

## PLEVRA SIVISI FİZYOLOJİSİ VE FİZYOPATOLOJİSİ

**Birsen MUTLU**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL.

Plevral boşluk seröz bir kaviteden ibarettir. Gerçekte, diğer olağan interstisyel boşluklardan farklı olarak, serbest sıvının solid doku hacmine oranı daha yüksektir. Sol hacim plevra sıvısındaki serbest hücreler ve mezotel hücrelerinin mikrovillileri tarafından oluşturulur. Plevral boşluk gerçekte çok az miktarda sıvı (~.3 mL/kg) ve düşük konsantrasyonda protein (~.1g/dL) içerir (1,2).

Plevral boşluktaki basınç subatmosferiktir. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) düzeyinde; akciğerin ve göğüs duvarının karşıt elastik güçleri visseral ve parietal plevra arasında negatif (-) bir basınç oluştururlar ki buna plevral basınç denir ve bu basınç akciğer hacminin ana belirleyicisidir. Plevra basıncı torasik kavitenin dışı doğru çekişi ve akciğerin içe doğru çekişi arasındaki dengiyi temsil eder (3).

Plevra sıvı basıncı ve plevral yüzey basıncı: Uzun yıllar plevra basıncının iki ya da tek olduğu tartışılmıştır (5). İki farklı basınç, plevra basıncı iki ayrı yolla ölçüldüğünde gündeme gelmektedir.

Plevra basıncı direkt olarak plevra boşluğuna iğne, trokar, kateter ya da balon yerleştirilerek ölçülebilir. Ancak bu yöntem pnömotoraks veya enfeksiyon riski taşıdığından, indirekt olarak özafagusa yerleştirilen bir balonla ölçüm tercih edilir. Özafagus, iki plevra yüzeyi arasında yer alan esnek bir yapı olduğundan basınç ölçümleri plevra basıncını yakın bir şekilde yansıtır. Mikromanometrelerle ölçüm daha güvenilir sonuçlar verir.

Özafagus balonu ile ölçüm yapıldığında plevra basıncı için tek bir değer elde edilir. Oysa basınç tüm plevra boşluğu içinde farklılıklar gösterir. Plevral basınçta akciğerin üst ve alt kısmında bir gradian görünür. Altta en yüksek veya en az negatif iken, üstte en düşük veya en negatiftir. Bunun nedeni yerçekimi, göğüs duvarı ve akciğer arasındaki şekil uyumsuzluğu ile akciğerler ve diğer intratorasik yapıların ağırlığıdır. Son 30 yılda plevral basınç gradianını ölçmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Sonuçlar; vertikal mesafenin her cm'si için 0.20'den 0.93 cm H<sub>2</sub>O basıncına kadar

değişiklik göstermektedir (4). Sonuçlar genellikle kullanılan metada göre değişmektedir.

Ayakta dururken akciğer apeksi ile akciğer tabanı arasındaki plevral basınç fark  $\geq 12$  cm H<sub>2</sub>O'dur. Alveoler basınç akciğerde sabit olduğundan plevra basıncındaki gradianın nedeni akciğerin farklı bölgelerindeki gerilim basınçlarıdır. Akciğerin bütün bölgeleri için basınç volüm eğrisi aynı olduğundan plevral basınç gradianı akciğerin üst kısmındaki alveolerin alt kısmındakilere göre daha geniş olmasını sağlar. Gradian ayrıca ventilasyon dağılımındaki eşitsizliklerden de sorumludur.

### PLEVRAL KOMPARTMANLAR

Anatomik olarak beş bölüm mevcuttur: Parietal sistemik mikrodolaşım, parietal interstisyel boşluk, plevral boşluğun kendisi, akciğer interstisyumu ve visseral mikrodolaşım. Bu kompartmanları ayıran membranlar ise kapiller endoteli (parietal ve visseral taraflarda), parietal ve visseral mesotelyum, lenfatikler, interstisyel boşlukların drenajını sağlarlar ve aynı zamanda direkt olarak parietal plevraya açılarak plevral boşluğun drenajını da sağlamaktadır. (Lenfatik stomata) (1) Mikrovilluslar 1-3  $\mu$ m uzunluğunda olup mezotel hücreleri üzerinde görülürler. Yoğunlukları,  $\mu$ m<sup>2</sup> başına 2-30 arasında değişir. Bunlar yüksek konsantrasyonlarda glikoprotein ve hyaluronik asit tutarlar (1). Plevranın kalınlığı türler arasında çok büyük farklılıklar gösterir. İnsan kalın plevrallı gruptadır.

1927'de Neergard, Starling'in sıvı değişimi (akımı) hipotezine dayanarak plevral sıvı değişiminin sadece hidrostatik ve kolloid osmotik (onkotik) basınç arasındaki farka bağlı olduğunu söyleyen bir hipotez ortaya atılmıştır. Bugün bu model savunulamaz bir durumdadır. Çünkü; bu model interstisyel boşlukların varlığını, su ve solitlere karşı değişik geçirgenlikleri ve plevral lenfatiklerin varlığını göz önüne almamıştır. Neergard plevral sıvının parietal seviyede filtre edildiğini

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Birsen MUTLU, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İSTANBUL.

Tel.: (0212) 588 48 00-1084

düşündü. Çünkü; sistemik mikrodolaşımda hidrostatik basınç kolloid osmotik basınçtan fazlaydı ve sıvı visseral plevradan emilmeliydi, pulmoner mikrodolaşımda tam tersi doğrudu. Bu hipotez Agostoni ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Agostoni pulmoner kapillerde hidrostatik kolloid osmatik basınç farkının plevral sıvıdaki subatmosferik basıncın sebebi olabilecek kadar büyük olduğunu ortaya koymuştur (1,7). Neegard'ın hipotezi bu günkü bilgilerimizin ışığında geçerliliğini yitirmiştir. Değişik plevral kompartmanlarda hidrostatik ve kolloid osmotik basınçları ölçecek tekniklerin gelişmesi, kompartmanları ayıran zarların su ve solüt geçirgenlik katsayıları ve sonuçta plevral lenfatik akımı gerçek fizyolojik duruma uygun olarak ölçmek mümkün olmuştur (1).

### PLEVRAL SIVI OLUŞUMU

Plevral boşluğa giren sıvı; plevral kapillerden, interstisyel boşluktan, intratorasik lenfatiklerden, intratorasik kan damarlarından veya periton boşluğundan kaynaklanır (6).

#### I. Plevral kapillerler ve plevra sıvı oluşumundaki rolleri

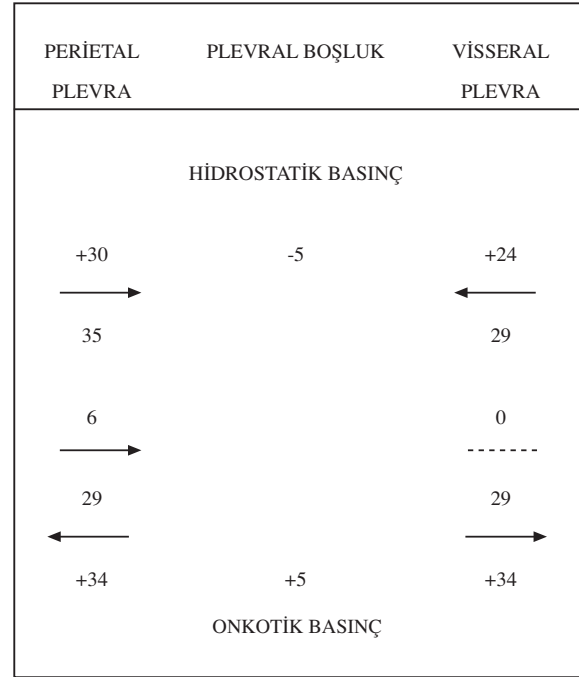
Plevral kapillerler ile plevra boşluğu arasındaki sıvı hareketi Starling kanununa göre olur (1,6). Eğer bu kanun plevraya uygulanırsa aşağıdaki denklem ortaya çıkar.

$$Q_F = L_p \cdot A [(P_{cap} - P_{pl}) - \sigma d (\Pi_{cap} - \Pi_{pl})] \Pi_{pl}$$

=membran filtrasyon katsayısı

$Q_F$ = sıvı hareketi;  $A$ = membran yüzey alanı,  $P_{cap}$ = kapiller hidrostatik basınç;  $P_{pl}$ =Plevral hidrostatik basınç,  $\Pi_{cap}$ = kapiller onkotik basınç,  $\Pi_{pl}$ = plevral onkotik basınç;  $\sigma d$ = zarın solüt süzme katsayısını( $\sigma$ ) ifade eder.  $Q$  sayısı sıfır ile bir (0-1) arasında değişkendir. Bir olduğu zaman solütlerin yarı çapı zarın porlarından daha büyüktür ve solüt geçişi olmaz. Sıfır olduğunda ise porların yarı çapı solüt geçişine izin verecek kadar geniştir.  $0 < \sigma d < 1$  ise solit geçişinde kısmi bir kısıtlama vardır.(1).

İnsanlardaki gibi kalın visseral plevrası olan türlerde plevral boşlukta içeri ve dışarı sıvı hareketini etkileyen basınçlar (Şekil 1) de gösterilmiştir. Parietal plevrada hidrostatik basınç (HB)30cm H<sub>2</sub>O iken plevral basınç - 5cm H<sub>2</sub>O dur, böylece net HB [30-(-5)] =35cm H<sub>2</sub>O olup kapillerlerden plevral boşluğa sıvı hareketini sağlar(6). Normalde az miktardaki plevra sıvısı çok az miktarda protein içerir ve 5cm H<sub>2</sub>O luk bir onkotik basıncı vardır (7).



Şekil 1: İnsanda plevral boşlukta içeri ve dışarı sıvı hareketini etkileyen basınçlar(6).

Plazma onkotik basıncı 34 cm H<sub>2</sub>O olup net onkotik basınç gradianı 34-5=29cm H<sub>2</sub>O dur. Böylece net gradient 35-29=6cm H<sub>2</sub>O dur. Bu da kapillerlerinden parietal plevra boşluğuna sıvı akımına neden olur (6).

Visseral plevrada beklenen sıvı akımı için net gradient 0'a yakındır. Fakat bu ortaya konmamıştır. (Şekil:1) Visseral plevra kapillerindeki basınç aşağı yukarı parietal plevra kapillerinden 6cm H<sub>2</sub>O daha azdır.Çünkü; visseral plevra kapilleri pulmoner venlere dökülür. Sonuç olarak visseral plevradan sıvı hareketini sağlayan net gradient yaklaşık olarak sıfırdır. Ayrıca visseral plevranın filtrasyon katsayısı ( $L_p$ ) parietal plevradan çok daha azdır. Bunun nedeni visseral plevradaki kapillerlerin parietal plevradaki kapillerlere göre birbirine daha uzak olmasıdır(6). Parietal plevranın her tarafında sıvı hareketi aynı değildir. Wang ve Lai-Fook (8), Evans mavisii ile boyalı albumin ile tavşanlarda bölgesel plevra filtrasyonunu araştırmışlar ve kostalar üzerindeki parietal plevrada sıvı oluşumunu interkostal boşluklara göre çok daha fazla bulmuşlardır. Bunun tersi olarak parietal sıvı absorpsiyonu interkostal boşluklarda kostalar üzerindeki parietal plevraya göre daha fazla bulunmuştur (6) Ayrıca plevra sıvı hareketi kaudal kostalarda kranial kostalara göre daha fazladır (8) Eğer solunum sayısı artarsa sıvı oluşumu da artar (8).

## II- İnterstisyel boşluk ve sıvı oluşumundaki rolü

Yüksek basınç veya yüksek permeabiliteli pulmoner ödem plevral sıvı birikimine neden olabilir. Volüm yüklenmesinin ilk 2 saati içinde plevra boşluğuna giren sıvı artar ve 3 saat içinde plevra sıvısındaki protein konsantrasyonu akciğerin interstisyel boşlukları ile aynı olur (9) Oluşan plevra sıvısı direkt olarak wedge basınç yükselmesine bağlıdır. Plevra sıvısı birikmesi ancak pulmoner ödem geliştikten sonra ortaya çıkar (6).

Konjestif kalp yetmezliğinde plevra sıvısının kaynağı interstiyel boşluktur. Akciğer ödeminin ciddiyeti arttıkça plevral sıvı olasılığı da artar (10). Ayrıca plevral efüzyonların varlığı sistemik venöz basınçtan ziyade pulmoner venöz basınçla daha yakından ilişkilidir (10).

Plevra boşluğundaki sıvı miktarı yüksek permeabiliteli akciğer ödemeine bağlı interstiyel sıvı artışı olduğunda da artar (6).

Deneyisel çalışmalarda hidrostatik ve permeabilite artışı ödeminde akciğerde ekstrasvasküler sıvı kritik bir miktara ulaştığında plevral efüzyon gelişir (11). İnterstiyel sıvı artışı ile subplevral interstiyel basınçta artar. Visseral plevra kalın olmasına rağmen visseral plevradan sıvı hareketini engelleyecek bariyer zayıftır. Bu nedenle subplevral interstiyel basınç artınca, sıvı visseral plevrayı geçerek plevra boşluğuna girer (6,11)

## III- İntertratorasik lenfatik veya kan damarları ve sıvı oluşumundaki rolü

Eğer duktus torasikus hasara uğrarsa lenf sıvısı plevral boşlukta birikerek şilotoraksa yol açar (6). Toraksta büyük bir kan damarı travma veya hastalık nedeniyle hasara uğrarsa plevra boşluğunda kan hızla birikerek hemotoraksa neden olur (6).

## IV- Periton boşluğu ve sıvı oluşumuna etkisi

Periton boşluğunda serbest sıvı mevcutsa ve diafragmatik açıklıklar varsa plevra sıvısı oluşur. Bu durumlarda plevra boşluğundaki basınç periton boşluğundan az (daha negatif) olduğundan sıvı periton boşluğundan plevra boşluğuna doğru akacaktır (6). Hepatik hidrotoraks, Meigs sendromu, periton dializinde periton boşluğu plevra sıvısının kaynağını teşkil eder (12).

Sonuç olarak normal insanlarda plevra sıvısının kaynağı parietal plevra kapillerleridir (6,13) Sıvı parietal plevra seviyesinde sistemik mikrodamarlardan ekstraplevral interstiyuma filtre

edilir ve oradanda küçük bir basınç gradienti ile plevral boşluğa geçer (1). Evans mavisini ile boyalı albumin ile tavşanlarda yapılan çalışmalar sıvının çoğunun kostalar üzerindeki parietal plevradan oluştuğunu göstermiştir (6,8) [Ortalama filtrasyon hızı hayvanın büyüklüğünün artması ile azalmaktadır ve 0,1 ile 0,02mL/kg/saat arasında değişmektedir.] (1).

## PLEVRAL SIVI ABSORBSİYONU

Parietal plevradaki stomalar aracılığı ile plevra boşluğu parietal plevradaki lenfatik damarlarla irtibat halindedir. Bu tip stomalar visseral plevrada bulunmaz. Proteinler, hücreler ve diğer maddeler parietal plevradaki lenfatiklerle plevral boşluktan temizlenir (6). Lenfatiklerle temizlenen sıvı miktarı fazladır. Tavşan ve köpeklerde işaretli proteinlerin klirensine dayanarak söylenebilirki, plevra sıvısının drenajının çoğunluğu (Normalde %75) parietal plevra lenfatikleri yoluyla (1,14). Steward yedi hastada yaptığı çalışmada lenfatik akımın 0.40mL/kg/ saat olduğunu ortaya koymuştur (6). Leckie ve Tothill (6) ortalama lenf akımını konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda 0.22 mL/kg/saat olarak bulmuştur. Her iki çalışmada da hastadan hastaya belirgin varyasyon görülmüştür. Eğer konjestif kalp yetersizliği olanlardaki sonuçlar normal insanlara uygulanırsa 60 kg'lık bir insanda plevral boşluktan lenfatik drenaj 20mL/saat veya 500mL/gün olur(6).

Shinto ve Light (15) konjestif kalp yetersizliği nedeniyle diüretik tedavi gören hastalarda seri torasentezler yapmışlar ve protein, LDH seviyelerinin 24-72 saat içinde çok az değiştiğini göstermişlerdir. Buna karşılık plevral sıvı hacmi çok hızlı şekilde azalmıştır. Eğer plevra sıvısı visseral plevradaki kapillerler tarafından drene edilmiş olsaydı protein ve LDH konsantrasyonlarının artması beklenirdi. Bu gözlemlerde plevra boşluğundaki sıvının büyük kısmının parietal plevradaki lenfatiklerle absorbe edildiğini göstermektedir (1,6,14,15)

Plevra lenfatikleri -10cm H<sub>2</sub>O luk subatmosferik bir basınç oluşturabilirler (16). Ayrıca plevra sıvısı hacim artışına bağlı olarak akım hızlarını 20 kat arttırabilirler (17). Kısmen lenfatik damarların düz kaslarının miyojenik ritmik kontraksiyonu ve kısmen de solunum hareketleri ile ilgili doku basıncı değişikliklerine bağlı olarak lenfatik aktivite pulsatil bir karakter gösterir. Fizyolojik koşullarda bu iki mekanizma total lenfatik akımın sırasıyla %40 ve

%60'ından sorumludur (14).

Drenaj da kendine ait bazı özellikler gösterir. Plevra boşluğunun aşağı kısımlarından (18) daha fazla drenaj olur ki bunlar diafragmatik yüzey ve mediastinal bölgelerdir (1). Filtrasyon ve absorpsiyon alanlarının ayrı olması plevral sıvının plevral boşluk içinde dolaştığını gösterir (1).

Visseral plevradaki kapillerlerden klirens normalde ihmal edilebilir düzeydedir (1) 1980'lerin ortalarına kadar visseral plevradaki kapillerin plevra sıvısının taşınmasında tek yol olduğu düşünülmekteydi (6). Daha önceden belirtilen sebepler nedeniyle insanlarda plevral sıvının hemen hemen tamamı parietal plevra lenfatikleri ile taşınmaktadır (1,14,15).

### İNTRAPLEVRAL SIVI DİNAMİĞİ

Her gün birkaç yüz milimetre sıvı plevral membranları geçmektedir fakat net hareket sadece birkaç mililitredir. Bunun nedeni membranın her iki tarafındaki osmolaritenin aşağı yukarı birbirinin aynı olmasıdır. İntraplevral sıvı hareketleri radyoaktif albuminin plevra içindeki dağılımının bir gama kamerayla gösterilmesiyle ortaya konmuştur (1).

Karşılaştırmalı çalışmalar ile doğrulanmıştır ki; yukarıdan aşağı doğru inildikçe filtrasyon azalır. Aksine aşağı inildikçe filtrasyon azalırken lenfatik akım artar ve başlıca diafragmatik ve mediastinal yüzeylerde olur (1). Sonuç olarak intraplevral akımlar sıvıyı yukarıdan aşağıya ve diafragmatik, mediastinal yüzeylere doğru yönlendirilir. Son söz olarak plevral yapraklar arasında kaygan bir ortam gereklidir. Plevral sıvının ana fonksiyonu visseral ve parietal yaprakları birbirine sıkıca yaklaştırarak bu membranlar arasında solunum sırasında sürtünmesiz bir ortam sağlamaktadır (1).

Mikrovillilerin tepesinde tabakalar halinde oligolamellar surfaktan moleküllerinin yerleştiği gösterilmiştir(19). Surfaktan molükülleri birbirlerini zıt yüzeylere doğru ittiğinden grafiye benzer bir kayma sağlarlar(1)

### PLEVRAL EFÜZYONLARIN PATOGENEZİ

Plevral sıvı oluşumu absorpsiyon hızını geçtiği zaman plevra sıvısı toplanmaya başlar. Plevra sıvısı oluşumunun artmasına veya absorpsiyonu azalmasına yol açan başlıca faktörler Tablo I de gösterilmiştir (6)

**Tablo I: Plevral efüzyonların nedenleri.**

I. Plevral sıvı oluşumunun artması	
- Akciğerlerde interstisyel sıvı artışı:	* Sol ventrikül yetersizliği * Pnömoni * Pulmoner emboli
- Plevrada intravasküler basınç artışı:	* Sağ veya sol ventrikül yetersizliği * VCSS
- Plevrada kapiler permeabilite artışı:	* Plevral inflamasyon * VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü)'nün artışı
- Plevral sıvı protein seviyesi artışı	
- Plevral basınç azalması:	* Atelektazi
- Periton boşluğunda sıvı artışı:	* Asit, periton dializi
- Duktus torasikus hasarı	
- Toraks içindeki kan damarları hasarı	
II. Plevral sıvı absorpsiyonunun azalması	
* Parietal plevradaki lenfatik drenajın obstrüksiyonu	
* Sistemik vasküler basınç elevasyonu (sağ ventrikül yetersizliği) - VCSS	
* Plevradaki aquaporin sisteminin hasarı	

Normalde devamlı olarak parietal plevra kapillerinden küçük bir miktar sıvı (0.01mL/kg/saat) plevral boşluğa akar. Bu sıvının hemen hemen tamamı parietal plevradaki lenfatikler tarafından 0.02mL/kg/ saat hızında absorbe edilir.(6).

Neergard hipotezine göre, plevral sıvı hacmi ve protein konsantrasyonu Staling basınç dengesine göre değişiklik gösterir. Bununla birlikte plevra sıvı hacmi ve içeriği çok stabildir ve gerçekte plevral efüzyonlar ancak sıvı ve solüt homeostazında büyük değişiklikler olduğunda ortaya çıkar. Bu durum plevral sıvı hacmi ve konsantrasyonunda çok sıkı bir kontrol mekanizması olduğunu gösterir(1). Plevral sıvı hacminin kontrolü lenfatik drenajla sağlar. Plevral sıvı hacmi artışına cevap olarak plevra lenfatikleri akımlarının arttırabilirler. Lenfatikler plevra sıvısı hacmini kontrolde negatif bir feed –back mekanizması gösterirler. Gerçekten de plevra filtrasyon hızındaki oldukça geniş değişiklikler plevra sıvı hacminde minör sapmalara neden olurlar. Filtrasyon hızında 10 kat artış olduğunda plevra sıvı hacmi sadece %15-20 oranında artar (20) ve radyolojik olarak bu saptanamaz. Aynı düzenleyici mekanizma lenf akımı 10 kat azaldığında da durumu muhafaza eder. Gerçekten inflamasyon, sağ kalp yetersizliği gibi iki sık ve önemli patolojik durumdan kaynaklanan

filtrasyon oranındaki artış, maksimal plevra lenf akımını geçen bir artış ve plevral efüzyonla sonuçlanır. Yani lenf akımı belirgin ölçüde artsa bile lenfatikler filtrasyon hızındaki masif artışla başa çıkamazlar. Bu nedenle lenfatik sistemin çoğunlukla ancak stabil durumlarda plevral sıvı hacmini kontrol etmede etkin olduğu düşünülür(1). Plevra sıvının parietal plevra seviyesindeki lenfatikler tarafından absorbe edilmesi gerçeğine dayanarak plevra sıvı turnover üzerine bir model geliştirilmiştir. Daha öncede bahsedildiği gibi normal durumlarda visseral plevra sıvı drenajında etkili değildir. Kapiller ve mezotelyal su permeabilitesinde aynı anda meydana gelen artış hipoonkotik sıvı gelişimine neden olur; eğer filtrasyon maksimal lenf akımını geçerse o zaman transüda niteliğinde plevral efüzyon olur. Eksüdatlar sık olarak sistemik kapillerin protein permeabilitesi arttığında ortaya çıkar. Aynı şekilde mezotelyal protein permeabilitesindeki bir artış plevral sıvı protein konsantrasyonunda ancak hafif bir yükselmeye neden olur. Çünkü interstisyel protein konsantrasyonu zaten düşüktür. Eksüdatif tipte plevral efüzyonun ortaya çıkması için filtrasyon hızının maksimum lenf akımını geçmesi gerektir. Biyofiziksel açıdan bakıldığında; solütlere karşı geçirgenliğin artışı suya göre geçirgenliğin artışı ile karşılaştırıldığında birinci durumda membranda daha ciddi bir lezyon vardır. Sonuç olarak ekstra plevral interstisyum plevral filtrasyon hızındaki artışa karşı tampon görevi görür. Düşük kompliansı nedeniyle artmış bir kapiller filtrasyon interstisyel basınçta belirgin bir artışa yol açarak kapiller filtrasyonu engeller.

#### KAYNAKLAR

- Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997;10: 219-225.
- Negrini D. Integration of capillary, interstitial and lymphatic function in the pleural space. In: Roed RK, Mc Hale NG, Bert JL, Winlove CP, Laine GA, eds. *Interstitial Connective Tissues and Lymphatics*. London, Portland Press 1995;283-229.
- Ward ME, Roussos C, Macklem PT. Respiratory mechanics. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders 1994;90-138.
- Lai-Fook SJ, Rodarte JR. Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure. *J Appl Physiol* 1991;70:967-978.
- Braddus VC, Light RW. Disorders of the pleura: General principles and diagnostic approach, In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine* Philadelphia W.B. Saunders. 2000;1995-2012.
- Light KW. Physiology of the pleural space. Light KW *Pleural Diseases*. 4 th Ed. Philadelphia Lippincott 8 Williams 2001.
- Miserocchi G, Agostoni E. Contents of the pleural space. *J Appl Physiol* 1971;30:208-213.
- Wang PM, Lai-Fook SJ. Regional pleural filtration and absorption measured by fluorescent tracers in rabbits. *Lung* 1999;177:289-309.
- Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Staub NC. Clearance of lung edema into the pleural space of volume loaded anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1990;68:2623-2630.
- Wiener-Kronish JP, Matthay MA, Callen PW, et al. Relation ship of pleural effusions to pulmonary hemodynamics in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:1253-1256.
- Wiener-Kronish JP, Broaddus VC. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. *Ann Rev Physiol* 1993;55:209-226.
- Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg Clin N Am*. 1998;8:449-472.
- Broaddus VC, Araya M, Carlton DP, et al. Developmental changes in pleural liquid protein concentration in sheep. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:38-41.
- Negrini D, Ballard ST, Benoit JN. Contribution of lymphatic myogenic activity and of respiratory movements to pleural lymph flow. *J Appl Physiol* 1994;76:2267-2274.
- Shinto RA, Light RW. The effects of diuresis upon the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure *Am J Med* 1990;88: 230-233.
- Miserocchi G, Negrini D, Mukange S, Turcani P, Del Fabbro M. Liquid drainage through the peritoneal diaphragmatic surface. *J Appl Physiol* 1989;66: 1579-1585.
- Miserocchi G, Negrini D. Contribution of Starling and lymphatic flows to of Starling and lymphatic flows to pleural liquid exchange in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol* 1986;61:325-330.
- Miserocchi G, Negrini D, Pistolesi M, et al. Intrapleural liquid flow down a gravity- dependent hydraulic pressure gradient. *J Appl Physiol* 1988; 64:577-584.
- Hills BA. Graphite-like lubrication of mesothelium by oligolamellar pleural surfactant. *J Appl Physiol* 1992;73:1034-1030.
- Miserocchi G, Venturoli D, Negrini D, Del Fabbro M. Model of pleural fluid turnover. *J Appl Physiol* 1993;75:1798-1806.