

مدل ریاضی ادم ریوی

مهدی نعمت‌بخش*، سعید جانی**، محمد صادق صادقی‌پور* و سعید نوری خراسانی***

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف

دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی اصفهان

(دریافت مقاله: ۱۳۷۶/۱۱/۱۸ - دریافت نسخه‌نهایی: ۱۳۷۷/۱۱/۲۱)

چکیده - ادم ریوی^۱ یکی از بیماریهای حاد است که در اثر به هم خوردن تبادلات مویرگی و فاکتورهای موثر در این تبادلات که مجموعاً "قانون استارلینگ نامیده می‌شود، پدید می‌آید. هدف، ارائه مدلی ریاضی از چگونگی ایجاد ادم ریه به منظور درک بهتر و کاملتر از مکانیزمهای درگیر با این پدیده است.

با استفاده از آناتومی و فیزیولوژی ریه، خواص پوسته حبابچه‌ای تعیین و نیروهای حاکم بر تبادلات سیالات در ریه بررسی شد. همچنین با استفاده از خواص بستر عروقی و پوسته حبابچه‌ای معادله دیفرانسیلی با مشتقات جزئی غیر خطی برای تعیین فشار داخل بستر عروقی تعیین شد و با در نظر گرفتن خواص فضای میانباتی مطرح شده و پمپ لنفاوی مدل ریاضی شبیه سازی شد. نتایج حل مدل ریاضی با اعمال شرایط مشخصی روی بستر عروقی نشان می‌دهد که با افزایش فشار بستر عروقی، کاهش غلظت پروتئین بستر عروقی و همچنین با از بین رفتن دیواره داخلی عروقی شدت رشد ادم ریوی افزایش می‌یابد. به طوری که بر حسب مقادیر مختلف فشار هیدروستاتیک، غلظت پروتئین بستر عروقی و یا وضعیتهای مختلف دیواره مویرگی ممکن است ادم ریه به حالت پایدار برسد یا به صورت افزایش یافته رشد کند تا جایی که ادم داخل حبابچه‌ای تشکیل شود و باعث از بین رفتن دیواره حبابچه شود.

Mathematical Modelling of Pulmonary Edema

M. Nematbakhsh, S. Jani, M.S. Sadeghipoor and S. Noori-Khorasani

Medical School, Isfahan University of Medical Sciences

Department of Mechanical Engineering, Sharif University of Technology

Department of Chemical Engineering, Isfahan University of Technology

ABSTRACT- *The excess accumulation of water in lung interstitial or alveolar is called pulmonary edema which is caused by factors that upset the normal Starling balance in micro-circulation. Pulmonary edema disturbs the alveolar gas exchanges which are normally regulated by the respiratory system. Mathematical modelling of pulmonary edema may help to predict the lung conditions and the mechanisms involved in the formation of edema. With the help of lung anatomy and physiology, the properties of alveolar sheet were determined and the Starling forces were considered during pulmonary filtration. A nonlinear partial*

***استادیار

** دانشجوی دکترا

* دانشیار

differential equation was solved for the blood pressure in alveolar sheet. The mathematical simulation of lymphatic pumps was obtained and the process of fluid accumulation under normal and abnormal conditions was investigated. The results indicate that the rate of edema formation is strongly related to lung blood pressure, serum protein concentration, and reflection coefficient; physiological data also confirm the results from this study.

۱- مقدمه

ادم ریوی یکی از بیماریهای حاد است که در اثر اختلالات تبادلات مویرگی و فاکتورهای مؤثر در این تبادلات در ریه‌ها ایجاد می‌شود. تبادلات مایع در دو سوی غشای مویرگها بر اساس قانون استارلینگ [۱] است که به‌طور مداوم در تمام شبکه‌های مویرگی سیستم گردش خون بزرگ و گردش خون ریوی حاکم است. گایتون و لیندسی [۲] اولین بار با بررسیهای خود بر روی ادم ریوی دریافتند که با افزایش فشار مویرگی، تجمع آب میانبافتی ریوی افزایش می‌یابد. در قانون استارلینگ نیروهای حاکم بر حرکت سیال از میان دیواره‌های مویرگی به شرح زیر است [۳]

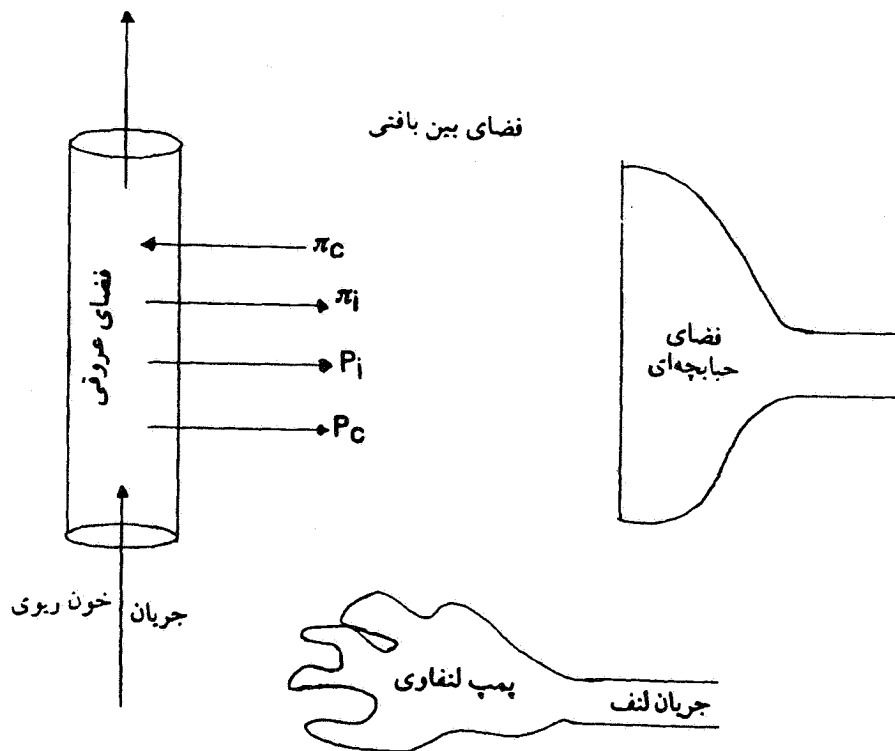
$$J_v = K_{FC} [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)] \quad (1)$$

که در آن J_v دبی خالص سیال از میان دیواره‌های مویرگی، K_{FC} هدایت هیدرولیکی غشای مبادله کننده سیال، P_c و P_i به ترتیب فشارهای هیدروستاتیک مویرگ و سیال میانبافتی، π_c و π_i به ترتیب فشارهای اسمزی کلوییدی ناشی شده از پروتئینهای موجود در مویرگ و فضای میانبافتی و نهایتاً σ ضریب انعکاس اسمزی است. چنانچه مولکولهای پروتئینی نتوانند از غشای مویرگ عبور کنند مقدار این ضریب برابر با ۱ و چنانچه غشا نسبت به این مولکولها آزادانه نفوذپذیر باشند σ برابر با صفر خواهد بود. فشار هیدروستاتیک در مویرگهای ریوی P_c تابعی از مقاومتهای شریانه‌های کوچک و وریدهای کوچک است [۴]. فشار هیدروستاتیک مویرگ تمایل به راندن سیال از مویرگ به داخل فضای بین بافتی دارد و عامل اصلی تجمع سیال در بافت ریه است و توسط روشهایی قابل اندازه‌گیری است [۵]. فشار هیدروستاتیک منفی میانبافتی همچنین نیروی موافق با ورود مایع از مویرگ به فضای بافتی است. فشار منفی میانبافتی با افزایش از حدود ۵- به حدود ۵+ سانتیمتر آب باعث افزایش حجم فضای میانبافتی می‌شود اما فشار بیشتر از حدود ۵+ سانتیمتر آب منجر به افزایش

ناگهانی و فوق‌العاده زیاد فضا خواهد شد [۶]. واضح است که فشار سیال میانبافتی برای مقابله با تغییرات در فشار مویرگی خود را تنظیم می‌کند. از طرفی پمپ لنفی به علت وجود اختلاف فشار بین سیال میانبافتی در اطراف حبابچه‌ها و اطراف برونشیولها وارد عمل می‌شود و در اثر این گرادیان فشار یک جریان لنفی از اطراف آلوئولها به طرف برونشیولها شروع می‌شود و به‌طور مداوم باعث تخلیه مایع اطراف حبابچه می‌شود. فشار اسمزی کلوییدی تنها پارامتر از قانون استارلینگ است که به‌طور مستقیم قابل اندازه‌گیری است اما این فشار به‌طور تجربی بر اساس غلظت پروتئین پلاسما تعیین می‌شود. فشار اسمزی کلوییدی فضای بین بافتی تابعی از سه فاکتور اصلی است. اول شدت برداشت پروتئین لنفاتیک از محیط میانبافتی، دوم نشت پروتئینها از فضای مویرگی به فضای بین بافتی و نهایتاً شدت فیلتراسیون مویرگی است. نسبت غلظت کل پروتئین در لنف به پلاسما در فشار عروقی طبیعی حدود ۷۵٪ است. هدایت هیدرولیکی (K_{FC}) یا ضریب فیلتراسیون تعیین کننده شدت حرکت سیال از میان دیواره مویرگی است. این ضریب تابعی از تخلخل دیواره مویرگی و مساحت سطح مویرگی برای تبادلات است. با افزایش نشت پروتئین از دیواره مویرگی، K_{FC} افزایش می‌یابد [۷]. شکل (۱) پدیده فیلتراسیون ریوی و فاکتورهای معادله استارلینگ را نشان می‌دهد. با افزایش بیش از حجم مایع میانبافتی سیال وارد حبابچه می‌شود و حبابچه‌ها مملو از آب شده و تبادلات گازی ریوی مختل می‌شود. دلیل ترک فضای میانبافتی توسط سیال و ورود به حبابچه دقیقاً مشخص نیست اما به نظر می‌رسد که سیال به‌صورت یک جریان توده‌ای حبابچه را پر کند [۸].

۲- مدل گردش خون ریوی

مدلسازی ادم ریوی بدون در نظر گرفتن مدل گردش خون ریوی امکانپذیر نیست. سیستم گردش خون ریوی در مقایسه با جریان خون محیطی یک سیستم فشار ضعیف است. در سیستم خون محیطی هنگامی که فشار خون افزایش می‌یابد مویرگها



شکل ۱- پدیده فیلتراسیون ریوی. P_i و P_c به ترتیب فشارهای هیدروستاتیک در مویرگ ریوی و فضای بین بافتی، π_i و π_c به ترتیب فشار اسمزی کلوییدی در پلاسما و مایع فضای بین بافتی است (فشار هیدروستاتیک فضای بین بافتی منفی است). براینند نیروهای استارلینک متناسب با میزان فیلتراسیون است.

$$J_v \propto [(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

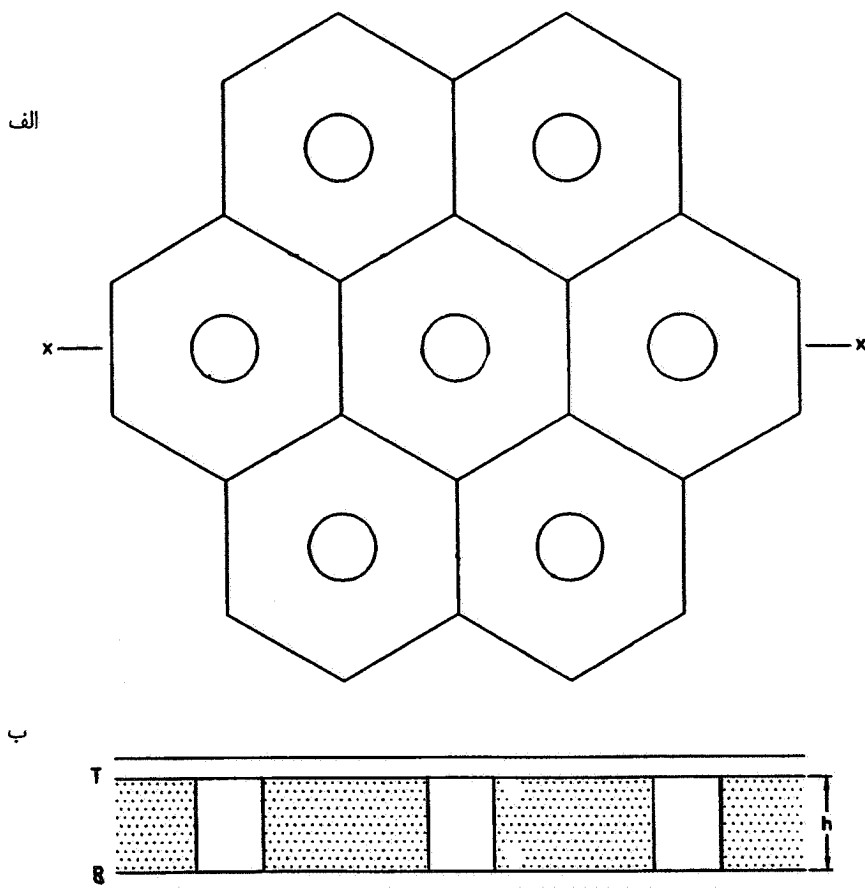
پمپ لنفی برای جلوگیری از ورود مایع به حبابچه، مایع فیلتره شده را وارد لنف می‌کند.

فواصل مساوی از هم جدا نگه داشته می‌شود مورد بررسی قرار داد که در این مقاله برای مدلسازی ادم ریوی از مدل سایین استفاده شده است، شکل (۲). در شکل (۲- الف) یک پوسته با اندازه‌های منظم نشان داده شده است. صفحه را می‌توان به شبکه‌های شش ضلعی همراه با پستهای دایره‌ای در مرکز هر شش ضلعی تقسیم کرد. این مدل جریان صفحه‌ای با سه پارامتر مشخص می‌شود، L : طول هر ضلع شش ضلعی، h : ارتفاع یا ضخامت پوسته و \mathcal{E} : قطر پستها. نسبت بافت به فضای عروقی (V_{str}) به صورت نسبت حجم حفره عروقی به حجمهای محیطی تعریف می‌شود که در آن حجم محیطی حجمی است که فیما بین سطح B و T در شکل (۲- ب) مشاهده می‌شود

$$V_{str} = \frac{A - A_s}{A}$$

معمولاً تغییر قطر نمی‌دهند اما مویرگهای ریوی کاملاً انعطاف پذیر شده و می‌توان گفت ضخامت پوسته مویرگی با فشار به صورت خطی تغییر می‌کند [۹]. تبدلات مایعی و در حقیقت انجام معادله استارلینک در مویرگها به وقوع می‌پیوندد. مویرگها تشکیل یک شبکه به هم پیوسته را می‌دهند که هر شبکه در دیواره حبابچه یک پوسته^۲ نامیده می‌شود. این پوسته‌ها در پارانشیم ریه به یکدیگر می‌پیوندند.

ریخت شناسی شبکه مویرگی ریه توسط ویبل [۱۰] و سایین [۱۱] مطالعه شده است. ویبل شبکه مویرگی را به صورت یک سری لوله‌های استوانه‌ای مرتبط با یکدیگر در نظر گرفت در حالی که سایین فضای عروقی را به صورت پوسته‌ای از سیال که بین دو غشا جریان می‌یابد و این دو غشا توسط تعدادی از پستها^۳ به



شکل ۲- مدل جریان پوسته‌ای الف: نمای بالا ب: سطح مقطع x-x

ضخامت h با اختلاف فشار (فشار هیدروستاتیک مویرگ - فشار هوای حبابچه) به شرح زیر تغییر می‌کند

$$h = h_0 + \alpha \Delta P \text{ when } \Delta P > 0$$

$$\Delta P = P - P_{alv} \quad (3)$$

$$h = 0 \text{ when } \Delta P \leq 0$$

که در آن P فشار هیدروستاتیک خون و P_{alv} فشار هوای حبابچه است. فانگ و سابین [۱۲] با در نظر گرفتن المان مربعی کوچکی از حبابچه و در فاصله زمانی dt و با استفاده از معادله پیوستگی تغییرات h را در یک المان مربعی کوچکی از حبابچه با مؤلفه‌های متوسط سرعت U و V به شرح زیر ارائه کردند بنابراین:

که در آن A سطح شش ضلعی و A_s سطح پست است و بنابراین:

$$V_{str} = 1 - \frac{\pi \varepsilon^2}{6\sqrt{3} L^2} \quad (2)$$

سابین [۱۱] نتیجه اندازه‌گیری V_{str} را در فشار ۱۵ میلیمتر جیوه برابر با ۰/۹۱۴۳ و در فشار ۲۵ میلیمتر جیوه ۰/۹۱۷۸ به دست آورد که نشان می‌دهد نسبت فضای عروقی به بافت با تغییر فشار داخل رگی در محدوده فوق زیاد تغییر نمی‌کند. حال حجم خون در یک پوسته برابر با:

$$V_{str} * \text{سطح پوسته} * \text{ضخامت پوسته}$$

است که با توجه به عدم تغییرات زیاد V_{str} می‌توان کشسانی مویرگ را به ضخامت و مساحت محدود کرد و چنین عنوان شود که

$$\frac{\partial \rho h U}{\partial x} + \frac{\partial \rho h V}{\partial y} = -\rho \frac{\partial h}{\partial t} - \gamma K_{Fc} (P - P^*) \quad (10)$$

با در نظر گرفتن معادلات (۳)، (۴)، (۵) و (۱۰) و در صورت خیلی زیاد بودن تغییرات h می توان F و K را ثابت فرض کرد لذا

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} \right) h^2 \quad (11)$$

$$= \gamma \mu K F \alpha \left[\frac{\partial h}{\partial t} + \frac{\gamma}{\rho \alpha} K_{Fc} (h - h^*) \right]$$

که در آن :

$$h^* = h_0 + \alpha (P^* - P_{atv}) \quad (12)$$

و مقدار $K = 8$ است.

۳- مدل سازی

در این مدل سازی پوسته حبابچه ای را در نظر می گیریم و فرض می شود که به 400 مربع المان بندی شود. همچنین فرض شده است که از مرکز صفحه در بالا بر آرتریول متصل است و طول اتصال آن $0/1$ طول کل پوسته باشد و در پایین از مرکز به ونول متصل است که برای آن نیز طول اتصال $0/1$ طول کل پوسته است. کناره های پوسته به غیر از مکانهایی که پوسته به آرتریول و ونول متصل است را به عنوان خط جریان فرض می کنیم در نتیجه

$$\frac{\partial P}{\partial n} = 0 \Rightarrow \frac{\partial h}{\partial n} = 0$$

ابعاد و شرایط مرزی مدل در شکل (۳) نشان داده شده است. همچنین مقادیر طبیعی پارامترهای استفاده شده در مدل در جدول (۱) ارائه شده است.

برای حل پاسخهای گذاری سیستم معادلات حاکم نیاز به شرط اولیه سیستم داریم. شرط اولیه حاکم بر ریه در حقیقت پاسخ پایدار سیستم معادلات حاکم است. از معادلات (۱۱) و (۱۲) داریم

$$\frac{\partial^2 h^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 h^2}{\partial y^2} = \beta \frac{\partial h}{\partial t} + \varepsilon_1 (h - h^*) \quad (13)$$

که در آن β و ε_1 با توجه به شرایط مدل از معادلات زیر به دست می آیند

$$\text{دبی جرمی حاصل} = \left[\frac{\partial \rho h U}{\partial x} + \frac{\partial \rho h V}{\partial y} \right] dx dy dt$$

$$= \left[\rho h U + \frac{\partial \rho h U}{\partial x} dx \right] dy dt - \rho h U dy dt$$

$$+ \left[\rho h V + \frac{\partial \rho h V}{\partial y} dy \right] dx dt - \rho h V dx dt$$

از طرفی رابطه بین گرادیان فشار متوسط محلی و سرعت عبارت اند از

$$\frac{\partial P}{\partial x} = - \frac{\mu U}{h^2} K F_x \quad (4)$$

$$\frac{\partial P}{\partial y} = - \frac{\mu V}{h^2} K F_y \quad (5)$$

که در آن K تابعی از عرض پوسته و h است و F_x و F_y ضریب اصطکاک هندسی در جهات x و y است. در حالت پایدار بودن سیستم که تغییراتی در جریان سیستم رخ نمی دهد

$$\frac{\partial \rho h U}{\partial x} + \frac{\partial \rho h V}{\partial y} = 0 \quad (6)$$

اما در حالت ناپایدار، جریان خالص Q باید با تغییر گذرا در ضخامت h و فیلتراسیون مایع از سر دیواره آندوتلیوم برابر باشد. افزایش حجم پوسته از معادله

$$- \frac{\partial h}{\partial t} dx dy dt \quad (7)$$

و انتقال مایع از میان غشا از قانون استارلینگ تبعیت می کند، معادله

$$J_v = M^0 = K_{Fc} (\Delta p - \sigma \Delta \pi) \quad (8)$$

یا

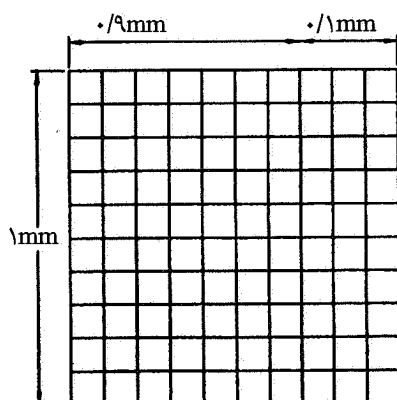
$$M^0 = K_{Fc} (P - P^*) \quad (9)$$

$$P^* = \sigma \Delta \pi + P_i$$

بنابراین :

جدول ۱- مقادیر پارامترهای استفاده شده در مدل

ردیف	پارامتر	مقدار	مرجع
۱	P_{atv} فشار هوای داخل حبابچه	۵ cm H ₂ O	[۱۴]
۲	P_{art} فشار آرتریول	۱۰ cm H ₂ O	[۱۴]
۳	P_{ven} فشار ونول	۵ cm H ₂ O	[۱۴]
۴	h_0 ارتفاع شکست پوسته	۴/۲۸ μ m	[۱۴]
۵	π_i فشار اسمزی میانبافتی	۲۰ mmHg	[۱۴]
۶	π_c فشار اسمزی مویرگی	۳۳/۳۳۳ mmHg	[۱۴]
۷	σ ضریب انعکاس	۰/۷۵	[۱۴]
۸	α ضریب کامپلیانس	۰/۲۱۹ μ m/cm H ₂ O	[۱۴]
۹	K_{Fc} ضریب فیلتراسیون	۰/۲۶ ml/(min-۱۰۰ gr-mmHg)	[۱۵]
۱۰	μ لزجت خون	۰/۰۷۹۷ Poise	[۱۶]
۱۱	ρ دانسیته خون	۱۱۳۳ Kg/m ^۳	[۱۶]
۱۲	V_{str} نسبت بافت به فضای عروقی	۰/۹۱۷۸	[۱۵]
۱۳	A مساحت ۱۰۰ gr بافت	۳۸ m ^۲	[۱۳]



شکل ۳- ابعاد و شرایط مرزی مدل

$$\frac{\partial^2 h^r}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 h^r}{\partial y^2} = \varepsilon_1 (h-h^*) \quad (۱۴) \quad \varepsilon_1 = \frac{\lambda K K_{Fc} F \mu}{\rho} V_{str} = 1/4 \times 10^{-6} \mu m$$

برای حل معادله (۱۴) ابتدا به معرفی پارامترهای بی بعد پرداخته و به کمک آنها آن را بی بعد می‌کنیم.

$$\beta = \mu K F \alpha = 2/0.94 \times 10^{-3} \mu m.s$$

در نتیجه معادله دیفرانسیل حاکم برای تعیین شرایط اولیه به شرح زیر است

$$H = \frac{h}{hart} \quad X = \frac{x}{L} \quad Y = \frac{y}{L} \quad T = \left[\frac{\beta t^r}{hart} \right]^{-1}$$

در نتیجه معادله دیفرانسیل حاکم بی بعد برای تعیین شرایط اولیه به شرح زیر است .

$$\frac{\partial^2 H^r}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 H^r}{\partial Y^2} = \gamma (H-H^*) \quad (15)$$

که در آن :

$$\gamma = \frac{g l^r}{h_{art}^r} = 1/0.12 \times 10^{-3}$$

شرایط مرزی بی بعد برای معادله (15) عبارت است از :

$$\begin{aligned} 0 \leq X \leq 0.1 & \quad 0.1 \leq X \leq 1 \\ \Rightarrow H = 1 & \quad \Rightarrow \frac{\partial H}{\partial Y} = 0 \\ Y = 0 & \quad Y = 0 \\ 0 \leq X \leq 0.1 & \quad 0.1 \leq X \leq 1 \\ \Rightarrow H = \frac{h_{art}}{h_{ven}} & \quad \Rightarrow \frac{\partial H}{\partial Y} = 0 \\ Y = 1 & \quad Y = 1 \\ 0 \leq Y \leq 1 & \quad 0 \leq Y \leq 1 \\ \Rightarrow \frac{\partial H}{\partial X} = 0 & \quad \Rightarrow \frac{\partial H}{\partial X} = 0 \\ X = 0 & \quad X = 1 \end{aligned} \quad (16)$$

حل معادله (15) از روش عددی و با استفاده از روش ریخت میر [17] انجام شد. پاسخهای حاصل از این معادله مقادیر اولیه برای معادله دیفرانسیل (13) گذرا خواهد بود که با استفاده از متغیرهای بی بعد معرفی شده قبلی خواهیم داشت

$$\frac{\partial H}{\partial T} = \frac{\partial^2 H^r}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 H^r}{\partial Y^2} - \gamma (H-H^*) \quad (17)$$

که با روش عددی حل شد. حال مهمترین معادله حاکم بر تبادل سیال بین فضای عروقی و فضای میانبافتی، معادله استارلینگ است که به تفصیل هر یک از جمله‌های آن را بررسی کردیم. بنابراین می‌توان نوشت

$$Q_L = \iint K_{Fc} [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i)] dx dy \quad (18)$$

σ ضریب انعکاس است که با زمان و مکان در ناحیه پوسته ریوی تغییر نمی‌کند و مقدار آنها در طول فرایند تشکیل ادم ریوی ثابت فرض می‌شود. P_c فشار هیدروستاتیک فضای عروقی است که

مقدار آن برای نقاط مختلف در پوسته ریوی شکل (3) از حل معادله دیفرانسیل با مشتقات جزئی، معادله (17) در هر گام زمانی در تمام نقاط مختلف پوسته معلوم می‌شود. در نتیجه P_c را با $P_{c,i,j,n}$ نشان می‌دهیم. P_i فشار فضای میانبافتی است که مقدار آن با زمان تغییر می‌کند و آن را با $P_{i,n}$ نشان می‌دهیم. π_i فشار اسمزی کلوییدی فضای میانبافتی است که مقدار آن با زمان تغییر می‌کند و آن را با $\pi_{i,n}$ نشان می‌دهیم. مقدار $\pi_{i,n}$ تابعی از حجم میانبافتی است. با استفاده از داده‌های موجود ارتباط بین حجم فشار میانبافتی به شرح زیر است

$$P_{i,n} + 1 = -17/59 - 0/577 V_{i,n} + 0/076 V_{i,n}^2 - 0/00265 V_{i,n}^3 + 0/0000404 V_{i,n}^4 \quad (19)$$

که در آن $V_{i,n}$ مقدار حجم فضای میانبافتی در گام زمانی n است. معادله غلظت پروتئینهای فضای میانبافتی π_i و فشار اسمزی کلوییدی فضای میانبافتی به علت اثرات دوان خطی نبوده و معادله آن را می‌توان به شرح زیر نوشت [18]:

$$\pi_i = 2/1 C_i + 0/16 C_i^2 + 0/009 C_i^3 \quad (20)$$

که در آن C_i غلظت پروتئین فضای میانبافتی و بر حسب گرم در دسی لیتر است و π_i فشار اسمزی کلوییدی فضای میانبافتی و بر حسب میلیمتر جیوه است. اما تغییرات حجم فضای میانبافتی برابر با

$$\frac{\partial V_i}{\partial T} = Q_L - Q_p \quad (21)$$

است که در آن Q_L دبی مایع ورودی به فضای میانبافتی است و Q_p دبی لنف تخلیه شده توسط سیستم لنفاتیک است که مقدار آن وابسته به فشار فضای میانبافتی است. تخلیه از راه سیستم لنفوی مهمترین روش ثبات حجم مایع میانبافتی است. رگهای لنفاتیک اگر به‌طور پیوسته سیال و به‌خصوص پروتئینهای تجمع یافته در فضای بین بافتی را تخلیه نکنند ادم ریوی به سرعت تشکیل می‌شود و این فرایند به‌خاطر تجمع پروتئین و به‌دنبال آن افزایش آب میانبافتی است. گذرگاههای عریضی بین سلولهای آندوتلیال لنفاتیک اجازه

عبور آزادانه پروتئينها را با همان سرعت سيال بر سيستم لنفاوي مي دهد. به هرحال پمپ لنفاتيک تابعي از فشار فضاي ميانبافتي بوده و با استفاده از داده هاي تجربي در اين زمينه مي توان سيستم لنفاوي را به سه حالت تقسيم کرد

$$\frac{Q_P - Q_{P^0}}{Q_{P^0}} = \gamma(P_i - P_{i^0}) \quad P_i \leq 0 \text{ mmHg}$$

$$\frac{Q_P - Q_{P^0}}{Q_{P^0}} = \nu(P_i - P_{i^0}) \quad 0 < P_i \leq 1 \text{ mmHg}$$

$$\frac{Q_P - Q_{P^0}}{Q_{P^0}} = \gamma_1 \quad P_i \geq 1 \text{ mmHg} \quad (22)$$

که در آن Q_{P^0} مقدار دبي پمپ تخلیه لئف در زمان صفر است. مقدار پروتئينهاي ورودی به فضای ميانبافتی از طريق منافذ موجود در ديواره مویرگ و از طريق اختلاف غلظت دو طرف جدار صورت مي گيرد. در نتیجه دبي پروتئين ورودی به فضای ميانبافتی را مي توانيم به صورت زیر بنويسيم

$$Q_{sc} = \iint [W_s (\pi_c - \pi_i) + (1 - \sigma) Cl + J_v] dx dy \quad (23)$$

که در اين معادله Cl غلظت متوسط در طرف غشاست و برابر $(C_i + C_c) / 2$ است و W_s ضريب انتشار پروتئين است که مقدار آن

را با استفاده از داده شرايط اوليه به دست مي آوريم. برای تغييرات غلظت پروتئين فضای ميانبافتی با استفاده از بقای جرم می توان نوشت

$$\frac{\partial}{\partial T}(V_i C_i) = Q_{sc} - C_i Q_P \quad (24)$$

که در اين معادله $C_i Q_P$ دبي تخلیه پروتئينهاي پمپ لنفاتيک و Q_{sc} دبي پروتئين ورودی به فضای ميانبافتی است. از معادله بالا مي توان نوشت:

$$C_i \frac{\partial V_i}{\partial T} + V_i \frac{\partial C_i}{\partial T} = Q_{sc} - C_i Q_P \quad (25)$$

با استفاده از معادله (21) و جایگذاری در معادله (25) داریم

$$V_i \frac{\partial C_i}{\partial T} = Q_{sc} - C_i Q_L \quad (26)$$

نهایتاً سيستم مجموعه معادلات حاکم بر تبادل سيال و پروتئين بين فضای ميانبافتی و عروقی شامل معادلات (17)، (1)، (3)، (18)، (21)، (22)، (19)، (23)، (26) و (20) خواهند بود. برای حل همزمان اين سيستم معادلات از روش عددی استفاده شد [19]. نتیجه حل معادله (17) برای معادله (3) که فرم گسسته آن و ديگر معادلات حاکم بر سيستم به شرح زیر است استفاده شد.

$$\text{معادله } 3) P_{c,i,j,n+1} = P_{alv} + \frac{H_{i,j,n+1} h_{art} - h_0}{\alpha}$$

$$19) P_{i,n+1} = -17/59 - 0/577V_{i,n} + 0/076V_{i,n}^2 - 0/00265V_{i,n}^3 + 0/00000404V_{i,n}^4$$

$$20) \pi_{i,n+1} = 2/1C_{i,n} + 0/16C_{i,n}^2 + 0/009C_{i,n}^3$$

$$18) Q_{L,n+1} = \sum \sum K_{Fc} [(P_{c,i,j,n+1} - P_{i,n+1}) - \sigma(\pi_c - \pi_{i,n+1})] \Delta x \Delta y$$

$$1) J_{L,n+1} = K_{F,cl} [(P_{c,i,j,n+1} - P_{i,n+1}) - \sigma(\pi_c - \pi_{i,n+1})]$$

$$23) Q_{sc,n+1} = \sum \sum [W_s (\pi_c - \pi_{i,n+1}) + (1 - \sigma) C_{i,n} + J_{v,n+1}] \Delta x \Delta y$$

$$Q_{P^0} + \gamma Q_{P^0} (P_{i,n+1} - P_{i^0}) \quad P_{i,n+1} \leq 0 \text{ mmhg}$$

$$22) Q_{P,n+1} = Q_{P^0} + \nu Q_{P^0} (P_{i,n+1} - P_{i^0}) \quad 0 \leq P_{i,n+1} \leq 1 \text{ mmhg}$$

$$Q_{P^0} + \gamma_1 Q_{P^0} \quad P_{i,n+1} \geq 1 \text{ mmhg}$$

$$21) V_{i,n+1} = V_{i,n} + (Q_{L,n+1} - Q_{P,n+1}) \delta T$$

$$26) C_{i,n+1} = C_{i,n} + (Q_{sc,n+1} - C_{i,n} Q_{L,n+1}) \frac{\delta T}{V_{i,n+1}}$$

$P_{art} = 40 \text{ cmHg}$	$\pi_c = 16 \text{ mmHg}$
$P_{ven} = 35 \text{ cmHg}$	$\pi_i = 20 \text{ mmHg}$
$P_{alv} = 5 \text{ cmHg}$	$\sigma = 0/01$

۴- نتایج و بحث

به منظور بررسی شدت تأثیر هر یک از عوامل فشار هیدروستاتیک، فشار اسمزی کلوییدی و غشای مویرگی (که مستقیم به ضریب انعکاس برمی‌گردد) ریه را در حالت طبیعی و بدترین شرایط در نظر گرفتیم. اطلاعات لازم در حالت طبیعی در جدول (۱) ارائه شد و در حالت غیر طبیعی که بدترین شرایط آن زمانی است که فشار اسمزی کلوییدی به حداقل و فشار هیدروستاتیک به حداکثر و غشای دیواره مویرگی تقریباً فاقد کارایی باشد در این صورت مقادیر جدول (۲) به دست خواهد آمد. شکل‌های (۴) تا (۹) تغییرات غلظت پروتئینها و فشار فضای میانبافتی، تغییرات جریان لنف و جریان پمپ لنفاتیکی، جریان پروتئین ورودی و تغییرات حجم فضای میانبافتی را نشان می‌دهند. هنگامی که فشار آرتریول برابر حداکثر مقدار یعنی ۴۰ سانتیمتر آب و فشار اسمزی کلوییدی پروتئین فضای بستر عروقی حداقل باشد بدون توجه به مقدار ضریب انعکاس، ادم ریوی کنترل ناپذیر بوده و حتی در زمانهای دور (۸۰۰ ثانیه) نیز متوقف نشده و در نهایت حجم فضای میانبافتی پس از رسیدن به ۱۷۵ درصد مقدار اولیه خود موجب تشکیل ادم داخل حبابچه ای خواهد شد. بنابراین در این وضعیت برای تمام مقادیر ضریب انعکاس، ادم داخل حبابچه ای تشکیل می‌شود. حال اگر فشار اسمزی کلوییدی به حالت نرمال برگردد یعنی برابر ۳۳ میلی‌متر جیوه شود آن گاه مشاهده می‌کنیم که برای بعضی از مقادیر ضریب انعکاس، رشد ادم متوقف شده و وضعیت ریه به حالت تعادل جدیدی می‌رسد، به طوری که برای ضریب انعکاس ۰/۶ به بالا ریه به حالت تعادل خواهد رسید و برای ۰/۷۵ به بالا حتی ادم داخل حبابچه ای تشکیل نمی‌شود و وضعیت ریه قابل برگشت به حالت اولیه است. در وضعیت نزدیکی به حالت فیزیولوژیک یعنی حالتی که فشار هیدروستاتیک ۲۰ سانتیمتر آب و فشار اسمزی کلوییدی حالت فیزیولوژیک ۳۳ میلی‌متر جیوه باشد نه تنها وضعیت ریه به حالت

شرایط اولیه و مقادیر ضرایب را برای این سیستم معادلات به شرح زیر محاسبه می‌شود

برای ریه طبیعی و حالت پایدار در معادله (۱۵)، توزیع H ضخامت پوسته در حالت بی بعد و در تمام نقاط پوسته به دست آمد در این حالت مقادیر همچنین فشارهای بستر عروقی و فشارهای استارلینگ در جدول (۱) آمده است.

با این مقادیر شرایط اولیه و ضرایب ثابت سیستم معادلات حاکم بر فضای میانبافتی از معادله (۲۷-۳) $H_{ij}^0 \cdot h_{art} - h_0$ $P_{c,ij}^0 = P_{alv} + \frac{H_{ij}^0 \cdot h_{art} - h_0}{\alpha}$ محاسبه می‌شود. با دست داشتن فشار میانبافتی ($P_{i,0} = -5 \text{ mmHg}$) و با استفاده از معادله (۱۹) و با سعی و خطا به مقدار $V_{i,0}$ و با مقدار اولیه فشار اسمزی کلوییدی میانبافتی $\pi_{i,0} = 20 \text{ mmHg}$ و معادله (۲۰) به غلظت اولیه پروتئین میانبافتی $C_{i,0} = 6/34598 \text{ g}/100 \text{ ml}$ می‌رسیم. مقدار π_c در طول کل زمان ثابت است. از معادله (۲۷-۱۸) جریان مایع ورودی به فضای بین بافتی محاسبه می‌شود $(Q_{L,0})$ در حالت پایدار

$$Q_{p,0} = Q_{L,0} = 0/19938 \frac{\text{ml}}{\text{min } 100 \text{ gr}}$$

از معادله ۲۶

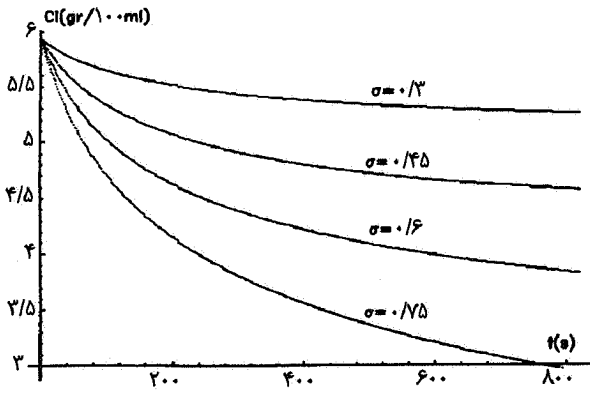
$$\frac{\partial C_i}{\partial T} = 0 \quad Q_{sc,0} = C_{i,0} \cdot Q_{L,0} = 0/01265 \frac{\text{g}}{\text{min. } 100 \text{ gr}}$$

و نهایتاً بر اساس معادله ۲۳

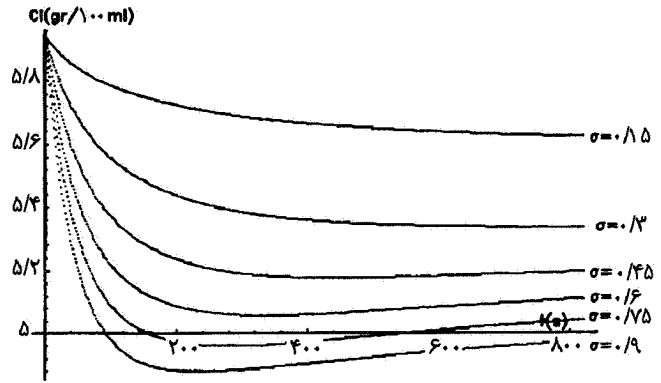
$$W_{sc} = \frac{Q_{sc,0} - (1 - \sigma) \sum \sum C_{I,0} J_v \Delta x \Delta y}{\sum \sum (\pi_c - \pi_i) \Delta x \Delta y}$$

$$W_{sc} = 6/592 \cdot 10^4 \frac{\text{g}/(\text{min} - 100 \text{ gr})}{\text{mmHg} - \text{mm}^2}$$

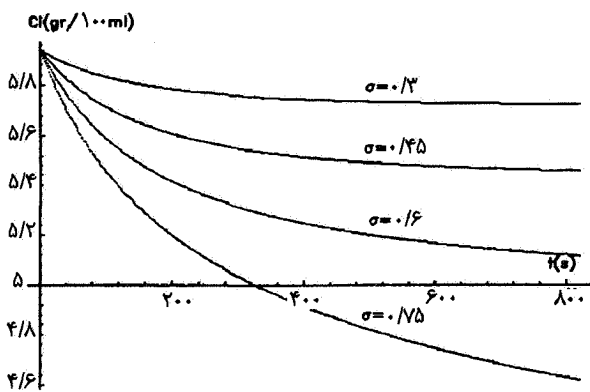
حال با مقادیر اولیه فوق‌الذکر و سیستم معادلات ۲۷ و ۱۷ برنامه رایانه‌ای برای حل معادلات به طریق عددی انجام شد.



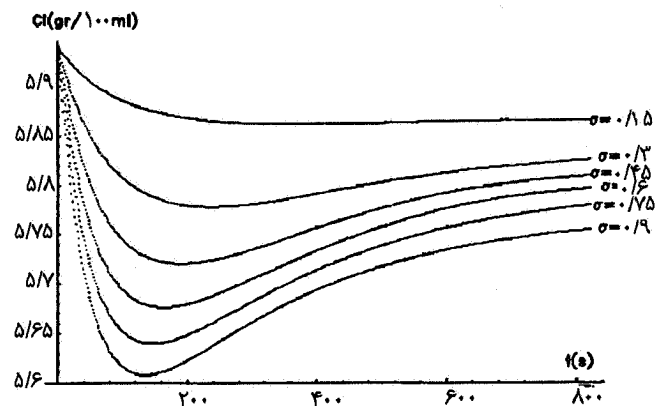
الف



ب



ج



د

شکل ۴ - تغییرات غلظت پروتیین فضای میانبافتی بر حسب زمان و ضریب انعکاس

الف : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

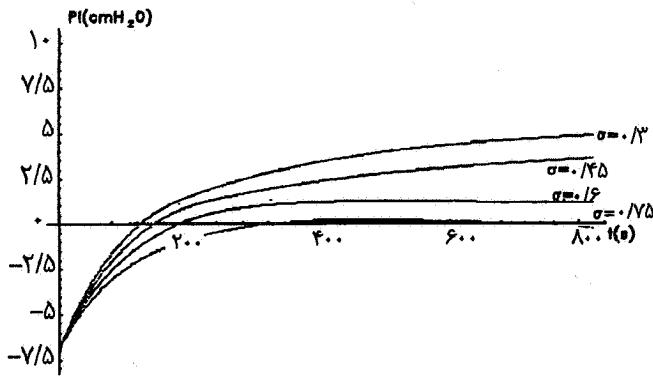
ب : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 33/33 \text{ mmHg}$

ج : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

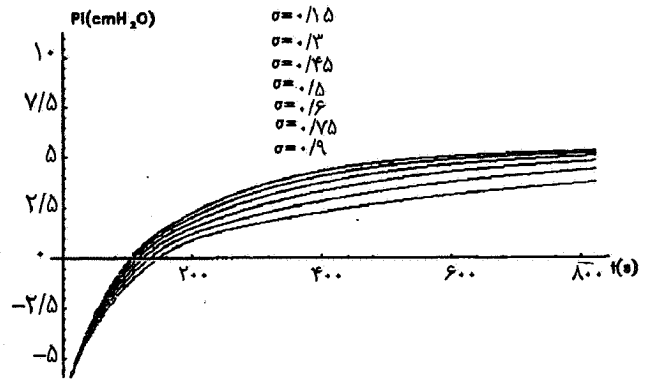
د : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 33/33 \text{ mmHg}$

حالات به حالت تعادل نیز نمی‌رسد. مسئله‌ای که باید به آن توجه کرد آن است که هر چقدر ضریب انعکاس بیشتر باشد یعنی وضعیت دیواره مویرگی نرمال باشد تغییرات غلظت پروتیینهای فضای میانبافتی بیشتر است. این موضوع را می‌توان این‌طور تفسیر کرد که هر چقدر σ بیشتر باشد آن‌گاه عبور پروتیین‌ها به فضای میانبافتی کاهش می‌یابد و فقط سیال است که به فضای میانبافتی راه می‌یابد و در نتیجه حجم سیالی که وارد فضای میانبافتی می‌شود به مراتب

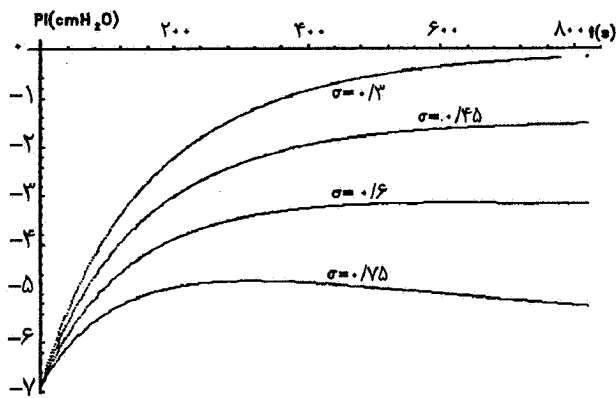
پایداری می‌رسد، بلکه به هیچ عنوان ادم داخل حبابچه تشکیل نمی‌شود. برای تمام مقادیر فشار هیدروستاتیکی هنگامی که فشار اسمزی کلوییدی فضای میانبافتی کاهش می‌یابد تغییرات غلظت پروتیینهای فضای میانبافتی خیلی کم است و به سرعت به مقدار حالت پایدار خود می‌رسد. اما برای حالتی که فشار اسمزی کلوییدی بستر عروقی مقدار فیزیولوژیک خود را دارد، کاهش غلظت پروتیین فضای میانبافتی خیلی زیاد بوده و در بسیاری از



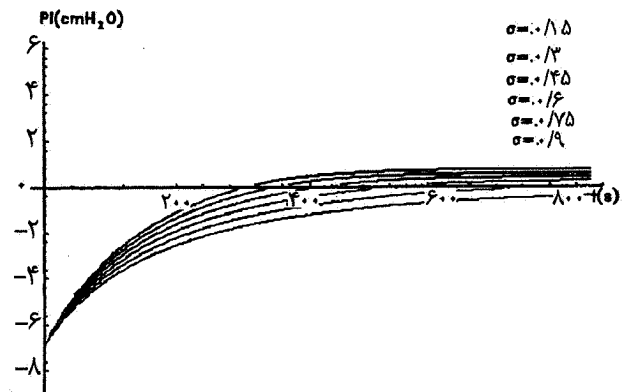
ب



الف



د



ج

شکل ۵ - تغییرات فشار فضای میانبافتی بر حسب زمان و ضریب انعکاس

الف : P_{alv} , P_{ven} , P_{art} به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

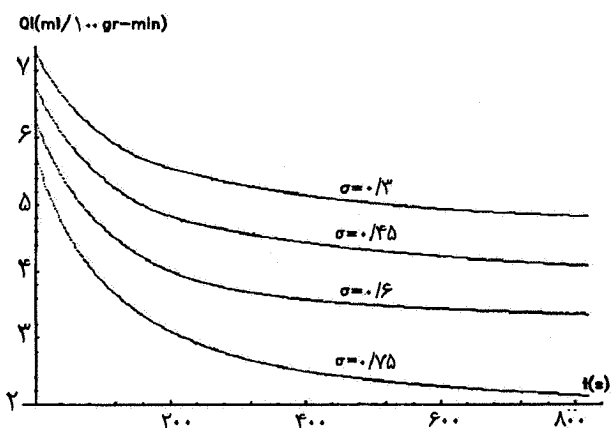
ب : P_{alv} , P_{ven} , P_{art} به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 33/33 \text{ mmHg}$

ج : P_{alv} , P_{ven} , P_{art} به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

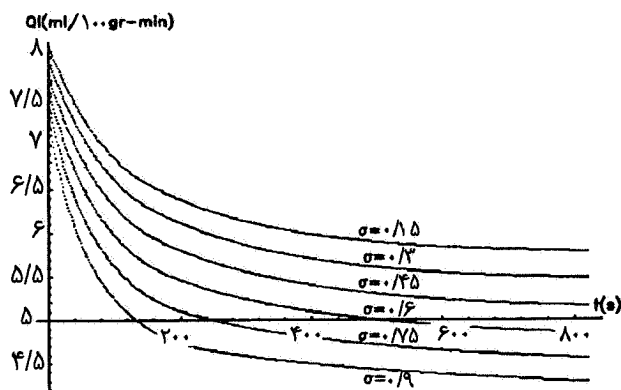
د : P_{alv} , P_{ven} , P_{art} به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 33/33 \text{ mmHg}$

پاتولوژیک مقداری از مایع که وارد راههای هوایی می شود تخلیه شده اما این راه غریال پروتیین نیست [۲۲]. برای حالتی که تنها فشار هیدروستاتیک افزایش می یابد فاکتورهای ایمنی افزایش خواهند یافت زیرا کاهش غلظت پروتیین بیشتر است. بنابراین از دید فاکتور ایمنی اثر افزایش فشار هیدروستاتیک مشابه با اثر کاهش غلظت پروتیین بستر عروقی نبوده بلکه مخالف با آن عمل می کند. در ارتباط با ضریب انعکاس می توان گفت هرچقدر ضریب انعکاس بیشتر شود فاکتور ایمنی نیز بیشتر خواهد شد.

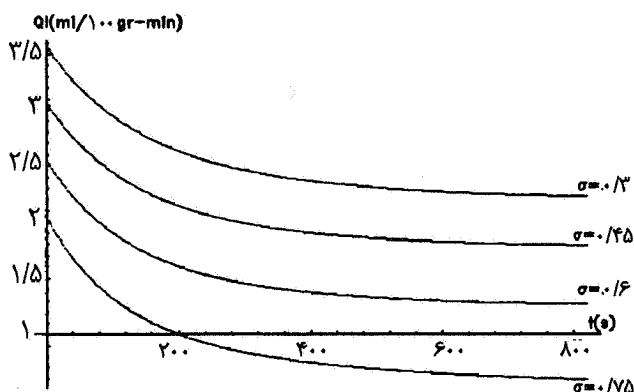
بیشتر از پروتیین است و از طرفی پروتیینهای موجود در فضای میانبافتی مدام در حال تخلیه توسط پمپ لنفاوی اند [۲۱، ۲۰] و بنابراین غلظت پروتیینهای فضای میانبافتی به شدت کاهش می یابد. یکی از فاکتورهای ایمنی در ادم ربوی کاهش غلظت پروتیینهای فضای میانبافتی است. می توان گفت در حالتی که غلظت پروتیینهای بستر عروقی کاهش می یابد نه تنها روند ادم شدیدتر می شود بلکه فاکتور ایمنی نیز از بین می رود زیرا کاهش غلظت پروتیین فضای میانبافتی بسیار ناچیز است. البته در شرایط



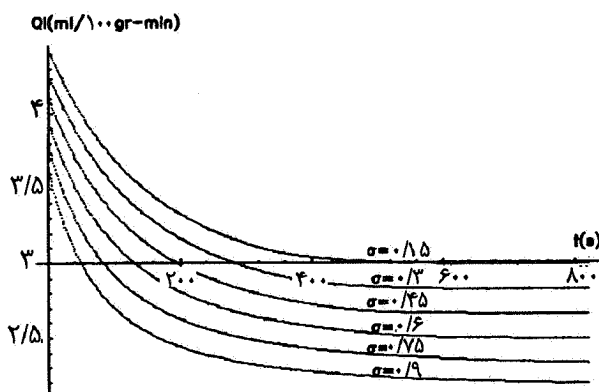
الف



ب



ج



د

شکل ۶ - تغییرات جریان لنف بر حسب زمان و ضریب انعکاس

الف : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

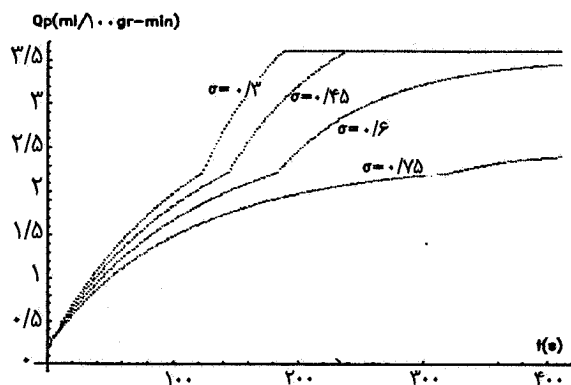
ب : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 23/23 \text{ mmHg}$

ج : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

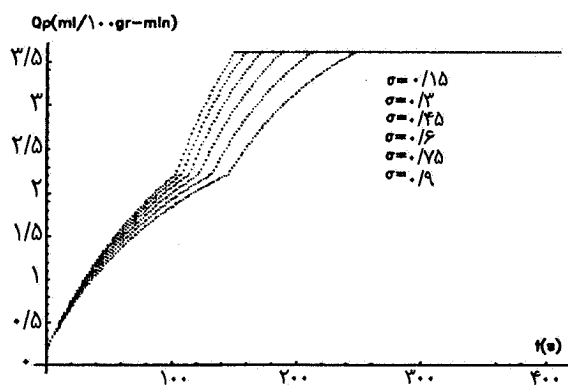
د : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 23/23 \text{ mmHg}$

فشار فضای میانبافتی افزایش خواهد یافت. به طوری که در بعضی از حالات به مقدار پایداری نمی‌رسد و مدام در حال افزایش است. یکی دیگر از پارامترهای فاکتور ایمنی در ادم ریوی افزایش فشار فضای میانبافتی است. به طوری که هر چقدر فشار فضای میانبافتی قابلیت افزایش بیشتر داشته باشد، افزایش فاکتور ایمنی نیز بیشتر زیاد می‌شود. در ارتباط با فاکتور ایمنی می‌توان گفت افزایش فشار

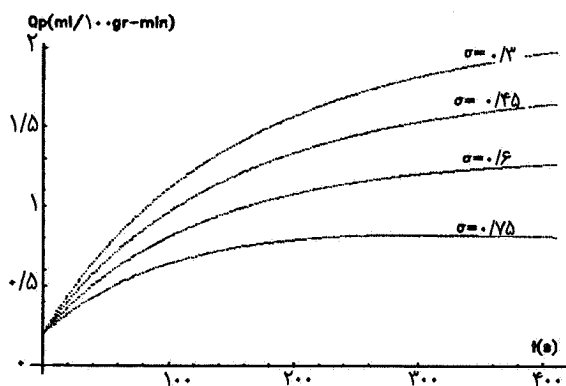
فشار فضای میانبافتی با فشار آرتریول رابطه مستقیم دارد به طوری که هر چقدر فشار آرتریول بیشتر باشد مقدار فشار فضای میانبافتی نیز بیشتر خواهد بود. فشار فضای میانبافتی در حالت فیزیولوژیک منفی است اما در حالت ادم به مقادیر مثبت نیز افزایش می‌یابد. با کاهش غلظت پروتئینهای فضای میانبافتی، افزایش فشار فضای میانبافتی بیشتر می‌شود. همچنین اگر ضریب انعکاس کاهش یابد



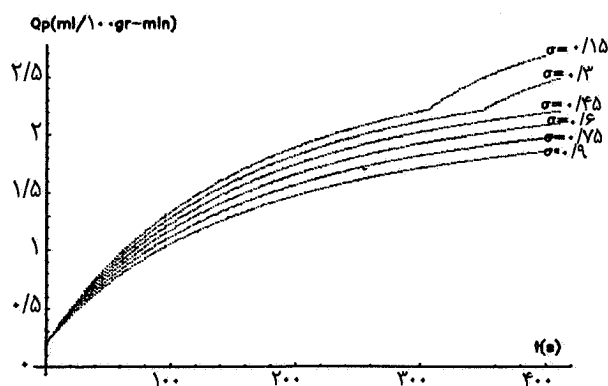
ب



الف



د



ج

شکل ۷- تغییرات جریان پمپ لنفاتیکی بر حسب زمان و ضریب انعکاس

الف : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

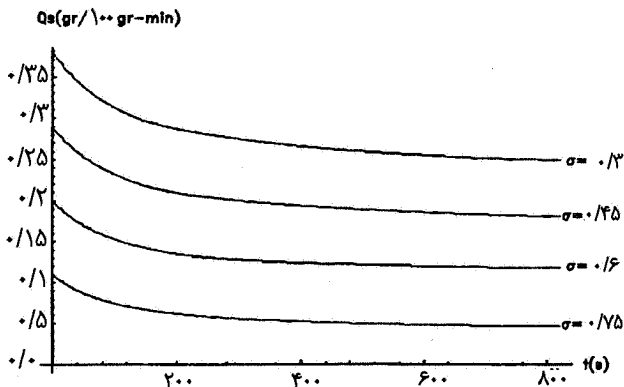
ب : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 33/33 \text{ mmHg}$

ج : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

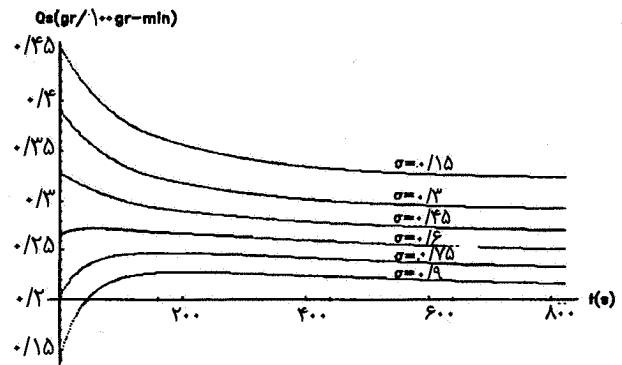
د : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 33/33 \text{ mmHg}$

منجمله فشار هیدروستاتیکی فضای عروقی و میانبافتی و فشار اسمزی کلوییدی فضای عروقی و میانبافتی و همچنین ضریب انعکاس و ضریب فیلتراسیون است. مقدار جریان لنف ورودی به فضای میانبافتی در تمام حالات به مقدار نهایی و یا به حالت تعادل می‌رسد. مقدار دبی جریان لنف رد حالت اولیه $(100 \text{ gr} - 199 \text{ ml/min})$ است. برای مقدار نهایی آن هرچقدر فشار

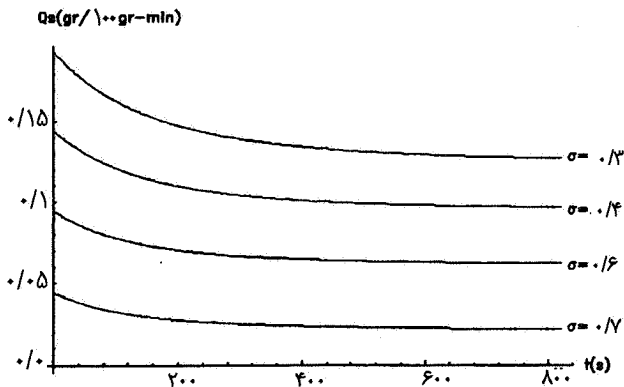
هیدروستاتیک بستر عروقی با افزایش فاکتور ایمنی در ارتباط است و همچنین هر چقدر فشار اسمزی کلوییدی بستر عروقی کاهش می‌یابد فاکتور ایمنی افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر هر چه فضای میانبافتی تحمل افزایش مایع را داشته باشد فاکتور ایمنی زیادتر می‌شود. دبی جریان لنف ورودی به فضای میانبافتی که از قانون استارلینگ به دست می‌آید و حاصل تداخل چندین عامل مختلف



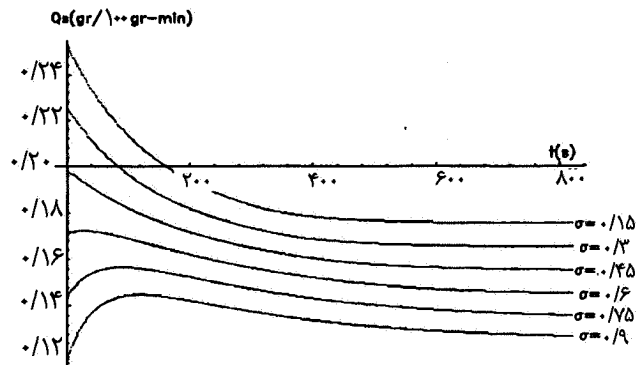
ب



الف



د



ج

شکل ۸ - تغییرات جریان پروتیین ورودی به فضای میانبافتی بر حسب زمان و ضریب انعکاس

الف : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

ب : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 33/33 \text{ mmHg}$

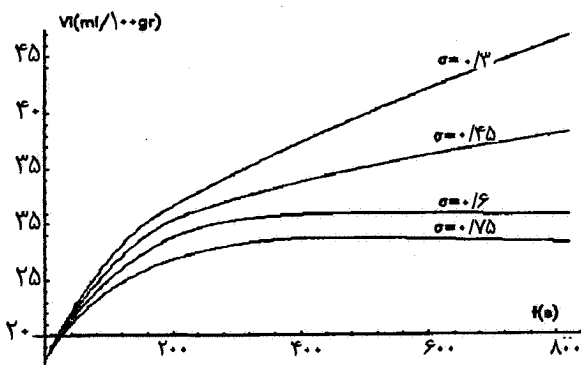
ج : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

د : $P_{alv}, P_{ven}, P_{art}$ به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 33/33 \text{ mmHg}$

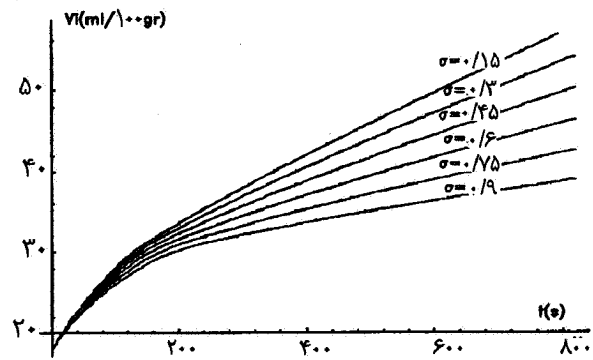
هیدروستاتیک بستر عروقی سرعت رشد جریان پمپ لنفاوی بسیار زیادتر می شود و در زمانهای اولیه به مقدار نهایی خود می رسد و هر چقدر این فشار کاهش می یابد جریان لنف نیز کاهش می یابد به طوری که شاید به مقدار نهایی خود نیز نرسد. اگر فشار اسمزی کلوییدی بستر عروقی کاهش یابد دبی جریان پمپ لنفاوی به شدت افزایش می یابد به طوری که اثر افزایش آن از اثر افزایش فشار

هیدروستاتیک بستر عروقی بیشتر باشد دبی جریان لنف ورودی به فضای میانبافتی بیشتر است و هر چقدر فشار اسمزی کلوییدی بستر عروقی کاهش یابد نیز دبی جریان لنف افزایش می یابد. همچنین با افزایش ضریب انعکاس مقدار دبی جریان لنف کاهش می یابد.

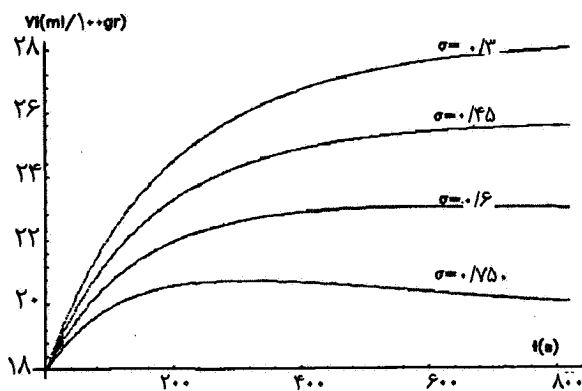
دبی پمپ لنفاوی برای تمام شرایط مرزی در نهایت به بیست برابر مقدار اولیه خود افزایش می یابد. با افزایش فشار



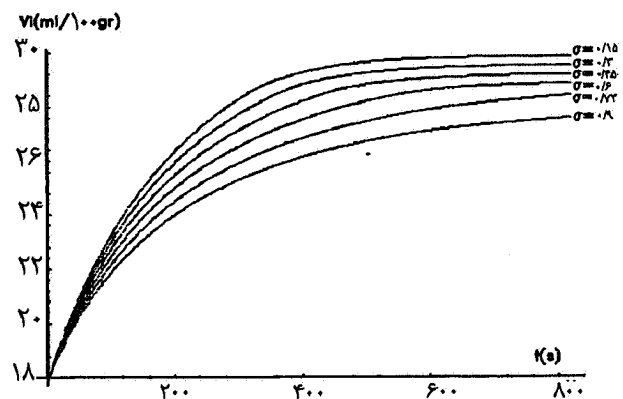
ب



الف



د



ج

شکل ۹ - تغییرات حجم فضای میانبافتی بر حسب زمان و ضریب انعکاس

الف : P_{alv} , P_{ven} , P_{art} به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

ب : P_{alv} , P_{ven} , P_{art} به ترتیب برابر با ۴۰ و ۳۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 33/33 \text{ mmHg}$

ج : P_{alv} , P_{ven} , P_{art} به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 24/28 \text{ mmHg}$

د : P_{alv} , P_{ven} , P_{art} به ترتیب برابر با ۲۰ و ۱۵ و ۵ سانتیمترآب و $\pi_c = 33/33 \text{ mmHg}$

می شوند و می توان گفت هر چقدر فشار هیدروستاتیک بالا می رود دبی جریان پروتیین ورودی به فضای میانبافتی افزایش می یابد. این جریان پروتیین با کاهش فشار اسمزی کلوییدی فضای بستر عروقی به شدت افزایش و با افزایش ضریب انعکاس دبی کاهش می یابد. نهایتاً با این مدل می توان تغییرات فاکتورهای درگیر و نقش ویژه آنها را در چگونگی وقوع ادم ریوی تحلیل کرد.

هیدروستاتیک بیشتر خواهد بود. با کاهش ضریب انعکاس نیز جریان پمپ لنفاوی نیز افزایش می یابد. با وجود این افزایش، مشاهده می شود در بعضی حالات ادم داخل حبابچه ای نیز تشکیل می شود. پروتیین های فضای میانبافتی در اثر دو عامل وارد فضای میانبافتی می شوند. یکی آنکه همواره با جریان لنف به داخل فضای میانبافتی راه می یابند و دیگری که از طریق اختلاف فشار اسمزی کلوییدی دو سوی غشای مویرگی به داخل فضای میانبافتی وارد

بدین وسیله از همکاری آقای مهندس سعید سعیدبخش و سرکار خانم نسرین جمدی و سرکار خانم روشنک رضوانی

مراجع

1. Starling, E.H., "On the Absorption of Fluid from the Connective Tissue Space," *J. Physiology* (London), Vol. 19, pp. 312-326, 1896.
2. Guyton, A.C., and Lindsey, A.E., "Effect of Elevated Left Atrial Pressure and Decreased Plasma Protein Concentration on the Development of Pulmonary Edema," *Circ. Res.*, Vol. 7, pp. 649-657, 1959.
3. Guyton, A.C., "A Concept of Negative Interstitial Pressure Based on Pressure in Implanted Perforated Capsules," *Circ. Res.*, Vol. 12, pp. 399-414, 1963.
4. Gaar, K.A., Taylor, A.E., Owens, L.J., and Guyton, A.C., "Pulmonary Capillary Pressure and Filtration Coefficient in the Isolated Perfused Lung," *Am. J. Physiology*, Vol. 213, pp. 910-914, 1967.
5. Holloways, H., Perry, M., Downey, J.M., Parker, J.C., and Taylor, A.E., "Estimation of Effective Pulmonary Capillary Pressure in Intact Lung," *J. Appl. Physiology*, Vol. 54, pp. 846-851, 1983.
6. Parker, J.C., Guyton, A.C., and Taylor, A.E., "Pulmonary Interstitial and Capillary Pressure Estimated from Intera Alveolar Fluid Pressure," *J. Appl. Physiology*, Vol. 44, pp. 267-276, 1978.
7. Rippe, B., Parker, J., and Taylor, A.E., "Effects of Reduced Plasma Protein on Capillary Pressure in Isolated Dog Lungs," *J. Appl. Physiology*, Vol. 26, pp. A8, 1985.
8. Gee, M.H., and Staub, N.C., "Role of Bulk Fluid Flow and Protein Permeability of Dog Lung Alveolar Membrane," *J. Appl. Physiology*, Vol. 42, pp. 144-149, 1977.
9. Sobin, S.S., Fung, Y.C., Tremer, H.M., and Rosenquist, T.H., "Elasticity of the Pulmonary Alveolar Microvascular Sheet in the Cat," *Circ. Res.*, Vol. 30, pp. 440-450, 1972.
10. Weible, E.R., *Morphometry of the Human Lung*, pp. 38-128, Academic press, New York, 1963.
11. Sobin, S.S., Tremer, H.M., and Fung, Y.C., "The Morphometric Basis of the Sheet- Flow Concept of the Pulmonary Alveolar Microcirculation in the Cat," *Circ. Res.*, Vol. 26, pp. 397-414, 1970.
12. Fung, Y.C., and Sobbin, S.S., "Theory of Sheet Flow in Lung Alveoli," *J. Appl. Physiology*, Vol. 26, pp. 472-488, 1969.
13. Goldberg, H.S., "Pulmonary Interstitial Compliance and Filtration Coefficient," *Am. J. Physiology*, Vol. 239, pp. H189-H198, 1980.
14. West, J.B., *Bioengineering Aspects of the Lung*, pp. 268-357, Marcel Dekker, New York, 1977.
15. Staub, N.C., *Lung Water and Solute Exchange*, 1st ed., pp. 423-435, Marcel Dekker, New York, 1978.
16. Mazumdar, J.N., *Biofluid Mechanics*, 1st ed. pp. 10-38, World Scientific, New Jersey, 1992.
17. Richt Myer, R.D., and Morton, K.W., *Difference Method for Initial- Value Problem*, P. 52-141, Interscience Publisher, New York, 1967.
18. Webster, H.L., "Colloid Osmotic Pressure: Theoretical Aspect and Background," *Clinics in Perinatology*, Vol. 9, pp. 505-521, 1982.
19. جانی س. شبیه سازی ریاضی ادم ریوی. پایان نامه کارشناسی ارشد دانشگاه صنعتی شریف، ۱۳۷۵.
20. Drake, R.E., and Gabel, J.C., "Pulmonary Edema Fluid Clearance Pathways," *News in Physiology Sciences*(NIPS), Vol. 10, pp. 107-111, 1995.
21. Khimenko, P.I., Barnard, J.W., Moore, T.M., Wilson, P.S., Ballard, S.T., and Taylor, A.E., "Vascular Permeability and Epithelial Transport Effect in Lung Edema Formation in Ischemia and Reperfusion," *J. Appl. Physiology*, Vol. 77, pp. 116-1121, 1994.
22. Matthay, M.A., "Function of the Alveolar Epithelial Barrier under Pathologic Conditions," *Chest*, Vol. 105 Suppl., pp. 67S-74S, 1994.