

ARTICLE TYPE: REVIEW

Modern Oksijenatörün Gelişimi
Development of The Modern Oxygenator

Reşat Dikme¹

*¹Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Diyaliz, Şanlıurfa, Türkiye, rdikme@harran.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9157-7830

ÖZET

Vücut dışı dolaşımında kullanılan ekstrakorporal oksijenatörler kana oksijen vererek ve kandan karbondioksit çıkararak anatomik akciğerlerin yerini alan yapay cihazlardır. İlk olarak Robert Hooke (1635-1703) tarafından kavramsallaştırılmış olan oksijenatörler 19. yüzyılda Fransız ve Alman deneysel fizyologlar tarafından pratik ekstrakorporal oksijenatörlere dönüştürülmüştür. Günümüze gelene kadar film tabakalı oksijenatörler, bubble oksijenatörler, porsuz membran oksijenatörler ve hidrofobik mikroporlu membran oksijenatörler kullanılmıştır. 1950'lerden 1980'lere kadar vücut dışı dolaşımında yaygın tek kullanımlık bubble oksijenatörler kullanılmıştır. Ancak yıllar içinde membran oksijenatörler tercih edilen klinik seçenek haline gelmiştir. Membran oksijenatörler, kabarcık tipi ve film tipi gibi diğer oksijenatörlerle karşılaştırıldığında venöz kanı oksijenlendirmede daha iyi bir kapasiteye sahiptir. Ayrıca membran oksijenatörde yeterli gaz transfer hızına ulaşmak için daha küçük bir hacim gerektirmekte ve akciğere benzer bir mekanizma kullandığından hemoliz gibi daha az kan travmasına neden olmaktadır. Zamanla daha geliştirilen membran oksijenatörler yerini hidrofobik mikroporlu membran oksijenatörlere bırakmıştır. Daha sonra hollow fiber yapısıyla üretilen mikroporlu membran oksijenatörler kan gazlarının transferine büyük katkı sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Oksijenatör, Membrane, Hollow Fiber, Gaz Değişimi

ABSTRACT

Extracorporeal oxygenators used in extracorporeal circulation are artificial devices that replace anatomical lungs by supplying oxygen to and removing carbon dioxide from the blood. First conceptualised by Robert Hooke (1635-1703), they were transformed into practical extracorporeal oxygenators by French and German experimental physiologists in the 19th century. Film layer oxygenators, bubble oxygenators, poreless membrane oxygenators and hydrophobic microporous membrane oxygenators have been used until today. From the 1950s to the 1980s, disposable bubble oxygenators were widely used in extracorporeal circulation. However, over the years membrane oxygenators have become the preferred clinical option. Membrane oxygenators have a better capacity to oxygenate venous blood compared to other oxygenators such as bubble type and film type. In addition, the membrane oxygenator requires a smaller volume to achieve adequate gas transfer rate and causes less blood trauma such as haemolysis because it uses a mechanism similar to the lung. Over time, more developed membrane oxygenators were replaced by hydrophobic microporous membrane oxygenators. Later, microporous membrane oxygenators produced with hollow fibre structure made a great contribution to the transfer of blood gases.

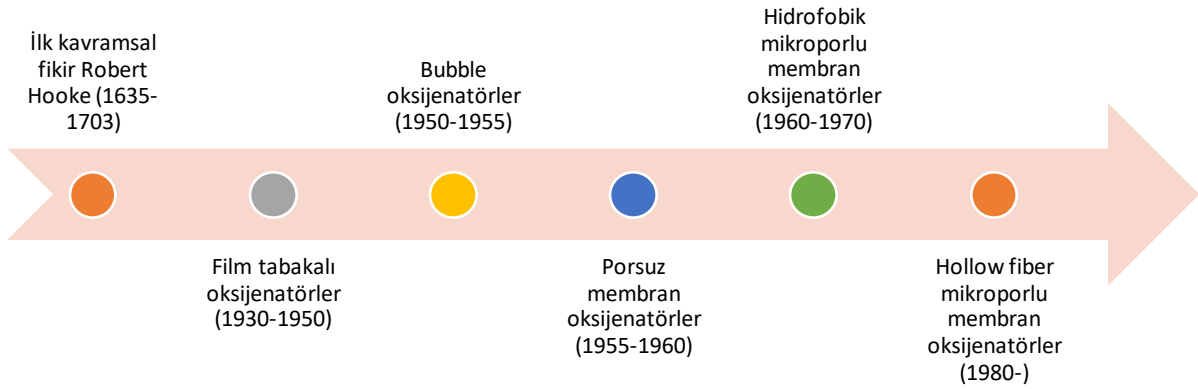
Keywords: Oxygenator, Membrane, Hollow Fiber, Gas Exchange

Sorumlu Yazar / Corresponding Reşat Dikme, Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Diyaliz, Şanlıurfa, Türkiye, rdikme@harran.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9157-7830

Bu makaleye atıf yapmak için / Cite this article: Dikme R. Modern Oksijenatörün Gelişimi. Mehes Journal 2023; 1(1): 43-51

GİRİŞ

Açık kalp ameliyatları sırasında kanın gaz değişimini sağlaması ve oksijenlenmesi için ekstrakorporal oksijenatörler kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan bu oksijenatörlerin büyük çoğunluğu, kan ile gaz arasında ince bir tabaka olan hidrofobik mikropor şeklindeki hollow fiber membrandır. Oksijen bu mikroporlardan kana diffüze olmaktadır. Oksijen kana diffüze olduktan sonra alyuvarlardaki hemoglobine bağlanarak sirkülasyonla tüm dokulara taşınmaktadır. Günümüzdeki modern oksijenatörler üretilene kadar birçok değişik aşamadan geçmiştir (1). Oksijenatörün ilk kullanımı 1937’li yıllara kadar dayanmaktadır (2). Oksijenatörün kronolojik olarak gelişme aşamaları Şekil 1’de verilmektedir.



Şekil 1. Oksijenatörün kronolojik olarak gelişme aşamaları

1953 yılında Gibbonun ekstrakorporeal sirkülasyonla hastayı desteklemesinden 1980’li yıllara kadar birçok değişik tipte oksijenatör geliştirilmiştir. 1970’lerin sonlarına kadar kullanılan oksijenatörlerin çoğu von Schroder’in 1882 kabarcık oksijenatörü ile Frey ve Gruber’in 1885 film oksijenatöründen türetilmiştir (1). Oksijenatörün bugünkü haline ulaşmasına kadar birçok farklı fikirler sayesinde önemli gelişmeler olmuştur (3). Oksijenatör gelişmesinde önemli fikir ve aşamalar Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Oksijenatör gelişmesinde önemli fikir ve aşamalar

Vücut dışında oksijenlendirme yapma çalışmaları
Oksijenatörlerin icadı
Oksijenatör tipinin belirlenmesi (Film-Bubble-Membran Oks.)
Oksijenatör dizaynının gelişmesi (Şekil, bütünlük v.b.)
Oksijenatör yapımında kullanılacak materyallerin seçilmesi (polipropilen, polietilen, çelik, teflon v.b)
Oksijenatörlerin kaplanması (carmeda, trillium, astute v.b.)

Gibbon 1953 yılında ince metalden yapılmış gözenekli film tabakalar kullanmış ve üzerinden kanı geçirerek gaz değişimini sağlamaya çalışmıştır. Gibbon daha sonra 1978 yılında oksijenatör ve sirkülasyon komponentlerini gözden geçirerek deneyler yapmış ve çalışma sonuçlarını yayımlamıştır (3). Bu gelişmelerden birçok bilim adamı etkilenmiş ve bu alanda yeni buluşlar olmuştur (4). Her ekip kendine özgü oksijenatör çalışmaları yapmış ve bunu hastalarında kullanmıştır. Oksijenatör gelişmesi ile beraber hastalar daha uzun süre cerrahi altında kalabilmiş ve bunun sonucunda kalp kapak değişimi gibi komplike ameliyatlara yapılmaya başlanarak kalp damar cerrahisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (5). Gibbonun başarılı çalışmalarının yanı sıra 1976 yılında Bartlett, Harken ve Leonard tarafından önemli çalışmalar yapılmıştır (6). O dönemlerde oksijenatör gelişmesinde iki farklı yaklaşım vardı. Birincisi kanın gaz ile direkt teması, ikincisi ise kan ile gaz arasında tampon bir bölge oluşturan membranın olması (7). Gaz ile kanın direkt temasını sağlayan ve birinci yaklaşımla ilgili bubble oksijenatörde gaz kabarcıklar halinde kana diffüze edilmektedir. İkinci yaklaşımda ise kan ile gazın direkt temasını kesip araya bir membran koyarak diffüzyon sağlanmaktadır.

Bubble oksijenatörler film oksijenatöre göre daha iyi gaz değişimi yapmış ve daha az prime solüsyon kullanılmıştır (8). Bubble oksijenatörde gaz kabarcıklar halinde kan ile temas ederek gaz değişimi sağlanmaktadır. Fakat kabarcıklar köpük oluşturarak emboliye neden oluyordu. Daha sonraları bu sorunu gidermek amacıyla köpük önleyici silikon yapılar kullanılmıştır (9). Bubble oksijenatörde gaz transferi artırılarak difüze olan gaz miktarı artırılmış ama kan hücreleri tahribatı ve emboli oluşmuştur.

Daha sonraları bu olumsuz etkiyi ortadan kaldırmak için, yani kan ile gazın direkt temasını önlemek için porları olmayan membranlar kullanılmıştır (10). 1980'li yılların başlangıcından itibaren hollow fiber oksijenatörler dominant olmaya başlamıştır (11). Hollow fiber oksijenatörde kan genellikle fiber yapının dışından akmaktadır (12). Hollow fiber oksijenatörün başarılı olmasında 2 önemli sebep vardır. Bunlardan ilki olması gereken en iyi oksijenatör özelliği taşıması, ikincisi ise mükemmel akış dinamiklerini içeren modern dizayna sahip olmasıdır. Farklı firmaların farklı özellikte hollow fiber oksijenatörü olmasına rağmen büyük çoğunluğu birbirine yakın iyi sonuçlar vermektedir. Membran oksijenatör birbirine bobin şeklinde sarılmış ince porlu membranlardan oluşmuştur (13).

Günümüze gelene kadar membran için birçok materyal kullanılmıştır. Gaz permeabilitesinin iyi olmasından dolayı ilk zamanlarda silikon kauçuk çok kullanılmıştır. Ancak silikon kauçukta

karbondioksitin permeabilitesi oksijenininkine göre çok fazla olduğundan karbondioksit geçişini önleyecek ek tedbirler alınmıştır. Non-wettable (ıslanmayan) mikropor membranların bulunmasıyla bu durum çoğunlukla ortadan kalkmıştır. Çünkü non-wettable mikropor membranlar silikon membranların gaz transferi ne göre çok daha başarılı olmuştur. Mikropor membranların non-wettable özellikte olması çok önemlidir. Çünkü normal mikropor membranlar ıslandığında şişerek gaz transferini düşürmekte veya tamamen durdurmaktadır. Bu durum “plasma breakthrough” olarak adlandırılmaktadır. Suyu itme özelliğinden dolayı ayrıca hidrofobik mikroporlu membran olarak isimlendirilen non-wettable mikropor membran oksijenatörlerde porlar içerisine gaz dolup oradan kana geçmekte ve gaz değişimi böylelikle sağlanmaktaydı (14). Hidrofobik mikroporlu membran oksijenatörlerde belli süre sonra tabakalar arasında direnç gelişmesine rağmen porsuz membranlara göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (1). Ayrıca non-wettable mikropor membranların daha az yüzeye sahip olması diğer bir avantaj olmuştur (14). Mikropor membranlar için ilk zamanlarda Politetrafloroetilen kullanılmıştır. Günümüzde ise bu membranlarda genelde Polipropilen kullanılmaktadır. Polipropilen daha sert, daha ucuz ve kanal geometrisi daha kolay şekillenen bir maddedir (14). Mikropor membranlı oksijenatörün başarılı olmasından dolayı 1980’lerde rutin olarak kullanılan bubble oksijenatörler değişmeye başlamıştır (13). Gaz transferi sırasında kan elemanlarına agresif etkisi olan ve sadece kısa süre kullanılabilen bubble oksijenatörler sahip olduğu yan etkilerinden dolayı zamanla terk edilmeye başlanmıştır. Hatta o dönemler hastayı uzun süre destekleyen ECMO’da (extracorporeal membrane oxygenation) bubble oksijenatörün kullanılması çok riskli olduğundan onun yerine o dönemlerde silikon membran oksijenatörler kullanılmıştır (15).

1980’li yıllarda şikâyet edilen diğer bir nokta ise yapılan oksijenatörlerin çok büyük hacimli olması ve bundan dolayı çok büyük hacimlerde prime solüsyon gerektirmesidir. Çok fazla prime solüsyonu hemodilüsyonu etkilemekte ve cihazlar üzerinde gereksiz basınç oluşturmaktadır. Geçmişte kullanılan silikon membranlarda sistem içindeki havayı çıkarmak için özel prime teknikler kullanılmaktaydı (16). İlk yapılan mikropor membranlarda ise hava ve basınç şikayetleri için 2 adet pompa kullanılmıştır (17). 1980’li yıllara kadar ayrı olan rezervuar ve oksijenatörler birbirine entegre şeklinde üreilmeye başlanmıştır. Mikropor membranların zamanla geliştirilmesiyle gaz transferini iyi yapan ve prime solüsyon miktarı azaltılan hollow fiber mikroporlu membran oksijenatörler üretilmiştir.

İlk üretilen hollow fiber membranda kan iç kısımda, gaz ise dış kısımda akmakta idi. Günümüzdeki hollow fiberli membranlarda ise kan membranın dış yüzeyinde, gaz ise iç yüzeyde akmaktadır. Günümüzdeki şekli ile gaz transferi daha iyi yapılmaktadır. Günümüzdeki

hollow fiber membranlı oksijenatörler küçük hacimli, membran yüzeyi az ama daha etkili, az prime solüsyonlu ve daha iyi gaz transferini sağlayan yapıdadır (1, 14, 16). İlk zamanlarda üretilen membran oksijenatörler bubble oksijenatörlere göre çok maliyetli idi. Günümüzde ise teknolojinin gelişmesi ile üretilen hollow fiber membranlı oksijenatörlerin maliyeti oldukça düşmüştür (16).

Oksijenatörlerin erken dönemlerinde denemeler sadece laboratuvarlarda basit deneyler ile yapılmaktaydı. Oksijenatörlerin prototipleri basit birkaç deneyden geçip onay alırdı. Performans testlerinde deneyim, sezgi ve hipotezler kullanılmaktaydı. Günümüzde ise hem laboratuvar hem de klinik olarak test edilip onay alınmaktadır. Oksijenatörün gelişimi kardiyak cerrahinin gelişmesine paraleldir. Oksijenatör dizaynında kardiyak cerrahi prosedürleri ve teknoloji önemli rol oynamaktadır. Bu prosedürler ve teknolojiye sayesinde mümkün olan ve kabul edilebilecek en iyi oksijenatör dizaynı gerçekleştirilmektedir. Son yıllardaki kardiyak cerrahi ve teknolojideki gelişim oksijenatör tipinin dizaynını hollow fiber oksijenatöre yönlendirmiştir (1). Oksijenatör dizaynında hedef alınan bazı önemli noktalar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Oksijenatör dizaynında hedef alınan bazı önemli noktalar

Rezervuar, Oksijenatör ve Isı Değiştiricinin entegrasyonu-bütünlüğü
Yüzeylerde kullanılacak materyallerin seçimi
Oksijen ve karbondioksit transfer kapasitesi
Kan elemanları ve gazlar üzerine oluşturduğu basınç
Prime volüm hacmi
Membran yüzeyinin cinsi
Membran yüzey alanı
Isı değiştirici etkinliği
Maliyet

Bu etmenler beraber değerlendirilerek oksijenatör dizaynı yapılmaktadır. Bu etmenlerden sonra nitelik konusunda dikkat edilecek unsurlarda bulunmaktadır. Bu unsurlar Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3. Oksijenatör dizaynında dikkat edilen unsurlar

Tutarlılık
Kullanım kolaylığı (Üzerindeki göstergeler ve prime solüsyon ekleme kolaylığı v.b)
Şeffaflık-Kompaktlık
Kan ile hemouyumluluk

Her üreticinin kendine has farklı üretim tipi ve mekanizmaları bulunmaktadır. 1990 yıllardan sonra bilgisayar sistemlerinin hızlı gelişimi ile oksijenatörün üretim süreci ve dizaynı gelişmiştir. Bilgisayar destekli dizaynı ile oksijenatördeki kavisli yapıların en ince ayrıntısı bile hesaplanmakta, farklı düşünce yaklaşımları birleştirilebilmekte, kullanılacak materyal seçilebilmekte, kalınlık-incelik ayarı seçilebilmekte ve ona göre prototipi yapılabilir. Hatta bu teknoloji sayesinde hastaya özel oksijenatör dizaynı mümkün olabilmektedir. Oksijenatör dizaynında sıvılar için hesaplamalı akışkanlar dinamiği (computational fluid dynamics (CFD)) kullanılmaktadır (18). CFD sıvı akışı ile ilgili denklemler kullanılarak sayısal çözümler hakkında bilgi vermektedir. Bu hesaplamalar kanın oksijenatör ve ısı değiştiriciden geçişiyle ilgili hesaplamalardır. CFD sayesinde oksijenatördeki ısı ve gaz transferi hesaplanmaktadır. Kan reoloji (akış bilimi) biliminde tam olarak çözülemeyen kompleks bir sıvı olarak kabul edilmektedir. Teknolojinin gelişimi ile beraber CFD programları da gelişmekte ve bu program sayesinde ısı değiştiricinin ve oksijenatörün gaz değişim performansı ölçülebilmektedir. Aslında CFD sayesinde medikal aletlerin gelişmesinde daha sağlam sonuçlar alınmaktadır. Hatta günümüzde deneyler ile CFD programları kombine edilip cihazların performansı ölçülmektedir (18, 19).

Oksijenatörün düzgün işlemesi için akış şantlarının (birbiri ile bağlantı) olmaması gerekir. Yani akımın laminer halde olması gerekir. Bunun için oksijenatörde kullanılan fiber yapının ve yüzeyin düzgün akımı sağlayacak materyallerin kullanılması gerekir. Hatta fiber yapının dokuma şekli de sıvı akışı açısından çok önem arz etmektedir. Oksijenatörün dizaynının etkileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Oksijenatörün dizaynının etkileri

Özellik	Gaz Transfer	Prime Volüm	Basınç düşmesi	Platelet Aktivasyonu
↓ Fiber Çap	↑	↓	↑	↑
↑ Paketleme Oranı	↑	↓	↑	↑
↑ Membran Yüzey	↑	↑	↓	↓
↓ Frontal area	↑	–	↑	↑
↓ Shunt	↑	–	↑	–

↑ = Artma, ↓ = Azalma, – = Değişiklik yok.

Fiber çap düşerse gaz transferi artar, prime volüm düşer, basınç düşmesi artar, platelet aktivasyonu artar. Akış dinamik hesabı önemli olduğundan oksijenatör dizaynında dikkate alınmalıdır. Çünkü yanlış hesaplamalar neticesinde istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir.

Günümüzde Oksijenatör dizaynında biyouyum ve nontrombojenik özellik çok önemlidir. Bu iki özellik sistemin hepsine uygulanmaktadır. Böylece kan elemanlarının etkilenmesi ve vücut yanıtının en aza indirgenmektedir. Günümüzde her firmanın farklı kaplama materyali ve tekniği bulunmaktadır. Fakat hangi kaplamanın avantajlı olacağı konusunda net bir fikir yoktur. Çünkü kaplama yapılmadan hangi kaplama materyalinin daha iyi olduğu belirlenmemektedir. Ancak kaplamadan sonra yapılan testler ve hastaya uygulandıktan sonra olumlu veya olumsuz sonuçlar görülmektedir. Çünkü klinik perfüzyon sırasında yabancı yüzey materyali teması sonucunda kan üzerine olumsuz etkiler olmakta ve immün sistem tetiklenmektedir. Buna sebep olan etmenler arasında kardiyotomi suction, dilüsyon, anestezi, antikoagülasyon –nötralizasyon, hipotermi, yabancı yüzey, ilaçlar v.b. durumlar bulunmaktadır.

SONUÇ

Sırasıyla film tabakalı oksijenatörler, bubble oksijenatörler, porsuz membran oksijenatörler ve hidrofobik mikroporlu membran oksijenatörlerin icadından sonra geliştirilen hollow fiber mikroporlu membran oksijenatörler günümüzde en çok kullanılan oksijenatördür. Bu oksijenatörlerin membranı dokuma şeklinde olup üzerinde düzeli kan akışı ve gaz değişimini sağlayan porlar-oluklar bulunmaktadır. Günümüzde üretilen oksijenatörlerin dizaynı birbirine bağlı olan önemli faktörlerin birleşimim ile olmaktadır. Günümüzdeki oksijenatördeki gaz değişimi giderek daha fazla iyileştirilmekte, prime solüsyon için minimum seviyede gerekli olan kanı azaltarak oluşabilecek enfeksiyonları elemine edebilecek şekilde dizayn edilmektedir. Gelecekte yeterli oranda gaz değişimini sağlayan oksijenatörlerin üretimi ile hastanın oksijen

ihtiyacın azaltmak için yapılan soğutma ortadan kalkabilecek ve böylece soğutma ile azalan perfüzyonun olumsuz sonuçları önlenebilecektir. Yapılabilecek oksijenatördeki gaz değişimi mükemmelleştikçe kullanılan membran oranı ve prime solüsyon miktarı azalacağından maliyet miktarı da düşecektir. İdeal oksijenatör dizaynında kan komponentlerinde oluşabilecek harabiyet ve emboli minimuma inecektir. Oksijenatör dizaynı ve çalışma prensibi akciğere ne kadar benzetilirse o kadarda başarılı olur. Oksijenatör dizayn edilirken mümkün mertebede kan ile temas edecek yüzeylerin az olması gerekir. Çünkü temas artıka kan bileşenleri olumsuz etkilenmektedir. Mükemmel oksijenatör dizaynında membran yüzeyinin küçük ama akciğer kadar etkili olması gerekmektedir. Sonuçta modern oksijenatör düşük prime'li ve düşük yüzey alanlı olmalı, gaz değişim talebini karşılamalı, vasküler endotel yüzeyini taklit etmeli, güvenli membran yapısına sahip olmalı, hızlı ve kolay kurulmalıdır.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden, yazımdan, ana çizginin bir kısmından veya içeriğinin hazırlanmasından, bilimsel olarak gözden geçirilmesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

Etik Onay

Çalışmamız derleme olduğu için etik onaya ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları

Reşat Dikme: Makale hipotez, Literatür tarama, Yazma.

Mali Destek/Finansman

Yok

KAYNAKLAR

1. Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia*. 2006 Oct;61(10):984-95.
2. Gibbon JH Jr. The application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171-80.
3. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004. *American Society for Artificial Internal Organs Journal* 2005; 51: 4-10.
4. Bartlett RH. The development of prolonged extracorporeal circulation. In: Arensman RM, Cornish JD, eds, *Extracorporeal Life Support*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993: 31-41.
5. Iwahashi H, Yuri K, Nose Y. Development of the oxygenator: past, present, and future. *Journal of Artificial Organs* 2004; 7: 111-20.

6. Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, Andrews AF, Dillon PW, Zwischenberger JB. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study. *Pediatrics* 1985; 76: 479–87.
7. Burns N. Production of a silicone rubber film for the membrane lung. *Biomedical Engineering* 1969; 4: 356–9.
8. Engell HC, Rygg E, Arnfred E, Frederiksen T, Poulsen T. Clinical comparison between a stationary-screen oxygenator and a bubble-oxygenator in total body perfusion. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1961; 122: 243–51.
9. Kammermeyer K. Silicone rubber as a selective barrier. *Industrial Engineering Chemicals* 1957; 49: 1685–6.
10. Clowes GHA Jr, Neville WE. Further development of a blood oxygenator dependent upon the diffusion of gases through plastic membranes. *Transactions – American Society for Artificial Internal Organs* 1957; 3: 52–8.
11. Yang M-C, Cussler EL. Designing hollow-fiber contactors. *AIChE J* 1986;32:1910–6.
12. Segers PAM, Heida JF, de Vries I, Maas C, Boogaart AJ, Eilander S. Clinical evaluation of nine hollow fibre membrane oxygenators. *NeSECC J* 2001;26:10–7.
13. Leonard RJ. The transition from the bubble oxygenator to the microporous membrane oxygenator. *Perfusion* 2003;18:179– 83.
14. Haworth WS. The development of the modern oxygenator. *Ann Thorac Surg.* 2003 Dec;76(6):S2216-9.
15. Motomura T, Maeda T, Kawahito S, Matsui T, Ichikawa S, Ishitoya H, et al. Development of silicone rubber hollow fiber membrane oxygenator for ECMO. *Artif Organs* 2003;27:1050–1053.
16. Iwahashi H, Yuri K, Nosé Y. Development of the oxygenator: past, present, and future. *J Artif Organs.* 2004;7(3):111-20.
17. Motomura T, Maeda T, Kawahito S, Matsui T, Ichikawa S, Ishitoya H, et al. Extracorporeal membrane oxygenator compatible with centrifugal blood pumps. *Artif Organs* 2002;26:952–958.
18. Berger T, Kreibich M. Computational fluid dynamics: a promising diagnostic tool. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021 Jul 30;60(2):392.
19. Petera K, Papáček Š, González CI, Fernández-Sevilla JM, Ación Fernández FG. Advanced Computational Fluid Dynamics Study of the Dissolved Oxygen Concentration within a Thin-Layer Cascade Reactor for Microalgae Cultivation. *Energies.* 2021; 14(21):7284.