ *N. Deveci*

Doç. Dr. Gürkan HIZAL *Gürkan Hizal*

İ.İ. T.C. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
OKUMANTASYON MERKEZİ

ŞUBAT 1998

ÖNSÖZ

Hemodiyaliz akut veya kronik böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde en sık başvurulmuş bir tedavi yöntemidir. Türkiye’de kronik ve böbrek yetmezliği olup sürekli hemodiyaliz tedavisi görmesi gereken çok sayıda hasta mevcuttur. Ne yazık ki ülkemizde diyaliz hizmeti verebilecek tedavi merkezlerinin yetersiz ve hemodiyaliz tedavisinin pahalı olması bu hastaların tedavi olanaklarını azaltmaktadır. Bu amaçla İ.T.Ü Kimya Mühendisliği Bölümü’nde hemodiyalizde kullanıma uygun membranların hazırlanmasını ve Türkiye’de diyalizör üretimi için gerekli membran teknolojisini geliştirilmesini amaçlayan bir proje başlatılmıştır. Bu yüksek lisans tezi, hemodiyalizde kullanıma uygun polisülfon membranlar hazırlanarak proje kapsamında gerçekleştirilmesi planlanan çalışmalar için bir alt yapı oluşturma amacıyla hazırlanmıştır.

Bir mühendis olarak insan sağlığı açısından böylesine önemli bir konuda bana çalışma imkanı sunan, çalışmalarımın her aşamasında gösterdiği sonsuz desteği, motivasyonu, değerli bilgileri ve yakın ilgisi için hocam Sayın Doç. Dr. Birgül Tantekin-Ersolmaz’a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bütün deneysel çalışmalarım ve özellikle de tez hazırlama çalışmalarım sırasında her türlü yardımını ve fedakarlığını esirgemeyen, her konuda bana destek olan arkadaşım Araş. Gör. İsmail Bülbül’e, yine laboratuvar çalışmalarımı birlikte yaptığımız yardımlarını unutamayacağım arkadaşım Araş. Gör. Çiğdem Atalay-Oral’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana sağladıkları imkanlar ve gösterdikleri yakın ilgi ve alaka için başta Araş. Gör. Bilgin Hilmioğlu ve Araş. Gör. Hikmet İskender olmak üzere bütün Proses ve Reaktör Tasarımı Ana Bilim Dalı araştırma görevlilerine de teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca beni her konuda destekleyen, sevgilerinin ve emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme de çok teşekkür ederim.

Şubat 1998

Tubanur Karakaş

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	ii
SEMBOL LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
1.1 Hemodiyaliz Tanımı ve Önemi	1
1.2 Diyaliz Tarihsel Gelişimi	2
1.3 Tezin Amacı ve Organizasyonu	4
BÖLÜM 2 HEMODİYALİZİN TEMEL PRENSİPLERİ	7
2.1 Tanımlar ve Kavramlar	7
2.2 Klirens	12
2.3 Orta Molekül Teorisi	14
2.4 Diyalizör Membranlarının İnsana Uyumluluğu	16
2.5 Böbrek Yetmezliği Tedavisinde Kullanılan Diğer Membran Prosesleri	17
2.6 Diyalizör Çeşitleri	18
BÖLÜM 3 HEMODİYALİZ MEMBRANLARI	20
3.1 Hemodiyaliz Membranlarının Tarihsel Gelişimi	20
3.2 Hemodiyaliz Membran Malzemeleri	22

3.3 Faz Dönüşümü Yöntemi İle Membran Hazırlanması	23
3.4 Polisülfon Membran Hazırlama Çalışmaları	29
BÖLÜM 4 DENEYSEL ÇALIŞMALAR	31
4.1 Giriş	31
4.2 Membran Hazırlama	31
4.2.1 Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar	31
4.2.2 Asimetrik Membranların Hazırlanması	32
4.3 Geçirgenlik Deneyleri	33
4.3.1 Kullanılan Malzemeler	33
4.3.2 Deney Düzenegi	33
4.3.3 Geçirgenlik Deneylerinin Yapılışı	35
4.4 Üre ve Kreatinin Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	35
4.5 Deneysel Verilerden Geçirgenlik Değerlerinin Hesaplanması	36
4.6 Deney Parametreleri	37
4.7. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizleri	37
BÖLÜM 5 SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRMELER	39
5.1 Giriş	39
5.2 Döküm Çözeltilisindeki PVP/PS Oranının Etkisi	39
5.3 Gliserinleme Son İşleminin Etkisi	47
5.4 Banyo Ortamına Çözücü Katılmasının Etkisi	49
5.5 Banyo Ortamına Şişme Sağlayıcı Bileşen Katılmasının Etkisi	52
BÖLÜM 6 VARGILAR VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ	63

SEMBOL LİSTESİ

J	: Kütle akısı
D	: Difüzyon katsayısı
A	: Membran yüzey alanı
dC/dT	: Konsantrasyon gradyenti
R	: Direnç
$\mathcal{P}$	: Geçirgenlik
KU_r	: Ultrafiltrasyon katsayısı
Q	: Hacimsel debi
C	: Konsantrasyon
K	: Klirens
V	: Hacim
l	: Kalınlık
t	: Zaman

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1 Hemodiyalizin temel prensibi	2
Şekil 2.1 Diyalizörde difüzyona karşı oluşan dirençlerin şematik gösterimi	9
Şekil 2.2 Diyalizörde kütle dengesi	13
Şekil 2.3 Böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan membran prosesleri	17
Şekil 3.1 Mikrogözenekli membran oluşumunu gösteren üçlü faz diyagramı	25
Şekil 3.2 Tipik membran yapılarının taramalı elektron mikroskop fotoğrafları	26
Şekil 3.3 Granül yapıya sahip bir membran kesitinin SEM fotoğrafı	27
Şekil 3.4 Farklı konsantrasyonlardaki poliamid çözeltilerinden elde edilmiş membranların kesit SEM fotoğrafları	28
Şekil 4.1 Diyaliz hücresi	34
Şekil 4.2 Diyaliz sistemi	34
Şekil 5.1 Farklı PVP/PS oranlarında hazırlanan membranların üre geçiş hızları	40
Şekil 5.2 Farklı PVP/PS oranlarında hazırlanan membranların kreatinin geçiş hızları	40
Şekil 5.3 Üre ve kreatinin geçirgenliklerinin PVP/PS oranı ile değişimi	43
Şekil 5.4 Farklı PVP/PS oranında hazırlanan membranların SEM fotoğrafları	44
Şekil 5.5 Gliserinleme öncesi ve sonrasına ait üre geçiş hızları	47
Şekil 5.6 Gliserinleme öncesi ve sonrasına ait kreatinin geçiş hızları	48
Şekil 5.7 Gliserinleme işleminin üre ve kreatinin geçirgenliklerine etkisi	48
Şekil 5.8 Banyo ortamındaki NMP konsantrasyonu değişimine bağlı olarak elde edilen üre geçiş hızları	49

Şekil 5.9	Banyo ortamındaki NMP konsantrasyonu değişimine bağlı olarak elde edilen kreatinin geçiş hızları	49
Şekil 5.10	Banyo ortamına NMP katılmasının üre ve kreatinin geçirgenliklerine etkisi	50
Şekil 5.11	Banyo ortamına NMP katılması ile elde edilen membranların SEM fotoğrafları	51
Şekil 5.12	Banyo ortamına %40 IPA katılmasının üre geçiş hızına etkisi	53
Şekil 5.13	Banyo ortamına % 40 IPA katılmasının kreatinin geçiş hızına etkisi	53
Şekil 5.14	Banyo ortamına % 30 IPA katılmasının üre geçiş hızına etkisi	54
Şekil 5.15	Banyo ortamına % 30 IPA katılmasının kreatinin geçiş hızına etkisi	54
Şekil 5.16	Banyo ortamına IPA katılması ile elde edilen membranların SEM fotoğrafları	56



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1	En çok kullanılan hemodiyaliz membranlarında ultrafiltrasyon katsayısı değerleri	12
Tablo 4.1	Kullanılan membranların hazırlanma şartları ve son kalınlıkları	38
Tablo 5.1	Farklı PVP/PS oranlı membranların üre ve kreatinin geçirgenlikleri	42
Tablo 5.2	IPA etkisini incelemek üzere hazırlanan banyo bileşimleri	52



ÖZET

Hemodiyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığıyla akut veya kronik böbrek yetmezliği çeken hastaların kanı ile normal kan elektrolitlerini içeren diyalizat çözeltisi arasında gerçekleşen bir değiş tokuş olayıdır. Bu değişme olayı hastanın kanından zehirli atık maddeleri uzaklaştırır ve aynı zamanda elektrolitleri de normale yakın bir biçimde dengeler. Hemodiyaliz tedavisi haftada birkaç kez düzenli olarak tekrarlanırsa teknik olarak böbrekleri artık çalışmayan hastaya sınırsız yaşama olanağı verebilir.

Bu çalışmada polivinilpirolidon(PVP)/polisülfon(PS) polimerlerinin harmanlanması ile hemodiyalizde kullanıma uygun membranların hazırlanması, hazırlanan membranların üre ve kreatinin geçirgenliklerinin belirlenmesi ve membran hazırlama şartlarındaki değişikliklerin membran yapısına etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Geçirgenlik ölçümleri için arasına test edilecek membranın yerleştirildiği iki adet cam hazneden oluşan bir diyaliz hücresi kullanılmıştır. Bu hücrenin bir haznesine üre veya kreatinin bulunan metabolit çözeltisi diğer haznesine de deney sırasında sürekli sirkülasyonu sağlanan saf su konulmuştur. Deney sırasında metabolit çözeltisinden belirli zaman aralıklarında numuneler alınarak membrandan geçen üre ve kreatinin konsantrasyonları bir UV spektrofotometre yardımıyla belirlenmiştir.

Deneylerde kullanılan PVP katkı PS membranlar faz dönüşümü yöntemi uygulanarak hazırlanmıştır.Çözücü olarak N-metilpirolidon (NMP), çöktürme ortamı olarak ta saf su kullanılmıştır. Membran hazırlama çalışmalarında membran yapısına ve geçirgenliğine etki edebilecek üç önemli parametre incelenmiştir. Bu parametreler döküm çözeltisindeki PVP/PS oranı, çöktürme banyosunun içeriği ve gliserinleme son işlemidir.

Yapılan bütün deneylerde üre geçirgenliğinin kreatinin geçirgenliğinden büyük olduğu gözlenmiştir. Üre molekülü kreatinin molekülüne kıyasla daha küçük olduğundan üre difüzyonunun kreatinin difüzyonundan daha hızlı olması beklenen bir sonuçtur. Membran matrisine gözenek oluşturuucu madde olarak katılan PVP miktarı arttıkça geçirgenliklerin arttığı saptanmıştır. Deneylerde üre ve kreatininin membran malzemesi ile etkileşime girerek membran yüzeyinde adsorplandığı düşünülmektedir. Gliserinleme işleminin membranın gözenek yapısını genişleterek geçirgenliği arttırdığı görülmüştür. Çöktürme ortamına (su) çözücü (NMP) katılmasının membran geçirgenliğini azalttığı, aynı ortama şişme sağlayıcı bileşenin (izopropilalkol) katılmasının ise geçirgenliği arttırarak üre adsorpsiyonunu azalttığı gözlenmiştir.

SUMMARY

DIFFUSION OF UREA AND CREATININE IN POLYVINYLPYRROLIDONE ADDED POLYSULFONE MEMBRANES

Since ancient times people have believed that diseases result from impurities in the body. Methods of purifying the organism and correcting the body's humoral balance have been disputed throughout the centuries. The blood purification health maintenance program of the 17 th and 18 th century for the well-to-do was adequate purgation every week, application of a strong emetic once a month, and blood-letting twice a year, in the spring and in the fall. In our modern times extra-corporeal blood purification techniques like hemodialysis are basically used to treat people which suffer from kidney failure.

Hemodialysis is applied to the treatment of the patient which suffer from chronic and acute kidney failure to remove toxic metabolic wastes like urea, uric acid and creatinine from their blood. During a hemodialysis run arterial blood is passed over one side of the artificial kidney membrane, while a dialysate solution containing a buffered and isotonic mixture of dextrose and salts is circulated on the other side. The composition of the dialysate is set to maintain the correct ionic balance in the blood. The concentration difference across the membrane between blood and dialysate streams causes small solutes to diffuse through the membrane while larger molecules like proteins and blood cells are rejected. An additional aim of hemodialysis is the removal of excess body fluid, and therefore the process is also driven by a small pressure difference, typically of 0.2 bar. This pressure difference is high enough to produce 1-4 liter urine which is not produced by the kidney of the patient.

People suffering from chronic and acute kidney failure should preferably have their blood cleaned continuously. For practical and economical reasons, dialysis is performed only two or three times a week. A typical hemodialysis treatment lasts from 4 to 6 hours. Approximately 460000 kidney failure patients are treated with hemodialysis in the world and the number of patients is increasing by 7 to 8 percent annually.

During clinical hemodialysis, two physical processes are in operation simultaneously. The first process, diffusion, describes the movement of solutes, such as urea, creatinine, from the blood compartment to the dialysate across a semipermeable membrane, and the movement of substances such as calcium and bicarbonate from the

dialysate into the blood. The driving force for this movement is the concentration gradient across the membrane. The amount of material that diffuses or fluxes across the semi permeable membrane is a function of the concentration gradient, the surface area of the membrane, and the diffusivity of the membrane which is a unique property dependent on the membrane material and temperature.

The other principle operating during hemodialysis is convection or ultrafiltration. This involves bulk movement of solvent and solute across the membrane. Fluid moves under hydrostatic pressure from the blood to the dialysate compartment. The quantity of fluid ultrafiltered depends on the pressure difference between the blood and dialysate compartments. This transmembranes pressure (TMP) can be controlled by varying the pressure in the dialysate or blood compartments. Decreasing dialysate pressure will increase ultrafiltration. The rate of ultrafiltration is dependent on the pressure gradient across the membrane, the surface area of the membrane, and the ultrafiltration properties of the membranes. The transport of large molecular weight substances increase with increasing ultrafiltration rate but the main purpose of ultrafiltration is to remove excess body fluid.

The primary purpose of the dialysis treatment is to remove the metabolic wastes which are normally eliminated by the kidney and to maintain mineral and water balance. There are a large number of materials which accumulate during renal failure other than urea, creatinine, and uric acid which may be important to remove but not known at this time. In the past there was a large search for 'uremic' toxin but now it appears evident that the uremic syndrome is probably not caused by the accumulation of a single substance, but is most likely the results of presence of a number of toxic agents. There are currently two views: Babb and Schribner at the University of Washington feel that the most important uremic toxins have a molecular weight in the range of 1000-2000 Dalton, so-called 'middle molecules' while many others feel that the major toxins are much smaller, being in the range of urea (100-200 Dalton).

In hemodialysis, most important and useful characteristics of a dialyzer are clearance and ultrafiltration coefficient. Clearance describes the amount of blood that can be completely cleared of a given solute in unit time. Thus, if 100 ml of blood per minute is completely cleared of urea as it passes through the dialyzer, the dialyzer is said to have an urea clearance of 100 ml/min. The ultrafiltration coefficient (KUF) is the number of milliliters of fluid transferred across the membrane per hour when 1 mm Hg TMP is applied. For the patient who tends to gain large amounts of weight between treatments, it is necessary to use a dialyzer with an ultrafiltration capability high enough to allow removal of fluid gained.

The dialyzer membrane is the main determinant of what and how much is removed during dialysis. As the most important component of the dialyzer, dialysis membranes are generally classified into cellulosic and non-cellulosic types. In the literature on dialysis membranes and their clinical applications, cellulosic membranes are referred to as that class of membranes that is based on the cellulose molecule. This molecule is

synthesized in nature from a glucose monomer and may be used directly as a membrane polymer in a highly purified form. In addition to purified cellulose, chemically modified cellulose is also used as a basic polymer for dialysis membranes. The most commonly used cellulosic membranes are cellulose acetate, hemophan, cuprophane, and other modified cellulose. A second class of membranes is commonly referred to as synthetic. They are made of man-made non-cellulosic polymers. Examples of synthetic polymers are polysulfone, polyacrylonitrile, polymethylmethacrylate, and polypropylene. A common property of these membranes is that their monomer is not found in nature. Synthetic membranes have higher ultrafiltration rates and in general more biocompatible than cellulosic membranes.

The properties of membranes with optimal performance in hemodialysis can be defined as follows:

- (a) The active membrane layer should be as thin as possible to obtain high transmembrane fluxes.
- (b) The porosity of the membrane at the surface as well as in the matrix should be as high as possible to provide high transmembrane fluxes.
- (c) The membrane structure should guarantee a certain minimum mechanical strength.
- (d) The diffusion coefficient in the membrane should be high.
- (e) The membrane should have good blood compatibility.
- (f) The pore size distribution should be as narrow as possible to obtain a sharp molecular weight cut-off.
- (g) All materials of the final membrane have to be nontoxic and chemically inert.

The goal of this study is to prepare and characterize polysulfone membranes for hemodialysis applications and to investigate the effect of preparation parameters on the separation properties of the membranes and their structure. For this purpose permeabilities of urea and creatinine through polysulfone membranes were studied using a dialysis test cell. The dialysis cell is made from two detachable glass compartments and the membrane under investigation is placed between the two compartments. Urea or creatinine solution is placed in the left-hand side of the cell and distilled water is circulated in the right-hand side using a peristaltic pump. During the experiments samples from the left-hand side of the cell were taken out periodically. For the estimation of urea and creatinine concentration a UV spectrophotometer was used. All experiments were carried out in 37 °C in a water bath and before the start of each experiment, urea and creatinine solutions and the membrane was preconditioned at the required temperature.

The membranes prepared in this study are polysulfone (PS) based asymmetric polymeric membranes. Polysulfone is used as the primary polymeric component of the membrane because of such beneficial characteristics as thermal stability, resistance to

acid, alkali, and salt solutions, high mechanical strength, etc. Polyvinylpyrrolidone (PVP) is added to the polysulfone polymer in order to modify the structure and surface characteristics of the polysulfone membranes. The membranes used in the experiments were prepared by phase inversion technique. Casting solutions were prepared by dissolving appropriate amounts of PS and PVP in N-methylpyrrolidone (NMP). The solution was mixed with a mechanical mixer to obtain a homogenous solution. Then the casting solution was cast in the form of a thin film of a certain thickness on a glass plate using a casting knife. The cast films were then immersed in a coagulation bath to obtain asymmetric structure. After coagulation bath, membranes could be soaked in a 20% (vol.) glycerine bath to fill the pores of the membranes with this hydrophilic fluid so as to enhance pore wetting. Finally membranes were dried at 60 °C for 20 minutes.

The effect of three significant preparation parameters on the permeability of membranes have been investigated: the PVP/PS ratio in the casting solution, the composition of the precipitation bath and glycerinization post treatment.

All membranes exhibited higher permeabilities for urea than creatinine, as expected. Because the movement of molecules by diffusive transport is inversely proportional to their molecular weight urea due to its lower molecular weight should exhibit faster permeation rate than creatinine.

It was observed that urea and creatinine were adsorbed and accumulate on the membrane, for most of the membranes prepared. Adsorption of urea and creatinine to membrane can be explained by electrostatic interaction between membranes and the molecules. Accumulation of urea and creatinine at the membrane surface is called concentration polarization and is defined as the formation of a concentration boundary layer near the membrane. This phenomena delays the permeation of molecules through the membrane and decreases the permeabilities.

Membranes prepared from casting solutions of six different PVP/PS ratios (0, 0.25, 0.40, 0.60, 0.80, 1.0, by weight) exhibited higher urea and creatinine permeabilities as the PVP/PS ratio in the casting solution were increased. Higher PVP/PS ratio in the casting solution results in higher porosity in the membranes. This is due to the fact that PVP is a water soluble polymer and diffuses into the coagulation bath since coagulation bath containing water.

When membranes were soaked in 20% (vol.) glycerine bath, they exhibited increases in urea and creatinine permeabilities. Glycerinization post treatment enlarges the pores of the membranes and therefore enhances the permeabilities.

The addition of solvent (NMP) into the precipitation bath decreased both urea and creatinine permeabilities. This behavior is in accordance with the expectation of small

pore structure due to the decreased precipitation rate when solvent is added into the precipitation bath. Indeed, it is even possible to change from porous to nonporous membrane by adding solvent to the coagulation bath. It was observed that the permeabilities of urea and creatinine of membranes precipitated in a coagulation bath containing 40% NMP were slightly more than the permeabilities of urea and creatinine of membranes precipitated in a coagulation bath containing 20% NMP. This situation can be explained by two effects: when solvent is added into the coagulation bath, delayed demixing tends to produce nonporous membranes with thick and dense top layers, whereas low interfacial polymer concentration tends to produce more open top layers which increases the permeabilities of molecules.

Effect of addition of a swelling agent (Isopropylalcohol) into the precipitation bath was investigated by preparing membranes from casting solution of PVP/PS=1 ratio. Isopropylalcohol (IPA) was added into the precipitation bath, both urea and creatinine permeabilities increased and the highest permeabilities of urea and creatinine were obtained in this case. The most important result was that the accumulation or adsorption of urea on the membrane surface was not observed. When IPA was added into the coagulation bath, it swells the polymer. The presence of the swelling agent acts in favor of the introduction of the precipitation medium into the casting solution, in exchange for the pore-former (PVP) and solvent (NMP) resulting in the formation of a membrane with high porosity. For creatinine, similar situation was not observed. It can be concluded that the pore size of membranes prepared from the coagulation bath containing IPA as a swelling agent was suitable for faster urea, but not creatinine. So the creatinine molecules accumulate on the membrane surface as occurred for the membranes prepared without presence IPA in the coagulation bath.

BÖLÜM 1

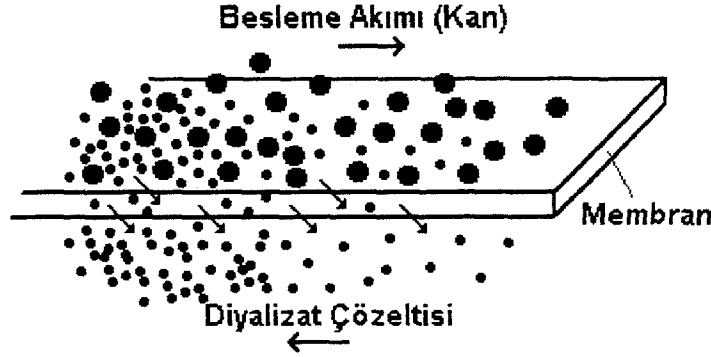
GİRİŞ

1.1 HEMODİYALİZİN TANIMI VE ÖNEMİ

Hemodiyaliz akut veya kronik böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde üre, ürik asit, kreatinin, fosfat gibi toksik metabolik atıkların kandan uzaklaştırılması için kullanılan bir tedavi yöntemidir. Günümüzde dünyada yaklaşık 460 000 böbrek hastası hemodiyaliz tedavisi görmekte olup bu rakam her yıl % 7-8 oranında artmaktadır [1]. Kronik böbrek yetmezliği gösteren hastaların kanlarının sürekli olarak temizlenmesi gerekmektedir. Ancak pratik ve ekonomik nedenlerden dolayı diyaliz işlemi haftada iki veya üç defa ve her seferinde 4-6 saat kadar uygulanır. Ülkemizde de hemodiyaliz tedavisi görmekte olan çok sayıda hasta mevcuttur. Bu hastalara hizmet verebilecek diyaliz merkezlerinin sayısının az olmasının yanı sıra hemodiyaliz tedavisinin pahalı olması çok sayıda böbrek hastasının yeterli veya hiç tedavi görememesine neden olmaktadır.

Hemodiyaliz sırasında “suni böbrek” olarak da adlandırılan membranın bir tarafından arterial kan geçerken diğer tarafından diyalizat adı verilen çeşitli tuzlar ve dekstroz ihtiva eden bir sulu çözelti geçirilir. Diyalizat bileşimi kandaki iyon ve asit-baz dengelerini, kan ve diyalizat arasında gerçekleşen bir değiş tokuş aracılığıyla normalize etmek üzere ayarlanır. Membranın iki tarafındaki kan ve diyalizat akımları arasındaki konsantrasyon farkı, kandaki istenmeyen küçük molekül ağırlıklı maddelerin membrandan difüze olmasına sebep olur. Bunun yanı sıra protein ve hücreler gibi kandaki daha büyük moleküller ise membrandan geçemeyerek kanda kalır. Hemodiyalizde membrandan madde geçişinin bu temel prensibi Şekil 1.1’de görülmektedir. Hemodiyaliz sırasında gerçekleştirilmek istenen bir diğer olay da fazla

vücut sıvısının uzaklaştırılmasıdır. Bunun için proseste membranın iki tarafı arasında ufak bir basınç farkı (≈ 200 mm Hg) uygulanarak hastanın böbrekleri tarafından üretilmemiş bir miktar idrar da oluşturulur.



Şekil 1.1 Hemodiyalizin temel prensibi

Hemodiyaliz tedavisinin can damarı kandaki toksik maddelerin giderilmesi amacıyla kullanılan yarı geçirgen membrandır. Bir hemodiyaliz seansında kullanılan membranı ihtiva eden diyalizör ikinci bir defa kullanılmamakta ve atılmaktadır. Sentetik membranların hemodiyalizde ilk kullanımının üzerinden 40 yıldan fazla geçmiş olmasına rağmen hemodiyaliz membranlarının hala biyoyumsuzluk, protein adsorpsiyonu, sınırlı ömürlü olması gibi sorunları mevcuttur. Bunun yanı sıra rekabetin çok şiddetli olduğu membran teknolojisinde membran üretiminin incelikleri üretici firmalar tarafından son derece gizlilik içinde tutulmakta ve üretim gelişmiş ülkelerdeki firmaların tekelinde bulunmaktadır. Bu nedenle Türkiye’de diyaliz tedavisi için gerekli membran diyalizörleri yurtdışından ithal edilmektedir.

1.2 HEMODİYALİZİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Diyaliz küçük moleküllerin geçişine izin veren buna karşılık büyük moleküllerin geçişini engelleyen membranların kullanıldığı bir ayırma prosesidir. İlk olarak 1854 yılında İskoçyalı kimyacı Thomas Graham tarafından tanımlanmıştır [2]. Graham, hayvan bağırsağından yararlanarak elde ettiği membranlarla ilk diyaliz çalışmalarını

gerçekleştirmiştir. 19. yüzyılın ikinci yarısında araştırmacılar parşömen kağıdından ve kolloidondan yaptıkları membranlarla diyaliz alanındaki çalışmaları sürdürmüşlerdir [3]. Kolloidon özellikle molekül ağırlığı 5000 Dalton'dan büyük moleküllerin geçişini önlediği için faydalı bulunmuştur. 1889 yılında İngiliz araştırmacı Richardson tarafından insan kanının kullanıldığı ilk hemodiyaliz çalışmaları yapılmıştır [3]. Richardson kolloidon membranlar kullanarak kandaki ve diğer vücut sıvılarındaki maddeleri, kristaloid ve kolloid maddeler olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Bu madde gruplarından kristaloid maddelerin membrandan kolayca geçtiği, kolloidal maddelerin ise geçemediği belirlenmiştir.

Hemodiyaliz alanında gerçek anlamda yapılan ilk çalışmalar Abel, Rowntree ve Turner tarafından gerçekleştirilmiştir [2]. Abel ve çalışma arkadaşları bugünün içi boş lif (hollow fiber) diyalizörlerine benzeyen bir cihaz tasarlamışlardı. Bu cihaz, geniş bir cam tüp içerisine yerleştirilen bir seri tüp şeklindeki kolloidon membrandan oluşmaktaydı. Abel ve arkadaşları bu cihazı öncelikle kanda bulunan salisilik asit tuzlarının giderilmesi amacıyla geliştirmişlerdi. Daha sonraki çalışmalarda üre ve azotlu bileşiklerin de etkin olarak uzaklaştırılabildiğini kanıtlamışlardır. Bu olumlu gelişmelerin belirlendiği cihaz sadece hayvanlar üzerinde denenmiştir.

İnsanlar üzerinde denenen ilk hemodiyaliz çalışmaları 1915 yılında Almanya'da George Haas tarafından gerçekleştirilmiştir [2]. Haas, Abel ve arkadaşlarının geliştirdiği cihaza oldukça benzer bir sistem geliştirmiştir. Bu sistemde yeterli yüzey alanı elde etmek için altı tane cihazı birbirine paralel olarak birleştirerek sürekli akım sağlamıştır. Ayrıca Haas çalışmalarında kandaki pıhtılaşmayı önlemek amacı ile antikoagülant madde olarak heparini bulup kullanan ilk bilim adamıdır. Haas tarafından geliştirilen sürekli akımın sağlandığı bu proses ile bir böbrek hastasına ilk diyaliz tedavisi uygulanmıştır.

Böbrek yetmezliği tedavisinde hemodiyalizin ilk klinik uygulaması 1943 yılında William Kolff tarafından gerçekleştirilmiştir. Kolff, gerçek anlamda fonksiyonel yapay böbreği geliştiren ilk araştırmacıdır. Aslında Kolff tarafından 1940 yılında tasarlanan bu sistemin kliniklerdeki uygulaması İkinci Dünya Savaşı'ndan dolayı 1943 yılına

kadar engellenmiştir. İlk yapay böbrek olarak adlandırılan bu cihaz, 25-30 metre uzunluğunda 1 inch kalınlığında selofan tüplerle sarılı alüminyum silindirin yaklaşık 100 litrelik diyalizat tankının içerisinde dönerek çalıştırılmasından oluşmaktaydı. Bu gelişmelerden iki yıl sonra Kolff'un tedavi ettiği bir böbrek hastası hayatta kalmayı başarmıştır [3].

Hemodiyaliz çalışmalarında kullanılmak üzere ilk paralel plaka diyalizörler, 1948 yılında Skeggs ve Leonard tarafından geliştirilmiştir [2]. Bu diyalizörler çeşitli sayıda düz selüloz tabakalardan oluşmuş olup, her selüloz çifti düz plastik bloklarla birbirinden ayrılmıştır. Cihaz, kanın iki selüloz tabaka arasında, diyalizat sıvısının ise plastik bloklar ile selüloz tabakalar arasında akması prensibine göre tasarlanmıştır.

1966 yılında Richard Stewart ilk içi boş liflerden oluşmuş diyalizörleri yapmıştır. İç çapı 30 mikron olan 800 tane içi boş lifin 3 inch çapında plastik bir tüp içerisine yerleştirilmesinden oluşan cihazın kullanımı, etkin bir diyalizör dizaynı olduğu kanıtlandıktan sonra hızla yaygınlaşmıştır .

1.3 TEZİN AMACI VE ORGANİZASYONU

Hemodiyaliz böbrek yetmezliği tedavisinde en sık uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bilindiği üzere son dönemde böbrek yetmezliğinin tek tedavisi böbrek naklidir. Hastalar uygun böbrek bulma şansına sahip olana kadar hayatlarını hemodiyaliz ile devam ettirmek zorundadırlar.

Ülkemizde kronik böbrek yetmezliği çeken çok sayıda hasta mevcuttur. Bu hastalara diyaliz hizmeti verebilecek kuruluşların yetersiz olması çok sayıda böbrek hastasının tedavi olanaklarını azaltmaktadır. Diyalize girmesi gerektiği halde giremeyen hasta sayısının diyalize giren hasta sayısına yakın olduğu tahmin edilmektedir. Kaliteli bir diyaliz tedavisi haftada 12 saat kadar uygulanırken. Türkiye’de bu süre 6-8 saat kadardır. Ülkemizdeki bu düşük süreli uygulamanın başlıca sebepleri yeterli diyaliz merkezlerinin olmaması ve diyaliz tedavisinin pahalı olmasıdır. Bu nedenlerle diyalize

giremeyen veya yeterli sürede diyaliz tedavisi göremeyen hastaların sayısı oldukça fazladır.

Hemodiyaliz tedavisinin pahalı olmasının en büyük sebebi, kullanılan membranı içeren diyalizör setinin ve diyalizat çözeltisinin yurtdışından ithal ediliyor olmasıdır. Bir diyalizör setinin maliyeti diyaliz tedavisinin toplam maliyetinin yaklaşık % 55-60'ını oluşturmaktadır. Hemodiyaliz tedavisinin pahalı olması diyalize girmesi gereken fakat ekonomik nedenlerden dolayı tedavi edilemeyen hastalar için hayati önem taşımaktadır.

İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nde böbrek yetmezliği olan hemodiyalizde kullanılan içi boş lif (hollow fiber) konfigürasyonunda membranların hazırlanmasını ve Türkiye'de diyalizör üretimi için gerekli membran teknolojisini geliştirilmesini amaçlayan geniş kapsamlı bir proje başlatılmıştır. Bu projenin başarı ile sonuçlanması sağlandığı takdirde hemodiyaliz membranlarını ülkemizde üretebilmek için gerekli teknoloji geliştirilmiş olacaktır. Membran hazırlama oldukça kompleks ve çok parametrelili bir işlemdir. Hemodiyaliz amaçlı içi boş lif membranlar hazırlamak için önce bir alt yapı çalışmaları yapılmalı ve membran hazırlama yöntemleri, kullanılan polimerik membran malzemelerinin özellikleri, membran hazırlama parametreleri belirlenmelidir. Hazırlanacak membranlarda istenen gözenek büyüklüğü ve dağılımı, membran kalınlığı ve geçirgenliği gibi parametrelerin optimum değerleri ve hazırlama parametrelerinin membran özellikleri üzerine etkileri belirlenmelidir. Bu çalışmalar düz membranlar hazırlanarak gerçekleştirildikten sonra içi boş lif (hollow fiber) membran çalışmalarına başlanılabilir.

Bu tezde düz levha (flat sheet) şeklinde polisülfon membranlar hazırlanarak proje kapsamında gerçekleştirilecek içi boş lif konfigürasyonunda membranların hazırlanması için bir alt yapı oluşturulacaktır. Bu çalışmanın amacı membran hazırlama şartlarının etkilerini incelemek üzere değişik şartlarda hazırlanan membranların üre ve kreatinin geçirgenliklerini ölçerek ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile yapı analizlerini yaparak karakterize etmektir. Membran hazırlamada faz dönüşümü yöntemi uygulanacak ve faz dönüşümü yönteminde önemli olduğu bilinen üç

parametre incelenecektir. Bunlar sırasıyla polisülfon matrisi içerisine hidrofilik bir polimerin katılması, çöktürme banyosunun bileşimi ve gliserinleme son işlemidir.

Tezin organizasyonu şu şekilde olacaktır: Bölüm 2’de hemodiyaliz ve temel prensipleri hakkında genel bilgiler sunulacaktır. Hemodiyaliz membranları ve hazırlama yöntemlerine ait bilgiler Bölüm 3’te yer alacaktır. Membran hazırlama çalışmaları ve geçirgenlik deneyleri Bölüm 4’te anlatılacak ve bunu deney sonuçlarını ve yorumları içeren Bölüm 5 izleyecektir. Son olarak bu çalışmadan çıkarılan vargılar ve ileride yapılacak çalışmalar için öneriler Bölüm 6’da yer alacaktır.



BÖLÜM 2

HEMODİYALİZİN TEMEL PRENSİPLERİ

2.1 TANIMLAR VE KAVRAMLAR

Bütün diyaliz prosesleri, küçük moleküllerin geçişine izin verirken, büyük moleküllerin taşınımını engelleyen, bir çeşit yarı geçirgen membrandan faydalanır. Sürekli hemodiyaliz, sağlıklı bir böbrek tarafından gerçekleştirilemeyen süzme işlemi ile su ve elektrolit dengesinin sağlanması görevini üstlenir. Hemodiyaliz sistemi başlıca iki ana kısımdan oluşur. Bunlardan birincisi yarı geçirgen membranı ihtiva eden diyalizör, ikincisi ise pompalar, borular ve kontrol monitörleridir. Kan diyalizör membranının bir tarafından akarken, diyalizat çözeltisi ters yönde membranın diğer tarafında akar. Burada diyalizat sıvısının bileşimi normal damar içinde dolaşan sıvının bileşimine yakındır [4].

Hemodiyaliz sırasında aynı anda iki fiziksel proses gerçekleşir. Bunlardan birincisi “difüzyon” olup; üre, kreatinin, ürik asit gibi toksik maddelerin yarı geçirgen membran aracılığı ile kandan diyalizat sıvısına, bunun yanı sıra kalsiyum ve bikarbonat gibi maddelerin de diyalizattan kana geçişini tanımlar. Bir başka deyişle difüzyonla taşınım, çözücünün olmadığı durumda membranın bir tarafından diğer tarafına, çözünen maddenin kendi moleküler hareketi ile gerçekleşen geçişidir. Membranın bir tarafından diğer tarafına bu hareketin sebebi, membranın iki tarafı arasında oluşan konsantrasyon gradyentidir. Yarı geçirgen membrandan difüze olan madde miktarı, membran yüzey alanının, konsantrasyon gradyentinin, membran malzemesine ve sıcaklığa bağlı olarak değişen membran difüzivitesinin ve membranın çözücü ve çözünen ile yaptığı ara yüzeylerin bir fonksiyonudur.

Yarı geçirgen membrandan gerçekleşen madde difüzyonu aşağıdaki ifade ile tanımlanabilir:

$$J_i = - D_i \cdot A \cdot \frac{dC_i}{dx} \quad (2.1)$$

Bu ifadede i indisi bileşeni, J kütle akısını (mg/s), D , difüzyon katsayısını (cm^2/s), A , membran yüzey alanını (cm^2) ve $\frac{dC}{dx}$, konsantrasyon gradyentini (mg/ml.cm) gösterir.

Diyaliz işlemi sırasında konsantrasyon değişiminin lineer olduğu kabul edilirse Eşitlik (2.1) aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$J_i = - D_i \cdot A \cdot \frac{\Delta C_i}{\Delta x} \quad (2.2)$$

Eşitlik (2.2) yeniden düzenlendiğinde:

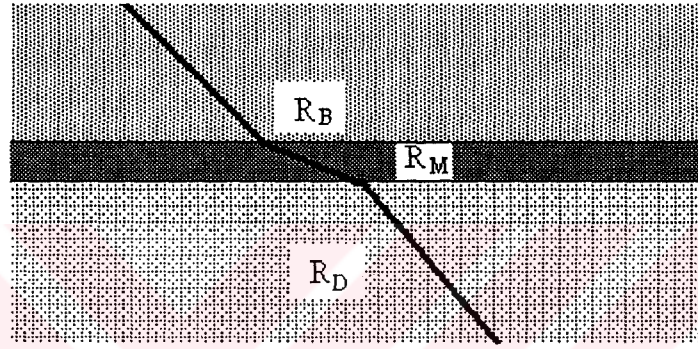
$$\frac{J_i}{A} = - \frac{\Delta C_i}{R} \quad (2.3)$$

eşitliği elde edilir ki burada $R = \Delta x/D_i$ olup direnci temsil etmektedir [5].

Eşitlik (2.3) ten de görüldüğü üzere birim alandaki madde akışı konsantrasyon gradyenti ile doğru, maddenin kandan diyalizata geçişi sırasında karşılaştığı direnç ile ters orantılıdır. Bu direnç kan tarafındaki direnç, membran direnci ve diyalizat tarafındaki direncin toplamına eşittir. Toplam direnç ne kadar az olursa, diyalizörün etkinliği de o kadar fazla olur. Kan ve diyalizat tarafındaki dirençler, membranın her iki tarafındaki kanın ve diyalizat çözeltisinin akış karakteristikleri ile membran ve sıvı arasındaki ara yüzeydeki sıvı tabakasının dağılımına bağlıdır. Ayrıca membran direnci, membranın kalınlığı kadar kimyasal karakteri ve üretim proseslerine de bağlıdır. Diyalizör membranların konfigürasyonu bağlı direnci saptamak açısından oldukça önemlidir.

Yarı geçirgen bir membrandan difüzyon ile geçişi belirleyen dört temel parametre vardır:

a) Membranın Geçirgenlik Sabiti ($\mathcal{P}$): Çözünen maddenin membranın diğer tarafına geçen miktarını belirler. Kandan diyaliz sıvısına geçiş olması için her molekül önce kandan sonra diyaliz membranından en son olarak da diyaliz sıvısına geçmelidir. Kan, membran ve diyaliz sıvısını içeren bölümlerin her biri bu geçişe karşı direnç gösterirler. Bu dirençler Şekil 2.1’de gösterilmektedir.



Şekil 2.1 Diyalizörde difüzyona karşı oluşan dirençlerin şematik gösterilmesi

R_B = Kan bölümünün direnci,
 R_M = Membran direnci,
 R_D = Diyalizat bölümünün direnci

Toplam direnç (R) bu üç bölmenin gösterdiği dirençlerin toplamına eşittir :

$$R = R_B + R_M + R_D \quad (2.4)$$

Ortalama geçirgenlik sabiti $\mathcal{P}$, toplam direncin tersi olarak ifade edilir:

$$\mathcal{P} = \frac{1}{R} \quad (2.5)$$

Difüzyonla geçişin artması için, her bölmenin direncinin mümkün olduğu kadar düşük olması gerekmektedir. R_B , kan kanalının aktif yüksekliğinin azaltılması ile düşürülebilir. İlk yapılan diyalizörlerde bu yükseklik 400 mikron iken, şimdiki gelişmiş modellerde 150 mikrona kadar düşürülmüştür. İçi boş lif (hollow fiber) diyalizörlerde

ise bu yükseklik 100 mikrona kadar indirilmiştir. R_D , diyaliz sıvısının akış hızı artırılarak azaltılabilir. İçi boş lif diyalizörlerde bu hız dakikada 0.5-1 litre iken bobin (coil) diyalizörlerde 30 litreye ulaşır. R_M , sentetik membranın kalınlığının azaltılması ile düşürülebilir.

b) Etkin Diyaliz Yüzeyi: Membrandan geçen moleküllerin difüzyon hızı çözeltinin temasta bulunduğu yüzey alanı ile doğru orantılıdır. Dolayısıyla geniş yüzey alanına sahip diyaliz sistemleri daha verimlidir.

c) Konsantrasyon Gradyenti : Moleküllerin difüzyonla taşınımı membran boyunca oluşan konsantrasyon gradyenti ile doğru orantılıdır.

d) Molekül Ağırlığı: Moleküllerin difüzyonla membrandan geçişi, molekül ağırlıkları ile ters orantılıdır. Molekül ağırlığı küçük moleküllerin geçiş hızı daha yüksektir.

Hemodiyaliz esnasında gerçekleşen ikinci proses ise ultrafiltrasyon veya konveksiyondur. Diyalizde moleküllerin membrandan konveksiyonla taşınımı çözen ve çözünen maddelerin bir kısmının membranın diğer tarafına aynı anda geçişi demektir. Sıvılar hidrostatik basınç altında diyaliz sırasında kandan diyalizata geçerler. Konveksiyonla membrandan geçen sıvının miktarı, kan ve diyalizat bölümleri arasındaki basınç farkına bağlıdır. Membranın her iki tarafın arasında oluşan bu basınç farkı “transmembran basıncı (TMP)” olarak tanımlanır. Transmembran basıncı, kan ve diyalizat bölümlerindeki basıncın değiştirilmesiyle kontrol edilebilir. Negatif diyalizat basıncının artması, ultrafiltrasyonu arttıracaktır. Konveksiyonla taşınım hızı üç faktöre bağlı olarak gerçekleşir:

a) Eleme Katsayısı: Bir membranın eleme katsayısı, membranın gözenek boyutunun bir ölçüsüdür. Membranlar, her molekül için ayrı bir eleme katsayısına sahiptirler. Eleme katsayısının “0” olması membranın gözeneklerinin hiçbir molekülün geçişine izin vermeyecek kadar küçük olduğu anlamına gelirken bu katsayının “0.5” olması moleküllerin yarısının geçtiği gözenek yapısını ifade eder.

Bir molekül için membranın eleme katsayısı (S) matematiksel olarak $S = C_p/C_f$ olarak ifade edilir. Burada C_p , membrandan geçen akımdaki molekül konsantrasyonunu, C_f ise besleme çözeltisindeki molekül konsantrasyonu olarak tanımlanır.

b) Çözücü Geçiş Hızı: Konveksiyonla taşınım ultrafiltrasyon hızı ile doğru orantılıdır. Bu hız membranın iki tarafındaki basınç farkı (transmembran basıncı) kadar membranın etkin yüzey alanına ve membranın geçirgenliğine de bağlıdır. Etkin transmembran basıncı (TMP) kan dolaşımının pozitif basıncı ile diyaliz sıvısının ortalama basınç (çoğunlukla negatif veya sıfır) toplamından, kan dolaşımındaki proteinlerin ozmotik basıncının çıkarılmasına eşittir (25-30 mmHg). Hidrolik geçirgenlik, belirli bir membranın belirli bir zamanda maddeyi geçirme kapasitesi olarak tanımlanan fiziksel özelliğidir.

c) Moleküllerin Çözücü İçindeki Konsantrasyonu: Her molekülün konveksiyonla taşınımı, onun çözücü içindeki konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Ultrafiltrasyon, büyük molekül ağırlığındaki maddelerin taşınımını arttırmasına rağmen asıl uygulanma amacı; vücuttaki fazla sıvının uzaklaştırılmasını sağlamaktır. İstenen miktarda sıvının uzaklaştırılması için gerekli basınç farkını belirlemek üzere diyalizörün “ultrafiltrasyon katsayısı”nın bilinmesi gerekir. Ultrafiltrasyon katsayısı (KU_f); 1 mmHg TMP uygulandığında membrandan geçen sıvının milimetre cinsinden miktarıdır. Ultrafiltrasyon katsayısının değeri çeşitli membran tiplerinde değişiktir. Genelde selülozik membranlar, sentetik membranlardan daha düşük ultrafiltrasyon katsayısına sahiptirler. Tablo 2.1’ de çeşitli membranlar için KU_f değerleri verilmektedir. Ultrafiltrasyon ile ultrafiltrasyon katsayısı arasındaki ilişki

$$\text{Ultrafiltrasyon} = KU_f \times \text{TMP} \times \text{diyaliz süresi (saat)} \quad (2.6)$$

şeklindedir.

Pratikte doğru basınç ölçümü zorlukları, aynı membranın farklı şartlarda değişik ultrafiltrasyon katsayısına sahip olması genelde diyalizin sonunda çekilmesi istenen tam sıvı miktarının önceden tahminini zorlaştırır. Bir diyalizörün üzerindeki KU_f

değeri genellikle in vitro (laboratuvar) değerlerini verir ve çoğu zaman olduğundan fazladır.

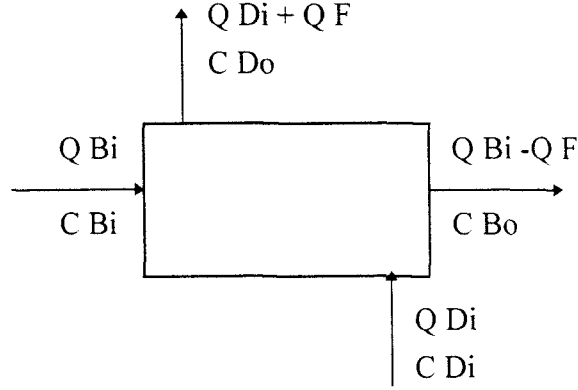
Tablo 2.1 En çok kullanılan hemodiyaliz membranlarında ultrafiltrasyon katsayısı (KU_r) değerleri [6].

Membran	KU_r aralığı (ml/mmHg/h)
Kuprofan	0.4 - 21.4
Hemofan	2.0 - 10.9
Selüloz Asetat (CA)	2.4 - 3.6
Poliakrilonitril (PAN)	19 - 56
Polisülfon (POLİSÜLFON)	5.5 - 60
Polimetilmetakrilat (PMMA)	45 - 113
Polietilen vinil alkol (PVA)	6.8 - 11.3

2.2 KLİRENS

Diyalizörler için kullanılan diğer bir kavram klirenstir ve diyalizörlerdeki klirens kavramı, doğal böbrekle aynıdır. Klirens, birim zamanda belirli bir maddeden temizlenmiş kan hacmini verir; örneğin bir dakikada 100 ml kandan temizlenen üre miktarı 100 ml/dak'lık "üre klirensine" karşılık gelir. Üre klirensi ile küçük moleküllerin, B12 vitamini klirensi ile orta büyüklükteki moleküllerin klirensi hakkında bir fikir sahibi olunabilir.

Hemodiyaliz sırasında gerçekleşen difüzyon ve konveksiyon prosesleri ile klirens arasındaki ilişki, Şekil 2.2'de gösterilen diyalizör sistemi için kütle dengesi kurularak açıklanabilir [7]. Şekil 2.2'den de görüldüğü gibi kan diyalizöre Q_{Bi} hacimsel debisi ve C_{Bi} konsantrasyonunda girmekte, difüzyon ve konveksiyondan sonra C_{Bo} konsantrasyonunda ve giriş debisi ile ultrafiltrasyon debisinin farkından oluşan ($Q_{Bi}-Q_F$) debisi ile çıkmaktadır. Diyalizat ise C_{Di} konsantrasyonu ve Q_{Di} debisi ile girip Q_{Do} konsantrasyonunda ve giriş ile ultrafiltrasyon debilerinin toplamı olan ($Q_{Di}-Q_F$) debisi ile diyalizörü terketmektedir.



Şekil 2.2 Diyalizörde kütle dengesi

Kütlenin korunumu kanununa göre;

$$Q_{Bi} \cdot C_{Bi} + Q_{Di} \cdot C_{Di} = (Q_{Bi} - Q_F) \cdot C_{Bo} + (Q_{Di} - Q_F) \cdot C_{Do} \quad (2.7)$$

yazılabilir. Eşitlik (2.7) düzenlenirse,

$$Q_{Bi} \cdot (C_{Bi} - C_{Bo}) + Q_F \cdot C_{Bo} = Q_{Di} \cdot (C_{Do} - C_{Di}) + Q_F \cdot C_{Do} \quad (2.8)$$

elde edilir. Eşitlik (2.8) de her iki tarafta ilk ifade difüzyif bileşeni, ikinci ifade ise konvektif bileşeni gösterir. Kan bölümündeki net akı;

$$J = Q_{Bi} \cdot (C_{Bi} - C_{Bo}) + Q_F \cdot C_{Bo} \quad (2.9)$$

şeklinde yazılır. Eşitlik (2.9) da her iki tarafın konsantrasyon gradyentine bölünmesiyle:

$$\frac{J}{C_{Bi} - C_{Di}} = \frac{Q_{Bi} (C_{Bi} - C_{Bo})}{(C_{Bi} - C_{Di})} + \frac{Q_F \cdot C_{Bo}}{(C_{Bi} - C_{Di})} \quad (2.10)$$

ifadesi elde edilir. Tek geçişli sistemlerde, içi boş lif (hollow fiber) ve plaka diyalizörlerde olduğu gibi C_{Di} sıfırdır. Bu durumda Eşitlik (2.10)

$$\frac{J}{C_{Bi}} = \frac{Q_{Bi} (C_{Bi} - C_{Bo})}{C_{Bi}} + \frac{Q_F \cdot C_{Bo}}{C_{Bi}} \quad (2.11)$$

şeklini alır. Burada ;

$$\frac{J}{C_{Bi}} = \text{Net Klirens} = K_{\text{net}} \quad (2.12)$$

olarak tanımlanır. Eşitlik (2.11) de ilk terim difüzyif klirens, ikinci terim ise konvektif klirens olarak ifade edilir. Toplam veya net klirens, bu iki terimin toplamına eşittir. Eğer ultrafiltrasyon yoksa, $Q_F = 0$ olur ve Eşitlik (2.11);

$$\frac{J}{C_{Bi}} = \frac{Q_{Bi} (C_{Bi} - C_{Bo})}{C_{Bi}} = K_d \quad (2.13)$$

şeklini alır. Burada K_d terimi, hemodiyaliz için klirensi ifade eder.

Diyalizörlerde klirens kan ve diyalizat akım miktarları ile paralel olarak artar. Bu etki üre gibi küçük moleküller için yüksek, B12 vitamini gibi orta moleküller için ise daha düşük değerler verir. Yarı geçirgen membranın iki tarafında diyalizat ve kan tabakaları oluşur. Molekül transferi önce bu tabakalar arasında meydana gelir. Diyalizat akımındaki artış giderek bu tabakaların azalmasına yol açar. 500 ml/dak'dan hızlı diyalizat akımı klirenste anlamlı bir artışa sebep olmaktadır. "Kütle transfer katsayısı" kavramı, moleküllerin bir diyalizör membranından geçiş kabiliyetini gösterir ki çok geçirgen membranlarda bu değer yüksektir. Diyalizde yüksek kütle transfer katsayısı ve yüksek kan akımı, hem küçük hem de büyük moleküllerin klirensini arttıracaktır [8].

2.3 ORTA MOLEKÜL TEORİSİ

Hemodiyaliz tedavisinde böbrek tarafından süzülemeyen kandaki toksik maddelerin, yarı geçirgen bir membran kullanılarak uzaklaştırılması ve su ile elektrolit dengesinin

sağlanması amaçlanmaktadır. Normal kişilerde azotlu bileşiklerin bozulması sonucu ortaya çıkan tüm atıklar böbrekler tarafından süzülerek uzaklaştırılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ise bu atık maddeler kanda ve dokularda fonksiyon kaybı ile orantılı olarak birikme gösterirler. Bu maddelerin zararlı etkileri üremik hastalarda görülen birçok klinik ve biyokimyasal bozukluklardan sorumludur.

Böbrek yetmezliği sonucunda vücutta biriken toksik maddeler fazla sayıda olmalarına rağmen, genelde zararları en fazla olan maddeler üre, ürik asit ve kreatinindir. Bu maddelerin molekül ağırlıkları 500 Daltonun altında olup kolaylıkla diyalizör membranından geçerler. Miktar olarak üre en önemli azotlu madde atığıdır. Vücudun tüm su bölümlerine serbest olarak yayılır. Hücre içi yoğunluğu nerede ise kandaki kadar yüksektir. Üre, böbrek yetmezliği olan hastaların vücudunda önemli ölçüde birikir [9].

Yukarıda sözü edilen toksik maddeler, kronik böbrek yetmezliğinde görülen bozuklukların sadece bir kısmını açıklamaya yetmektedir. Bu bozukluklara sadece kolayca difüze olabilen düşük molekül ağırlıklı maddeler yol açmış olsalar idi, kronik hemodiyalizde bütün bozuklukların tamamını düzeltmek mümkün olabilirdi. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde gözüken bozuklukların bir kısmından daha yüksek molekül ağırlıklı maddelerin sorumlu olduğu fikri akla gelmektedir. Çünkü bu maddeler, membrandan ya süzülememekte yada daha yavaş süzülmedirler. Tüm bu gözlemlerden Babb ve Scribner öncülüğünde “orta molekül teorisi” doğmuştur [9].

Babb ve Scribner, böbrek yetmezliği tedavisinde üre, ürik asit, kreatinin gibi düşük molekül ağırlıklı maddelerin kandan uzaklaştırıldığı halde üremik polinörit gibi bozuklukların giderilemeyişinin, molekül ağırlığı 500-2000 Dalton arasında olan toksik maddelerle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmışlar ve bunlara “orta moleküller” adını vermişlerdir. Bu maddelerin kimyasal yapıları henüz aydınlatılamamış olmasına rağmen bu teori, üremik zehirlenmenin belirtilerini daha iyi anlamak konusunda iyi bir aşama kabul edilmektedir. Teorik nedenlerle orta moleküllerin uzaklaştırılması, kan ve diyalizatın akım hızına daha az bağımlı iken, kullanılan membranın yüzey alanına ve

diyaliz süresine daha fazla bağımlıdır. Bu kavram Babb ve Scribner tarafından “metre kare-saat” teorisi olarak ileri sürülmüştür [10].

Orta moleküllerin varlığı ve klinik ilişkileri üzerine yapılan tartışmalar klinik ve biyokimyasal araştırmaları teşvik etmiş, bu da;

- a) yeni diyaliz stratejilerinin gelişmesini,
- b) orta molekül olarak kabul edilen maddeler ayırabilecek yeni membranlar geliştirilmesini
- c) üremik vücut sıvılarının araştırılmasını hızlandıran yeni yöntemlerin gelişmesini sağlamıştır.

2.4 DİYALİZÖR MEMBRANLARININ İNSANA UYUMLULUĞU

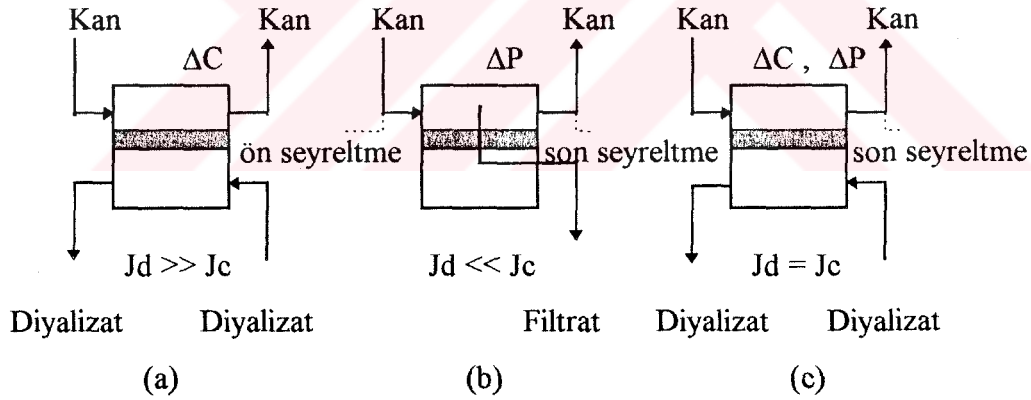
Yabancı bir madde olarak diyalizörlere hasta vücudu değişik reaksiyonlarla cevap verir. Hemodiyaliz tedavisi sırasında plazma proteinleri (komplement) ve kan hücreleri (lökosit ve trombositler) kan ile diyaliz membranının etkileşmesiyle aktive olurlar. Bu aktive ürünler birbiri ardısıra değişik klinik ve subklinik olaylara yol açarlar. Protein adsorpsiyonu, pıhtılaşma (thrombogenicity), komplement aktivasyonu, hücrenin membran yüzeyine yapışması (platelet adhesion) gibi olaylar membran yüzeyi ile kandaki komponentler arasındaki ilişkinin bir sonucu olarak ortaya çıkarlar. Bütün bu olaylar kan uyumu ifadesiyle özetlenebilir. Membranların kan ile biyolojik uyumunu belirleyen faktörler oldukça kompleks olup henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Hemodiyaliz sırasında kandaki proteinlerin membran yüzeyine adsorpsiyonu, kullanılan membranın yüzey özelliklerine büyük ölçüde bağlıdır. Membran yüzeyine adsorplanan protein, membran performansını etkiler ve düşük kan uyumuna yol açar. Dolayısıyla protein ve membran yüzeyi arasındaki etkileşimin, diyaliz işleminin verimliliği için minimuma indirilmesi gerekmektedir.

Proteinlerin membran yüzeyine adsorpsiyonu, membran yüzeyinin hidrofobik veya hidrofilik karakterinden oldukça etkilenir. Hidrofilik özellik gösteren membranlarda protein adsorpsiyonu, hidrofobik özellikte olan membranlara göre çok daha düşüktür. Buna göre hemodiyalizde kullanılacak membranların hidrofilik karakter göstermeleri tercih edilmektedir. Hidrofobik yapıdaki membranlara basit kimyasal yüzey işlemleri uygulanarak daha düşük protein adsorpsiyon değerleri elde edilebilir [11,12].

2.5 BÖBREK YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE UYGULANAN DİĞER MEMBRAN PROSESLERİ

Günümüzde böbrek yetmezliği tedavisinde membranların üç farklı proseste kullanımı söz konusudur. Hemodiyaliz, hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon olarak adlandırılan bu proseslerin akım şemaları Şekil 2.3’de gösterilmektedir [11].



Şekil 2.3 Böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan membran prosesleri

Hemodiyaliz, kandaki toksik maddelerin diyalizat çözeltisine geçişini konsantrasyon gradyentinin sağladığı, izobarik ve izotermik koşullarda gerçekleşen proses şeklindedir.

Hemofiltrasyon prosesinde toksik maddelerin kandan diyalizata geçişini hidrostatik basınç farkı altında gerçekleştirir. Burada madde transferi konveksiyonla gerçekleştiği için orta moleküllerin geçişini daha fazladır. Hemofiltrasyon sırasında bir miktar sıvı da diyalizata geçer. Bu kayıp sürekli olarak steril çözeltilerle kana ilave edilmelidir.

Hemodiyafiltrasyon prosesi ise hemodiyaliz ve hemofiltrasyonun bir bileşimidir. Bu proseste kullanılacak membranlar yüksek hidrolik geçirgenlik ve yüksek moleküler ağırlık gibi özel ihtiyaçlara cevap veren yüksek akı membranları olmalıdır.

2.6 DİYALİZÖR ÇEŞİTLERİ

Hemodiyalizde kullanılan cihazlarla ilgili teknolojik çalışmalarla 1960'dan bu yana önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bunu hekimler ve mühendislerin işbirliği içerisindeki yoğun çalışmalara borçluyuz. Yapılan çalışmalar sonucunda, diyalizde kullanılan gereçlerin kullanımı ve endüstrideki üretimi çok daha kolay hale gelmiştir. Hemodiyalizde kullanılan cihazları iki ana sınıfta toplamak mümkündür. Bunlardan birincisi yarı geçirgen membranı ihtiva eden diyalizör, ikincisi ise kontrol monitörleri, pompalar ve borulardır. Diyaliz işleminde temel olarak kullanılan üç diyalizör tipi vardır [2].

Bobin diyalizörler, bir veya iki tane yassı kuprofon tüpün enine olarak silindirik şeklindeki bir destek yapı çevresine sarılmasından oluşan diyalizörlerdir. Dizayn şekli, kan ve diyalizat akımı arasındaki direnci artırır. Diyalizat akım hızı, yaklaşık 20-30 litre/dakika kadardır. Ultrafiltrasyonu kontrol altında tutmak, kan basıncı ve akımı sürekli değişiklik gösterdiğinden güçtür. Bobin diyalizörlerin üstün özellikleri; verimli olması ve kullanım kolaylığıdır. Olumsuz sayılabilecek yönleri ise, kan bölmesindeki direnci kırmak için yüksek basınç uygulamak zorunluluğu sonucunda membranın yırtılma olasılığı ve ultrafiltrasyonu düzenlemedeki güçlüğüdür.

Paralel tabaka diyalizörler, iki veya daha fazla sayıda birbirine paralel olan dikdörtgen tabakalardan oluşan diyalizörlerdir. Bu tabakalar, sağlam ve çok az esneklik gösteren destek yapıları ile birbirlerinden ayrılmışlardır. Basınç değişimi ile şekil değişikliğine uğramazlar. Diyalizör içinde dolaşan kan hacmine göre oldukça yüksek yüzey alanına sahip olduklarından daha yüksek klirens ve ultrafiltrasyon hızı gösterirler. Diyaliz

sonunda diyalizörde kalan kan hacmi, bobin diyalizörlere göre daha azdır. Ultrafiltrasyon daha kolay uygulanır ve düzenlenir.

İçi boş lif diyalizörler, birbirleriyle sıkıca bağlanmış binlerce ince lif kanallarından meydana gelen ve poliüretan bir muhafaza içine yerleştirilerek hazırlanan diyalizörlerdir. Kan akımı liflerin içinden, diyalizat ise dışından akacak şekilde dizayn edilmiştir. Bu diyalizörler kolay ve etkin kullanıma sahiptirler. Kan bölmesindeki basınç düşüşü azdır ve ultrafiltrasyonun ayarlanması kolaydır. Membran yüzey alanı ve diyaliz hacmi esas alınarak bir karşılaştırma yapıldığında bu diyalizörlerin en yüksek klirens ve ultrafiltrasyon hızına sahip oldukları görülür. Buna karşılık en önemli dezavantajı ise zaman zaman lifler içinde pıhtılaşmanın olmasıdır ki bu diyalizin etkinliğini ve kan dolaşımını azaltır. Ayrıca teknik olarak üretimleri biraz zor olup maliyetleri fazladır. Bu dezavantajlara rağmen bugün hemodiyalizde en fazla tercih edilen diyalizör olma özelliğini taşımaktadırlar [2].

BÖLÜM 3

HEMODİYALİZ MEMBRANLARI

3.1 HEMODİYALİZ MEMBRANLARININ TARİHSEL GELİŞİMİ

Böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde sentetik membranların ilk kullanımı yaklaşık 50 sene öncesine dayanmaktadır. 1943 yılında William Kolff tarafından gerçekleştirilen ilk başarılı hemodiyaliz çalışmalarından sonra birçok teknik problemlere rağmen hemodiyaliz membranların geliştirilmesine yönelik önemli çalışmalar yapılmıştır [2].

İlk orijinal diyaliz deneylerinde, selüloz nitratin organik bir çözücü içerisinde çözünmesiyle elde edilen kolloidon membranlar kullanılmıştır [2]. Düşük kalite ve zayıf mekanik dayanıklılığa sahip olan bu membranların kullanımında birtakım zorluklar yaşanmıştır. 1930' lu yıllarda kolloidon membranlara oldukça benzer yine selülozdan üretilen selofan membranlar geliştirilmiştir [1]. Daha sonraki çalışmalarda selofan membranların yerini kuprofan membranların aldığı diyaliz çalışmaları yapılmıştır [3]. Kuprofan membranların selofan membranlara göre daha iyi difüzyon ve ultrafiltrasyon özelliği göstermeleri, çalışmaları bu membranlar üzerinde yoğunlaştırmıştır.

Özellikle 1960'lı yıllardan itibaren hemodiyaliz membranları teknolojisi hızla gelişmeye başlamıştır. Kuprofan membranlardan alınan olumlu sonuçlar araştırmacıları diyaliz makinelerinin modifikasyonuna yöneltmiştir. Bu çalışmalar sonucunda bobin diyalizörler yerlerini paralel plaka diyalizörlere, onlar da içi boş lif diyalizörlere bırakmıştır. Böylece içi boş lif (hollow fiber) diyalizörlerin kullanımının tercih edildiği hemodiyaliz çalışmaları başlamıştır [3].

Hemodiyaliz membranlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalarda öncelikle esas değerlendirme kriteri olarak; kandan süzülmesi istenen toksik maddelerden üre, kreatinin, ürik asit için yüksek geçirgenlik değerlerinin olması düşünülmüştür. Babb ve Scribner tarafından ortaya atılan orta molekül teorisinden sonra çalışmalar yeni membranlar hazırlamaya yönelmiştir [9]. Mevcut selüloz bazlı membranların orta ve yüksek molekül ağırlıklı maddeler için geçirgenliklerinin düşük olması araştırmacıları farklı teknikler geliştirmeye zorlamıştır. Bu çalışmalar sonunda konvektif kütle transferi ile yüksek molekül ağırlıklı maddelerin geçişinin hızlandırıldığı hemofiltrasyon, daha sonra da hemodiyaliz ile hemofiltrasyonun kombinasyonundan oluşan hemodiyafiltrasyon prosesi geliştirilmiştir.

Geliştirilen yeni tekniklerle membranlardan beklenen özellikler değişiklik göstermeye başlamıştır. Membranın difüzyon taşınım özellikleri kadar konvektif taşınım özellikleri de esas alınmıştır. Bu doğrultuda membran geçirgenliğinin artırılması için membranların yapılarında değişiklik yapılması yoluna gidilmiş ve bunun için iki yöntem önerilmiştir. Bunlardan birincisi membranın kalınlığının azaltılıp, yüzey alanının artırılması, ikincisi ise daha gözenekli ve geçirgen yapıya sahip polisülfon, poliakrilonitril, polimetilmetakrilat gibi polimerlerden sentetik membranların hazırlanmasıdır.

Membran performansını sadece yapısal özelliklerinin belirlemediği, membranın kan ile biyolojik uyumunun da önemli bir etken olduğu anlaşıldıktan sonra çalışmalar protein adsorpsiyonu, komplement aktivasyonu, pıhtılaşma gibi olaylar üzerinde yoğunlaşmış ve bu etkileri azaltacak metodlar bulma yönüne gidilmiştir.

Son kırk yıl içerisinde hemodiyaliz membranlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalarda hem membran performansı hem de prosesin etkinliği açısından önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemelere rağmen membranların kan ile biyolojik uyumlarında ve toksik maddelerin temizlenmelerinde hala birtakım problemler söz konusudur.

3.2 HEMODİYALİZ MEMBRAN MALZEMELERİ

Diyaliz membranlarını genel olarak sentetik ve selülozik olmak üzere iki ana grupta toplamak mümkündür [13]. Selülozik membran sınıfı, doğal selüloz molekülünün temel alınarak hazırlandığı membranları temsil eder. Bu molekül, glikoz monomerinden doğal olarak sentezlenerek elde edilir. Yüksek saflıktaki selüloz molekülü doğrudan membran polimeri olarak kullanıldığı gibi, birtakım kimyasal işlemlerin uygulanmasıyla farklı özellikte polimerlerde elde edilebilir. Bu duruma esterleşme ve eterleşme işlemlerinin uygulanmasıyla hazırlanan hemofan ve selüloz asetat örnek verilebilir.

Sentetik olarak adlandırılan ikinci sınıf membranlar ise selülozik olmayan polimerlerden üretilirler. Polisülfon, poliakrilonitril, polikarbonat, polimetilmetakrilat bu gruba örnek verilebilecek sentetik polimerlerdir. Sentetik polimerlerin en önemli özelliği monomerlerinin doğada bulunmayışıdır.

Hemodiyalizde olduğu gibi kanla ilgili bütün tedavi yöntemlerinde biyouyumluluk özellikle önem arz etmektedir, çünkü kan hemodiyaliz için kullanılan membranlarla karşılıklı etkileşime girdiği zaman biyouyumsuzluk mekanizmalarının tümü aktif hale gelmektedir. Biyouyumluluk açısından sentetik ve selülozik membranlar karşılaştırıldığında, sentetik membranların daha iyi uyum gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca sentetik membranların özellikle molekül ağırlığı yüksek maddeler için geçirgenlikleri ve ultrafiltrasyon katsayıları daha yüksektir. Bunun yanında sentetik membranlar, selülozik membranlara kıyasla daha pahalıdırlar.

Hemodiyalizde kullanılan başlıca membran çeşitleri ve bu membranların biyouyumluluk performansları aşağıda özetlenmiştir:

- a) Rejenere Selüloz: Bu membranların yüzeyi serbest hidroksil grubu ihtiva eder ki bu maddenin kan bileşenleriyle reaksiyona girme oranı yüksektir. Rejenere selüloz olarak selofan ve kuprofan örnek verilebilir. Kuproamonyum prosesi ile elde edilen kuprofan membranlar daha iyi yapıya sahip olup, membran yüzeyi daha yumuşaktır

ve insana daha uyumludur. Selofan ve kuproamonyum yapısındaki membranlar membran kalitesini düzeltmek üzere çeşitli işlemlere tabi tutularak değişik ürünler elde edilebilir.

- b) Selüloz Asetat: Burada hidroksil grubu radikaller, kimyasal olarak asetatla birleştirirler ve insana daha iyi uyumluluk gösterirler.
- c) Modifiye Selüloz: Bu gruba örnek olarak hemofan membranlar gösterilebilir. Hemofan, kuprofanın modifiye edilmiş halidir. Burada hidroksil gruplar tersiyer amino asitle selüloz üzerine kaplanırlar. Hemofan membranlar biyoyumluluk açısından iyi bir performansa sahiptirler.
- d) Sentetik Polimerler: Bunlar nonselülozik polimerlerden üretilirler ve çok yaygın olarak kullanılan polimerlerdir. Polisülfon, poliakrilonitril, polikarbonat örnek verilebilecek sentetik polimerlerdir. Hemodiyalizde özellikle polisülfon termal dayanıklılık, yüksek mekanik direnç, asit, tuz çözeltilerine karşı dayanıklılık gibi birçok özelliğinden dolayı tercih edilen bir polimerdir. Sentetik polimerler yüksek biyoyumluluğa sahip olup diğerlerinden daha pahalıdır.

3.3 FAZ DÖNÜŞÜMÜ YÖNTEMİ İLE MEMBRAN HAZIRLANMASI

Çözelti çöktürme veya polimer çöktürme olarak da bilinen “faz dönüşümü” metodu, iki veya daha fazla bileşenli sıvı halde homojen bir polimer çözeltisinin iki fazlı sisteme dönüştürülmesinden ibarettir. Bu fazlardan biri polimerce zengin katı bir faz, diğeri ise polimerce fakir sıvı bir fazdır. Katı faz membran matrisini, sıvı faz ise membranın gözeneklerini oluşturur. Eğer çöktürme prosesi hızlı olursa gözenek oluşturan sıvı damlacıkları küçük ve hazırlanan membran oldukça asimetric yapıda olur. Eğer çöktürme prosesi yavaş olursa gözenek oluşturan sıvı damlacıkları bir araya toplanıp gözeneklerin büyük olmasına yol açar ve bu şekilde oluşan membran genelde daha simetric bir yapıya sahiptir [14].

Faz ayrımı, belirli sıcaklık veya bileşim değerlerinde homojen çözelti veren bir polimer sisteminin sıcaklık veya bileşiminin değiştirilmesi ile gerçekleştirilebilirken termodinamik ve kinetik parametrelerle incelenebilir. Faz dönüşümü prosesinin iyi tanımlanması ve anlaşılması, membran oluşum mekanizmasının açıklık kazanması ve membran hazırlama özelliklerinin optimize edilebilmesi için çok önemlidir.

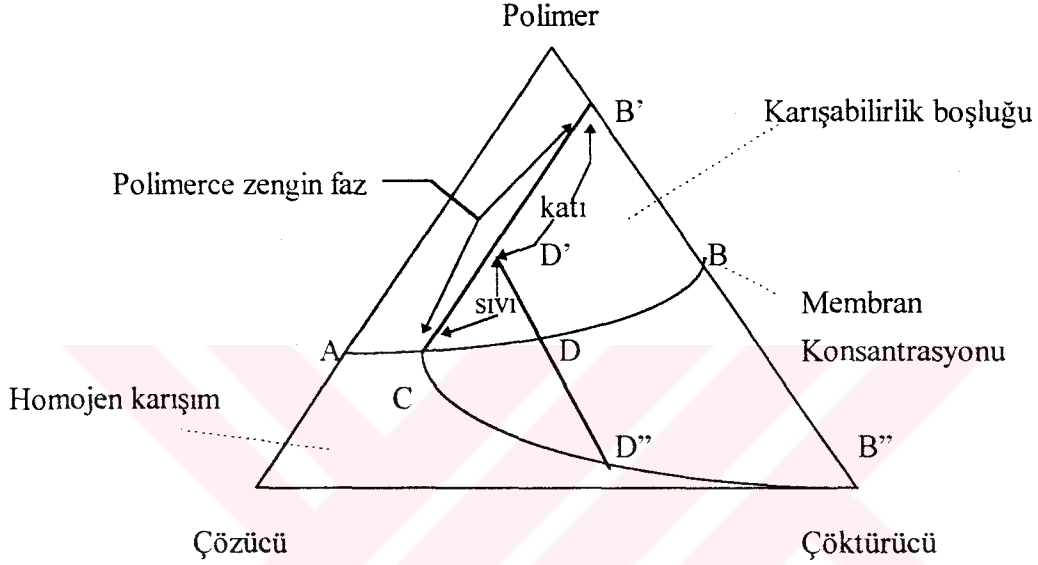
Faz dönüşümü yöntemi ile membran hazırlanmasında üç farklı yöntem uygulanır:

- 1) İki bileşenli karışımın ısı katılaşması
- 2) İki veya daha fazla bileşenli karışımdan uçucu çözücünün evaporasyonu
- 3) Çözücü olmayan bir sıvı banyosuna daldırma

Hemodiyaliz amaçlı membranların hazırlanmasında en çok kullanılan yöntem homojen polimer çözeltisinin çözücü olmayan bir sıvı banyosuna daldırılarak çöktürülmesidir. Bu yöntemde önce bir polimer ve çözücüsünden oluşan ve yaklaşık % 10-20 oranında polimer ihtiva eden homojen polimer çözeltisi ince bir film halinde dökülür. Daha sonra dökülen film, çözücü olmayan bir sıvı banyosuna daldırılır. Çözücü olmayan sıvı, filmin üst yüzeyini hızla çöktürür ve çok yoğun ince bir tabaka oluşumunu sağlar. Bu ince tabaka, banyo sıvısının polimer çözeltisi içerisine difüze olmasını yavaşlatır ve polimerin daha yavaş çökmesine sebep olur. Bu da daha büyük gözenekli bir yapı oluşturur. Çoğu zaman bu işleme banyoya daldırmadan önce çözücünün bir kısmını buharlaştırmak üzere kısa bir buharlaşma süresi ilave edilir [14].

Faz dönüşümü yönteminin mekanizması, bir faz diyagramı üzerinde daha kolay anlaşılabilir. Şekil 3.1' de görülen faz diyagramında üçgenin köşeleri saf bileşenleri, köşeleri birleştiren doğru iki bileşenin karışımını, üçgen içindeki herhangi bir nokta ise üç bileşenli karışımı göstermektedir. Faz diyagramında A noktası ile gösterilen homojen polimer çözeltisine çözücü olmayan bir bileşen ilave edildiğinde, eğer çözücünün sistemi terk etme hızı çözücü olmayan bileşenin çözeltiye giriş hızı ile aynı ise, çözeltideki bileşim değişimi A-B çizgisini takip eder. C noktasında sistem karışabilirlik boşluğuna girecek ve iki faz oluşmaya başlayacaktır: karışabilirlik aralığının üst sınırı ile temsil edilen polimerce zengin faz ve karışabilirlik aralığının alt sınırı ile temsil edilen polimerce fakir faz. Üç bileşenli karışımın belirli bir bileşiminde.

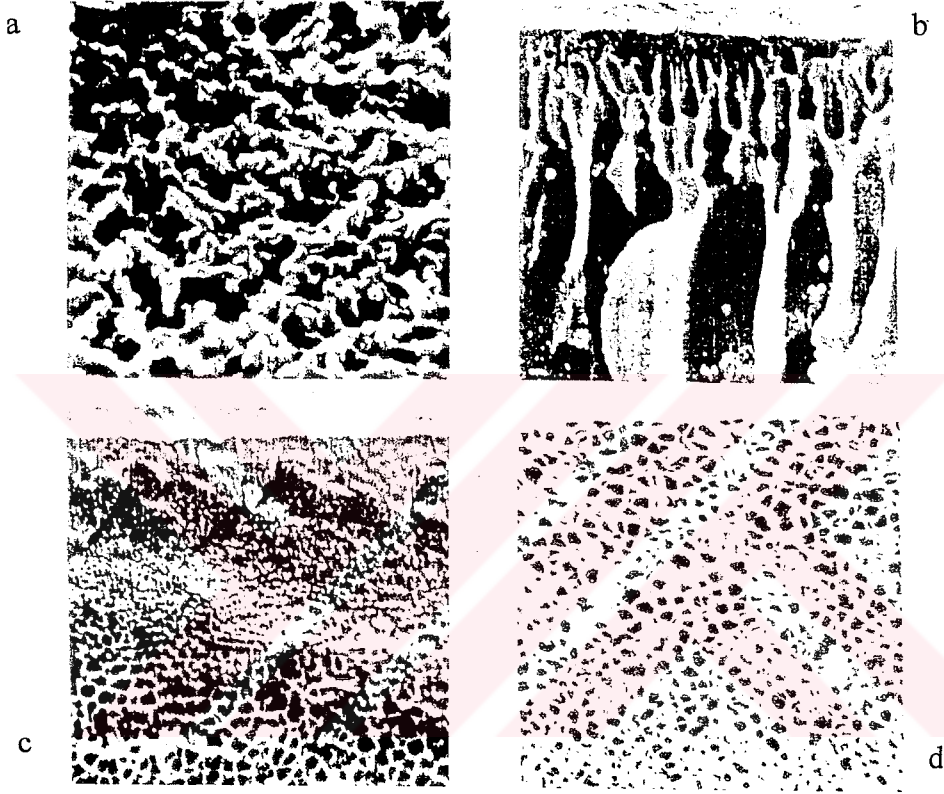
polimerce zengin fazdaki polimer bileşimi çözeltiyi katı sayabilecek kadar yüksek olacaktır. Bu nokta Şekil 3.1' de D noktası ile gösterilmektedir. Bu noktada membran yapısı aşağı yukarı belirlidir. Çözücü olan ve olmayan bileşenlerin daha fazla yer değiştirmesi ile son membran yapısı oluşur. Bu yapının gözenekliliği, B noktası ile gösterilen polimerce zengin katı faz ile artık polimer ve çözücü içermeyen B'' ile gösterilen sıvı faz tarafından belirlenir.



Şekil 3.1 Mikrogözenekli membran oluşumunu gösteren üçlü faz diyagramı [10].

Şekil 3.2 faz dönüşümü yöntemi ile hazırlanmış ve tipik özelliklere sahip 4 farklı yapıda membranın taramalı elektron mikroskopta (SEM) incelenmesi ile elde edilen kesit fotoğraflarını göstermektedir. Şekil 3.2-a' da selüloz nitratin nem kontrollü bir ortamda su buharı ile çöktürülmesi sonunda elde edilen bir mikrofiltrasyon membranının kesit alanı gösterilmektedir. Yüzeyinde ince bir tabaka olmayan bu membran, süngerimsi bir yapıya sahiptir. Şekil 3.2-b' de poliamid çözeltisinin su banyosunda çöktürülmesi sonucu elde edilen tipik bir ultrafiltrasyon membranının kesit alanı gösterilmektedir. Kesitinde parmak şeklinde boşlukların olduğu bir yapıya sahip olan bu membranın yüzeyinde yoğun ince bir tabaka vardır ve gözenek boyutu üst yüzeyden alta doğru artmaktadır. Şekil 3.2-c'de poliamid çözeltisinin su banyosunda çöktürülmesi ile elde edilen tipik bir ters ozmos membranının kesit alanı gösterilmektedir. Yüzeyde yoğun ince bir tabakaya sahip olan membran süngerimsi bir

yapı göstermektedir ve gözenek çapında üst yüzeyden alta doğru bir artış görülmektedir. Şekil 3.2'de b ve c arasındaki tek fark polimer konsantrasyonu ve çöktürme sıcaklığıdır. Şekil 3.2-d'de poliamid çözeltisinin su çözücü karışımında çöktürülmesiyle elde edilen bir ters ozmos membranı görülmektedir. Membran süngerimsi bir yapıya sahiptir. Yüzeyde ince bir tabaka ve kesit boyunca düzgün bir gözenek boyutu dağılımı gösteren gözenekli bir yapı vardır.



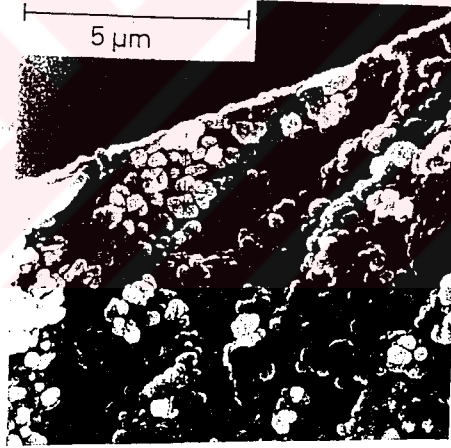
Şekil 3.2 Tipik membran yapılarının taramalı elektron mikroskop fotoğrafları [14].

a) Simetrik mikro gözenekli membran, b) Yüzeyde ince yoğun bir tabakaya sahip parmak tipli membran, c) Süngerimsi bir yapıya sahip asimetric membran, yüzeyde yoğun bir ince tabaka ve gözenekli bir yapı mevcuttur. Gözenek boyutu membranın yüzeyinden alta doğru artmaktadır, d) Süngerimsi bir yapıya sahip asimetric membran, yüzeyde yoğun ince bir tabaka ve uniform gözenek boyutuna sahip gözenekli bir yapı.

Şekil 3.2'de gösterilen yapılar oldukça karakteristik özelliklere sahiptirler. Şekil 3.2-a'da ki simetrik membran oldukça geniş bir yüzey alanı ve gözenekliliğe sahiptir. Hidrodinamik akışa karşı nispeten yüksek bir direnç gösterir ve bu direnç membranın kalınlığı ile ters orantılıdır. Şekil 3.2-b'deki membran asimetric yapıdan dolayı daha düşük bir hidrodinamik akış direncine sahiptir. Bu membranda hidrodinamik dirence sadece membranın yüzeyindeki ince tabaka boyunca rastlanır. Yapıda dikey olarak

uzanan geniş gözeneklerde hiç akış direnci görülmez. Çünkü akış direnci gözenek çapının karesi ile ters orantılıdır. Bu şekilde gösterilen membran yapısı hemofiltrasyon için uygun ancak hemodiyaliz için uygun değildir ve iki önemli dezavantajı vardır. Birincisi mekanik direncinin az olması ikincisi ise düşük yüzey gözenekliliğidir (genelde %3 den az). Düşük mekanik özellikler Şekil 3.2-c’de gösterildiği gibi membranın derecelendirilmiş gözeneklere sahip olacak şekilde süngerimsi bir yapıda hazırlanması ile giderilebilir [14].

Şekil 3.3’de istenilen yüksek gözenekliliğe sahip bir membranın SEM fotoğrafı görülmektedir. Bu membran son derece düzgün dairesel polimer parçacıklarının gevşek olarak birleşmesi ile oluşmuş granül bir yapıya sahiptir. Bu yapıdaki membranların mekanik dirençleri düşüktür. Ancak kesitinde açık hücre yapısına ve granül yüzey yapısına sahip bir membran yapılarak hem iyi bir mekanik direnç hem de yüksek yüzey gözenekliliği sağlanmış olur.



Şekil 3.3 Granül yapıya sahip bir membranın kesitinin SEM fotoğrafı.

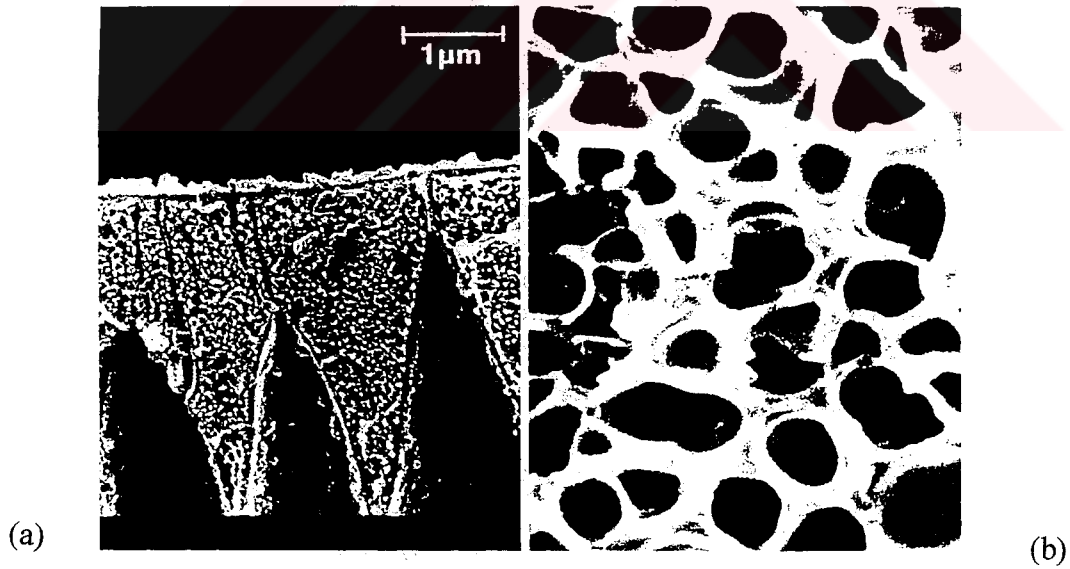
Faz dönüşümü ile elde edilen membranların yapısı ve özelliklerine etki edebilecek başlıca parametreleri şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Polimerin cinsi ve döküm çözeltisindeki polimer konsantrasyonu,
- 2) Çözelti hazırlamak için kullanılan çözücü veya çözücü sistemi,
- 3) Çöktürücü veya çöktürücü sistemi,
- 4) Çöktürme sıcaklığı.

Bu parametrelere ilave olarak diğerk birkaç işlem membran özelliklerini etkileyebilir. rnek olarak ısı ile muamele sonucu membranın büzüldüğü tavlama işlemi ya da çöktürme işleminden önce filmin yüzeyinden çözücü ya da çözücü sisteminin buharlaştığ evaporasyon aşaması görülebilir.

Bazı membran hazırlama parametrelerinin membran yapısı ve performansına etkileri şunlardır :

1. Polimer konsantrasyonunun membran yapısına etkisi: şekil 3.4’de farklı konsantrasyonlarda poliamid ve DMAc zeltelerinden hazırlanan membranların taramalı elektron mikroskop (SEM) fotoğrafları görülmektedir. Döküm zeltisinin düşük polimer konsantrasyonlarına sahip olması membran kesitinin parmak tipi (şekil 3.4.a) bir yapıda, yüksek konsantrasyona sahip olması ise süngerimsi (şekil3.4.b) bir yapıda olmasına yol açar.. Ayrıca yapılan araştırmalarda çözelti konsantrasyonunun artması ile yüzey kusurlarının, çukurların ve makro gözeneklerin azaldığı görülmüştür [15].



şekil 3.4 Farklı konsantrasyonlardaki poliamid zeltelerinden elde edilmiş membranların kesit SEM fotoğrafları, a) % 10 poliamid - DMAc, b) % 22 poliamid - DMAc [12].

2. Çöktürmeden önce ve sonra yapılan işlemlerin etkisi: Bu işlemler döküm çözeltisinin çöktürme işleminden önce kısmen buharlaştırılması ya da çökmüş polimer filminin tavlama işlemi gibi işlemlerdir. Her iki işlem de membranın ayırma özelliklerini ve yapısını büyük ölçüde etkiler. Evaporasyon esnasında filmin yüzeyindeki konsantrasyon artar. Evaporasyon işlemi, döküm çözeltisindeki çözücü oranını değiştirir. Bu da membranın yapısını ve geçirgenlik özelliklerini etkiler. Aynı olay tavlama işlemi için de geçerlidir. Bu işlemle membran büzülür ve geçirgenlik özellikleri değişir.

3. Çökme hızı ve membran yapısı arasındaki ilişki: Karakteristik membran yapıları, polimer çözeltisinin çökme hızı ile ilişkilendirilebilir. Çökmenin hızlı olduğu durumlarda parmak tipinde boşluklar içeren bir yapı, hızlı olduğu durumlarda ise süngerimsi bir yapı oluşmaktadır. Döküm çözeltisi içinde bulunan polimer konsantrasyonundaki artış çökme hızında bir azalmaya sebep olur. Bu da süngerimsi bir yapı oluşturur.

3.4 POLİSÜLFON MEMBRAN HAZIRLAMA ÇALIŞMALARI

Hemodiyaliz membranların hazırlanmasına ait çalışmalarda değişik polimerlerin kullanımı söz konusudur. Genel olarak hemodiyaliz membran malzemelerinin selülozik ve sentetik olmak üzere iki ana sınıfta toplandığı ve sentetik polimerlerden hazırlanan membranların selülozik membranlardan daha iyi sonuçlar verdiği önceki bölümde belirtilmişti. Sentetik polimerlere polisülfon, poliakrilonitril, polimetilmetakrilat örnek verilebilir.

Günümüzde hemodiyaliz tedavisinde polisülfon membranlardan hazırlanan diyalizörlerin kullanımı oldukça yaygındır. Özellikle Fresenius firması tarafından üretilen F 60 diyalizörleri ile yapılan hemodiyaliz tedavilerinden olumlu sonuçlar alınmaktadır.

Hemodiyalizde kullanıma uygun polisülfon membranlar faz dönüşümü yöntemi uygulanarak hazırlanırlar. Bu yöntemin uygulanmasında ilk adım polimer ve çözücüsünden oluşan döküm çözeltisinin hazırlanmasıdır. Polisülfon için kullanılabilecek uygun çözücülere N-metilpirolidon (NMP), dimetilformamid (DMF), N,N-dimetilasetamid (DMAc), kloroform örnek verilebilir.

Polisülfon membranların yapısını ve yüzey özelliklerini modifiye etmek için membran matrisine ikinci bir polimer katılabilir [16,17]. Membran yapısına katılan bu polimerik maddelere polivinilpirolidon (PVP), polietilenglikol (PEG), poliüretanlar örnek verilebilir. Polisülfon tek başına kullanıldığında hidrofobik yüzey özelliği gösteren membranlar hazırlanır. PVP, PEG gibi katkı maddelerinin membran matrisine katılmasıyla elde edilen membranların hidrofobik özelliği azaltılarak bu membranlara hidrofilik özellik kazandırılır. Hemodiyalizde kullanılacak membranların kan ile biyolojik etkileşimi sonucu ortaya çıkan protein adsorpsiyonu, komplement aktivasyonu gibi bozuklukların azaltılması için hidrofilik yüzey özelliğinde olmaları istenir.

Polisülfon membran matrisine katılan ve membranın yapısını değiştiren maddelerin seçimi, elde edilecek membranların özelliklerini belirlemek açısından oldukça önemlidir. Membranlarda gözenek oluşumu, seçilen katkı maddesinin döküm çözeltisindeki diğer maddelerle karşılıklı etkileşimine de bağlıdır. Gözenek oluşturunca olarak da adlandırılan bu maddelerin yapıya katılımı, membranın gözenekliliği, geçirgenliği ve morfolojisini oldukça etkiler.

BÖLÜM 4

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1 GİRİŞ

Bu çalışmada hemodiyalizde kullanıma uygun polisülfon membranların hazırlanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla polisülfon bazlı polimerik karışımlardan faz dönüşümü yöntemi ile asimetrik yapıda membranlar hazırlanıp karakterize edilmiş ve membran hazırlama parametrelerinin membranların yapısına ve ayırma özelliklerine olan etkileri araştırılmıştır. Hazırlanan membranların ayırma özelliklerinin karakterizasyonu üre ve kreatinin geçirgenliklerinin incelendiği kütle iletimi deneyleri ile, yapı analizleri ise taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile yapılmıştır.

Bu bölümde önce deneylerde kullanılan malzemeler belirtilecek ve membran hazırlama prosedürü açıklanacaktır. Daha sonra kütle iletim deneylerinin gerçekleştirildiği deney düzeneği tanıtılacak ve deneyin yapısı hakkında bilgi verilecektir. Son olarak deneysel verilerden geçirgenlik değerlerinin hesaplanması ve deney parametreleri açıklanacaktır.

4.2 MEMBRAN HAZIRLAMA

4.2.1 Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

Deneysel çalışmalarda membran hazırlamak için kullanılan polisülfon (PS, MW 50000) Aldrich firmasından temin edilmiş olup, her kullanımdan önce 120 °C de etüvde bir gece kurutulmuştur. Polisülfonu çözmek için kullanılan N-metilpirolidon (NMP)

%99 saflıkta olup Merck markadır. Polivinilpirolidon (PVP, MW 10000) ise Aldrich marka olup kullanılmadan önce 25 °C deki vakum etüvünde bir gece kurutulmuştur. Homojen polimer çözeltisinden membran dökme işlemi “doctor blade” adı verilen döküm bıçağının kullanıldığı SHEEN 1133 marka otomatik film dökme cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Döküm bıçağı, paslanmaz çelik bir bıçak ve onu taşıyan iki ayaktan oluşmuştur. Bıçağı yukarı kaldıran bir yay mekanizması mevcuttur. Bıçağın üzerinde istenen kalınlıkta film dökülmesini sağlayan iki adet mikrometre vardır. Döküm yüzeyi ile temasta olan bıçak kısmı hassas olarak tıraşlanmıştır. Döküm bıçağının kullanıldığı otomatik sistemde, döküm yüzeyi üzerindeki bıçağı iterek ilerlemesini sağlayan bir mekanizma mevcuttur. Bu mekanizma ile 10 - 25 cm/s arasındaki herhangi bir hızda film dökümü mümkün olmaktadır. Hazırlanan membranların son kalınlıkları mikrometre ile ölçülmüştür.

4.2.2 Asimetrik Membranların Hazırlanması

Membran hazırlamanın ilk aşaması önceden miktarları belirlenen polisülfon, polivinilpirolidon ve N-metilpirolidondan oluşan bir polimer çözeltisi hazırlamaktır. Bu çözelti homojen bir karışım oluncaya kadar manyetik bir karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Karıştırma hızı, polimer çözeltisinde hava kabarcıkları olmayacak şekilde ayarlanmıştır. Elde edilen polimerik döküm çözeltisinden, yatay temiz bir cam üzerine “doktor blade” döküm bıçağının kullanıldığı otomatik film dökme cihazı ile istenen kalınlıkta ince bir film tabakası oluşturulmuştur. Oluşan film tabakası daha sonra çöktürme işlemine tabi tutulmuştur.

Asimetrik yapıda membranlar elde etmek için polimeri çöktürme işlemi, polimer için çözücü olmayan fakat çözücü ile karışabilen bileşen veya bileşenlerin ilavesi ile gerçekleştirilir. Bu çalışmada hazırlanan polisülfon membranları çöktürmek için üç farklı özellikte çöktürücü ortam olarak kullanılan banyolar hazırlanmıştır. Bu banyoların birincisi polimer için çözücü olmayan saf sudan, ikincisi saf su + polimeri çözmek için kullanılan çözücünden, üçüncü ise saf su + çözücü + polimeri şişiren fakat çözmeyen bir bileşenden oluşmaktadır.

Her üç banyoda da gerçekleşen temel olay; dökülen polimer filmindeki çözücü ile banyo ortamındaki bileşenlerin yer değiştirmeleri sonucu polimerin değişik hızlarda çökmesi ve böylece gözenekli bir yapının oluşmasıdır. Bu şekilde banyolarda çöktürülerek hazırlanan membranlar, gözeneklerinin hidrofilik bir sıvı ile doldurularak genişletilmesini sağlamak amacıyla gliserin banyosuna daldırılarak gliserinleme işlemine tabi tutulmuşlardır. Gliserinleme işleminden sonra membranlar 60 °C deki etüvde 20 dakika kurutulmuştur.

4.3 GEÇİRGENLİK DENEYLERİ

4.3.1 Kullanılan Malzemeler

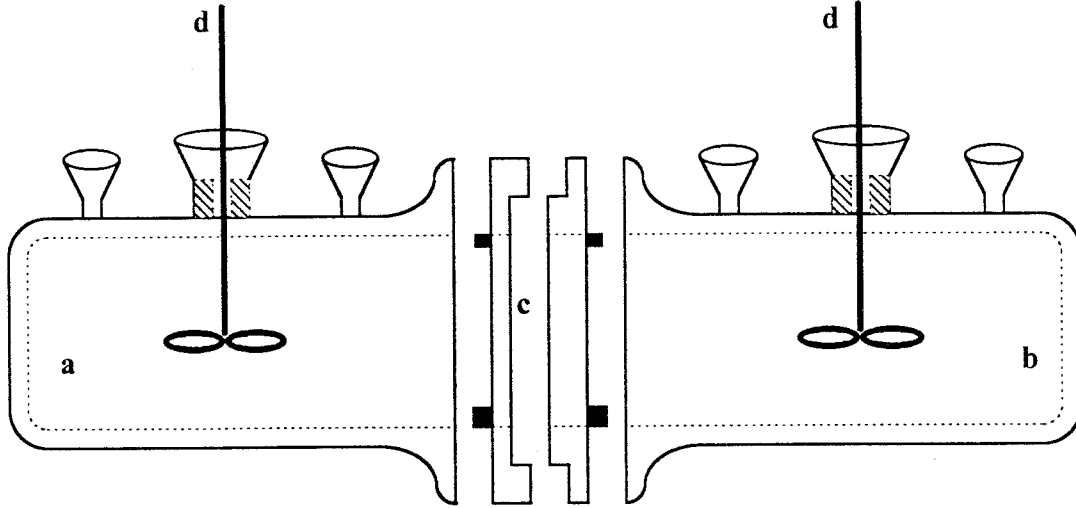
Difüzyon deneylerinde kullanılan üre ve kreatinin Merck firmasından temin edilmiştir. Deney sırasında membrandan geçen üre ve kreatinin konsantrasyonlarını belirlemek için yapılan analizlerde kullanılan FeCl_3 , H_2SO_4 , H_3PO_4 ve pikrik asit, Merck, tiyosemikarbazid ise Carlo Erba markadır.

4.3.2 Deney Düzeneği

Hazırlanan polisülfon membranların geçirgenlik ölçüm deneyleri Şekil 4.1'de gösterilen birbirlerinden bir membran ile ayrılmaları sağlanan iki adet cam hazneden oluşan bir diyaliz hücresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

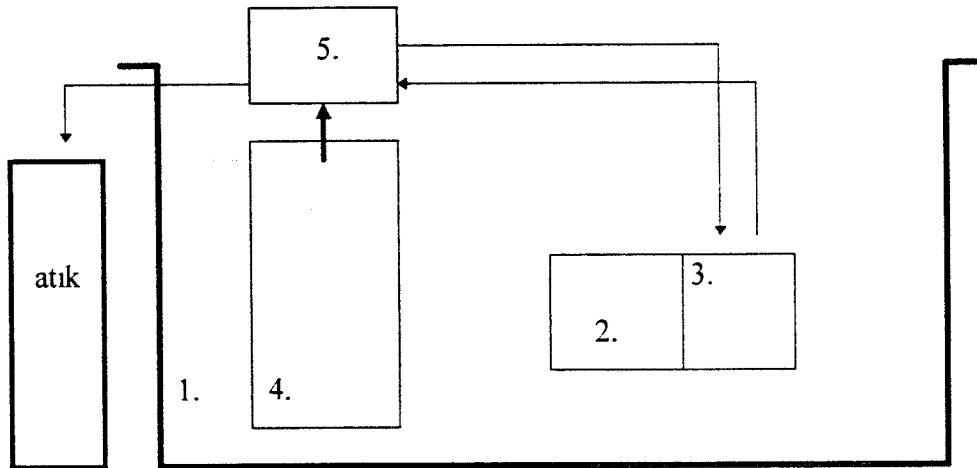
Hücresinin sol tarafındaki haznede membrandan geçmesi istenen üre, kreatinin gibi metabolitlerin bulunduğu besleme çözeltisi, sağ tarafındaki haznede ise saf su bulunmaktadır. Karakterize edilecek membran bir teflon conta aracılığıyla iki cam bölmenin arasına yerleştirilmiş ve yine teflon bir destekle birbirine tutturulmuştur. Şekil 4.1'de görüldüğü üzere her iki haznede üç tane giriş vardır. Besleme çözeltisinin bulunduğu bölümdeki ilk giriş, sıcaklık kontrolünün yapılabilmesi için kullanılan termometre girişidir. İkinci giriş homojen bir konsantrasyon dağılımı sağlamak için

kullanılan karıştırıcının yerleştirildiği giriştir. Üçüncü giriş ise numune alma işleminin gerçekleştirilmesi içindir.



Şekil 4.1 Diyaliz Hücresi : (a) Metabolit Çözeltisi, (b) Saf Su, (c) Membran, (d) Karıştırıcı.

Diyaliz hücresinin saf su içeren sağ tarafında ise su sirkülasyonunu sağlamak için kullanılan ISMATEC Reglo - Digital MS - 4/8 marka peristaltik pompaya ait su giriş ve çıkışı için bağlantılar ile ortada karıştırıcı için bir giriş mevcuttur. Diyaliz hücresinin sabit sıcaklıkta tutulabilmesi için sistem bir su banyosu içerisine yerleştirilmiştir. Ayrıca diyaliz hücresinin sağ tarafındaki suyun sirkülasyonunda kullanılan iki adet 1 litrelik su rezervuarı da hücre ile aynı sıcaklıkta olmalarını sağlamak için bu su banyosu içerisine yerleştirilmiştir. Şekil 4.2'de geçirgenlik deneylerinin gerçekleştirildiği diyaliz sistemi bütün ayrıntılarıyla görülmektedir.



Şekil 4.2 Diyaliz Sistemi : (1) Su Banyosu, (2) Diyaliz Hücresi, (3) Membran, (4) Su Rezervuarı, (5) Peristaltik Pompa.

4.3.3 Geçirgenlik Deneylerinin Yapılışı

Geçirgenlik deneylerine başlamadan önce diyaliz hücresi ve kullanılacak tüm cam malzemeler önce seyreltik nitrik asit ile yıkanmış ve daha sonra saf su ile çalkalanmıştır. Karakterize edilecek membran uygun boyutta kesilerek iki cam hazne arasına teflon conta ile sıkıştırılarak yerleştirilmiştir ve her iki cam hazneye saf su konularak contanın sızdırmazlığı kontrol edilmiştir. Diyaliz hücresinde kullanılmak üzere, belirlenen konsantrasyonlarda hazırlanan üre ve kreatinin çözeltileri ile banyo suyu sıcaklığı deneye başlanmadan önce 37 °C ye getirilmiştir. Diyaliz hücresine yerleştirilen membranın basınçtan dolayı yırtılmasını önlemek için besleme çözeltisi ile saf suyun diyaliz hücresine beslenmesi eşit debide gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde hazırlanan diyaliz hücresi 37 °C deki banyo içerisine yerleştirilmiş ve karıştırıcı ve peristaltik pompanın su giriş ve çıkış bağlantıları yapılmıştır. Belirli zaman aralıklarında hücrenin sol tarafındaki metabolit çözeltisinden gerekli miktarlarda numuneler alınmış ve bu numunelerdeki üre veya kreatinin konsantrasyonları belirlenmiştir. Deney sonunda herhangi bir ozmos etkisi veya seyrelme olup olmadığını anlamak için besleme çözeltisinin hacmi ölçülmüştür.

4.4 ÜRE VE KREATİNİN KONSANTRASYONLARININ BELİRLENMESİ

Belirli aralıklarla diyaliz hücresinden alınan numunelerdeki üre ve kreatinin konsantrasyonları HP 84524 marka bir UV spektrofotometre kullanılarak belirlenmiştir. Bunun için üre tayininde diasetilmonoksim yöntemi [18], kreatinin tayininde ise pikrik asit yöntemi [18] kullanılmıştır. Her iki yöntemin de esası, üre ve kreatininin belirli kimyasal maddelerle reaksiyona sokularak fotometrik tayin için uygun renkli bileşikler hazırlanmasına dayanmaktadır. UV de üre tayini 526 nm dalga boyunda, kreatinin tayini ise 486 nm de gerçekleştirilmiştir. Üre ve kreatinin miktarları standartla kıyaslama veya kalibrasyon eğrileri yardımı ile bulunmuştur.

4.5 DENEYSEL VERİLERDEN GEÇİRGENLİK DEĞERLERİNİN HESAPLANMASI

Geçirgenlik değeri, diyaliz hücresinin sol tarafındaki çözelti için oluşturulacak makroskopik bileşen kütle dengesi yardımıyla hesaplanmıştır.

$$-J_A A = \frac{d(V \cdot C_A)}{dt} \quad (4.1)$$

Bu eşitlikte J_A membrandan difüze olan A bileşeni akısını, A , membran yüzey alanını, V , diyaliz hücresinin sol tarafındaki hacmi, C_A A bileşeni konsantrasyonunu vermektedir. Membrandan difüze olan A bileşenin akısı

$$J_A = -P \cdot \frac{D C_A}{l} = -P \frac{C_{Asağ} - C_A}{l} \quad (4.2)$$

eşitliğinden hesaplanabilir [19]. Bu eşitlikte P geçirgenliği, l membran kalınlığını, ΔC ise membranın iki tarafı arasındaki A bileşeni konsantrasyon farkını göstermektedir. Eşitlik 4.2, Eşitlik 4.1'de yerine konulur ve hücrenin sağ tarafındaki haznede A bileşeni konsantrasyonunun sıfır olduğu kabul edilirse

$$\frac{d C_A}{dt} = - \frac{P \cdot A \cdot C_A}{V \cdot l} \quad (4.3)$$

elde edilir. Eşitlik 4.3

$$\frac{d C_A}{C_A} = - \frac{P \cdot A}{V \cdot l} dt \quad (4.4)$$

şeklinde düzenlenip, her iki tarafın integrali alınırsa

$$\ln \frac{C_{A0}}{C_A} = \frac{P \cdot A}{V \cdot l} \cdot t \quad (4.5)$$

elde edilir. Herhangi bir t anındaki A bileşeni konsantrasyonunu veren bu eşitlik

$$\ln \frac{C_{A0}}{C_{At}} = \frac{P \cdot A}{V} \cdot \frac{t}{l} \quad (4.6)$$

şeklinde düzenlendiğinde, $\ln C_0 / C_t - t/l$ ye karşılık grafiklenirse eğimi PA/V olan bir doğru verecektir ve geçirgenlik eğimden hesaplanabilir.

4.6 DENEY PARAMETRELERİ

PVP'nin polisülfon membranlara katılmasının amacı, membranın yüzey özelliklerinde ve yapısında değişikliklere yol açmaktır. Dolayısıyla deneylerde polimerik karışımlardaki PVP / PS oranının membranların yapısındaki etkileri incelenmiştir. Hazırlanan membranların farklı hızda çöktürülmelerini sağlamak amacıyla 3 değişik bileşimde çöktürme banyoları hazırlanmıştır. Bu banyoların birincisi saf su, ikincisi saf su + çözücü, üçüncüsü ise saf su + çözücü + şişme sağlayıcı bileşenden oluşmaktadır. Membranların gözeneklerinin genişletilmesini sağlamak amacıyla uygulanan gliserinleme işlemi incelenen diğer bir parametredir. Söz konusu parametrelerin etkilerini incelemek amacı ile hazırlanan 11 adet membranın hazırlama şartları ve son kalınlıkları Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

4.7 TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOBU (SEM) ANALİZLERİ

Hazırlanan PVP katkılı polisülfon membranların yapıları taramalı elektron mikroskop (SEM) kullanılarak yapılmıştır. Bunun için hazırlanan numuneler sıvı azotta kırılarak HUMMER VII marka kaplama cihazında altınla kaplanmış, bu membranların kesitleri JEOL JSM. 840 marka taramalı elektron mikroskopunda incelenmiştir.

Tablo 4.1 Kullanılan Membranların Hazırlanma Şartları ve Son Kalınlıkları

Membran No	Polimer Çözeltisindeki PVP/PS oranı	Banyo Sıcaklığı (°C)	Banyo Bileşimi			Döküm Kalınlığı (µm)	Son Kalınlığı (µm)	Gliserinizasyon
			% Su	%NMP	% IPA			
1	0.25	17	100	-	-	100	68	-
2	0.40	17	100	-	-	100	66	-
3	0.60	17	100	-	-	100	64	-
4	0.80	17	100	-	-	100	63	-
5	1	17	100	-	-	100	62	-
6	1	17	80	20	-	100	52	+
7	1	17	80	40	-	100	44	+
8	1	17	40	20	40	100	55	+
9	1	17	30	40	30	100	50	+
10	1	17	100	-	-	100	50	+
11	0.40	17	40	-	-	100	66	+

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRMELER

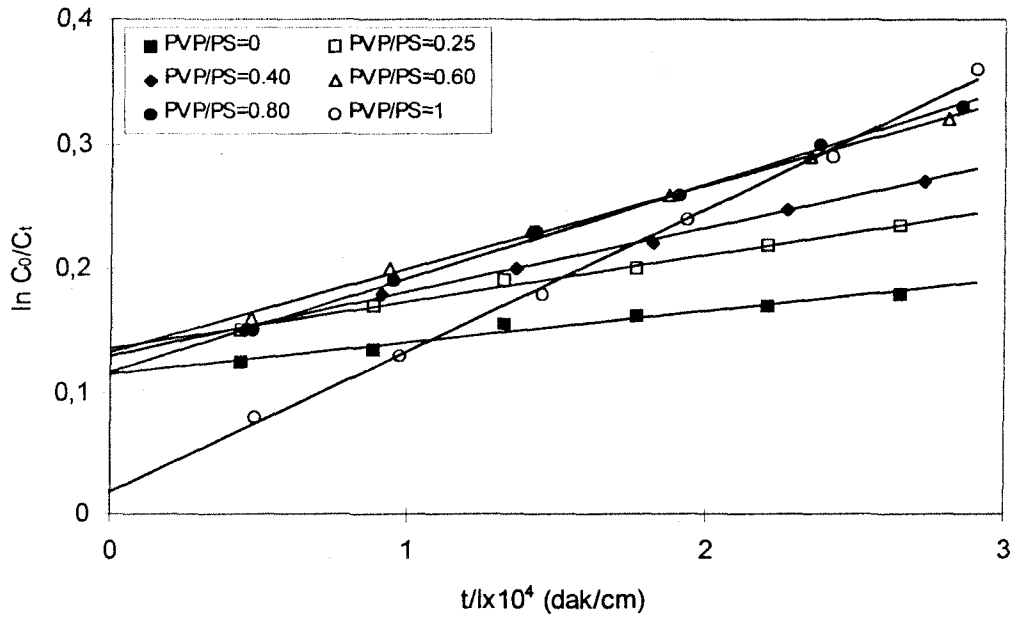
5.1 GİRİŞ

Bu çalışmada polivinilpirolidon katkılı polisülfon membranlar hazırlanmıştır. Hazırlanan membranların difüzyon deneyleri sonucunda üre ve kreatinin geçirgenlikleri ölçülerek ayırma özellikleri incelenmiş ve taramalı elektron mikroskop ile yapıları karakterize edilmiştir. Bu bölümde değişik şartlarda hazırlanan membranların geçirgenlik deney sonuçları sunulacak ve bu sonuçlar değerlendirilecektir.

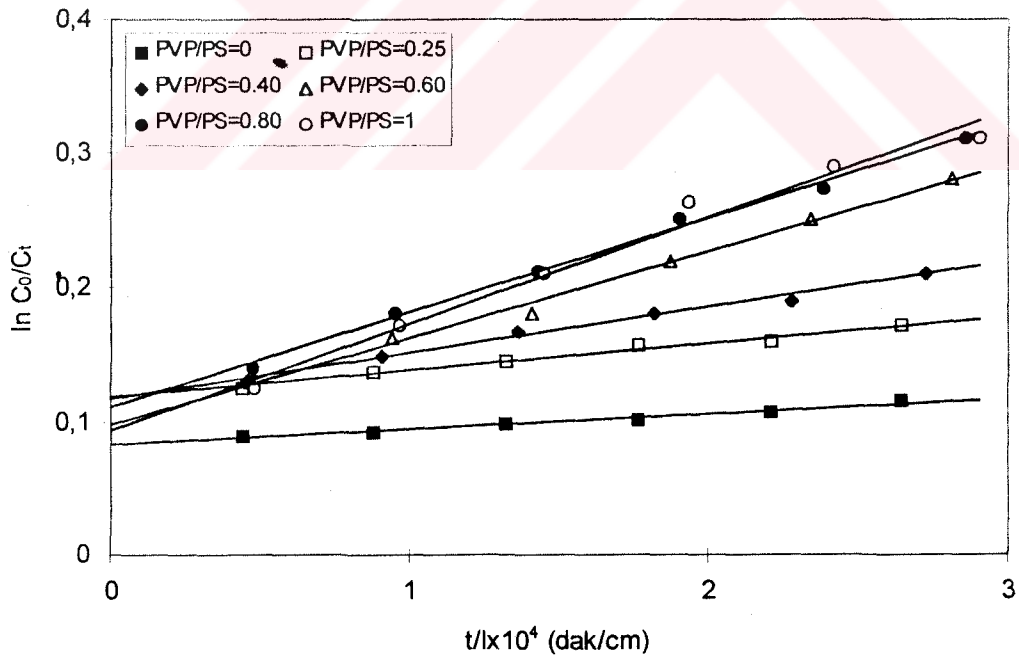
5.2 DÖKÜM ÇÖZELTİSİNDEKİ PVP/PS ORANININ ETKİSİ

Banyoda çöktürme yolu ile membran hazırlama işlemi genelde bir polimer, bir çözücü ve bir çözücü olmayan sıvı ile gerçekleştirilir. Döküm çözeltisine ikinci bir polimerin eklenmesi ile çok farklı yapıda membranlar hazırlamak mümkündür. Bu çalışmada polisülfon-NMP-su sistemine suda çözünebilir bir polimer olan polivinilpirolidon ilave edilmesinin etkileri incelenmiştir. Literatürde rastlanan birkaç çalışmadan [19-23] elde edilen bilgilere göre dörtlü sistemden hazırlanan membranlarda, üçlü sistemden hazırlanan membranlara kıyasla daha yüksek gözeneklilik elde edildiği, makroboşluk oluşumunun azaldığı ve membranın yüzey özelliklerinin değiştiği görülmüştür.

Farklı PVP/PS oranlarında hazırlanan döküm çözeltilerinden 17 °C'deki saf su banyosunda çöktürülerek hazırlanan membranlara ait üre ve kreatinin geçirgenlik



Şekil 5.1 Farklı PVP/PS oranlarında hazırlanan membranların üre geçiş hızları.



Şekil 5.2 Farklı PVP/PS oranlarında hazırlanan membranların kreatinin geçiş hızları.

deneylerinde elde edilen $\ln C_0/C_t - t/l$ grafikleri Şekil 5.1 ve 5.2’de gösterilmektedir. Şekil 5.1 ve 5.2’den $\ln C_0/C_t - t/l$ arasındaki ilişkinin beklenildiği gibi lineer olduğu, ancak doğruların beklenilen aksine orijinden geçmeyip kayım değerleri verdiği görülmektedir. Bu durumun iki nedenden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Birincisi deney sırasında üre ve kreatinin membranda geçirgenliklerinin sınırlı olmasından dolayı membran yüzeyinde birikerek ilk anda gözenekleri bir anlamda kapatıyor ve membran yüzeyinde yüksek konsantrasyonda bir film tabakası oluşturuyor olabilir. Konsantrasyon polarizasyonu [14] olarak da bilinen bu durum üre ve kreatininin membrandan geçişini geciktirecektir. Grafiklerde kayım değeri elde edilmesinin ikinci nedeni de üre ve kreatininin membran yüzeyinde adsorplanması olabilir. Deneyin başlangıcında çözelti ile temas eden membran yüzeyinde üre ve kreatininin adsorplandığı ve bir süre sonra membran kesiti boyunca difüze olmaya başladığı düşünülebilir. Üre ve kreatininin membran yüzeyinde adsorplanması membran malzemesi ile üre ve kreatinin arasında elektrostatik etkileşim olmasından kaynaklanabilir. Membran yüzeyinde adsorplanma gerçekleşen benzer durumlara literatürde de rastlanmaktadır [18]. Adsorpsiyon davranımına genellikle hidrofobik yüzey özelliğinde olan membranlarda daha fazla rastlanmaktadır. Polisülfon membranlar da hidrofobik özellikte olduğundan membran yüzeyinde adsorpsiyon olması muhtemeldir. Hidrofobik bir polimere hidrofilik bir polimer katıldığında hidrofobikliği azalacağından polisülfona PVP katıldığında adsorpsiyon davranımının azalması beklenir. Nitekim Şekil 5.1. üre için bu beklentiye kısmen doğrulamaktadır.

Çözeltideki PVP/PS oranı arttıkça üre için kayım değerleri 0.25-0.8 aralığındaki PVP/PS oranları için birbirine yakın olmasına rağmen PVP/PS oranı 1 olan membranda büyük oranda azalma göstermektedir. Bu azalışın deneysel hata olabileceği düşünülerek deney tekrar edilmiş ve yine benzer bir sonuç elde edilmiştir. Buradan membranın hidrofobikliğindeki etkin bir azalmanın ancak PVP miktarının en az PS miktarı kadar olması ile sağlanabildiği sonucuna varılabilir. Şekil 5.2. incelendiğinde kreatinin için kayım değerinde benzer bir azalma olmadığı görülmektedir. PVP/PS oranı 1 olan membranda gözenek boyutunun üre geçişi için diğer membranlara kıyasla daha büyük olduğu, ancak aynı gözenek boyutunun kreatinin molekülünün geçişine kolaylıkla izin verecek kadar büyük olmadığı sonucu

çıkarılabilir. Bu da Şekil 5.1 ve 5.2’de kayım değerleri görülmesinin konsantrasyon polarizasyonundan kaynaklandığı görüşünü kuvvetlendirmektedir.

Şekil 5.1 ve 5.2’deki üre ve kreatinin geçiş hızı doğrularının eğimlerinden hesaplanan geçirgenlik değerleri Tablo 5.1. de verilmektedir. Şekil 5.3.’de ise PVP/PS oranının üre ve kreatinin geçirgenliklerine olan etkisi grafiklenmiştir PVP/PS oranı arttıkça hem üre hem de kreatinin için geçirgenlik değerleri artmaktadır. Bütün PVP/PS oranlarında üre geçirgenliğinin kreatinine oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Ürenin molekül ağırlığı kreatininden daha küçük olduğu ve difüzyon molekül ağırlığı ile ters orantılı olduğu için bu beklenen bir sonuçtur.

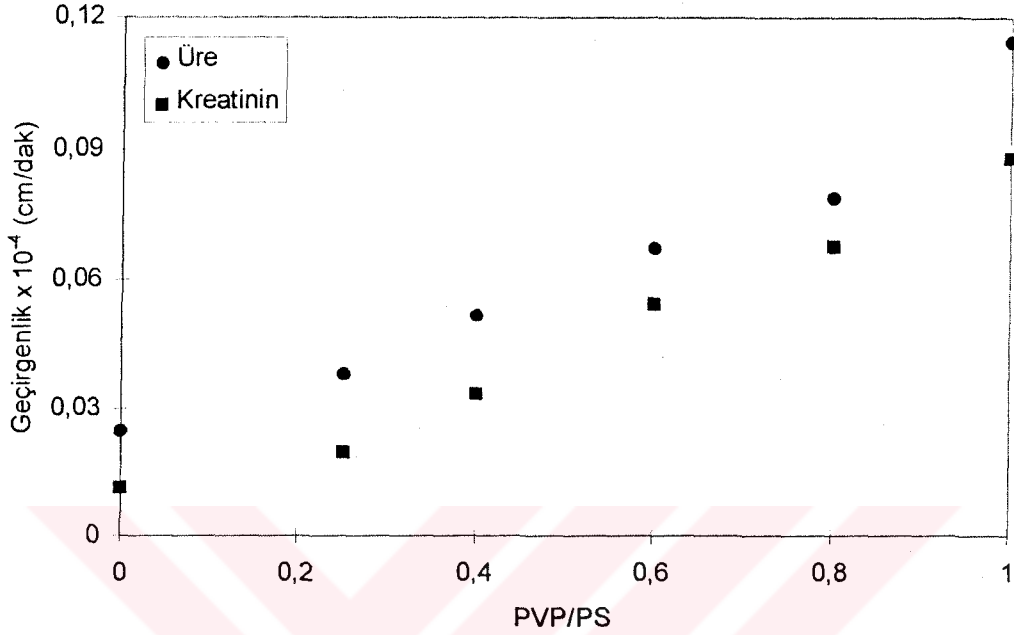
Tablo 5.1 Farklı PVP/PS oranlı membranların üre ve kreatinin geçirgenlikleri.

PVP/PS	$P_{üre} \times 10^{-4}$ (cm/dak)	$P_{kreatinin} \times 10^{-4}$ (cm/dak)
0	0,0249	0,0116
0,25	0,0378	0,0196
0,4	0,0519	0,0336
0,6	0,0671	0,0544
0,8	0,0786	0,0677
1	0,1146	0,088

Literatürde hidrofobik bir polimerden oluşan polimer-çözücü-çöktürücü üçlü sistemine hidrofilik bir polimer katarak oluşturulan dördü sistemden gözenekliliği daha yüksek membranlar elde edilebileceği söylenmektedir. Gözenekliliğin artması daha yüksek geçirgenlik demektir. Şekil 5.3.’te de PVP/PS oranı arttıkça üre ve kreatinin geçirgenliklerinin önemli ölçüde arttığı görülmektedir.

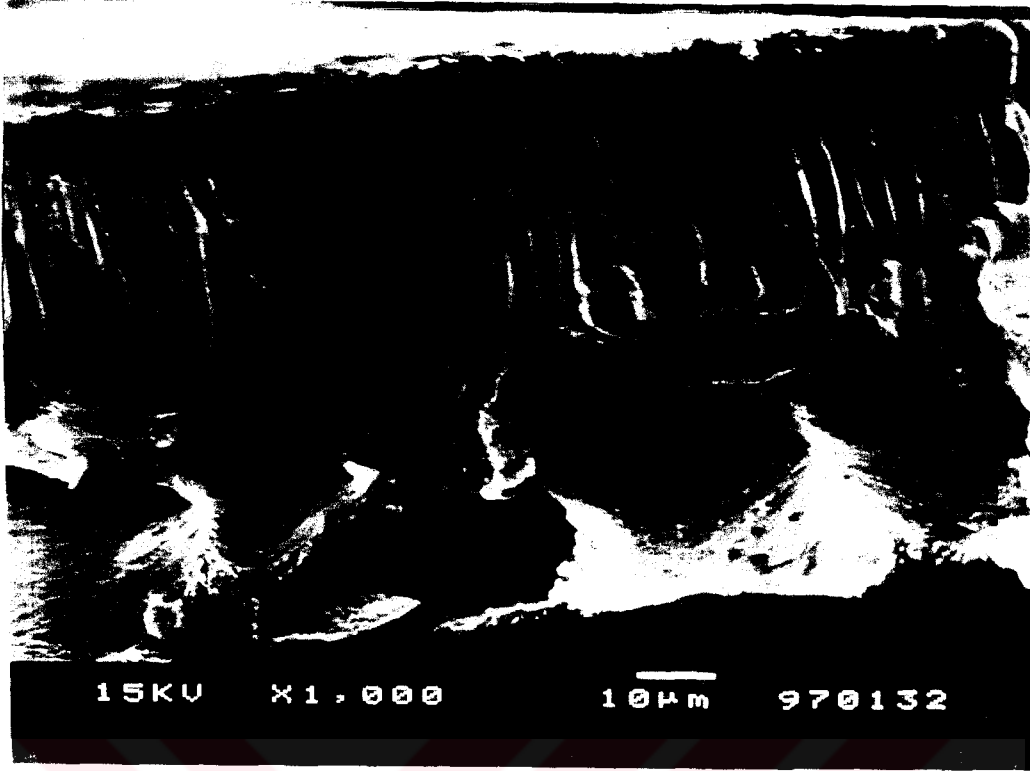
PVP/PS oranı arttıkça geçirgenliklerin artmasının membran yapısındaki değişikliklerle olan ilişkisini belirlemek için aynı membranların taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleri yapılmıştır. Farklı PVP/PS oranında hazırlanan membranların SEM fotoğrafları Şekil 5.4.’ de görülmektedir. Bu fotoğraflarda hazırlanan membranların

asimetrik yapıları açıkça görülmektedir. Membran yüzeyinde yaklaşık 0.6-0.8 mikron kalınlığındaki ince ayırıcı bir tabaka ile bu tabakayı destekleyen parmak yapı tipinde olan bir destek tabakası membran kesitini oluşturmaktadır.

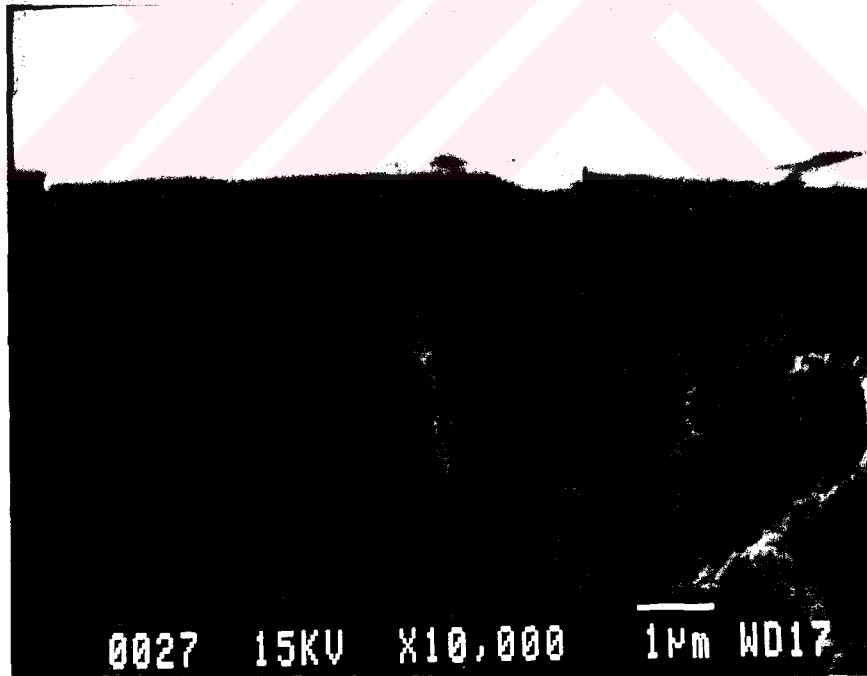


Şekil 5.3 Üre ve kreatinin geçirgenliklerinin PVP/PS oranı ile değişimi.

Farklı PVP/PS oranlarında hazırlanan membranların ayırıcı ince tabakalarında gözenek boyutu açısından belirgin bir değişiklik bu fotoğraflarda ayırt edilememektedir. Bu durumda membran gözenekliliğini ölçmeden gözenek boyutu hakkında bir şey söylemek mümkün olmamaktadır. Ancak geçirgenliklerin artması ile birlikte kayım değerlerinin de azalmış olması gözenekliliğin arttığına işaret etmektedir. Bu fotoğraflarda görülen ilginç bir durum çok belirgin olmamakla birlikte PVP katkısının makroboşluk oluşumunu arttırdığıdır. Halbuki literatürdeki bazı çalışmalarda bunun tam tersi bildirilmiştir [19-21]. Bir çalışmada ise [24] polietersülfona PVP katılmasının makroboşluk oluşumunu önce attırdığı ancak çok yüksek PVP oranlarında azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışmada daha yüksek molekül ağırlıklı PVP katkısı ve daha yüksek PVP katkıları incelenmeden bu durumu açıklamak mümkün değildir. Makroboşluk oluşumu membranın mekanik dayanıklılığını azalttığından istenmeyen bir şeydir ve söz konusu durumun detaylı incelenmesi gereklidir.



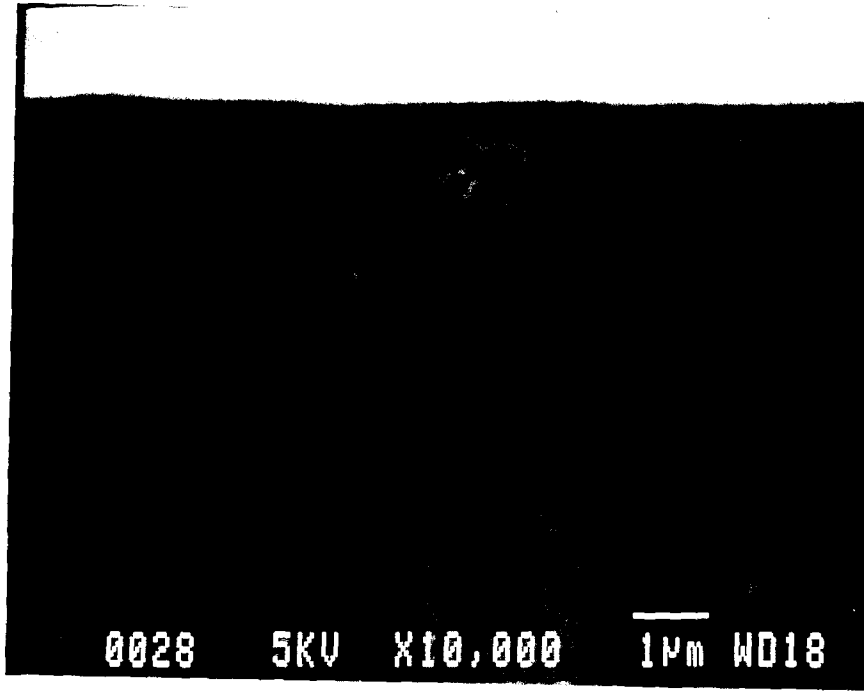
(a)



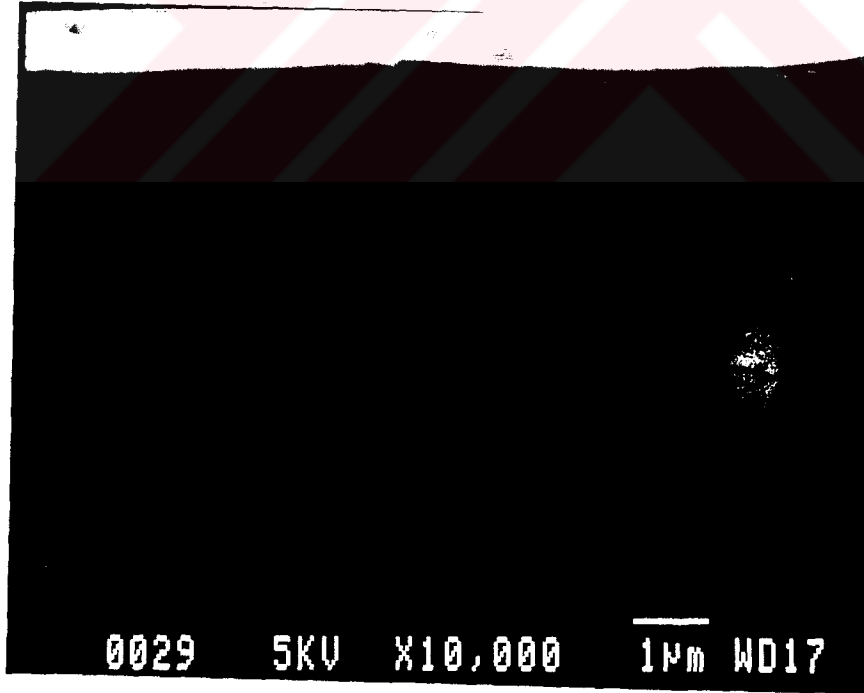
(b)

Şekil 5.4 Farklı PVP/PS oranında hazırlanan membranların SEM fotoğrafları.

- (a) PVP/PS =0, (b) PVP/PS =0.25, (c) PVP/PS =0.40, (d) PVP/PS =0.60
(e) PVP/PS =0.80, (f) PVP/PS =1

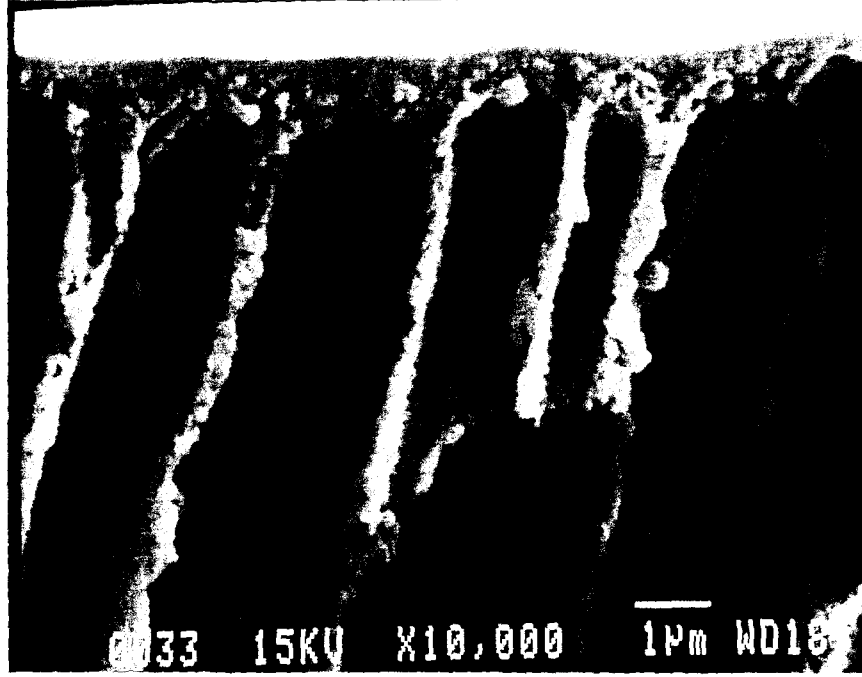


(c)



(d)

Şekil 5.4 (devam)



(e)



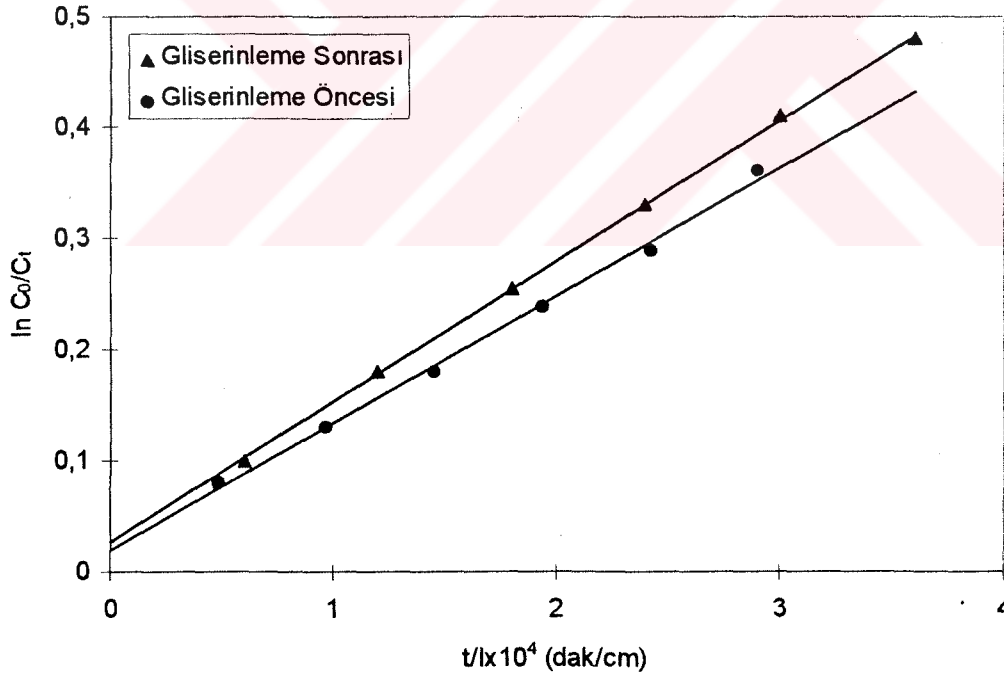
(f)

Şekil 5.4 (devam)

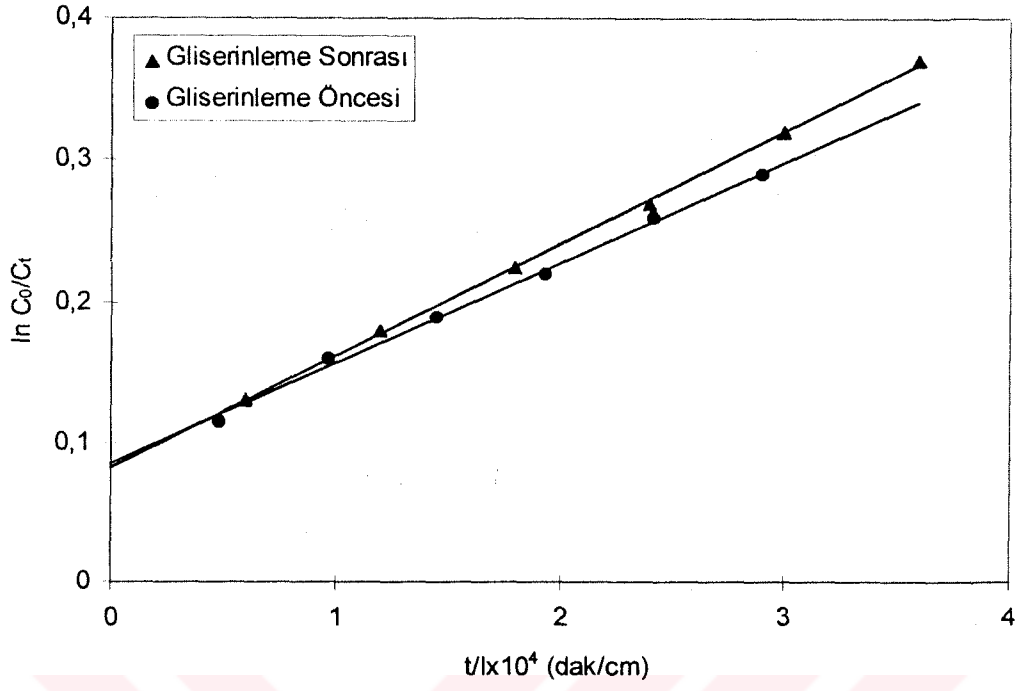
5.3 GLİSERİNLEME İŞLEMİNİN ETKİSİ

Membranların gözeneklerinin hidrofilik bir sıvı olan gliserinle doldurularak genişletilebileceği düşüncesinden yola çıkarak PVP/PS oranı 1 olan membranların yapısında gliserinleme işleminin etkisi incelenmiştir. Bu membranların gliserinleme işlemi öncesi ve sonrasına ait üre ve kreatinin geçiş hızları Şekil 5.5 ve 5.6'da verilmektedir.

Membranların üre ve kreatinin geçirgenliklerinin gliserinleme işleminin etkisi ile bir miktar arttığı görülmektedir. Bu durum gliserinin membran yapısına nüfuz ederek gözenekleri doldurduğu ve genişlettiği şeklinde açıklanabilir. Ancak çok büyük boyutta olmamakla birlikte bu artış kreatinin için üreden çok daha az gözükmemektedir. Geçirgenlik değerlerindeki bu artış Şekil 5.7'de özetlenmiştir.



Şekil 5.5 Gliserinleme öncesi ve sonrasına ait üre geçiş hızları.



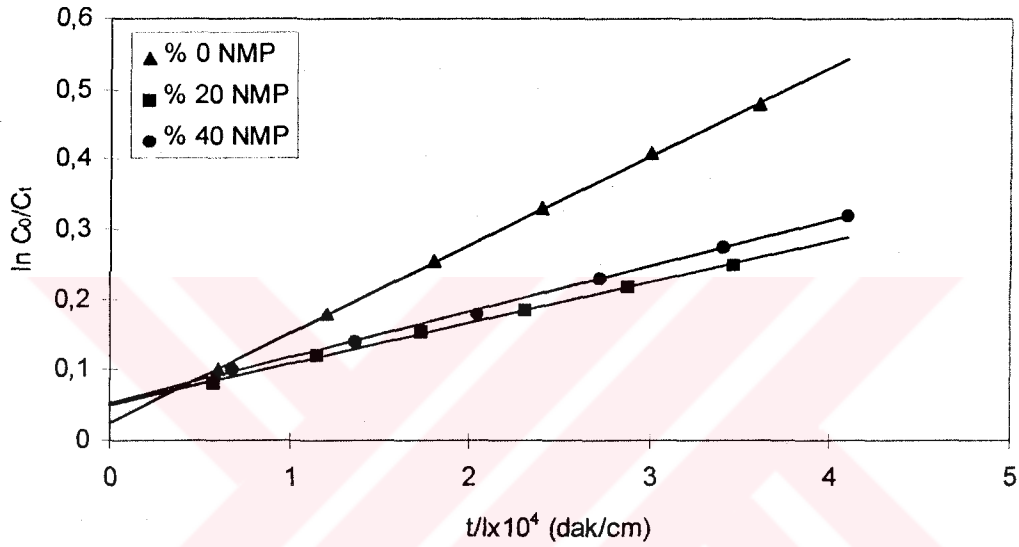
Şekil 5.6 Gliserinleme öncesi ve sonrasına ait kreatinin geçiş hızları.



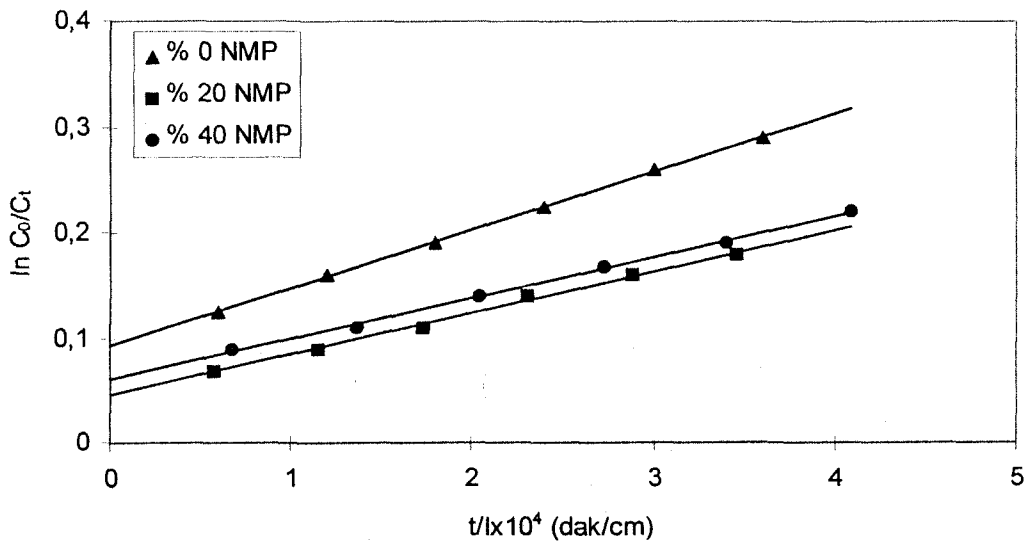
Şekil 5.7 Gliserinleme işleminin üre ve kreatinin geçirgenliklerine etkisi.

5.4 BANYO ORTAMINA ÇÖZÜCÜ KATILMASININ ETKİSİ

Polisülfon membranlar hazırlamada çöktürme ortamı olarak kullanılan saf su içerisine bir miktar NMP katılmasının elde edilecek membranın özelliklerine etkisini incelemek amacıyla % 20 ve % 40 NMP içeren çöktürme banyoları hazırlanmıştır. PVP/PS oranı 1 olan döküm çözeltisinden hazırlanan ve bu banyolarda çöktürülerek elde edilen membranların üre ve kreatinin geçiş hızları sırasıyla Şekil 5.8 ve 5.9'da görülmektedir.

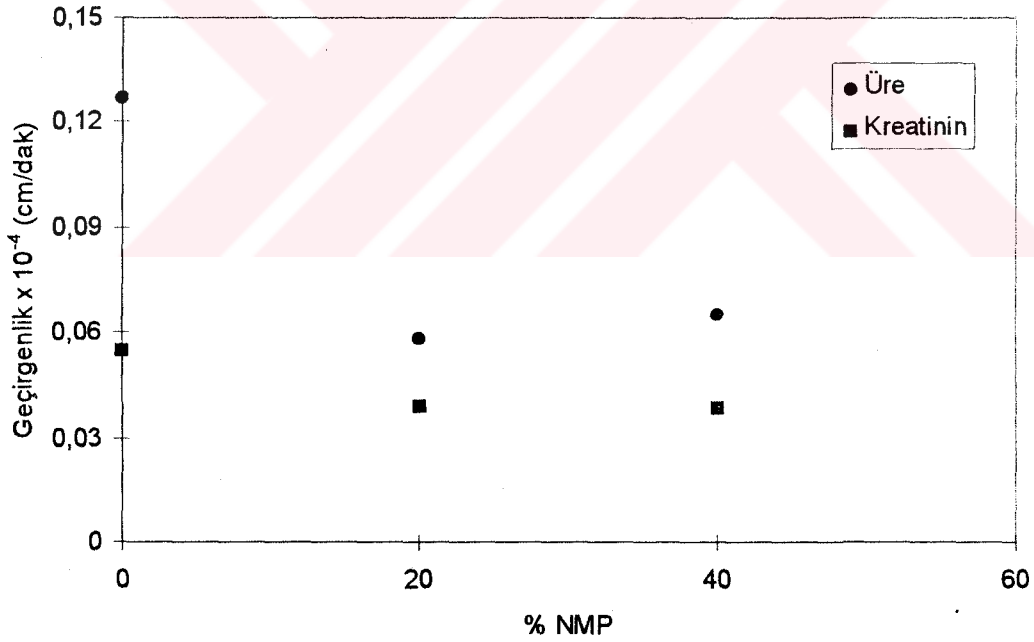


Şekil 5.8 Banyo ortamındaki NMP konsantrasyonu değişimine bağlı olarak elde edilen üre geçiş hızları



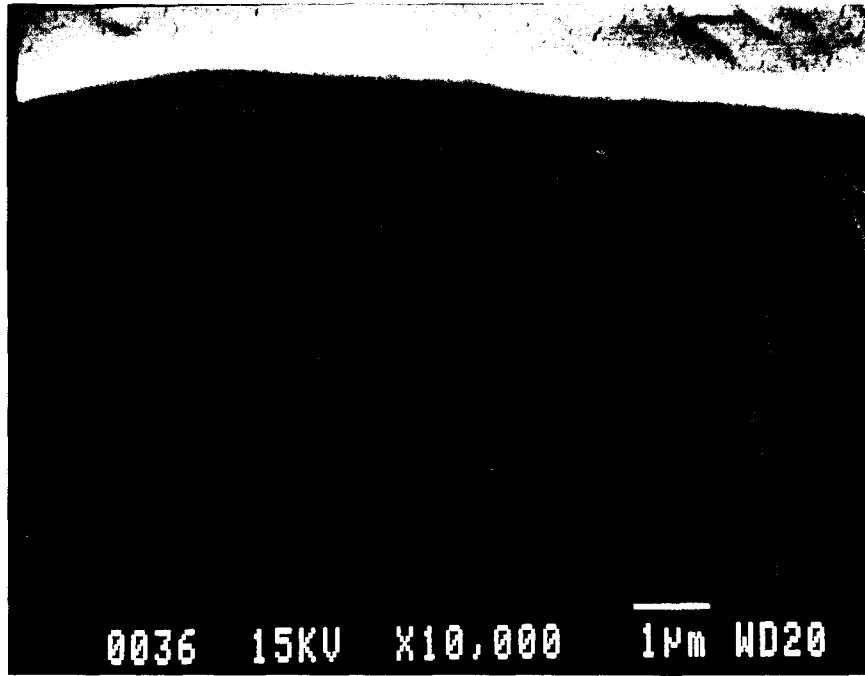
Şekil 5.9 Banyo ortamındaki NMP konsantrasyonu değişimine bağlı olarak elde edilen kreatinin geçiş hızları.

Banyo sıvısına çözücü katılması ile elde edilen membranlarda Şekil 5.8 ve 5.9 daki doğruların eğimlerinin azaldığı ve dolayısıyla üre ve kreatinin geçirgenliklerinin de azaldığı (Şekil 5.10) açıkça görülmektedir. Banyoya %20 oranında çözücü katılması ile %40 oranında çözücü katılması arasında geçirgenliklerde çok büyük farklar görülmemekle birlikte %40 çözücü katılması durumunda %20 çözücü katılmasına oranla üre geçirgenliğinde hafif bir artma söz konusudur. Çöktürme banyosuna çözücü katılması polimerin çökmesini geciktireceğinden oluşan membranın daha büyük gözenekli olması ancak kesitte makroboşluk oluşumunun azalması beklenir [25,26]. Banyoya NMP katılarak hazırlanan membranların geçirgenlik değerindeki azalma makroboşluk oluşumunun azalmasına bağlanabilir. Çünkü geçirgenlik yalnız ayırıcı tabakanın değil tüm membran kesitinin bir özelliğidir. NMP oranının %20'den %40'a çıkarılması ile üre geçirgenliğinde görülen hafif artış gözenek boyutunun artmasına bağlanabilir.

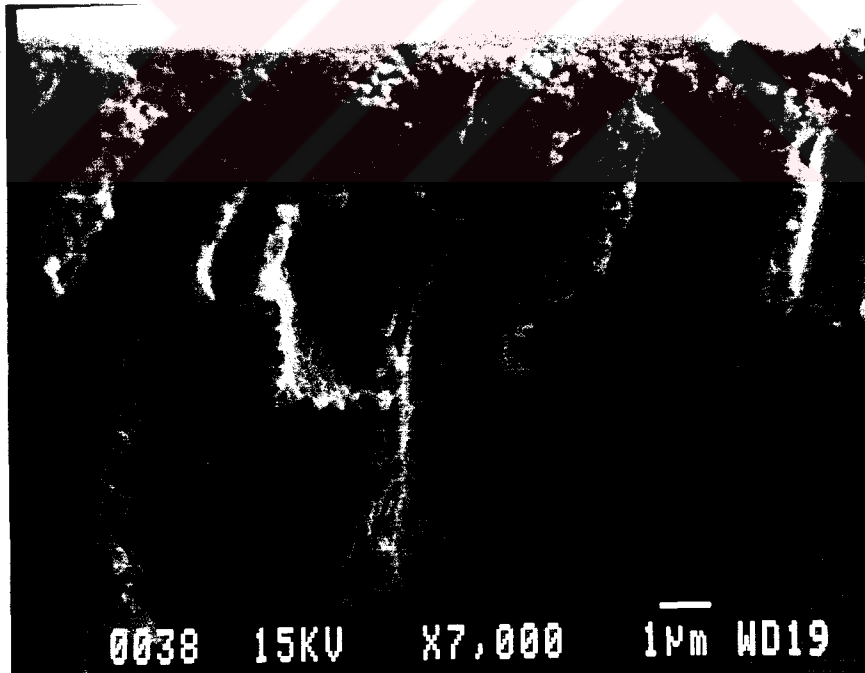


Şekil 5.10 Banyo ortamına NMP katılmasının üre ve kreatinin geçirgenliklerine etkisi.

Taramalı elektron mikroskobu çalışmaları ile membran yapıları incelendiğinde elde edilen SEM fotoğrafları Şekil 5.11'de görülmektedir. Bu fotoğraflarda farklı konsantrasyonlarda NMP içeren banyolarda çöktürülen membranların yapıları arasında



(a)



(b)

Şekil 5.11 Banyo ortamına NMP katılması ile elde edilen membranların SEM fotoğrafları. (a) %20 NMP+%80 Su, (b) %40 NMP+%60 Su

çok büyük bir fark görülmemektedir, ancak makroboşluk oluşumunda hafif bir azalma olduğu söylenebilir.

5.5 BANYO ORTAMINA ŞİŞME SAĞLAYICI BİLEŞENİN KATILMASININ ETKİSİ

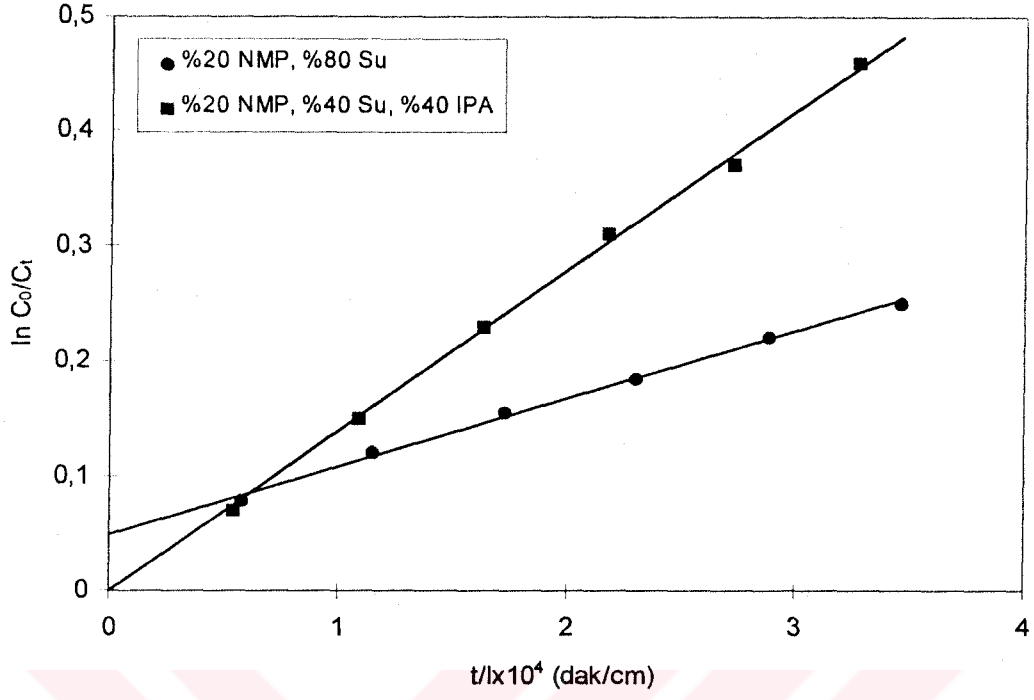
PVP/PS oranı 1 olan membranları çöktürme ortamı olarak kullanılan su ve NMP' den oluşan banyolara polisülfon için çözücü olmayan izopropilalkol (IPA) katılmasının elde edilecek membranların yapısı ve geçirgenlik değerlerine etkisini incelemek amacıyla hazırlanan yeni banyo bileşimleri Tablo 5.2'de, bu banyolarda çöktürülerek hazırlanan membranların üre ve kreatinin geçiş hızları Şekil 5.12, 5.13, 5.14 ve 5.15' de sunulmuştur. Bu şekillerde IPA içeren ve içermeyen banyolarda hazırlanan membranların üre ve kreatinin geçiş hızları birlikte grafiklenerek diğer bütün şartlar aynı kaldığında banyoya IPA katılmasının membran geçirgenliğine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Tablo 5.2 IPA etkisini incelemek üzere hazırlanan banyo bileşimleri

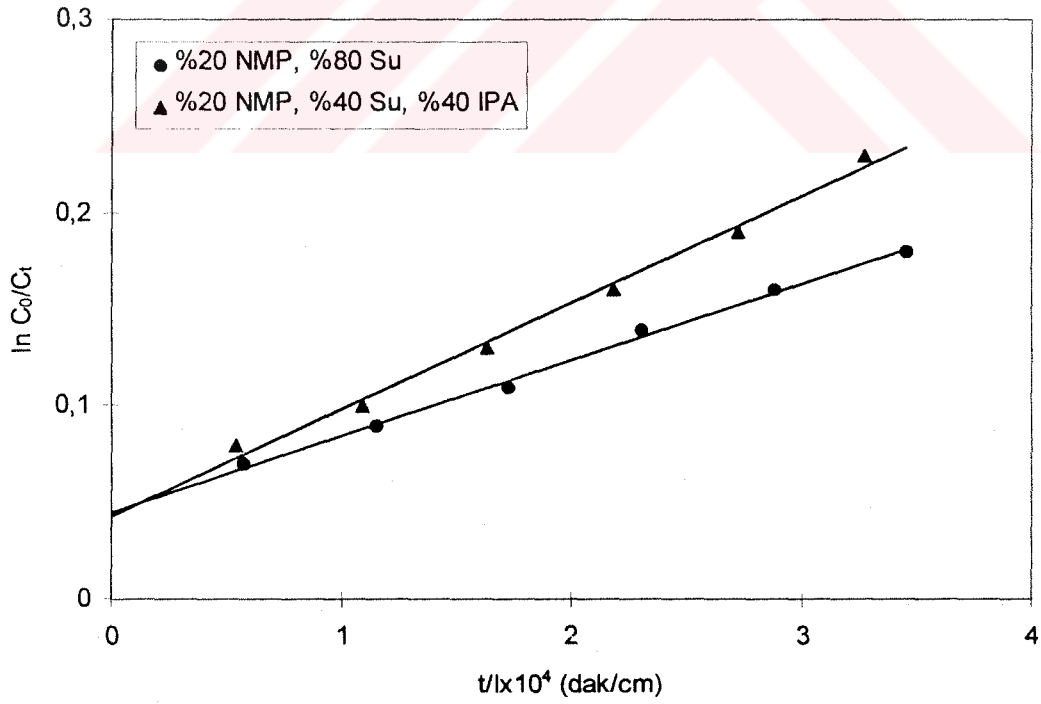
	% NMP	% IPA	% Su
Banyo	20	40	40
Bileşimi	40	30	30

Şekil 5.12 ve 5.13' de görüldüğü gibi IPA katılarak hazırlanan banyolardan elde edilen membranların üre ve kreatinin geçiş hızları, IPA içermeyen banyolarda hazırlanan membranların üre ve kreatinin geçiş hızlarından daha büyüktür. Genel olarak banyo ortamına IPA katılmasının membranların üre ve kreatinin geçirgenliklerini artırdığı ve üre geçişinin kreatinin geçişinden daha fazla olduğunu söylemek mümkündür.

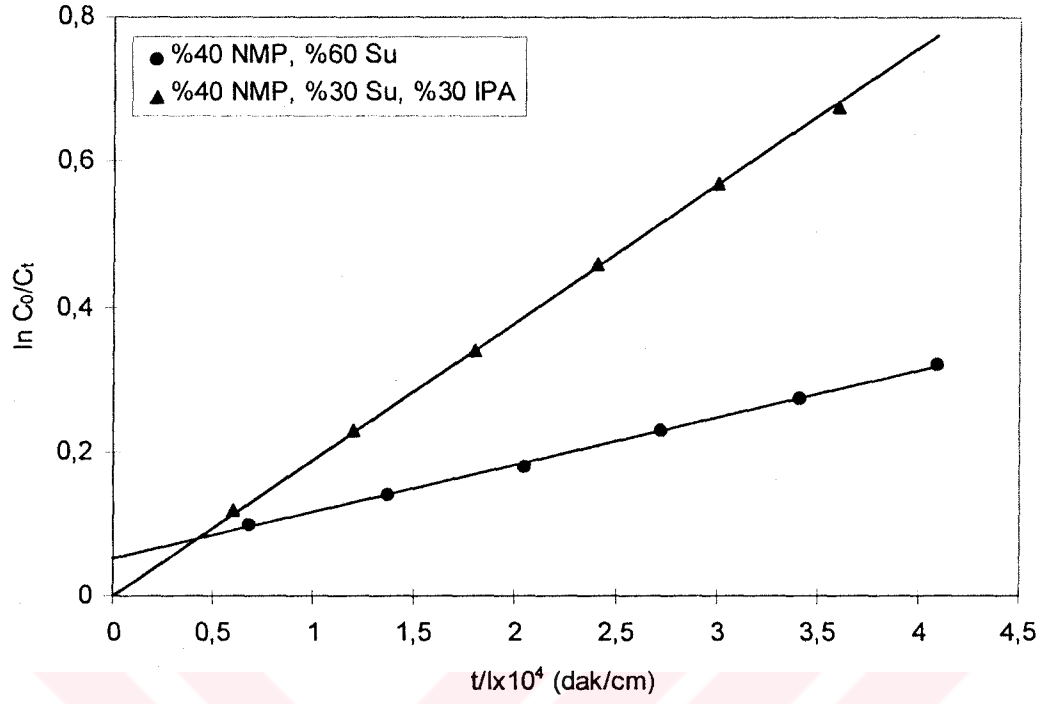
Şekil 5.12 ve 5.14'de dikkati çeken önemli bir nokta $\ln C_0/C_1 - t/l$ grafiğinde IPA katılı banyolarda hazırlanan membranların üre geçiş hızını gösteren doğruların orijinden geçmesidir. Bu durum üre adsorpsiyonunun olmadığına veya üre moleküllerinin yüzeyde birikmediğine işaret etmektedir. Üre molekülü için görülen bu



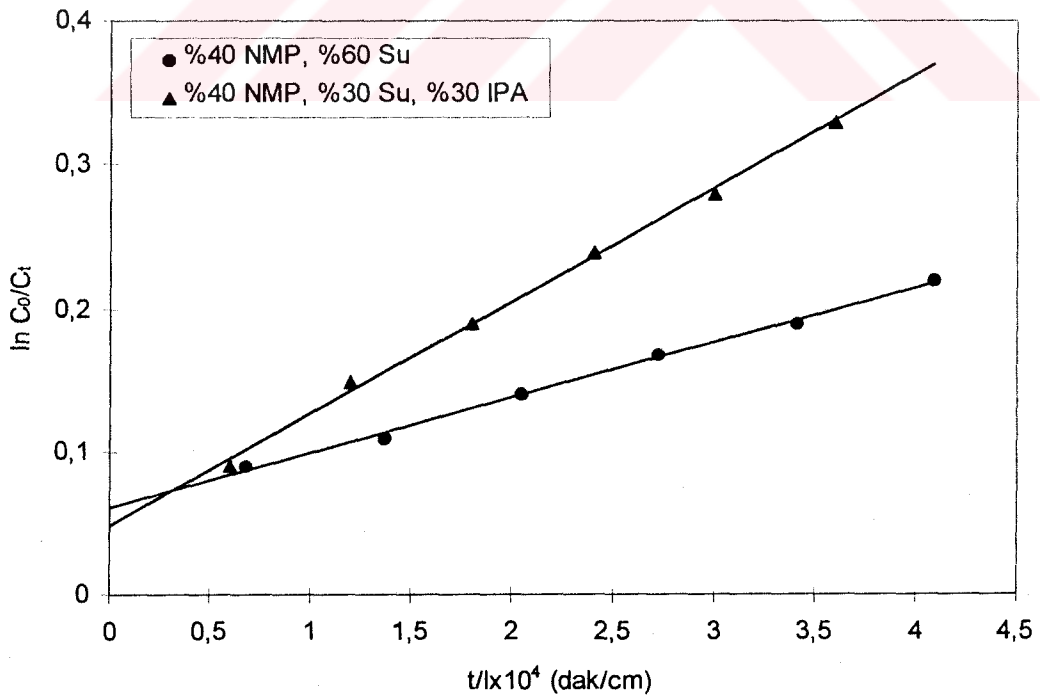
Şekil 5.12 Banyo ortamına %40 IPA katılmasının üre geçiş hızına etkisi



Şekil 5.13 Banyo ortamına %40 IPA katılmasının kreatinin geçiş hızına etkisi



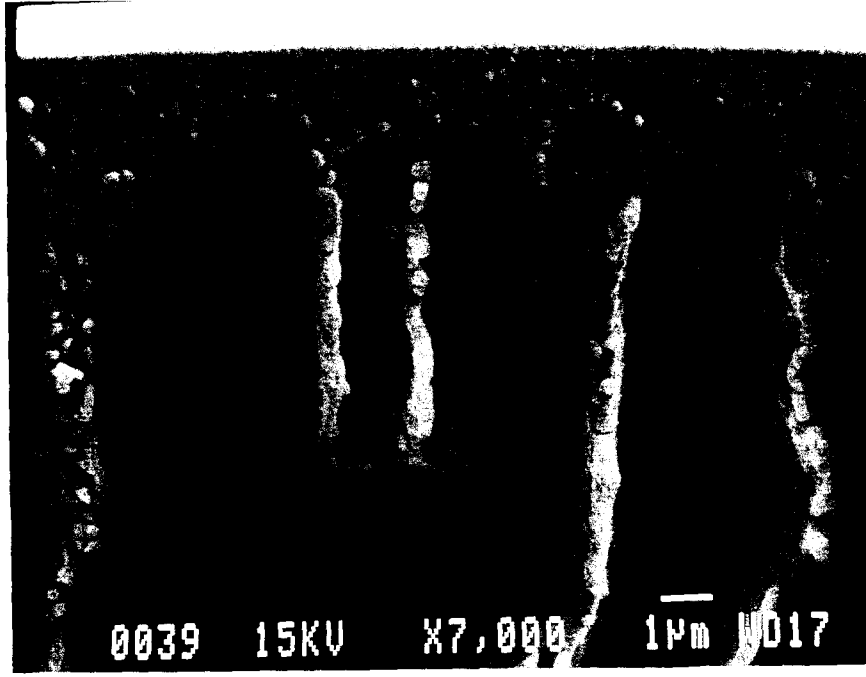
Şekil 5.14 Banyo ortamına %30 IPA katılmasının üre geçiş hızına etkisi



Şekil 5.15 Banyo ortamına %30 IPA katılmasının kreatinin geçiş hızına etkisi

durum Şekil 5.13 ve 5.15’de de görüldüğü üzere kreatinin geçişi için gerçekleşmemektedir. Bu da adsorpsiyon olayının yanı sıra membran geçirgenliğinin sınırlı olması nedeniyle yüzeyde moleküllerin birikmesi olayının daha etkin olduğu ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Yani yüzeye yaklaşan kreatinin molekülleri hemen membran içerisine giremedikleri için yüzeyde bir trafik tıkanıklığı yaratmaktadırlar. Gözenekler üre için yeterince büyük olduğundan bu trafik tıkanıklığı gerçekleşmemektedir. Banyo ortamına IPA katılımı ile hazırlanan membranların yapılarında şişmenin gerçekleştiği ve gözenek yapılarının genişlediği söylenebilir. Bu doğrultuda genişlediği düşünülen gözeneklerden üre molekülünün kolaylıkla geçtiği ve bu sayede membran yüzeyinde birikmediği sonucu çıkarılabilir. Üre molekülünün geçişine kolaylıkla izin veren gözenek boyutlarının kreatinin geçişi için yeterli büyüklükte olmadığı ve bu yüzden kreatininin membran yüzeyinde biriktiği düşünülmektedir. Gerek üre gerekse kreatinin geçirgenlik değerleri IPA katkısı durumunda daha yüksektir.

Banyo ortamına IPA katılarak hazırlanan membranların taramalı elektron mikroskop fotoğraflar Şekil 5.16’da görülmektedir. Çöktürme banyosuna IPA katılmasıyla hazırlanan membranların ayırıcı ince tabakalarının, IPA içermeyen banyolarda hazırlanan membranların ayırıcı ince tabakalarından daha farklı ve daha gözenekli bir yapıya sahip oldukları açıkça görülmektedir. Bu durum IPA etkisiyle hazırlanan membranların üre ve kreatinin geçirgenliklerindeki artışı desteklemektedir.



(a)



(b)

Şekil 5.16 Banyo ortamına IPA katılması ile elde edilen membranların SEM fotoğrafları. (a) %20 NMP+%40 IPA+%40 Su, (b) %40 NMP+%30IPA+%30 Su

BÖLÜM 6

VARGILAR ve ÖNERİLER

- PVP katkılı polisülfon membranlar hazırlanmış ve bu membranlarda üre ve kreatinin geçirgenlik ölçümleri yapılmıştır. Molekül ağırlıklarındaki farklılıktan dolayı üre geçiş hızının beklenildiği gibi kreatinin geçiş hızından daha büyük olduğu gözlenmiştir.
- Yapılan deneylerin birçoğunda hem üre ve hem de kreatinin için $\ln C_0/C_1 - t/l$ grafiklerinde elde edilen doğruların orijinden geçmediği görülmüş ve bu durumun nedeninin üre ve kreatininin membran yüzeyinde birikmesi veya adsorplanması olduğu düşünülmüştür. Adsorpsiyon üre ve kreatinin molekülleri ile membran yüzeyi arasındaki etkileşimden kaynaklanabilir. Membran yüzeyinde birikme ise moleküllerin membrandan geçiş hızlarının sınırlı olmasının bir sonucudur.
- Hidrofobik bir polimer olan polisülfona hidrofilik PVP katıldığında PVP/PS oranındaki artışın membranların üre ve kreatinin geçirgenlik değerlerini artırdığı gözlenmiştir. 0.25-1 aralığında PVP/PS oranları için PVP katkısının makroboşluk oluşumunu artırdığı bu nedenle geçirgenliklerin arttığı düşünülmektedir. SEM fotoğraflarından gözenek boyutu ile ilgili bir sonuca varmak mümkün olmadığından bu duruma açıklık kazandırmak için söz konusu membranların gözenek boyutu dağılımlarını belirleyici çalışmalar yapılmalıdır.
- Farklı PVP/PS oranlarında hazırlanan membranlarda en iyi üre ve kreatinin geçirgenlik değerlerini PVP/PS oranı 1 olan membranların verdiği gözlenmiştir.

- Membranlara uygulanan gliserinleme son işlemi ile üre ve kreatinin geçirgenliklerinin arttığı görülmüştür. Hidrofilik bir sıvı olan gliserinin membran yapısına nüfuz ederek gözenekleri genişlettiği düşünülmektedir.
- Çöktürme banyosuna çözücü olarak NMP katılmasının hem üre hem de kreatinin geçirgenliklerini azalttığı görülmüştür. Bu durum banyodaki çözücünün etkisiyle polimerin çökmesinin gecikmesinden ve böylece makroboşluk oluşumunun azalmasından kaynaklanabilir.
- Çöktürme ortamı olarak kullanılan su ve NMP den oluşan banyolara izopropilalkol (IPA) katılmasının membranların üre ve kreatinin geçirgenliklerini arttırdığı gözlenmiştir.
- Banyo ortamına IPA katılmasıyla hazırlanan membranların üre geçiş hızını veren $\ln C_0/C_t - t/l$ grafiklerindeki doğruların orijinden geçtiği, ancak aynı durumun kreatinin için gerçekleşmediği görülmüştür. Doğruların orijinden geçmesi membran yüzeyindeki üre adsorpsiyonunun veya birikiminin olmamasına bağlanabilir. Banyodaki IPA'nın membran yapısına girerek gözenekleri şişirdiği ve bu şekilde üre moleküllerinin geçişine kolaylıkla izin verebilen gözeneklerin oluştuğu ve membran yüzeyinde bir birikimin olmadığı düşünülmektedir.
- Hazırlanan membranların özelliklerinin daha iyi belirlenebilmesi için detaylı bir morfoloji çalışması yapılmalıdır.
- Üre ve kreatinin geçirgenlikleri test edilen membranlarda hemodiyalizde kandan giderilmesi istenen ürik asit, fosfat gibi maddeler için de geçirgenlik ölçüm çalışmaları yapılabilir.
- Hazırlanan membranların gözenek boyutları ve dağılımları ölçülmelidir.

- Bu çalışmada besleme çözeltisi olarak sadece üre veya kreatinin içeren metabolit çözeltileri kullanılmıştır. Her iki molekülün birlikte bulunduğu besleme çözeltileri ile geçirgenlik deneyleri yapılarak membran seçicilikleri incelenebilir.



KAYNAKLAR

- [1] **ARNOLD, P. B.** Characterization of Hemodialysis Membranes : Membran Structure and Function, PhD Thesis, University of Twente, Enschede, Netherlands (1993).
- [2] **VAN STONE, J. C.** Dialysis and the treatment of Renal Sufficiency, Grane Stratton, Inc (1983).
- [3] **CLINKMAN, H.** Historical Overview of Renal Failure Therapy-A Homoge to Nills Alwall, Contr. Neph., 78, 1-13 (1990).
- [4] **LAZARUS, M.J. and HAKIM, R.M.** Medical Aspects of Hemodialysis, The Kidney, 4. Edition, Vol. 2 (1991).
- [5] **LEONARD, E. F., BLUEMLE, L.W.** The Permeability Concept As Applied to Dialysis, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 6, 33 (1990).
- [6] **EREK, E.,** Dializ Tedavisi, Türk Nefroloji Derneği Yayınları (1995).
- [7] **BRANNER, B. M., REOTOR, F. C. Jr.** The Kidney, 4 th Edition Vol II, W.B Senders Company (1991).
- [8] **BAKİOĞLU, I.** Hemodializin Esasları, Nobel Tıp Kitabevi (1995).
- [9] **BABB, A. L., SCRIBNER, B. H.** The Genesis of the Square Meter-Hour Hypothesis, Trans. Am. Soc. Artif. Organs, 17, 81 (1971).

- [10] **NISSENSON, A.** Dialysis Therapy, Hawley and Belfis. Inc. (1993).
- [11] **STRATHMANN, H., GOHL, H.** Membranes for Blood Purification State of the Art and New Developments, *Contr. Nephrol.*, 78, 119 (1990).
- [12] **STRATHMANN, H., GOHL, H.** Basic Features of the Poliamid Membranes, *Contr Nephrol.*, 96, 1-25 (1992).
- [13] **BAURMAISTER, U., VIENKEN, J., ANSORGE, W.** Cellulosic Versus Synthetic Membranes : A Reasonable Comparison, *Artificial Organs*, 13(1), 52-57 (1989).
- [14] **MULDER, M.** Basic principle of Membrane Technology, Kluwer Academic Publishers, Netherlands (1991).
- [15] **KIM, H. J., TYAGI, R K., FOU DA, A. E.** The Kinetic Study for Assymmetric Membrane Formation Via Phase Inversion Proces, Jr. *Appl. Pol. Sci.*, 62, 621-629 (1996).
- [16] **NYUGEN, D. T., HUBBY, C. M.** Process for Continious Spinning of Hollow Fiber Membranes Using A Solvent Mixture As A Precipitation Medium , US Patent 5 151 227 (1992).
- [17] **CHAKONG, C., BERNARD, S. L.** High Flux Hollow Fiber Membranes, US Patent 5 232 601 (1993).
- [18] **BEHMENYAR G.** Hemodiyaliz Amaçlı Poliakrilonitril Membranların Hazırlanması, Yüksek Lisans Tezi (1997).

- [19] **CABASSO, I., KLEIN, E., SMITH, J.K.** Polysulfone Hollow Fibers I. Spinning and Properties, *J. Apply. Polym. Sci.*, 20, 2377 (1976).
- [20] **CABASSO, I., KLEIN, E., SMITH, J.K.** Polysulfone Hollow Fibers II. Morphology, *J. Appl. Polym. Sci.*, 21, 165 (1977).
- [21] **CABASSO, I., KLEIN E., ROBERT, K.Q., SMITH, J.K.** Porosity and Pore Size Determination In Polysulfone Hollow Fibers, *J. Appl. Polym. Sci.*, 21, 1883 (1977).
- [22] **TWEDDLE, T.A., KUTOWY, O., THAYER, W.L., SOUNROYON, S.,** Polysulfone Ultrafiltration Membranes, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 22, 320 (1983).
- [23] **APTEL, P., ABIDINE, N., IVALDI, F., LA FAILLE, J.P.** Polysulfone Hollow Fibers-Effect of Spinning Conditions On Ultrafiltration Properties, *J. Memb. Sci.*, 22, 199 (1985).
- [24] **BOOM, R.** Membrane Formation by Immersion Precipitation: The Role of Polymeric Additive, Ph.D. Thesis, U. Of Twente, The Netherlands (1992).
- [25] **REUVERS, A.J.** Formation of Membranes By Means of Immersion Precipitation Part I. A Model To Describe Mass Transfer During Immersion Precipitation, *J. Memb.Sci.*, 34, 45 (1987).
- [26] **REUVERS, A.J., SMOLDERS, C.A.** Formation of Membranes By Means of Immersion Precipitation Part II. The Mechanism of Formation of Membranes Prepared From The System Cellulose Acetate - Acetone water, *J. Memb. Sci.*, 34, 67 (1987).

ÖZGEÇMİŞ

Tubanur Karakaş 1971 yılında Ordu'da doğdu. Babasının mesleği nedeni ile ilk ve orta öğrenimini değişik şehirlerde tamamladı. 1988 yılında İstanbul Bahçelievler Lisesi'nden mezun oldu. 1989 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü'ne girmeye hak kazandı. 1991 yılında İTÜ Kimya-Metalurji Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü'ne yatay geçiş yaparak 1993 yılında aynı bölümden dördüncülükle mezun oldu ve İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Bölümü'nde yüksek lisans eğitimine başladı.

Dr. FUKSBKÜRKÜT
DOKÜMANIYON MERTEN