بررسی غشاها و فرایندهای غشایی مورد استفاده در تصفیه خون

تورج محمدی*، احسان سلجوقی
دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران
پست الکترونیکی: torajmohammadi@iust.ac.ir

چکیده

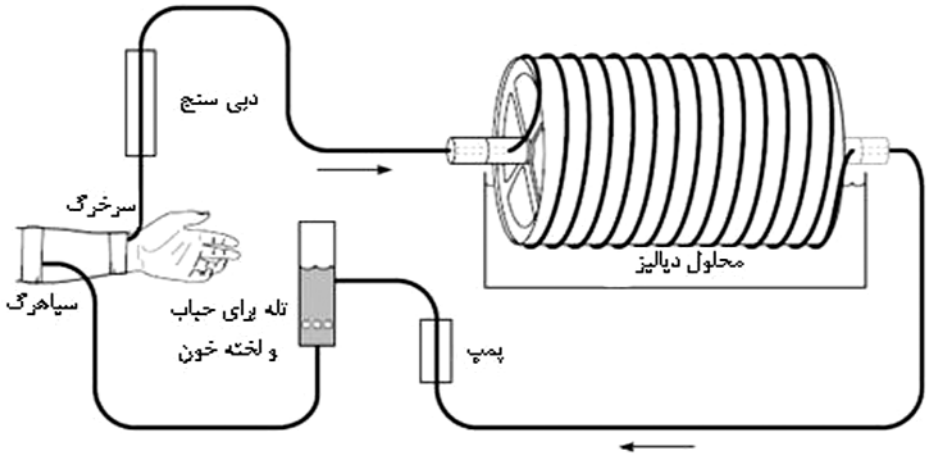
یکی از مهم‌ترین کاربردهای فرایندهای غشایی، همودیالیز(تصفیه خون بیماران دارای نارسایی کلیوی) است. مدول غشایی مورد استفاده از نوع الیاف توخالی است که خون و محلول دیالیز به ترتیب در داخل و خارج الیاف و در خلاف جهت یکدیگر حرکت می‌کنند. ایده‌آل آن است که اولاً خواص غربالی غشاء مورد استفاده به گونه‌ای باشد که مطابق با عملکرد کلیه طبیعی به دفع سموم بپردازد و ثانیاً از سازگاری خونی بسیار خوبی برخوردار باشد. در ضمن برخورداری غشاء از پایداری زیاد حرارتی و شیمیایی در صورت تمایل به استفاده مجدد از آن، ضروری است. برای نیل به این اهداف، استفاده از فرایندهای با دبی زیاد و استفاده از غشاهایی با پایه پلیمری آبگریز و دارای مقاومت حرارتی و شیمیایی زیاد که حاوی لایه ای غنی از افزودنی های آبدوست در فصل مشترک با خون هستند، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. البته غشاهای همودیالیز ساخته شده از ماده اولیه سلولز استات از مزیت‌هایی چون سازگاری خونی به نسبت مناسب و ارزانی برخوردارند و عیب عمده آن‌ها عدم پایداری حرارتی و شیمیایی است که مانع از استفاده مجدد آن‌ها می‌شود. ساخت این غشاها، با استفاده از روش تغییر فاز صورت گرفته و گاهی با هدف افزایش سازگاری خونی آن اجزای شیمیایی خاصی بر سطح آن پیوند زده می‌شود. در این مقاله، ابتدا به بررسی تاریخچه توسعه دستگاه‌های همودیالیز و عملکرد ایده‌آل آن‌ها پرداخته و در ادامه، انواع مختلف فرایندهای همودیالیز و مدول و جنس غشاهای به‌کار رفته در آن‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

واژگان کلیدی: غشاء، تصفیه خون، همودیالیز، سلولزاستات

مقدمه

تصفیه خون در انسان به عنوان یکی از وظایف متعدد کلیه‌ها و البته مهم‌ترین آن‌ها محسوب می‌شود. در توضیح بیشتر این مطلب باید گفت که سلول‌های بدن انسان پیوسته در حال سوخت و ساز[1] هستند که ضایعات ناشی از آن‌ها با تخلیه در جریان خون، از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند. از جمله این ضایعات می توان به اوره[2]، کراتینین[3]، اسید اوریک، فرآورده‌های ناشی از تجزیه هموگلوبین (که نقش اکسیژن رسانی به سلول‌ها را داراست) و نیز ضایعات ناشی از هورمون‌های مختلف اشاره کرد. همچنین تمامی پروتئین‌هایی که جرم مولکولی آن‌ها در محدوده ۳۵-۵ *KDa* قرار دارد و سایر مواد شیمیایی خارجی که توسط انسان خورده می‌شوند (از قبیل داروها، مواد اضافه شده به غذاها و سموم دفع آفات) نیز توسط کلیه‌ها دفع می‌شوند [۱و۲]. در بیماران کلیوی که به دلایلی این اعمال به خوبی انجام نمی‌گیرند، تجمع سموم و آب اضافی در بدن بیمار مشاهده می‌شود که در این حالت، دستگاه‌های همودیالیز به عنوان کلیه مصنوعی عمل نموده و این نارسایی را تا حد زیادی جبران

1- metabolism
2- urea
3- creatinine



شکل ۱- شمای یک همودیالیزر (بر اساس طراحی اولیه کلف و برک) [۵]

می‌کنند. پس از تماس خون مسموم با غشاء همودیالیز، ضایعات و آب اضافه خون، از غشاء عبور کرده و وارد محلول دیالیز می‌گردند اما سلول‌های قرمز[1]، سفید[2] و پلاکت‌ها[3] و اکثر پروتئین‌های پلاسما (نظیر آلبومین[4]، فیبرین[5] و فیبرینوژن[6])که اندازه آن‌ها از اندازه حفرات غشاء بزرگ‌تر است، از غشاء عبور نکرده و در خون باقی می‌مانند. از طرفی، تشابه ترکیب محلول دیالیز با پلاسمای خون، تا حد زیادی مانع از اتلاف الکترولیت‌های اساسی موجود در پلاسما خواهد شد[۳]. امروزه، به طور تقریبی نزدیک به یک میلیون نفر ازکسانی‌که دچار مرحله نهایی بیماری کلیوی[7] (با نام اختصاری ESRD) شده‌اند، از مزایای همودیالیز بهره می‌برند [۴]. هر بیمار به طور متوسط ۳ بار در هفته، با یک دیالیزر[8] که دارای سطح غشایی در حدود $1m^2$ است، دیالیز می‌شود. قیمت غشاء مورد استفاده ۱۵ دلار آمریکاست و پس از یک یا دو بار استفاده، عملا غیر قابل‌کاربرد بوده و باید تعویض شودکه با این حساب، بازار سالانه غشاهایِ همودیالیز، مبلغ هنگفت ۱/۳ بیلیون دلار است. چنین بازار هنگفتی لزوم توجه به این بخش از صنعت ساخت غشاء و انجام تحقیقات جدی درباره آن را توجیه خواهدکرد [۵].

در این مقاله، ابتدا به بررسی تاریخچه توسعه دستگاه‌های همودیالیزو عملکرد ایده‌آل آن‌ها پرداخته و در ادامه، انواع مختلف فرایندهای همودیالیز و مدول و جنس غشاهای به‌کار رفته در آن‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

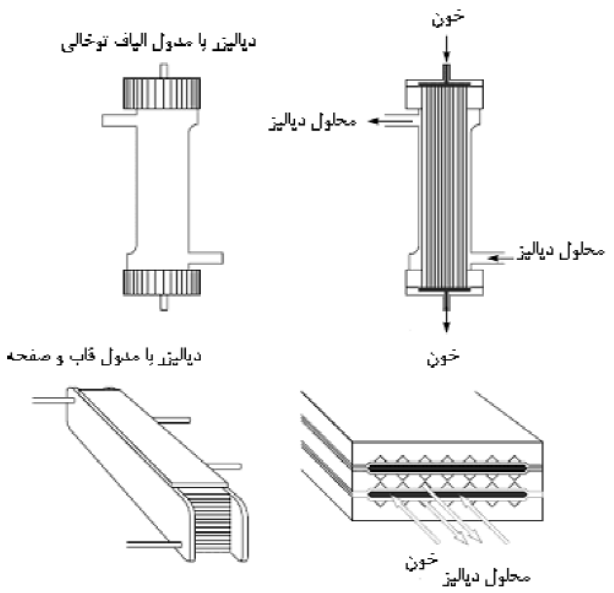
1- Erthrocytes
2- leukocyte
3- placket
4- Albumin
5- fibrin
6- fibrinogen
7- End Stage Renal Disease
8- dialyser

توسعه تاریخی دستگاه‌های همودیالیز و مدول‌های غشایی مورد استفاده در آن‌ها

ساخت موفقیت‌آمیز اولین همودیالیزر در سال ۱۹۴۵ و توسط کلف[9] و برک[10] صورت گرفت. این دستگاه، بر خلاف دستگاه‌های اولیه‌ای که به وسیله آبل[11] ونکل[12] و در سال‌های ۱۹۱۳ و ۱۹۲۷ اختراع شده بودند، از جنبه کاربردی و عملی برخوردار بود [۵و۶]. این دستگاه، از فرایند دیالیز برای بازیافت مستقیم اوره و دیگر ضایعات خونی بهره می‌گرفت. غشاء مورد استفاده از جنس سلولز بودکه به شکل یک لوله منعطف به دور یک قالب استوانه‌ای پیچانده شده بود (شکل ۱). این قالب استوانه‌ای با یک حمام نمکی (دارای انطباق تقریبی با پلاسمای خون) تماس داشت. وقتی خون از میان لوله پمپ می‌شد اوره و دیگر متابولیت‌های[13] با جرم مولکولی‌کم (که بیشترشان همان ضایعات ناشی از سوخت و ساز سلول‌ها هستند) با توجه به وجود اختلاف غلظت، در امتداد غشاء و به سمت محلول دیالیز نفوذ می‌کردند، در حالی که اجزاء بزرگ‌تر خون نظیر پروتئین‌ها یا سلول‌های خونی قادر به عبور از حفرات ریز غشاء نبودند. همچنین برای حفظ الکترولیت‌های موجود در خون و جلوگیری از عبور آن‌ها از غشاء، غلظت الکترولیت‌های موجود در حمام نمکی در سطحی معادل غلظت این الکترولیت‌ها در خون حفظ می‌شد تا با این‌کار از ایجاد گرادیان غلظت در دو طرف غشاء، جلوگیری شود.

مشکل عملیاتی دستگاه‌کلف و برک نیازمندی آن به حجم زیادی از

9- kolf
10- Berk
11- Able
12-Necheles
13- metabolite



شکل ۲- شمایی از دیالیزر الیاف توخالی (شکل بالا) و قاب و صفحه‌ای (شکل پایین) [۵]

خون بود تا آن را برای راه‌اندازی اولیه آماده‌کند (زیرا خون باید حجم زیاد لوله پیچانده شده به دور استوانه و بقیه مسیر را طی‌کند تا دوباره به بدن بازگردد)که این مشکل در سال ۱۹۶۰ و با توسعه مدول‌های غشایی الیاف توخالی و قاب و صفحه‌ای برطرف شد (شکل ۲) [۵].

در سال ۱۹۷۵ بازار بین دیالیزرهای الیاف توخالی (۶۵ درصد) و قاب و صفحه‌ای (۳۵ درصد) تقسیم شد. با گذشت زمان و در سال ۱۹۹۶ دیالیزرهای الیاف توخالی بیش از ۹۵ درصد بازار را در اختیار داشتند. امروزه تقریبا تمامی مدول‌های غشایی مورد استفاده در تصفیه خون از نوع الیاف توخالی هستند[۵که فواید زیر را در پی دارد [۶و۷]:

۱- حجم‌کمی از خون ($60-100ml$) برای پرکردن الیاف و بقیه مسیر دیالیزرکافی است.

۲- به آسانی از خون تخلیه و استرلیزه شده و سپس دوباره مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۳- با استفاده از مدول الیاف توخالی می‌توان به سطح‌کلی بیشتری از انتقال جرم (به ازای یک حجم معین) در مقایسه با سایر مدول‌ها دست یافت.

۴-قیمت تمام شده مدول‌های الیاف توخالی در مقایسه با سایر مدول‌ها کمتر است زیرا در ساخت آن‌ها از ماشین‌های سرعت بالایی استفاده می‌شودکه چه در تابیدن رشته‌ها و چه در برش و تست‌کردن آن‌ها تمام اتومات هستند.

بیشتر الیاف توخالی مورد استفاده در همودیالیز دارای قطر درونی $220\mu m$ -۱۰۰و طول تقریبی $20-65\ cm$ هستند. قطر درونی به نسبت کوچک الیاف به جهت ایجاد فاصله نفوذی کوتاه برای انتقال حل شونده‌ها پدیده‌ای مطلوب تلقی می گردد. از سوی دیگر همین قطر درونی‌کوچک، سبب مهم شدن اثرات لایه مرزی و افزایش نرخ برش و در نتیجه افزایش تنش برشی وارد بر خون می‌شودکه ضمن اختلال در حرکت خون، می تواند در مواردی به سلول‌های خونی نیز آسیب وارد آورد. البته در مورد بیمارانی که‌کسر حجمی سلول‌های خونی آن‌ها بیش از حد طبیعی است و در نتیجه، گرانروی خونشان به نسبت زیاد است باید از تمهیداتی نظیر افزایش قطر الیاف بهره برد [۴و۵] .با توجه به توضیحات فوق و نیز این‌که در هر دیالیزر در حدود ۱۴۰۰۰-۷۰۰۰ الیاف توخالی موجود است، مجموع سطح خارجی الیاف در محدوده $1-2m^2$ قرار می‌گیرد [۴].

عملکرد یک دستگاه همودیالیز در حالت ایده‌آل

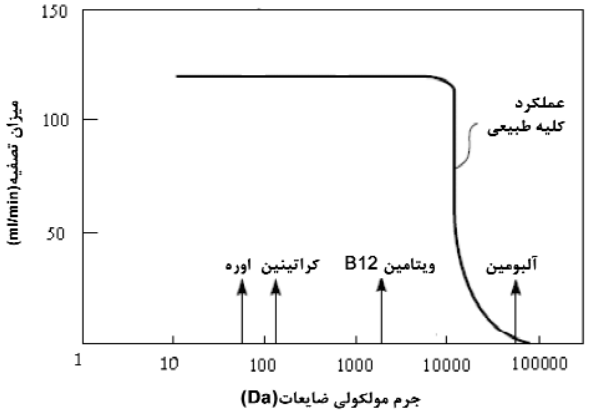
در این بخش برآنیم تا تمامی مواردی راکه ارضاء آن‌ها بهترین عملکرد مورد انتظار از یک دستگاه همودیالیز را در پی دارد، مورد بررسی قرار دهیم. البته قبل از آن، ذکر دو نکته را ضروری می‌دانیم:

۱-دستگاهی که بتواند تمامی موارد این بخش را به طورکامل ارضاء کند، در حال حاضر موجود نبوده و تمامی تلاش‌ها در جهت میل و نزدیک شدن نسبی به آن در حال انجام هستند.

۲-میل به سمت دستگاه ایده‌آل همودیالیز، فقط در مورد بیماران دارای نارسایی مزمن کلیوی ضروری است زیرا عوارض ناشی از دستگاه‌های غیر ایده‌آل، در صورت استفاده طولانی مدت از آن‌ها تحقق می‌یابد و بنابراین در مورد بیماران دارای نارسایی حادکلیوی که دارای شرایط اورژانسی بوده و دیالیز آن‌ها طی دوره‌ای کوتاه و با دفعات‌کمی صورت می‌گیرد و یا به سرعت شرایط پیوند کلیه برای آن‌ها فراهم می‌شود، میل به سمت دستگاه‌های ایده‌آل همودیالیز، از اهمیت‌کمی برخوردار است [۱۲-۸].

۳-۱- خواص غربالی ایده‌آل

عملکرد یک دستگاه همودیالیز در حالت ایده‌آل باید به‌گونه‌ای باشد که از نظر دفع سموم،کاملا شبیه به‌کلیه عمل‌کند. در شکل ۳ عملکردکلیه در دفع سموم ارائه شده است [۵]:



شکل ۳- عملکرد طبیعی‌کلیه انسان در تصفیه خون [۵]

با توجه به شکل ۳، مطلوب آن است که خواص غربالی غشاء به‌گونه‌ای باشد که محدوده‌ای از اجزاء را که جرم مولکولی آن‌ها Da ۱۰۰۰۰-۱۰ است را به طور کامل از خود عبور داده و از آن پس و با افزایش بیشتر در جرم مولکولی، به یکباره کاهش خیلی زیادی در عبور دهی اجزاء ارائه کند. در نهایت ممانعت کامل در برابر عبور اجزایی با جرم مولکولی بیش از Da ۸۰۰۰۰، غشایی با عملکردی شبیه به کلیه را حاصل خواهد کرد.

تحقیقات نشان داده است که وجود حفراتی با حداکثر تعداد ممکن در محدوده قطری nm ۱۶-۱۰ (در فصل مشترک خون-غشاء) می‌تواند تا حد زیادی شروط فوق را ارضاء کند. این محدوده قطری، بخشی از محدوده اندازه حفرات موجود در سطح غشاهای اولترافیلتراسیون[1] (با نام اختصاری UF) محسوب می‌شود (یعنی nm ۱۰۰-۱) [۴و۱۳و۱۴] که حصول به آن به انتخاب مواد اولیه و شرایط عملیاتی مورد استفاده در ساخت غشاء وابسته است. در توضیح بیشتر مطلب اخیر باید گفت که یک روش بسیار کاربردی در تهیه غشاها و از جمله غشاهای مورد استفاده در تصفیه خون، روش تغییر فاز[2] است که در ابتدا بوسیله لوئب[3] و سوریراجان[4] و در سال ۱۹۶۰ ارائه شد. ساخت آزمایشگاهی این غشاها در هر دو مدول صفحه‌ای و الیاف توخالی صورت می‌گیرد و شامل مراحلی چون تهیه محلول همگن اولیه (متشکل از پلیمر، حلال، افزودنی‌ها و . . .)، حذف حباب‌های هوایی موجود در آن با استفاده از حمام آلتراسونیک[5] (جهت اجتناب از سوراخ شدن غشاء نهایی)، ریخته‌گری محلول و قرار دادن یا عبور دادن آن از حمام ضد حلال (که نتیجه آن ترسیب پلیمر و تشکیل غشاء است) و سرانجام شست‌وشو و انجام عملیات حرارتی بر روی غشاء نهایی است[۵ و ۱۹-۱۵]. غشاء حاصل از این روش و خواص غربالی آن تحت تاثیر عوامل مختلفی چون انتخاب سیستم حلال/ غیرحلال، غلظت و جرم مولکولی ماده اولیه پلیمری، ترکیب و دمای حمام انعقاد، حضور افزودنی‌ها[6] در محلول اولیه پلیمری و . . . قرار دارد [۱۷]. به هر حال ترکیب این عوامل باید به‌گونه‌ای باشد که میل هر چه بیشتر در جهت ایجاد بیشترین حفرات در محدوده قطری nm ۱۶-۱۰ را سبب شود. شناخت بهترین ترکیب از عوامل فوق با استفاده از شناسایی تاثیرگذارترین آن‌ها و در واقع تکنیک طراحی آزمایش[7] میسر است.

۳-۲- سازگاری خونی ایده‌آل

ایده‌آل آن است که غشاء، از کمترین برهمکنش در فصل مشترک با خون برخوردار باشد، به طوری که خون پس از خروج از رگ‌ها و عبور از غشاء، همان وضعیت پیشین خود را حفظ کرده و دچار هیچ یک از وضعیت‌های زیر نشود:

۱-ایجاد لخته‌های خونی در اثر برخورد با غشاء [۱۵]

۲- چسبندگی پلاکت‌های خونی به سطح غشاها و کاهش میزان آن‌ها درخون [۲۰]

۳-ایجاد حساسیت در سلول‌های سفید خون که می‌تواند هر یک از عوارض زیر را در پی داشته باشد:

۳-۱- فعال‌سازی پدیده کمپلمان[7] که افزایش فعالیت سیستم ایمنی و نیز فعالیت سلول‌های بیگانه خوار را در پی داشته و موجب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها می‌شود [۲۱و۲۲].

۳-۲- پدیده لوکوپنیا[8] که به مفهوم کاهش ۳۵ الی ۴۰ درصدی سلول‌های سفید خون و رسیدن آن‌ها به عددی کمتر از ۵۰۰۰ در هر میلی‌لیتر است [۴].

۳-۳- دی گرانوله شدن نوتروفیل‌ها (یکی از زیرمجموعه‌های سلول‌های سفید خون [۲۱].

۴- استرس اکسایشی[9] که در نتیجه عواملی چون حذف آنتی اکسیدان‌ها در طی فرایند همودیالیز و نیز فعال‌سازی نوتروفیل‌ها و پلاکت‌های خونی در اثر برهمکنش در فصل مشترک خون- غشاء حاصل شده و عوارضی نظیر تصلب شرایین را به دنبال دارد [۱۶و۱۵].

۵-ورود ماده خطرناک اندوتاکسین[10] (با جرم مولکولی KDa ۱۰) با نام اختصاری Et از محلول دیالیز به سمت خون. در توضیح بیشتر این ماده خطرناک باید گفت که یک کمپلکس لیپوساکاریدی حساس به گرما با سطح خارجی آبدوست است که عموما منشاء باکتریایی داشته و از آن‌جا که هر محیطی می‌تواند حاوی انواع باکتری‌ها باشد، احتمال آلوده شدن محلول دیالیز به باکتری‌های تولیدکننده این سم بسیار زیاد است [۱۴]. ورود این سم مضراتی نظیر ورم مخاط روده، التهاب مزمن، نابودی و دگرگونی پروتئین‌ها، سرکوب سیستم ایمنی بدن و . . . را در پی خواهد داشت و نکته جالب این‌جاست حتی در صورت عدم ورود اندوتاکسین به خون و فقط تماس با آن، باز هم سیستم ایمنی بدن تحریک شده و مشکلات فوق ایجاد خواهد شد [۲۳].

اجتناب نسبی از موارد ۱ تا ۴ با آبدوستی فصل مشترک خون- غشاء و افزایش سازگاری خونی ناشی از آن، تا حدی میسر است [۲و۱۴]. البته یک علامت که شاید بتواند به عنوان نشانه‌ای از سرکوب تمامی موارد ۴ گانه فوق و درنتیجه بهبود سازگاری خونی غشاء محسوب شود، کاهش در جذب سطحی پروتئین است [۲۴] که حاکی از کاهش برهمکنش غشاء با خون بوده و با اندازه‌گیری آن، بدون این‌که نیازی به بررسی دقیق هر یک از موارد ۴ گانه فوق وجود داشته باشد می‌توان قضاوت کلی از سازگاری خونی غشاء ارائه کرد.

اجتناب از مورد ۵ با مداومت در استرلیزه‌کردن محلول دیالیز و نیز

1- ultrafiltration
2- phase inversion
3- Loeb
4- Sourirajan
5- ultrasonic
6- additive
7- design of experiment

7- complement
8- leukopenia
9- oxidative stress
10- endotoxin

آبگریزی سطح خارجی غشاء، که دفع اندوتاکسین آبدوست را به دنبال دارد، میسر است. [۱۴]

دسته بندی فرایندهای تصفیه خون

۴-۱- فرایندهای دبی کم

غشاهای مورد استفاده در این فرایندها از حفرات بسیار کوچکی برخوردارند و درنتیجه قادر به عبور سموم با اندازه متوسط و درشت نبوده و نمی‌توانند خون را به طورکامل تصفیه کنند. و در نتیجه از نفوذپذیری هیدرولیک کمتری برخوردارند. معمولا خون و محلول دیالیز، به ترتیب با دبی‌های ۲۵۰ و $\frac{ml}{\min}$ ۵۰۰ در داخل و خارج الیاف غشایی توخالی در جریان بوده و متوسط زمانی عملیات حذف سموم، $4hr$ است. با افزایش سطح همودیالیزر، جریان‌های خون و محلول دیالیز به بیش از ۴۰۰ و $\frac{ml}{\min}$ ۸۰۰ افزایش می‌یابندکه نتیجه آن، کاهش زمان مورد نیاز برای عملیات است. نمونه‌ای کلاسیک و تجاری از این غشاها، کوپروفان[1] نام داردکه دارای ساختاری متقارن و آبدوست بوده و ضخامت فوق العاده نازک آن (۱۲μm-۶)، به افزایش نرخ انتقال نفوذی خواهد انجامید [۲].

۴-۲- فرایندهای دبی زیاد

۴-۲-۱- همو فیلتراسیون[2]

نقطه آغازین این فرایند سال ۱۹۷۰ است. مکانیسم انتقال سموم در این فرایند به طور انحصاری جابه‌جایی بوده و با نیروی محرکه فشار صورت می‌گیرد. درواقع در این فرایند چیزی به نام محلول دیالیز وجود ندارد تا به واسطه حضور آن انتظار داشته باشیم که دفع سموم به دلیل وجود نیرومحرکه گرادیان غلظت صورت پذیرد. غشاهای مورد استفاده در آن‌ها کاملا آبگریز، نامتقارن و دارای ضخامت به نسبت زیاد (۴۰-۶۰μm) هستند که به دلیل زیاد بودن اندازه حفراتشان و افزایش نفوذپذیری هیدرولیک ناشی از آن ($\frac{ml}{h\times mmHg\times m^2}$ ۴۰-۳۰)، حجم محلول پلاسمای عبوری از خون به سمت محلول دیالیز زیاد است. چنین امری با وجود ارائه تصفیه عالی سموم متوسط و تا حدی درشت، به از دست رفتن حجم قابل توجهی از پلاسما خواهد انجامیدکه برای جبران آن باید محلولی مطابق با محلول پلاسمای خون (که در بسته‌های تجاری تولید شده و به محلول جایگزین[3] معروف است) به بیمار تزریق شود [۲و۴].

با توجه به گرانی حاصل از تهیه و تزریق محلول جایگزین و نیز تمایل زیاد پروتئین به جذب بر روی سطوح آبگریزکه نشانه‌ای از عدم سازگاری خونی این سطوح بوده و انسداد احتمالی حفرات موجود بر آن را در پی خواهد داشت، کاربرد همو فیلتراسیون که در ابتدا به کشورهای متمول اروپایی و نیز درمان‌های پیوسته برای نارسایی حادکلیوی (که از دوره‌ای کوتاه برخوردار بوده و در نتیجه کل هزینه درمانی آن‌ها خیلی زیاد نمی‌شود) محدود شده بود، رفته رفته با رکود جدی مواجه شد[۲و۴و۲۵].

۴-۲-۲- همودیافیلتراسیون[4]

در واقع این روش اصلاحی بر روش همو فیلتراسیون و حل نسبی معایب آن است. در این‌جا با افزودن پلیمرهای آبدوست به پلیمر آبگریز اولیه، باکاهش جذب سطحی پروتئین و در نتیجه افزایش سازگاری خونی غشاء وکند شدن روند انسداد حفرات آن مواجه خواهیم شد. علاوه بر این، با توجه به استفاده از محلول دیالیز و نیز کاهش ضخامت غشاء، مکانیسم نفوذ نیز علاوه بر جابه‌جایی در انتقال سموم مشارکت می‌کندکه این امر به‌کاهش اختلاف فشار مورد نیاز در داخل و خارج الیاف و در نتیجه، اتلاف کمتر پلاسما و نیز کاهش در هزینه‌های مربوط به تهیه محلول جایگزین خواهد انجامید. البته در روش جدیدی که اخیراً پیشنهاد شده است، قسمتی از محلول دیالیزکه از انطباق تقریبی با پلاسمای انسان برخوردار است، از مسیر اصلی خود به سمت دیالیزر خارج شده و پس از فیلتراسیون و عاری شدن از هرگونه باکتری، دوباره به سوی دیالیزر باز می‌گرددکه با استفاده از این روش، ضرورت کاربرد محلول‌های گران قیمت جایگزین از بین رفته و به جای آن می‌توان از همین محلول دیالیز تصفیه شده بهره گرفت [۲].

۴-۲-۳- همودیالیز دبی زیاد[5]

مکانیسم انتقال سموم در این فرایند، به طور انحصاری باز هم ترکیبی از نفوذ و جابه‌جایی است و تفاوت آن با فرایند همودیافیلتراسیون، درکنترل دقیق فشار در نقاط مختلف داخل و خارج الیاف است. بدین صورت‌که در قسمت‌های ابتدایی ورود خون به الیاف و تحت تاثیر بیشتر بودن فشار داخل الیاف (سمت خون) در مقایسه با فشار خارج الیاف (سمت محلول دیالیز)، سموم و مقداری از پلاسمای موجود در خون با بهره‌گیری از نیروی محرکه‌های فشار و غلظت از داخل الیاف به سمت خارج آن‌ها حرکت می کنند. در نزدیکی خروجی از خون (ورودی محلول دیالیز)، با افت فشار ایجادی در داخل الیاف (که بایدکاملاکنترل شده و دقیق باشد) وکمتر شدن آن نسبت به فشار محلول دیالیز ورودی، این محلول دیالیز است‌که به داخل الیاف نفوذکرده و اتلاف محلول پلاسمایی در قسمت ورودی را جبران خواهد کرد. با این روش علاوه بر این‌که تمامی مزایای همودیافیلتراسیون حفظ می‌شود، هزینه‌های مربوط به تهیه و تزریق محلول جایگزین نیز از بین خواهد رفت [۲].

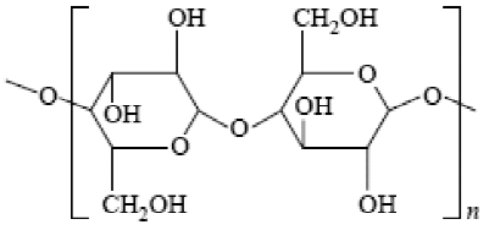
دسته بندی غشاهای مورد استفاده در فرایند تصفیه خون

۵-۱- غشاهای سلولزی اصلاح نشده[6]

ماده اولیه تشکیل دهنده این غشاها، سلولز است‌که به طور طبیعی در دیواره سلول‌های گیاهان موجود بوده و در رشته‌های پنبه به طور تقریبی

1- cuprophan
2- hemofiltration
3- replacement soloution
4- hemodiafiltration
5- high-flux hemodialysis
6- unmodified cellulosic membranes

به صورت خالص وجود دارد [۱]. در شکل ۴ شمایی از واحد ساختاری و تکرار شونده این ماده نشان داده شده است:



شکل۴- شمایی از واحد ساختاری و تکرارشونده سلولز [۲]

ساختار هیدروژلی سلولز و نیزکشش سطحی به نسبت کم آن سبب می‌شود تا در فرایند ریسیدن الیاف به خواص مطلوبی چون ضخامت نازک و تخلخل زیاد دست یابیم که این دو درکنار هم، سبب دستیابی به نرخ‌های زیاد نفوذ از غشاء شده و در نتیجه حذف مؤثر سموم کوچک و قابل انحلال در آب، مانند اوره وکراتینین را در پی خواهد داشت. دیگر ویژگی این غشاها تقارن نسبت به ترکیب است که به طور ضمنی به یکنواختی مقاومت در برابر انتقال جرم (در تمام ضخامت غشاء) دلالت می‌کند [۴].

از سوی دیگر، این غشاها ضمن دارا بودن خاصیت آبدوستی، به دلیل تکنیک قدیمی به‌کار رفته در ساختشان، دارای اندازه حفرات کوچکی بوده و در نتیجه نمی‌توانند سموم با اندازه متوسط و بزرگ‌تر را از خون حذف کنند. بنابراین کاربرد آن‌ها به غشاهای دبی کم محدود است. از طرفی وجود گروه‌های هیدروکسیل، به طور خاص موجب تحریک و فعالسازی سیستم ایمنی بدن و پاسخ لوکو پنیک[1] حاصل از آن می‌شود که چنین امری کاهش ۳۵ الی ۴۰ درصدی گلبول‌های سفید و رسیدن آن‌ها به عددی کمتر از ۵۰۰۰ (در میلی لیتر مکعب) را در پی خواهد داشت. اعلام این مطلب از سوی دانشمندان، به سیر نزولی استفاده از سلولزهای اصلاح نشده منتهی شده است [۴و۲۲].

۵-۲- غشاهای سلولزی اصلاح شده[2]

این غشاها که در اوایل سال ۱۹۸۰ به بازار عرضه شدند دارای پایه سلولزی بوده و با جایگزینی تعدادی از گروه‌های هیدروکسیل موجود در سلولز حاصل می‌شوند که این جایگزینی می‌تواند با گروه آمین، بنزیل و یا استات صورت پذیرد. این غشاها با وجود این‌که در مواردی چون آبدوستی، دارا بودن ضخامت نازک (۱۵μm-۶) و نیز ساختار متقارن، شبیه به غشاهای سلولزی اصلاح نشده هستند، اما از سازگاری خونی بهتری برخوردار بوده و به طور کلی با توجه به تکنیک جدیدتر به‌کار رفته در ساختشان (روش تغییر فاز)، دارای حفرات بزرگ‌تری هستند که به حذف موثرتر سموم می انجامد.

شاید بتوان گفت که غشاهای سلولزاستاتی به عنوان مهم‌ترین زیرمجموعه از غشاهای سلولزی اصلاح شده مطرح بوده و هم در فرایندهای دبی‌کم و هم در فرایندهای دبی‌زیاد، به‌کار برده می‌شوند [۲۷]. ساخت ماده اولیه آن‌ها با انجام فرایند استیلاسیون[3] بر روی سلولز و جایگزینی برخی از گروه‌های هیدروکسیل موجود در آن با گروه‌های استات انجام شده است [۴و۲۶]. معمولا میزان جایگزینی گروه‌های هیدروکسیل به وسیله فاکتوری به نام درجه استیلاسیون بیان می‌شود که عبارت است از تعداد گروه‌های هیدروکسیل جانشین شده با گروه‌های استات. مقدار بهینه این جایگزینی برای غشاهای سلولز استاتی مورد استفاده در تصفیه خون، بین ۲/۴ تا ۲/۶ است [۲۸].

از منظر فیزیکی، این غشاها از انعطاف‌پذیری و قابلیت خوبی در ریسیده شدن و تولید انبوه در قالب مدول الیاف توخالی برخوردار بوده و البته با توجه به منبع طبیعی سلولز، از قیمت تمام شده کمتری در مقایسه با سایر غشاهای مورد استفاده در همودیالیز برخوردارند [۱۸]. از منظر سازگاری خونی نیز ثابت شده است که این غشاها برخی از جنبه‌های عملکردی سلول‌های قرمز خون را بهبود می‌بخشند [۲۹]. همچنین ثابت شده است که در مواردی چون ایجاد لخته، ایجاد حساسیت در سلول‌های سفید خون و چسبیدگی پلاکت‌ها، در مقایسه با غشاهایی از جنس پلی کربنات- پلی اتر[4]، پلی متیل متاکریلات و نیز غشاهای پایه سلولزی از عملکرد بهتری برخوردار هستند [۲۱]. محاسن فوق سبب شده است که حتی نظراتی راجع به انتخاب سلولز استات به عنوان بهترین ماده اولیه مورد استفاده در ساخت غشاهای همودیالیز مطرح شود [۱۸] که البته چنین نظراتی خالی از اشکال نبوده و از مقبولیت زیادی برخوردار نیستند.

از جمله اشکالات غشاهای سلولز استاتی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱-کم بودن مقاومت حرارتی و شیمیایی آن‌ها [۱۹] که می‌تواند در صورت تمایل به استفاده مجدد، فرایندهای شست‌وشو و نیز استرلیزاسیون حرارتی را که لازمه استفاده مجدد از این غشاهاست، با مشکل مواجه کند. البته تفاوت فاحش بین قیمت ماده اولیه سلولز استاتی و ماده اولیه غشاهایی که از این عیب برخوردار نیستند و نیز هزینه‌های ناشی از شست‌وشو و استرلیزه‌کردن، می‌تواند این عیب را تا حدی کمرنگ کند.

از طرفی ثابت شده است که حضور افزودنی‌هایی نظیر پلی اتیلن گلیکول[5] (با نام اختصاری PEG) در محلول اولیه سلولزاستات، می‌تواند تا حدی پایداری حرارتی آن را افزایش دهد. [۱۹]

۲-عدم دارا بودن ساختاری آبگریز در سطح خارجی که بتواند از ورود اندوتاکسین جلوگیری کند. البته به نظر می‌رسد که دقت در نگهداری و

1- leukopenic response
2- modified cellulosic membranes
3- acetylation
۴- با نام تجاری Gambrane
5- poly(ethylene glycol)

استرلیزه‌کردن محلول دیالیز، می‌تواند از اهمیت این عیب بکاهد.

۵-۳- غشاهای سنتزی[1] (مصنوعی)

غشاهای سنتزی از سال ۱۹۷۰ وارد بازار شده و در مقایسه با غشاءهای سلولزی اصلاح نشده از خواص غربالی و سازگاری خونی بهتری برخوردارند. این غشاهاکه پلیمر اولیه آن‌ها به طریقه مصنوعی تهیه شده و در دسته ترموپلاستیک‌ها قرار می‌گیرد، هم در فرایندهای دبی‌کم و هم در فرایندهای دبی‌زیاد به کار گرفته شده‌اند. غشاهای سنتزی دارای حداقل ضخامت ۲۰μm بوده و تاکنون هم در قالب متقارن (از جنس پلی‌متیل‌متاکریلات یا آکریلونیتریل[2]) و هم در قالب نامتقارن (از جنس پلی‌سولفون، پلی‌آمید، پلی‌اترسولفون، مخلوط پلی‌آمید/پلی‌آریل‌اترسولفون) تهیه شده‌اند[۲و۱۸]. غشاهای پلیمری سنتزی‌که امروزه تولید می‌شوند، نامتقارن بوده و از ۳ لایه به صورت زیر تشکیل شده‌اند [۲]:

پوسته داخلی الیاف تو خالی که معمولا از ضخامتی معادل۱μm برخوردار بوده و به جهت قرارگیری در فصل مشترک خون- غشاء، از اهمیت ویژه‌ای در انتخاب‌پذیری و سازگاری خونی آن برخوردار است. بنابراین کنترل اندازه حفرات و توزیع آن‌ها (که در جهت انتخاب‌پذیری بهینه در عبوردهی اجزاء صورت می‌گیرد) و نیز آبدوستی، صاف و هموار بودن و حتی اصلاح شیمیایی این لایه (که در راستای کاهش بیشتر در برهمکنش غشاء با خون صورت می‌گیرد) از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است.

لایه میانی که به استروما[3] معروف است و نقش آن ایجاد استحکام و پایداری در شکل، اندازه و ترکیب‌بندی حفرات (در طی فرایند همودیالیز) بوده و در ضمن، پایداری شیمیایی و حرارتی غشاء را جهت شست‌وشو و استرلیزه‌کردن آن (در صورت تمایل به استفاده مجدد) تامین می‌کند.

لایه خارجی که مأموریت دفع اندوتاکسین را بر عهده داشته و به همین جهت، باید دارای خاصیت آبگریزی باشد. دیگر وظیفه این لایه، استحکام بخشی تکمیلی (علاوه بر لایه میانی) به غشاء است.

نیل به موارد سه‌گانه فوق، با استفاده از مخلوط پلیمرهای آبدوست و آبگریز در طی فرایند تهیه غشاها میسر است. به همین جهت در تهیه غشاهای پلی فلاکس[4] از مخلوط پلی‌وینیل‌پیرولیدون[5] (با نام اختصاری PVP) پلی‌اترآریل‌سولفون و نیز پلی‌آمید استفاده شده است‌که به ترتیب نقش آبدوستی در لایه داخلی، استحکام حرارتی در لایه میانی و سرانجام دفع اندوتاکسین در لایه بیرونی را بر عهده دارند [۲]. غشاهای سنتزی‌که امروزه به‌کار می‌روند (علاوه بر پلی فلاکس) معمولا از مخلوط پلیمرهای آبگریز و دارای استحکام مکانیکی، حرارتی و شیمیایی به همراه یک عامل آبدوستی تشکیل شده‌اند و در نتیجه از هر دو اشکال ذکر شده در بخش ۲-۷ مبرا هستند. از جمله این غشاها می‌توان به مخلوط‌های پلی سولفون/PVP، پلی‌اترسولفون/PVP و همچنین پلی‌آمید/PVP اشاره کرد.

مرحله تکمیلی‌که در برخی‌کارهای پژوهشی به چشم می‌خورد، پیوند برخی از اجزاء بر روی سطح غشاهای نهایی است‌که در جهت افزایش سازگاری خونی آن‌ها صورت می‌پذیرد. از جمله این مواد می‌توان به ویتامین E [۲۲و۳۰]، پروتئین آلبومین موجود در پلاسمای انسان[6] (با نام اختصاری HSA) [۳۱]، برخی اسیدها[7] [۱۵و۱۶]، اجزاء دوقطبی نظیر سولفوآمونیوم و نمک‌های بتائین و نیز هپارین، پلی اتیلن گلیکول، هیدرودین[8]، پلیمر فسفولیپید[9] و . . . اشاره‌کرد [۲۰]

نتایج

۱-یکی از مهم‌ترین‌کاربردهای غشاها در جهان‌که ادامه حیات بیش از یک میلیون نفر از بیماران دارای نارسایی‌کلیوی وابسته به آن است، عاری کردن خون از فراورده‌های زاید حاصل از سوخت و ساز سلول‌ها و نیز سایر مواد مضر شیمیایی است‌که سالانه بازاری در حدود ۱/۳ بیلیون دلار را به خود اختصاص می‌دهد.

۲-مدول غشایی مورد استفاده در فرایند تصفیه خون، از نوع الیاف توخالی است‌که علت انتخاب چنین مدولی را باید در مواردی چون نیازمندی به حجم‌کمی از خون جهت راه‌اندازی اولیه، ایجاد حداکثر سطح انتقال جرم به ازای یک حجم معین، قیمت تمام شده‌کمتر و . . . جستجوکرد. طول و قطر الیاف به ترتیب در محدوده‌های cm ۶-۲۰ و ۲۲۰μm-۱۰۰ قرار می‌گیرد.

۳-مطلوب آن است‌که غشاء، اجزایی از خون عبوری را که جرم مولکولی آن‌ها در محدوده *Da* ۱۰۰۰۰-۱۰ قرار دارد، به طورکامل از خود عبور داده و از آن پس و با افزایش بیشتر در جرم مولکولی اجزاء عبوری، به یکباره‌کاهش خیلی زیادی در عبوردهی آن‌ها ارائه‌کند. در نهایت اجازه عبوردهی ۳ الی ۴ درصدی به پروتئین با ارزش آلبومین (با جرم مولکولی *Da* ۶۸۰۰۰) و ممانعت‌کامل در برابر عبور اجزایی با جرم مولکولی بیش از *Da* ۸۰۰۰۰، غشایی با عملکردی شبیه به‌کلیه را حاصل خواهدکرد. برای ارضاء نسبی چنین خواص غربالی ایده‌آلی، استفاده از فرایندهای دبی‌زیاد و وجود حفراتی با حداکثر تعداد ممکن در محدوده قطری *nm*۱۶-۱۰ (در فصل مشترک خون-غشاء) ضروری است.

۴-جهت میل به حداکثر سازگاری خونی، باید فصل مشترک خون-غشاء از حداکثر آبدوستی و فصل مشترک غشاء-محلول دیالیز، از حداکثر آبگریزی برخوردار باشد. نیل به این هدف با استفاده از مخلوط

۲- با نام تجاری *AN*69

1-synthetic membrane
3- stroma
4- Polyflux
5- poly vinyl pyrrolidone
6- human serum plasma
7- conjugated linoleic acid (CLA)
8- hirudin
9- phospholipid

پلیمرهای آبگریزی چون پلی سولفون، پلی اتر سولفون و پلی آمید به همراه افزودنی‌های آبدوستی چون PVP یا PEG امکان پذیر است. همچنین پیوند زدن پاره‌ای از مواد شیمیایی نظیر ویتامین E، آلبومین، هپارین و . . . بر روی غشاء نهایی و در فصل مشترک آن با خون، می‌تواند به افزایش سازگاری خونی غشاء کمک کند.

۵-استفاده از ماده اولیه سلولز استات، مزایایی چون ارزانی و سازگاری خونی به نسبت مناسب را به همراه دارد و عیب مهم آن اولاً عدم پایداری شیمیایی و حرارتی این ماده است که فرایندهای شست‌وشو و استرلیزه کردن غشاء حاصل از آن را (جهت استفاده مجدد)، با مشکل مواجه می‌کند و ثانیا عدم وجود خواص آبگریزی در سطح خارجی غشاء حاصله است که عدم دفع اندوتاکسین موجود در محلول دیالیز را به دنبال دارد. البته تفاوت فاحش بین قیمت ماده اولیه سلولز استات در مقایسه با پلیمرهایی چون پلی سولفون یا پلی اتر سولفون و نیز هزینه‌های ناشی از شست‌وشو و استرلیزه کردن غشاء، می‌تواند عیب اول را تا حدی کمرنگ کند. عیب دوم نیز با دقت در نگهداری و استرلیزه کردن محلول دیالیز، قابل رفع است.

مراجع

[۱] سایت علمی رشد (http://daneshnameh.roshd.ir)

[2] C. Ronco, C. Crepaldi, A. Brendolan, L. Bragantini, V. d'Intini, P. Inguaggiato, M. Bonello, B. Krause1, R. Deppisch1, H. Goehl1 and A. Scabard, "Evolution of synthetic membranes for blood purification: the case of the Polyflux family", Nephrol. Dial. Transplant.18 (2003)

[۳]برزین جلال، مدائنی سیدسیاوش و میرزاده حمید، "اثر پلی وینیل پیرولیدون بر کارآیی غشاء صفحه ای همودیالیز ساخته شده از پلی اترسولفون"، دانشکده فنی دانشگاه تهران ، هفتمین کنگره ملی مهندسی شیمی ایران، ۹-۶ آبان‌ماه (۱۳۸۱)

[4] D. Bhattacharyya and D.A. Butterfield, "New Insight into Membrane Science and Technology : polymeric and biofunctional membranes", Elsevier Publication, (2003)

[5] R.W. Baker, "Membrane Technology and Application", Wiley, (2004)

[۶] علی طیبی،"مراقبتهای پرستاری ویژه در دیالیز"، موسسه فرهنگی-انتشاراتی تیمورزاده، چاپ اول زمستان(۱۳۷۸)

[7] R. Rautenbach and R. Albert, "Membrane Process", John Wiely & sons, (1989)

[8] J. Himmerlfarb, R.M. Hakim, "The use of biocompatible dialysis membranes in acute renal failure", Adv. Ren. Replace Ther, 4(1997)

[9] H. Kurtal, H.D. Von, K. Schaefer, "Is the choice of membrane important for patient with acute renal failure requiring dialysis" Int. J. Artif.Organs, 5(1994)

[10] F. Cosentino, C. Chaff, M. Piedmonte, "Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure", Nephrol. Dial. Transplant, 9(1994)

[11] A. Valeri, "Biocompatible membranes in acute renal failure. A study in post cadaveric renal transplant acute tubular nevrosis", J. Am. Soc. Nephrol, 5(1994)

[12] F. Liano, J. Pascual, Madrif ARF Study Group, "Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community based study", Kidney Int, 50 (1996)

[۱۳] بختیاری امید،"تغلیظ آزمایشگاهی L- لیزین هیدروکلراید توسط فرایندهای غشایی"، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه علم و صنعت ایران، شهریورماه (۱۳۸۴)

[14] M.Hayama, T. Miyasaka, S. Mochizuki, H.Asahara, K-i.Yamamoto, F. Kohori, K.Tsujioka and K. Sakai, "Optimum dialysis membrane for endotoxin blocking", Journal of Membrane Science, 219 (2003)

[15] F.-C. Kung and M.-C. Yang, "Effect of conjugated linoleic acid immobilization on the hemocompatibility of cellulose acetate membrane", Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 47 (2006)

[16] F-C. Kung and M-C. Yang, "The effect of covalently bonded conjugated linoleic acid on the reduction of oxidative stress and blood coagulation for polysulfone hemodialyzer membrane", International Journal of Biological Macromolecules, 38 (2006)

[17] M. Mulder, "Basic Principles of Membrane Technology", Kluwer Academic Publishers, (1997)

[18] A. Idris and L.K. Yet, "The effect of different molecular weight PEG additives on cellulose acetate asymmetric dialysis membrane performance", Journal of Membrane Science, 280 (2006)

[19] G. Arthanareeswaran, P. Thanikaivelan, K. Srinivasn, D. Mohan, M. Rajendran, "Synthesis, Characterization and thermal studies on cellulose acetate membranes with additives", European Polymer Journal, 40 (2004)

[20] J. Yuan, J. Zhang, X. Zang, J. Shen and S. Lin, "Improvement of blood compatibility on cellulose membrane surface by grafting betaines", Colloids and Surfaces Biointerfaces, 30(2003)

[21] R.A. Ward, A. Buscaroli, B. Schmidt, S. Stefoni, H.J. Gurland and H. Klinkmann, "A comparison of dialysers with low-flux membranes: significant differences in spite of many similarities", Nephrol Dial Transplant, 12(1997)

[۲۲] خزعلی مهدی و ابراهیم زاده غیاث مجتبی، "فرهنگ پایه علوم پزشکی" موسسه فرهنگی - انتشاراتی حیان، چاپ اول (۱۳۸۴) تهران

[23] K. Yamamoto, M. Matsuda, M.Hayama, J. Asutagawa, S. Tanaka, F. Kohori and K. Sakai, "Evaluation of the activity of endotoxin trapped by a hollow-fiber dialysis membrane", Journal of Membrane Science, 272(2006)

[24] Celia Woffindin, N. A. Hoenich and J. N. S. Matthews, "Cellulose-based haemodialysis membranes: Biocompatibility and functional performance compared", Nephrol Dial Transplant, 7(1992)

[25] T. Hasegawa, Y. Iwasaki, K. Ishihara, "Preparation and performance of protein-adsorption-resistant asymmetric porous membrane composed of polysulfone/phospholipids polymer blend", Biomaterials 22(2001)

[26] J.E Mark, "Polymer Data Handbok", Oxford University Press, 1999

[27] N. A. Hoenich, C. Woffindin, J. N. S. Matthews, M. E. Goldfinch and J. Turnbull, " Clinical comparison of high-flux cellulose acetate and synthetic membranes", Nephrol Dial Transplant, 9 (1994)

[28] G. Dunweg, S. Lother, A. Wolfgang, "Dialysis membrane made of cellulose acetate", US Patent 5,403,485 (1995).

[29] G. Sevillano, M. Rodriguez-puyol, R. Martos, I. Duque, S. Lamas, M.L. Diez-marques, et al, "Cellulose acetate membrane improves some aspects of red blood cell function in hemodialysis patients", Nephrol. Dial. Transplant, 5(1990)

[30] E. Noiri, S. Yamada, A. Nakao, M.Tsuchiya, I. Masaki, K. Fujino, K. Nosaka, T. Ozawa, T. Fujita and K. Uchida, "Serum protein acrolein adducts: utility in detecting oxidant stress in hemodialysis patients and reversal using a vitamin E-bonded hemodialyzer", Free Radical Biology and Medicine, 33(2002)

[31] T-Y. Liu, W-C. Lin, L-Y. Huang, S-Y. Chen and M-C. Yang, "Hemocompatibility and anaphylatoxin formation of protein-immobilizing polyacrylonitrile hemodialysis membrane", Biomaterials, 26(2005)