

**KAN FİLTRASYON UYGULAMALARI İÇİN TİTANYUM  
DİOKSİT NANOTÜP TABANLI MEMBRAN  
SİSTEMLERİNİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TITANIUM  
DIOXIDE NANOTUBE-BASED MEMBRANE SYSTEMS  
FOR BLOOD FILTRATION APPLICATIONS**

**BOĞAÇ KILIÇARSLAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Cem BAYRAM**

**Tez Danışmanı**

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2022

i

# ÖZET

## KAN FİLTRASYON UYGULAMALARI İÇİN TİTANYUM DİOKSİT NANOTÜP TABANLI MEMBRAN SİSTEMLERİNİN ÜRETİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU

**Boğaç KILIÇARSLAN**

**Yüksek Lisans, Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Cem BAYRAM**

**Haziran 2022, 96 Sayfa**

Titanyum dioksit nanotüp yüzey dizileri, yüksek biyouyumluluk özelliklerinden dolayı ortopedik ve dental implantlarda, biyosensör ve ilaç salım sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Sunulan tez çalışmasında, üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilmiş ve anodizasyon sonunda uygulama potansiyelinin farklı sıcaklıklarda aniden değiştirilmesi ile yığın bütünlüğünü koruyan titanya nanotüp tabanlı membran yapıların fabrikasyonu yapılmıştır. Üretilen titanya nanotüp tabanlı membran yapıların kimyasal ve morfolojik özellikleri taramalı elektron mikroskopisi (SEM), enerji dağılımlı x-ışını analizi (EDX), x-ışını kırınım analizi (XRD), su temas açısı (WCA), atomik kuvvet mikroskopisi (AFM) ile tayin edilmiş olup kan filtrasyon uygulamalarında giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrekler için kullanılabilirliği araştırılmıştır. Bu amaçla, bu nanoyapıların üremik toksin filtrasyon performansları poli(etilen tereftalat – glikol) (PETG) malzeme ile üç boyutlu modern katmanlı imalat teknolojisi ile üretilen akış hücreleri içinde test edilmiştir. Yüzeylerinin %36'sının 50 nm yarıçaplı ve 30 µm uzunluğunda nanotüplerden oluştuğu tespit edilen 2 farklı membran yapının, çapraz akış saf su geçirim miktarları (PWF), kreatinin tasfiye ve bovin serum albümin (BSA) reddediş oranları incelenmiştir. Dijital ve deneysel hata analizleri sonucunda uygun bulunan kan filtrasyon uygulaması dahilinde kreatinin tasfiye miktarları %95 seviyelerinde tespit edilen bu nanoseramik ultrafiltrasyon membranlarının negatif itici elektrostatik kuvvetler nedeniyle %20'ye varan BSA reddediş oranı gösterdiği belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** nanoseramik, nanogözenekli membran, titanyum dioksit nanotüp, anodik oksidasyon, yapay böbrek, ultrafiltrasyon

# **ABSTRACT**

## **SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TITANIUM DIOXIDE NANOTUBE BASED MEMBRANE SYSTEMS FOR BLOOD FILTRATION APPLICATIONS**

**Boğaç KILIÇARSLAN**

**Master of Science, Department of Nanotechnology and Nanomedicine**

**Supervisor: Assist. Prof. Cem BAYRAM**

**Haziran 2022, 96 Pages**

Due to high biocompatible properties, titanium dioxide nanotube surface arrays have widely been used in orthopedic and dental implants, biosensor and drug releasing systems. In the presented thesis study, titania nanotube-based membrane structures, which preserving its bulk stability, had been fabricated by three-step electrochemical anodic oxidation and sudden change in application potential at different temperatures. Availability of fabricated titania nanotube-based membrane structures at blood filtration applications were investigated for wearable/portable and implantable artificial kidneys; their chemical and morphological properties had been determined by scanning electron microscopy (SEM), energy dispersive x-ray analysis (EDX), x-ray diffraction analysis (XRD), water contact angle (WCA) and atomic force microscopy (AFM). In this aim, uremic toxin filtration performances of these nanostructures had been tested in the flow cells which had been manufactured with 3D printing by modernized fused deposition modelling technology of poly(ethylene tereftalat – glycol) (PETG). Two different membrane structures, which having nanotubes with 50 nm radius and 30  $\mu\text{m}$  length on 36% of their surfaces, had been investigated for crossflow pure water flux (PWF), rates of creatinine clearance and bovine serum albumin (BSA) rejection. The nanoceramic ultrafiltration membranes shows 95% in creatinine clearance and 20% in BSA rejection due to negative repulsive electrostatic forces in the blood filtration application which being claimed applicable as the results of digital and experimental failure analysis.

**Keywords:** nanoceramic, nanoporous membrane, titanium dioxide nanotube, anodic oxidation, artificial kidney, ultrafiltration

## TEŞEKKÜR

Tanıőtıđımız ve birlikte çalıőmaya baőladıđımız günden beri profesyonel vazifesini yalnızca bilimsel ve teknik anlamda değil aynı zamanda psikolojik ve manevi olarak üstün bir özveri ile yerine getiren danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Cem BAYRAM'a,

Tez çalıőmamı, yüksek lisans tez projesi kapsamında maddi olarak destekleyen Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araőtırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Laboratuvarının kapılarını bana açarak yol gösterici yardımlarıyla tez çalıőmama katkıda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Burak KAYNAR'a

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi analizlerinde yardımlarını sunan ve olağanüstü bir titizlik gösteren Dr. Melis ŐARDAN EKİZ'e,

Çalıőtıđımız laboratuvarların sınırları içinde ve dışında, arkadaşlığı kadar bilimsel beyin fırtınası süreçlerinde büyük katkıları ve emekleri bulunan değerli arkadaşlarım Gökalp, Ceren, Yağız, Tuğçe ve Zahid'e,

Her zaman kalbimde olan Zeynep'e,

Her anımda, fikrimde ve girişimimde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme,

Teşekkür ederim...

# İÇİNDEKİLER

ABSTRACT .....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kan Filtrasyon Mekanizması ve Böbrek Yetmezliği Hastalığı.....	3
2.1.1. Kan .....	3
2.1.2. Kan Dolaşımı ve Kan Toksinlerinin Oluşumu .....	5
2.1.3. Kan Filtrasyon Mekanizması .....	6
2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği .....	8
2.2. Diyaliz Aygıtları .....	11
2.2.1. Konvansiyonel Hemodiyaliz Aygıtları .....	11
2.2.2. Periton Diyalizi .....	13
2.2.3. Yapay Böbrekler (Minyatürleşmiş Diyaliz Aygıtları).....	14
2.3. Üremik Toksinlerin Diyaliz ve Ultra filtrasyon ile Kandan Uzaklaştırılması .....	18
2.4. Biyomedikal Uygulamalar İçin Nanogözenekli Membranlar .....	20
2.5. Elektrokimyasal Anodik Oksidasyon .....	22
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....	25
3.1. Kimyasal Malzemeler .....	25

3.2. Elektrokimyasal Anodik Oksidasyon İşlemi ile Titanyum Dioksit Nanotüp Tabanlı Membran Yapıların Üretimi.....	26
3.2.1. Elektrokimyasal Anodik Oksidasyon Düzeneği.....	26
3.2.2. Elektrolit ve Elektrotların Hazırlanması.....	26
3.2.3. Elektrokimyasal Anodik Oksidasyon İşlemi .....	27
3.3. Membran Performans Testlerinde Kullanılacak Hücrelerinin Tasarımı ve Üç Boyutlu Yazıcı ile Üretimi .....	34
3.3.1. İmplant Edilebilir Yapay Böbrek Modeli (Ultra filtrasyon) Akış Hücresinin Tasarımı .....	34
3.3.2. Giyilebilir/Taşınabilir Yapay Böbrek Modeli (Hemodiyaliz) Akış Hücresinin Tasarımı .....	35
3.3.3. Çapraz Akış Saf Su Geçirgenlik Testi Hücresinin Tasarımı .....	36
3.3.4. Akış Hücresi Parçalarının Üç Boyutlu Yazıcı ile Üretimi.....	37
3.4. Titanyum Dioksit Nanotüp Tabanlı Membran Yapıların Membran Performans Testleri.....	39
3.4.1. Çapraz Akış Saf Su Geçirgenlik Testi .....	39
3.4.2. Giyilebilir/Taşınabilir ve İmplant Edilebilir Yapay Böbrek Modelleri İçin Kreatinin Tasfiye ve BSA Reddediş Testleri.....	40
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	45
4.1. Titanyum Dioksit Nanotüp Tabanlı Membran Yapıların Karakterizasyonu .....	45
4.1.1. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi (SEM) .....	45
4.1.2. Enerji Dağılımlı X-Işını Analizi (EDX) .....	55
4.1.3. X-Işını Kırınım Analizi (XRD).....	58
4.1.4. Su Temas Açısı Analizi (WCA).....	59
4.1.5. Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) Analizi.....	60

4.2. Titanyum Dioksit Nanotüp Tabanlı Membran Sistemlerin Membran Performans Testleri.....	61
4.2.1. Çapraz Akış Saf Su Geçirgenlik Testleri .....	61
4.2.2. Jaffe - Spektrofotometre Yöntemi ile Kreatinin Analizi ve Kalibrasyon Grafiği .....	63
4.2.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile BSA Analizi ve Kalibrasyon Grafiği .....	64
4.2.4. Giyilebilir/Taşınabilir ve İmplant Edilebilir Yapay Böbrek Modeli İçin Dijital ve Deneysel Hata Analizi .....	65
4.2.5. İmplant Edilebilir Yapay Böbrek ( <i>Ultra filtrasyon</i> ) Modeli İçin Kreatinin Tasfiye ve BSA Reddediş Özellikleri.....	70
5. YORUM.....	755
6. KAYNAKLAR.....	80
EKLER .....	94
EK 1 – Tezden Türetilmiş Bildiriler.....	94
EK 2 – Tez Çalışması Orjinallik Raporu .....	95
ÖZGEÇMİŞ.....	100

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kandaki hücresel ve hücre dışı bileşenlerin yüzde olarak şematik gösterimi ..2	
Şekil 2.2. Kanın hücresel unsurlarının optik mikrostkop görüntüleri, ölçek uzunluğu 20µm: Trombosit (a), nötrofil (b), eozinofil (c), bazofil (d), lenfosit (e), monosit (f) ..3	
Şekil 2.3. Dolaşım sistemi, karaciğer ve böbrekler için sistemler arası kan dolaşımının şematik gösterimi.....4	
Şekil 2.4. Böbreğin şematik gösterimi. ....5	
Şekil 2.5. Böbrek içinde kabuk ve öz bölgesi arasında yer alan nefron yapıların şematik gösterimi. ....5	
Şekil 2.6. Kapiler lümeni ve Bowman boşluğu arasındaki podosit ve endotel hücreleri oluşturduğu doğal membran yapının şematik gösterimi.....6	
Şekil 2.7. 1943 yılında icat edilen ilk diyaliz makinasının şematik gösterimi, fotoğrafı ve mucidi Willem J. Kolf ..... 10	
Şekil 2.8. Konvansiyonel diyaliz makinası (a) ve diyaliz sisteminin şematik gösterimi (b). ..... 10	
Şekil 2.9. Konvansiyonel diyalizer içinde gerçekleşen hemodiyaliz işleminin şematik gösterimi ..... 11	
Şekil 2.10. Karın boşluğunda gerçekleşen periton diyalizinin şematik gösterimi ..... 12	
Şekil 2.11. Hemodiyaliz sonrasında arta kalan tıbbi sarf malzemeler ve diyalizer ..... 13	
Şekil 2.12. Giyilebilir yapay böbrekler ve çalışma mekanizması ..... 14	
Şekil 2.13. Otomatik giyilebilir/taşınabilir yapay böbrekler ve çalışma prensibi..... 15	
Şekil 2.14. İmplant edilebilir yapay böbrekler ve çalışma sistemleri ..... 15	
Şekil 2.15. Konvansiyonel diyaliz aygıtlarında ve giyilebilir/taşınabilir yapay böbreklerde gerçekleşen hemodiyaliz mekanizmasının şematik gösterimi..... 17	
Şekil 2.16. İmplant edilebilir yapay böbreklerde gerçekleşen ultra filtrasyon/plazma ayrıştırma mekanizmasının şematik gösterimi. .... 18	



<b>Şekil 2.17.</b> Nanogözenekli membran yapıların belirleyici özellikleri .....	19
<b>Şekil 2.18.</b> Nanogözenekli membran yapıları birbirinden ayıran; gözenek morfolojisi (a), gözenek boyutu (a1), gözenek boyut dağılımı (a2), bükümlülük (a3), gözeneklilik (b), membran kalınlığı (c) ve yüzey özellikleri (d) için hazırlanmış şematik gösterim: yeşil daire seçici olarak filtre edilmek istenen molekül, kırmızı daire ise seçici olarak filtre edilmek istenmeyen molekülü temsil etmektedir.....	20
<b>Şekil 2.19.</b> Elektrokimyasal anodik oksidasyon sisteminin şematik gösterimi.....	21
<b>Şekil 2.20.</b> Titanyum dioksit nanotüp oluşumu sırasında gerçekleşen alan destekli çözünme fenomeninin şematik gösterimi: Oksit kalınlığının en düşük ve elektrik alanın en yüksek olduğu bölgede gerçekleşen alan etkili çözünme (a), çözünen oksit tabakanın üzerinden yeni oksit tabakanın oluşması (b), oksit büyümesinin hızlı olduğu gözenek merkezindeki kompresif stres ile nanotüp uçlarının oluşmaya başlaması (c), oksit çözünme hızının oksit oluşma hızına eşit olduğu ve nanotüplerin alan etkili çözünme ile uzamaya devam etmesi (d), alan etkili çözünmenin minimum olduğu noktalarda nanotüplerin duvar kalınlıklarının azalması (e) .....	23
<b>Şekil 3.1.</b> Termometreli elektrot taşıyıcı tasarımı ve elektrokimyasal anodik oksidasyon düzeneğinin şematik gösterimi.....	25
<b>Şekil 3.2.</b> Elektrotların elektrot taşıyıcıya tutturulması ve termometre probunun ayarlanması (a), elektrot taşıyıcının 200mL cam beher üzerine yerleştirilmesi (b), önceden hazırlanmış elektrolitin elektrokimya hücresine eklenmesi.....	26
<b>Şekil 3.3.</b> Birinci elektrokimyasal anodik oksidasyon sonucu titanyum elektrot üzerindeki titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin mekanik bant soyma yöntemi ile uzaklaştırılması: titanyum üzerinde titanyum dioksit nanotüp yüzey dizileri (a), mekanik bant soyma işleminden sonra titanyum elektrot (b) ve mekanik bant soyma işleminden sonra bant üzerinde kalan titanyum dioksit nanotüp dizi .....	27
<b>Şekil 3.4.</b> Post anodizasyon sırasında elektrolit sıcaklığındaki değişimin nanotüp morfolojisi üzerindeki etkisi. Ölçek 200 nm.....	29
<b>Şekil 3.5.</b> Kontrollü ısıl zıplama (KIZ) işlemi ve bu işlem sırasında sabit uygulama potansiyeli altında deney anında elde edilen uygulama potansiyeli ve akımı grafiği. 30	

<b>Şekil 3.6.</b> Isıl işlem sonrasında “6004 Δ” numunesi (a) ve ısıl işlem sonrasında bir gece boyunca açık atmosfer koşullarında bekletildikten sonra numune (b). .....	31
<b>Şekil 3.7.</b> Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üretimi. ....	32
<b>Şekil 3.8.</b> Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların membran performans testlerinde kullanılacak ultra filtrasyon akış hücresinin şematik gösterimi.....	33
<b>Şekil 3.9.</b> Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların membran performans testlerinde kullanılacak hemodiyaliz akış hücresinin şematik gösterimi ve teknik resmi. ....	34
<b>Şekil 3.10.</b> Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların membran performans testlerinde kullanılacak çapraz akış saf su geçirgenlik testi hücresinin teknik resimleri. ....	35
<b>Şekil 3.11.</b> Katmanlı imalat düzenleme programı üzerinde hemodiyaliz akış hücresi ve su sızıntı toplama parçalarının baskı ön izleme görüntüsü; (a) 4. katman, (b) 26. katman, (c) 86. katman: Tasarım dolgusu (sarı), tasarım sınırları (kırmızı), tasarım duvar kalınlığı (yeşil), adhezif yapı plakası ve destek tabakası (mavi).....	37
<b>Şekil 3.12.</b> Çapraz akış saf su sızıntı deney düzeneği ve şematik gösterimi. ....	38
<b>Şekil 3.13.</b> Montaj öncesi hemodiyaliz akış hücresi parçaları ve M4 vida-somun çiftleri .....	39
<b>Şekil 3.14.</b> Membran transfer işlemi öncesinde delikli çift taraflı bant ve giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli akış hücresi parçası (a), membran transfer işlemi sonrası fotoğrafları (b) ve membran transfer yönünün şematik gösterimi.....	40
<b>Şekil 3.15.</b> Membran transfer ve montaj işlemleri sonrasında implante edilebilir yapay böbrek modeli akış hücresi (a) ve giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli (b) akış hücresi ve titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapı. ....	40
<b>Şekil 3.16.</b> Giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli (hemodiyaliz) için kullanılan deney düzeneğinin şematik gösterimi.....	42
<b>Şekil 3.17.</b> Hemodiyaliz membran performans testlerinde kullanılan deney düzeneği. .42	

- Şekil 4.1.** Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi sonrasında oda sıcaklığında kurutulan (a) ve kurutma işlemi sonunda titanyum elektrot yüzeyi üzerinden ayrılan titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapısı (b). ..... 43
- Şekil 4.2.** 2 saatlik birinci basamak anodik oksidasyon sonrasında elde edilen farklı titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin taramalı elektron mikroskopisi görüntüleri: 20 V (a), 40 V (b), 60 V (c). Ölçek 200 nm. .... 44
- Şekil 4.3.** 2 saatlik birinci basamak anodik oksidasyon sonrasında elde edilen farklı titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin dijital görüntü işleme görüntüleri; 20 V (a), 40 V (b), 60 V (c). Ölçek 200 nm. .... 45
- Şekil 4.4.** 2 saatlik birinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi ile elde edilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin görüntü işleme sonucu; 20 V (mavi), 40 V (yeşil), 60 V (kırmızı)..... 46
- Şekil 4.5.** İkinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon ile elde edilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizileri üzerinde kaotik nanotel yapıların oluşumu. 60 V uygulama potansiyeli altında 1 saat (a), 2 saat (b), 4 saat (c) ve 8 saat (d) anodik oksidasyon işlemi sonrası yüzeylerin taramalı elektron mikroskopisi görüntüleri. Ölçek 1  $\mu\text{m}$ . .... 47
- Şekil 4.6.** Üçüncü basamak anodik oksidasyon ile ani voltaj azaltma (a) ve ani voltaj yükseltme (b) sonucu elde edilen nanotüp tabanlı yapıların alt yüzeyleri. Ölçek 500 nm. .... 48
- Şekil 4.7.** Üçüncü basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon işleminde 18-20 °C solüsyon sıcaklığında (a) ve 25 °C oda sıcaklığında (b) üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üst yüzeyleri. Ölçek 500 nm. .... 49
- Şekil 4.8.** Görüntü işleme ile titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıları: üst yüzey (a,c,e), alt yüzey (b,d,f). Ölçek 200 nm..... 50
- Şekil 4.9.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üst ve alt yüzeylerindeki nanotüp çaplarının dağılımı grafiği: üst yüzey (yeşil), alt yüzey (mor)..... 51
- Şekil 4.10.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların taramalı elektron mikroskopisi yöntemi ile elde edilen kesit görünüşü. Ölçek 20 $\mu\text{m}$ . .... 52

- Şekil 4.11.** Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilmiş üç farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapı ve bu yapılarda taramalı elektron mikroskopisi yöntemi ile tespit edilmiş yüzeylerin şematik gösterimi: kapalı alt yüzey nanotüp uçları (a), kaotik titanya nanofiberli üst yüzey (b), açık üst yüzey nanotüp uçları (c) ve açık alt yüzey nanotüp uçları (d). .....53
- Şekil 4.12.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının enerji dağılımlı x-ışını analizinin yapıldığı bölgeler. Ölçek 5 µm. ....54
- Şekil 4.13.** Spektrum 9 ve 13 noktaları için titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının enerji dağılımlı x-ışını analizi. ....55
- Şekil 4.14.** Spektrum 10, 11 ve 12 noktaları için titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının enerji dağılımlı x-ışını analizi. ....55
- Şekil 4.15.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların x-ışını kırınım analizi ile elde edilmiş ışık yoğunluğu – kırınım açısı grafiği. ....57
- Şekil 4.16.** Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilmiş üç farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapı ve bu yapılarda taramalı elektron mikroskopisi yöntemi ile tespit edilmiş yüzeylerin şematik gösterimi: kapalı alt yüzey nanotüp uçları (a), kaotik titanya nanofiberli üst yüzey (b), açık üst yüzey nanotüp uçları (c) ve açık alt yüzey nanotüp uçları (d). .....58
- Şekil 4.17.** Elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile elde edilen titanya nanotüp tabanlı membran yapıların 4 farklı nanomorfolojik yüzeyi için su temas açısı fotoğrafları ve ölçüm sonuçları: kapalı alt yüzey nanotüp uçları (a), kaotik titanya nanofiberli üst yüzey (b), açık üst yüzey nanotüp uçları (c) ve açık alt yüzey nanotüp uçları (d). .....58
- Şekil 4.18.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran açık nanotüp uçları bulunan alt yüzeyinden elde edilmiş atomik kuvvet mikroskopisi görüntüsü. Ölçek 2 µm. ....59
- Şekil 4.19.** Çapraz akış saf su geçirgenlik testi sonucunda belirlenen 3 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı yapının saf su akış miktarları. ....60
- Şekil 4.20.** Jaffe çözeltisi eklendikten sonra oluşan kreatinin çözeltilerinin 510 nm dalga boyu altında spektrofotometre kalibrasyon grafiği. ....62

<b>Şekil 4.21.</b> Yüksek performanslı sıvı kromatografisi için BSA konsantrasyonu kalibrasyon grafiği. ....	63
<b>Şekil 4.22.</b> Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının üst yüzeyinde gözlenen mikro çatlak yapılar. Ölçek .....	64
<b>Şekil 4.23.</b> Giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli için simüle edilen hata durumu. ....	66
<b>Şekil 4.24.</b> İmplant edilebilir yapay böbrek modeli için simüle edilen hata durumu. ..	66
<b>Şekil 4.25.</b> Membran transfer işlemi sonrasında implante edilebilir yapay böbrek modeli için kurulan titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran sisteminin demonte hali üzerinden alınan optik mikroskop görüntüleme işlemi. ....	67
<b>Şekil 4.26.</b> Giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli testinde kullanılan titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran sistemi test öncesi (a), testler sırasında oluşan mikro çatlak yapı (b), testler sırasında oluşan makro kırık yapı (c-d), test sırasında çözelti erlenlerinde gözlenen aşırı sıvı akışı (e). Tüm ölçekler 3 mm. ....	68
<b>Şekil 4.27.</b> Oda sıcaklığında ve kontrollü ısı tıplama ile üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapılar içinden transfer edilen solüsyonlar içindeki kreatinin ve BSA konsantrasyonları... ..	70
<b>Şekil 4.28.</b> Elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile oda sıcaklığında ve kontrollü ısı tıplama yöntemi ile üretilen iki farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının implante edilebilir yapay böbrek modeli için yüzde kreatinin tasfiye ve yüzde BSA reddediş miktarları.....	71
<b>Şekil 4.29.</b> BSA molekülünün farklı pH değerlerindeki elektrostatik yüzey yükü (a) ve pH 7 değeri için yük dağılımı: yeşil negatif yükü, kırmızı pozitif yükü, gri ise apolar bölgeleri ifade etmektedir (b).....	73
<b>Şekil 4.30.</b> BSA molekülünün kristal yapısı (a) ve moleküler modelleme ile gösterilen BSA molekülünde yer alan 3 farklı bölge (b). ....	73

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 2.1.</b> Bir mililitre kan içinde yer alan eritrosit, lökosit ve platelet sayısı. ....	3
<b>Çizelge 2.2.</b> Yaş gruplarına için donör sayılarına göre bir böbrekteki ortalama nefron sayısı, toplam GFR değeri ve tek nefron GFR değerleri. ....	7
<b>Çizelge 2.3.</b> Farklı GFR değerleri için kronik böbrek yetmezliği riski. ....	8
<b>Çizelge 2.4.</b> Farklı albuminurin değerleri için kronik böbrek yetmezliği riski.....	8
<b>Çizelge 2.5.</b> Giyilebilir, otomatik giyilebilir ve implante edilebilir yapay böbreklerin karşılaştırılması.....	16
<b>Çizelge 3.1.</b> Uygulama potansiyelleri ve sürelerine göre ikinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon numunelerin paket kodları. ....	28
<b>Çizelge 3.2.</b> Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların membran performans testlerinde kullanılacak olan akış PETG parçaların üç boyutlu yazıcı ile üretiminde tercih edilen parametreler. ....	36
<b>Çizelge 3.3.</b> Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran sistemlerinin hemodiyaliz membran performans testlerinde kullanılacak yapay kan çözeltisi için bileşen, konsantrasyon, molekül ağırlığı değerleri. ....	41
<b>Çizelge 4.1.</b> Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının alt yüzeyinden alınan enerji dağılımlı x-ışını analizi sonrasında elemental analiz sonuçları. ....	56
<b>Çizelge 4.2.</b> Kreatinin ölçümünde kullanılan geleneksel Jaffe çözeltisi konsantrasyonları. ....	62

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

nm	Nanometre
µm	Mikrometre
mm	Milimetre
mL	Mililitre
mg	Miligram
°C	Derece Celsius
V	Volt
mA	Miliamper
ppm	Milyon başına birim
Da	Dalton

### Kısaltmalar

HPLC	Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
PWF	Saf Su Akışı (Pure Water Flux)
BSA	Bovin Serum Albümin
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Ra	Pürüzlülük (Roughness)
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
AFM	Atomik Kuvvet Mikroskobu
WCA	Su Temas Açısı (Water Contact Angle)
STL	Stereo litografi





# 1. GİRİŞ

Gün geçtikçe artan insan nüfusu ve bu popülasyon artışıyla beraber ülkelerin gelişmişlik seviyelerinin artmasıyla birlikte kronik rahatsızların sahip kişi sayısı da artmaktadır. Aynı zamanda doğal yaşlanmaya ve diğer fizyolojik hastalıklara bağlı olarak gözlenen akut böbrek yetmezliğinin, tıbbi müdahaleler ve ilaçlar yardımı ile giderilemediği durumlarda boşaltım ve dolaşım sistemlerinde hayati rol oynayan ve vücut içinde dolaşım halinde olan kan sıvısının içindeki metabolik atıkların kandan temizlenmesinden sorumlu olan böbrekler fizyolojik fonksiyonlarını kalıcı olarak kaybeder ve glomerüler filtrasyon adı verilen bu işlemi yerine getiremez hale gelir. Bu duruma tıp dilinde kronik böbrek yetmezliği ya da kronik böbrek hastalığı denilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde hastanın böbrekleri vücut içinde dolaşım halinde olan kan sıvısındaki üre, kreatinin, indoksil sülfat gibi üremik toksin adı verilen biyomolekülleri kan plazmasındaki su ile kandan filtre edemez hale gelir. Bu durum neticesinde hastanın kanı üremik toksinler bakımından zenginleştiği için metabolik faaliyetlerde kullanılması gereken oksijen, ATP, proteinler gibi çeşitli biyokargoları diğer organ ve dokulara olması gerektiği ölçüde iletemez. Bu süreci takiben hastalığın ilerleyen aşamalarında çoklu organ yetmezliği neticesinde hastanın ölümü kaçınılmaz olur.

Kronik böbrek hastalığı şikâyeti ile hastaneye başvuran kişilerin böbreklerindeki glomerüler filtrasyon yeteneğinde azalma konvansiyonel diyaliz makineleri, periton diyalizi, modernize edilmiş minyatür diyaliz kitleri yardımıyla takviye edilmeye çalışılır. Ne yazık ki diyaliz süreci hastanın mevcut sağlık durumunu iyileştiren bir tedavi süreci olmayıp hastanın haftada 3 gün 4 saatlik seanslarla ömrü boyunca diyaliz cihazına bağlı kalmasını gerektiren ve hastanın yaşam standartlarını ciddi ölçüde azaltan bir tıbbi destek uygulamasıdır. Yüksek başarı ihtimali sunan bir tedavi işlemi olarak hastanın uygun organı bulması halinde organ nakli gerekmektedir. Nanoteknolojik yaklaşımlar ve modern biyomedikal uygulamalar sayesinde günümüzde hastanın yaşam kalitesini minimum derecede azaltan tıbbi destek yöntemleri olarak giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrekler geliştirilmekte, kan filtrasyon membranları için yapılan araştırmalar ve yatırımlar ciddi ölçüde hız kazanmaktadır.

Sunulan tez çalışması kapsamında, tez çalışmasının ilk bölümünde kronik böbrek yetmezliği hastalığı ile mücadelede giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrekler içinde kan filtrasyonunda görev alacak bir membran adayı olarak hızlı ve ucuz üretiminden ve yüksek biyouyumluluk özelliği özelliklerinden dolayı ortopedik ve dental implantlarda, biyosensörlerde ve ilaç salım sistemlerinde sıklıkla kullanıldığı bilinen ve araştırmaları yapılmaya devam eden titanyum metali üzerinde, yukarıdan aşağıya bir nanofabrikasyon metodu olan elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilen, titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üretimi yapılmıştır.

Bu tez çalışmasının devamında üretilen nanoseramik membran yapıların morfolojik ve kimyasal özellikleri ilgili karakterizasyon teknikleri ile tayin edilmiştir. Membran teknolojilerinde membran performansını belirlemede önem arz eden gözenek boyutu, gözeneklilik, bükümlülük (kıvrımlılık), membran kalınlığı, yüzey özellikleri belirlenmiştir.

Tez çalışmasının sonunda, malzeme özellikleri belirlenen titanya nanoseramik membran yapıların bahsedilen biyomedikal uygulamalarda kullanılabilirliğini test etmek amacıyla modern üç boyutlu imalat teknolojisi kullanılarak poli(etilen tereftalat-glikol) (PETG) malzeme ile giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrek akış hücreleri üretilmiş ve bu akış hücreleri içinde nanoseramik membran yapıların saf su geçirgenliği, yüzde kreatinin tasfiye miktarı ve yüzde bovin serum albümin reddediş miktarı tayin edilmiştir.

Sunulan tez çalışmasının tamamında mevcut literatürde yer alan çalışmalar incelenmiş, yapılan analizler ve analiz sonuçları incelenen çalışmalar üzerinden yorumlanarak detaylı olarak uygun ithaf biçimi ile ifade edilmiştir.

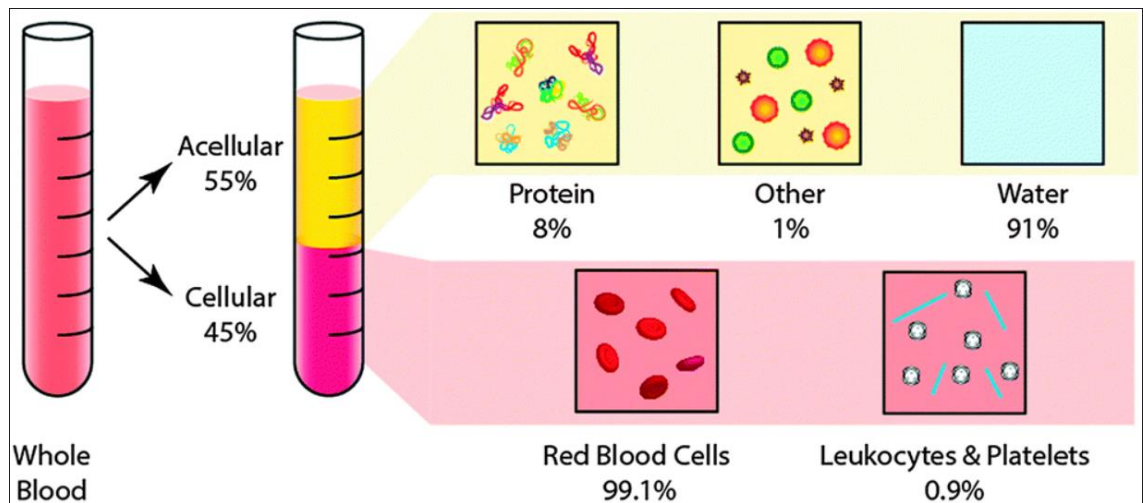
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kan Filtrasyon Mekanizması ve Böbrek Yetmezliği Hastalığı

#### 2.1.1. Kan

Kan, bir canlının yaşamı boyunca fizyolojik faaliyetlerini devam ettirebilmesi için gerekli olan enerjiyi sağlayan besinlerin, dolaşım sistemi ile vücut boyunca organ ve dokulara taşınmasını, besin ve hücre artıklarının vücuttan uzaklaştırılmasını ve metabolik gazların vücut içindeki dolaşımını sağlayan %45'i hüresel ve %55'i hücre dışı unsurlardan oluşan kompleks bir sıvıdır. Sağlıklı bir erkekte 5-6 litre, sağlıklı bir kadında ise 4-5 litre kan bulunur ve bu kan vücut içinde atar damar, toplar damar ve kılcal damarlardan oluşan kapalı dolaşım sistemi içinde döngüsel hareket halindedir [1].

Vücut içi pH dengesinin ve vücut sıcaklığının korunmasını sağlayan bu kompleks sıvıdaki hüresel unsurlar; %99,1'i vücut içi O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> taşınımını gerçekleştiren kırmızı kan hücrelerinden, %0,9'u ise vücudu enfeksiyonlardan koruyan beyaz kan hücreleri ve yaralı dokunun pıhtılaşmasını sağlayan plateletlerden oluşur. Kanın hücre dışı unsurlarından oluşan ve kan plazması adı verilen sıvının ise; %91'i su, %8'i 1000'in üzerinde çok fonksiyonlu protein ve %1'i biyomoleküllerden oluşur [2]. Aşağıda **Şekil 2.1.** ile kanı oluşturan unsurlar hüresel ve hücre dışı olarak yüzdeleri ile birlikte belirtilmiştir.



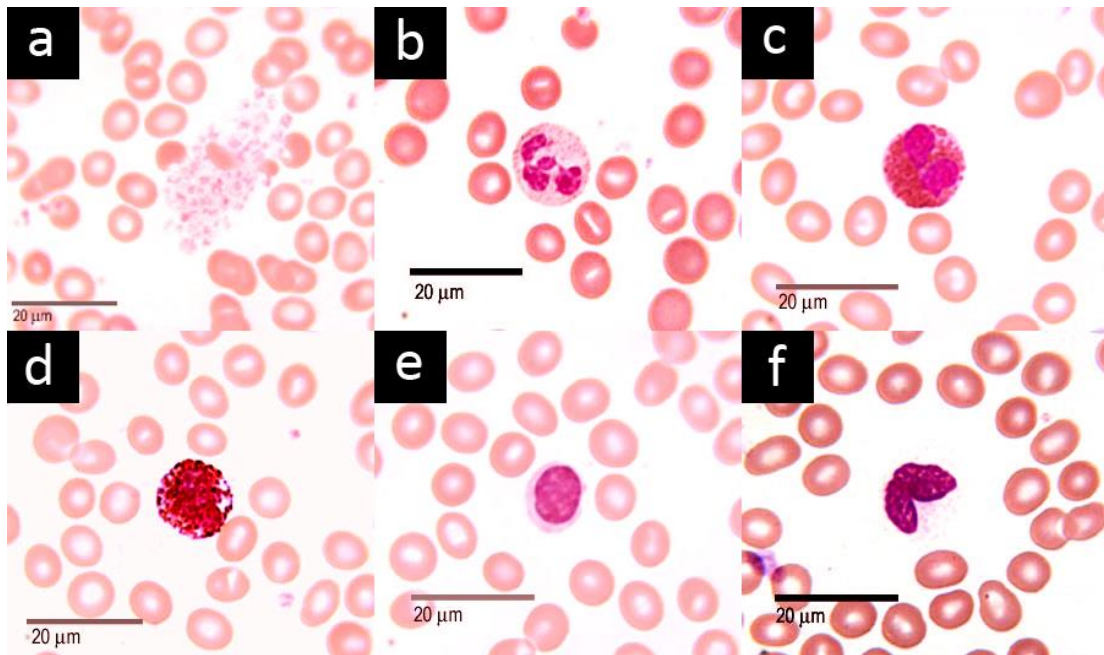
**Şekil 2.1.** Kandaki hüresel ve hücre dışı bileşenlerin yüzde olarak şematik gösterimi [1].

Kanın %45'ini oluşturan 3 farklı hücresel unsur bulunmaktadır. Kandaki bu hücresel unsurların; kırmızı kan hücreleri (KKH) diye isimlendirilen eritrositler, beyaz kan hücreleri (BKH) diye adlandırılan lökositler ve platelet diye ifade edilen trombositler olduğu Leeds Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Fakültesi tarafından yayınlanan Histoloji Kılavuzu üzerinde belirtilmiştir [3]. Aşağıda **Çizelge 2.1.** ile gösterildiği üzere birim hacimdeki kanda yer alan hücresel unsurlarının sayısı ifade edilmiştir.

**Çizelge 2.1.** Bir mililitre kan içinde yer alan eritrosit, lökosit ve platelet sayısı.

HÜCRE ADI	ERİTROSİT	LÖKOSİT	TROMBOSİT
HÜCRE MİKTARI	5-10 x 10 <sup>6</sup> adet/mL	1-5 x 10 <sup>3</sup> adet / mL	1,5-4 x 10 <sup>5</sup> adet / mL

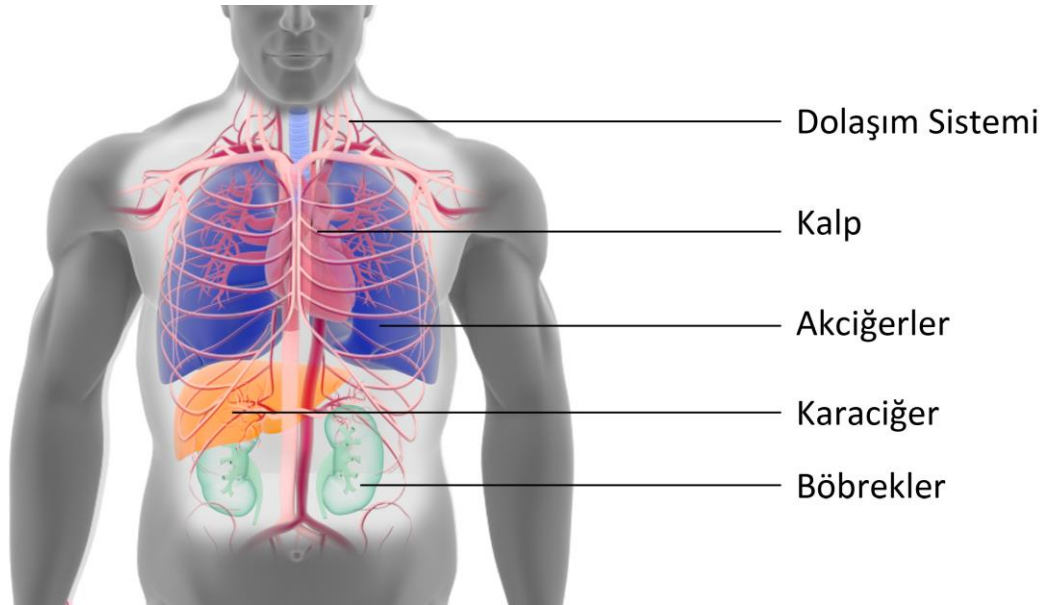
Eritrositlerin 7 µm çapında disk şeklinde ve trombositlerin ise yaklaşık 1,5-4,5 µm çapında olduğu bilinmektedir. Lökositler ise granülosit ve agranülosit olarak adlandırılan 2 farklı hücre tipi olarak ifade edilmektedir. Granülositler; nötrofil, eozinofil ve bazofil olarak 3 farklı hücreden oluşurken, agranülositler; lenfosit ve monosit olarak adlandırılan 2 farklı hücreden oluşmaktadır. Bahsedilen hücresel unsurlar aşağıda **Şekil 2.2.** ile verilen optik mikroskop görüntüleri ile birlikte belirtilmektedir.



**Şekil 2.2.** Kanın hücresel unsurlarının optik mikroskop görüntüleri, ölçek uzunluğu 20µm: Trombosit (a), nötrofil (b), eozinofil (c), bazofil (d), lenfosit (e), monosit (f) [3].

### 2.1.2. Kan Dolaşımı ve Kan Toksinlerinin Oluşumu

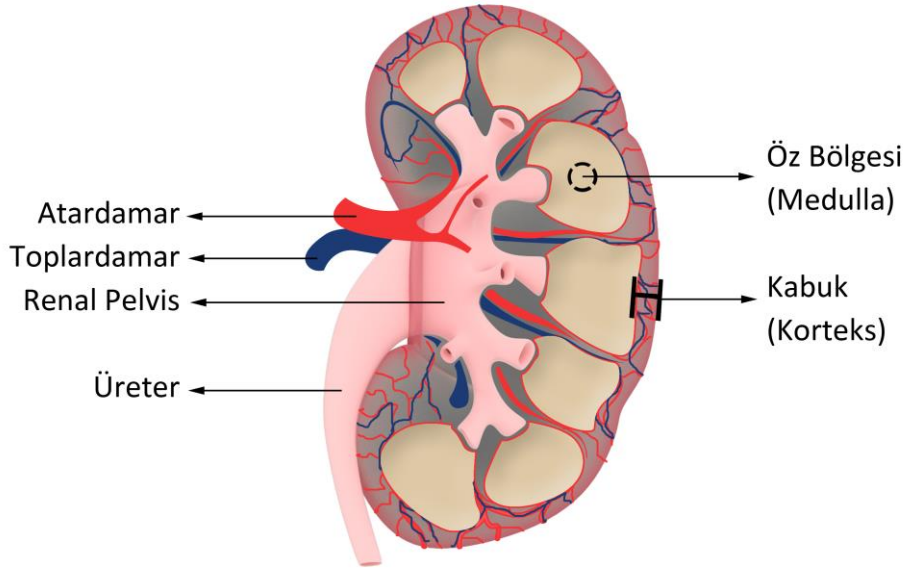
Sağlıklı bir insan vücudunda kalp tarafından pompalanan kan, akciğerlerde teneffüs edilen O<sub>2</sub> gazını ve sindirim sisteminde besinlerden emilen maddeleri diğer dokulara dolaşım sistemiyle ulaştırır. Ekstrasellüler bir sıvı olan kan, ilgili dokuya ulaştığı zaman, kandaki taşınım unsurları doku üzerindeki kılcal damarlar ile dokuyu oluşturan hücreler arasındaki interstisyel sıvıya geçer. Taşınım unsurlarının, hücre zarından hücrenin intrasellüler sıvısına emilimi gerçekleşerek hücrenin organelleri tarafından parçalanıp metabolik aktivitelerde kullanması sağlanır. Sonrasında taşınım unsurlarından arta kalan CO<sub>2</sub> gazı akciğerlere, artık maddeler ise boşaltım sistemine iletilmek üzere dolaşım sistemine geri verilir [4-5]. Aşağıda verilen **Şekil 2.3.** üzerinde insan vücudundaki dolaşım sistemi, karaciğer ve böbrekler gösterilmektedir.



**Şekil 2.3.** Dolaşım sistemi, karaciğer ve böbrekler için sistemler arası kan dolaşımının şematik gösterimi.

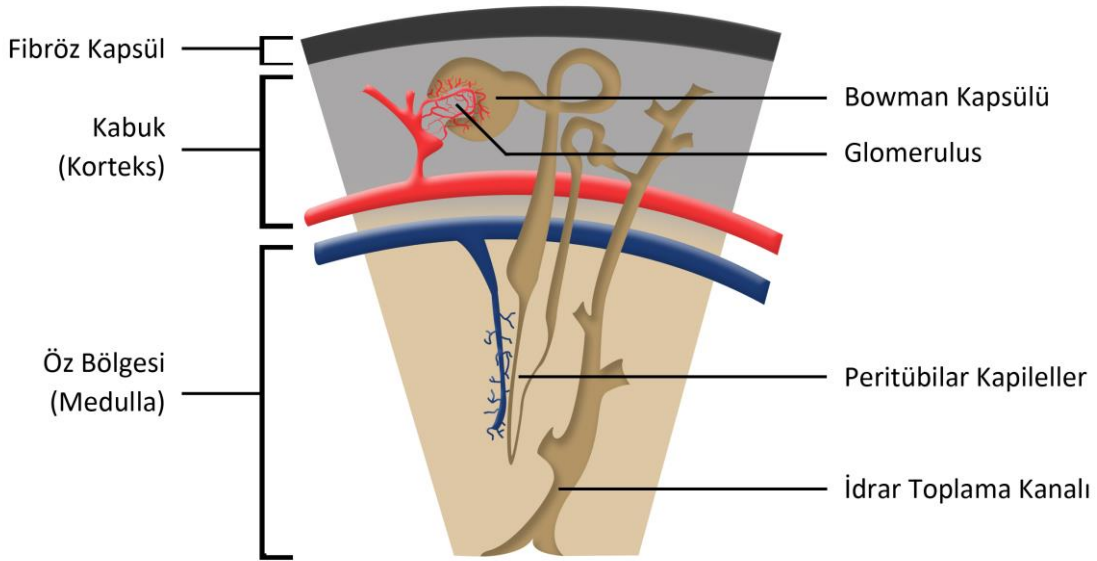
Bu esnada proteinlerin sindiriminde glutaminin parçalanması sonucu ortaya çıkan amonyak, karaciğer tarafından üreye çevrilerek kana geri verilir [6-7]. Sindirim ile emilen proteinler, gündelik kas hareketlerinde zedelenen kas dokunun yenilenmesinde kullanılır. Kas dokunun onarılması ve yeni kas dokunun oluşumu sonrasında açığa çıkan kreatin kana verilerek karaciğer tarafından kreatinine dönüştürülüp böbrekler tarafından süzülerek vücuttan uzaklaştırılması için boşaltım sistemine iletilir [8].

### 2.1.3. Kan Filtrasyon Mekanizması



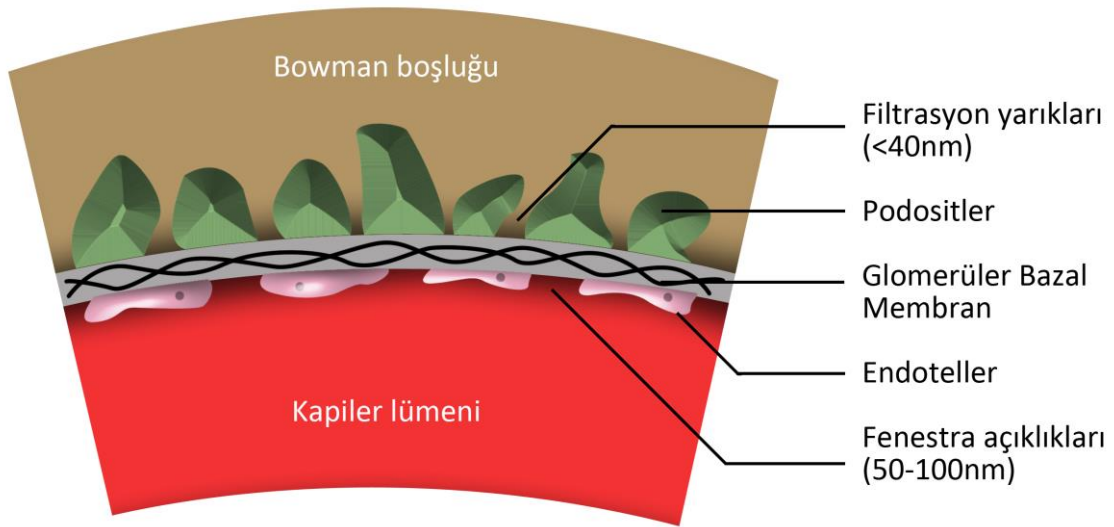
Şekil 2.4. Böbreğin şematik gösterimi.

Üre, kreatinin, indoksil sülfat ve diğer kan toksinleri, boşaltım sisteminde yukarıda Şekil 2.4. ile böbrek sisteminin şematik gösterimi üzerindeki öz bölgesi ile kabuk bölgesi arasında kan filtrasyonunun en küçük birimi olarak kabul edilen ve aşağıda Şekil 2.5. ile gösterilen nefron yapılar yardımı ile kandan emilir [9].



Şekil 2.5. Böbrek içinde kabuk ve öz bölgesi arasında yer alan nefron yapıların şematik gösterimi.

Nefron yapıların glomerulus bölgesindeki kapiler lümeni ve Bowman boşluğu arasında, aralarında 50-100 nm boyutunda fenestra açıklıkları adı verilen boşluklar bulunan endotel hücreleri ve aralarında yaklaşık 40 nm boyutunda filtrasyon yarıkları bulunan podosit hücreleri yer almaktadır. Aşağıda **Şekil 2.6.** ile belirtilen doğal membran yapı boyunca, üremik toksinlerin ve suyun kapiler lümeninden Bowman boşluğuna doğru Emilimi ile kanın böbrekteki filtrasyonu gerçekleşir [10].



**Şekil 2.6.** Kapiler lümeni ve Bowman boşluğu arasındaki podosit ve endotel hücreleri oluşturduğu doğal membran yapının şematik gösterimi.

Kandaki hücresel unsurlar, bu doğal membran yapıdan difüzyon ile geçemeyecek kadar büyüktür [11]. Üremik toksinler ve daha küçük moleküller bu boşluklardan geçerek su ile kandan uzaklaştırılır. Üremik toksinler ve su kandan emildikten sonra nefron yapıdaki peritübular kapilerler içinde fazla suyun kana geri Emilimi gerçekleşir. Ardından, üremik toksinler ve su idrar toplama kanalı ve ureter yolu ile vücuttan dışarıya atılır. Glomerülada gerçekleşen bu filtrasyon işlemi glomerüler filtrasyon olarak da adlandırılmaktadır [12].

#### 2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği

Nefron yapılar içinde gerçekleşen glomerüler filtrasyon, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değeri ile ölçülür ve GFR değeri böbrek fonksiyonunu ifade etmek için kullanılır [13]. Denic ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada toplam GFR değerleri ve tek nefron GFR değerleri sağlıklı yetişkin bireyler için ölçülmüş ve aşağıda **Çizelge 2.2.** ile detaylı olarak belirtilmiştir [14].

**Çizelge 2.2.** Yaş gruplarına için donör sayılarına göre bir böbrekteki ortalama nefron sayısı, toplam GFR değeri ve tek nefron GFR değerleri.

Yaş Grubu	Donör Sayısı	Nefron Sayısı	Toplam GFR (mL/dk)	Tek Nefron GFR (nL/dk)
<b>18-29</b>	190	970.000 ± 430.000	127 ± 25	79 ± 42
<b>30-39</b>	339	930.000 ± 350.000	124 ± 24	77 ± 36
<b>40-49</b>	417	850.000 ± 360.000	114 ± 23	81 ± 42
<b>50-59</b>	300	810.000 ± 360.000	106 ± 20	80 ± 40
<b>60-64</b>	73	750.000 ± 310.000	101 ± 18	79 ± 36
<b>65-69</b>	56	720.000 ± 260.000	95 ± 17	76 ± 33
<b>70-75</b>	13	480.000 ± 170.000	96 ± 25	110 ± 44

Bu çalışmada farklı yaş grupları, cinsiyet, ırk ve boylardaki 1388 donör ile yapılmış bu çalışma sonucunda **44,2 ± 11,9** yaş ve **171,0 ± 9,5 cm** boy aralıklarına sahip sağlıklı bir bireyin ortalama GFR değeri **115 ± 24 mL/dk** olarak ölçülmüştür. Çalışma bulgularına göre bir böbrekte **860.000 ± 370.000 adet** nefron bulunmaktadır ve tek bir nefronun glomerüler filtrasyon hızı **80 ± 40 nL/dk** olarak hesaplanmıştır.



Kronik böbrek yetmezliği, yaşa bağlı olarak zamanla bir bireyin böbreklerindeki glomerüler filtrasyonun yavaşlaması ve böbreğin üremik toksinlerin filtrasyonunu yapabilme yeteneğinin azalmasıdır. Glassock ve Rule'un yapmış ve 2016 yılında yayınlamış olduğu bir çalışmada, yaşlanmaya bağlı olarak azaldığı tespit edilen GFR değerleri için kronik böbrek yetmezliği riski karşılaştırılmış ve aşağıda **Çizelge 2.3.** ile belirtilmiştir [15].

**Çizelge 2.3.** Farklı GFR değerleri için kronik böbrek yetmezliği riski.

GFR Değeri	GFR Seviyesi	Kronik Böbrek Yetmezliği Riski
≥ 90 mL/dk	NORMAL	DÜŞÜK
60 - 89 mL/dk	NORMALE YAKIN	DÜŞÜK
45 - 59 mL/dk	ORTA DERECE	65 YAŞ VE ÜSTÜ İÇİN DÜŞÜK 65 YAŞ VE ALTI İÇİN ORTA
30 - 44 mL/dk	AZALMIŞ	YÜKSEK
15 - 29 mL/dk	ÇOK AZALMIŞ	ÇOK YÜKSEK
< 15 mL/dk	BÖBREK HASARI	ÇOK YÜKSEK

Üremik toksinlerin filtrasyonu sırasında kan proteinlerinin ve üre ile birlikte proteinlerin vücut dışına atılması durumu bu çalışmada incelenmiş, albuminürin seviyesi ve kronik böbrek yetmezliği riski ve aşağıda **Çizelge 2.4.** ile belirtilmiştir.

**Çizelge 2.4.** Farklı albuminürin değerleri için kronik böbrek yetmezliği riski.

Albuminürin Seviyesi	Kronik Böbrek Yetmezliği Riski
< 30 mg/mL	DÜŞÜK
30 – 300 mg/mL	ORTA
> 300 mg/mL	YÜKSEK

Bir bireyin böbrek fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan GFR değeri, bireyin yaşına, cinsine ve ırkına bağlı olarak değişmek ile birlikte, Hofmann ve arkadaşlarının yaptığı ve 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada GFR değeri; idrar (ürin) içindeki kreatinin molaritesi ve idrar hacminin çarpımının, hastadan 24 saat önce alınan kan serumundaki kreatinin molaritesine bölümü ile elde edilen bir dakikadaki kreatinin klirensi (tasfiye miktarı) olarak hesaplanmaktadır. Yukarıda bahsedilen kreatinin tasfiye miktarı ve GFR hesaplamaları aşağıda **Denklem 1-3** ile belirtilmiştir [16].

$$Cl_{kreatinin} \left( \frac{mL}{dk} \right) = \frac{M_{Kreatinin-Ürin} \left( \frac{\mu mol}{L} \right) \times V_{Ürin} (mL)}{M_{Kreatinin-Serum} \left( \frac{\mu mol}{L} \right) \times 1440 (dk)} \quad (\text{Denklem 1})$$

$$GFR \left( \frac{mL}{dk} \right) \sim Cl_{kreatinin} \left( \frac{mL}{dk} \right) \quad (\text{Denklem 2})$$

$$GFR \left( \frac{mL}{dk} \right) = \frac{M_{Kreatinin-Ürin} \left( \frac{\mu mol}{L} \right) \times V_{Ürin} (mL)}{M_{Kreatinin-Serum} \left( \frac{\mu mol}{L} \right) \times 1440 (dk)} \quad (\text{Denklem 3})$$

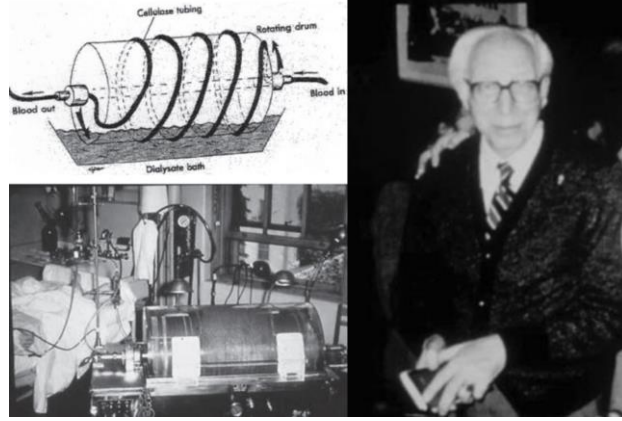
Kreatinin klirensinin hesaplanması ile aynı şekilde üre klirensinin hesaplandığı ve Chin ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yayınlanmış bir çalışmada, doğal sağlıklı böbrek için böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde kullanılan üre klirensi aşağıdaki **Denklem 4** ile verildiği şekilde gösterilmektedir [17].

$$Cl_{Üre} \left( \frac{mL}{dk} \right) = \frac{M_{Üre-Ürin} \left( \frac{\mu mol}{L} \right) \times V_{Ürin} (mL)}{M_{Üre-Serum} \left( \frac{\mu mol}{L} \right) \times 1440 (dk)} \quad (\text{Denklem 4})$$

## 2.2. Diyaliz Aygıtları

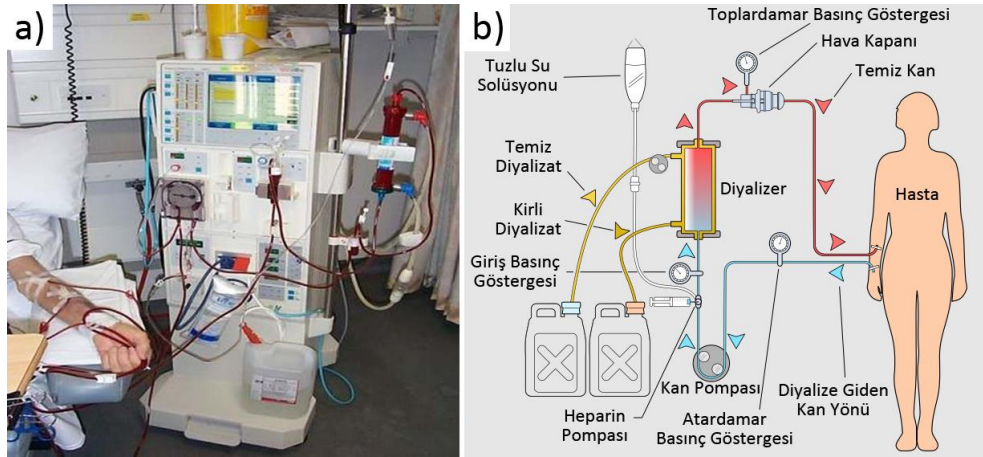
### 2.2.1. Konvansiyonel Hemodiyaliz Aygıtları

Glomerular filtrasyon hızı değeri 15 mL/dk ve altına düşmüş akut böbrek yetmezliği, ilaçlar ya da tıbbi müdahaleler ile tedavi edilemezse böbreklerin biri ya da tamamı geri dönülmez noktaya gelir ve kronik böbrek yetmezliği hastalığı gözlenir [18].



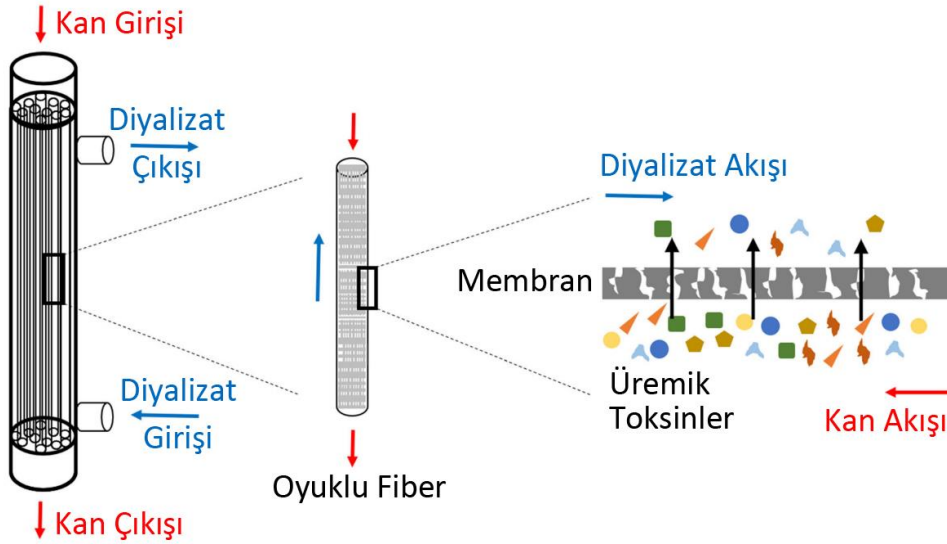
Şekil 2.7. 1943 yılında icat edilen ilk diyaliz makinasının şematik gösterimi, fotoğrafı ve mucidi Willem J. Kolf [19-20].

Kronik böbrek hastalığı sırasında kesin ve efektif bir tedavi söz konusu olmadığı için hastanın böbreklerindeki glomerular filtrasyon yeteneğindeki azalma, aşağıda Şekil 2.8. ile gösterildiği gibi hastanın dolaşım sistemine dışarıdan bağlanan ve hastanın kanındaki üremik toksinleri filtrelemek için kurulan medikal bir cihaz olan konvansiyonel diyaliz makinaları ile desteklenir.



Şekil 2.8. Konvansiyonel diyaliz makinası (a) ve diyaliz sisteminin şematik gösterimi (b).

Seçici geçirgen bir zar yardımı ile büyük moleküllerin küçük moleküllerden ayrılması işlemi *diyaliz* olarak tanımlanmaktadır. Kanın diyaliz edilmesi sonucu üremik toksinlerin kandan ayrılması işlemi ise *hemodiyaliz* olarak adlandırılır. Hemodiyaliz, konvansiyonel diyaliz aygıtlarında aşağıda **Şekil 2.9.** ile şematik gösterimi belirtilen diyaliz birimi içinde oyuklu fiber yapıdaki kanallardan geçirilen kan ile zıt yönde geçirilen diyalizat arasında gerçekleşir [21].

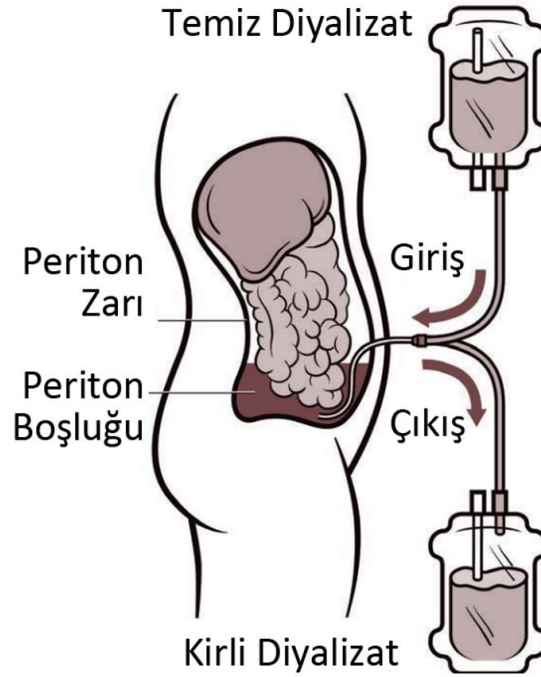


**Şekil 2.9.** Konvansiyonel diyaliz biriminde gerçekleşen hemodiyaliz işleminin şematik gösterimi [21].

Konvansiyonel diyaliz aygıtlarında, hızlı ve ucuz üretimlerinden dolayı sıklıkla polimer tabanlı mikro fiber yapılar kullanılmaktadır. Mekanik olarak yığın yapıda dayanıklı olan polimerik fiber membranların üretiminde genellikle selüloz, selüloz asetat, polikarbonat, polisülfon gibi uzun süredir çalışılan malzemeler tercih edilmektedir. Yüzeysel modifikasyon teknikleri ile biyoaktif hale getirilip glomerular filtrasyon performansları artırılabilen bu malzemeler, ortak olarak **hemodiyaliz işlemi sırasında anafilaktik özellik gösterebilmekte** ve düşük su geçirgenliğinden dolayı yüksek debide çalışmak zorundadırlar [21]. Bununla birlikte, Sevinç ve arkadaşlarının yapmış ve 2020 yılında yayınlamış olduğu bir çalışmada, ülkemizde **modernleştirilmiş yüksek akı diyaliz cihazlarında** bir kronik böbrek yetmezliği hastasının hastalığın tanısından itibaren yaşamının devamında **haftada 3 defa 4 saatlik** seanslar ile hastane ortamında diyaliz sistemine bağlandığı belirtilmiştir [22].

### 2.2.2. Periton Diyalizi

Kronik böbrek hastalığı ile mücadelede kullanılan bir diğer yöntem ise periton diyalizi yöntemidir. Bu yöntemde hastanın karın boşluğundaki periton (karın) zarı, seçici geçirgen doğal membran olarak kullanılır ve kanı damar yolu üzerinden vücut dışına çıkartmadan karın boşluğuna verilen diyalizata kandaki üremik toksinlerin geçmesi sağlanır [23]. Periton diyalizi aşağıda **Şekil 2.10.** ile belirtildiği şekilde gerçekleşir.



**Şekil 2.10.** Karın boşluğunda gerçekleşen periton diyalizinin şematik gösterimi [24].

Hastanın periton boşluğundaki kirlenen diyalizat vücut dışına kolaylıkla alınmakta ve yerine yeni diyalizat verilebilmektedir. Konvansiyonel diyaliz aygıtları gibi etkili bir diyaliz yöntemi olan periton diyalizi, ne yazık ki konvansiyonel diyaliz aygıtları gibi hastanın hareket özgürlüğünü kısıtladığı için gündelik yaşamındaki konforu azaltmaktadır. Ayrıca periton diyalizi **8 yıl ve üstü kullanımlarda hastalarda komplikasyonlara sebep olabildiği** için hemodiyaliz aygıtları kadar uzun süreli kullanılamamaktadır [23].

### 2.2.3. Yapay Böbrekler (Minyatürleşmiş Diyaliz Aygıtları)

Konvansiyonel diyaliz cihazları ile yapılan hemodiyaliz işlemi ve periton diyalizi her ne kadar kronik böbrek hastalığı ile mücadelede etkin ve uzun süredir kullanılan yöntemler olsa da hastaların gündelik hayatlarının belirli bir bölümünde gerçekleşen bu işlemler hastaların gündelik aktivitelerini yapmalarına doğrudan ve dolaylı olarak engel olduğu kadar fizyolojik yan etkilerinden dolayı görülebilen yüksek ölüm oranları ciddi bir problem olarak varlığını korumaktadır [25-26].

Tüm bunlara ek olarak, dünya çapında 2 milyonu aşkın kronik böbrek yetmezliği teşhisi konulmuş hastaların diyaliz işlemleri için kullanılmak zorunda oldukları medikal sarf malzemeler, temiz diyalizat, su filtrasyon sistemleri ve elektrik tüketimi gün geçtikçe artmaktadır. Kirlenen diyalizat, diyalizerler ve diğer medikal sarf malzemeler ise dünya üzerindeki tıbbi atık miktarını da ciddi derecede arttırmaktadır [27].

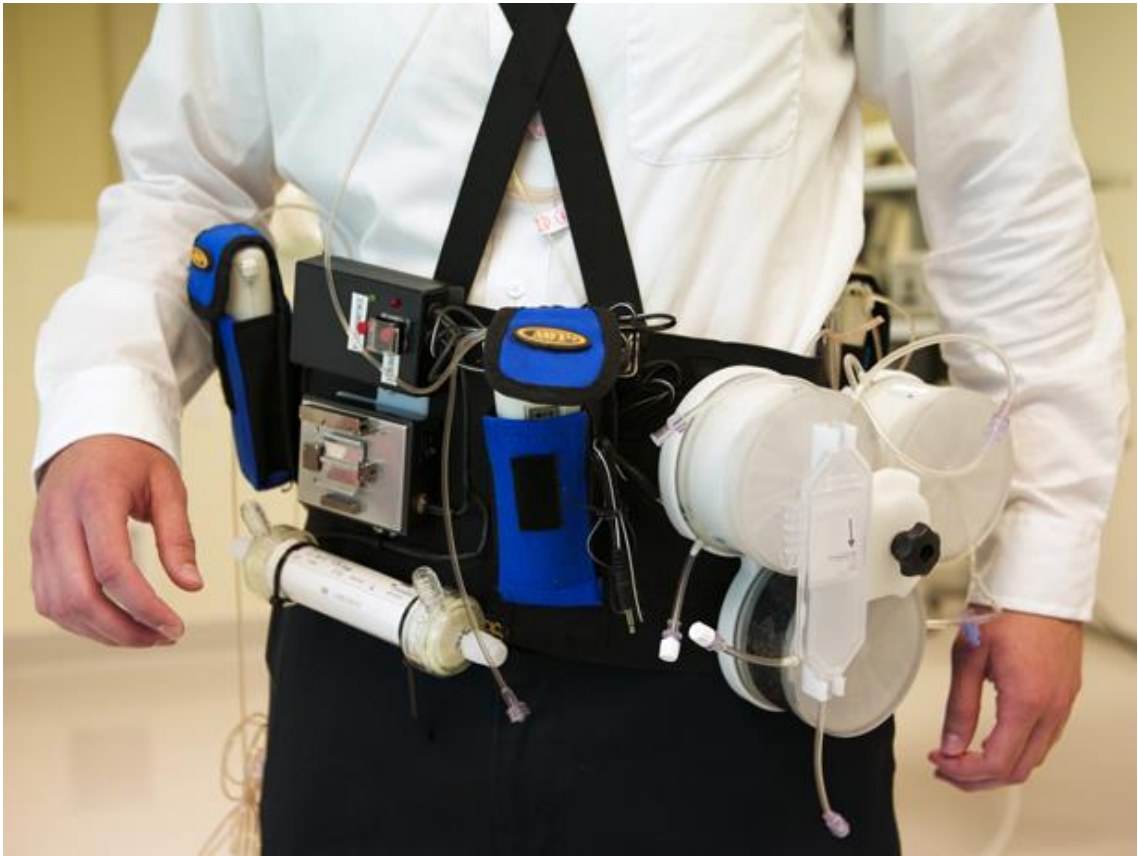


**Şekil 2.11.** Hemodiyaliz sonrasında arta kalan tıbbi sarf malzemeler ve diyalizer [28].

Bilim ve teknoloji alanındaki gelişmeler ile birlikte polimerik, seramik ve kompozit nanomalzemelerin üretimi, karakterizasyonu ve mühendislik yöntemleri dünya çapında yaygınlaşarak ilaç taşınım sistemleri, yapay organlar, tanı kitleri, kan filtrasyonu gibi pek çok biyomedikal uygulamanın minyatürleşerek hastalıklar ile mücadelede tanı ve tedavi süreçlerinin hız kazanmasına neden olmuştur [29-33].

Kronik böbrek yetmezliği ile mücadelede günümüzde gelen son noktada, nanoteknolojik yöntemler ve ileri malzemeler kullanılarak üretilen ve glomerular filtrasyon yeteneğini kaybetmiş doğal böbrek organını taklit edebilme yeteneğine sahip olan minyatürleştirilmiş diyaliz sistemleri ve bu sistemlerin araştırılması için yapılan yatırımlar ciddi ölçüde boy göstermektedir ve 2001 yılından beri dünya çapında farklı araştırma gruplarının çalışmalarını sürdürdüğü bilinmektedir [34].

Minyatürleşmiş hemodiyaliz ve periton diyaliz aygıtları çalışma mekanizmalarına göre 3 farklı grupta değerlendirilmektedir. Konvansiyonel diyaliz aygıtlarının çalışma prensibini kullanan ve kandaki üremik toksinlerin kanı vücut içi dolaşım sisteminden alıkoyarak giyilebilir bir cihaz içinde temizlenmesini elektrikli peristaltik pompaları ile gerçekteştiren minyatür diyaliz aygıtları, **giyilebilir yapay böbrekler (WAK)** olarak adlandırılmaktadır [35]. Giyilebilir yapay böbrekler ve çalışma prensipleri aşağıda **Şekil 2.12.** ile belirtilmiştir.



**Şekil 2.12.** Giyilebilir yapay böbrekler ve çalışma mekanizması [36].

Periton diyalizinin çalışma prensibini kullanarak karın boşluğuna kanı temizlemek için verilen temiz diyalizatı, üremik toksinler ile zenginleştikten sonra vücut dışında filtre ederek karın boşluğuna geri verirken elektrik enerjisi kullanan minyatür periton diyaliz aygıtları **otomatik giyilebilir/taşınabilir yapay böbrekler (AWAK)** olarak isimlendirilmektedir [37]. Otomatik giyilebilir/taşınabilir yapay böbrekler ve çalışma mekanizmaları aşağıda **Şekil 2.13.** ile belirtilmiştir.



**Şekil 2.13.** Otomatik giyilebilir/taşınabilir yapay böbrekler ve çalışma prensibi [38].

Herhangi bir diyalizat olmaksızın, kardiyovasküler basınç ile çalışan ve üremik toksinlerin doğrudan vücut içinde kan içinden süzülerek üreter boşluğuna verilmesi yöntemi ile doğal böbrek organını taklit eden minyatür diyaliz aygıtları **implante edilebilir yapay böbrekler (IAK)** diye tanımlanmaktadır [39]. İmplant edilebilir yapay böbrekler ve çalışma sistemleri aşağıda **Şekil 2.14.** ile belirtilmiştir.



**Şekil 2.14.** İmplant edilebilir yapay böbrekler ve çalışma sistemleri [40].



Fissel ve arkadaşlarının yapmış ve 2018 yılında yayınlamış olduğu bir çalışma içinde, kronik böbrek hastalığı ile mücadelede önemli rol arz eden minyatür diyaliz aygıtlarının; ağırlık, güç kaynağı, diyalizat kullanımı, geliştirme aşaması, güçlü özellikleri ve güncel sınırlamaları kıyaslanmış ve **Çizelge 2.5.** ile belirtilmiştir [25].

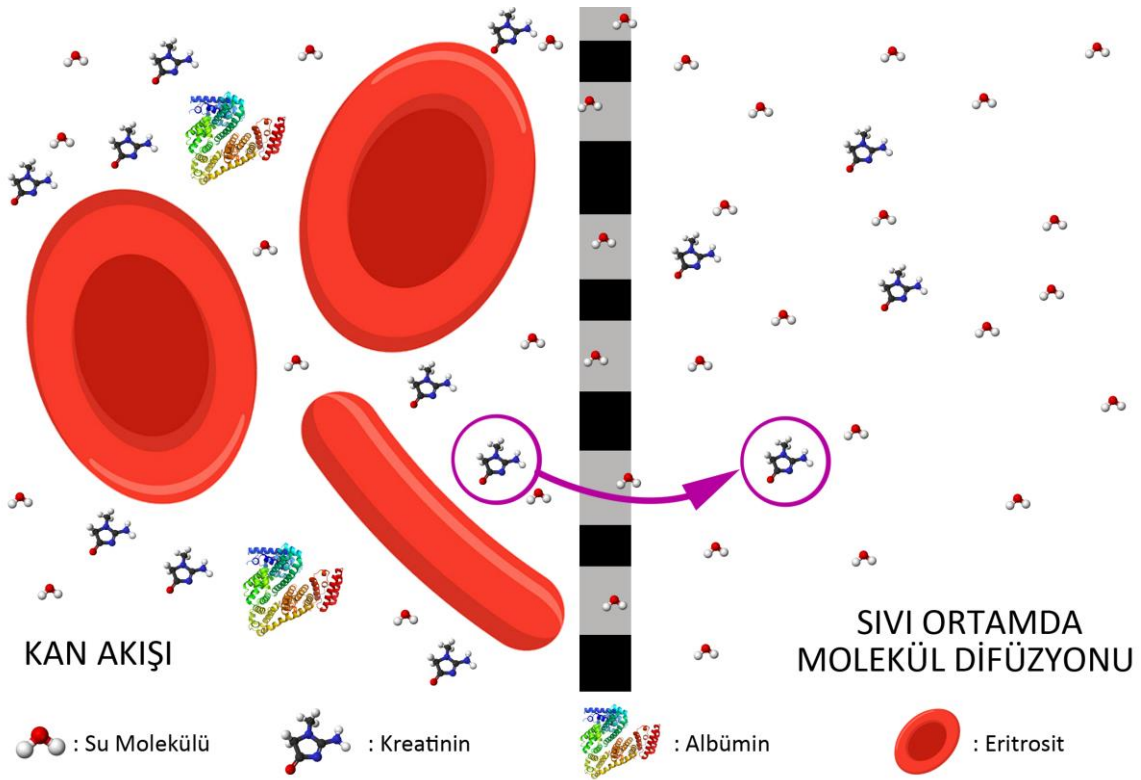
**Çizelge 2.5.** Giyilebilir, otomatik giyilebilir ve implante edilebilir yapay böbreklerin karşılaştırılması [25].

	<b>WAK</b>	<b>AWAK</b>	<b>IAK</b>
<b>AĞIRLIK</b>	< 2 kg	< 5 kg	~ 500 g
<b>GÜÇ KAYNAĞI</b>	Batarya	Batarya	Kardiovasküler basınç ve hücrel metabolizmanın kimyasal enerjisi
<b>DİYALİZAT</b>	~ 2 L/işlem	6 L/işlem	Diyalizat kullanımı yok, ancak hastaların elektrolitçe zengin sıvı tüketmesi gerekiyor.
<b>GELİŞTİRME AŞAMASI</b>	İnsan testleri	FDA klinik testleri	Hayvan modelleri
<b>GÜÇLÜ ÖZELLİKLERİ</b>	Kansız Kolay taşınabilir Yüksek tasfiye hızı	Taşınabilir, düşük ultrafiltrasyon hızı, yüksek elektrolit dengesi.	Hasta sorumluluğu düşük. Atık üretimi çok az.
<b>GÜNCEL SINIRLAMALAR</b>	Her 7 saatte bir diyalizerlerin değiştirilmesi gerekiyor.	Kanama ve pıhtılaşma sorunları var.	İnvazif müdahaleler gerekebilir.

### 2.3. Üremik Toksinlerin Diyaliz ve Ultra filtrasyon ile Kandan Uzaklaştırılması

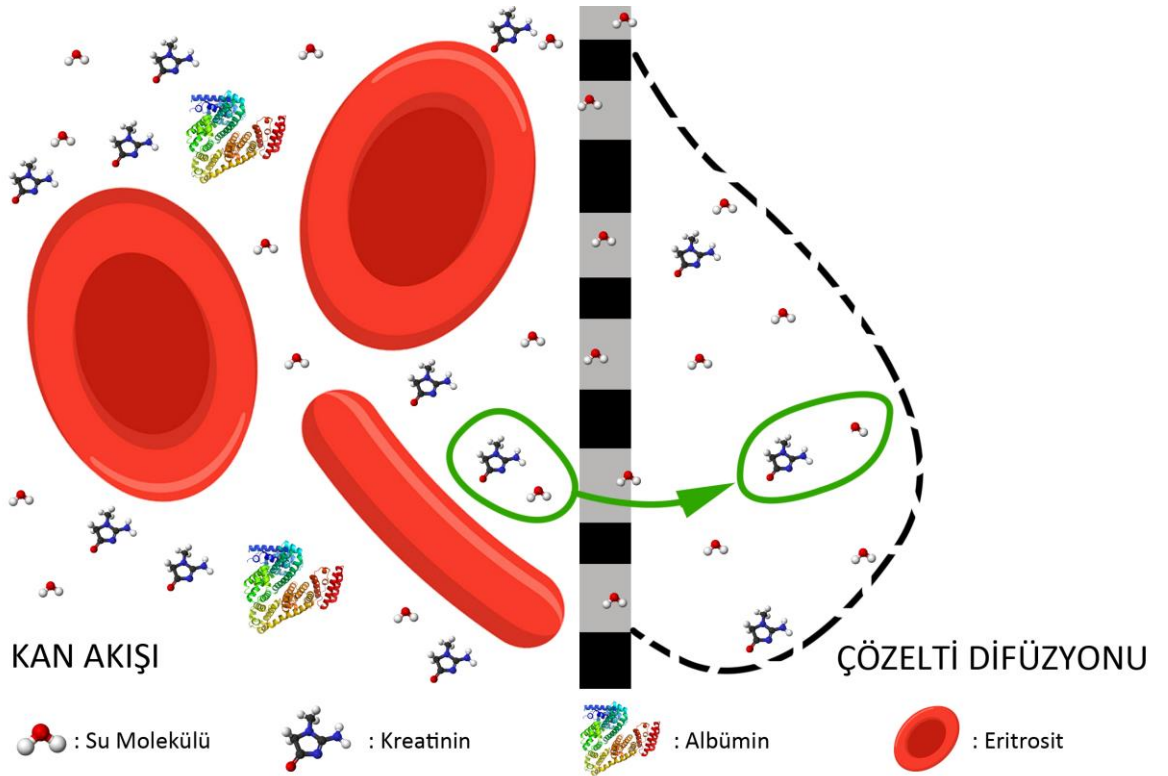
Giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbreklerin çalışma mekanizmalarına yakından bakıldığı zaman 2 temel filtrasyon mekanizmasının yer aldığı görülmektedir.

Konvansiyonel diyaliz aygıtlarında ve giyilebilir/taşınabilir yapay böbreklerde üremik toksinler, konsantrasyonun yüksek olduğu kan plazması içinden konsantrasyonun düşük olduğu diyalizat içine seçici geçirgen bir zar boyunca difüzyon yolu ile geçmektedir. Bahsedilen ve aşağıda **Şekil 2.15.** ile şematik olarak gösterilen *hemodiyaliz* mekanizmasında seçici geçirgen zar içinde difüzyonun gerçekleşebileceği hareketsiz sıvı medyumunda biyomoleküllerin hareketiyle filtrasyon gerçekleşmektedir [41-43].



**Şekil 2.15.** Konvansiyonel diyaliz aygıtlarında ve giyilebilir/taşınabilir yapay böbreklerde gerçekleşen hemodiyaliz mekanizmasının şematik gösterimi.

İmplant edilebilir yapay böbreklerde ise üremik toksinler ve kan plazmasındaki su, renal kan akışı sırasında yüksek performanslı kan içinden düşük performanslı üreter kanalının içine seçici geçirgen bir zar boyunca difüzyon yolu ile geçmektedir [44-46]. Bu mekanizma biyosensör gibi diğer biyoygulamalar içinde *plazma ayrıştırma* olarak da bilinir [47-48]. Bahsedilen ve aşağıda **Şekil 2.16.** ile şematik olarak gösterilen *ultra filtrasyon* mekanizmasında seçici geçirgen zar içinde üremik toksinler ve kan plazmasındaki su ile birlikte seçici geçirgen zar içinde hareket halindedir. Hareket halindeki sıvı üreter kanalından geçerek ürün/idrar olarak vücuttan uzaklaştırılmak üzere idrar kesesinde toplanır.

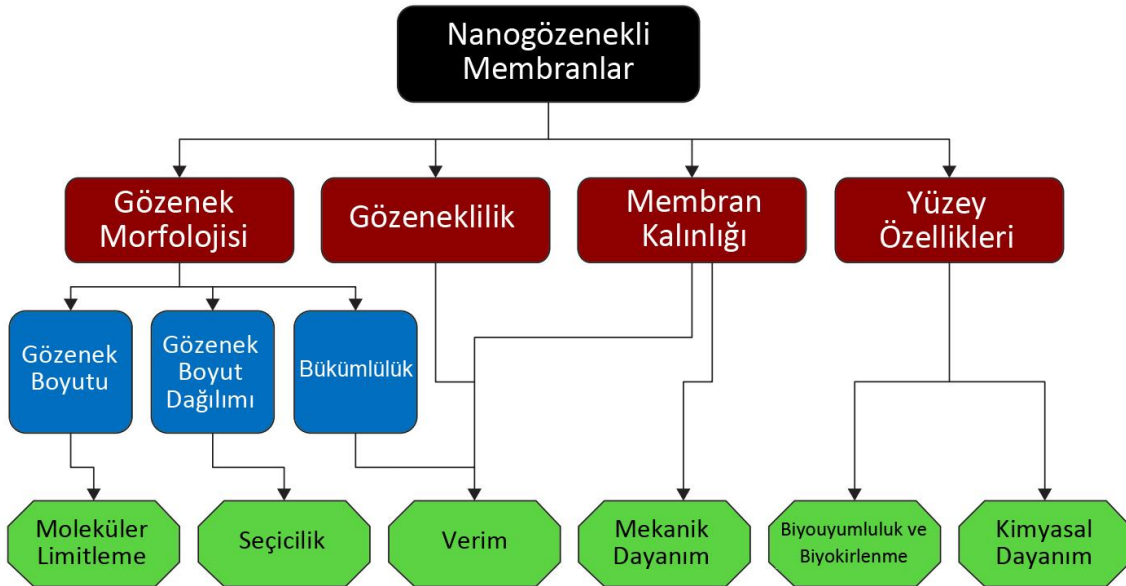


**Şekil 2.16.** İmplant edilebilir yapay böbreklerde gerçekleşen ultra filtrasyon/plazma ayrıştırma mekanizmasının şematik gösterimi.

## 2.4. Biyomedikal Uygulamalar İçin Nanogözenekli Membranlar

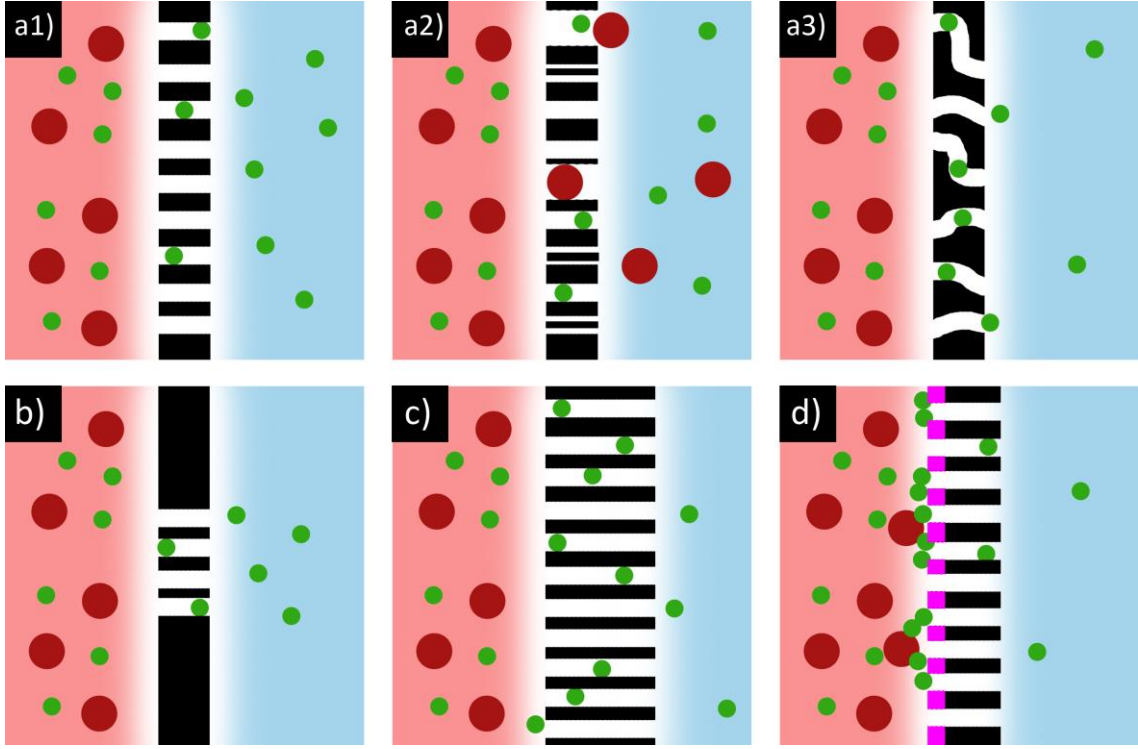
Günümüz medikal ve biyoloji alanında modern nanomühendislik yaklaşımlarını kullanarak, kompleks sıvı ortamlarında bir ya da birden çok molekülün ayrıştırılmasında [49], algılanmasında [50], kategorize edilmesinde [51] ve salınmasında [52] görev alan ve seçici geçirgen zar özelliği gösteren nano boyutta gözeneklere sahip olan yapılar, *nanogözenekli membran* olarak isimlendirilmektedir [53]. Membran yapılar, mekanik difüzyon sırasında moleküllerin seçici olarak limitlenmesini belirleyen gözenek boyutlarına göre mikrogözenekli (<2 nm), mezogözenekli (2-50 nm) ve makrogözenekli (>50 nm) olarak sınıflandırılmaktadır [54].

Membran teknolojilerindeki gelişmeler ile birlikte biyomedikal uygulamalarda kullanılacak membran nanoyapıların performansları, sadece gözenek boyutları ile değil, ayrıca gözenek dağılımı ve bükümlülük de gözenek morfolojisi de etkilemektedir. Gözenek morfolojisine ek olarak gözeneklilik, membran kalınlığı ve membranın yüzey özellikleri de biyoygulama sırasında membranın işlevini efektif bir şekilde yerine getiremeyeceğini belirleyen membran özellikleri arasında yer almaktadır. Nanogözenekli membran yapıların belirleyici özellikleri aşağıda Şekil 2.17. ile belirtilmiştir [55].



Şekil 2.17. Nanogözenekli membran yapıların belirleyici özellikleri [55].

Membran boyunca gerçekleşen filtrasyon; moleküler limitleme, seçicilik, verim, mekanik ve kimyasal dayanım, biyouyumluluk ve biyokirlenme özelliklerine bağlı olarak gözenek morfolojisi, gözeneklilik, membran kalınlığı ve yüzey özelliklerine göre aşağıda **Şekil 2.18.** ile şematik olarak gösterildiği şekilde değişmektedir.

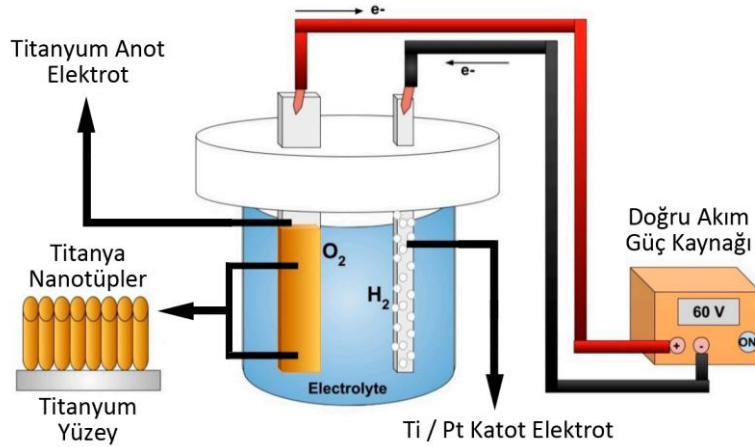


**Şekil 2.18.** Nanogözenekli membran yapıları birbirinden ayıran; gözenek morfolojisi (a), gözenek boyutu (a1), gözenek boyut dağılımı (a2), bükümlülük (a3), gözeneklilik (b), membran kalınlığı (c) ve yüzey özellikleri (d) için hazırlanmış şematik gösterim: yeşil daire seçici olarak filtre edilmek istenen molekülü, kırmızı daire ise seçici olarak filtre edilmek istenmeyen molekülü temsil etmektedir.

Nanogözenekli membranlar; katmanlı biriktirme, sol-gel, kimyasal ya da fiziksel buhar biriktirme, faz ayrıştırma, mikro-nano işleme, litografi, iyon izi aşındırma ve elektrokimyasal anodik oksidasyon gibi farklı fabrikasyon yöntemleri ile üretilmektedir. Nanogözenekli membranların üretiminde alümina, silika, titanya, zirkonya gibi yüksek mekanik ve kimyasal dayanım gösteren inorganik malzemeler; polikarbonat, polietilen, polietilenteraftalat, polistren gibi maliyeti düşük organik malzemeler ve yüksek biyouyumluluk, mekanik ve kimyasal dayanım gösteren ancak maliyeti yüksek kompozit malzemeler kullanılmaktadır [55].

## 2.5. Elektrokimyasal Anodik Oksidasyon

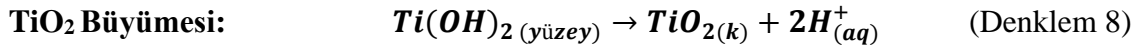
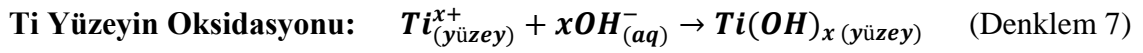
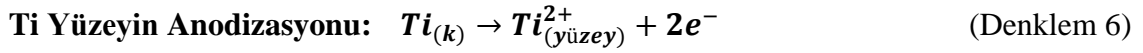
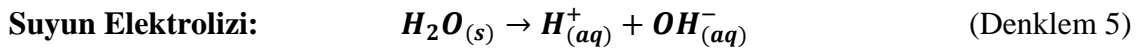
Elektrokimyasal anodik oksidasyon; enerji, medikal, biyoteknoloji gibi çeşitli alanlarda mühendislik çözümleri sunmak üzere, titanya, zirkonya, silika, alümina nanotüp ve nanogözenekli seramik yapıların üretiminde kullanılan düşük maliyetli bir nanofabrikasyon yöntemidir [56-60]. Dental, ortopedik implant uygulamalarında yüksek biyouyumluluk özelliklerinden dolayı tercih edilen titanyum ve titanyum dioksit implant yüzeylerinin [61-62], elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile biyouyumluluğu arttırmak için kendiliğinden düzenlenen seramik yüzey nanotüp dizilerini oluşturmak için kullanıldığı bilinmektedir [63-68]. Elektrokimyasal anodik oksidasyon ile üretilen titanyum nanotüplerin biyofiltrasyon, ilaç taşınımı, biyosensör uygulamalarında da kullanılmaktadır [69-72].



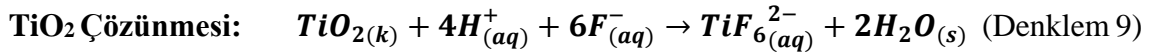
Şekil 2.19. Elektrokimyasal anodik oksidasyon sisteminin şematik gösterimi [64].

Elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi, yukarıda Şekil 2.19. ile belirtilen ve doğru akım güç kaynağı, elektrolit ve iletken iki adet anot-katod çifti ile oluşturulan elektrokimya hücresi içinde gerçekleştirilmektedir. Elektrokimyasal olarak yüzeyinde kontrollü bir oksit tabakası üretilmek istenen metal anot elektrot olarak doğru akım güç kaynağının anot kutbuna paslanmaz çelik timsah uçlar ile yardımcı ile bağlanır. Elektrolit içindeki negatif yüklü iyonik moleküllerin elektrik alan boyunca anodize edilmek istenen metal yüzeyine doğru sürüklenmesini sağlamak için iletkenliği ve korozif direnci yüksek platin katot elektrot doğru akım güç kaynağının katot kutbuna bağlanır. Anodizasyon sırasında kullanılan metal, feda elektrot olarak da katot kutbuna bağlanabilmektedir [73-74].

Elektrokimyasal anodik oksidasyon sırasında, doğru akım güç kaynağı ile uygulama potansiyeli doğrultusunda anot ve katot elektrotlar arasında elde edilen elektrik alan doğrultusunda iyonik moleküllerin elektrotlara elektrik alan doğrultusunda sürüklenmesi gerçekleşir. Elektrik alan kuvvetini altında, H<sub>2</sub>O içeren bir iletken bir elektrolit içinde O<sup>2-</sup> ve OH<sup>-</sup> iyonları anot metal yüzeyinin oksitlenmesine neden olur ve bu olaya *elektrokimyasal anodik oksidasyon* işlemi adı verilir [75-76]. Titanyumun elektrokimyasal anodik oksidasyonu aşağıda **Denklem 5-8.** ile belirtilen kimyasal reaksiyonlar üzerinden gerçekleşmektedir.

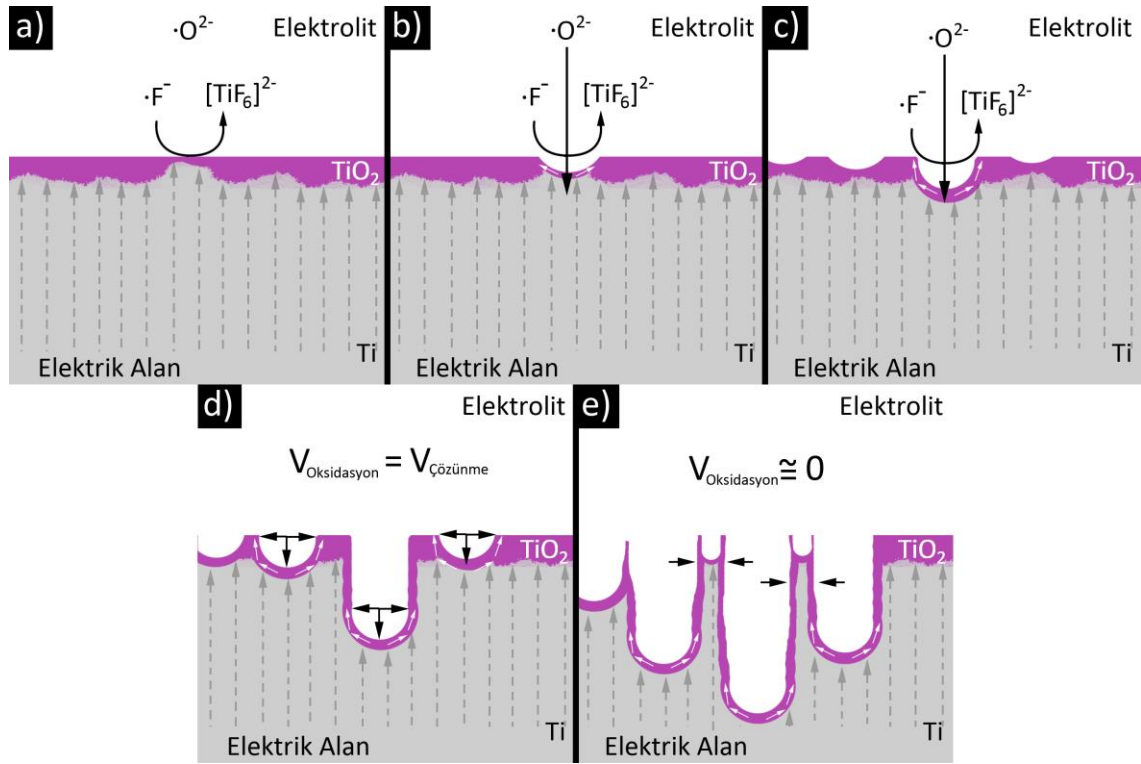


Hidroflorik asit (HF) ya da amonyum florür (NH<sub>4</sub>F) gibi sulu çözeltilerinde anot elektrot yüzeyi üzerinde büyüyen titanyum dioksit tabakayı kimyasal olarak aşındırabilecek serbest F<sup>-</sup> iyonları veren kimyasalların, elektrolit içinde uygun konsantrasyonlarda kullanılması durumunda oluşan titanyum dioksit tabakanın kimyasal olarak çözünmesi gerçekleşir ve reaksiyon aşağıda **Denklem 9** ile belirtildiği şekilde gerçekleşir [77].



Elektrokimyasal anodik oksidasyon sırasında eş zamanlı olarak gerçekleşen bu iki reaksiyonun hızlarının kullanılan elektrolit konsantrasyonu, elektrolit sıcaklığı, uygulama akımı ve elektrolit pH derecesi bağlı olarak değiştiği bilinmektedir [78-79].

Elektrokimyasal anodik oksidasyon sırasında gliserol, etilen glikol, dimetilsülfoksit gibi vizkoz sıvı ortamlarında düşük su konsantrasyonlarında hazırlanan elektrolitlerin, anodik titanyum elektrot yüzeyinin elektrolit içinde yer alan serbest  $O^{2-}$  iyonlar tarafından oksitlenmesi ve oluşan anodik oksit tabakanın serbest  $F^-$  iyonlarının kimyasal olarak çözünmesi reaksiyonlarının yakın hızlarda gerçekleşmesi sayesinde titanyum oksit yüzey katmanı üzerinde kompresif stres oluşturduğu ve bu kompresif stres etkisiyle büyüyen titanyum dioksit tabakanın alan etkili çözünme ile titanyum dioksit nanotüp yapıları oluşturduğu bilinmektedir [80-81]. Yukarıda bahsedilen titanyum dioksit nanotüplerin oluşum mekanizması *alan destekli çözünme* olarak tanımlanmakta ve aşağıda Şekil 2.20. ile belirtildiği gibi gerçekleşmektedir.



**Şekil 2.20.** Titanyum dioksit nanotüp oluşumu sırasında gerçekleşen alan destekli çözünme fenomeninin şematik gösterimi: Oksit kalınlığının en düşük ve elektrik alanın en yüksek olduğu bölgede gerçekleşen alan etkili çözünme (a), çözünen oksit tabakanın üzerinden yeni oksit tabakanın oluşması (b), oksit büyümesinin hızlı olduğu gözenek merkezindeki kompresif stres ile nanotüp uçlarının oluşmaya başlaması (c), oksit çözünme hızının oksit oluşma hızına eşit olduğu ve nanotüplerin alan etkili çözünme ile uzamaya devam etmesi (d), alan etkili çözünmenin minimum olduğu noktalarda nanotüplerin duvar kalınlıklarının azalması (e) [82].



### 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

#### 3.1. Kimyasal Malzemeler

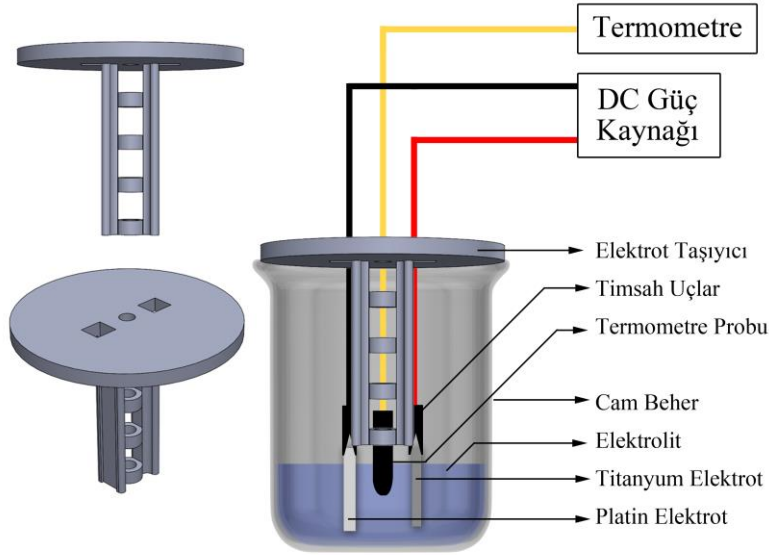
Bu çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler aşağıdaki listede belirtilmiştir:

- 1- Amonyum Florür ( $\geq\%98,0$ ) (SIGMA ALDRICH)
- 2- Etilen Glikol ( $\geq\%99,0$ ) (ISOLAB)
- 3- Deiyonize Su
- 4- Platin Örgü Elektrot (20x20mm)
- 5- Titanyum Folyo (170mm x 170mm x 125 $\mu$ m) (STREM CHEMICALS)
- 6- Etanol ( $\geq\%99,9$ ) (ISOLAB)
- 7- Aseton ( $\geq\%99,8$ ) (CARLO EBRA REAGENTS)
- 8- Hidroflorik asit (%49) (ISOLAB)
- 9- Poli(etilen tereftalat - glikol) (PETG) Filament
- 10- Poli(propilen) Çift Taraflı Bant
- 11- Kreatinin ( $\geq\%98,0$ ) (SIGMA ALDRICH)
- 12- Bovin Serum Albumin (SIGMA ALDRICH)

## 3.2. Elektrokimyasal Anodik Oksidasyon İşlemi ile Titanyum Dioksit Nanotüp Tabanlı Membran Yapıların Üretimi

### 3.2.1. Elektrokimyasal Anodik Oksidasyon Düzeneği

Elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi için anot ve katot elektrotlar arasındaki mesafe 20 mm olacak şekilde tasarlanan, paslanmaz çelik timsah uçlar ile doğru akım güç kaynağına bağlanabilen ve ortasında elektrolit sıcaklığını ölçmek için termometre prob girişi bulunan bir elektrot taşıyıcı üç boyutlu yazıcı ile PLA malzeme kullanılarak üretildi. Elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemlerinde kullanılan elektrot taşıyıcının dijital tasarımı ve elektrokimyasal anodik oksidasyon düzeneği Şekil 3.1. ile belirtildiği gibidir.



Şekil 3.1. Termometreli elektrot taşıyıcı tasarımı ve elektrokimyasal anodik oksidasyon düzeneğinin şematik gösterimi.

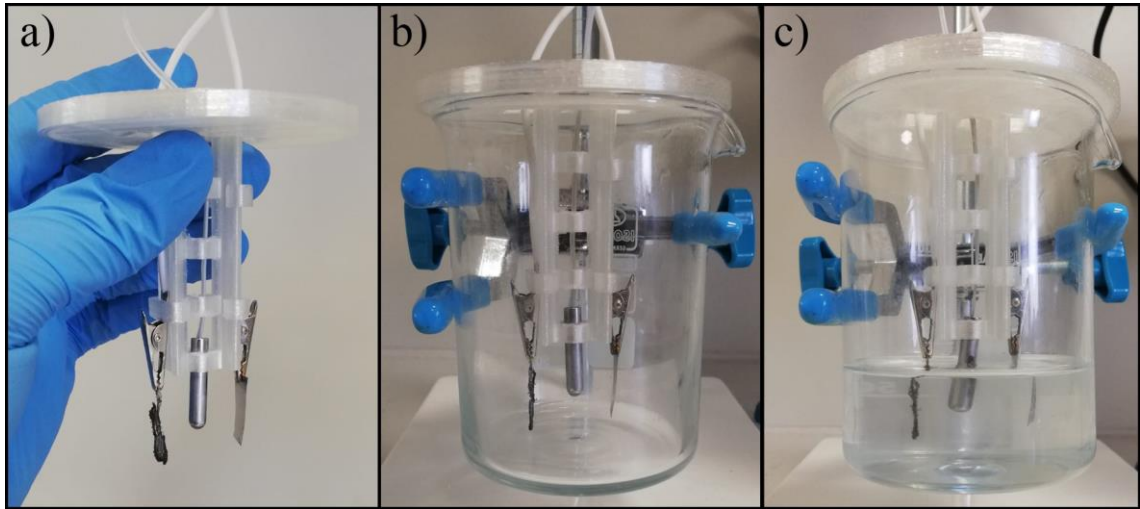
### 3.2.2. Elektrolit ve Elektrotların Hazırlanması

Elektrokimyasal anodik oksidasyon işleminde elektrolit olarak kullanılacak çözelti hazırlanırken ilk olarak 333 mg amonyum florür hassas tartı ile ölçüldü ve içi boş 100 mL cam behere aktarıldı. Amonyum florür, 2 mL deiyonize su eklenerek manyetik karıştırıcı ile çözelti haline getirildi. Beher içindeki amonyum florür ve deiyonize su çözeltisi içine önceden cam mezür ile ölçülmüş 98 mL etilen glikol yavaşça ilave edildi. Elde edilen elektrolit homojen hale gelmesi için 30 dakika boyunca manyetik karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında karıştırıldı [83-84].

Elektrokimyasal anodik oksidasyon işleminde anot elektrot olarak kullanılacak titanyum plakalar 25x10 mm ölçülerinde kesilerek temizlik işlemleri için bir plastik petri kabına alındı. Platin örgü elektrot ise temizlik işlemleri için doğrudan ikinci plastik petri kabına alındı. Elektrotlar sırasıyla; deterjanlı deiyonize su, etanol ve deiyonize su ile sonikasyon banyosunda her bir temizlik ajanı için 20 dakika olmak üzere toplamda 1 saat boyunca temizlendi ve her temizlik aşamasından kurutma kâğıdı üzerinde kurutuldu.

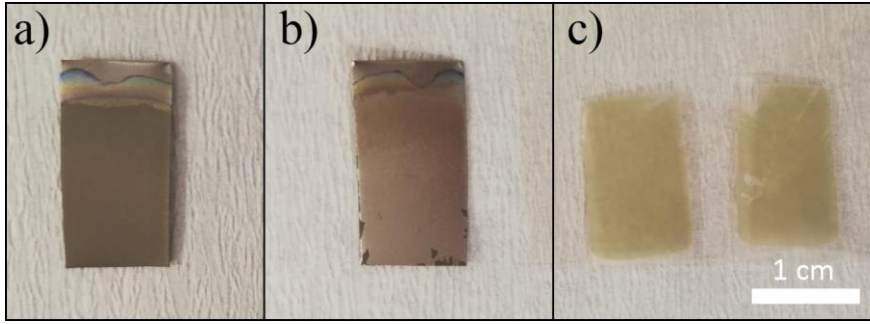
### 3.2.3. Elektrokimyasal Anodik Oksidasyon İşlemi

Elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemine başlamadan önce, temizlik prosedürü tamamlanmış platin örgü ve titanyum folyo elektrotlar **Şekil 3.2** ile gösterildiği şekilde elektrot taşıyıcıya paslanmaz çelik timsah uçlar ile tutturuldu ve termometre probu elektrolit içinden sıcaklık ölçümü alabileceği mesafeye indirildi (a). İçi boş bir adet 200 mL cam beher üç çeneli nivolu kısıkaç yardımıyla sabitlendi ve elektrotların bağlı olduğu termometreli elektrot taşıyıcı beher üzerine yerleştirildi (b). Önceden hazırlanmış elektrolit, termometreli elektrot taşıyıcıya ve elektrotların tutturulduğu paslanmaz çelik timsah uçlara temas etmeyecek şekilde (~75 mL) sabitlenmiş cam behere yavaşça transfer edildi (c). Ardından elektrokimya hücresi elektrokimya düzeneğinde kullanılan doğru akım güç kaynağına bağlandı ve doğru akım güç kaynağı “hazır bekleme” moduna getirildi.



**Şekil 3.2.** Elektrotların elektrot taşıyıcıya tutturulması ve termometre probunun ayarlanması (a), elektrot taşıyıcının 200 mL cam beher üzerine yerleştirilmesi (b), önceden hazırlanmış elektrolitin elektrokimya hücresine eklenmesi (c).

Hazırlanan elektrokimya hücresi, temizlenen elektrotlar ve elektrolit çözeltisi ile 20 V, 40 V ve 60 V uygulama potansiyelleri için iki saatlik birinci elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi yapılmıştır [85-86]. Termometre probu; birinci, ikinci ve post elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemleri sırasında elektrolit sıcaklığındaki değişimi gözlemlemek için feda deneylerde kullanılmıştır. Bu işlemden sonra numuneler deiyonize su içinde birkaç dakika boyunca yıkanarak, oda sıcaklığında açık atmosfer koşullarında kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan numunelerin üzerindeki öncül titanyum dioksit nanotüp yüzey dizileri, mekanik bant soyma yöntemi ile titanyum yüzey üzerinden **Şekil 3.3** ile belirtildiği gibi ayrılmıştır ve titanyum yüzey 30 dakika boyunca aseton yardımıyla sonikasyon banyosu içinde temizlenmiştir.



**Şekil 3.3.** Birinci elektrokimyasal anodik oksidasyon sonucu titanyum elektrot üzerindeki titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin mekanik bant soyma yöntemi ile uzaklaştırılması: titanyum üzerinde titanyum dioksit nanotüp yüzey dizileri (a), mekanik bant soyma işleminden sonra titanyum elektrot (b) ve mekanik bant soyma işleminden sonra bant üzerinde kalan titanyum dioksit nanotüp dizi (c).

Anodik oksidasyon süresinin ve uygulama potansiyelinin nanotüp geometrisi üzerindeki etkisini ve çok basamaklı anodik oksidasyon ile nanotüp yüzey dizisinin yüzey dağılım özelliklerini incelemek amacıyla  $\sim 25$  °C oda sıcaklığında farklı uygulama potansiyelleri ve uygulama sürelerinde ikinci elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi **Çizelge 3.1** ile belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir ve örnekler uygulama potansiyeli (Volt) ve süre (saat) bilgilerini ifade edecek bir şekilde “VVSS” kodlanarak karakterizasyonlar için paketlenmiştir.

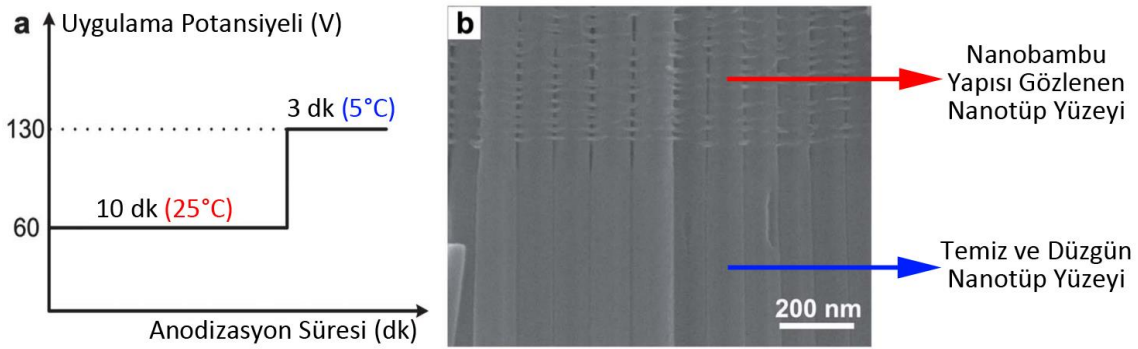
**Çizelge 3.1.** Uygulama potansiyelleri ve sürelerine göre ikinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon numunelerin paket kodları.

Uygulama Potansiyeli	Uygulama Süresi (saat)					
	1 saat	2 saat	4 saat	8 saat	16 saat	24 saat
20V	2001	2002	2004	2008	2016	2024
40V	4001	4002	4004	4008	4016	4024
60V	6001	6002	6004	6008	6016	6024

Farklı uygulama potansiyelleri ve süreleri için yapılan parametre çalışması sonucunda **Çizelge 3.1** ile belirtilen numunelerden post anodizasyon işlemi ile titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin titanyum elektrot yüzeyinden yüzey morfolojisini ve yığın bütünlüğünü koruyarak kendiliğinden ayrılabilirdiği gözlenen “6004” kodlu numune ileri işlemlerde kullanılmak üzere tercih edilmiştir. Bu inceleme ve parametrik eliminasyon detaylı olarak tartışma bölümünde yer almaktadır.

İkinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon ile elde edilen 2 özdeş “6004” kodlu numunenin üzerindeki titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerini titanyum elektrot yüzeyinden elektrokimyasal olarak ayırmak amacıyla, uygulama potansiyelinin soğuk su banyosu içinde 18°C elektrolit sıcaklığında 5 dakika boyunca %200 seviyesine çıkartılması ve uygulama potansiyelinin oda sıcaklığında %200 seviyesine çıkartılması ile iki farklı post anodizasyon işlemi yapılmıştır [87-89].

Post anodizasyon sırasında, düşük sıcaklıklarda alan etkili çözünme reaksiyonunun üç boyutlu kimyasal çözünme hızına göre daha hızlı gerçekleştiği ve nanotüplerin dış yüzeylerinde gözlenen nanobambu yapıların düşük sıcaklıklarda gözlenmediği literatürde yer almaktadır ve aşağıda Ouyang ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada sunulan taramalı elektron mikroskopisi görüntüleri ve uygulama potansiyeli grafiği **Şekil 3.4.** ile gösterilmektedir [108].



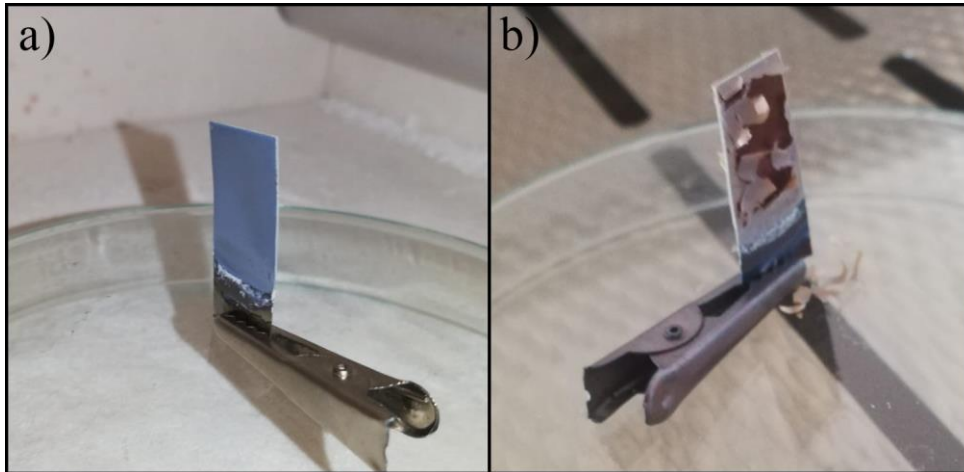
**Şekil 3.4.** Post anodizasyon sırasında elektrolit sıcaklığındaki değişimin nanotüp morfolojisi üzerindeki etkisi. Ölçek 200 nm [108].

Bu iki işleme ek olarak bu tez çalışması kapsamında, yukarıda bahsedilen elektrolit sıcaklığı ve uygulama potansiyeli değişimi yönteminden ilham alınarak **kontrollü ısı zıplama (KIZ)** adı verilen bir post anodizasyon işlemi geliştirilmiştir. İkinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi devam ederken güç kaynağı kapatılmadan, elektrokimya hücresi soğuk su banyosu içindeyken 18°C elektrolit sıcaklığında uygulama potansiyeli %200 seviyesine çıkartılmış ve 4 dakika boyunca post anodizasyon işlemine maruz bırakılmıştır. Takip eden süreçte, elektrot taşıyıcı önceden 60°C sıcaklığa ısıtılmış özdeş elektrolite doğru akım güç kaynağı hazır bekleme moduna alındıktan sonra birkaç saniye içinde transfer edilip doğru akım güç kaynağı tekrar açılmıştır. Elektrotların sıcak elektrolite transferiyle beraber 1 dakika boyunca aynı post anodizasyon uygulama potansiyeli uygulanmıştır.



İlaveten, yapılan ilk taramalı elektron mikroskopisi karakterizasyonu sonrasında, alt uçları kapalı olarak titanyum elektrot yüzeyinden ayrıldığı gözlenen “6004-” kodlu titanyum dioksit nanotüp yapıların kapalı alt uçlarını açmak amacıyla tamponlu oksit dağlama işlemi yapılmıştır. Tamponlu oksit dağlama işlemi için 12 mL deiyonize su içinde 8g amonyum florürün çözünmesinin ardından 2 mL %49 hidroflorik asit eklenerek hazırlanan bir dağlama ajanı hazırlanmıştır. Numunelerin dağlama işlemi sırasında yığın yapısını koruyamadığı gözlemlenmiştir. Dağlama işleminden sonra numuneler birkaç defa deiyonize su ile çalkalamalı etüv yardımıyla nötrale edilerek karakterizasyon için “6004- BOE” şeklinde kodlanarak paketlenmiştir.

Post elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi sonrasında titanyum elektrot yüzeyi üzerinden alt uçları kapalı olarak ayrılan “6004-” kodlu titanyum dioksit nanotüp yapıları; yığın yapılarını kaybetmeden tamponlu oksit dağlama işlemi yapılabilmesi için ikinci basamak ve post anodizasyon işlemleri arasında atmosferik fırın içinde oda sıcaklığından 450°C sıcaklığa 10°C/dakika ısıtma hızı ile ısıtılarak 450°C sıcaklıkta 2 saat boyunca ısı tavlama işlemi yapılmıştır. Isıl işlemde sonra fırından alınan numuneler “6004 Δ” biçiminde kodlanarak **Şekil 3.6** ile gösterildiği gibi açık atmosfer koşullarında bir gece boyunca bekletilmiştir.

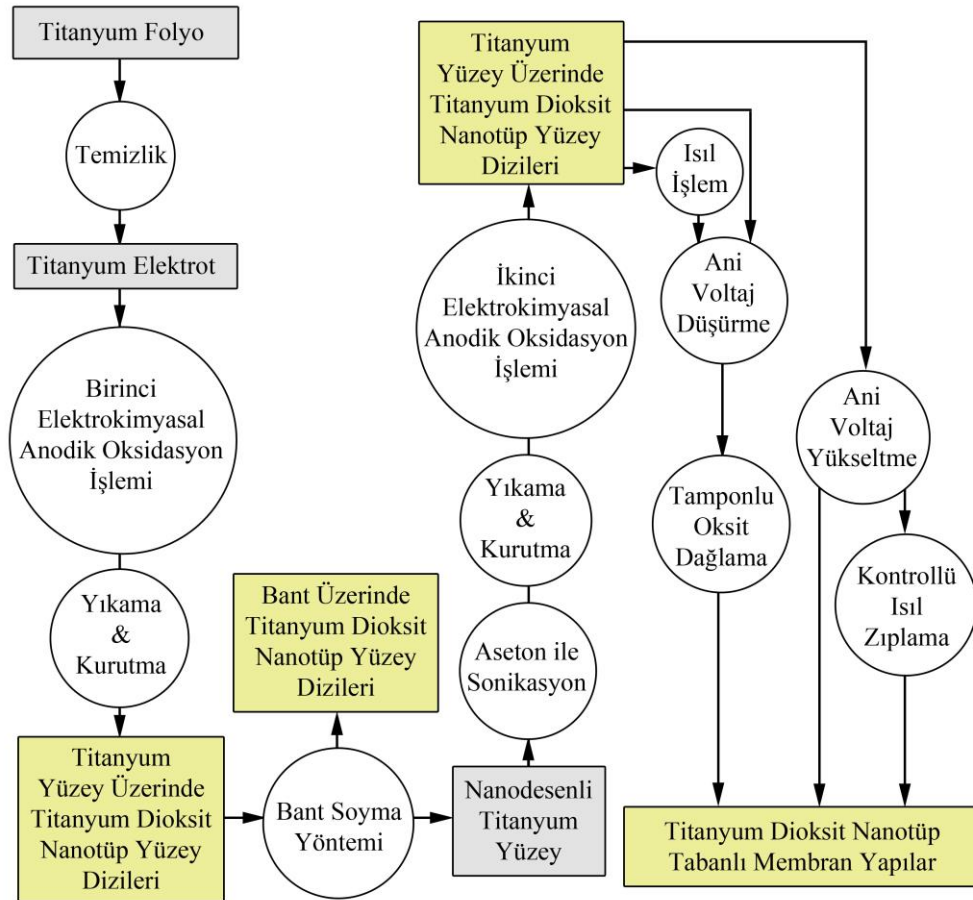


**Şekil 3.6.** Isıl işlem sonrasında “6004 Δ” numunesi (a) ve ısıl işlem sonrasında bir gece boyunca açık atmosfer koşullarında bekletildikten sonra numune (b).



Yapılan ısı tavlama işlemi sonrasında “6004 Δ” numunelerinin post anodizasyon işleminde uygulama potansiyelinin azaltılması ile titanyum elektrot yüzeyinden yığın bütünlüğünü koruyarak kendiliğinden ayrılamadığı ancak mekanik deformasyon ile pul pul dökülebildiği gözlemlenmiştir. Isıl tavlama ve uygulama potansiyelinin azaltılması ile üretilen numuneler “6004- Δ” şeklinde kodlanarak paketlenmiştir. “6004- Δ” kodlu numunenin kapalı alt uçlarının açılması için tamponlu oksit dağlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Dağlama işlemi sonrasında numune deiyonize su ile birkaç defa çalkalamalı etüv içinde yıkanarak nötralize edilmiş ve “6004- Δ BOE” şeklinde kodlanarak paketlenmiştir.

Bu bölümde bahsi geçen ve detaylıca anlatılmış olan tüm titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üretim adımları, her adımdaki metal elektrot ve seramik nanogözenekli membran yapı renkleri vurgulanarak **Şekil 3.7.** üzerinde aşağıda belirtildiği gibi özetlenmiştir.



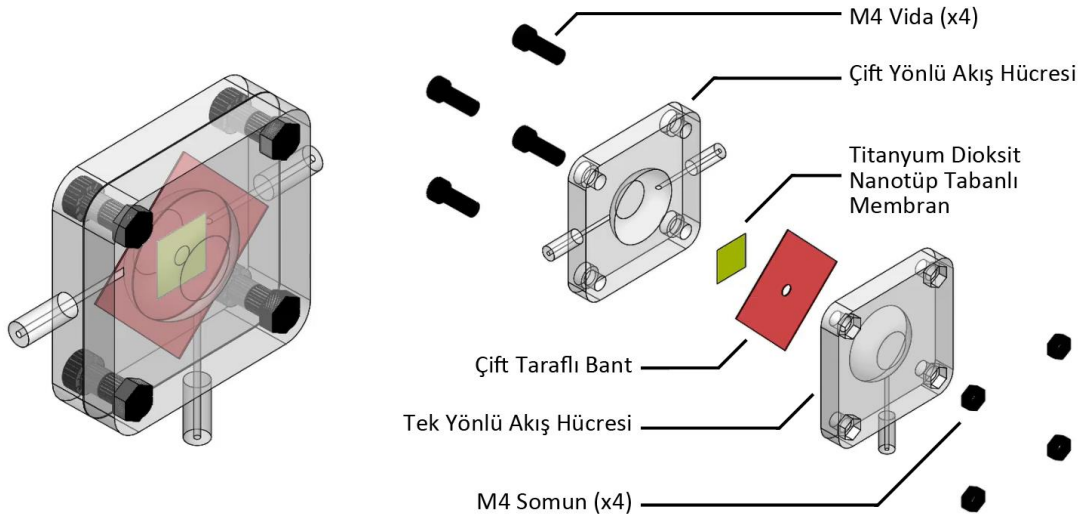
**Şekil 3.7.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üretimi.

### 3.3. Membran Performans Testlerinde Kullanılacak Hücrelerinin Tasarımı ve Üç Boyutlu Yazıcı ile Üretimi

#### 3.3.1. İmplant Edilebilir Yapay Böbrek Modeli (Ultra filtrasyon) Akış Hücresinin Tasarımı

Elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile elde edilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların membran performans özelliklerini tayin etmek için yapılacak olan membran performans testlerinde kullanılacak akış hücreleri kaynaşmış biriktirme modellemesi temeli ile çalışan bir üç boyutlu yazıcı kullanılarak yüksek biyouyumluluğu ve su geçirmez karakterinden dolayı nedeniyle poli(etilen tereftalat – glikol) (PETG) malzemenen üretilmiştir [90-91].

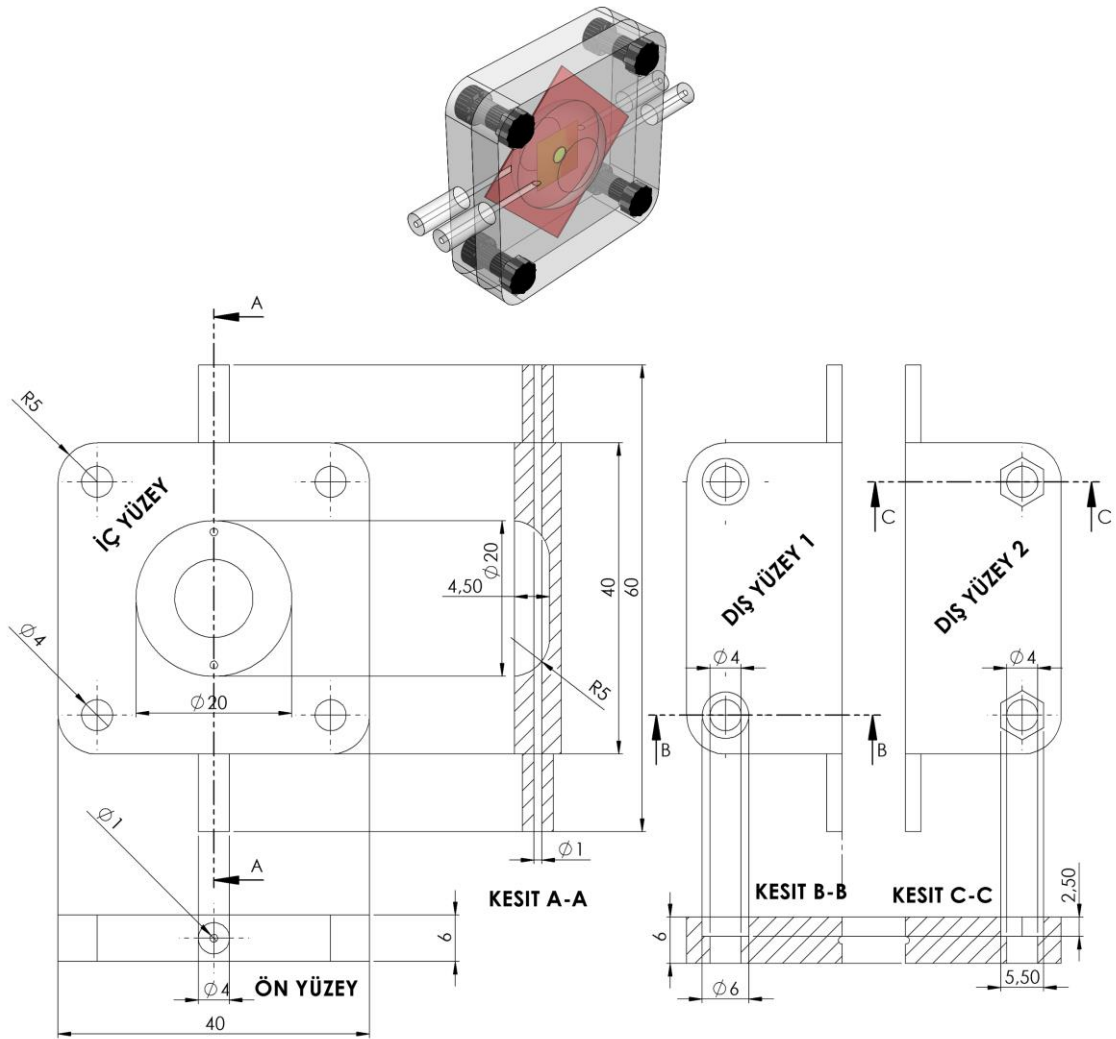
Hemodiyaliz akış hücresinin M4 somun bağlantılı parçasına 4 adet M4 vida yardımı ile birleştirilebilecek biçimde tasarlanmış ve hemodiyaliz giriş ve çıkış bağlantılarına dik tek çıkış bağlantısı olan bir akış hücresi parçası tasarlanmış ve monte-demonte görüntüleri şematik olarak **Şekil 3.8.** ile gösterilmiştir.



**Şekil 3.8.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların membran performans testlerinde kullanılacak ultra filtrasyon akış hücresinin şematik gösterimi.

### 3.3.2. Giyilebilir/Taşınabilir Yapay Böbrek Modeli (Hemodiyaliz) Akış Hücresinin Tasarımı

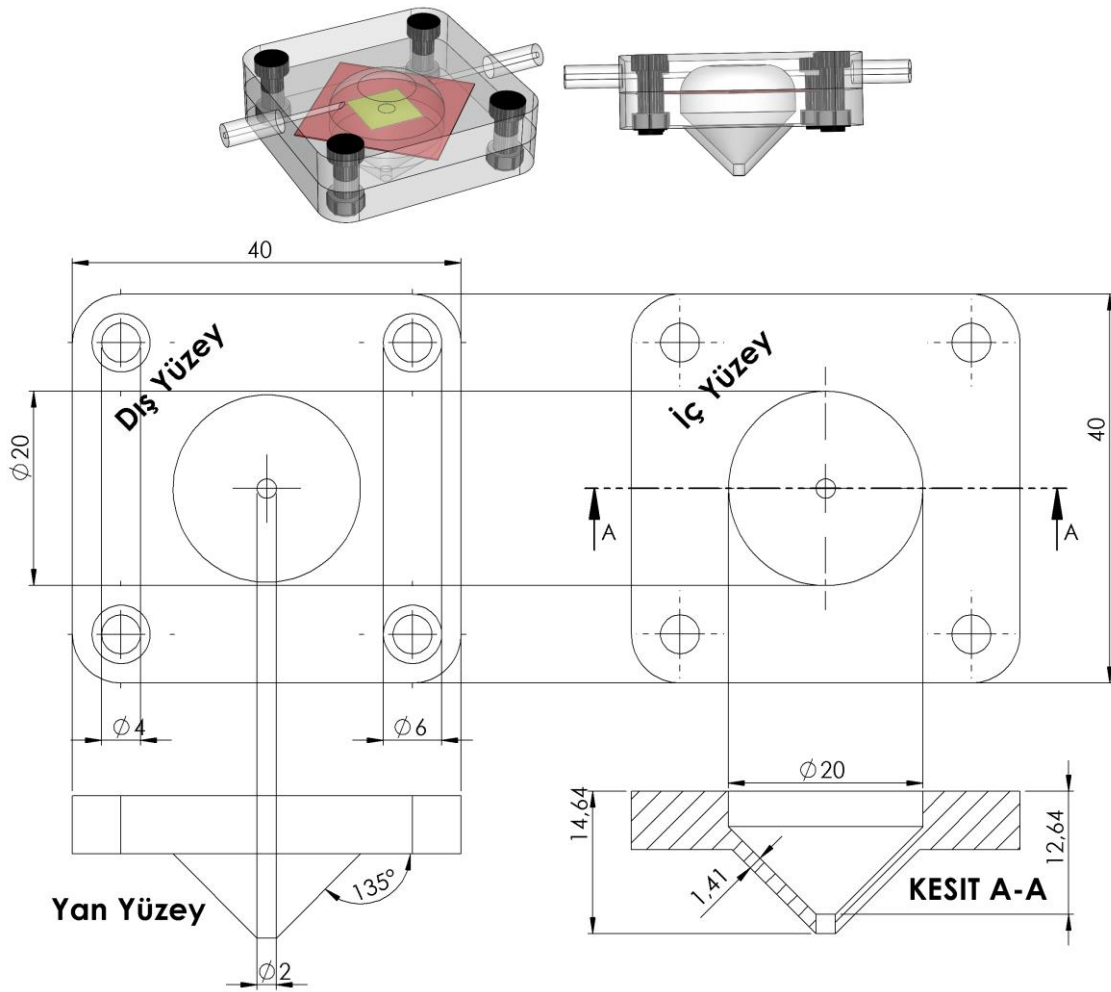
Bir akış hücresi; iç yüzeyleri ve akış kanalları özdeş, dış yüzeylerinden 4 adet M4x12 mm vida-somun çifti ile birbirine sabitlenebilecek 2 farklı parçadan oluşmaktadır. Bu parçaların ön ve arka yüzeylerinde 16 numara silikon hortum bağlantısına uygun, dış çapı 4 mm, iç çapı 1 mm ve uzunluğu 8 mm olan 2 adet giriş-çıkış bağlantısı bulunur. Bu bağlantılar hücrenin merkezindeki 20 mm çapında ve 4.5 mm yüksekliğinde silindirik bir akış havuzuna bağlanır. Yukarıda tarif edilen akış hücresinin detaylı şematik gösterimi ve teknik resmi Şekil 3.9. ile aşağıda belirtilmiştir. Tüm birimler milimetredir.



Şekil 3.9. Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların membran performans testlerinde kullanılacak hemodiyaliz akış hücresinin şematik gösterimi ve teknik resmi.

### 3.3.3. Çapraz Akış Saf Su Geçirgenlik Testi Hücresinin Tasarımı

Hemodiyaliz akış hücresinin M4 somun bağlantılı parçasına 4 adet M4 vida ile sabitlenebilecek şekilde, yan yüzeylerinde akış kanalları ve bağlantıları bulunmayan ancak dış yüzeyden dışarıya doğru iç çapı 2 mm ve zemin ile arasındaki açı 135° olan konik bir adet sızıntı toplama parçası tasarlanmış, şematik gösterimi ve detaylı teknik resmi Şekil 3.10. ile belirtilmiştir. Tüm birimler milimetredir.



Şekil 3.10. Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların membran performans testlerinde kullanılacak çapraz akış saf su geçirgenlik testi hücresinin teknik resimleri.

### 3.3.4. Akış Hücresi Parçalarının Üç Boyutlu Yazıcı ile Üretimi

Tüm akış hücrelerinin parçaları stereo litografi (STL) dosya biçiminde, ücretsiz bir katmanlı imalat düzenleme programı olan *Ultimaker Cura 4.12.1* üzerinde düzenlendi. Bu düzenleme sonrasında işleme dosyası üç boyutlu yazıcı ile polietilen tereftalat - glikol (PETG) filament malzemedен üretilmek üzere aşağıda **Çizelge 3.2.** ile belirtilen baskı özellikleriyle beraber gcode dosya formatına dönüştürülmüştür.

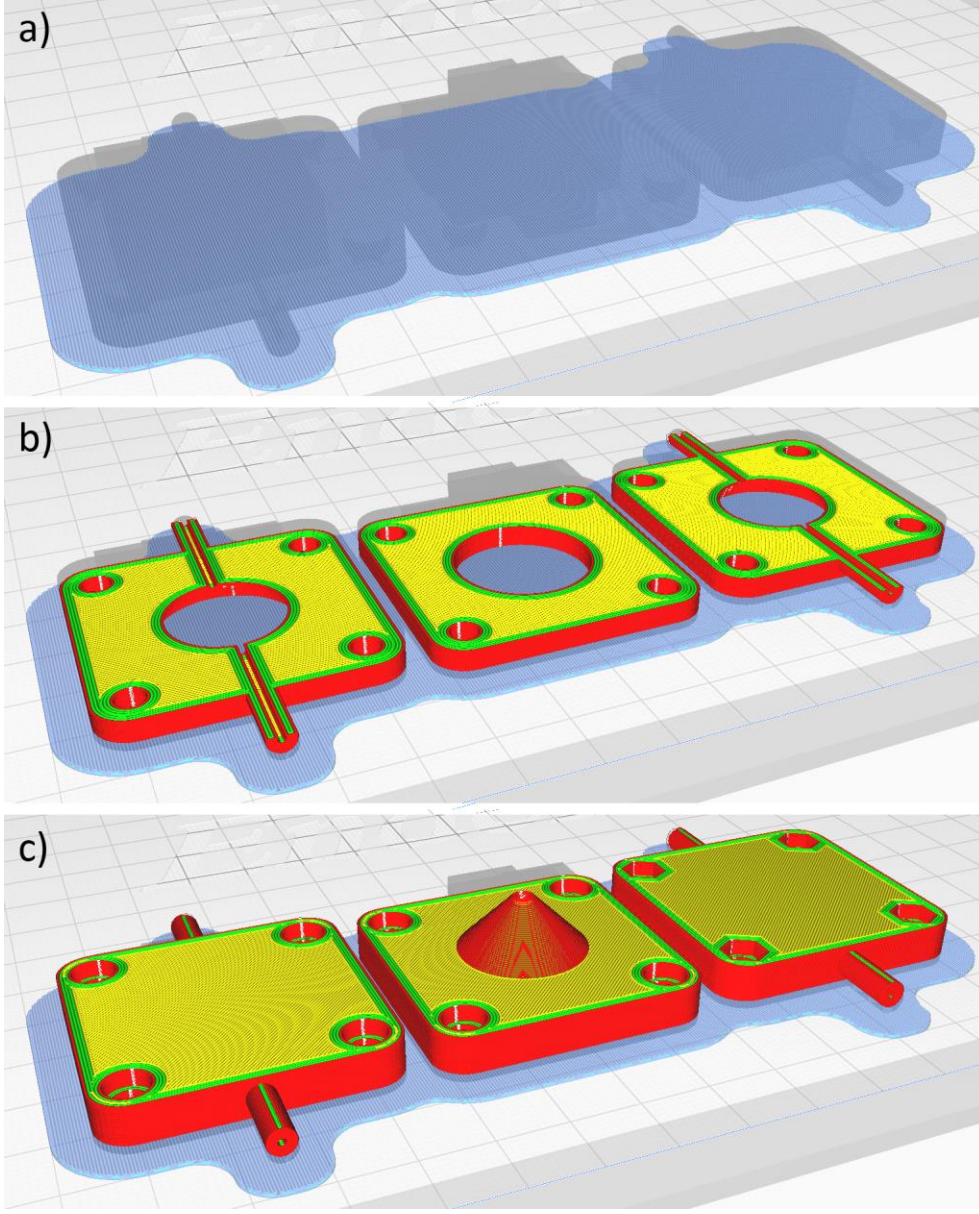
**Çizelge 3.2.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların membran performans testlerinde kullanılacak olan akış PETG parçaların üç boyutlu yazıcı ile üretiminde tercih edilen parametreler.

**Yazıcı Markası:** Creality

**Yazıcı Modeli:** *Ender Pro 3 v.2*

<b><i>Ağızlık İç Çapı</i></b>	0,4mm	<b><i>Baskı Kalitesi</i></b>	Dinamik (0,16mm)
<b><i>Ağızlık Malzemesi</i></b>	Pirinç	<b><i>Duvar Çizgi Sayısı</i></b>	4
<b><i>Ağızlık Sıcaklığı</i></b>	250°C	<b><i>Katman Yüksekliği</i></b>	0,16 mm
<b><i>Tabla Sıcaklığı</i></b>	60°C	<b><i>Dolgu Deseni</i></b>	Çizgiler
<b><i>Baskı Hızı</i></b>	37,5 mm/s	<b><i>Dolgu Miktarı</i></b>	% 100
<b><i>Destek</i></b>	Adhezif yapı plakasına izdüşümü olan tüm yüzeyler	<b><i>Adhezif Yapı</i></b> <b><i>Plakası Tipi</i></b>	Yığın / Sal
<b><i>Adhezif Yapı</i></b> <b><i>Plakası Hava</i></b> <b><i>Boşluğu</i></b>	0,3 mm	<b><i>Adhezif Yapı</i></b> <b><i>Plakası Marjı</i></b>	5,0 mm

Üç boyutlu imalat sırasında ya da membran testleri yapılırken oluşabilecek hataları engellemek için program üzerinden baskı ön izlemesi **Şekil 3.11.** ile gösterildiği şekilde gerçekleştirildi. Bu ön izleme sırasında, pirinç ağızlığın baskı sırasında, imalat yüzeyindeki henüz soğumamış filament tabakasına zarar verebileceği eksen hareketleri incelendi.



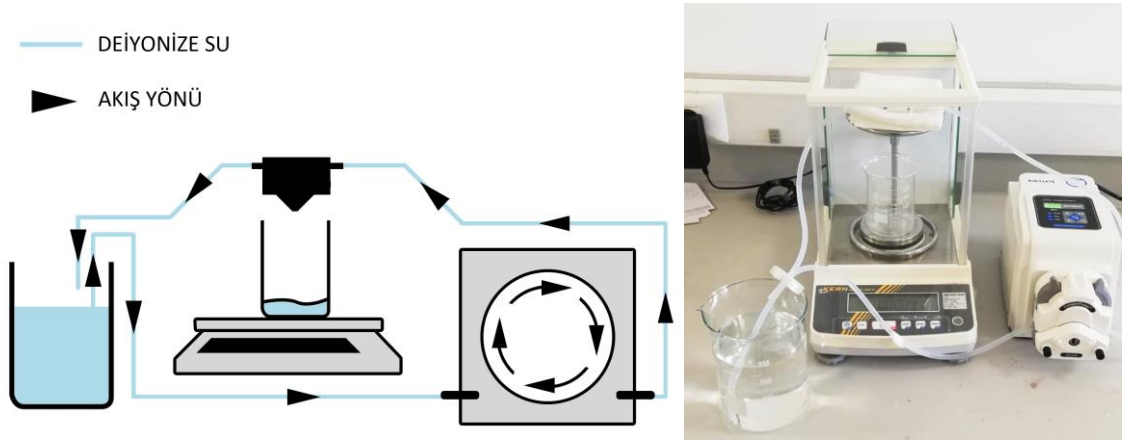
**Şekil 3.11.** Katmanlı imalat düzenleme programı üzerinde hemodiyaliz akış hücresi ve su sızıntı toplama parçalarının baskı ön izleme görüntüsü; (a) 4. katman, (b) 26. katman, (c) 86. katman: Tasarım dolgusu (sarı), tasarım sınırları (kırmızı), tasarım duvar kalınlığı (yeşil), adhezif yapı plakası ve destek tabakası (mavi).

Tercih edilen bu parametreler doğrultusunda iki parçadan oluşan hemodiyaliz akış hücresinin ortak iç yüzeyleri ve su sızıntı toplama parçasının iç yüzeyi baskı tablasına temas edecek şekilde konumlandırıldı ve 1:1 baskı ölçeği kullanıldı. Yukarıda **Şekil 3.11.** ile gösterilen katmanlı imalat işlemi sırasında adhezif yapı tabakası, destekler ve akış hücresi parçalarının toplam baskısı ağırlık ve tablanın ısınma süreleri hariç 7 saat 54 dakika sürmüştür.

### 3.4. Titanyum Dioksit Nanotüp Tabanlı Membran Yapıların Membran Performans Testleri

#### 3.4.1. Çapraz Akış Saf Su Geçirgenlik Testi

Farklı elektrokimyasal post anodik oksidasyon işlemleri ile titanyum elektrot yüzeyinden yığın bütünlüğünü koruyarak kalkan 3 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı yapının, sabit besleme debisi altında içinden geçen saf su miktarını belirlemek için mevcut literatürde yer çapraz akış saf su geçirgenlik testi yapılmıştır [92-94]. Bu test için aşağıda **Şekil 3.12.** ile şematik gösterimiyle birlikte verilen deney düzeneği üç boyutlu yazıcı ile üretilmiş PETG saf su geçirgenlik hücresi, bir adet peristaltik pompa, iki adet cam beher ve bir adet hassas tartı kullanılarak oluşturulmuştur.

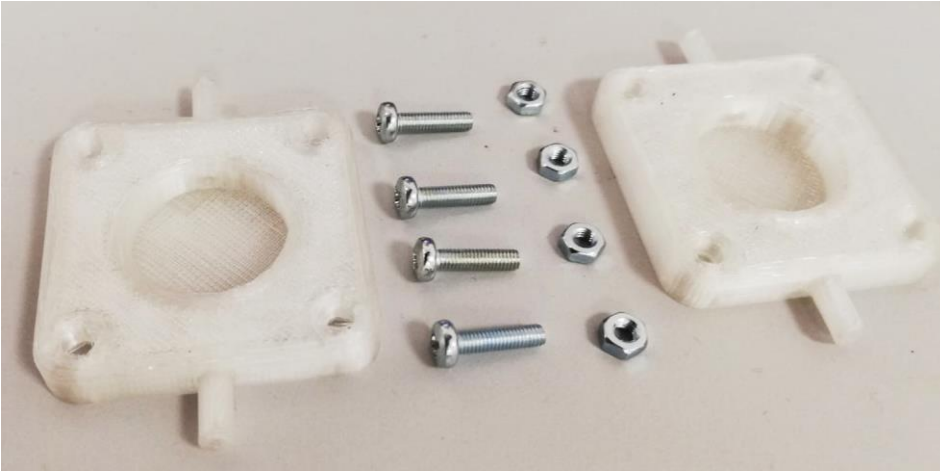


**Şekil 3.12.** Çapraz akış saf su sızıntı deney düzeneği ve şematik gösterimi.

Çapraz akış saf su geçirgenlik testi öncesinde polipropilen çift taraflı bantlar, 2,5 cm x 2,5 cm ölçülerinde kesildikten sonra merkezlerine 3 mm çapında bir delik açılmış ve çift taraflı bant saf su sızıntı toplama parçası üzerine yapıştırılmıştır. Takip eden süre içinde test edilecek olan nanogözenekli yüzeyler bu deliklerin tamamını kapatacak şekilde tartım kâğıdı yardımıyla transfer edilerek bant yüzeyine sabitlenmiştir. Oda sıcaklığında ve açık atmosfer basıncı altında saf su geçirgenlik hücresi içinden 50 mL/dk akış hızı ile 1 saat boyunca deiyonize su geçirilmiştir. Sistem çalıştırdıktan sonra ilk 15 dakika sistem içindeki akışın stabil hale gelmesi ve öncü damlamaların gerçekleşmesi için beklenmiştir. Ardından hassas tartı sıfırlanarak her 5 dakikada bir membran içinden geçip hassas tartıya ulaşan saf su miktarı ölçülerek not edilmiştir.

### 3.4.2. Giyilebilir/Taşınabilir ve İmplant Edilebilir Yapay Böbrek Modelleri İçin Kreatinin Tasfiye ve BSA Reddediş Testleri

Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilmiş 2 farklı membran yapının giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrek modelleri için kreatinin tasfiye ve BSA reddediş performanslarını belirlemek için yapılacak testler öncesinde **Şekil 3.13.** ile montaj öncesi görüntüleri verilen akış hücresinin parçaları deiyonize su ile birkaç dakika boyunca yıkanmış, takip eden süreçte açık atmosfer ortamında oda sıcaklığında kurutulmuştur.

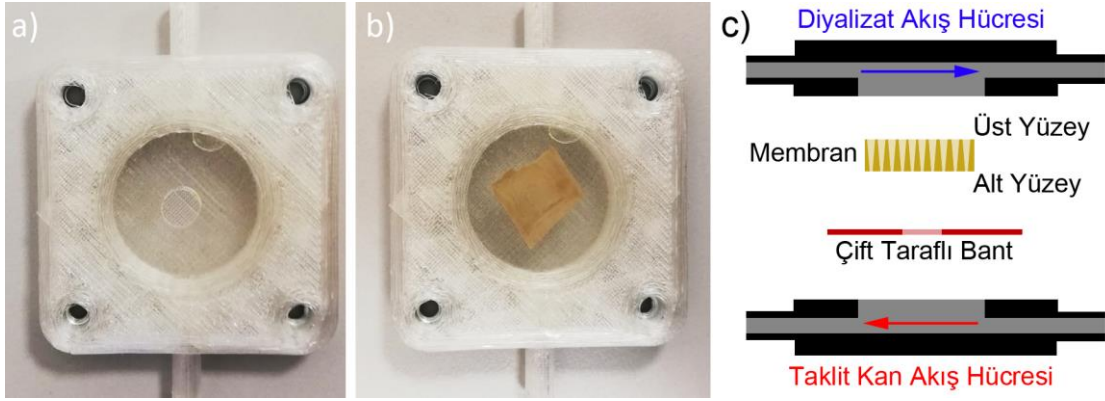


**Şekil 3.13.** Montaj öncesi hemodiyaliz akış hücresi parçaları ve M4 vida-somun çiftleri.

Üretilen nanoseramik membran yapıları üç boyutlu yazıcı ile üretilmiş akış hücresi parçalarına sabitlemek için 25 mm x 25 mm ölçülerinde kesilmiş çift taraflı polipropilen bant üzerine özel bir delgeç yardımıyla 3 mm çapında bir delik açılmıştır. Sonrasında, delikli çift taraflı bant akış hücresi parçası üzerine delik akış havuzunun merkezine denk gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Model testleri sırasında akış hücresi dışına herhangi bir sıvı sızıntısı olmaması için el ile uygulanan mekanik basınç yardımıyla çift taraflı bant ve akış hücresi temas yüzeyleri arasındaki hava kabarcıkları ve kırışıklıklara müdahale edilmiştir.

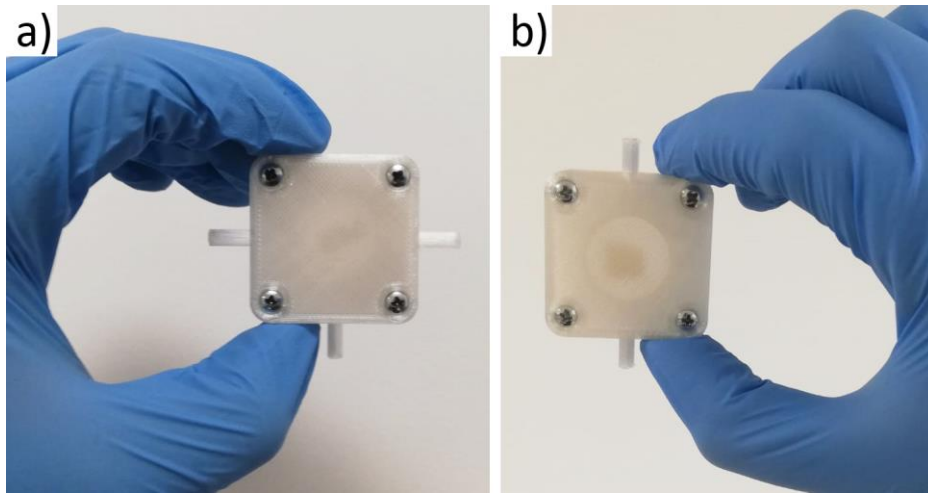


Test edilecek membranlar, teflon filtre kâğıdı yardımı ile çift taraflı bant üzerine 3 mm çapındaki deliğin tamamı numune tarafından kapatılacak biçimde **Şekil 3.14.** ile belirtildiği gibi transfer edilmiştir. Bu işlem sırasında nanoseramik membran yapının alt yüzeyinin bant yüzeyine yapıştırılmasına dikkat edilmiştir.



**Şekil 3.14.** Membran transfer işlemi öncesinde delikli çift taraflı bant ve giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli akış hücresi parçası (a), membran transfer işlemi sonrası (b) fotoğrafları ve membran transfer yönünün şematik gösterim..

Nanoseramik membranların transfer işleminin ardından, giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrek modeli akış hücreleri hassas bir şekilde M4 vida somun çiftleri ile sıkıştırılıp **Şekil 3.15.** ile gösterildiği gibi sabitlenmiştir.



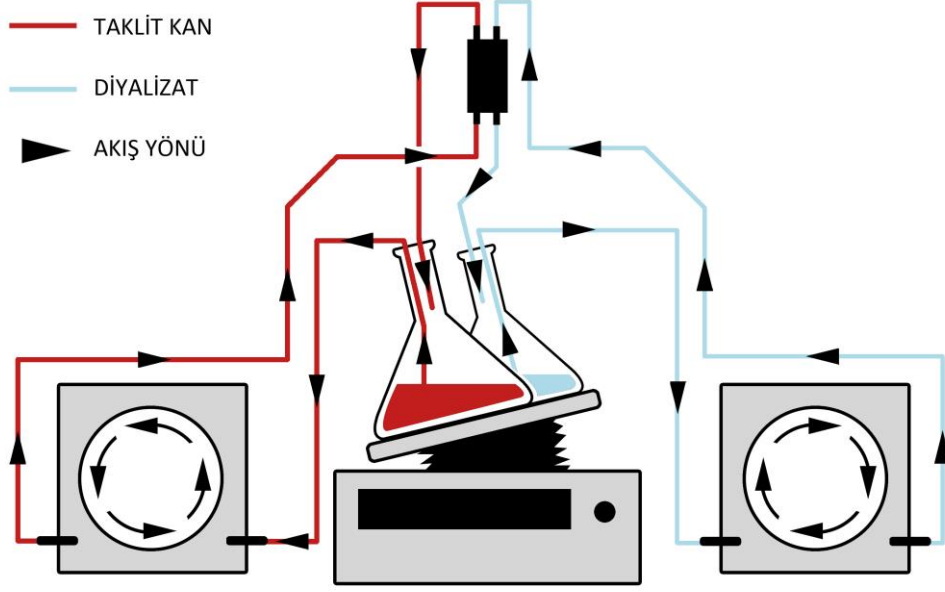
**Şekil 3.15.** Membran transfer ve montaj işlemleri sonrasında implante edilebilir yapay böbrek modeli akış hücresi (a) ve giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli (b) akış hücresi ve titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapı.

Mevcut literatürde yer alan çalışmalar üzerinden, membran performans testleri için kreatinin ve bovin serum albümin içeren iki farklı taklit kan çözeltisi hazırlanmıştır. İlk olarak hassas tartı yardımı ile teflon tartım kapları ile 60 mg kreatinin ve 400 mg bovin serum albümin ayrı ayrı tartılmış [95-96] sonrasında 400 mL deiyonize su eklenerek 500 mL cam beher içerisinde gece boyunca manyetik karıştırıcı altında karıştırılmıştır. Hazırlanan taklit kan çözeltileri, önceden temizlenmiş 500 mL hacmindeki erlen şişelerine transfer edilip +4 °C sıcakta buz dolabında bir gün boyunca bekletilmiştir. Hazırlanan taklit kan çözeltisinin bileşen konsantrasyonları, molekül ağırlıkları aşağıda **Çizelge 3.3.** ile belirtilmiştir.

**Çizelge 3.3.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran sistemlerinin hemodiyaliz membran performans testlerinde kullanılacak yapay kan çözeltisi için bileşen, konsantrasyon, molekül ağırlığı değerleri.

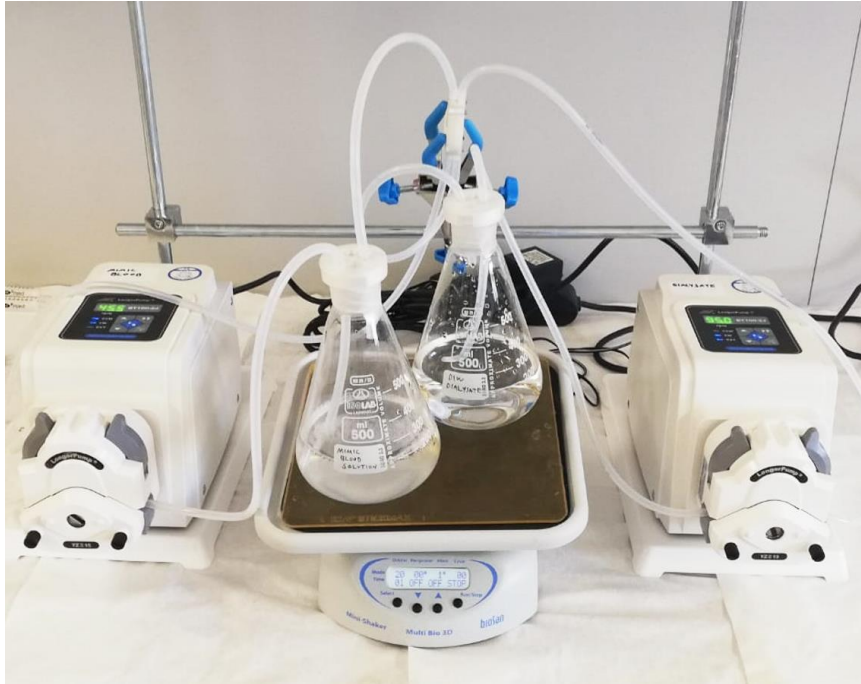
	<b>Konsantrasyon</b>	<b>Moleküler Ağırlık</b>	<b>Atomik Kütle Birimi</b>
<i>Kreatinin</i>	$0,15 \frac{mg}{mL}$	$113,12 \frac{g}{mol}$	<b>113,1 Da</b>
<i>BSA</i>	$1,0 \frac{mg}{mL}$	$66.430,3 \frac{g}{mol}$	<b>66.430 Da</b>

Hazırlanan taklit kan çözeltisi ile birlikte hemodiyaliz testlerinde diyalizat olarak 400 mL deiyonize su kullanılmıştır. Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli (hemodiyaliz) testleri, literatürde kan filtrasyon uygulamalarında yer alan zıt yönlü paralel çapraz akış yöntemlerinden ilham alınarak tasarlanan ve şematik gösterimi **Şekil 3.16.** ile ifade edilen deney düzeneğinde gerçekleştirilmiştir [97-99]. Taklit kan ve diyalizat hemodiyaliz test düzeneğine **Şekil 3.17.** ile gösterildiği şekilde yerleştirildikten sonra test öncesinde akış hızları taklit kan için 25 mL/dk ve diyalizat için 50 mL/dk olarak kalibre edilmiştir. İmplant edilebilir yapay böbrek modeli (ultra filtrasyon) testleri için ise saf su geçirgenlik testlerinde kullanılan deney düzeneği kullanılmıştır. Tüm testler öncesinde BSA ve kreatinin çözeltilerinden 1 mL örnekler ependorf tüplerine alınmıştır. Testler sırasında 1 saat boyunca her 5, 15, 30, 60 dakikada 1 mL örnek alınıp kreatinin ve BSA konsantrasyonlarının belirlenmesi için ependorf tüplerine alınmıştır.



**Şekil 3.16.** Giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli (hemodiyaliz) için kullanılan deney düzeneğinin şematik gösterimi.

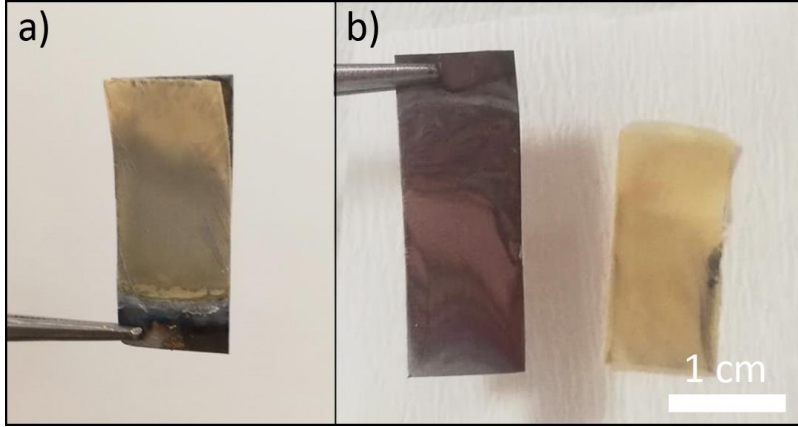
Şematik gösterimi verilen deney düzeneğinde **Şekil 3.17.** ile gösterildiği biçimde iki adet peristaltik pompa, 16 numara silikon hortumlar, 3 adet çelik stand, 2 adet plastik stand tabası 1 adet üç çeneli nivolu kıskaç, 2 adet 500 mL hacimli erlen şişe, orbital karıştırıcı tabla ve hemodiyaliz akış hücresi kullanılmıştır.



**Şekil 3.17.** Hemodiyaliz membran performans testlerinde kullanılan deney düzeneği.

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Sunulan tez çalışması dahilinde üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilen üç farklı (6004+, 6004+ KIZ ve 6004-) titanyum dioksit nanotüp tabanlı yapının işlem sonrasında yapılan deiyonize su yıkamasının ardından oda sıcaklığında kuruyana aşağıda **Şekil 4.1.** ile gösterildiği şekilde elektrot yüzeyi üzerinden ayrıldığı gözlemlenmiştir.



**Şekil 4.1.** Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi sonrasında oda sıcaklığında kurutulmuş (a) ve kurutma işlemi sonunda titanyum elektrot yüzeyi üzerinden ayrılan titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapı (b).

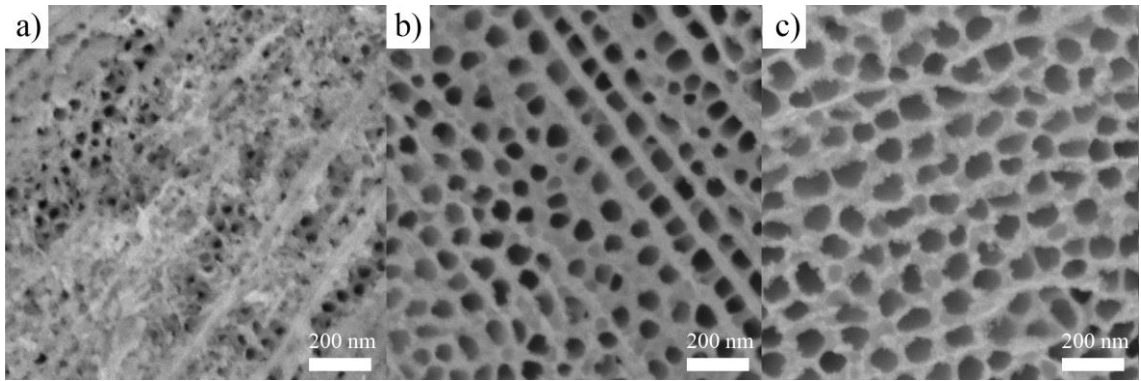
Elde edilen üç farklı nanotüp tabanlı yapı; taramalı elektron mikroskopisi (SEM), enerji dağılımlı x-ışını analizi (EDX), x-ışını kırınım analizi (XRD), atomik kuvvet mikroskopisi (AFM) ve su temas açısı (WCA) analizleri ile karakterize edilmiştir. Tamamlanan karakterizasyon işlemleri sonucunda, üretilen üç farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membranın kan filtrasyon uygulamalarında membran adayı olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi için 3 farklı membranın saf su geçirgenlik testleri ile saf su akış miktarları belirlenmiş, saf su geçirgenliği olan 2 farklı membran için giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrek modelleri için oluşturulmuş test düzeneklerinde kreatinin tasfiye ve BSA reddetme performansları belirlenmiştir. Yapılan tüm analizler ve testler literatür içinde yer alan çalışmalar ile karşılaştırılarak ilgili bölümler altında detaylı olarak tartışılmıştır.

## 4.1. Titanyum Dioksit Nanotüp Tabanlı Membran Yapıların Karakterizasyonu

### 4.1.1. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi (SEM)

Tez çalışmasında kan filtrasyon uygulamalarında membran olarak kullanılmak istenen ve kururken titanyum elektrot yüzeyinden kendiliğinden kalktığı gözlenen yapıların morfolojik karakterizasyonu için taramalı elektron mikroskobisi (SEM) analizi kullanılmıştır.

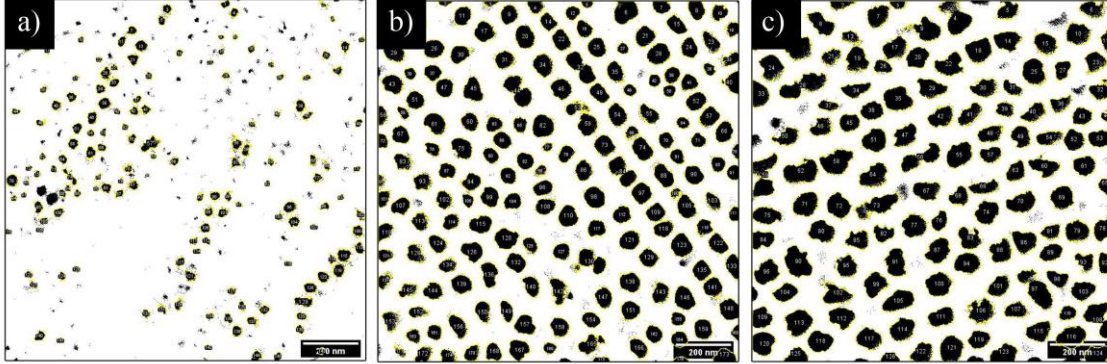
Birinci basamak anodik oksidasyon işlemi sonrasında 20 V, 40 V ve 60 V uygulama potansiyelleri altında 2 saatlik fabrikasyon ile elde edilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin yüzey görüntüleri aşağıda **Şekil 4.2.** ile gösterilmiştir.



**Şekil 4.2.** 2 saatlik birinci basamak anodik oksidasyon sonrasında elde edilen farklı titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin taramalı elektron mikroskobisi görüntüleri: 20 V (a), 40 V (b), 60 V (c). Ölçek 200 nm.

Kendiliğinden düzenlenen titanya nanotüp yüzey dizilerini oluşturan nanotüplerin yarıçaplarının, titanyum dioksit tabakanın  $F^-$  iyonları tarafından alan etkili çözünme hızının elektrotlar arasındaki elektrik alan şiddetine, dolaylı olarak uygulama potansiyeline bağlı olduğu ve doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir [100]. Ayrıca, uygulama potansiyeli gibi kullanılan elektrolitin cinsine ve uygulama süresine bağlı olarak uygulama akımının nanotüp yapıları oluşturmak için gerekli olan elektrik alan kuvvetini sağlayamadığı durumlarda elektrot yüzeyinde kontrolsüz pürüzlü seramik yapıların oluştuğu da bilinmektedir [101-102].

2 saatlik birinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi ile elde edilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin yüzeylerinde kendiliğinden düzenlenen nanotüplerin yarıçaplarını belirlemek için dijital görüntü işleme aşağıda **Şekil 4.3.** ile belirtildiği şekilde kullanılmıştır.



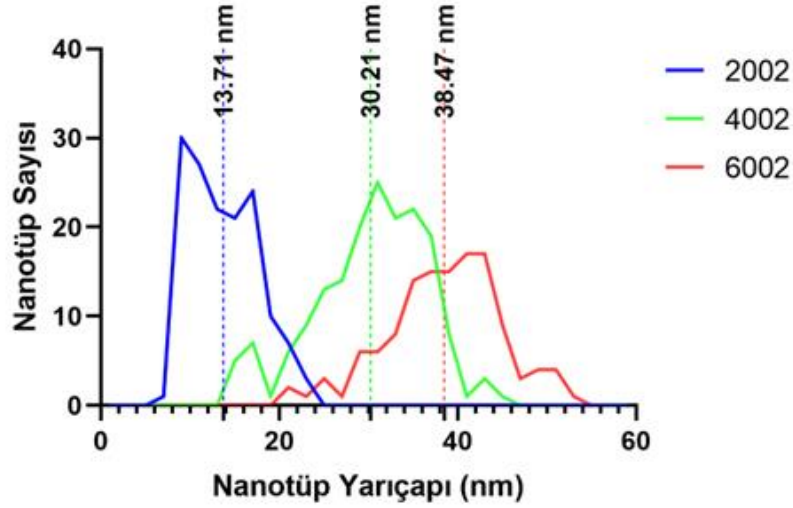
**Şekil 4.3.** 2 saatlik birinci basamak anodik oksidasyon sonrasında elde edilen farklı titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin dijital görüntü işleme görüntüleri; 20 V (a), 40 V (b), 60 V (c). Ölçek 200 nm.

Yapılan görüntü işleminde taramalı elektron mikroskop görüntüleri, 8 bit siyah beyaz imajlara dönüştürülmüş ve nanotüp yapıların iç boşlukları siyah, titanyum dioksit yapı ise beyaz renkte kalacak şekilde iki fazlı görüntülere dönüştürülmüştür. Dönüştürülen görüntülerde, siyah piksellerin oluşturduğu yığın alanlar “**dairesel gözenek / nanotüp**” olarak kabul edilerek üretim sırasında meydana gelen kontrolsüz yapısal kusurlar elimine edilerek görüntü işlemede kullanılmamıştır.

Dijital görüntü işleminde, farklı uygulama potansiyelleri ile elde edilmiş nanotüp yüzey dizilerindeki nanotüp sayısı ile nanotüp gözenek alanları elde edilmiş, nanotüp gözenek alanları dairesel olarak kabul edilip **Denklem 10.** ile belirtilen yarıçap hesabı ile hesaplanmıştır.

$$A_{nanotüp} = \pi \cdot r_{nanotüp}^2 \quad (\text{Denklem 10})$$

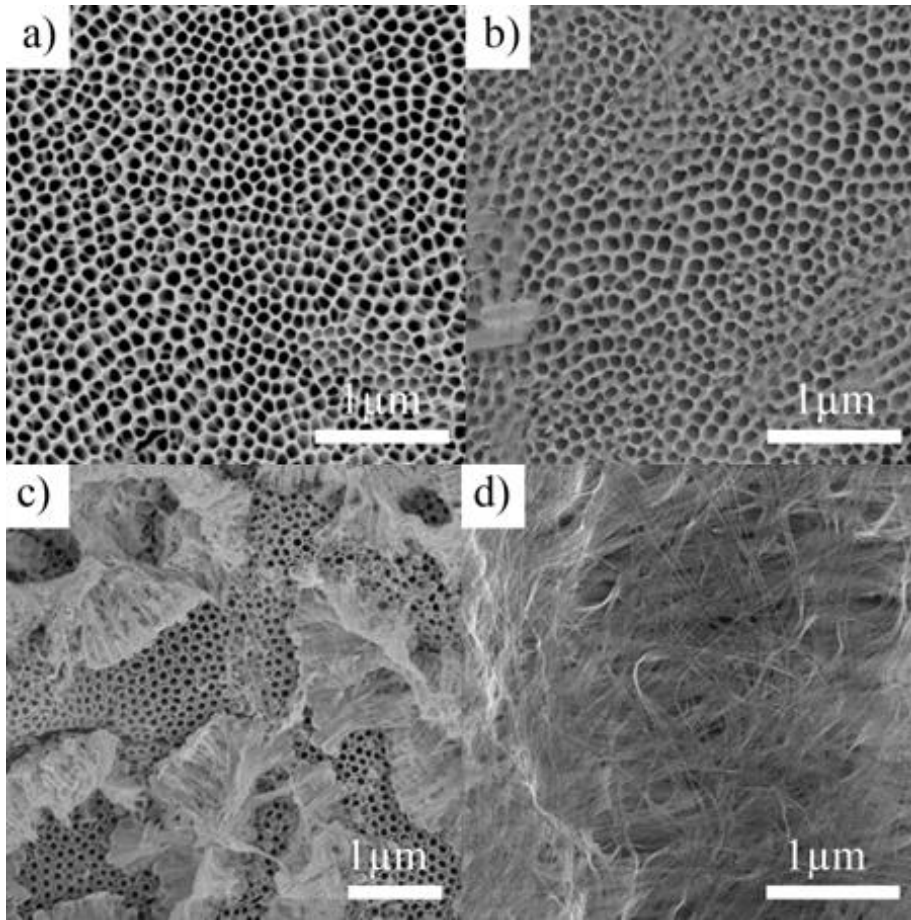
Yapılan dijital görüntü işleme sonrasında, 2 saat uygulama potansiyeli sonrasında birinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon ile elde edilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin nanotüp sayısına göre nanotüp yarıçap dağılımı aşağıda **Şekil 4.4.** ile belirtilmiştir.



**Şekil 4.4.** 2 saatlik birinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi ile elde edilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin görüntü işleme sonucu; 20 V (mavi), 40 V (yeşil), 60 V (kırmızı).

Yapılan ilk taramalı elektron mikroskobu analizi sonrasında 20 V uygulama potansiyeli altında, nanotüplerin **13,71 nm** yarıçap değeri sahip olduğu ancak yüzey üzerinde homojen bir gözenek dağılımının olmadığı tespit edilmiştir. 40 V uygulama potansiyeli altında, nanotüplerin **30,21 nm** yarıçap değerine sahip olduğu ve **12-46 nm** yarıçaplarındaki nanotüplerden oluştuğu tespit edilmiştir. 60 V uygulama potansiyeli altında ise nanotüplerin **38,5 nm** yarıçap değerine sahip olduğu ve **20-54 nm** yarıçaplarındaki nanotüplerden oluştuğu tespit edilmiştir.

Bant soyma işleminin ardından yapılan ikinci basamak anodik oksidasyon ile 60 V uygulama potansiyeli altında 1, 2, 4 ve 8 saat uygulama süreleri sonucu elde edilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin yüzey topografisi taramalı elektron mikroskobisi ile incelenmiştir. Yapılan inceleme ile elektrokimyasal anodik oksidasyon işleminin 4. saati itibari ile titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin üst yüzeylerinde hızlanan kimyasal çözünme nedeni ile nanotüp duvarlarının incelik yüzey boyunca yayılan ve literatürde yer alan *kaotik titanya nanotel yapıları* oluşturmaya başladığı gözlemlenmiştir [103]. Bu yapıların oluşumu aşağıda **Şekil 4.5.** ile belirtilmiştir.

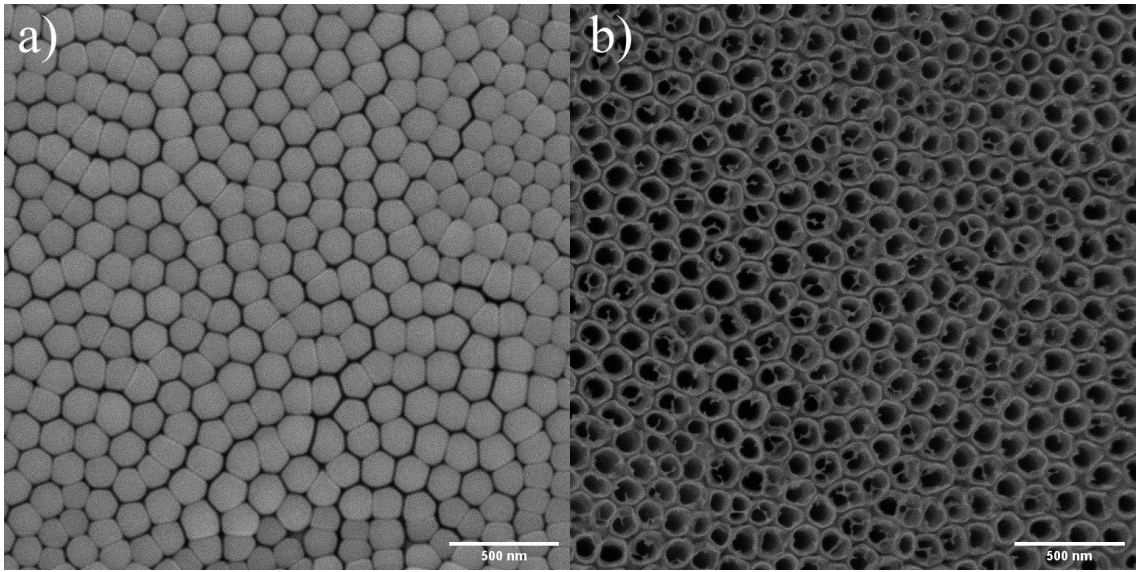


**Şekil 4.5.** İkinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon ile elde edilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizileri üzerinde kaotik nanotel yapıların oluşumu. 60 V uygulama potansiyeli altında 1 saat (a), 2 saat (b), 4 saat (c) ve 8 saat (d) anodik oksidasyon işlemi sonrası yüzeylerin taramalı elektron mikroskobisi görüntüleri. Ölçek 1 µm.



Elde edilen görüntüler sonrasında, yüzeyde oluşan kaotik titanyum dioksit nanotel yapının membran performansına etkisini incelemek ve temiz nanotüp tabanlı membranlar ile kıyaslamak için **4 saat** uygulama süresi tercih edilmiştir.

Üçüncü basamak anodik oksidasyon işlemi ile üretilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizileri, deneysel çalışmalar bölümünde bahsedilen ani voltaj değişimi ile titanyum elektrot yüzeyi üzerinden ayrılan membran yapıların alt yüzeylerinin taramalı elektron mikroskopisi görüntüleri aşağıda **Şekil 4.6.** ile belirtilmiştir.

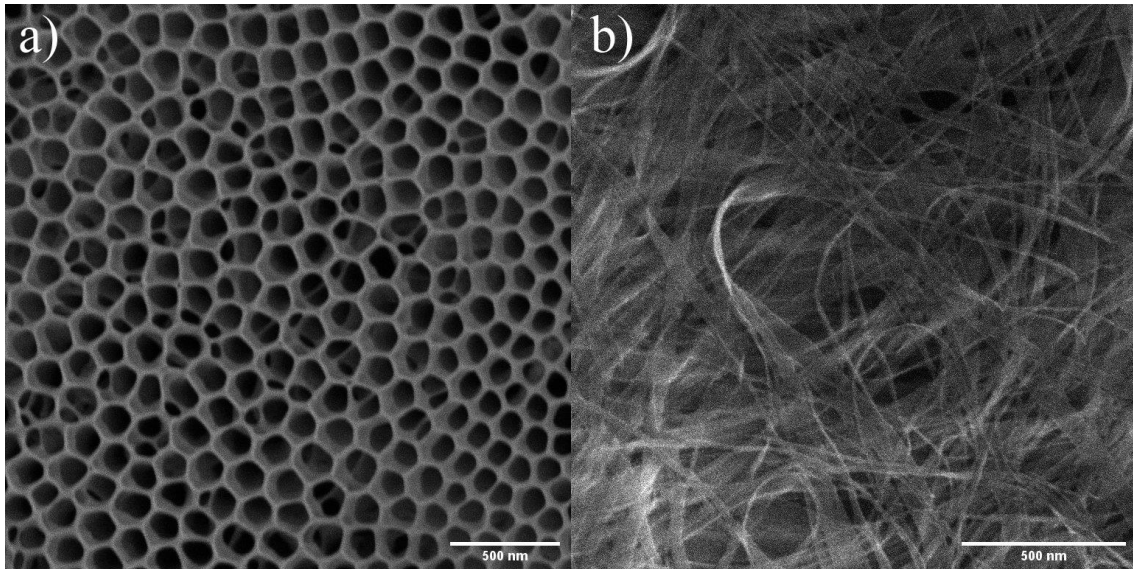


**Şekil 4.6.** Üçüncü basamak anodik oksidasyon ile ani voltaj azaltma (a) ve ani voltaj yükseltme (b) sonucu elde edilen nanotüp tabanlı yapıların alt yüzeyleri. Ölçek 500 nm.

Uygulama potansiyelinin ani olarak azaltılması [104] ve yükseltilmesi [105] durumlarında ortak olarak titanyum dioksit nanotüp yapıların titanyum elektrot ile arasında kalan lokal boşluklar içine suyun hidrolizinden arta kalan  $H^+$  iyonlarının uygulama potansiyelinin ortadan kalkmasıyla birlikte  $H_2$  gazına dönüştüğü ve bu reaksiyon sonrasında metal-seramik yüzeyi arasındaki basıncı arttırdığı ve titanyum dioksit nanotüp yüzeylerin titanyum elektrot yüzeyi üzerinden ayırdığı literatürde anlatılmaktadır [106].

Uygulama potansiyelinin artırılması ile kapalı nanotüp uçlarının açılması sırasında anot elektrotta biriken ve anodik oksidasyon sırasında kullanılmayan fazla  $O^{2-}$  iyonlarının  $O_2$  gazına dönüşerek nanotüplerin sonunda kabarcık olarak patlayarak nanotüplerin kapalı uçlarında mekanik olarak kırıldığı literatürde yer almaktadır [107-108].

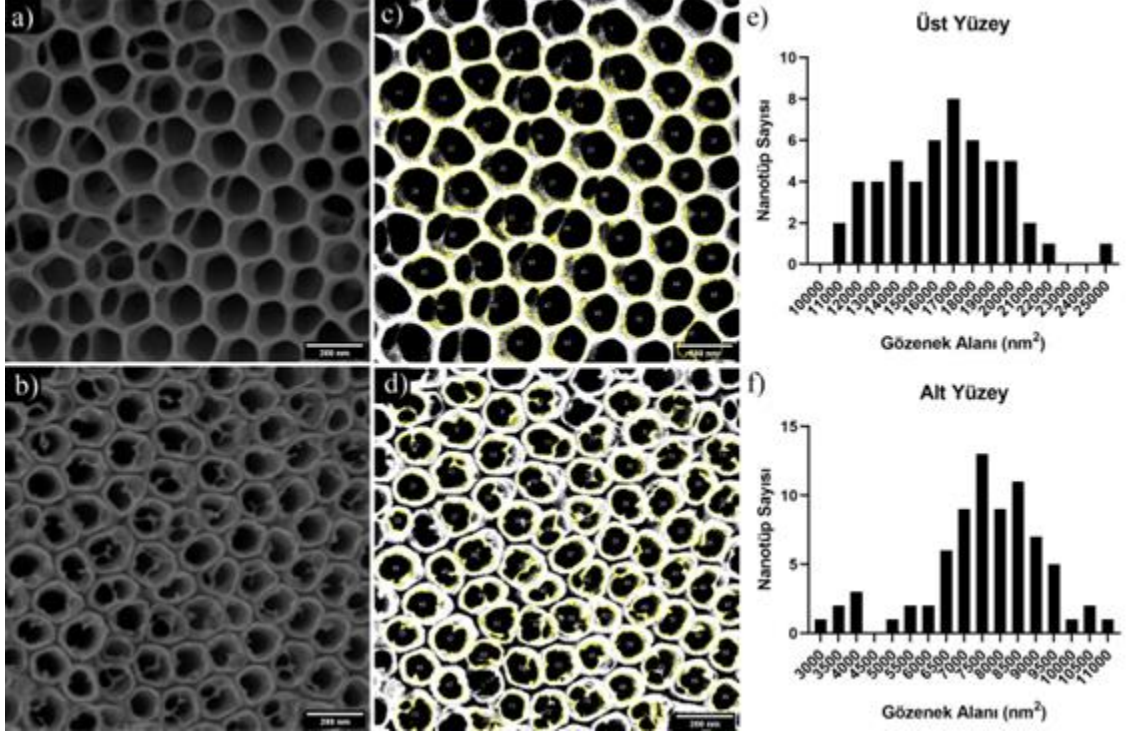
Ani voltaj artırma ile üçüncü basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi sırasında 18-20 °C solüsyon sıcaklığında (a) ve 25 °C oda sıcaklığında (b) üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üst yüzeyleri taramalı elektron mikroskopisi yöntemi ile incelenmiştir ve **Şekil 4.7.** ile belirtilmiştir.



**Şekil 4.7.** Üçüncü basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon işleminde 18-20 °C solüsyon sıcaklığında (a) ve 25 °C oda sıcaklığında (b) üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üst yüzeyleri. Ölçek 500 nm.

Yapılan inceleme sonrasında titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin üst yüzeylerinde oluşan nanotüplerin incelerek kaotik titanya nanotel formunda nanotüp yüzeyinin ikinci basamak anodik oksidasyondaki gibi tamamını kapladığı gözlenmiştir. Oda sıcaklığında uygulama potansiyelinin %200 seviyesine çıkartılması ile üretilen numunelerin analizi neticesinde sürekli artan elektrolit sıcaklığının üst yüzeyde incelen nanotüplerin duvarlarına dik olarak gerçekleşen alan etkili olmayan oksit çözünme hızını arttırdığı ve incelen duvarların kontrolsüz olarak yüzeyi nanotel yapıda kapladığı tespit edilmiştir.

Üçüncü basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon ile kontrollü ısıl zıplama yardımıyla üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üst ve alt yüzeyleri görüntü işleme yöntemi ile incelenerek, nanotüp gözenek alanları ve nanotüp sayıları ayrı ayrı belirlenmiş ve aşağıda Şekil 4.8. ile gösterilmiştir.

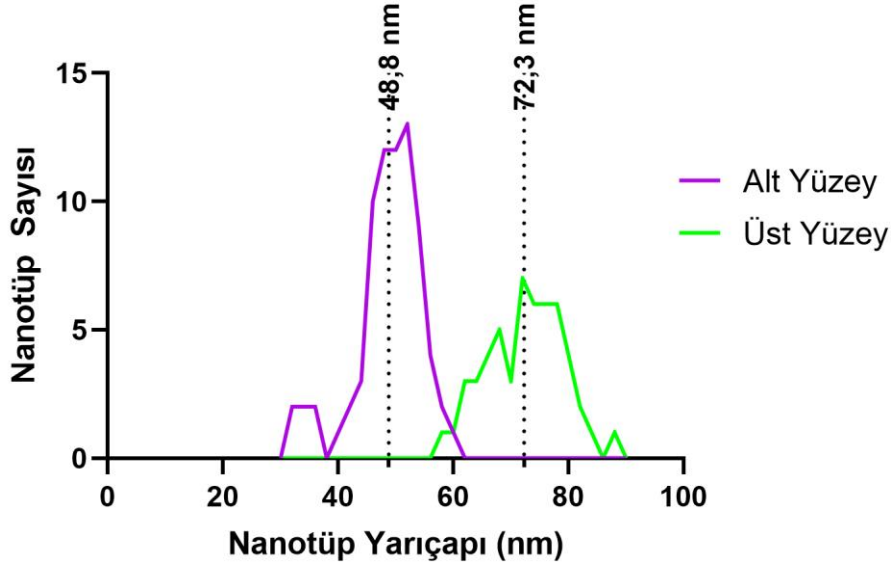


Şekil 4.8. Görüntü işleme ile titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıları: üst yüzey (a,c,e), alt yüzey (b,d,f). Ölçek 200 nm.

Bu işlem de birinci basamak ile elde edilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin görüntü işleminde kullanılan dairesel nanotüp kabulü altında aşağıda **Denklem 11.** ile verilen yarıçap hesabı kullanılmıştır.

$$A_{nanotüp} = \pi \cdot r_{nanotüp}^2 \quad (\text{Denklem 11})$$

Yapılan görüntü işleme sonrasında, titanya nanotüp membran yapıların alt ve üst yüzelerinin nanotüp yarıçapları sırasıyla **48,8 nm** ve **72,3 nm** olarak hesaplanmış ve **Şekil 4.9.** ile belirtilmiştir.

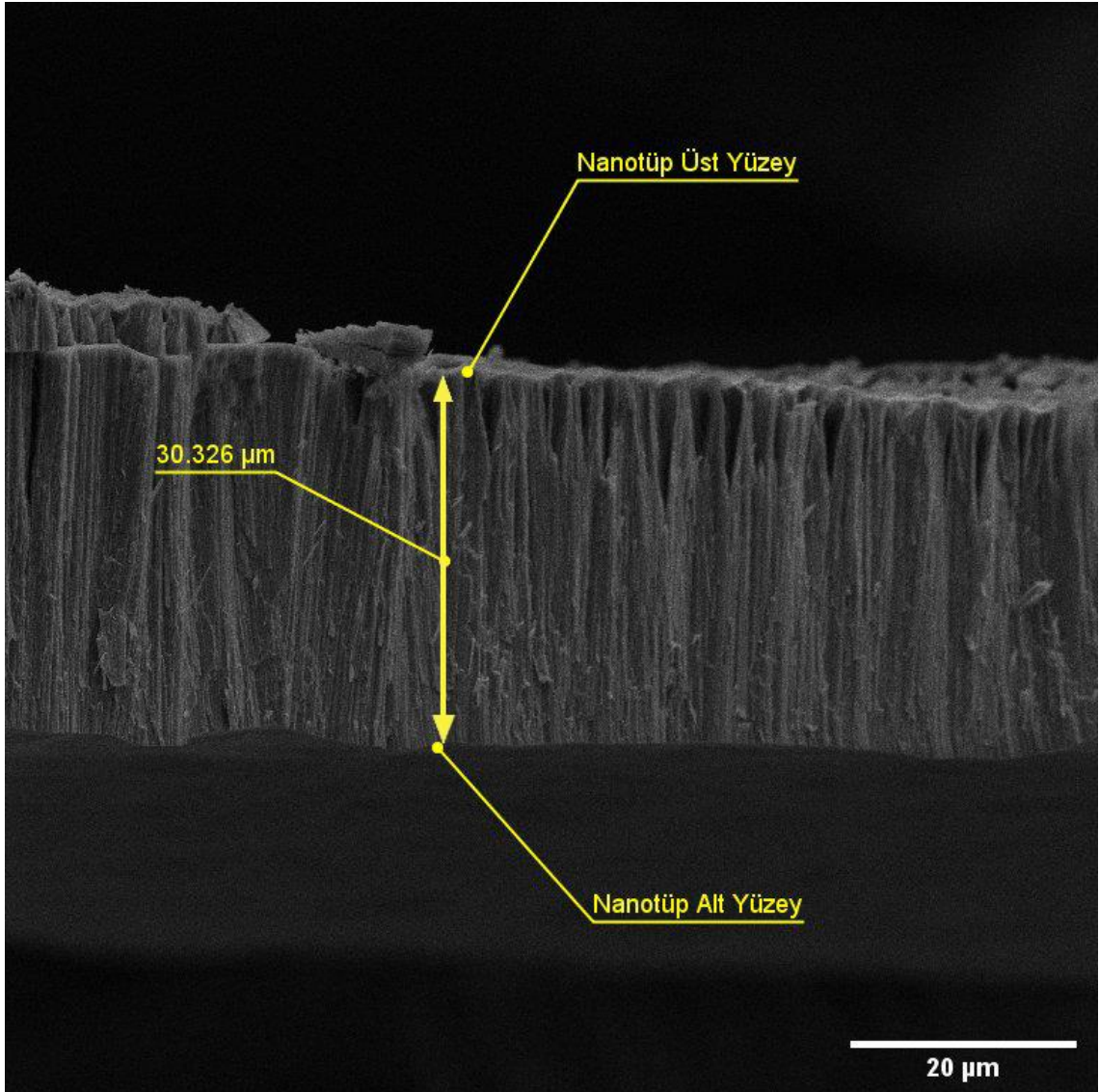


**Şekil 4.9.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üst ve alt yüzelerindeki nanotüp çaplarının dağılımı grafiği: üst yüzey (yeşil), alt yüzey (mor).

Bu işlem ile elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında, titanyum dioksit nanotüp tabanlı yapıların kan filtrasyon uygulamalarında membran olarak kullanılması durumunda **alt yüzeydeki nanotüplerin ortalama yarıçaplarının üst yüzeydeki nanotüp yarıçaplarından küçük olması** nedeni ile alt yüzeyin membran gözenek boyutu için sınırlayıcı bariyer niteliğinde olduğu ve membran yapının **gözenek boyutunun 48,8 nm** olduğu tespit edilmiştir.

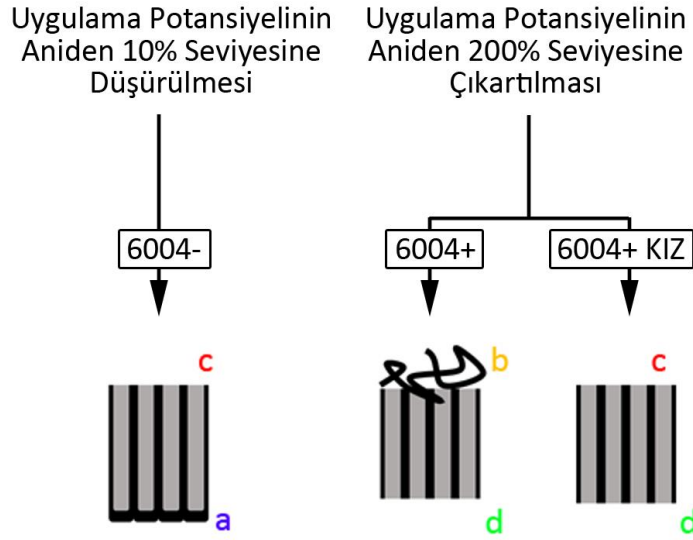
Bununla beraber alt yüzeyde yapılan görüntü işleme neticesinde, üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile kontrollü ısıl zıplama ile elde edilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların **yüzey gözenekliliği %35,84** olarak hesaplanmıştır.

Son olarak, taramalı elektron mikroskobisi görüntülemesi sonucu kontrollü ısıl zıplama ve oda sıcaklığında ani voltaj yükseltme ile elde edilen ve literatürde bir boyutlu [109] ve içleri boş [110] olduğu gösterilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların kesit görüntüsü üzerinden **membran kalınlığı ~30  $\mu\text{m}$**  olarak ölçülmüş ve membran yapıyı oluşturan nanotüplerin doğrusal yapıda olduğundan dolayı **membranların kıvrımlı yapıda olmadığı** tespit edilmiş ve aşağıda **Şekil 4.10.** ile gösterilmiştir.



**Şekil 4.10.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların taramalı elektron mikroskobisi yöntemi ile elde edilen kesit görünüşü. Ölçek 20  $\mu\text{m}$ .

Taramalı elektron mikroskopisi (SEM) analizi sonucunda, üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile aşağıda şematik gösterimi **Şekil 4.11.** ile belirtilen 4 farklı yüzey nanomorfolojisine sahip olan 3 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının ayrı ayrı üretildiği tespit edilmiştir.

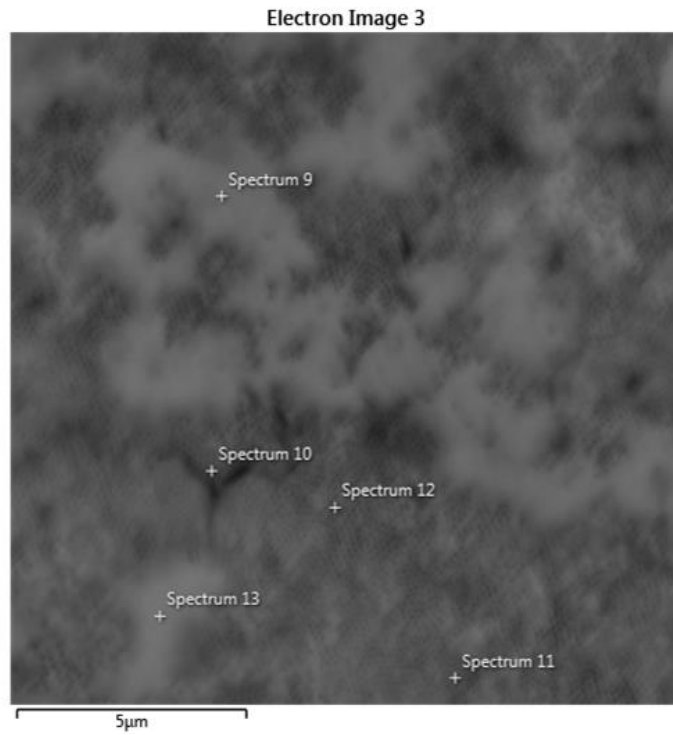


**Şekil 4.11.** Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilmiş üç farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapısı ve bu yapılarda taramalı elektron mikroskopisi yöntemi ile tespit edilmiş yüzeylerin şematik gösterimi: kapalı alt yüzey nanotüp uçları (a), kaotik titanya nanofiberli üst yüzey (b), açık üst yüzey nanotüp uçları (c) ve açık alt yüzey nanotüp uçları (d).

Bu bölüm dahilinde sunulan taramalı elektron mikroskopisi (SEM) analizine ek olarak, tez çalışmasının başlangıcında yapılan ilk parametre çalışmasında; 20 V, 40 V ve 60 V uygulama potansiyelleri için 1, 2, 4, 8, 16 ve 24 saat uygulama süresi boyunca yapılan birinci basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi sonrasında elde edilen numunelerin taramalı elektron mikroskopisi analizi yapılmıştır ve yapılan parametre çalışması doğrultusunda elde edilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin yüzey ve kesit görüntüleri incelenmiştir.

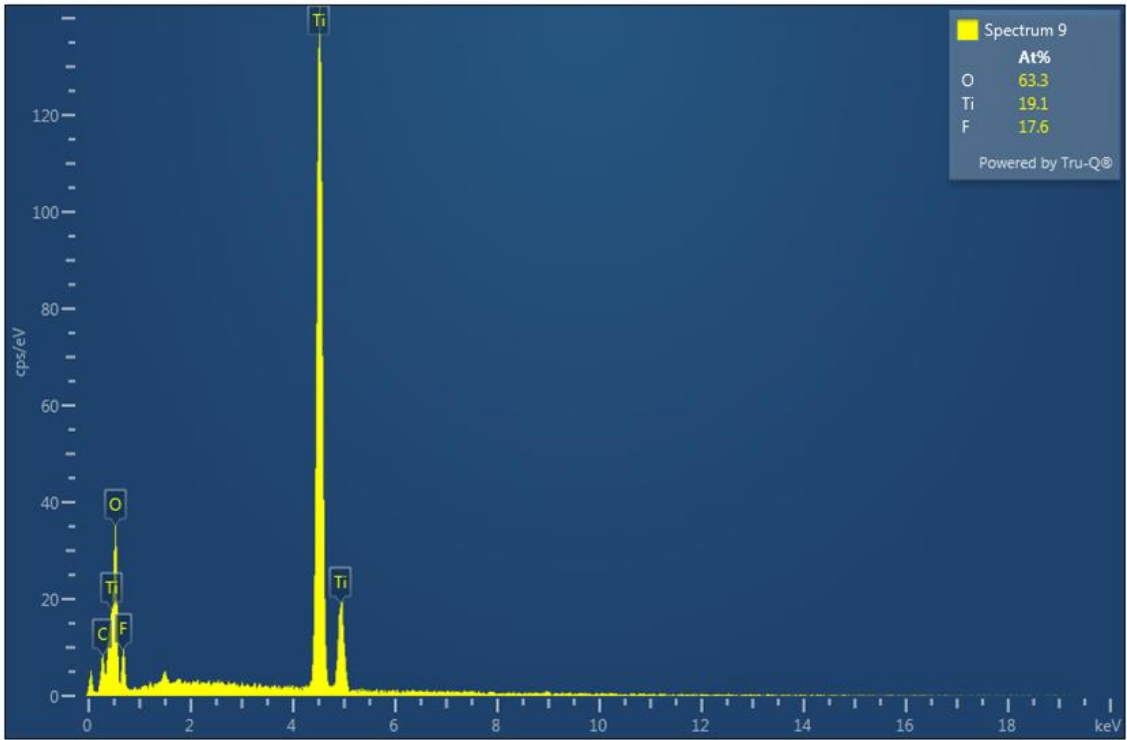
#### 4.1.2. Enerji Dağılımlı X-Işını Analizi (EDX)

Üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların nanotüp uçları post elektrokimyasal anodik oksidasyon işleminde kontrolü ısı zıplama yöntemi ile açılmış alt yüzeyleri enerji dağılımlı x-ışını analizi ile incelenmiştir. Numuneler, taramalı elektron mikroskop analizi için kullanılan numune stantları üzerine çift taraflı iletken karbon bant yardımı ile sabitlenmiştir. İnceleme yapılan numunenin, aktif taramalı elektron mikroskop görüntüsü yardımı ile belirlenen ve **Şekil 4.12.** ile gösterilen bölgelerde 5 farklı analiz yapılmıştır.

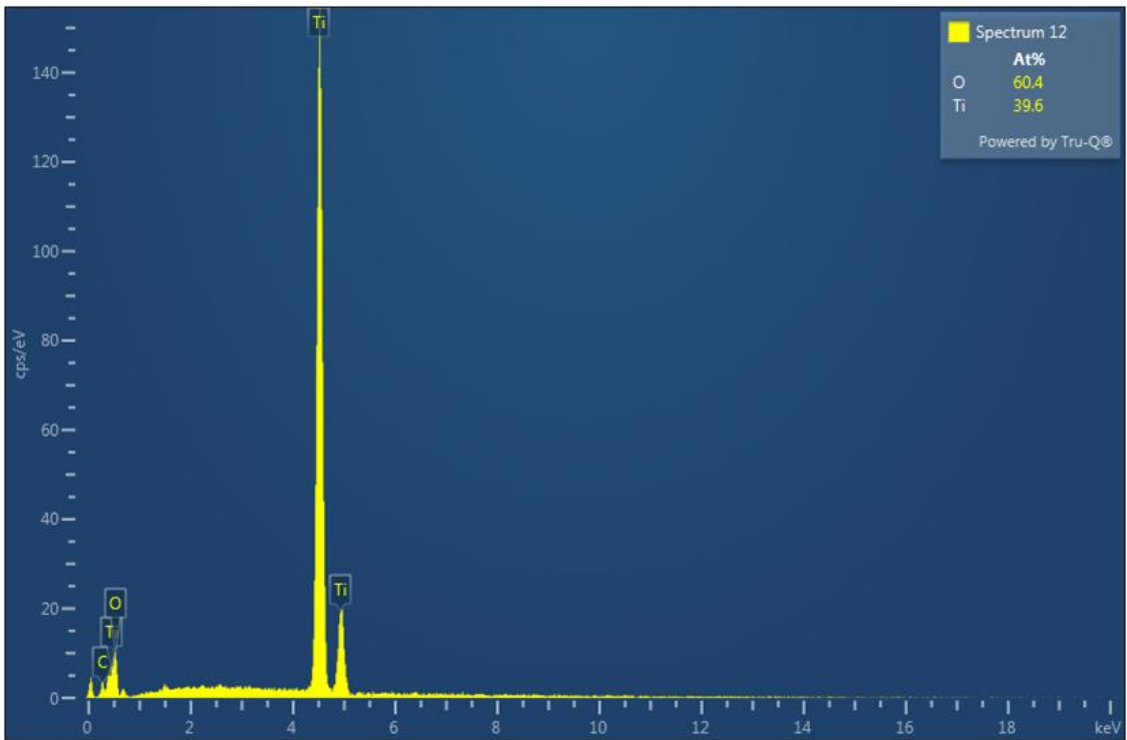


**Şekil 4.12.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının enerji dağılımlı x-ışını analizinin yapıldığı bölgeler. Ölçek 5 µm.

Taramalı elektron mikroskobu destekli enerji dağılımlı x-ışını analizinde elementel olarak farklı görüntüler veren bölgelerin homojen kısımları Spektrum 9, 13 noktalarında ve 10, 11 ve 12 noktalarında incelenmiştir. Bu analizler sırasında farklı ölçüm elde edilen spektrumlar ile titanya nanogözenekli membran yapıların içindeki elementel yapı ve üretim kaynaklı safsızlıklar tayin edilmek istenmiştir. Elde edilen analiz sonuçları aşağıda sırasıyla **Şekil 4.12** ve **Şekil 4.13.** ile belirtilmiştir.



Şekil 4.13. Spektrum 9 ve 13 noktaları için titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının enerji dağılımlı x-ışını analizi.



Şekil 4.14. Spektrum 10, 11 ve 12 noktaları için titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının enerji dağılımlı x-ışını analizi.



Yapılan enerji dağılımlı x-ışını analizi sonucunda, üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon ile üretilen titanyum dioksit nanotüp membran yapıların ani uygulama potansiyeli artışı ile açılan kapalı nanotüp uçlarının olduğu yüzeyde; karbon, titanyum, oksijen ve flor olmak üzere 4 farklı elementin sinyalleri tespit edilmiştir.

Yapılan analiz taramalı elektron mikroskopisi cihazı içinde yer alan EDX sistemi üzerinden gerçekleştirildiği için karbon sinyalinin, çift taraflı iletken karbon bant üzerinden geldiği [111] ve nanotüplerin alt yüzeylerinde elektrokimyasal anodik oksidasyon sonrasında yapılan ek ısıtma işlemi ile oluşabildiği bilinen karbon sinyali verebilecek küçük kompleks karbon kristallerinin ( $TiC_2O$ ) bu tez çalışmasında üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membranların kimyasal yapısına katılmadığı literatürde bahsedilmektedir [112].

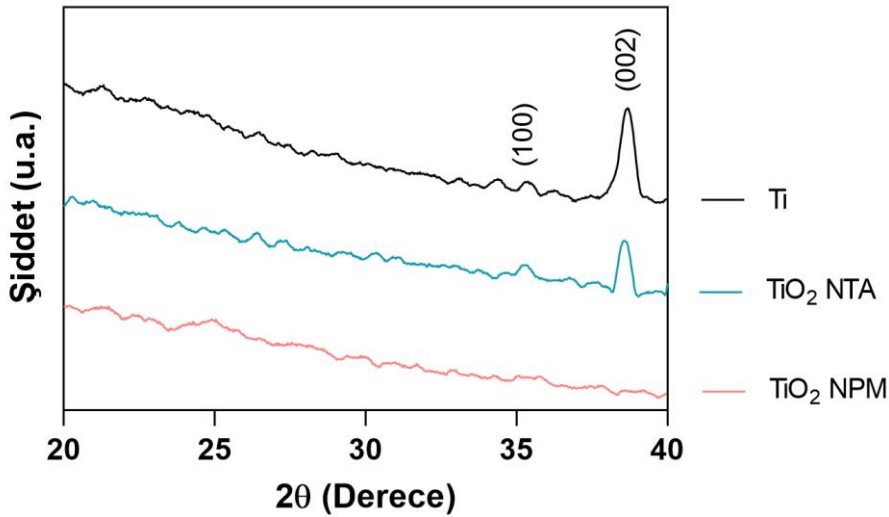
**Çizelge 4.1.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının alt yüzeyinden alınan enerji dağılımlı x-ışını analizi sonrasında elemental analiz sonuçları.

	% TİTANYUM	% OKSİJEN	% FLOR
<b>SPEKTRUM 9</b>	19,1	63,3	17,6
<b>SPEKTRUM 12</b>	39,6	60,4	-

Yukarıda **Çizelge 4.1.** ile verilen elemental analiz sonucunda oluşan nanotüp tabanlı yapının alt yüzeyinde, literatürde yer alan çalışmalar ile kıyaslandıktan sonra titanyum dioksit ( $TiO_2$ ), titanyum florür ( $TiF_6^{2-}$ ) ve titanyum flor ve oksijen atomlarından oluşan kompleks ( $Ti_xO_yF_z$ ) bileşiklerinin olduğu olduğu tayin edilmiştir [113-114].

#### 4.1.3. X-Işını Kırınım Analizi (XRD)

Üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapılardan yüzey alanı  $\sim 1\text{cm}^2$  olan ve yığın bütünlüğünü koruyan örnekler üzerinden x-ışını kırınım analizi yapılmıştır. Analiz öncesinde numune etil alkol ile temizlenip açık atmosferde kurutulmuş mikroskop camı üzerine çift taraflı polipropilen bant yardımı ile sabitlenmiştir. Yapılan bu analiz ile elektrokimyasal anodik oksidasyon işlemi öncesindeki titanyum elektrotun (Ti), işlem ile birlikte elektrot üzerinde üretilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin ( $\text{TiO}_2$  NTA) ve kontrollü ısıl zıplama ile üretilen titanya nanogözenekli membran yapıların ( $\text{TiO}_2$  NPM) kristal yapısı incelenmiştir. Aşağıda x-ışını kırınım analizi cihazından elde edilen ve **Şekil 4.15.** ile sunulan ışık yoğunluğu ve kırınım açısı grafiği verilmiştir.

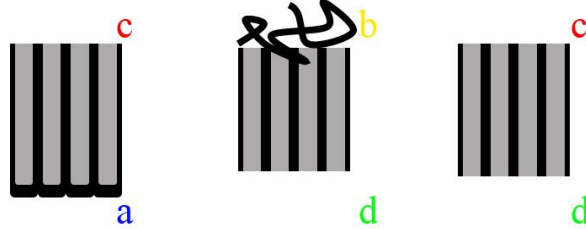


**Şekil 4.15.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların x-ışını kırınım analizi ile elde edilmiş ışık yoğunluğu – kırınım açısı grafiği.

Yapılan x-ışını kırınım analizi sonucunda, elektrokimyasal anodik oksidasyonda anot elektrot olarak kullanılan titanyum (Ti) yüzeyde gözlenen (100) ve (002) kristal sinyallerin, alan etkili çözünme sırasında titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin ( $\text{TiO}_2$  NTA) kendiliğinden düzenlenmesi sırasında azalmaya başladığı ve üçüncü basamak elektrokimyasal anodik oksidasyon sonrasında elektrot yüzeyinden ayrılan titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapılarda gözlenmediği tespit edilmiştir. Mevcut literatür göz önüne alındığında anataz ve rutil kristal yapıların oluşmadığı ve amorf yapıda nanoseramik membranların üretildiği tayin edilmiştir [115-116].

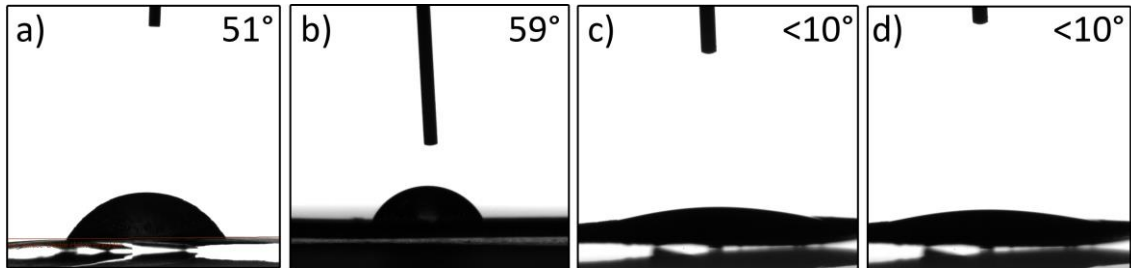
#### 4.1.4. Su Temas Açısı Analizi (WCA)

Bu tez çalışmasında üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilen ve aşağıda verilen **Şekil 4.16.** ile şematik olarak gösterilen üç farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapı ve bu yapılarda 4 farklı nanomorfolojik yüzey olduğu taramalı elektron mikroskopisi yöntemi ile tespit edilmiştir.



**Şekil 4.16.** Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilmiş üç farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapı ve bu yapılarda taramalı elektron mikroskopisi yöntemi ile tespit edilmiş yüzeylerin şematik gösterimi: kapalı alt yüzey nanotüp uçları (a), kaotik titanya nanofiberli üst yüzey (b), açık üst yüzey nanotüp uçları (c) ve açık alt yüzey nanotüp uçları (d).

Elektrokimyasal olarak üretilen ve kururken kendiliğinden titanyum yüzey üzerinden ayrıldığı gözlenen bu üç farklı nanoseramik membran yapının ortak yüzeyleri için su temas açısı testleri yapılarak ıslanabilirlik özellikleri mevcut literatür ile kıyaslanarak aşağıda **Şekil 4.17.** ile belirtildiği üzere altı kapalı nanotüp uçlarının  $51^\circ$ , kaotik nanofiber yüzeyin  $59^\circ$  su temas açısı değerine sahip olduğu ancak alt ve üst yüzeylerdeki açık uçlu nanotüplerin ise  $10^\circ$  ve daha düşük su temas açısı değerlerine sahip olduğu ve **süperhidrofilik** özellik gösterdikleri tespit edilmiştir [117-118].

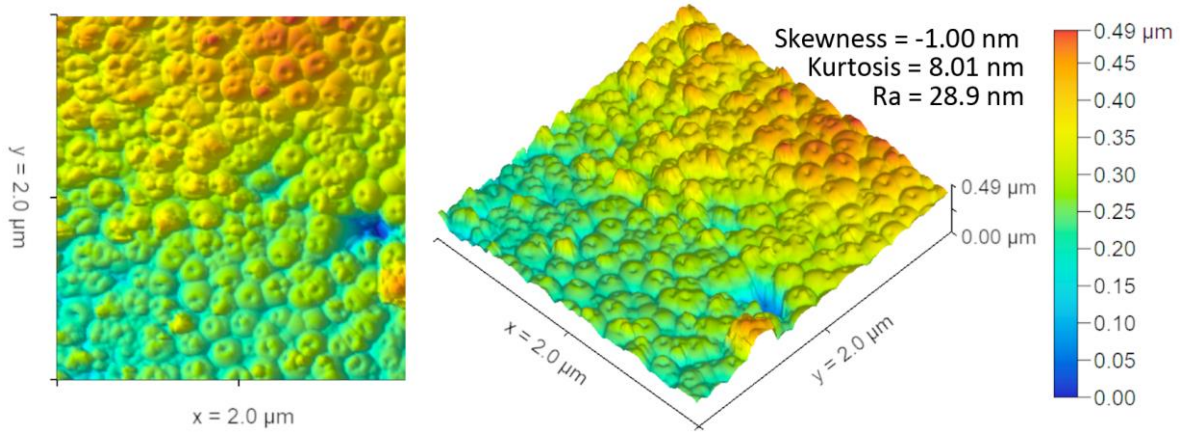


**Şekil 4.17.** Elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile elde edilen titanya nanotüp tabanlı membran yapılarının 4 farklı nanomorfolojik yüzeyi için su temas açısı fotoğrafları ve ölçüm sonuçları: kapalı alt yüzey nanotüp uçları (a), kaotik titanya nanofiberli üst yüzey (b), açık üst yüzey nanotüp uçları (c) ve açık alt yüzey nanotüp uçları (d).

#### 4.1.5. Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) Analizi

Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile kontrollü ısıl zıplama ve oda sıcaklığında uygulama potansiyelinin %200 seviyesine çıkartılması ile elde edilen alt yüzeylerdeki kapalı nanotüp uçlarının açıldığı taramalı elektron mikroskobisi yardımı ile tespit edilen ve görüntü işleme ile filtrasyon uygulamalarında membran olarak kullanılması halinde limitasyon bariyeri görevini görecek olan yüzeyin **%35,84**'ünün **48,8 nm** yarıçapındaki nanotüplerden oluştuğu tespit edilmiştir.

Üretilen membranların ilerleyen çalışmalarda gerçek kan ile etkileşime geçmesi durumunda minyatür filtrasyon cihazlarında renal kan akışı sırasında kan ile aralarında gerçekleşecek mekanik etkileşimi daha iyi anlamak için atomik kuvvet mikroskobisi yöntemi ile yüzey pürüzlülüğü ölçülmüştür. Yapılan ölçüm sonuçları aşağıda **Şekil 4.18.** ile belirtilmiştir ve mevcut literatür ile kıyaslanarak ölçüm sonucunda titanya nanoseramik membran yapıların kan ile etkileşmesi planlanan alt yüzeylerinin **28,9 nm** yüzey pürüzlülüğünde **homojen** (Kurtosis = 8,01 nm) ve **düzlemsel** (Skewness = -1,00 nm) yapılardan oluştuğu tespit edilmiştir [119-121].

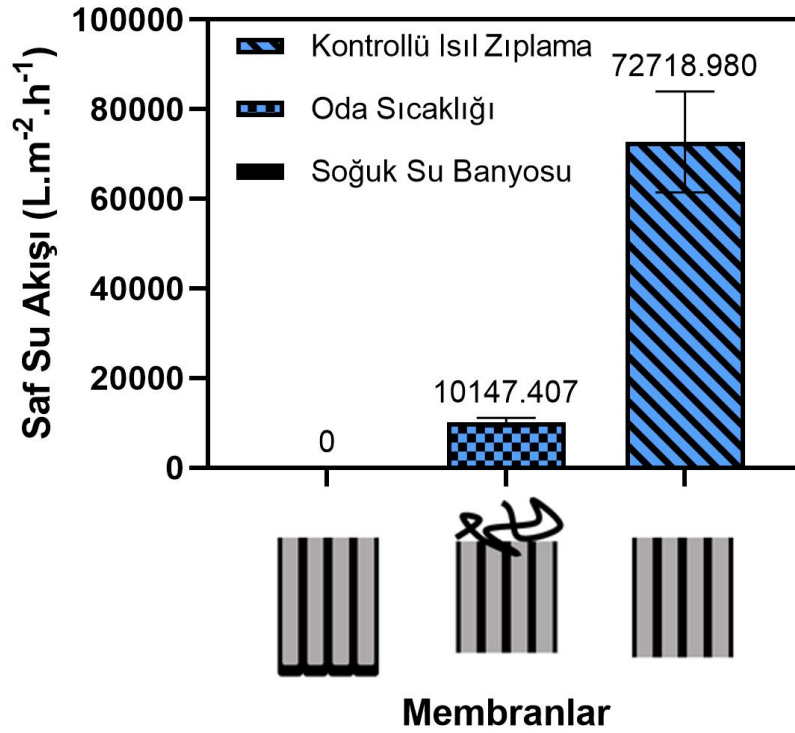


**Şekil 4.18.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran açık nanotüp uçları bulunan alt yüzeyinden elde edilmiş atomik kuvvet mikroskobisi görüntüsü. Ölçek 2 µm.

## 4.2. Titanyum Dioksit Nanotüp Tabanlı Membran Sistemlerin Membran Performans Testleri

### 4.2.1. Çapraz Akış Saf Su Geçirgenlik Testleri

Tamamlanan saf su geçirgenlik testleri sonucunda, üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilmiş 3 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı yapının çapraz akış saf su akış miktarları belirlenmiş ve aşağıda **Şekil 4.19.** ile belirtilmiştir.



**Şekil 4.19.** Çapraz akış saf su geçirgenlik testi sonucunda belirlenen 3 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı yapının saf su akış miktarları.

Alt uçları kapalı olduğu bilinen, oda sıcaklığında uygulama potansiyelinin ani olarak %10 seviyesine düşürülmesi ve soğuk su banyosu içinde uygulama potansiyelinin ani olarak %200 seviyesine çıkartılması ile üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı yapılar için çapraz akış sırasında membran boyunca herhangi bir saf su akışının gerçekleşmediği tespit edilmiştir. Bu nedenle taramalı elektron mikroskopisi (SEM) analizi ile nanotüplerin birbirleri arasında boşluk olarak gözükken ve literatürde sıralı *nanobambu* yapısı olarak yer alan tekli nanotüpler arasında herhangi bir su akışının gerçekleşmediği belirlenmiştir [122-124]. Bu nedenle alt uçları kapalı olan bu nanoseramik yapıların kreatinin tasfiye ve BSA reddediş testlerinin yapılmamasına karar verilmiştir.

Oda sıcaklığında uygulama potansiyelinin %200 seviyesine çıkartılması ve kontrollü ısı zıplama yardımı ile uygulama potansiyelinin %200 seviyesine çıkartılması ile 3 basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilen 2 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıda ise test başlatılıp kararlı hale geldikten sonra saf su akışının başladığı ve test süresi ile orantılı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Hassas tartı ile her 5 dakikada bir membran içinden geçen saf su miktarı ağırlığı tartılmış ve ölçüm sonrasında aşağıda **Denklem 12.** ile belirtilen hesaplama ile 3mm çapındaki çift taraflı bant üzerindeki deliğin efektif yüzey alanı üzerinden saf su akış miktarı birim zamanda birim yüzey alanından geçen saf su hacmi (PWF) olarak ( $L.m^{-2}.h^{-1}$ ) çevrilerek **Şekil 4.19.** ile gösterildiği biçimde kaydedilmiştir.

$$PWF_{Saf\ Su\ Akış\ Miktarı} = \frac{m_{Biriken\ Su}}{d_{H_2O} \cdot t_{Ölçüm\ Süresi} \cdot A_{Efektif\ Yüzey\ Alanı}} \quad (\text{Denklem 12})$$

Yapılan saf su geçirgenlik testi sonucunda, alt yüzeyleri açık nanotüplerden oluşan ve üst yüzeylerinde kaotik titanyum dioksit nanotel yapısı gözlenen nanoseramik membranların saf su akış miktarları **10.147,41 ± 958,83  $L.m^{-2}.h^{-1}$**  ve üst yüzeylerin temiz açık nanotüplerden oluşan nanoseramik membranların saf su akış miktarları ise **72.718,98 ± 11.225,17  $L.m^{-2}.h^{-1}$**  olarak hesaplanmıştır.

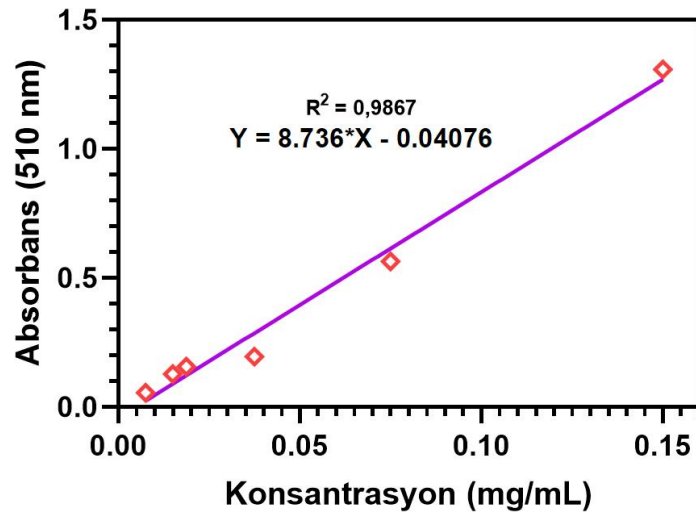
Saf su geçirgenlik testi sonucunda, üst yüzeyi kaotik titanyum dioksit nanotel yapılar ile kaplı olan ve üst yüzeyi temiz nanotüplerden oluşan 2 farklı nanoseramik yapının giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli (hemodiyaliz) ve implante edilebilir yapay böbrek modeli (ultra filtrasyon) için ayrı ayrı kreatinin tasfiye ve BSA reddediş testleri için uygun membranlar olduğuna karar verilmiştir.

#### 4.2.2. Jaffe - Spektrofotometre Yöntemi ile Kreatinin Analizi ve Kalibrasyon Grafiği

Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile oda sıcaklığında ve kontrollü ısı zıplama yöntemi ile üretilmiş 2 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran için yapay böbrek modelleri için yapılan testler ile elde edilen 1 mL hacmindeki kreatinin örneklerine aşağıda Çizelge 4.2. ile gösterilen konsantrasyonlarda deiyonize su ile hazırlanan geleneksel Jaffe çözeltisi [125-127] eklenip 15 dakika boyunca UV koruması altında bekletildikten sonra spektrofotometre yardımı ile çözeltilerin 510 nm dalga boyu altında absorbans değerleri ölçülmüştür. Model testleri öncesinde aşağıda Şekil 4.20. ile verilen kalibrasyon grafiği belirlenmiştir.

Çizelge 4.2. Kreatinin ölçümünde kullanılan geleneksel Jaffe çözeltisi konsantrasyonları.

	PİKİRİK ASİT	FOSFAT TAMPONU
MOLARİTE	25 mmol/L	300 mmol/L

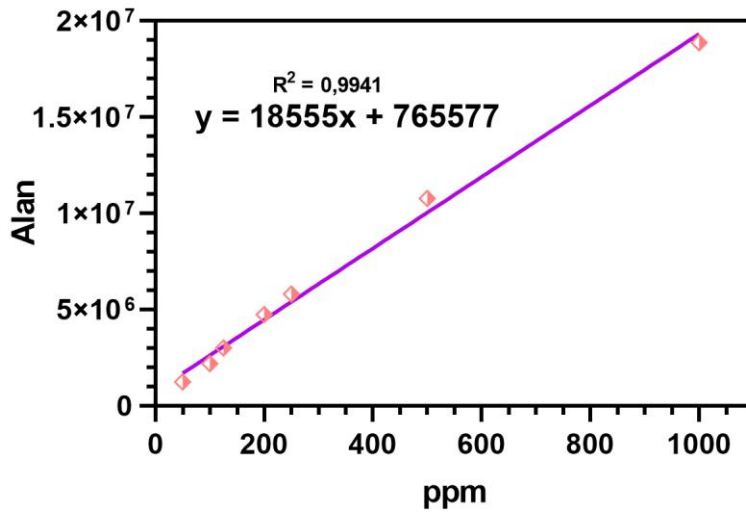


Şekil 4.20. Jaffe çözeltisi eklendikten sonra oluşan kreatinin çözeltilerinin 510 nm dalga boyu altında spektrofotometre kalibrasyon grafiği.

Jaffe – spektrofotometre ile kreatinin ölçümü için yapılan kalibrasyon işleminde 0,15 mg/mL, 0,075 mg/mL, 0,0375 mg/mL, 0,01875 mg/mL, 0,015 mg/mL ve 0,0075 mg/mL konsantrasyonlarındaki çözeltiler kullanılmıştır. Kalibrasyon denkleminin  $y = 8,736x - 0,04076$  olarak bulunmuş ve  $R^2$  değeri **0,9867** olarak hesaplanmıştır.

### 4.2.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile BSA Analizi ve Kalibrasyon Grafiği

Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile oda sıcaklığında ve kontrollü ısıl zıplama yöntemi ile üretilmiş 2 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membranlarda yapay böbrek modelleri için yapılan testler ile elde edilen 1mL hacmindeki BSA örnekleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) analizi ile ölçülmüştür. Model testleri öncesinde aşağıda Şekil 4.21. ile verilen kalibrasyon grafiği belirlenmiştir.



Şekil 4.21. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi için BSA konsantrasyonu kalibrasyon grafiği.

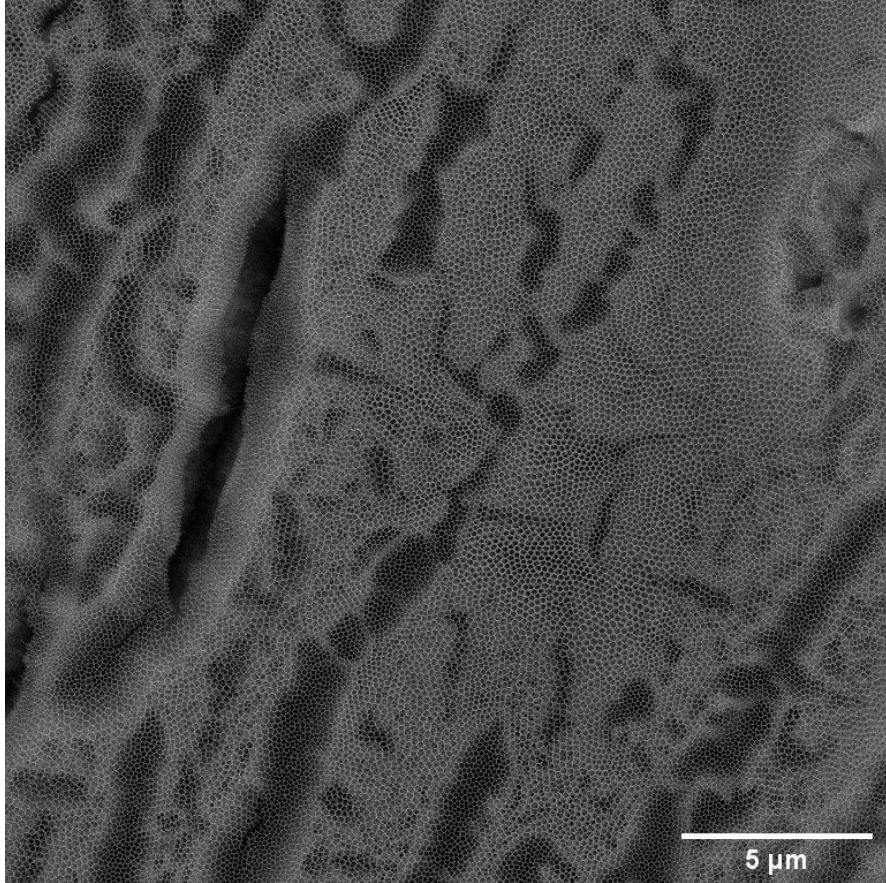
Yapılan yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile BSA analiz kalibrasyonu için 1 mg/mL (1000 ppm), 0,5 mg/mL (500 ppm), 0,25 mg/mL (250 ppm), 0,2 mg/mL (200 ppm), 0,1 mg/mL (100 ppm) ve 0,05 mg/mL (50 ppm) değerleri için alan-ppm grafiği oluşturulmuş ve oluşturulan doğru denklemi  $y = 18.555x + 765.577$  olarak bulunmuş ve  $R^2$  değeri **0,9941** olarak hesaplanmıştır.

Deneyler sırasında toplanan numunelerden elde edilen ppm değerlerine göre BSA konsantrasyonu hesaplanmış ve BSA reddediş değeri yüzde cinsinden gösterilmiştir. Hesaplama sonuçları kullanılan diyalizatın hacmi ile çarpılarak gerçek zamanlı BSA konsantrasyonları belirlenmiştir.



#### 4.2.4. Giyilebilir/Taşınabilir ve İmlante Edilebilir Yapay Böbrek Modeli İçin Dijital ve Deneysel Hata Analizi

Elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile oda sıcaklığında ve kontrollü ısı zıplama yardımı ile üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapılar ve 3 boyutlu yazıcı kullanılarak PETG filamet ile üretilmiş akış hücreleri ile oluşturulan giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrek modelleri için hata analizi yapılmıştır. Yapılan bu analizde, nanoseramik membran yapıların uygulama esnasında yapısal kusurlardan kaynaklanan ve taramalı elektron mikroskopisi görüntüleri aşağıda **Şekil 4.22** ile gösterilen mikro çatlakların akış sırasında aşınıp makro kırıklara dönüşerek kusur boyunca yaşanabilecek aşırı akış (overflow) durumu Ansys R2 – Fluent bilgisayar programı üzerinden yapılan simülasyon ve deneysel olarak yapılan testler ayrı ayrı incelenerek karşılaştırılmıştır.



**Şekil 4.22.** Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının üst yüzeyinde gözlenen mikro çatlak yapılar. Ölçek 5µm.

Ansys R2 Fluent bilgisayar programı üzerinden dijital olarak yapılan hata analizi için simülasyon parametreleri belirlenirken, giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modellerinde, akış stabil hale geldikten sonra hortum (R = 2 mm) içindeki debi ile akış hücresi bağlantısı (R = 1 mm) içindeki debinin aynı olduğu bilinmektedir.

Simülasyon parametrelerinde akış hızları, deneysel yapay kan akış hızı 25 mL/dk ve diyalizat akış hızı 50 mL/dk olarak kullanılan değerler üzerinden aşağıda verilen **Denklem 13-19** ile belirtildiği şekilde sırasıyla **0,530 m/s** ve **1,061 m/s** olarak hesaplanmış ve modellemelerde bu parametreler kullanılmıştır. Aşağıda yapay kan akış hızı hesaplaması üzerinden yapılan hesaplamalar gösterilmiştir.

$$Q_{hortum} = Q_{bağlantı} \quad (\text{Denklem 13})$$

$$V_{hortum} \cdot A_{hortum} = V_{bağlantı} \cdot A_{bağlantı} \quad (\text{Denklem 14})$$

$$Q_{hortum} = V_{bağlantı} \cdot (\pi \cdot r_{bağlantı}^2) \quad (\text{Denklem 15})$$

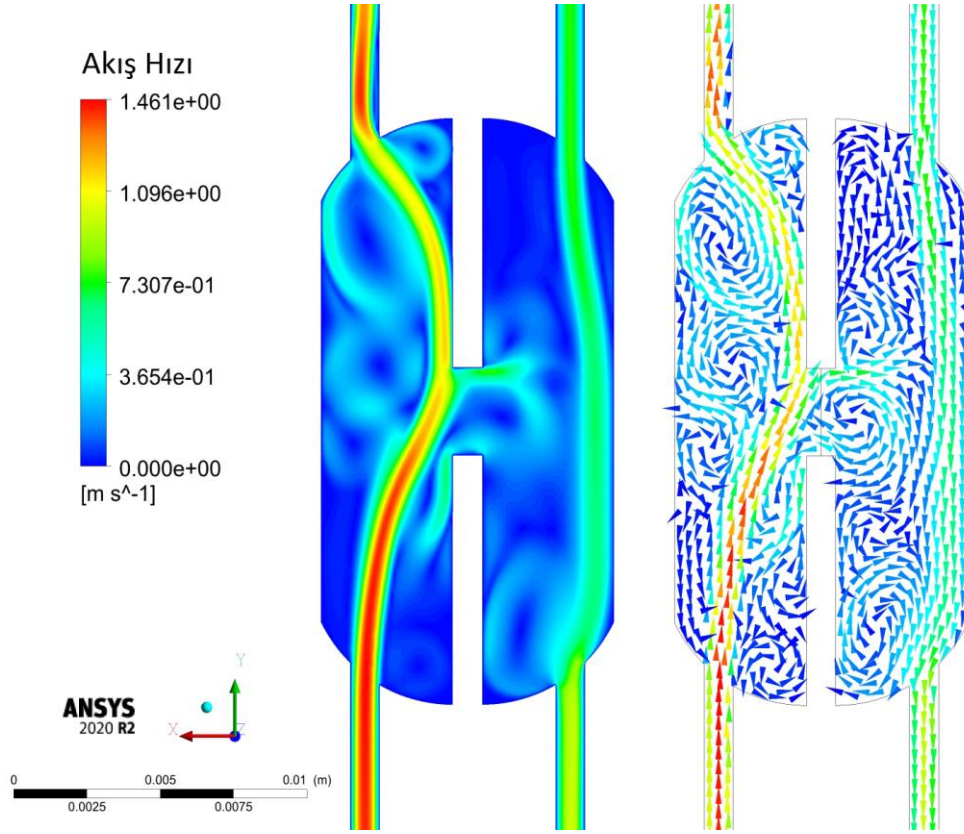
$$25 \frac{mL}{dk} \cdot \frac{1000 mm^3}{mL} \cdot \frac{1dk}{60s} = V_{bağlantı} \cdot (\pi \cdot (0.5mm)^2) \quad (\text{Denklem 16})$$

$$V_{bağlantı} = 530 \frac{mm}{s} \quad (\text{Denklem 17})$$

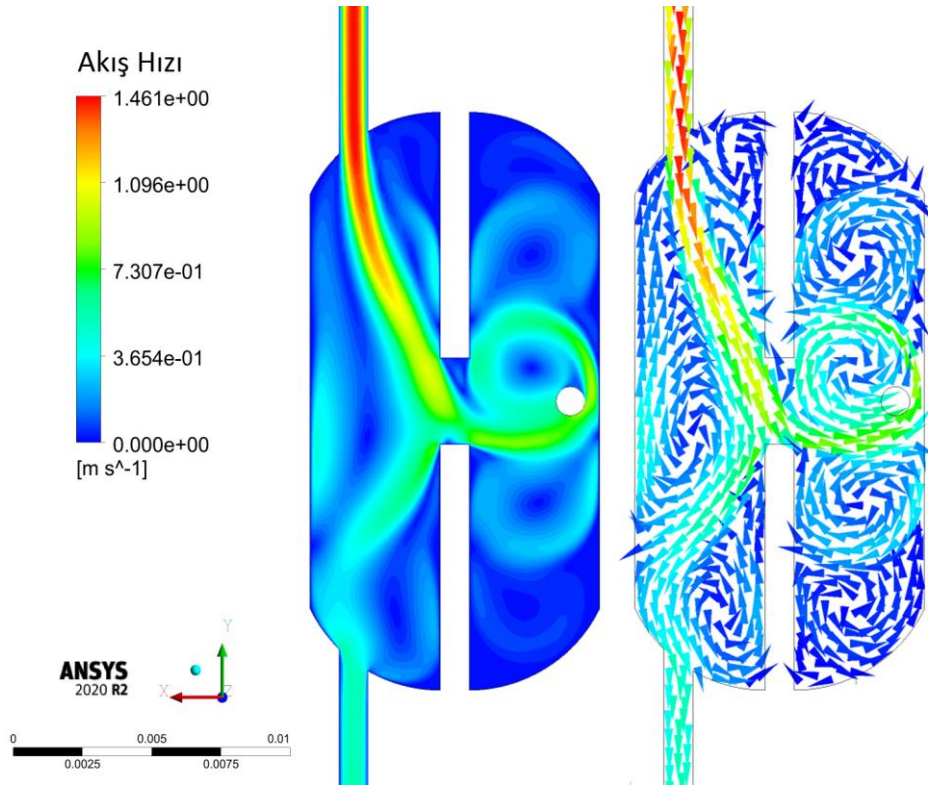
$$V_{bağlantı} = 530 \frac{mm}{s} \cdot 0,001 \frac{m}{mm} \quad (\text{Denklem 18})$$

$$V_{bağlantı} = 0,530 \frac{m}{s} \quad (\text{Denklem 19})$$

Simülasyon parametrelerinde örgüler, akış hücrelerinin katı iç duvarları 50 µm boyutundaki sert örgü (hard mesh) ve modellenen sıvı akışı 50 µm boyutunda yumuşak örgü (soft mesh) olarak belirlenmiştir. Simülasyon parametresinde akışı modellenen sıvı, yoğunluğu 0,997 g/mL olan saf su olarak belirlenmiştir. Hesaplanan giriş bağlantısı akış hızı değerleri üzerinden hata analizleri yapılmıştır. Nanoseramik membran yapıdaki mikro çatlakların, makro kırıklara dönüşerek %100 sıvı transferine neden olacağı bir hata durumu modellenmiştir. Giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrek modelleri için yapılmış hata analizleri **Şekil 4.23** ve **Şekil 4.24** ile belirtilmiştir.

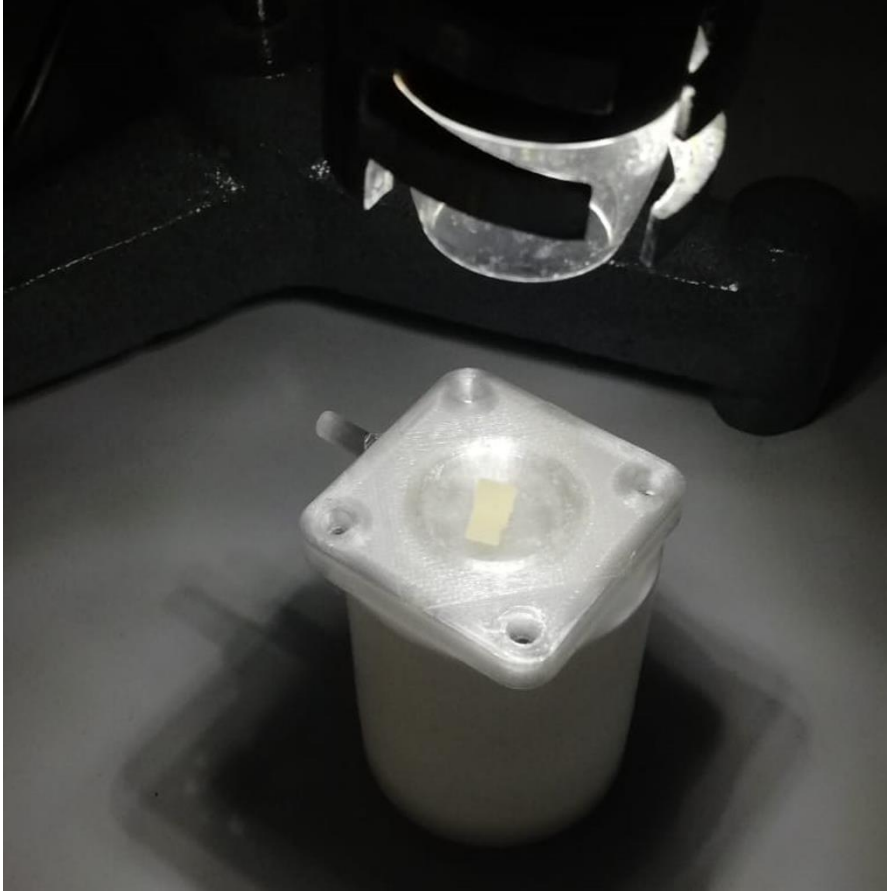


Şekil 4.23. Giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli için simüle edilen hata durumu.



Şekil 4.24. İmplant edilebilir yapay böbrek modeli için simüle edilen hata durumu.

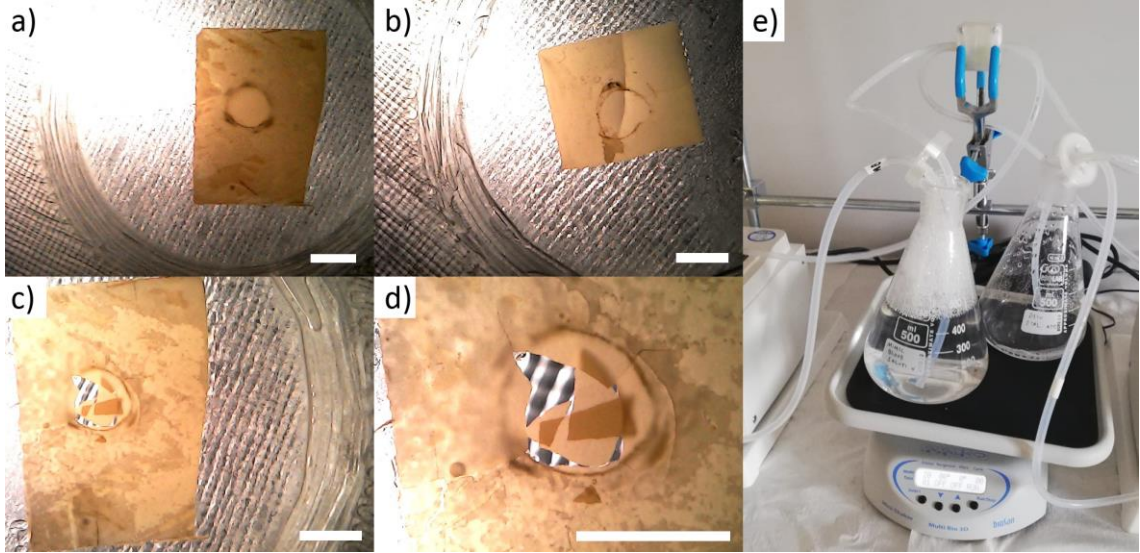
Deneyisel olarak hata analizi yapılacak olan membran sistemlerinde, nanotüp tabanlı membran yapıların çift taraflı bant üzerine transfer işleminin ardından optik mikroskop görüntüleri aşağı **Şekil 4.25** ile belirtildiği şekilde çekilmiştir.



**Şekil 4.25.** Membran transfer işlemi sonrasında implante edilebilir yapay böbrek modeli için kurulan titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran sisteminin demonte hali üzerinden alınan optik mikroskop görüntüleme işlemi.

Nanoseramik membran sistemlerinin optik mikroskop görüntüleri alındıktan sonra, hücreler önceki bölümlerde giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrek modelleri için bahsedilen test düzeneklerine uygun şekilde kapatılıp ilgili test düzeneğine yerleştirilerek test işlemleri başlatılmıştır. Testler sırasında implante edilebilir yapay böbrek modeli için hem oda sıcaklığında hem de kontrollü ısıl zıplama ile üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapılarında 12 saat ve üzeri test süreleri boyunca dijital modelleme ile ön görülen mikro çatlak ya da makro kusur kaynaklı potansiyel aşırı sıvı akışı gözlenmemiştir.

Ancak, yapılan testler sırasında hem oda sıcaklığında hem de kontrollü ısıl zıplama yöntemi ile üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların **giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli** testlerinde ilk 30 dakika içinde **Şekil 4.26** ile gösterildiği gibi mikro çatlak ve makro kırıklar nedeniyle diyalizattan yapay kan tarafına doğru 200 mL hacminde bir aşırı sıvı akışı (overflow) gözlenmiştir.

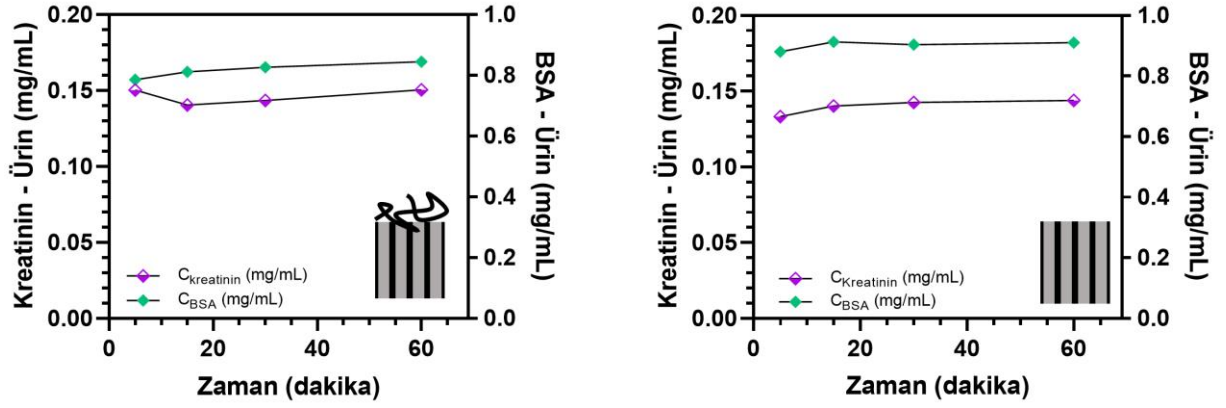


**Şekil 4.26.** Giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modeli testinde kullanılan titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran sistemi test öncesi (a), testler sırasında oluşan mikro çatlak yapı (b), testler sırasında oluşan makro kırık yapı (c-d), test sırasında çözelti erlenlerinde gözlenen aşırı sıvı akışı (e). Tüm ölçekler 3 mm.

Giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modelleri için yapılan testlerde tekrarlı olarak titanya nanotüp tabanlı membran yapınının 30 ile 45 dakika arasındaki sürelerde 3 mm çaplı delik boyunca mekanik olarak deforme olup, mikro çatlak yapıların ve makro kırıkların oluştuğu gözlenmiştir. Yapılan deneysel hata gözlemi ile Ansys R2 Fluent simülasyonu ile elde edilen hata modellemesi sıvı akış hızı yüksek olan kanaldan (diyalizat akış hücresi), sıvı akış hızı düşük olan kanala (yapay kan akış hücresi) doğru aşırı sıvı transferi olduğunu doğrulamaktadır.

#### 4.2.5. İmplant Edilebilir Yapay Böbrek (*Ultrafiltrasyon*) Modeli İçin Kreatinin Tasfiye ve BSA Reddediş Özellikleri

Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile oda sıcaklığında ve kontrollü ısıl zıplama yöntemi ile üretilen iki farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının üç boyutlu yazıcı ile PETG malzemeden üretilmiş implant edilebilir yapay böbrek modeli için membran performans özelliklerini belirlemek için yapılan testler sonucunda yapay üreter çıkışından sızıntı şeklinde toplanan sıvı numuneler üzerinden önceki bölümlerde bahsedilen spektrofotometre ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemleri ile 5, 15, 30 ve 60 dakika için kreatinin ve BSA konsantrasyonları belirlenmiş ve aşağıda **Şekil 4.27** 'de verilmiştir.



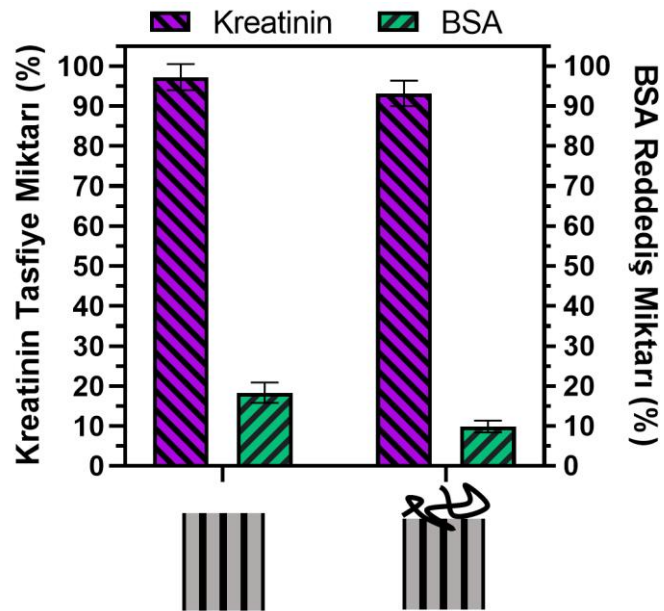
**Şekil 4.27.** Oda sıcaklığında ve kontrollü ısıl zıplama ile üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapılar içinden transfer edilen solüsyonlar içindeki kreatinin ve BSA konsantrasyonları.

Test süreçleri boyunca hata analizi üzerinden gerçekleşme durumunda sonuçları öngörülen nanoseramik membran yapı üzerinde oluşabilecek mikro çatlak ve makro kırık yapıların neden olabileceği aşırı sıvı akışı (overflow) durumu ile toplanan sıvı miktarında beklenmeyen bir artış ve implant edilebilir yapay böbrek modeli akış hücresinin üreter kanalı çıkışından toplanan sıvı numuneler içindeki kreatinin ve BSA konsantrasyonlarının deneylerde kullanılan yapay kan çözeltilerinin **0,15 mg/mL** kreatinin ve **1,0 mg/mL** BSA konsantrasyonlarına eriştiği gözlenmemiştir.

$$\%_{Kreatinin\ Tasfiye} = \left( \frac{C_{sızıntı}}{C_{yapay\ kan\ çözeltisi}} \right) \times 100 \quad (\text{Denklem 20})$$

$$\%_{BSA\ Reddediş} = \left( 1 - \frac{C_{sızıntı}}{C_{yapay\ kan\ çözeltisi}} \right) \times 100 \quad (\text{Denklem 21})$$

Ölçümlerin değerlendirilmesi sonucunda, iki farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının implante edilebilir yapay böbrek uygulamalarındaki membran performansının ifade edilmesinde kullanılan ve literatürde yer alan yüzde kreatinin tasfiye miktarı [128-129] ve yüzde BSA reddediş miktarı [130-131] yukarıda verilen **Denklem 20-21** ile hesaplanmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda, kontrollü ısı zıplama ile üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının yüzde kreatinin tasfiye miktarı **%97,25 ± 3,28** ve yüzde BSA reddediş miktarı **%18,33 ± 2,53** olarak belirlenmiştir. Oda sıcaklığında üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının yüzde kreatinin tasfiye miktarı ise **%93,21 ± 3,18** ve yüzde BSA reddediş miktarı **%9,81 ± 1,46** olarak belirlenmiştir. İki farklı nanotüp tabanlı membran yapının yüzde kreatinin tasfiye ve BSA reddediş miktarları sırasıyla aşağıda **Şekil 4.28** ile gösterilmiştir.



**Şekil 4.28.** Elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile oda sıcaklığında ve kontrollü ısı zıplama yöntemi ile üretilen iki farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının implante edilebilir yapay böbrek modeli için yüzde kreatinin tasfiye ve yüzde BSA reddediş miktarları.

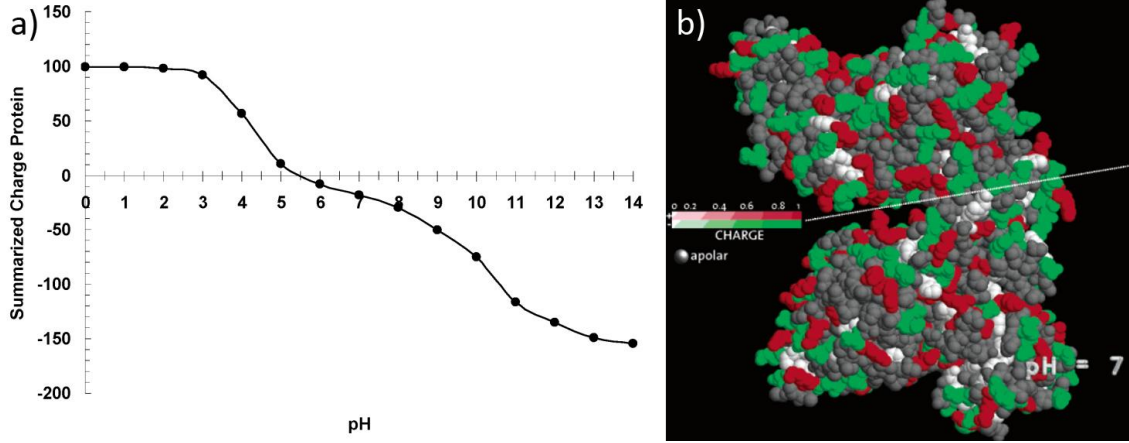
Yapılan testler sonucunda elde edilen bulgular üzerinden, iki farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapının kreatinin tasfiye miktarları karşılaştırıldığı zaman, molekül boyutu gözenek boyutuna göre çok daha küçük olan kreatinin molekülünün [132] iki nanoseramik yapının içinden deiyonize su ile birlikte kolaylıkla geçebildiği ve bu yapılardaki yüzde kreatinin tasfiye miktarının birbirine çok yakın ve **yaklaşık %95** olduğu tespit edilmiştir.

Ancak testler ile elde edilen BSA reddediş sonuçlarına bakıldığında, kreatinine göre daha büyük bir molekül olan ama membran gözenek boyutuna göre oldukça küçük bir molekül olan BSA molekülünün [133] iki farklı nanoseramik membran yapı içinde su ile birlikte hareket ederken farklı oranlarda membranlar tarafından reddedildiği tespit edilmiştir. Üç basamaklı anodik oksidasyon ile oda sıcaklığında üretilen ve taramalı elektron mikroskopisi yardımı ile üst yüzeylerinde kaotik titanya nanofiber yapıların olduğu gözlenen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapılar için yüzde BSA reddediş miktarı **%9,81 ± 1,46** olarak bulunmuş, kontrollü ısı zıplama ile üretilen ve üst yüzeylerinde kaotik titanya nanofiber yapı oluşumu gözlenmeyen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapılar için ise yüzde BSA reddediş miktarı **%18,33 ± 2,53** olarak bulunmuştur.

Alt yüzey nanomorfolojilerinin aynı ancak üst yüzey nanomorfolojilerinin birbirinden farklı olduğu gözlenen bu nanoseramik membran yapılarda gözlenen BSA reddediş karakteristiği için literatürde yer alan çalışmalar incelenmiştir. Mevcut literatür içinde, BSA molekülünün elektrostatik yüzey yükünün sıfır olduğu pH değerinin (isoelektrik noktasının) **pH 5,56** olduğu bilinmekte [134] ve daha yüksek pH değerlerinde proteinin elektrostatik yüzey yükünün negatif, daha düşük pH değerlerinde ise pozitif elektrostatik yüzey yükünde olduğu [135] ifade edilmektedir. BSA molekülü bahsedilen yüzey elektrostatik yükü farklı pH değerleri için **Şekil 4.29.** ile belirtilmiş ve pH 7 değeri için bu proteinin yük dağılımı gösterilmiştir.

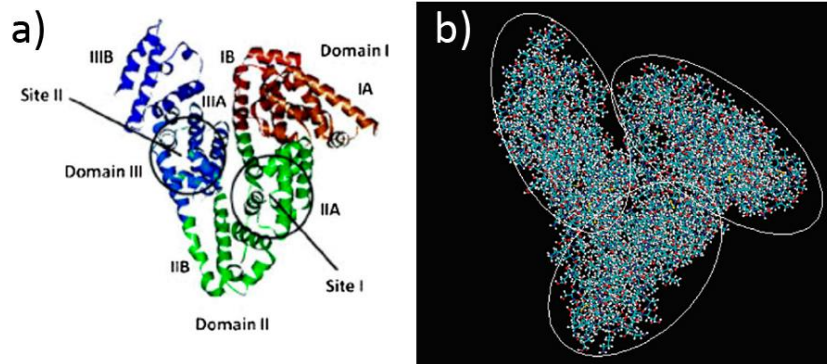


Hem bu çalışma dahilinde akış hücreleri düzeneklerinde kullanılan deiyonize su bazlı yapay kan çözeltisi hem de nihai uygulamada hedeflenen çözelti olan kanın pH değerleri 7-7,40 aralığında olduğu bilinmektedir. Gerçek biyomedikal uygulama doğrultusunda kanın pH değeri (**pH 7,35-7,45**) için BSA molekülünün negatif yüzey yüküne sahip olduğu bilinmektedir [135].



**Şekil 4.29.** BSA molekülünün farklı pH değerlerindeki elektrostatik yüzey yükü (a) ve pH 7 değeri için yük dağılımı: yeşil negatif yükü, kırmızı pozitif yükü, gri ise apolar bölgeleri ifade etmektedir (b) [134].

Mevcut literatür içinde BSA molekülünün **Şekil 4.30** ile belirtilen kristal yapısı boyunca 3 farklı bölgeye (domain) sahip olduğu [136] ve pH 7,4 için bu bölgelerdeki metil ( $\text{CH}_3$ ) grupları ile **yüzey yükü bulunmayan (nötr)** hidrofobik yüzeylere, karboksilik asit ( $-\text{COOH}$ ) grupları ile hidrofilik yüzeylere **çekici elektrostatik kuvvetler sebebiyle** bağlanma eğiliminde olduğu [137] bilinmektedir.



**Şekil 4.30.** BSA molekülünün kristal yapısı (a) ve moleküler modelleme ile gösterilen BSA molekülünde yer alan 3 farklı bölge (b) [134-135].

Bu tez çalışması dahilinde üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilmiş titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların kapalı alt uçlarının açılması sırasında uygulama potansiyelinin %200 seviyesine çıkartılması sırasında nanoseramik membran yapıların alt yüzeylerinin mevcut literatürde bahsedildiği üzere negatif yüzey yüküne neden olacak  $[\text{TiF}_6]^{2-}$  yapısı enerji dağılımlı x-ışını analizi (EDX) ile tayin edilmiş ve Bölüm 4.1.2.'de gösterilmiştir. Mevcut literatürde yer alan ultrafiltrasyon membranları ve BSA reddediş özellikleri çalışmaları incelendiğinde, negatif yüklü yüzeylerin uygun pH değeri altında negatif yüklü BSA molekülünü itici elektrostatik kuvvetler ile membran yüzeyinden uzaklaştırarak membranın tıkanmasının önüne geçtiği ve BSA reddedişini arttırdığı bilinmektedir [138-139].

Literatür içinde yer alan çalışmalarda, membranın hidrofiliği ile BSA reddediş arasında doğru orantılı bir artış olduğu bilinmektedir [140]. Ayrıca, çok bileşenli nanoseramik membranlardaki titanyum dioksit konsantrasyonu ile BSA reddediş arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu da bilinmektedir [141]. Mevcut literatür dahilinde, elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilen titanyum dioksit nanotüp yüzey dizilerinin, kristal yapılarına göre BSA reddediş özelliklerinin değiştiği ve titanyum dioksit amorf yapıda diğer kristal yapılarına göre daha yüksek BSA reddediş özellikleri gösterdiği bilinmektedir [142].

Her ne kadar literatür üzerinde, elektrokimyasal anodik oksidasyon ile üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üst yüzeylerinde bu tez çalışması dahilinde gözlenen kaotik titanya nanofiber yapının BSA reddediş özellikleri hakkında bir bilgi olmasa da benzer nanomorfolojilerde elektroğirme yöntemi ile üretilen farklı kristal fazlardaki titanyum dioksit nanofiber yapıların BSA emilim (absorption) yeteneklerinin çok yüksek olduğu belirlenmiştir [143]. Bu nedenle elektrokimyasal anodik oksidasyon ile oda sıcaklığında üretilmiş titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların üst yüzeylerinde gözlenen kaotik titanya nanofiber yapılar nedeni ile bu membranın BSA reddediş kabiliyetinin kontrollü ısıl zıplama ile üretilen ve üst yüzeylerinde kaotik titanya nanofiber yapı oluşumu gözlenmeyen nanoseramik membran yapıya göre daha düşük olduğu söylenebilmektedir.

## 5. YORUM

Sunulan tez çalışması dahilinde, üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile ucuz ve hızlı bir şekilde üretilen ve yüksek biyouyumluluk özelliklerinden dolayı dental, ortopedik implantlar, biyosensör uygulamaları gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılan titanyum dioksit nanotüp yüzey dizileri üzerinden post anodizasyon sırasında uygulama potansiyelinin farklı elektrolit sıcaklıkları altında %200 seviyesine çıkartılması ve %10 seviyesine indirilmesiyle 3 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran adayının üretimi gerçekleştirilmiştir. Giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrekler gibi kan filtrasyon uygulamalarında membran olarak kullanılabilirliği sorgulanan bu 3 farklı membran adayı için taramalı elektron mikroskopisi (SEM), enerji dağılımlı x-ışını analizi (EDX), x-ışını kırınım analizi (XRD), atomik kuvvet mikroskopisi (AFM), su temas açısı (WCA) ve çapraz akış saf su geçirgenlik testleri (PWF) yapılmıştır. Yapılan testler sonucunda saf su geçirgenliği belirlenen 2 farklı nanoseramik membran yapı için 3 boyutlu yazıcı ile yüksek biyouyumluluk özelliği gösteren PETG malzemedен giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrek modelleri için akış hücreleri hazırlanmış ve peristaltik pompalar ile kurulan deney düzenekleri içinde kreatinin tasfiye ve bovin serum albümin reddediş miktarları belirlenmiştir. Yapılan analizler ve testler mevcut literatür içerisinde yer alan çalışmalar ile ilgili bölümlerde detaylı olarak tartışılmıştır.

Buna göre;

- Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların SEM analizi ile elde edilen yüzey görüntüleri üzerinden yapılan görüntü işleme ile glomerular filtrasyon uygulamalarında limitasyon faktörü olan daha küçük yarıçaplarda gözeneklerin olduğu tayin edilen alt yüzeylerinin **gözenek boyutu (~49 nm)** ve **yüzey gözenekliliği (%35,84)** belirlenmiştir.
- Post anodizasyon sırasında oda sıcaklığında üretilen titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların SEM analizi ile elde edilen yüzey görüntüleri üzerinden üst yüzeylerinde homojen bir katman halinde ortaya çıkan **kaotik titanyum dioksit nanotel** yapıların oluştuğu belirlenmiştir.

- Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların SEM analizi ile elde edilen kesit görüntüleri üzerinden glomerular filtrasyon uygulamalarında filtrasyon performansını etkileyen **membran kıvrımlılığı (bir boyutlu tüp yapıda)** ve **membran kalınlığı (~30 µm)** belirlenmiştir.
- Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların filtrasyon uygulamalarında efektif yüzey alanı olarak belirlenen alt yüzeyleri üzerinden yapılan EDX analizi sonucunda titanyum, oksijen ve flor atomlarının izlerine rastlanmış ve analiz sonuçları ile mevcut literatür çalışmaları ile karşılaştırılarak bu yüzeylerin ağırlıklı olarak nötr **titanyum dioksit (TiO<sub>2</sub>)** ve daha az miktarda negatif yüklü **titanyum florür (TiF<sub>6</sub><sup>2-</sup>)** yapılarından oluştuğu belirlenmiştir.
- Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların XRD analizi ile elde edilen ölçüm sonuçları ve literatürde yer alan çalışmalar kıyaslandığında üretim sırasında kullanılan titanyum elektrot üzerinden kururken kendiliğinden ayrıldığı gözlenen nanoseramik membran yapının **amorf yapıda** olduğu belirlenmiştir.
- Üretilen 3 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapı adayını için SEM analizi ile belirlenen üst ve alt yüzey morfolojileri (kapalı ve açık nanotüp alt uçları, açık nanotüp üst uçları ve kaotik titanya nanotel yüzey) için WCA analizi ile ıslanabilirlik özellikleri incelenmiş ve mevcut literatürde yer alan çalışmalar ile kıyaslandığı zaman kaotik titanya nanotel yüzeyin su temas açısı (**59°**) ve kapalı nanotüp uçları bulunan yüzeyin temas açısı (**51°**) olarak tayin edilmiştir. Ayrıca, üst ve alt yüzeylerde bulunan açık uçlu nanotüp morfolojilerindeki yüzeylerin **süperhidrofilik (<10°)** özellik gösterdiği belirlenmiştir.
- Titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapılardan alt yüzeylerindeki nanotüp uçlarının açık olduğu SEM analizi ile belirlenen 2 farklı nanoseramik membranda gözlenen ortak alt yüzeyin AFM analizi ile elde edilen sonuçlara göre kan filtrasyon uygulamalarında renal kan akışı ile etkileşmesi düşünülen ve efektif limitasyon faktörü olarak belirlenen yüzeyin **yüzey pürüzlülüğü (28,9 nm)** olarak belirlenmiştir.
- Üretilen 3 farklı titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran adayını için çapraz akış saf su geçirgenlik testi yapılmış ve saf su akış miktarları sırasıyla; üst uçları açık alt uçları kapalı nanotüp tabanlı yapı için **0 L.m<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>**, alt uçları açık ve üst yüzeylerinde kaotik nanofiber yapı gözlenen nanotüp tabanlı yapı için

**10.147,41±958,41 L.m<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>** ve alt ve üst uçları açık nanotüp tabanlı yapı için **72.718,98±11.225,17 L.m<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>** olarak belirlenmiştir. Yapılan saf su geçirgenlik testi sonucunda, soğuk su banyosunda ve post anodizasyon işlemi sırasında uygulama potansiyelinin ani olarak %10 seviyesine düşürülmesi ile alt uçlarının kapalı nanotüplerden oluştuğu bilinen nanoseramik yapının çapraz akış saf su testleri sırasında saf suyu geçirmemesi nedeni ile bir membran yapı olmadığı tayin edilmiştir. Bu test ile elde edilen bulgu dahilinde, nanotüplerin dış yüzeyleri arasında kalan ve nanotüplerin birbirine nanobambu yapılar ile bağlandığı gözlenen boşluklarda saf su akışının olmadığı tespit edilmiştir. Bu tespit ile bu tez çalışmasında sunulan diğer membran yapılar için nanotüpler arasında bir mekanik sıvı difüzyonunun olmadığı tespit edilmiştir.

- Üretilen membran yapıların kan filtrasyon uygulamalarında kullanılabilirliğini test etmek için giyilebilir/taşınabilir ve implante edilebilir yapay böbrek modelleri, deneysel çalışmalar bölümünde detaylı olarak anlatılan üç boyutlu PETG akış hücreleri ve deney düzenekleri ile oluşturulmuştur. Üretilen nanoseramik membran yapıların SEM analizi ile elde edilen yüzey görüntüleri üzerinden üst yüzeylerindeki yapısal mikro çatlak kusurları tespit edilmiş ve bu kusurların biyoyoungulama sırasında aşınarak makro boyutta kırıklara dönüşmesiyle membranın işlevsiz hale gelmesi durumu ön görülerek Ansys R2 Fluent bilgisayar programı üzerinden deneyler sırasında gerçekleşecek **hata durumu dijital ortamda simüle edilmiştir**. Yapılan hata analizi dahilinde nanoseramik membranlarda oluşacak makrokırıkların iki yapay böbrek modeli için de akış hızı daha fazla olan diyalizatın akış hızı daha yavaş olan yapay kan yönüne doğru aşırı ve kontrolsüz sıvı akışına neden olabileceği tespit edilmiştir.
- Deney düzenekleri üzerinde gerçekleştirilen giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek model testlerinde membranın iki yüzeyinin de sıvı akışı sırasında aşınmaya ve mekanik strese maruz kaldığı ve uygulamanın 30 ile 45 dakikaları arasında hata analizi ile öngörüldüğü şekilde kırılarak yapay kanın diyalizat yönünde **~200 mL/dk** olduğu tespit edilmiştir. Bu tespit dahilinde elektrokimyasal anodik oksidasyon ile üretilen titanyum dioksti nanotüp tabanlı membran yapıların **giyilebilir/taşınabilir yapay böbrek modellerinde kullanılmaması gerektiği** savunulmaktadır. Ancak, dijital hata analizi ile implante edilebilir yapay böbrek modellerinde öngörülen membran başarısızlığı, nanoseramik membranın sadece

alt yüzeyinin sıvı akışına maruz kalması nedeni ile kırılmadığı olarak deneysel olarak gözlenmemiştir. Bu nedenle titanyum dioksit nanotüp tabanlı membran yapıların **implante edilebilir yapay böbrek modellerinde kullanılabilir olduğu** savunulmaktadır.

- Üç basamaklı elektrokimyasal anodik oksidasyon yöntemi ile üretilen 2 farklı membran yapı için implante edilebilir yapay böbrek modeli üzerinden yüzde kreatinin tasfiye miktarları ve yüzde BSA reddediş miktarları belirlenmiştir. İki farklı nanoseramik membran için yüzde kreatinin tasfiye miktarlarının **%90 ve üzeri** olduğu belirlenmiştir. Üst yüzeylerinde kaotik nanotel yapı bulunan nanoseramik membran yapıların yüzde BSA reddediş miktarları **~ %10** ve üst yüzeylerinde açık uçlu nanotüplerin bulunduğu membran yapıların yüzde BSA reddediş miktarları **~%19** olarak belirlenmiştir. Literatürde yer alan çalışmalar incelendiği zaman iki farklı nanomorfolojiye sahip olan nanoseramik membranın alt yüzeylerinde EDX analizi ile belirlenen negatif yüklü titanyum florür ( $TiF_6^{2-}$ ) yapısının negatif yüklü BSA moleküllerini negatif elektrostatik itici kuvvet etkisi ile membran yüzeyinden uzaklaştırmaya çalıştığı belirlenmiştir. Son olarak, kaotik titanya nanotel yapının statik yük bakımından nötr olması, yüksek yüzey alanı, amorf yapısı ve ıslanabilirlik özellikleri nedeni membran sonunda (üreter çıkışında) BSA moleküllerinin emilimine (absorption) sebep olarak alt yüzeydeki negatif elektrostatik itici kuvveti azalttığı ve bu nedenle oda sıcaklığında üretilen membran yapının BSA reddediş özelliğinin kontrollü ısı zıplama ile üretilen membran yapıya göre daha düşük gösterdiği savunulmaktadır.
- Sunulan tez çalışmasında modellenen implante edilebilir yapay böbrek uygulamalarında yüksek saf su geçirim ve kreatinin tasfiye özellikleri gösterdiği tespit edilen titanya nanotüp tabanlı membranların BSA reddediş yeteneğinin uygulama gereksinimlerini karşılamadığı tespit edilmiştir. Bu tez çalışması, gelecekte bu gereksinimin karşılanmasına, *in vitro* biyoyumluluk ve hemoyumluluk özelliklerinin belirlenmesine ve iyileştirilmesine yönelik çalışmalara kapı aralamaktadır. Ayrıca, bu tez çalışması implante edilebilir yapay böbreklerde kullanılan nanoseramik membran yapıların *ex vivo* ve *in vivo* çalışmalarına ışık tutacağı öngörülmektedir.

- Ek olarak, biyoayırıştırma ve filtrasyon uygulamalarında yüksek performanslı nanogözenekli membran yapılarına olan ihtiyaç gittikçe artmaktadır. Bu sebepten dolayı bu tez çalışmasında, gözenek boyutu, gözeneklilik, kalınlık gibi membran özellikleri nanomühendislik yaklaşımlarıyla kontrol edilebilen seramik malzemelerin tekrar edilebilir bir şekilde üretimine olanak sağlayan bir metod geliştirilmiş olup bu yapıların ileride mikro elektromekanik sistemlerde, ön filtrasyon elemanlarında, biyosensörlerde kullanılabileceği yeni proje ve çalışmalarda yer alacağı öngörülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- [1] Lazarovits, J., Chen, Y. Y., Sykes, E. A., & Chan, W. C. (2015). Nanoparticle–blood interactions: the implications on solid tumour targeting. *Chemical Communications*, 51(14), 2756-2767.
- [2] Anderson, N. L. (2004). Polanski M, Pieper R, Gatlin T, Tirumalai RS, Conrads TP, Veenstra TD, Adkins JN, Pounds JG, Fagan R, Lobley A. *The human plasma proteome: a nonredundant list developed by combination of four separate sources. Mol Cell Proteomics*, 3, 311-326.
- [3] <https://www.histology.leeds.ac.uk/blood/> (Erişim Tarihi: 09.04.2022, 14:30)
- [4] Sensoy, I. (2021). A review on the food digestion in the digestive tract and the used in vitro models. *Current research in food science*, 4, 308-319.
- [5] Nguyen, N., Thurgood, P., Sekar, N. C., Chen, S., Pirogova, E., Peter, K., ... & Khoshmanesh, K. (2021). Microfluidic models of the human circulatory system: versatile platforms for exploring mechanobiology and disease modeling. *Biophysical reviews*, 13(5), 769-786.
- [6] Katunuma, N., Okada, M., & Nishii, Y. (1966). Regulation of the urea cycle and TCA cycle by ammonia. *Advances in enzyme regulation*, 4, 317-335.
- [7] Weiner, I. D. (2007). Hamm LL. *Molecular mechanisms of renal ammonia transport. Annu Rev Physiol*, 69, 317-340.
- [8] Kashani, K., Rosner, M. H., & Ostermann, M. (2020). Creatinine: from physiology to clinical application. *European journal of internal medicine*, 72, 9-14.
- [9] Jourde-Chiche, N., & Burtey, S. (2020). Accumulation of protein-bound uremic toxins: the kidney remains the leading culprit in the gut-liver-kidney axis. *Kidney International*, 97(6), 1102-1104.



- [10] Scott, R. P., & Quaggin, S. E. (2015). The cell biology of renal filtration. *Journal of cell biology*, 209(2), 199-210.
- [11] Aarts, P. A., Bolhuis, P. A., Sakariassen, K. S., Heethaar, R. M., & Sixma, J. J. (1983). Red blood cell size is important for adherence of blood platelets to artery subendothelium.
- [12] Stevens, L. A. (2006). Coresh J, Greene T, Levey AS. *Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med*, 354, 2473-2483.
- [13] Vallon, V., & Thomson, S. C. (2020). The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 16(6), 317-336.
- [14] Denic, A., Mathew, J., Lerman, L. O., Lieske, J. C., Larson, J. J., Alexander, M. P., ... & Rule, A. D. (2017). Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2349-2357.
- [15] Glassock, R. J., & Rule, A. D. (2016). Aging and the kidneys: anatomy, physiology and consequences for defining chronic kidney disease. *Nephron*, 134(1), 25-29.
- [16] Hofmann, W., Ehrich, J. H., Guder, W. G., Keller, F., & Scherberich, J. (2012). Diagnostic pathways for exclusion and diagnosis of kidney diseases. *Clinical Laboratory*, 58(9), 871.
- [17] Chin, A. I., Sheth, V., Kim, J., & Bang, H. (2019). Estimating residual native kidney urea clearance in hemodialysis patients with and without 24-hour urine volume. *Kidney medicine*, 1(6), 376-382.
- [18] Zhang, W. R., & Parikh, C. R. (2019). Biomarkers of acute and chronic kidney disease. *Annual review of physiology*, 81, 309-333.
- [19] KOLFF, W. (1965). Hemodialysis for chronic renal failure. *Annals of internal medicine*, 62, 621-623.

[20] Nosé, Y. (2009). Dr. Willem J. Kolff: the godfather of artificial organ technologies (February 14, 1911–February 11, 2009). *Artificial Organs*, 33(5), 389-402.

[21] Gao, C., Zhang, Q., Yang, Y., Li, Y., & Lin, W. (2022). Recent trends in therapeutic application of engineered blood purification materials for kidney disease. *Biomaterials Research*, 26(1), 1-25.

[22] Sevinc, M., Hasbal, N. B., Yilmaz, V., Basturk, T., Ahbap, E., Sakaci, T., ... & Unsal, A. (2020). Comparison of circulating levels of uremic toxins in hemodialysis patients treated with medium cut-off membranes and high-flux membranes: Theranova in Sisli Hamidiye Etfal (THE SHE) randomized control study. *Blood Purification*, 49(6), 733-742.

[23] Gokal, R., & Mallick, N. P. (1999). Peritoneal dialysis. *The Lancet*, 353(9155), 823-828.

[24] <https://www.kidney.org/content/what-peritoneal-dialysis> (Erişim Tarihi: 10.04.2022 20:35)

[25] Salani, M., Roy, S., & Fissell IV, W. H. (2018). Innovations in wearable and implantable artificial kidneys. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(5), 745-751.

[26] Barua, M., Hladunewich, M., Keunen, J., Pierratos, A., McFarlane, P., Sood, M., & Chan, C. T. (2008). Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(2), 392-396.

[27] Pauly, R. P., Asad, R. A., Hanley, J. A., Pierratos, A., Zaltzman, J., Chery, A., & Chan, C. T. (2009). Long-term clinical outcomes of nocturnal hemodialysis patients compared with conventional hemodialysis patients post-renal transplantation. *Clinical transplantation*, 23(1), 47-55.

[28] <https://www.greendialysis.org/healthcare-professionals-and-health-authorities/waste> (Erişim Tarihi: 10.04.2022 , 21:48)

[29] Woolley, A. T. (2001). Biomedical microdevices and nanotechnology. *Trends in Biotechnology*, 19(2), 38-39.

[30] Kuhlmeier, D., Sandetskaya, N., & Allelein, S. (2012). Application of nanotechnology in miniaturized systems and its use in medical and food analysis. *Recent patents on food, nutrition & agriculture*, 4(3), 187-199.

[31] Kaushik, A. (2019). Biomedical nanotechnology related grand challenges and

perspectives. *Frontiers in Nanotechnology*, 1, 1.

[32] Grattoni, A., & Han, A. (2022). Biomedical microdevices: the next phase of highlighting scientific discoveries in the field of micro-nanotechnologies for medicine. *Biomedical Microdevices*, 24(1), 1-2.

[33] Thakur, N., Das, T. R., Patra, S., Choudhary, M., & Shukla, S. K. (2022). Miniaturization devices: A nanotechnological approach. In *Electrochemical Sensors* (pp. 241-259). Woodhead Publishing.

[34] Cheah, W. K., Ishikawa, K., Othman, R., & Yeoh, F. Y. (2017). Nanoporous biomaterials for uremic toxin adsorption in artificial kidney systems: A review. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 105(5), 1232-1240.

[35] Ronco, C., Davenport, A., & Gura, V. (2008). Toward the wearable artificial kidney. *Hemodialysis International*, 12, S40-S47.

[36] <https://www.medicaldesignandoutsourcing.com/first-wearable-artificial-kidney-on-fast-track-to-win-fda-approval/> (**Erişim Tarihi:** 10.04.2022 ; 23:18)

[37] Lee, D. B., & Roberts, M. (2008). A peritoneal-based automated wearable artificial kidney. *Clinical and experimental nephrology*, 12(3), 171-180.

[38] Lopot, F. (2013). Wearable artificial kidney—evolution of its concepts and current state-of-the-art. *Lekar a Technika*, 43(2), 5-12.

[39] Van Dang, B., Taylor, R. A., Charlton, A. J., Le-Clech, P., & Barber, T. J. (2019). Toward portable artificial kidneys: the role of advanced microfluidics and membrane technologies in implantable systems. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 13, 261-279.

[40] <https://www.kidneybuzz.com/artificial-implantable-kidney-is-beginning-to-transition-and-gear-up-for-human-testing> (**Erişim Tarihi:** 10.04.2022 ; 23:28)

[41] Sakai, K. (2000). Dialysis membranes for blood purification. *Frontiers of medical and biological engineering: the international journal of the Japan Society of Medical Electronics and Biological Engineering*, 10(2), 117-129.

[42] Westphalen, H., Abdelrasoul, A., & Shoker, A. (2021). Protein adsorption phenomena in hemodialysis membranes: Mechanisms, influences of clinical practices, modeling, and challenges. *Colloid and Interface Science Communications*, 40, 100348.

- [43] Losappio, V., Franzin, R., Infante, B., Godeas, G., Gesualdo, L., Fersini, A., ... & Stallone, G. (2020). Molecular mechanisms of premature aging in hemodialysis: The complex interplay between innate and adaptive immune dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3422.
- [44] Prior, F. G. R., Morecroft, V., Gourlay, T., & Taylor, K. M. (1996). The therapeutic significance of pulse reverse osmosis. *The International Journal of Artificial Organs*, 19(8), 487-492.
- [45] Pirsaeheb, M., Sharafie, K., Naderi, S., Ghafari, H., & Khosravi, T. (2017). Role of reverse osmosis membranes on the concentration fluctuations of heavy metals in used water by dialysis instrument of hemodialysis patients. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 10(4).
- [46] Galaverna, G., Di Silvestro, G., Cassano, A., Sforza, S., Dossena, A., Drioli, E., & Marchelli, R. (2008). A new integrated membrane process for the production of concentrated blood orange juice: Effect on bioactive compounds and antioxidant activity. *Food chemistry*, 106(3), 1021-1030.
- [47] Park, C., Kim, H. R., Kim, S. K., Jeong, I. K., Pyun, J. C., & Park, S. (2019). Three-dimensional paper-based microfluidic analytical devices integrated with a plasma separation membrane for the detection of biomarkers in whole blood. *ACS applied materials & interfaces*, 11(40), 36428-36434.
- [48] Lin, L., & Guthrie, J. T. (2000). Preparation and characterisation of novel, blood-plasma-separation membranes for use in biosensors. *Journal of Membrane Science*, 173(1), 73-85.
- [49] Wang, Z., Knebel, A., Grosjean, S., Wagner, D., Bräse, S., Wöll, C., ... & Heinke, L. (2016). Tunable molecular separation by nanoporous membranes. *Nature communications*, 7(1), 1-7.
- [50] Rajeev, G., Prieto Simon, B., Marsal, L. F., & Voelcker, N. H. (2018). Advances in nanoporous anodic alumina-based biosensors to detect biomarkers of clinical significance: a review. *Advanced healthcare materials*, 7(5), 1700904.
- [51] Zrehen, A., Huttner, D., & Meller, A. (2019). On-chip stretching, sorting, and electro-optical nanopore sensing of ultralong human genomic DNA. *ACS nano*, 13(12), 14388-14398.
- [52] Jeon, G., Yang, S. Y., & Kim, J. K. (2012). Functional nanoporous membranes for drug delivery. *Journal of Materials Chemistry*, 22(30), 14814-14834.
- [53] Stroeve, P., & Ileri, N. (2011). Biotechnical and other applications of nanoporous membranes. *Trends in biotechnology*, 29(6), 259-266.

- [54] LU, G. Q., & ZHAO, X. S. (2004). NANOPOROUS MATERIALS – AN OVERVIEW. *Nanoporous Materials: Science and Engineering*, 1–13. doi:10.1142/9781860946561\_0001
- [55] Adiga, S. P., Jin, C., Curtiss, L. A., Monteiro-Riviere, N. A., & Narayan, R. J. (2009). Nanoporous membranes for medical and biological applications. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 1(5), 568-581.
- [56] Roy, P., Berger, S., & Schmuki, P. (2011). TiO<sub>2</sub> nanotubes: synthesis and applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(13), 2904-2939.
- [57] Diggle, J. W., Downie, T. C., & Goulding, C. W. (1969). Anodic oxide films on aluminum. *Chemical Reviews*, 69(3), 365-405.
- [58] Asoh, H., & Ono, S. (2007). Fabrication of ordered anodic nanoporous alumina layers and their application to nanotechnology. *Electrocrystallization in nanotechnology*, 138-166.
- [59] Hasanzadeh, M., Shadjou, N., Eskandani, M., & de la Guardia, M. (2012). Mesoporous silica-based materials for use in electrochemical enzyme nanobiosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 40, 106-118.
- [60] Guo, L., Zhao, J., Wang, X., Xu, R., Lu, Z., & Li, Y. (2009). Bioactivity of zirconia nanotube arrays fabricated by electrochemical anodization. *Materials Science and Engineering: C*, 29(4), 1174-1177.
- [61] Rasouli, R., Barhoum, A., & Uludag, H. (2018). A review of nanostructured surfaces and materials for dental implants: surface coating, patterning and functionalization for improved performance. *Biomaterials science*, 6(6), 1312-1338.
- [62] Lautenschlager, E. P., & Monaghan, P. (1993). Titanium and titanium alloys as dental materials. *International dental journal*, 43(3), 245-253.
- [63] Bayram, C., Demirbilek, M., Yalçın, E., Bozkurt, M., Doğan, M., & Denkbaş, E. B. (2014). Osteoblast response on co-modified titanium surfaces via anodization and electrospinning. *Applied surface science*, 288, 143-148.
- [64] Çalışkan, N., Bayram, C., Erdal, E., Karahaliloğlu, Z., & Denkbaş, E. B. (2014). Titania nanotubes with adjustable dimensions for drug reservoir sites and enhanced cell adhesion. *Materials Science and Engineering: C*, 35, 100-105.

- [65] Bayram, C., Demirbilek, M., Çalışkan, N., Demirbilek, M. E., & Denkbcş, E. B. (2012). Osteoblast activity on anodized titania nanotubes: effect of simulated body fluid soaking time. *Journal of biomedical nanotechnology*, 8(3), 482-490.
- [66] Sul, Y. T. (2010). Electrochemical growth behavior, surface properties, and enhanced in vivo bone response of TiO<sub>2</sub> nanotubes on microstructured surfaces of blasted, screw-shaped titanium implants. *International journal of nanomedicine*, 5, 87.
- [67] Awad, N. K., Edwards, S. L., & Morsi, Y. S. (2017). A review of TiO<sub>2</sub> NTs on Ti metal: Electrochemical synthesis, functionalization and potential use as bone implants. *Materials Science and Engineering: C*, 76, 1401-1412.
- [68] Hilario, F., Roche, V., Nogueira, R. P., & Junior, A. M. J. (2017). Influence of morphology and crystalline structure of TiO<sub>2</sub> nanotubes on their electrochemical properties and apatite-forming ability. *Electrochimica Acta*, 245, 337-349.
- [69] Schweicher, J., & Desai, T. A. (2014). Facile synthesis of robust free-standing TiO<sub>2</sub> nanotubular membranes for biofiltration applications. *Journal of applied electrochemistry*, 44(3), 411-418.
- [70] Song, Y. Y., Schmidt-Stein, F., Bauer, S., & Schmuki, P. (2009). Amphiphilic TiO<sub>2</sub> nanotube arrays: an actively controllable drug delivery system. *Journal of the American Chemical Society*, 131(12), 4230-4232.
- [71] Xiao, P., Garcia, B. B., Guo, Q., Liu, D., & Cao, G. (2007). TiO<sub>2</sub> nanotube arrays fabricated by anodization in different electrolytes for biosensing. *Electrochemistry communications*, 9(9), 2441-2447.
- [72] Smolka, A., Rodak, K., Dercz, G., Dudek, K., & Łosiewicz, B. (2014). Electrochemical formation of self-organized nanotubular oxide layers on Ti<sub>13</sub>Zr<sub>13</sub>Nb alloy for biomedical applications.
- [73] Mahdi, N., Kumar, P., Goswami, A., Perdicakis, B., Shankar, K., & Sadrzadeh, M. (2019). Robust polymer nanocomposite membranes incorporating discrete TiO<sub>2</sub> nanotubes for water treatment. *Nanomaterials*, 9(9), 1186.
- [74] Xiao, P., Garcia, B. B., Guo, Q., Liu, D., & Cao, G. (2007). TiO<sub>2</sub> nanotube arrays fabricated by anodization in different electrolytes for biosensing. *Electrochemistry communications*, 9(9), 2441-2447.

- [75] Yu, X., Li, Y., Wlodarski, W., Kandasamy, S., & Kalantar-Zadeh, K. (2008). Fabrication of nanostructured TiO<sub>2</sub> by anodization: A comparison between electrolytes and substrates. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 130(1), 25-31.
- [76] Prakasam, H. E., Shankar, K., Paulose, M., Varghese, O. K., & Grimes, C. A. (2007). A new benchmark for TiO<sub>2</sub> nanotube array growth by anodization. *The Journal of Physical Chemistry C*, 111(20), 7235-7241.
- [77] Wang, J., & Lin, Z. (2009). Anodic formation of ordered TiO<sub>2</sub> nanotube arrays: effects of electrolyte temperature and anodization potential. *The Journal of Physical Chemistry C*, 113(10), 4026-4030.
- [78] Sreekantan, S., Lockman, Z., Hazan, R., Tasbihi, M., Tong, L. K., & Mohamed, A. R. (2009). Influence of electrolyte pH on TiO<sub>2</sub> nanotube formation by Ti anodization. *Journal of Alloys and compounds*, 485(1-2), 478-483.
- [79] Macak, J. M., & Schmuki, P. (2006). Anodic growth of self-organized anodic TiO<sub>2</sub> nanotubes in viscous electrolytes. *Electrochimica Acta*, 52(3), 1258-1264.
- [80] Yoriya, S., Paulose, M., Varghese, O. K., Mor, G. K., & Grimes, C. A. (2007). Fabrication of vertically oriented TiO<sub>2</sub> nanotube arrays using dimethyl sulfoxide electrolytes. *The Journal of Physical Chemistry C*, 111(37), 13770-13776.
- [81] Su, Z., & Zhou, W. (2011). Formation, morphology control and applications of anodic TiO<sub>2</sub> nanotube arrays. *Journal of Materials Chemistry*, 21(25), 8955-8970.
- [82] Shah, U. H., Deen, K. M., Asgar, H., Rahman, Z., & Haider, W. (2017). Understanding the mechanism of TiO<sub>2</sub> nanotubes formation at low potentials ( $\leq 8$  V) through electrochemical methods. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 807, 228-234.
- [83] Gavrilin, I. M., Dronov, A. A., Shilyaeva, Y. I., Lebedev, E. A., Kuzmicheva, M. S., Savchuk, T. P., & Gavrilov, S. A. (2016, August). Improved photoanode structure based on anodic titania nanotube array covered by TiO<sub>2</sub>-NPs/nanographite composite layer for ETA-cells. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 741, No. 1, p. 012100). IOP Publishing.
- [84] Zhang, X., Huo, K., Hu, L., Wu, Z., & Chu, P. K. (2010). Synthesis and photocatalytic activity of highly ordered TiO<sub>2</sub> and SrTiO<sub>3</sub>/TiO<sub>2</sub> nanotube arrays on Ti substrates. *Journal of the American Ceramic Society*, 93(9), 2771-2778.

- [85] Robin, A., de Almeida Ribeiro, M. B., Rosa, J. L., Nakazato, R. Z., & Silva, M. B. (2014). Formation of TiO<sub>2</sub> nanotube layer by anodization of titanium in ethylene glycol-H<sub>2</sub>O electrolyte. *Journal of Surface Engineered Materials and Advanced Technology*, 2014.
- [86] Liu, G., Hoivik, N., Wang, X., Lu, S., Wang, K., & Jakobsen, H. (2013). Photoconductive, free-standing crystallized TiO<sub>2</sub> nanotube membranes. *Electrochimica Acta*, 93, 80-86.
- [87] Xu, K., Liu, J. X., Wu, Z. Y., Wei, J., & Yu, T. T. (2013). Progress on Fabrication of Free-Standing and through-Hole TiO<sub>2</sub> Nanotube Arrays. In *Advanced Materials Research* (Vol. 750, pp. 319-322). Trans Tech Publications Ltd.
- [88] Liu, G., Wang, K., Hoivik, N., & Jakobsen, H. (2012). Progress on free-standing and flow-through TiO<sub>2</sub> nanotube membranes. *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 98, 24-38.
- [89] Marugan, J., Casado, C., Silverberg, G., & Vecitis, C. D. (2016). Novel simple method for preparing tailored polymer-titania nanotubes hybrid materials. *Materials Letters*, 174, 95-98.
- [90] Mehta, V., & Rath, S. N. (2021). 3D printed microfluidic devices: a review focused on four fundamental manufacturing approaches and implications on the field of healthcare. *Bio-Design and Manufacturing*, 4(2), 311-343.
- [91] Moreno Nieto, D., Alonso-García, M., Pardo-Vicente, M. A., & Rodríguez-Parada, L. (2021). Product design by additive manufacturing for water environments: Study of degradation and absorption behavior of pla and petg. *Polymers*, 13(7), 1036.
- [92] Bhongsuwan, D., Bhongsuwan, T., & Na-Suwan, J. (2002). Construction of a dead-end type micro-to RO membrane test cell and performance test with the laboratory-made and commercial membranes. *Membr. Sci. Technol.*, 999-1007.
- [93] Álvarez-Sánchez, J., Romero-López, G. E., Pérez-Sicairos, S., Devora-Isiordia, G. E., Sánchez-Duarte, R. G., & Fimbres-Weihs, G. A. (2018). Development, characterization, and applications of capsaicin composite nanofiltration membranes. In *Desalination and Water Treatment* (pp. 256-268). IntechOpen.
- [94] Vasanth, D., Pugazhenti, G., & Uppaluri, R. (2013). Cross-flow microfiltration of oil-in-water emulsions using low cost ceramic membranes. *Desalination*, 320, 86-95.
- [95] Ding, S., Zhang, T., Li, P., & Wang, X. (2021). Dialysis/adsorption bifunctional thin-film nanofibrous composite membrane for creatinine clearance in portable artificial kidney. *Journal of Membrane Science*, 636, 119550.



- [96] Ali, M., Jahan, Z., Sher, F., Niazi, M. B. K., Kakar, S. J., & Gul, S. (2021). Nano architected cues as sustainable membranes for ultrafiltration in blood hemodialysis. *Materials Science and Engineering: C*, 128, 112260.
- [97] Irfan, M., Irfan, M., Idris, A., Baig, N., Saleh, T. A., Nasiri, R., ... & Khalid, H. (2019). Fabrication and performance evaluation of blood compatible hemodialysis membrane using carboxylic multiwall carbon nanotubes and low molecular weight polyvinylpyrrolidone based nanocomposites. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 107(3), 513-525.
- [98] Idris, A., & Yet, L. K. (2006). The effect of different molecular weight PEG additives on cellulose acetate asymmetric dialysis membrane performance. *Journal of Membrane Science*, 280(1-2), 920-927.
- [99] Yu, X., Shen, L., Zhu, Y., Li, X., Yang, Y., Wang, X., ... & Hsiao, B. S. (2017). High performance thin-film nanofibrous composite hemodialysis membranes with efficient middle-molecule uremic toxin removal. *Journal of Membrane Science*, 523, 173-184.
- [100] Roy, P., Berger, S., & Schmuki, P. (2011). TiO<sub>2</sub> nanotubes: synthesis and applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(13), 2904-2939.
- [101] Bauer, S., Kleber, S., & Schmuki, P. (2006). TiO<sub>2</sub> nanotubes: Tailoring the geometry in H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/HF electrolytes. *Electrochemistry Communications*, 8(8), 1321-1325.
- [102] Prakasam, H. E., Shankar, K., Paulose, M., Varghese, O. K., & Grimes, C. A. (2007). A new benchmark for TiO<sub>2</sub> nanotube array growth by anodization. *The Journal of Physical Chemistry C*, 111(20), 7235-7241.
- [103] Hsu, M. Y., Hsu, H. L., & Leu, J. (2012). TiO<sub>2</sub> nanowires on anodic TiO<sub>2</sub> nanotube arrays (TNWs/TNAs): Formation mechanism and photocatalytic performance. *Journal of The Electrochemical Society*, 159(8), H722.
- [104] Kant, K., & Losic, D. (2009). A simple approach for synthesis of TiO<sub>2</sub> nanotubes with through-hole morphology. *physica status solidi (RRL)–Rapid Research Letters*, 3(5), 139-141.
- [105] Liu, G., Hoivik, N., Wang, X., Lu, S., Wang, K., & Jakobsen, H. (2013). Photoconductive, free-standing crystallized TiO<sub>2</sub> nanotube membranes. *Electrochimica Acta*, 93, 80-86.
- [106] Lv, H., Li, N., Zhang, H., Tian, Y., Zhang, H., Zhang, X., ... & Li, Y. (2016). Transferable TiO<sub>2</sub> nanotubes membranes formed via anodization and their application in transparent electrochromism. *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 150, 57-64.

- [107] Wang, D., & Liu, L. (2010). Continuous fabrication of free-standing TiO<sub>2</sub> nanotube array membranes with controllable morphology for depositing interdigitated heterojunctions. *Chemistry of Materials*, 22(24), 6656-6664.
- [108] Ouyang, H. M., Fei, G. T., Zhang, Y., Su, H., Jin, Z., Xu, S. H., & De Zhang, L. (2013). Large scale free-standing open-ended TiO<sub>2</sub> nanotube arrays: stress-induced self-detachment and in situ pore opening. *Journal of Materials Chemistry C*, 1(45), 7498-7506
- [109] Macak, J. M., Tsuchiya, H., Taveira, L., Aldabergerova, S., & Schmuki, P. (2005). Smooth anodic TiO<sub>2</sub> nanotubes. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(45), 7463-7465.
- [110] Nah, Y. C., Paramasivam, I., & Schmuki, P. (2010). Doped TiO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> nanotubes: synthesis and applications. *ChemPhysChem*, 11(13), 2698-2713.
- [111] O'Mahony, A. M., Samek, I. A., Sattayasamitsathit, S., & Wang, J. (2014). Orthogonal identification of gunshot residue with complementary detection principles of voltammetry, scanning electron microscopy, and energy-dispersive X-ray spectroscopy: sample, screen, and confirm. *Analytical chemistry*, 86(16), 8031-8036.
- [112] Gavrilin, I., Dronov, A., Volkov, R., Savchuk, T., Dronova, D., Borgardt, N., ... & Gromov, D. (2020). Differences in the local structure and composition of anodic TiO<sub>2</sub> nanotubes annealed in vacuum and air. *Applied Surface Science*, 516, 146120.
- [113] Durdu, S., Cihan, G., Yalcin, E., & Altinkok, A. (2021). Characterization and mechanical properties of TiO<sub>2</sub> nanotubes formed on titanium by anodic oxidation. *Ceramics International*, 47(8), 10972-10979.
- [114] Zhou, X., Nguyen, N. T., Özkan, S., & Schmuki, P. (2014). Anodic TiO<sub>2</sub> nanotube layers: Why does self-organized growth occur—A mini review. *Electrochemistry Communications*, 46, 157-162.
- [115] Yang, J. H., Kim, K. H., Bark, C. W., & Choi, H. W. (2014). The effect of dye-sensitized solar cell based on the composite layer by anodic TiO<sub>2</sub> nanotubes. *Nanoscale Research Letters*, 9(1), 1-5.
- [116] Fasakin, O., Oyedotun, K. O., Kebede, M., Rohwer, M., Le Roux, L., Mathe, M., ... & Manyala, N. (2020). Preparation and physico-chemical investigation of anatase TiO<sub>2</sub> nanotubes for a stable anode of lithium-ion battery. *Energy Reports*, 6, 92-101.

[117] Drelich, J., & Chibowski, E. (2010). Superhydrophilic and superwetting surfaces: definition and mechanisms of control. *Langmuir*, 26(24), 18621-18623.

[118] Ottone, C., Lamberti, A., Fontana, M., & Cauda, V. (2014). Wetting behavior of hierarchical oxide nanostructures: TiO<sub>2</sub> nanotubes from anodic oxidation decorated with ZnO nanostructures. *Journal of the Electrochemical Society*, 161(10), D484.

[119] Liu, L., Li, X., & Nonaka, K. (2015). Light depolarization in off-specular reflection on submicro rough metal surfaces with imperfectly random roughness. *Review of Scientific Instruments*, 86(2), 023107.

[120] Jedi-Soltanabadi, Z., Ghoranneviss, M., Ghorannevis, Z., & Akbari, H. (2018). Effect of Ti substrate ion implantation on the physical properties of anodic TiO<sub>2</sub> nanotubes. *Journal of the Korean Physical Society*, 72(5), 604-609.

[121] Sopha, H., Jäger, A., Knotek, P., Tesář, K., Jarosova, M., & Macak, J. M. (2016). Self-organized anodic TiO<sub>2</sub> nanotube layers: Influence of the Ti substrate on nanotube growth and dimensions. *Electrochimica Acta*, 190, 744-752.

[122] Guan, D., Hymel, P. J., & Wang, Y. (2012). Growth mechanism and morphology control of double-layer and bamboo-type TiO<sub>2</sub> nanotube arrays by anodic oxidation. *Electrochimica Acta*, 83, 420-429.

[123] Kim, D., Ghicov, A., Albu, S. P., & Schmuki, P. (2008). Bamboo-type TiO<sub>2</sub> nanotubes: improved conversion efficiency in dye-sensitized solar cells. *Journal of the American Chemical Society*, 130(49), 16454-16455.

[124] Luan, X., Guan, D., & Wang, Y. (2012). Facile synthesis and morphology control of bamboo-type TiO<sub>2</sub> nanotube arrays for high-efficiency dye-sensitized solar cells. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116(27), 14257-14263.

[125] Husdan, H., & Rapoport, A. (1968). Estimation of creatinine by the Jaffe reaction: a comparison of three methods. *Clinical chemistry*, 14(3), 222-238.

[126] Küme, T., Sağlam, B., Ergon, C., & Sisman, A. R. (2018). Evaluation and comparison of Abbott Jaffe and enzymatic creatinine methods: Could the old method meet the new requirements?. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(1), e22168.

- [127] Lee, S. C., Lim, L. M., Chang, E. E., Chiu, Y. W., Hwang, S. J., & Chen, H. C. (2019). Effect of differences in serum creatinine estimation methodologies on estimated glomerular filtration rate. *Singapore medical journal*, 60(9), 468.
- [128] Morbitzer, K. A., Jordan, J. D., Dehne, K. A., Durr, E. A., Olm-Shipman, C. M., & Rhoney, D. H. (2019). Enhanced renal clearance in patients with hemorrhagic stroke. *Critical care medicine*, 47(6), 800-808.
- [129] Shahrami, B., Najmeddin, F., Ghaffari, S., Najafi, A., Rouini, M. R., & Mojtahedzadeh, M. (2020). Area under the curve-based dosing of vancomycin in critically ill patients using 6-hour urine creatinine clearance measurement. *Critical Care Research and Practice*, 2020.
- [130] Wu, X., Xie, Z., Wang, H., Zhao, C., Ng, D., & Zhang, K. (2018). Improved filtration performance and antifouling properties of polyethersulfone ultrafiltration membranes by blending with carboxylic acid functionalized polysulfone. *RSC advances*, 8(14), 7774-7784.
- [131] Kassa, S. T., Hu, C. C., Keshebo, D. L., Ang, M. B. M., Lai, J. Y., & Chu, J. P. (2020). Surface modification of high-rejection ultrafiltration membrane with antifouling capability using activated oxygen treatment and metallic glass deposition. *Applied Surface Science*, 529, 147131.
- [132] Uchino, S. (2010). Creatinine. *Current Opinion in Critical Care*, 16(6), 562-567.
- [133] González Flecha, F. L., & Levi, V. (2003). Determination of the molecular size of BSA by fluorescence anisotropy. *Biochemistry and molecular biology education*, 31(5), 319-322.
- [134] Rezwan, K., Meier, L. P., Rezwan, M., Vörös, J., Textor, M., & Gauckler, L. J. (2004). Bovine serum albumin adsorption onto colloidal Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> particles: a new model based on zeta potential and UV-Vis measurements. *Langmuir*, 20(23), 10055-10061.
- [135] Beykal, B., Herzberg, M., Oren, Y., & Mauter, M. S. (2015). Influence of surface charge on the rate, extent, and structure of adsorbed Bovine Serum Albumin to gold electrodes. *Journal of colloid and interface science*, 460, 321-328.
- [136] Khatun, S., & Riyazuddeen. (2018). Interaction of colchicine with BSA: spectroscopic, calorimetric and molecular modeling approaches. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 36(12), 3122-3129.
- [137] Jeyachandran, Y. L., Mielczarski, E., Rai, B., & Mielczarski, J. A. (2009). Quantitative and qualitative evaluation of adsorption/desorption of bovine serum albumin on hydrophilic and hydrophobic surfaces. *Langmuir*, 25(19), 11614-11620.

- [138] Arkhangelsky, E., Levitsky, I., & Gitis, V. (2008). Electrostatic repulsion as a mechanism in fouling of ultrafiltration membranes. *Water Science and Technology*, 58(10), 1955-1961.
- [139] Kim, J., Yun, E. T., Tijing, L., Shon, H. K., & Hong, S. (2022). Mitigation of fouling and wetting in membrane distillation by electrical repulsion using a multi-layered single-wall carbon nanotube/polyvinylidene fluoride membrane. *Journal of Membrane Science*, 653, 120519.
- [140] Raharjo, Y., Fahmi, M. Z., Wafiroh, S., Widati, A. A., Amanda, E. R., Ismail, A. F., ... & Santoso, D. (2019). Incorporation of imprinted-zeolite to polyethersulfone/cellulose acetate membrane for creatinine removal in hemodialysis treatment. *Jurnal Teknologi*, 81(3).
- [141] Monash, P., & Pugazhenti, G. (2011). Effect of TiO<sub>2</sub> addition on the fabrication of ceramic membrane supports: A study on the separation of oil droplets and bovine serum albumin (BSA) from its solution. *Desalination*, 279(1-3), 104-114.
- [142] Li, Y., Dong, Y., Zhang, Y., Yang, Y., Hu, R., Mu, P., ... & Huang, Q. (2020). Synergistic effect of crystalline phase on protein adsorption and cell behaviors on TiO<sub>2</sub> nanotubes. *Applied Nanoscience*, 10(8), 3245-3257.
- [143] Zhao, F. H., Chen, Y. M., Hu, Y., Lu, X. G., Xiong, S. B., Wu, B. Y., ... & Yang, B. C. (2020). Conformation changes of albumin and lysozyme on electrospun TiO<sub>2</sub> nanofibers and its effects on MSC behaviors. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 185, 110604.

## **EKLER**

### **EK 1 – Tezden Türetilmiş Bildiriler**

- **Boğaç KILIÇARSLAN, Cem BAYRAM, Kan Filtrasyon Uygulamaları İçin Titanyum Dioksit Nanotüp Tabanlı Membran Sistemlerinin Üretimi ve Karakterizasyonu, 25. Ulusal Biyomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyumu, Ankara, TÜRKİYE, Aralık 18-19, 2021.**