

A Perspective on the Development and Clinical Application of Oxygenators: Past, Present and Future

Hadi Tabesh¹,
Zahra Elahi²,
Ghasem Amoabediny³,
Ali Kashefi⁴,
Khosrow Mottaghy⁴

¹ Assistant Professor, Department of Life Sciences Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran

² MSc Student in Chemical/Biomedical Eng, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran

³ Associate Professor, Department of Chemical Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

⁴ Professor, Department of Physiology, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Germany

(Received July 21, 2014 ; Accepted January 18, 2015)

Abstract

Several therapeutic methods require an artificial lung (oxygenator) to replace the physiological function of lung. For instance, in some acute respiratory syndromes, the patient's lungs are unable to perform their normal function and would need an assistive device to fulfill their performance. Moreover, in cardio-pulmonary bypass, when the heart has stopped pumping, blood is not sent to the lungs, and should be flowed in an extracorporeal circuit, incorporating an oxygenator through a heart-lung machine. The demand to design a proper oxygenator had begun since more than three centuries ago, and has achieved significant achievements so far. Efforts have been devoted to promote the performance characteristics of oxygenators by increasing their hemocompatibility, providing larger contact area between blood and gas phases, reducing blood pressure drop between inlet and outlet flows and lowering their priming volume.

This article reviews the history, structural and functional properties of oxygenators and provides a wide perspective of their clinical applications for adults, children and neonates. Moreover, techniques used in different prototypes, as well as limiting factors are discussed. The state of art oxygenators and future aspects towards implantable oxygenators are also introduced which might be effective in motivating biomedical scientists to conduct their researches in this direction.

Keywords: Oxygenator, artificial lung, capillary membrane, CPB, ECMO

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(121): 461-480 (Persian).

نگرشی بر سیر تکاملی و کاربردهای بالینی اکسیژناتورها: گذشته، حال و آینده

هادی تابش^۱

زهرا الهی^۲

قاسم عموآبادینی^۳

علی کاشفی^۴

خسرو متقی^۴

چکیده

برخی فرآیندهای بالینی نیازمند استفاده از یک دستگاه ریه مصنوعی (اکسیژناتور) هستند. از جمله در سندرم‌های حاد تنفسی، ریه بیمار قادر به انجام کامل عملکرد طبیعی خود نمی‌باشد و نیازمند اندام کمکی جهت تکمیل عملکرد خود است. از سوی دیگر، در عمل جراحی قلب باز از آن جایی که قلب از حرکت باز می‌ایستد، در نتیجه خون به ریه‌ها پمپ نشده و خون در یک مدار خارج از بدن توسط ماشین قلب-ریه جریان می‌یابد. تلاش برای ساخت اکسیژناتور مناسب از بیش از سه قرن پیش آغاز شده و تاکنون به پیشرفت‌های چشمگیری دست یافته است و همواره تلاش بر این بوده است که ویژگی‌های ساختاری و عملکردی مناسب این دستگاه که مهم‌ترین آن‌ها شامل سازگاری با خون، ایجاد سطح تماس زیاد بین خون و گاز، کاهش افت فشار بین جریان ورودی و خروجی و حجم عملیاتی کم می‌باشد، را ارتقا بخشند.

این مقاله به بررسی تاریخچه، خصوصیات ساختاری و عملکردی و همچنین کاربردهای بالینی انواع اکسیژناتورها در افراد بزرگسال، کودکان و نوزادان می‌پردازد. علاوه بر آن تکنیک‌های مورد استفاده و عوامل پیشرفت و یا عوامل محدودکننده در آن‌ها نیز مورد بررسی قرار می‌گیرد. هم‌چنین در این راستا، جدیدترین نمونه‌های اکسیژناتور معرفی شده‌اند. در پایان، توصیف امیدهای آینده در جهت رسیدن به اکسیژناتورهای قابل کاشت می‌تواند ایده و انگیزه‌های کارآمدی را در بین پژوهشگران زیست پزشکی در این زمینه ایجاد کند.

واژه های کلیدی: اکسیژناتور، ریه مصنوعی، غشا موبینه، CPB، ECMO

مقدمه

دی‌اکسیدکربن بین خون و مایعات بدن و سلول‌ها و هم‌چنین تنظیم تهویه هوای درون ریه‌ها انجام می‌گیرد. مهم‌ترین عملکرد ریه در فرآیند تنفس، نفوذ اکسیژن از کیسه‌های هوا به درون خون ریوی و انتشار دی‌اکسیدکربن در جهت مخالف است. وظایف دیگر ریه شامل تنظیم حجم خون، فیلتر و جداسازی لخته‌های

هدف از تنفس تهیه اکسیژن برای بافت‌ها و خارج کردن دی‌اکسیدکربن ناشی از متابولیسم سلولی است. برای دستیابی به این هدف، وقایع عملکردی تنفسی شامل تهویه ریوی (ورود هوا از جو به کیسه‌های هوایی ریه و خروج از آن‌ها)، انتشار اکسیژن و دی‌اکسیدکربن بین کیسه‌های هوا و خون، انتقال اکسیژن و

E-mail: hadi.tabesh@ut.ac.ir

مؤلف مسئول: هادی تابش - تهران: انتهای خیابان کارگر شمالی، دانشکده علوم و فنون نوین، اتاق A215

۱. استادیار، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی شیمی - زیست پزشکی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳. دانشیار، دانشکده مهندسی شیمی، دانشکده فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۴. استاد، انستیتو فیزیولوژی، دانشگاه آخن، آلمان

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۴/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۸/۳۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱۰/۲۸

کوچک خون و تبدیل آنژوتنسن I به آنژوتنسن II می‌باشد. حدود ۳۰۰ میلیون واحد تنفسی، هر واحد شامل یک برونشول تنفسی، مجاری آلئولی، دهلیزها و آلئول‌ها است. مجموع طول راه‌های هوایی حدود ۲۴۰۰ km و سطح تماس کل با خون درون ریه $70-100 m^2$ است (۲،۱). اختلالات تنفسی در مواردی چون سندرم‌های هیپونتلاسیون، ناشی از تهویه ناکافی بوده و در بعضی دیگر مانند پولمونری آلئولار پروتینوزیس در کودکان، از اختلال در نفوذ گازها بین غشای ریوی و مویرگ مجاور آن ایجاد می‌شوند (۳). در عملکردهای بالینی، در مواردی که این اختلالات شدید بوده و بیمار دچار سندرم حاد تنفسی شود، از دستگاه‌های خاصی جهت کمک به ریه در فرآیند تبادل گاز استفاده می‌کنند که از آن جمله می‌توان به ونتیلاتور و ریه آهنی اشاره نمود. هم‌چنین در عمل جراحی قلب باز (Cardio-Pulmonary Bypass (CPB)) زمانی که قلب و ریه از سیستم گردش خون خارج می‌شوند، برای تامین اکسیژن مورد نیاز بافت‌ها و خارج کردن دی‌اکسید کربن به یک دستگاه ریه مصنوعی نیاز خواهیم داشت (۴). از قرن هفدهم، زمانی که Hooke موضوع دستگاه ریه مصنوعی را مطرح کرد، تاکنون پیشرفت‌های زیادی در این زمینه حاصل شده است (۵).

یک ریه مصنوعی، عملکرد اصلی سیستم تنفسی که انتقال گاز به خون (اکسیژن‌دهی به خون و جداسازی بخشی از دی‌اکسید کربن از آن) می‌باشد را به عهده داشته و یا تکمیل می‌سازد. چون اکسیژن‌دهی به خون نسبت به جداسازی دی‌اکسید کربن از آن شاخص‌تر است، یک ریه مصنوعی را عموماً اکسیژناتور می‌نامند. در بیماران با مشکل حاد ریوی اکسیژناتور موازی با ریه عمل می‌کند که در واقع فرآیند تنفس را تکمیل می‌سازد و به ریه بیمار امکان بازسازی بهتر و سریع‌تر را می‌دهد، در حالی که در جراحی قلب باز، اکسیژناتور جانشین ریه می‌شود. اکسیژناتور حبایی ابتدایی‌ترین نوع اکسیژناتور است که در آن تماس مستقیم گاز اکسیژن با

خون صورت می‌گیرد. تلاش برای رفع عیب‌های این وسیله، ایده ساخت انواع مختلفی از اکسیژناتور را به وجود آورد؛ به طوری که بعد از دو دهه اکسیژناتورهای غشایی ساخته شدند که در آن خون با تماس غیرمستقیم از اکسیژن اشباع می‌شود (۶). از زمانی که ایده طراحی و ساخت اکسیژناتور شکل گرفت، بررسی‌های زیادی بر روی نحوه عملکرد این دستگاه و تعیین ویژگی‌های مطلوب ساختاری برای آن انجام شد. از جمله مهم‌ترین ویژگی‌های ساختاری مطلوب برای اکسیژناتورها می‌توان به دارا بودن سطح تماس زیاد بین فاز خون و فاز گاز، حجم عملیاتی (Priming Volume) کم، سازش‌پذیری بالای دستگاه با خون و آسیب‌رسی کم به خون، عدم وجود حباب گاز در جریان خون خروجی و هم‌چنین افت فشار پایین میان جریان خون ورودی و خروجی اشاره کرد (۷) در این مقاله تلاش شده است تا ضمن بررسی سیر تکاملی و تاریخچه انواع اکسیژناتورها و خصوصیات عملکردی آن‌ها، کاربردهای مختلف بالینی این دستگاه نیز معرفی گردد. هم‌چنین، جدیدترین پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه بهینه‌سازی طراحی و عملکرد اکسیژناتورها و افق‌های متصور آینده این فناوری مورد کنکاش قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

برای تهیه اطلاعات و داده‌های کافی در زمینه اکسیژناتورها، جستجویی نظام‌مند در پایگاه‌های علمی زبان انگلیسی Google Scholar، Scopus، PubMed، پایگاه‌های علمی فارسی SID، Civilica و در نشریات دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور، صورت گرفت. عبارات جستجو شده عبارت‌اند از: respiratory syndrome، artificial lung، oxygenators، extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)، capillary membrane oxygenator و ECCO2R. در جستجوهای فارسی از عبارات ریه مصنوعی، سندرم زجر تنفسی،

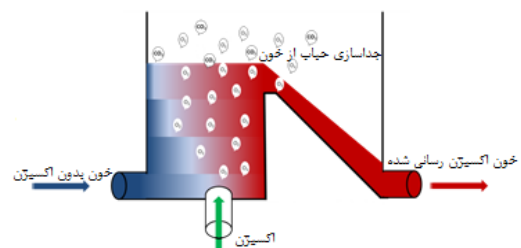
بای پس قلبی- ریوی و اکمو استفاده شده است. برای یافتن مرتبط ترین مقالات در جستجوها محدودیتی اعمال نشد. همه مقالات مطالعه و مطالب تکراری حذف گردید، سپس طبقه بندی و خلاصه کردن مطالب انجام گرفت. همچنین از آرشیو مقالات انستیتو فیزیولوژی دانشگاه آخن جهت دسترسی به برخی مقالات قدیمی استفاده شده است.

انواع اکسیژناتور

اکسیژناتور حبابی (Bubble Oxygenator)

در سال ۱۸۶۹ اولین تلاش جهت اکسیژن دهی به خون توسط Ludwig و Schmidt انجام گرفت. آن ها تلاش کردند که بین خون دفیبرینه و هوا با تکان دادن آن ها درون یک بالن، یک تماس مستقیم ایجاد کنند. بعد از آن در سال ۱۸۸۲، Schroeder یک اکسیژناتور تماس مستقیم برای اکسیژن دهی خارج از بدن با نام "اکسیژناتور حبابی" ساخت (۸).

در اکسیژناتور حبابی، طبق تصویر شماره ۱، گاز به شکل حباب مستقیماً به خون وارد می شود. این آسان ترین و موثرترین راه اکسیژن دهی به خون است، زیرا سطح تماس بالایی بین حباب ها و خون وجود دارد. با این حال، تنش مکانیکی و تماس مستقیم خون و گاز خطر آسیب خون را بالا می برد (۹). به علاوه، حباب های تزریق شده باید به طور کامل از خون اکسیژنه، قبل از بازگشت به گردش سیستماتیک، خارج شوند، زیرا هر حباب باقی مانده در خون می تواند در بافت های مختلف بدن آمبولی ایجاد کند.



تصویر شماره ۱: تماس مستقیم اکسیژن با خون در یک اکسیژناتور حبابی

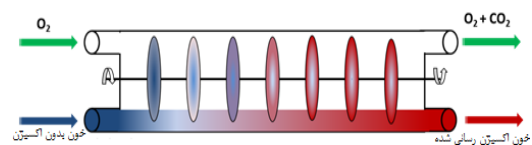
Von Euler و Heymans در سال ۱۹۳۲ یک روش جدید برای تزریق خون به مخلوط هوا و اکسیژن در جهت عکس حرکت یکدیگر معرفی کردند. با این حال، استفاده از اکسیژناتورهای حبابی در CPB برای اولین بار توسط Clarke, Gollan و Gupta در سال ۱۹۵۲ صورت گرفت. طبق گزارش آن ها، هر چند حباب های کوچک تر اکسیژن، به علت افزایش سطح تماس با خون، مورد ترجیح است، اما حباب های کوچک تر به سختی بالا رفته و خارج می شوند و در نتیجه امکان رخ دادن آمبولی افزایش می یابد (۱۰). پس لازم است برای حباب اکسیژن قطر اپتیمم تعیین شود. این قطر بهینه می تواند بین ۲ تا ۷ میلی متر باشد (۱۱). در سال ۱۹۵۴، DeWall و Lillehei یک اکسیژناتور حبابی با ستون اکسیژن دهی عمودی ساختند که در آن حباب های اکسیژن وارد شده و به آسانی می توانند جدا شوند (۱۲). هم چنین در آن یک محفظه سیلیکونی کف زدایی به منظور کاهش کشش سطحی حباب ها در نظر گرفته شده بود. در اکسیژناتور DeWall، همه اجزا (مانند جدا کننده کف، حباب ساز، مخزن و پمپ) به صورت سری قرار گرفته اند. به همین علت به این دستگاه اکسیژناتور حبابی متوالی (Sequential Bubble Oxygenator) نیز گفته می شود. از سوی دیگر، در اکسیژناتورهای حبابی هم مرکز (Concentric Bubble Oxygenators)، اجزا حول یک مرکز کنار هم قرار گرفته اند (۵).

در آن زمان اکسیژناتور DeWall مزیت هایی نسبت به دیگر اکسیژناتورها داشت که عبارتند از: ضریب اثر بالا به علت سطح تماس تجمعی زیاد، طراحی ساده، نداشتن قسمت متحرک (به جز پمپ گردش)، استریل کردن آسان، حجم عملیاتی کم، و دارا بودن یک مبدل حرارتی کامل و یک بار مصرف بودن دستگاه. به این علت این نوع از اکسیژناتورها در بیش تر جراحی های قلب باز در سراسر دنیا تا دو دهه بعد از معرفی آن، استفاده می شدند (۵).

اکسیژناتور فیلمی (Film Oxygenator)

در همان زمان که Schroeder اکسیژناتور حبابی را معرفی کرد، سال ۱۸۸۲، همکاران او Frey و Gruber اکسیژناتور فیلمی، که یک اکسیژناتور تماس مستقیم، دو بعدی و خارج از بدن است، را معرفی کردند. در اکسیژناتور آن ها، که شکل شماره ۲ اصول کار آن را نشان می دهد، یک فیلم نازک خون درون یک سیلندر در معرض هوا قرار می گرفت. سیلندر با فرکانس ۳۰ دور در دقیقه می چرخید، به همین علت این دستگاه اکسیژناتور دیسک چرخان (Rotating Disc Oxygenator) نیز نامیده می شود (۵).

در اکسیژناتور فیلمی، گاز در تماس مستقیم با خون قرار می گیرد. برخلاف اکسیژناتور حبابی در این جا تماس در روی سطح خون رخ می دهد. به علت استفاده نشدن از تزریق مکانیکی گاز به داخل خون، اکسیژناتور فیلمی نسبت به اکسیژناتور حبابی کم تر به خون آسیب می رساند. از سوی دیگر، برای دستیابی به مقدار اکسیژن دهی مورد نیاز در این اکسیژناتور، سطح تماس بالایی بین جریان خون و جریان گاز لازم است که باعث خواهد شد حجم عملیاتی در این دستگاه نسبت به نوع حبابی زیاد تر باشد.



تصویر شماره ۲: شماتیک ساده از یک اکسیژناتور دیسک چرخان

در سال ۱۹۴۸، Bjork یک اکسیژناتور دیسک چرخان برای جراحی قلب باز ساخت که بعداً توسط Merlose در سال ۱۹۵۳ اصلاح شد و در کاربردهای کلینیکی بسیار موفق ظاهر شد. یکی از ویژگی های نامطلوب این دستگاه این بود که مهارت و زمان زیادی برای سرهم کردن قطعات و راه اندازی نیاز داشت (۵). در سال ۱۹۵۸ اولین CPB موفق به وسیله Gibbons

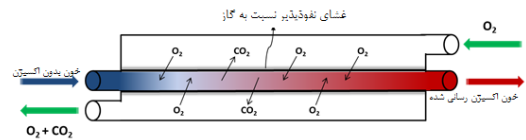
استفاده از یک اکسیژناتور فیلمی ترکیب شده با سه پمپ غلطکی Debakey انجام گرفت (۱۳، ۱۴). پیشرفت های بیش تر اکسیژناتورهای فیلمی به وسیله Kay و Cross در سال ۱۹۵۶ و Osborn، Bramson و Gerbode در سال ۱۹۶۰ انجام گرفت که به ترتیب از روش های پوشش تفلونی و سلیکونی دیسک های فولادی بهره می بردند (۵).

در اکسیژناتور Kay-Cross نسبت به اکسیژناتور حبابی، آسیب رسی به خون در ECC کم تر رخ می دهد. با این حال چون اکسیژناتورهای دیسک چرخان همیشه با خطر کف زایی و همولیز همراه است، کاربردهای بالینی آن با محدودیت روبرو شده است. در طول این زمان اکسیژناتورهای فیلمی بدون چرخش با خطر کف زایی کم تر به سرعت ساخته شدند (۱۵). پس از آن Kirklin و همکارانش، اکسیژناتور فیلمی ساکن را ساختند و به صورت تجاری عرضه کردند. گرچه این دستگاه نسبت به مدل های متداول نتایج رضایت بخشی داشت اما استریل کردن و کار کردن با آن مشکل بود و هم چنین حجم عملیاتی بالایی نیاز داشت (۱۰).

اکسیژناتور غشایی (Membrane Oxygenator)

اگرچه در دهه های ۶۰ و ۷۰ میلادی، اکسیژناتورهای تماس مستقیم همانند اکسیژناتور حبابی Kay-Cross و DeWall-Lillehei اکسیژناتور فیلمی مورد استفاده قرار می گرفتند، تلاش ها برای ساخت اکسیژناتورهای بدون تماس مستقیم گاز با خون از سال ۱۹۴۴ شروع شده بود (۱۵). در آن زمان Berk و Kolff دیدند که در دستگاه همودیالیزشان (شامل ۲۰۰۰۰ cm^2) تیوب سلوفانی بود) وقتی خون در معرض مایع دیالیز هوادهی شده قرار گرفت، اکسیژن نیز شد. به علت نفوذ غیر فعال، گازهای درون خون و درون مایع دیالیز در تعادل قرار گرفتند. این یک نقطه شروع بود که توانایی خون برای تبادل گاز از طریق غشا را اثبات کرد (۵). همان طور که در تصویر شماره ۳ مشاهده می شود، در واقع اکسیژن و دی اکسید کربن می توانند از

طریق یک غشای متخلخل انتقال یابند. این فرایند بر پایه گرادیان فشار جزیی استوار است که باعث می شود نفوذ از سمتی که فشار جزیی بالاتر دارد به سمتی که فشار جزیی پایین تر است، رخ دهد (۱۶).



تصویر شماره ۳: انتقال گاز در یک اکسیژناتور غشایی

چون در این اکسیژناتورها تماس مستقیم بین خون و اکسیژن وجود ندارد، آسیب رسی به خون نسبت به اکسیژناتورهای حبابی و فیلمی کم تر است. مزیت دیگر این نوع اکسیژناتور، عدم نیاز به سیستم جداسازی حباب گاز درون خون است. البته وجود غشا یک مقاومت اضافه بر سر راه انتقال گاز ایجاد می کند. به همین دلیل سطح تماس زیادی به منظور اشباع کامل اکسیژن خون وریدی لازم می باشد. سطح تماس زیاد، از یک سو، تماس خون با سطوح خارجی را افزایش داده که باعث کاهش سازش پذیری خونی (Hemocompatibility) دستگاه می شود. از سوی دیگر، سطح تماس زیاد حجم عملیاتی بالاتری را تحمیل می کند، که هر دو مطلوب نبوده و به عنوان فاکتورهای محدود کننده در نظر گرفته می شوند (۱۷، ۱۸).

تاکنون سه نوع اکسیژناتور غشایی معرفی شده اند:

۱- اکسیژناتور غشا صفحه ای (Plate Membrane)

(Oxygenator)

در دانشکده پزشکی دانشگاه Case-western Reverse اولین اکسیژناتور غشا صفحه ای توسط Clowes در سال ۱۹۵۶ ساخته شد. در این اکسیژناتور غشاهای متخلخل چند لایه ای به منظور ایجاد ظرفیت کافی تبادل گاز به کار رفته است (۱۳).

۲- اکسیژناتور غشاکویلی (Coiled Membrane)

(Oxygenator)

در سال ۱۹۵۶، Kolff از غشا پلی اتیلن به جای سلولز در مدل کویلی کلیه مصنوعی خود استفاده کرد. در واقع این اولین نمونه اکسیژناتور غشا کویلی هم بود. برای رسیدن به مقدار اکسیژن کافی در خون باید ۸ واحد کویل بهم بسته می شدند (۱۵). بعد از آن در سال ۱۹۶۳، Kolobow در اکسیژناتور خود از غشا لاستیک سیلیکونی (Silicone Rubber Membranes) حمایت شده با تور نایلونی استفاده کرد. با وجود این که سیلیکون دارای ویژگی های خوبی از لحاظ نفوذپذیری گاز و سازگاری با خون است، مقاومت مکانیکی کمی دارد. برای حل این مشکل پوشش شناور با تورهای نایلونی برای افزایش مقاومت مکانیکی آن به کار گرفته شد (۵). او در ادامه بررسی هایش در سال ۱۹۷۱، از غشاهای جدید لاستیک سیلیکونی (محصول شرکت Fuji Systems ژاپن) استفاده کرد که نسبت به مدل های قبل نفوذپذیری گازی بالاتری را نشان می داد و در CPB موفق تر ظاهر شد. در تصویر شماره ۴ نحوه عملکرد اکسیژناتور غشا کویلی و اولین اکسیژناتور Kolobow را می توان مشاهده کرد.



تصویر شماره ۴: اصول کار اکسیژناتور غشای کویلی (بالا)، اولین اکسیژناتور غشا کویلی Kolobow که برای استفاده در CPB تجاری شد (پایین) (۱۳).

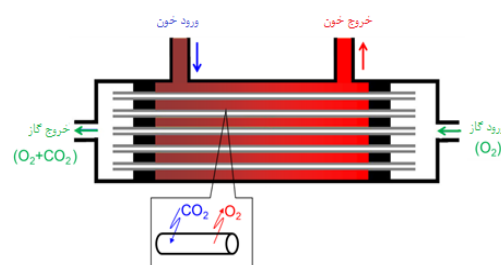
شد (۵). اولین CMO سیلیکونی توسط Bodel و همکارانش در سال ۱۹۶۳ با غشاهای الیاف توخالی دارای قطر داخلی ۱۰۰ و قطر خارجی ۵۰۰ میکرومتر، ساخته شد (۱۵).

نسبت به نمونه‌های دیگر اکسیژناتورها، CMO چندین مزیت را داراست که عبارتند از: کاهش ضخامت لایه مرزی فاز خون، افزایش سطح تماس بین گاز و خون، ابعاد کوچک تر دستگاه، حجم عملیاتی کم تر، یک بار مصرف بودن و کاربرد آسان تر. از مزیت‌های دیگر می‌توان ضریب بالای تبادل گاز (برای O_2 و CO_2)، آسیب‌رسانی کم به خون، سازگاری بالا با خون و عملکرد نزدیک تر به عملکرد فیزیولوژیک بدن را نام برد. Tabesh و همکاران با بررسی شش نمونه از CMOهای تجاری مشخص کردند که اکسیژناتورها $Quadrox^{\circledR}$ بهترین نمونه CMO از نظر پارامترهای عملکردی می‌باشد (۱۹، ۲۰). در این نوع اکسیژناتورها یکی از روش‌های افزایش توان اکسیژن‌دهی، ایجاد جریان ثانوی خون به صورت منفعل، با استفاده از سطوح دارای فرو رفتگی، یا به صورت فعال با استفاده از برهم زدن جریان آرام، مثلاً با ایجاد ارتعاشات محوری، می‌باشد (۲۱، ۲۲). این نوع الیاف تماس مستقیم گاز و خون را از طریق تخلخل‌های ریز امکان‌پذیر می‌کند. البته این تخلخل‌ها باید به اندازه‌ای کوچک باشند که از نشت پلاسمای خون (Plasma Leakage) جلوگیری کنند. اولین الیاف تو خالی ریز متخلخل، با قطر منفذ ۱۰-۱ میکرومتر، از پلی اتیلن ساخته شد که برای جلوگیری از نشت پلاسمای به اندازه کافی کوچک نبودند. بعد از آن استفاده از پلی پروپیلن با قطر تخلخل ۰/۰۲ میکرومتر امکان‌پذیر شد. این ماده، آب‌گریز است و به وسیله القای نیروهای کشش سطحی از نشت پلاسمای جلوگیری می‌کند (۲۳). با این حال این تخلخل‌ها می‌بایست به حدی باشد که انتقال گازهای اکسیژن و دی اکسید کربن به میزان مطلوب صورت پذیرد. در این راستا Tabesh و همکارانش در سال ۲۰۱۳ روش خاصی

این اکسیژناتورها اولین اکسیژناتورهایی بودند که می‌توانستند برای استفاده طولانی مدت نیز به کار روند و ایده روش درمان اکسیژن‌رسانی خارج از بدن، اکمو (ECMO) را به واقعیت تبدیل می‌کردند. برای نوزادان و بزرگسالان به ترتیب در سال‌های ۱۹۷۲ و ۱۹۷۵ اولین اکمو موفق با استفاده از اکسیژناتور Kolobow توسط Hill و Bartleth گزارش شد (۱۳).

۳- اکسیژناتور غشا مویینه (Capillary Membrane Oxygenator (CMO))

از ابتدای ورود اکسیژناتورها، غشایی، تلاش برای پیدا کردن یک زیست‌ماده سازگار با خون جهت استفاده در غشا شروع شد. این زیست‌ماده می‌بایست قابلیت بالایی برای انتقال گاز داشته یا به عبارت دیگر در مقابل انتقال گاز مقاومت کمی نشان داده و خواص مکانیکی خوبی نیز داشته باشد. بررسی‌های Max و همکارانش نشان داد که انتقال اکسیژن از طریق غشا متناسب است با مقاومت نفوذی لایه‌های مرزی و مجذور نمای ضخامت غشا (۱۶). تصویر شماره ۵ نحوه انتقال گاز درون یک CMO را نشان می‌دهد و حالتی را نمایش می‌دهد که از چندین غشا مویینه استفاده شود. در این حالت، گاز از درون غشاهای مویینه عبور می‌کند. ضریب نفوذ گازها درون خون بسیار پایین است (حدود $1.73 \times 10^{-9} (m^2.s^{-1})$ برای اکسیژن و $1.45 \times 10^{-9} (m^2.s^{-1})$ برای دی اکسید کربن). تلاش برای حل این چالش به ابداع غشا مویینه که غشای لیفی تو خالی (Hollow Fiber Membrane) یا همان غشا مویینه منجر



تصویر شماره ۵: شماتیک ساده از یک اکسیژناتور غشا مویینه

را برای اندازه‌گیری میزان انتقال جرم اکسیژن و در سال ۲۰۱۴ روش جدید دیگری برای اندازه‌گیری نرخ انتقال دی اکسید کربن در اکسیژناتورهای غشا مویینه معرفی کردند (۲۶-۲۴).

در CMO نسبت سطح به حجم زیاد است و این اکسیژناتورها می‌توانند براساس پارامترهای هندسی و طراحی‌های مختلف ساخته شوند. آن‌ها می‌توانند در CPB و اکمو (هم به صورت کوتاه مدت و هم طولانی مدت) مورد استفاده قرار گیرند. در سال ۱۹۸۷، Mottaghy و همکارانش، اولین گروهی بودند که تایید کردند CMO در کاربردهای طولانی مدت در ECC مناسب است. این تایید را براساس نتایج موفق تست حیوانی بر روی گوسفند در طی مدت ۷ روز حاصل کردند (۲۷). در حال حاضر این نوع اکسیژناتور در انواع روش‌های بالینی به طور رایج استفاده می‌شود.

نظریه استفاده از غشای سیلیکون در اکسیژناتور به سال ۱۹۶۲ بازمی‌گردد، زمانی که Bodell و همکارانش مفهوم لوله‌گذاری مویرگی سیلاستیک را برای نمونه‌های اکسیژناتور ارائه کردند (۲۸). CMO ها با الیاف توخالی سیلیکون بعداً توسط Marx ساخته شدند، که در آن خون درون الیاف توخالی و گاز خارج از آن‌ها، جریان می‌یابد (۲۹). با این حال، به علت عدم تبادل کافی گاز CMO های سیلیکونی، تاکنون در موارد کلینیکی استفاده نشده‌اند. Khachab و همکارانش در سال ۲۰۱۳، نظریه جدیدی برای استفاده از الیاف توخالی سیلیکون متخلخل در CMO ها ارائه دادند (۳۰). محتوای این نظریه، ساخت یک شبکه سه بعدی است که ویژگی‌های ساختاری آن تقلیدی از کندوی زنبور عسل است. به این طریق می‌توان از مواد جامد کم‌تری برای ساخت یک سازه جهت حفظ ثبات لازم برای ساخت دیواره‌های غشا استفاده کرد. هم‌چنین، چنین ساختاری می‌تواند مقاومت غشا در برابر انتشار و پخش گاز را به شدت کاهش دهد. اخیراً این رویکرد با وارد ساختن ریزکره‌های هوا درون دیواره‌های الیاف توخالی در مرحله نهایی ساخت، در حین

خروج سیلیکون جامد، محقق شده است. Khachab و همکارانش در مورد ۱۲ نوع از این الیاف سیلیکون توخالی با ریزکره‌ها تحقیق کردند و بهترین آن‌ها را از لحاظ پارامترهای هندسی، که تبادل بهتر گاز را میسر می‌سازد، معرفی نمودند (۳۱). در یک مطالعه جامع و مروری توسط Tabesh و همکارانش در سال ۲۰۱۲ کاربرد غشاهای مویینه علاوه بر اکسیژناتورها در بخش‌های علوم پزشکی نوین و دارورسانی اشاره شده است (۳۲).

اکسیژناتور مایع-مایع (Liquid-Liquid Oxygenator)
در اصل ایده اکسیژناتور به شکل یک تماس دهنده گاز-مایع به وجود آمد که از فیزیولوژی ریه تقلید می‌کند. با این حال یک تماس دهنده مایع-مایع هم می‌تواند به عنوان یک اکسیژناتور مورد استفاده قرار گیرد. Mottaghy و همکارانش در سال ۱۹۷۷ یک اکسیژناتور مایع-مایع با استفاده از فلوئور کربن به عنوان سیال حامل اکسیژن ساختند (۳۳). او در طراحی این نوع اکسیژناتور از سیلندرهای هم مرکز استفاده کرد که فلوئور کربن FC-43 اشباع شده با اکسیژن را از خون وریدی عبور می‌داد. هم‌چنین در این فرآیند مقداری از CO₂ خون وریدی حذف شده و به خون شریانی تبدیل می‌گردد. با این حال این سیستم و دستگاه‌های دیگری که توسط Dawis و Engel در سال ۱۹۷۶ ارائه شدند (۳۴)، نتوانستند از نقطه نظر اقتصادی و اجرایی به کلینیک وارد شوند. بنابراین اکسیژناتورهای غشایی گاز-مایع هم چنان به عنوان بهترین گزینه خصوصاً در کاربردهای بالینی باقی ماندند.

اکسیژناتور هیبریدی (Hybrid Oxygenator)
رشد دانش مهندسی بافت، نظریه یک اکسیژناتور هیبریدی، که ترکیبی از زیست‌ماده‌های مصنوعی و ارگانیزم‌های زنده است را به ارمغان آورد (۳۵). سلول‌های اندوتلیال عروقی را می‌توان روی الیاف توخالی، که به عنوان داربست‌های سلولی در نظر گرفته

می‌شوند، کاشت. با شبیه‌سازی شرایط فیزیولوژیک طبیعی جریان خون، چنین وسایلی را می‌توان حتی برای دوره‌های زمانی طولانی‌تر نسبت به اکمو معمولی، مورد استفاده قرار داد. علاوه بر آن، سلول‌های اپیتلیال ریه را نیز می‌توان به سمت داخلی الیاف توخالی (فاز گازی) متصل کرد، در حالی که سلول‌های اندوتلیال عروقی در سوی دیگر (فاز مایع) قرار گرفته‌اند. این نظریه، محیط طبیعی تبادل گاز میان هوای درون کیسه‌های هوایی و خون موجود در مویرگ‌های مجاور آن‌ها را تقلید می‌کند. این تئوری احتمالاً نظریه ساخت یک ریه هیبریدی کاربردی را در آینده محقق خواهد ساخت (۳۵).

کاربردهای بالینی اکسیژناتورها

به طور کلی می‌توان تقسیم‌بندی اکسیژناتورها را از سه جهت مدت زمان استفاده، نوع کانولاسیون (Cannulation) و سائز دستگاه مورد بررسی قرار داد. اکسیژناتورها با توجه به حجم خون بیمار در اندازه‌های مختلف به ترتیب برای نوزادان، کودکان و بزرگسالان ساخته شده و استفاده می‌گردند. در کنار قواعد عمومی که در اکسیژناتورهای بزرگسالان به کار می‌رود، بعضی فاکتورهای محدودکننده در درمان نوزادان و کودکان وجود دارد، مثلاً برای این گروه از بیماران حجم عملیاتی باید بسیار کم باشد. در این راستا، طبق استانداردهای بین‌المللی، اکسیژناتورهای نوزادان بایستی قابلیت اکسیژن‌رسانی به خون تا جریان ۱ لیتر بر دقیقه را داشته باشد، در حالی که این مقدار برای اکسیژناتورهای کودکان و بزرگسالان به ترتیب حدوداً ۲/۸ و ۷ لیتر بر دقیقه است (۳۶-۳۸). از نگاهی دیگر اکسیژناتورها می‌توانند در انواع کانولاسیون مختلف شامل شریانی-وریدی (Arterio-Venous (AV))، وریدی-وریدی (Veno-Venous (VV)) و وریدی-شریانی (Veno-Arterial (VA)) استفاده شوند. جریان یافتن بخشی از خون در یک چرخه خارج از بدن و متصل به گردش خون سیستمیک و ریوی را ECC

(Extra Corporeal Circulation) می‌گویند. ECC در تکنیک‌های زیست-پزشکی کاربردهای فراوانی در برقراری جریان خون در خارج بدن برای جایگزینی و یا کمک اندام‌های از کار افتاده و یا ناقص از جمله در دیالیز (شامل همودیالیز (HD)، هموفیلتراسیون (HF)، همودیالیز (HDF)، جداسازی اجزای خون (Apheresis)، عمل جراحی قلب باز (CPB) و اکسیژن‌رسانی غشایی در خارج بدن (اکمو) دارد (۳۹). از جهت مدت زمان استفاده اکسیژناتورها، دو رویکرد بالینی متفاوت مدنظر می‌باشد که در ادامه به شرح آن پرداخته خواهد شد.

کوتاه مدت (Short-term)

در جراحی CPB زمانی که قلب از تپش می‌ایستد، خون بایستی در ECC گردش یابد (۳۹، ۴۰). بنابراین در این عمل از یک ماشین قلب-ریه استفاده می‌شود تا عملکرد قلب ریه را جایگزین کند. در اینجا یک اکسیژناتور برای مدت کوتاهی (حدود ۴ ساعت) در طی عمل جراحی قلب باز استفاده می‌شود (۴۱، ۴۰). خون وریدی به وسیله یک مجرا از وریدهای اجوف فوقانی و تحتانی به ECC وارد می‌شود و به مخزن خون می‌رود. سپس به وسیله یک پمپ غلطکی به اکسیژناتور، جایی که انتقال گاز صورت می‌گیرد، پمپ می‌شود. به علاوه یک مبدل حرارتی، دمای خون را در ECC قبل از این که به بدن بیمار برگردد، تنظیم می‌کند. خون بعد از گذشتن از یک حباب‌گیر و یک فیلتر شریانی، به آئورت فرستاده می‌شود تا گردش سیستماتیک خود را انجام دهد (۴۲).

افراد با وزن زیاد دارای حجم خون بیش‌تری هستند و در بیماران با وزن بالا در ECC باید پمپ با فشار بالاتری کار کند. Sartini و همکارانش توانستند با کمک یک ECC کوچک، خون را با فشار لازم برای ورود به بدن با اکسیژن کافی تامین کنند. این نوع ECC برای کاهش سطح تماس خون با اجزای مصنوعی در

ابعاد کوچک طراحی شده و نتایج مطلوبی از جمله در بین بیماران با وزن زیاد ایجاد کرده است (۴۳). تنها روش کانولاسیون در CPB روش VA می باشد (۴۴).

درازمدت (Long-term)

برخی از سندرم های تنفسی باعث ناکارایی گردش ریوی می شود. در این موارد، یک اکسیژناتور می تواند به عنوان دستگاه کمکی ریه به صورت درازمدت به کار رود. هم چنین برای بیماران دارای نارسایی حاد ریه، این دستگاه می تواند به عنوان پلی برای پیوند ریه (Bridge to Lung Transplantation) استفاده شود (۴۵،۴۶). در اکمو برخلاف CPB، قلب و ریه به عملکرد طبیعی خود ادامه می دهند. در این حالت بخشی از خون وریدی در ECC جریان یافته و به خون شریانی تبدیل می شود و سپس به گردش فیزیولوژیک بدن برمی گردد (۴۴،۴۷). در ادامه به شرح سه روش های مختلف بالینی استفاده درازمدت از اکسیژناتورها پرداخته می شود.

۱- اکسیژن رسانی غشایی خارج از بدن (اکمو)

استفاده اصلی اکمو در اشباع کردن خون از اکسیژن است زیرا جداسازی مناسب دی اکسید کربن به طور طبیعی حتی در سندرم های تنفسی انجام می شود. چندین روش کانولاسیون برای اکمو وجود دارد مانند: VA، VV و یا VVA (۴۸،۴۹) مشکلات موجود در ECC شامل تنش مکانیکی پمپ ها، که باعث همولیز می شود، و تماس مستقیم خون با مواد خارجی، که نیازمند مصرف داروهای ضد انعقاد مثل هپارین و EDTA و غیره است، در اکمو بیش تر از CPB به چشم می خورد. زیرا اساسا اکمو برای درمان های درازمدت تا چندین هفته بر روی بیمار اجرا می گردد. افرادی که در کلینیک با این دستگاه کار می کنند باید بتوانند میزان مصرف این داروها را طوری تنظیم کنند که در صورت خونریزی داخلی، با تاخیر انعقاد مشکل حادی برای بیمار ایجاد نگردد (۵۰). در روشی اصلاح شده از VV با کاتتر دو مجرای این

مشکلات تا حدی برطرف گردیده اند (۵۱). به منظور کاهش عوارض داروهای ضد انعقاد (مثل خونریزی زخم ها و اندام های داخلی، خونریزی مسیر تنفسی و خونریزی مغزی) دوز مصرف هپارین در بیماران تحت CPB و اکمو باید تا حد امکان کاهش یابد. یکی از روش ها استفاده از پوشش مخصوص جهت جلوگیری از لخته گیری در ECC است. در سال ۱۹۸۹ استفاده از الیاف متخلخل با پوشش هپارین در ECC توسط Mottaghy و همکارانش ارائه شد (۵۲،۵۴). هم چنین اصلاح سطح تماس با روکش های جدید پلیمری بدون هپارین (با نام X-Coating) در سال ۲۰۰۱ توسط Schiell و همکارانش انجام گرفت. این پوشش یک ساختار لایه آبی دارد که به طور قابل توجهی از چسبندگی پلاکت های خون جلوگیری می کند (۵۵). در سال ۲۰۰۷ در مرکز ملی ارگان های مصنوعی ژاپن مطالعه ای بر روی بز توسط Nishinaka و همکارانش نشان داد که اکمو حداکثر به مدت ۱۵۱ روز با حداقل میزان داروی ضد انعقاد با استفاده از اکسیژناتور با پوشش هپارین امکان پذیر است (۵۶). در سال ۲۰۰۹، Wan و همکارانش ۱۳ روش مختلف را برای اصلاح سطح غشاهای پلی پروپیلن برای افزایش زیست سازگاری و عملکرد زیستی آن ها بررسی کردند (۵۷،۵۹). مطالعات متعددی نیز بر روی پوشش اکمو به وسیله فسفریل کلین (phosphorylcholine) انجام شده و نشان می دهد که این پوشش دارای ماندگاری و زیست سازگاری بالایی است و اکسیژناتورهای دارای این پوشش تحت برندهایی چون Mimesys (۶۰) و Eurosets A.L.ONE ECMO (۶۱) تولید شده اند. با پیشرفت تکنولوژی اکمو وریدی- وریدی به خاطر ایمنی و سبک مناسب و کاربرد آسان، یک روش نجات برای بیماران با سندرم زجر تنفسی بالغین و فوراکتومی هیپوکسمی به شمار می رود، هر چند که برای سندرم زجر تنفسی بالغین این روش درمان هنوز نامطمئن است زیرا آمار مرگ بالایی با استفاده از اکمو VV گزارش شده است (۶۲).

در سال ۲۰۰۲ ریه مصنوعی جدیدی به عنوان پلی برای رسیدن به پیوند ریه پیشنهاد شده است. این دستگاه به صورت سری با ریه طبیعی قرار داده می شود با این فرض که دو سوم برون ده قلب را می گیرد، که این مقدار چندین برابر بیش تر از اکمو معمولی می باشد. بر همین اساس ریه مصنوعی Biolung™ (تصویر شماره ۶) در شرکت MC3 آمریکا و دانشگاه میشیگان ساخته شد (۶۳). این دستگاه برای استفاده طی شش ماه در نظر گرفته شده است. هرچند مدل های قدیمی با مشکلاتی در آزمایشات حیوانی روبرو بودند، اما طراحی جدید با مقاومت جریانی کم تر در آزمایش های حیوانی موفق بوده است (۶۴).



تصویر شماره ۶: ریه مصنوعی BioLung™ (MC3 Inc., USA)

هم چنین اکمو و درمان های مرتبط می توانند برای کودکان هم به کار روند. روش های مختلفی در زمینه اکمو کودکان در سال ۱۹۸۸ توسط Klein و همکارانش گزارش شد (۴۷). موفقیت در کاربرد کلینیکی این مورد بر روی چهار کودک با بیماری سخت التهاب شدید ریه پنومونی کارینی (severe pneumocystis carinii pneumonia) توسط Lindén گزارش شد (۶۵). دستگاه های کمکی ریه نیز برای نوزادانی که ریه آن ها کاملاً شکل نگرفته حیاتی است و می تواند میزان نجات نوزادان با سندروم تنفسی را افزایش دهد (۶۶). استفاده از اکمو برای نوزادان اغلب پس از تشخیص سندرم مکونیوم آسپیریشن، فتق دیافراگماتیک (CDH)، هیپرتانسیون پایدار ریوی (PPHN) و پنومونی صورت می گیرد (۶۷). طبق گزارش

سازمان بین المللی ELSO در سال ۲۰۱۳ در بین ۵۳۱۹۰ نفر بیماری که تحت درمان اکمو قرار گرفته اند، ۴۹ درصد از آن ها نوزاد بوده که در بین آن ها نیز ۶۰ درصد با سن کم تر از یک ماه بوده اند (۶۸). در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۴ منتشر شده است، بیش تر نوزادانی (۶۹ درصد) که در درمان آن ها از اکمو طولانی مدت استفاده شده است، دارای فتق دیافراگمی مادرزادی بوده اند، با این حال این روش در درمان این گونه نوزادان دارای بیش ترین آمار نجات از مرگ (۷۱ درصد) است (۶۹). نظریه ECC بدون پمپ، با استفاده از سیستم پمپاژ یکپارچه از طریق یک اکسیژناتور، در مقالات مختلفی ارائه شده است (۶۴، ۱۳). این نظریه به ویژه برای اکمو نوزادان، که حجم عملیاتی اهمیت زیادی دارد مفید است، چرا که ممکن است یک نوزاد تازه متولد شده تنها ۳۰۰ تا ۴۰۰ میلی لیتر خون در بدنش داشته باشد.

در یک طرح نوآورانه در سال ۲۰۱۱، یک CMO مینیاتوری توسط موسسه Helmholtz در دانشگاه آخن آلمان ساخته شد، که به یک پمپ دوار یکپارچه مجهز بود (۳۷). چنین اکسیژناتوری را می توان به ویژه برای نوزادان نارس که دچار اختلالات ساختاری و عملکرد ریوی هستند، به کار برد. این متد را می توان جایگزین کاربرد بالینی ونتیلاسیون مکانیکی نیز کرد. NeonatOx با یک پشتیبان ریه خارج از بدنی بدون پمپ همراه است، حجم عملیاتی بسیار کمی داشته و از طریق عروق بند ناف، قابل اتصال به چرخه سیستماتیک گردش خون خواهد بود (۷۱، ۷۰).

۲- حذف CO₂ خارج از بدن (ECCO2R)
روش بالینی حذف CO₂ خارج از بدن (ECCO2R)، برای نخستین بار در مطالعاتی که در سال ۱۹۸۵ روی حیوانات انجام شد، توسط Mottaghy و همکارانش معرفی گشت (۷۲، ۷۳). کاربردهای بالینی این روش، در سال ۱۹۹۸ توسط Peters و همکارانش (۷۴)، و پس از آن در سال ۱۹۹۰ توسط Rossaint و همکارانش (۷۵) نشان

شد. آن‌ها از روش کاتتر وریدی واحد برای جداسازی موثر CO_2 در فشارهای نسبتاً پایین خون در ۲۰ نفر از افراد دچار بیماری حاد انسداد ریوی (COPD) استفاده کرده‌اند (۸۲). تکنیک ECCO₂R بر روی دو بیمار دارای COPD شدید، نتایج درمانی خوبی را به همراه داشت (۸۳).



تصویر شماره ۷: طراحی چهار وجهی اکسیژناتور iLA (محصول Novalung GmbH آلمان) به عنوان دستگاه کمکی ریه (بالا) و استفاده از آن به عنوان AVCO₂R (پایین) (۷۸)

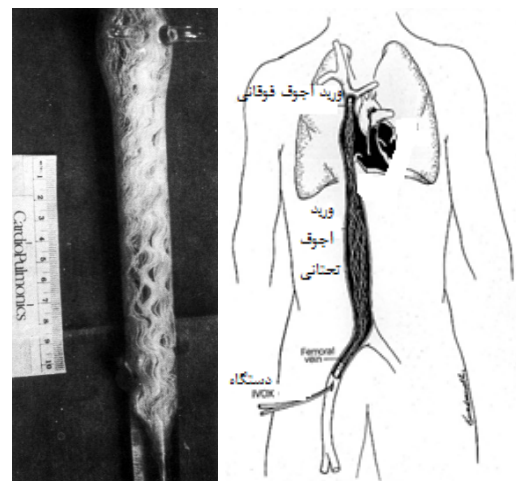
۳- اکسیژناتور قابل کاشت در بدن (Implantable Oxygenator)

ایده اکسیژناتورهای درون بدن اولین بار به وسیله Mortensen و Berry در سال ۱۹۸۹ مطرح شد (۸۴). در سال ۲۰۰۶، Rakhorst، آزمایش‌های اولیه برای یک اکسیژناتور قابل کاشت را روی حیوانات انجام داد، که این اقدام وی گامی بزرگ در جهت تحقق این نظریه بود (۸۵). در سال ۲۰۰۷، یک گروه تحقیقاتی در دانشگاه کنتاکی، مطالعاتی در مورد اکسیژناتور قابل کاشت موسوم

داده شدند. این نظریه در سال ۱۹۹۷ توسط Brunston و همکارانش بازنگاری شد و توسعه یافت و حذف CO_2 شریانی- وریدی (Arterio-Venous CO_2 Removal (AVCO₂R)) را به عنوان پشتیبان نارسایی‌های تنفسی معرفی کرد (۷۶). با این حال، کاربرد موفق‌آمیز یک اکسیژناتور در AVCO₂R برای اولین بار توسط Zwischenberger و همکارانش در سال ۲۰۰۲ گزارش شده است (۷۷). در سال ۲۰۰۶، تنوری حذف پمپ‌ها در ECC با استفاده از نوع جدیدی از اکسیژناتور iLA (تصویر شماره ۷، بالا) معرفی گشت و درمان‌های موفقی با استفاده از این اکسیژناتور توسط Fischer و همکارانش گزارش شدند (۷۸). خون بر اساس گرادیان فشار میان عروق شریانی و وریدی، درون یک اکسیژناتور عبور می‌کند، و معمولاً باید شانتی میان شریان و ورید را ایجاد شود (سمت راست تصویر شماره ۷، پایین). بنابراین، این اکسیژناتور به گونه‌ای طراحی شده که مقاومت بسیار اندکی را به جریان خون تحمیل کند. هدف این اکسیژناتور، حذف بخشی از CO_2 از جریان خون در ECC است (۷۹) به این صورت می‌توان ریه‌ای را که از یک سندرم مشکل‌ساز یا یک نارسایی حاد رنج می‌برد، نجات داد و با کاهش حجم هوای ورودی به ریه بیمار و کاهش تعداد دفعات تنفس وی، بازسازی ریه بیمار را بهبود بخشید. در سال ۲۰۱۱، Bartosik و همکارانش در گزارشی نشان دادند که اکسیژناتور iLA را می‌توان به عنوان پلی برای پیوند ریه، برای پشتیبانی بلند مدت ریه بیمار نیز به کار گرفت (۸۰).

طبق گزارش ELSO در سال ۲۰۱۰، در بین ۲۴۰۰۰ بیمار با نارسایی حاد تنفسی هیپوکسی، آمار نجات برای نوزادان بعد از جدایی از اکمو ۸۵ درصد بوده است. تکنیک ECCO₂R نیز در سه دهه پیش بر روی بیماران دچار نارسایی تنفسی هیپوکسی انجام شده است (۸۱). در سال ۲۰۱۴ یک مطالعه پابلوت به منظور امکان‌سنجی کاربرد ECCO₂R در درمان نارسایی تنفسی هایپرکاپنی (افزایش فشار CO_2) توسط Burki و همکارانش انجام

به OxyRVAD را بر روی بزه‌ها آغاز کردند (۸۶). این سیستم ترکیبی از یک وسیله کمک بطنی و یک اکسیژناتور معمولی است. این وسیله کاملاً در بدن بیمار ایمپلنت می‌گردد. در طی این آزمایش‌ها ۳ بز از ۵ بز توانستند به مدت ۲ هفته با میزان جریان ثابت ۳ (لیتر/دقیقه) زنده بمانند. با توجه به فناوری‌های جدیدی که کوچک‌سازی را در سطح میکرو میسر می‌سازند، Burgess و همکارانش در سال ۲۰۰۹، یک شیوه کاربردی برای طراحی و ساخت اکسیژناتور میکرو کانالی ارائه کردند (۳۵). آن‌ها از تکنیک لیتوگرافی برای ساخت میکرو کانال‌ها برای خون و گاز، یعنی نوعی تبادلگر گاز-مایع در مقیاس میکرو، استفاده کرده‌اند. این اقدام گام بزرگی در جهت ساخت یک اکسیژناتور کوچک شده، که می‌تواند در بدن بیمار نیز قرار گیرد، محسوب می‌شود. علاوه بر آن، انتقال گاز از طریق میکرو کانال‌ها به شکلی کارآمد میسر خواهد بود. محدودیتی که در این جا وجود دارد، سازگاری خونی مواد در تماس با خون است. برای حل این مشکل، ایده کشت سلول‌های اندوتلیال از طریق کانال‌های خونی مطرح شده است که این نوع اکسیژناتور را به سمت اکسیژناتورهای هیبریدی سوق می‌دهد (۳۵). در سال ۱۹۸۹ طرح اکسیژناتور درون عروقی دیگری با نام IVOX (تصویر شماره ۸)، شامل یک مجموعه غشا موینه که درون ورید اجوف تحتانی قرار گرفته‌اند، مطرح شد.



تصویر شماره ۸: شماتیک نحوه کاشت IVOX درون بدن بیمار (۸۷)

درون IVOX اکسیژن از طریق یک مجرا وارد الیاف شده در صورتی که خون همان طور که در رگ جریان می‌یابد، می‌تواند از بین الیاف عبور کرده و انتقال گاز صورت گیرد. برای راحتی جریان خون می‌توان از یک میکروپمپ درون رگی نیز کمک گرفت. اگرچه IVOX نمی‌تواند جایگزین کامل ریه باشد، اما می‌تواند به عنوان یک وسیله کمک تنفسی جزئی به کار رود. روش ایمپلنت یک قطعه درون ورید اجوف تحتانی می‌تواند به وسیله کاتتریزاسیون عروقی انجام شود (۵، ۶۴، ۷۹، ۸۸). با این حال هنوز در خصوص زیست‌ماده‌هایی که در یک اکسیژناتور قابل کاشت و عملکرد آن استفاده می‌گردد، چالش‌ها و مشکلات زیادی وجود دارد (۷۹). در تلاش دیگری که در سال ۲۰۰۹ انجام شد، Kim و همکارانش، یک نمونه غشای مویرگی با هدف ساخت یک ریه مصنوعی قابل کاشت را ارائه کردند (۸۹). نمونه آن‌ها بر اساس نظریه ریه مصنوعی درون عروقی ساخته شده بود. آن‌ها تلاش کرده‌اند تا با ایجاد لرزش در غشا، بر مشکل انتقال کم گاز غلبه کنند؛ با این حال، افزایش همولیز یک عامل محدودکننده مهم در این رویکرد محسوب می‌شود.

بحث

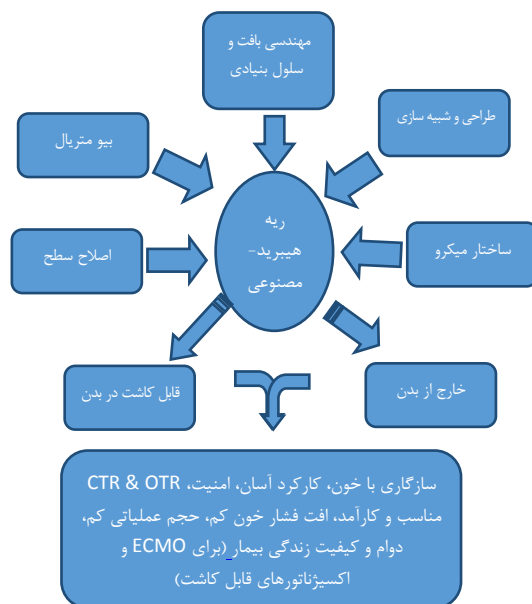
از حدود ۴ قرن پیش که ایده اولیه ریه مصنوعی مطرح گردید، تاکنون پیشرفت‌های شگرفی در زمینه طراحی و کاربردهای بالینی این دستگاه صورت گرفته است. در سیر تکاملی اکسیژناتورها، اکسیژناتور حبابی با وجود این که سطح تماس بالایی بین خون و گاز ایجاد می‌کرد، در اثر مشکل جداسازی گاز از خون و ایجاد آمبولی جای خود را به اکسیژناتور فیلمی داد ولی در اکسیژناتور فیلمی برای دستیابی به میزان کافی اکسیژن‌دهی، به سطح تماس بالایی نیاز بود که نهایتاً به حجم عملیاتی بالای دستگاه منجر می‌شد. در نسل بعدی اکسیژناتورها، اکسیژناتور غشایی، تماس خون با گاز به طور غیرمستقیم و از طریق یک غشا صورت می‌پذیرد

(تصویر شماره ۳). با پیشرفت تکنولوژی و ساخت غشاهای مومینه میکرومتخلخل چالش اصلی ایجاد سطح تماس کافی بین گاز و خون مرتفع گردید. پس از آن دانشمندان تلاش کردند تا با بهینه‌سازی این اکسیژناتورها از لحاظ انتقال بهینه گاز O_2 و CO_2 ، ممانعت از نشت پلاسمای خون، افزایش سازش‌پذیری خونی غشاهای مومینه و اصلاح سطح آن‌ها توسط مواد ضد انعقاد، عملکرد آن‌ها را بهبود بخشیده و استفاده کلینیکی آن‌ها را توسعه دهند. در این راستا، استفاده دراز مدت از اکسیژناتورها به خصوص در روش درمانی اکمو مورد توجه دانشمندان جهان قرار گرفت.

امروزه اکمو در کلینیک در روش‌های درمانی بزرگسالان و نوزادان توسعه فراوانی یافته است که این توسعه را مدیون پیشرفت در زمینه اکسیژناتورها و طراحی بهینه آن‌ها می‌باشد. لیکن با وجود این پیشرفت‌ها هم‌چنان چالش‌های متعددی بر جای مانده است و هنوز شاهد مرگ و میر بیمارانی که از این دستگاه جدا می‌شوند، هستیم. از جمله مهم‌ترین چالش‌ها در استفاده کوتاه مدت از اکسیژناتورها، کاهش حجم عملیاتی هم‌زمان با انتقال جرم بهینه گاز به خصوص به منظور استفاده در عمل جراحی قلب باز نوزادان می‌باشد. چالش اصلی در استفاده دراز مدت از اکسیژناتورها از جمله اکسیژناتور قابل کاشت در بدن، افزایش سازش‌پذیری خونی آن‌ها است که تحقیقات علمی را به سمت استفاده از اکسیژناتور هیبریدی که در آن‌ها از ترکیب سلول‌های زنده اندوتلیال رگ و مواد سنتزی پلیمری استفاده می‌گردد، سوق داده است.

ساخت یک اکسیژناتور قابل کاشت هنوز هم یکی از امیدها و بلندپروازی‌های آینده است. لیکن آنچه مسلم است اکسیژناتورهای آینده، جهت رفع چالش‌های موجود، از نوع هیبریدی بوده و با در نظر گرفتن فناوری‌های مختلف از جمله مهندسی بافت، زیست ماده‌ها، اصلاح سطحی و غیره توسعه خواهند یافت. در شکل شماره ۹، دیگران فناوری‌های مورد استفاده در

نسل آینده اکسیژناتورها، با توجه به چالش‌ها و پارامترهای مهم عملکردی آن‌ها، نشان داده شده است.



تصویر شماره ۹: مجموعه فناوری‌های مورد استفاده در نسل آینده اکسیژناتورها

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که دانستن تاریخچه و سیر تکاملی دستگاه تبادل گاز اکسیژناتور، به درک بهتر سیستم‌های پرفیوژن کمک می‌کند و نشان می‌دهد برای رسیدن به یک دستگاه موفق جهت کاربرد بالینی، می‌بایست تکنولوژی از اطلاعات پایه‌ای کلینیکی برای نزدیک شدن به فیزیولوژی اندام‌های بدن بهره بگیرد و دستگاهی که ساخته می‌شود قابلیت استفاده وسیع توسط دیگر متخصصین بالینی را داشته و نهایتاً قابل تجاری‌سازی باشد. بعد از پیشرفت‌های چشمگیری که در ساخت اکسیژناتور انجام گرفت، در حال حاضر نیز تلاش‌های فراوانی در جهت بهینه‌سازی ویژگی‌های مطلوب این دستگاه انجام می‌گیرد و امید بسیاری است تا در آینده‌ای نزدیک، مرگ و میر بیماران تحت درمان‌های متعدد با استفاده از انواع جدید اکسیژناتورها به حداقل برسد. هم‌چنین شیوه‌های درمانی جدید، با تکیه بر فناوری‌های پیشرفته مهندسی در طراحی و ساخت اکسیژناتورهای جدید، در حال توسعه هستند.

References

- Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Enhanced E-book. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2010
- Despopoulos A, Silbernagl S. Color atlas of physiology. Germany: Thieme; 2003.
- Centella T, Oliva E, Andrade IG, Epeldegui A. The use of a membrane oxygenator with extracorporeal circulation in bronchoalveolar lavage for alveolar proteinosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4(5): 447-449.
- Federspiel WJ, Henchir KA. Lung, Artificial: basic principles and current applications. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering* 2004; 9: 910-921.
- Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia* 2006; 61(10): 984-995.
- Strueber M. Artificial Lungs: Are We There yet? *Thoracic Surg Clin* 2015; 25(1): 107-113.
- Federspiel WJ, Svitek RG. Lung, Artificial: current research and future directions. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering* 2004: 922-931.
- Verdonck P. Advances in biomedical engineering. Amsterdam: Elsevier; 2008.
- Pearson D, McArdle B. Haemocompatibility of membrane and bubble oxygenators. *Perfusion* 1989; 4(1): 9-24.
- Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2009; 119(21): 2844-2853.
- Nunn JF. Applied respiratory physiology. 3th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1987.
- Leonard RJ. The transition from the bubble oxygenator to the microporous membrane oxygenator. *Perfusion* 2003; 18(3): 179-184.
- Iwahashi H, Yuri K, Nosé Y. Development of the oxygenator .past, present, and future. *J Artif Organs* 2004; 7(3): 111-120.
- Haworth WS. The development of the modern oxygenator. *Ann Thoracic Surg* 2003; 76(6): S2216-S2219.
- Sirotkina MG, Osipov O, Bobrov B, Super NA, Gaev GI. Review and analysis of membrane oxygenators. *Biomedical Engineering* 1970; 4(3): 156-163.
- Weissman M, Mockros L. Oxygen and carbon dioxide transfer in membrane oxygenators. *Med Biol Eng* 1969; 7(2): 169-184.
- Segers PA, Heida JF, de Vries I, Maas C, Boogaart AJ, Eilander S. Clinical evaluation of nine hollow-fibre membrane oxygenators. *Perfusion* 2001; 16(2): 95-106.
- Wickramasinghe SR, Kahr CM, Han B. Mass transfer in blood oxygenators using blood analogue fluids. *Biotechnol Prog* 2002; 18(4): 867-873.
- Tabesh H, Amoabediny G, Poorkhalil A, Khachab A, Kashefi A, Mottaghy K. A theoretical model for evaluation of the design of a hollow-fiber membrane oxygenator. *J Artif Organs* 2012; 15(4): 347-356.
- Tabesh H. Simulation and Experimental Methods Optimizing the Design and Performance of Capillary Membrane Oxygenators. Rhineland, Mainz. 2013.
- Mottaghy K, Hanse H. Effect of combined shear, secondary and axial flow of blood on oxygen uptake. *Chem Eng Commun* 1985; 36(1-6): 269-279.
- Krantz WB, Bilodeau RR, Voorhees ME, Elgas RJ. Use of axial membrane vibrations to enhance mass transfer in a hollow tube

- oxygenator. *J Memb Sci* 1997; 124(2): 283-299.
23. Mottaghy K, Oedekoven B, Starmans H, Müller B, Kashefi A, Hoffmann B, et al. Technical aspects of plasma leakage prevention in microporous capillary membrane oxygenators. *ASAIO Trans* 1989; 35(3): 640-643.
24. Tabesh H, Amoabediny G, Rasouli A, Ramedani A, Poorkhalil A, Kashefi A, et al. Simulation of blood oxygenation in capillary membrane oxygenators using modified sulfite solution. *Biophys Chem* 2014; 195: 8-15.
25. Tabesh H, Amoabediny G. A modified sulfite solution measuring oxygen uptake of oxygenators as an alternative to blood. *Int J Artif Organs* 2011; 34(8): 634-635.
26. Tabesh H, Amo abediny G, Poorkhalil A, Kashefi A, Mottaghy K. A novel method for in-vitro evaluation of CO₂ transfer capacity through membrane oxygenators. *Int J Artif Organs* 2014; 37(8): 605.
27. Mottaghy K, Schaich-Lester D, Lester A, Oedekoven B, Assmann R. Long-term extracorporeal CO₂ removal in sheep for up to 7 days using capillary fiber membrane oxygenators. *ASAIO J* 1987; 33(3): 565-569.
28. Bodell BR, Head JM, Head LR, Formolo AJ. Oxygen flow through capillary silastic tubing as a principle for a membrane oxygenator. *Q Bull Northwest Univ Med Sch* 1962; 36: 94-98.
29. Marx GH. *Verfahrenstechnische Grundvorgänge in natürlichen und künstlichen Lungen und deren Anwendung*. 1969.
30. Khachab A, Tabesh H, Kashefi A, Mottaghy K. Novel Concept for Pure Diffusive Capillary Membrane Oxygenators: Silicone Hollow Sphere (SiHSp) Fibers. *ASAIO J* 2013; 59(2): 162-168.
31. Khachab A, Kashefi A, Oedekoven B, Mottaghy K. A novel concept for hollow fibers applied to oxygenators: silicone hollow sphere fibers (hssf). *Int J Artif Organs* 2010; 33(7): 423.
32. Tabesh H, Amo abediny G, Madani M, Gholami MH, Kashefi A, Mottaghy K. Applications of Hollow Fiber Membrane Contactors in Advanced Medical Sciences and Pharmaceutics. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 22(95): 111-125.
33. Mottaghy K, Driessen G, Zander M, Kreisel C, Mendler N, Schmid-Schönbein H. The Floating-Droplets Oxygenator: Developments Using Fluorocareons With Coaxial Rotating Cylinders. *ASAIO J* 1977; 23(1): 464-468.
34. Dawids SG, Engell HC. *Physiological and clinical aspects of oxygenator design*. Amsterdam: Elsevier; 1976.
35. Burgess KA, Hu HH, Wagner WR, Federspiel WJ. Towards microfabricated biohybrid artificial lung modules for chronic respiratory support. *Biomed Microdevices* 2009; 11(1): 117-127.
36. Jegger D1, Tevæarai HT, Mallabiabarrena I, Horisberger J, Seigneul I, von Segesser LK. Comparing oxygen transfer performance between three membrane oxygenators: effect of temperature changes during cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2007; 31(4): 290-300.
37. Kopp R, Bensberg R, Arens J, Steinseifer U, Schmitz-Rode T, Rossaint R. A miniaturized extracorporeal membrane oxygenator with integrated rotary blood pump: preclinical in vivo testing. *ASAIO J* 2011; 57(3): 158-163.
38. hilite[®] oxygenators. Available from: www.medos-ag.com/en/products/hiliter/hiliter-oxygenators. Accessed May 2, 2014.

39. Mottaghy K. Extracorporeal circulation monitoring: goals and possibilities. *Life Support Syst* 1987; 5(1): 79-84.
40. Fiore GB, Costantino ML, Fumero R, Montevocchi FM. The pumping oxygenator: Design criteria and first in vitro results. *Artif Organs* 2000; 24(10): 797-807.
41. Radpey B, Parsa T, Dabir S, Hoseini S, Heydarpour A, Nobahar M, et al. Whole lung lavage under cardio pulmonary bypass in treatment of pediatric pulmonary alveolar proteinosis. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2006; 16(51): 116-122.
42. Ranucci M. Cardiopulmonary bypass. *Oxford Textbook of Cardiothoracic Anaesthesia*, 2015: 117.
43. Sartini P, Winfield A, Bizzarri F. The successful introduction of an adapted form of the mini extra corporeal circulation used for cardiac surgery in an obese patient. *J Cardiothorac Surg* 2012; 7(1): 20.
44. Ichiba S, Bartlett RH. Current status of extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure. *Artif Organs* 1996; 20(2): 120-123.
45. Javidfar J, Brodie D, Iribarne A, Jurado J, Lavelle M, Brenner K. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(3): 716-721.
46. Broomé M, Palmér K, Scherstén H, Frenckner B, Nilsson F. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation and circulatory support as bridge to lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(4): 1357-1360.
47. Klein MD, Arensman RM, Weber TR, Mottaghy K, Langer R, Nolte SH. Pediatric ECMO: directions for new developments. *ASAIO J* 1988; 34(4): 978-985.
48. Knoch M, Köllen B, Dietrich G, Müller E, Mottaghy K, Lennartz H. Progress in venovenous long-term bypass techniques for the treatment of ARDS. Controlled clinical trial with the heparin-coated bypass circuit. *Int J Artif Organs* 1992; 15(2): 103-108.
49. Biscotti M, Sonett J, Bacchetta M. ECMO as Bridge to Lung Transplant. *Thorac Surg Clin* 2015; 25(1): 17-25.
50. Fraser J, Shekar K, Diab S, Dunster K, Foley S, McDonaldet C, et al. ECMO—the clinician's view. *ISBT Science Series* 2012; 7(1): 82-88.
51. Rais-Bahrami K, Walton DM, Sell JE, Rivera O, Mikesell GT, Short BL. Improved oxygenation with reduced recirculation during venovenous ECMO: comparison of two catheters. *Perfusion* 2002; 17(6): 415-419.
52. Mottaghy K, Oedekoven B, Pöppel K, Bruchmüller K, Kovacs B, Spahn A, Geisen C. Heparin free long-term extracorporeal circulation using bioactive surfaces. *ASAIO Transactions* 1989; 35(3): 635-637.
53. Mottaghy K, Oedekoven B, Pöppel K, Kovacs B, Kirschfink M, Bruchmüller K, et al. Heparin-coated versus non-coated surfaces for extracorporeal circulation. *Int J Artif Organs* 1991; 14(11): 721-728.
54. Mottaghy K, Oedekoven B, Schaich-Lester D, Pöppel K, Küpper W. Application of surfaces with end point attached heparin to extracorporeal circulation with membrane lungs. *ASAIO J* 1989; 35(2): 146-152.
55. Schiell L, Burnsl S, Nogawal A, Ricel R, Anzail T, Tanaka M. X CoatingTM: a new biopassive polymer coating. *Canadian Perfusion Canadienne* 2001; 11(2): 8-11.
56. Nishinaka T, Tatsumi E, Katagiri N, Ohnishi H, Mizuno T, Shioya K, et al. Up to 151 days of continuous animal perfusion with trivial

- heparin infusion by the application of a long-term durable antithrombogenic coating to a combination of a seal-less centrifugal pump and a diffusion membrane oxygenator. *J Artif Organs* 2007; 10(4): 240-244.
57. Wan LS, Liu ZM, Xu ZK. Surface engineering of macroporous polypropylene membranes. *Soft Matter* 2009; 5(9): 1775-1785.
 58. Metzler V, Bienert H, Lehmann T, Mottaghy K, Spitzer K. A novel method for quantifying shape deformation applied to biocompatibility testing. *ASAIO J* 1999; 45(4): 264-271.
 59. Keldenich S, Kopp R, Kirschfink M, Klein B, Henseler A, Thelen H, et al, Application of a new dynamic flow model for investigating the biocompatibility of modified surfaces. *ASAIO J* 2000; 46(1): 134-141.
 60. Myers GJ, Johnstone DR, Swyer WJ, McTeer S, Maxwell SL, Squires C. Evaluation of Mimesys phosphorylcholine (PC)-coated oxygenators during cardiopulmonary bypass in adults. *J Extra-corpor Technol* 2003; 35(1): 6-12.
 61. Pieri M, Turla OG, Calabrò MG, Ruggeri L, Agracheva N, Zangrillo A, et al. A new phosphorylcholine-coated polymethylpentene oxygenator for extracorporeal membrane oxygenation: a preliminary experience. *Perfusion* 2013; 28(2): 132-137.
 62. Sorbo LD, Cypel M, Fan E. Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. *Lancet* 2014; 2(2): 154-164.
 63. Chambers SD, Merz S, McGillicuddy J, Bartlett R. Development of the MC3 BioLung™. *Engineering in Medicine and Biology*, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint. 2002. IEEE.
 64. Tatsumi E. Artificial lungs: current state and trends of clinical use and research and development. *J Artif Organs* 2007; 10(1): 1-5.
 65. Lindén V, Karlén J, Olsson M, Palmér K, Ehrén H, Henter JJ. Successful extracorporeal membrane oxygenation in four children with malignant disease and severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(1): 25-31.
 66. Gille JP. Neonatal and adult respiratory failure: mechanisms and treatments. Paris: Elsevier; 1989.
 67. Mousavi S, Levcovich B, Mojtahedzadeh M. A systematic review on pharmacokinetic changes in critically ill patients: role of extracorporeal membrane oxygenation. *Daru* 2011; 19(5): 312-321.
 68. Maslach-Hubbard A, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: History, development and current status. *World J Crit Care Med* 2013; 2(4): 29-39.
 69. Prodhon P, Stroud M, El-Hassan N, Peeples S, Rycus P, Brogan TV, et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenator support among neonates with acute respiratory failure: a review of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *ASAIO J* 2014; 60(1): 63-69.
 70. Arens J, Schoberer M, Lohr A, Orlikowsky T, Seehase M, Jellema RK, et al. NeonatOx: a pumpless extracorporeal lung support for premature neonates. *Artif Organs* 2011; 35(11): 997-1001.
 71. Schoberer M, Arens J, Lohr A, Seehase M, Jellema RK, Collins JJ, et al. Fifty years of

- work on the artificial placenta: milestones in the history of extracorporeal support of the premature newborn. *Artif Organs* 2012; 36(6): 512-516.
72. Mottaghy K, Oedekoven B, Bey R, Schmid-Schönbein H. Extracorporeal anticoagulation using a serine protease inhibitor in hemodialysis in sheep. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31: 534-536.
 73. Mottaghy K, Oedekoven B, Bey R, Schaich-Lester D, Starmans H, Schmid-Schonbein H. Physiological aspects of extracorporeal CO₂-removal in dogs and sheep with regard to clinical application. *Life support Syst* 1986; 4(sup1): 59-71
 74. Peters J, Radermacher P, Kuntz ME, Rosenbauer KA, Breulmann M, Bürrig KF. Extracorporeal CO₂-removal with a heparin coated artificial lung. *Intensive Care Med* 1988; 14(5): 578-584.
 75. Rossaint R. Extracorporeal CO₂-removal with a heparin coated extracorporeal system. *Intensive Care Medicine* 1990; 16(5): 344-345.
 76. Brunston RL Jr, Zwischenberger JB, Tao W, Cardenas VJ Jr, Traber DL, Bidani A. Total Arteriovenous CO₂ removal: simplifying extracorporeal support for respiratory. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(6): 1599-1605.
 77. Zwischenberger JB, Savage C, Witt SA, Alpard SK, Harper DD, Deyo DJ. Arteriovenous CO₂ removal (AVCO₂R) perioperative management: rapid recovery and enhanced survival. *J Invest Surg* 2002; 15(1): 15-21.
 78. Fischer S, Simon AR, Welte T, Hoeper MM, Meyer A, Tessmann R. Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(3): 719-723.
 79. Ota K. Advances in artificial lungs. *J Artif Organs* 2010; 13(1): 13-16.
 80. Bartosik W, Egan JJ, Wood AE. The Novalung interventional lung assist as bridge to lung transplantation for self-ventilating patients—initial experience. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2011; 13(2): 198-200.
 81. Bohn D. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Hypoxic Respiratory Failure, Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation. Rimensberger PC Berlin: Springer 2015. p. 1525-1534.
 82. Burki NK, Mani RK, Herth FJ, Schmidt W, Teschler H, Bonin F, et al. A novel extracorporeal CO(2) removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest* 2013; 143(3): 678-686
 83. Mani RK, Schmidt W, Lund LW, Herth FJ. Respiratory Dialysis for Avoidance of Intubation in Acute Exacerbation of COPD. *ASAIO J* 2013; 59(6): 675-678.
 84. Mortensen J, Berry G. Conceptual and design features of a practical, clinically effective intravenous mechanical blood oxygen/carbon dioxide exchange device (IVOX). *Int J Artif Organs* 1989; 12(6): 384-389.
 85. Rakhorst G, Erasmus M, Kashefi A, Gu Y, Elstrodt J, Oedekoven B, Mottaghy K. Initial animal experiments for an implantable oxygenator. *Int J Artif Organs* 2006; 29(5): 517.
 86. Wang D, Zhou X, Lick SD, Liu X, Qian K, Zwischenberger JB. An ambulatory pulmonary and right heart assist device (OxyRVAD) in an ovine survival model. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(10): 974-979.

-
87. Mortensen JD. Intravascular oxygenator: a new alternative method for augmenting blood gas transfer in patients with acute respiratory failure. *Artif Organs* 1992; 16(1): 75-82.
88. Matsuda N, Sakai K, Yamamoto KI, Iwasaki H. Effects of hollow fiber packing fraction on blood flow pattern and gas transfer rate of an intravascular oxygenator (IVOX). *J Membrane Sci* 2000; 179(1): 231-241.
89. Kim GB, Kim SJ, Kim MH, Hong CU, Kang HS. Development of a hollow fiber membrane module for using implantable artificial lung. *J Membrane Sci* 2009; 326(1): 130-136.