

PLEVRA MEKANİĞİ VE SEMPTOMATOLOJİ

Doç.Dr. Murat Sezer

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye

e-mail: drmuratsezer@yahoo.com

Plevra mezotel bir alt yapı üzerine gevşekçe dizilmiş düz oval şekilli hücrelerden kolumnar ve küboid şekilli hücrelere kadar değişen tek kat hücrelerden oluşur. Plevral boşluğun benzersiz bir özelliği onun kapalı bir ortamda potansiyel bir boşluk olmasıdır. Plevral bazal membranın bağ dokusu yüzeyel mezotel hücre tabakası altında uzanan kompleks bir yapıdır ve plevral boşluğun inflamasyonunda görev alır. Subplevral tabakada bronşial arterlerden köken alan geniş bir kapiller ağı bulunmaktadır. Bu tabakada aynı zamanda lenfatik bağlantılar da bulunur ve mediastinal, interkostal ve sternal lenf nodlarına drene olurlar. Plevral boşluktaki sıvı hacmi küçüktür, yaklaşık 0.2-0.5 ml/kg arasında değişir. Normalde protein içeriği (ve hücresel içeriği) düşüktür ve inflamatuvar hücre içermez (1). Bu sıvı kayganlığı sağlayarak plevral yaprakların birbirine sürtünmesini önlemektedir.

Bu makalede plevra mekaniği ve bunun plevral hastalıklarda görülen semptomlara etkisi açıklanmaya çalışılmaktadır.

I. Akciğer ve Göğüs Duvarı Arasındaki Mekanik Bağlantı

Göğüs duvarının dışa çekmesi ve akciğerin içe doğru geri çekilmesi visseral plevrayı paryetal plevradan ayırma eğilimindedir. Erkeklerde akciğer orta kısmı yüksekliğinde ölçülen plevral yüzey basıncı (P_{pl}) istirahatte $-6 \text{ cmH}_2\text{O}$ ve yoğun egzersiz sırasında $-12 \text{ cmH}_2\text{O}$ 'dur. Bu geri çekilme üst kısımda alt kısma göre daha fazladır. Fizyolojik koşullarda oluşan minimum sıvı hacmi kayganlaşma için gereklidir ve göğüs duvarı ile akciğer arasındaki dikey güçlerin anlık geçişini sağlar, bu da onların makaslama kuvvetlerine yanıt olarak kaymalarına olanak sağlar. Akciğer ve göğüs du-

varı arasındaki mekanik bağlantı ile ilgili iki görüş mevcuttur. Birinci görüşe göre sıvıyı plevral boşluktan uzaklaştıran mekanizmalar akciğer ve göğüs duvarını birbirine çeker ve bunlar birbirine birkaç noktada temas ederler. Bu temas noktaları mikrovillüsler boyunca olur ve solunum siklusunu boyunca pozisyonları değişir. Akciğer ve göğüs duvarı arasındaki sıkı bağlantı deformasyon güçlerini ortaya çıkarır. Bu güçler tarafından aradaki sıvı alanları üzerinde oluşturulan basınç plevral sıvı basıncını (P_{liq}) plevra yüzey basıncından daha subatmosferik hale getirir. Plevral sıvı basıncı bu şekilde sıvının daha fazla geri emilmesini önler ve dinamik bir denge oluşur, sıvı girişi ile sıvı çıkışı eşit hale gelir (2-4). İkinci görüşe göre temas noktaları oluşmaz ve plevral sıvı basıncı eşit yükseklikte plevral yüzey basıncına eşittir çünkü plevral sıvının hidrostatik gradiyenti ve plevral yüzey basıncının vertikal gradiyenti arasındaki fark, bu farkı karşılayan viskoz basınç kaybı ile plevral sıvının aşağıya doğru akmasına neden olur. Plevral yüzey basıncının vertikal gradiyentindeki herhangi bir değişiklik viskoz basınç kaybındaki bir değişiklik ile karşılanır. Temas noktalarının yokluğunda plevral sıvının oldukça düzgün olan kalınlığı solunum ve kardiyak hareketler sonucu sıvının redistribüsyonu ile sağlanabilir (5,6).

Plevral yaprakların inflamasyonu durumunda submezotelial dokuda bir hiperemi olur ve polimorfonükleer lökositlerden zengin, protein içeriği yüksek bir eksuda visseral plevral yüzeyde birikir. Daha sonra benzer bir reaksiyon da paryetal plevral yüzeyde oluşur. Her iki yüzeyde mezotel hücreleri proliferer olur ve bu yüzeyler fibrinle birlikte yapışkan hale gelir. Bu iki yapışkan yüzeyin sürtünme hareketi stetoskopta göğüs oskültasyonunda frotman sesi duyulmasına neden olur. Bu durum hastada göğüs ağrısı şikayeti-

ne neden olur. Ağrı yalnızca üzerinde duysal sinir uçlarının bulunduğu paryetal plevradan kaynaklanır. Ateş ve etkilenen tarafta göğüs duvarı üzerinde hassasiyet de ağrıya eşlik eder. Eğer bir plevral sıvı oluşursa, iki plevra katmanı ayrılabilir ve bu da ağrının azalmasına ya da kaybolmasına neden olabilir ve plevral frotman sesi artık duyulmaz (7,8).

II. Plevral Sıvı

İnsanlarda plevral sıvı total hacmi, torakoskopiye giden kişilerde üre dilüsyonu yöntemiyle ölçülmüş ve yaklaşık 0.26 ml/kg olarak saptanmıştır (9). Plevral sıvı kompozisyonu esas olarak, benzer geçirgenlik özellikleri olan iki membrandan (kapiller endotel ve paryetal plevral mezotel) filtre olan plazma içeriğidir (10-12). Plevral sıvıdaki protein konsantrasyonu (C_{liq}) ve onun kapiller plazmadaki konsantrasyonuna oranı (C_c) düşüktür, bu da plevranın proteine permeabilitesinin düşük olduğunu göstermektedir. Albumin plazmaya kıyasla plevral sıvıdaki total proteinin daha büyük bir fraksiyonunu oluşturmaktadır (13, 14). Plevral sıvı protein konsantrasyonu ventilasyon ile artar, bu da sıvıdaki makaslama gerilmesinin plevra geçirgenliğini artırdığını göstermektedir (15). Seruma kıyasla plevral sıvıdaki Na⁺ konsantrasyonu daha düşük ve HCO₃⁻ konsantrasyonu daha yüksektir (16); pH serumdakinden daha yüksektir (~7.6); Cl⁻ konsantrasyonu seruma göre daha düşüktür (16, 17); ve glukoz konsantrasyonu serumdakine benzerdir (17). Yakın zamanda sağlıklı insanda plevra sıvısında yaklaşık 1700 hücre/mm³ olduğu saptandı (%75 makrofajlar, %23 lenfositler ve %1 mezotel hücreleri) (9). Serbest mezotel hücreleri genellikle dökülen elemanlardır, normal olmakla birlikte, proliferen olan hücreler de bulunmaktadır; polimorfonükleer lökositler plevral boşluğa subplevral kapillerlerden, lenfositler de lenfatik stomalardan ulaşmaktadır, monosit/makrofajlar aynı mezodermal kökeni paylaştıkları mezotel hücrelerinden gelişebilir (9).

III. Fizyolojik Durumlarda Plevral Sıvı Hareketleri

Normalde plevral boşlukta bulunan sıvı hacmi küçük olsa da, insanlarda plevral sıvı hareketi hızlıdır ve günlük 1 litreyi aşabilir. Sıvı giriş ve çıkış hızları yaklaşık eşit olduğu için plevral sıvı hacmi hemen hemen sabit kalır.

Plevral sıvı hacmi Starling kuvvetleri (3,4), parietal plevral stomalardan lenfatik drenaj (18-20), ve her iki taraf mezotelinden elektrolitlerle eşleşmiş sıvı absorpsiyonu (21,22) ile oluşan içeri ve dışarı sıvı akımının bir dengesi sonucu oluşur.

Starling denklemine göre sıvının (ve onun eriyiklerinin) yarı geçirgen bir membran boyunca net filtrasyon ya da reabsorpsiyonu membranın her iki tarafındaki hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki denge tarafından belirlenir; porlu mezotel ile kaplanmış plevral yüzeyler için plevral sıvı filtrasyon ve reabsorpsiyonunda esas bariyer plevral kapillerlerin endotelidir (23). Starling kuvvetlerindeki bir dengersiz-

lik sonucu plevral boşlukta oluşan aşırı su ve protein pulmoner lenfatiklere bırakılır. Plevra için Starling denklemi aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$F = k[(P_{cap} - P_{pl}) - \sigma(\pi_{cap} - \pi_{pl})]$$

Burada

F = sıvı hareket hızı

P ve π = sırasıyla hidrostatik ve onkotik basınçlar

K = filtrasyon sabiti

σ = protein için osmotik refleksiyon sabiti (yaklaşık 0.9)

cap = kapiller

pl = plevral boşluk

Paryetal plevra kapillerleri içindeki normal hidrostatik basınç muhtemelen diğer sistemik kapillerler içindekine benzerdir (ortalama basınç yaklaşık 25 mmHg); intraplevral basınç hafif subatmosferiktir (yaklaşık -3 mmHg). Oluşan hidrostatik basınç farkı sıvı filtrasyonu yönündedir. Hidrostatik basıncın karşıtı, plazmada plevral sıvıya göre daha yüksek protein konsantrasyonu bulunmasına bağlı oluşan onkotik basınç farkıdır. Plevral sıvı reabsorpsiyonunu destekleyen osmotik kuvvet protein için osmotik refleksiyon sabiti ile plazma ve plevral sıvı osmotik basınçlarının farkının toplanması ile hesaplanabilir: $0.9(28-5)=21$ mmHg. Paryetal plevral kapillerlerdeki hidrostatik basınç gradiyenti onkotik basınç gradiyentini sürekli aştığı için, sıvı kesintisiz olarak plevral boşluğa filtre olur.

Visseral kapillerlerde hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki denge tam tersinedir; her ne kadar onkotik basınçlar paryetal kapillerlerdeki ile aynı ise de, visseral plevral kapillerlerdeki hidrostatik basınçlar daha düşüktür ve pulmoner kapillerlerdekine yakındır (yaklaşık 10 mmHg). Bu sebeple, hidrostatik ve onkotik basınçların dengesi sıvının visseral plevral yüzey boyunca reabsorpsiyonunu destekler. Plevral sıvı reabsorpsiyonunda mezotel de ayrıca rol oynar. Hem sodyum hem de klor plevral sıvıdan serozal yüzeydeki bir Na⁺/K⁺ ve Cl⁻/HCO₃⁻ çiftli değişimi ve mezotelin interstisiyel yüzeyindeki bir Na⁺/K⁺ pompası ile aktif olarak taşınır (16). Plevral membranlar boyunca Starling kuvvetlerindeki dengeler ve mezotel tarafından eriyik-eşlikli sıvı emilimi sonucu plevral boşluktaki sıvı hacmi minimumda tutulma eğilimindedir.

Katmanlar arasında sıvı ve eriyiklerin transferi sıklıkla su kanalları (porlar) aracılığıyla gerçekleşiyor şeklinde tariflenir. Bu por geçirgenlik teorisine göre küçük eriyikler (inulin büyüklüğüne kadar olanlar) çapı 4-5 nm olan küçük porlardan geçerler, ki bunları interselüler bileşkelerdeki yarıklar teşkil eder. Bu porlardan geçmek için çok büyük olan makromoleküller, çapı 20-30 nm olan ve küçük porlardan çok daha az sayıda bulunan (1:1000-1:4000) geniş porları kullanırlar, ki bunlar ya gerçek açıklıklardır ya da hücre boyunca veziküllerin geçici füzyonu ile sağlanır (24, 25). Vesiküller transport (transsitoz) tüm moleküllerin geçişine katkıda bulunur ve geniş makromoleküllerin geçişi için çok önemlidir. Bu yollara ek olarak, su aynı zamanda hücre membranının suya özel kanallarından (aquaporinler) akar (24, 26-29).

Paryetal plevradaki lenfatikler hem aşırı sıvıya karşı bir koruyucu görevi görür hem de proteinlerin plevral boşluktan kurtarılması ve dolaşan plazmaya geri döndürülmesi için bir mekanizmadır. Paryetal ve visseral plevra kapillerlerindeki protein konsantrasyonu plevral sıvıdaki aşar, böylece az miktarda protein sürekli olarak plevral sıvıya geçer. Eğer proteinleri plevral boşluktan uzaklaştıracak bir mekanizma olmasaydı, sıvı filtrasyonuna karşı koyan onkotik gradiyent koybolur ve sıvı birikirdi. Plazma ve plevral sıvı protein konsantrasyonları arasındaki farkı korumak için plevral lenfatikler yeterince proteini plevral boşluktan uzaklaştırır ve böylece plevral sıvı hacmini sabit tutar (30). Plevral boşluktaki aşırı sıvı lenfatik akımı anlamlı olarak artırır. Tam tersine, lenfatik obstrüksiyon plevral sıvı birikimine neden olur.

IV. Plevral Sıvı Basınçları

Sıvı paryetal membrandan filtre olur ve plevral boşluğun dependan bölgelerine doğru akar. Burada sıvı plevral lenfatikler tarafından uzaklaştırılır. Plevral boşluğun herhangi bir seviyesinde şu denklem ile ifade edilebilir.

$$Ppl = Phyd - (Q.Rv)$$

Burada Phyd hidrostatik basınç gradiyentidir (1 cmH₂O/cm vertikal uzaklık), Q plevral sıvı akımıdır ve Rv akıma viskoz dirençtir. Sıvı biriktiğinde plevral boşluk genişler ve Rv (plevral sıvı kalınlığının küpü ile ters orantılıdır) hızlıca düşer; plevral basınç gradiyenti hidrostatik basınç gradiyentine yaklaşıp. Bu mekanizma aynı zamanda plevral basınçta gözlenen horizontal gradiyentleri de açıklayabilir. Aynı vertikal yükseklikte, plevral basınç akciğerin mediastinal yüzünde kostal yüzüne göre daha negatiftir (31). Plevral basınç gradiyenti lenfatik pompa mekanizmaları tarafından belirlenir; yani akımı oluşturmak için gereken basınç hidrostatik basınç gradiyentini birin altına indirir (32). Alternatif olarak, hava dolu akciğerin su üstünde durabilirliği onun göğüs içinde yükselmesine ve sıvıyı torasik kavitenin alt alanlarına sıkıştırmasına neden olur, böylece aşağı doğru bir akım ve gözlemlenen plevral basınç gradiyentleri oluşur (33).

Günümüzde insanlarda plevral yüzey basınçları en iyi özefajial balonlar kullanılarak ölçülmektedir. Nitelik olarak sonuçlar kateterler, mikropipetler ve Starling rezistörleri kullanılarak yapılan deneysel gözlemlerle uyumludur; normal vertikal insan akciğerinde plevral yüzey basıncında akciğerlerin tepesinde tabanına doğru bir gradiyentin mevcut olduğunu göstermektedir ve bu gradiyent yaklaşık 0.2-0.5 cmH₂O/cm vertikal yüksekliktir. Bu şekilde bir vertikal gradiyent ile plevral sıvı basıncı ve subplevrал kapillerlerdeki hidrolik basınç (Pc) arasındaki fark ve dolayısıyla plevral boşluğa filtrasyon hızı yükseklik ile azalmalıdır. Plevral sıvı basıncında bölgesel değişiklikler bildirilmiştir, bu durum potansiyel olarak sıvı hareketini etkilemektedir. 1) Stomaların kostal yüze göre daha yoğun olduğu mediastinal ve diafragmatik alanlarda çok negatif değerler ölçülmüştür (34,

35); bu durum paryetal lenfatik aktivitenin plevral sıvı basıncını azaltması sonucu bu alanlarda tercihli sıvı absorpsiyonu olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. 2) Solunum siklusunda eşit yükseklikteki ortalama plevral sıvı basıncı kostofrenik sinüste kostal bölgelerdekenden ~5cmH₂O daha yüksektir (36). Bu gradiyent sıvıyı kostofrenik sinüsten akciğer alanına, yani stoma dağılımına uymayan bir yöne sürmelidir. Gerçekte bu akım, bu alanda Starling kuvvetleriyle sıvı filtrasyonunun lenfatik drenajdan daha fazla olduğunu göstermektedir (36).

V. Hidrotoraks Dinamikleri

Plevral sıvı hacmindeki bir artış, haddi zatında, sıvının daha fazla birikmesini sınırlayan bir faktör durumundadır. Bunu transplevrал kuvvetlerin dengesinde değişiklik yaparak ve lenfatik drenajı artırarak sağlar. Böylece sıvı akışı dengesi net absorpsiyon yönüne kayar (3, 4, 32, 37). Plevrал sıvı hacmi arttığında 1) plevrал sıvı basıncı artar, paryetal plevrada basınç farkı azalırken, visseral plevrada artar; 2) eğer hidrotoraks proteinsiz sıvı ile oluşursa azalmış plevrал sıvı onkotik basıncı da benzer etkilere neden olur; 3) plevrал sıvı hacmindeki artış kendisi, ve bununla ilişkili plevrал sıvı basıncı artışı (ilk lenfatik dolumu sağlar ve lenfatik düz kas kontraktilesini artırır) stomalardan lenfatik akımı artırır. Diğer taraftan, eriyik-eşlikli sıvı atımı plevrал sıvı hacminden etkilenmez. Artmış plevrал sıvı basıncının etkisi küçük hidrotoraklarda daha belirgin olmalıdır. Gerçekten de hayvan deneylerinde görülmüştür ki, ilk sıvı hacminin injeksiyonu ile (ki bu, akciğer ve göğüs duvarı arasındaki deformasyon kuvvetlerini serbest bırakır) plevrал sıvı basıncı hızla artarken, daha fazla sıvı verilmesiyle daha yavaş artar ve neredeyse sabit hale gelir. Bu yavaş artış boşluğun dependan bölgelerinde akciğer hacminin azalmasına bağlıdır. Bu bölgelerde sıvı birikimine bağlı akciğer ve göğüs duvarı arasındaki temas kaybolmuştur (38).

Plevral boşlukta fazla miktarda sıvı birikmesi hem akciğer üzerine baskı oluşturarak, hem de etkilenen taraf hemitoraksta genişlemeye neden olarak hastada nefes darlığı şikayetinin gelişmesine neden olur. Bir miktar sıvı boşaltılması ile, genellikle arteriyel PO₂'de ya da akciğer hacimlerinde bir iyileşme gözlenmeden önce solunumsal rahatsızlık hafifler. Semptomlardaki bu rahatlama, kısmen, göğüs kafesindeki gerilmenin azalmasına bağlanabilir. Bu durumda inspiratuar kaslar kendi uzunluk-gerilim eğrilerinin daha avantajlı bir kısmında çalışma imkanı bulurlar (39).

VI. Patolojik Plevrал Efüzyonlar

Plevral sıvı hacmindeki artış plevrал sıvı hareketlerindeki değişiklik nedeniyle devamlı ise, yani filtrasyon hızı artmış absorpsiyon potansiyelini aşarsa, ya da absorpsiyon mekanizmalarından biri primer olarak değişmişse kompensatuar mekanizmalar aşılmaya mecburdur, özellikle de, lenfatik mekanizmaların doymasıyla birlikte maksimum lenfatik

akım aşılabilir (35, 37). Geniş efüzyonların iyileşmesi yalnızca Starling basınç dengesi, lenfatik drenaj ve/veya geçirgenlik özelliklerinin normale dönmesi ile mümkün olabilecektir. Birkaç durum plevradan sıvı transferinde rol alan kuvvetler dengesini bozabilir, bu da sıvı oluşum hızı ile sıvı reabsorpsiyon hızı arasında dengesizliğe neden olur. Plevral efüzyon nedenleri üç ana kategoriye ayrılabilir: 1) transplevral basınç dengesini değiştirenler, 2) lenfatik drenajı bozanlar ve 3) mezotel ve kapiller endotel geçirgenliğinde artışa neden olanlar. Starling kuvvetleri dengesini değiştiren faktörler genellikle ekstraplevraldırler. Lenfatik drenajı azaltanlar primer olarak plevral ya da ekstraplevral lenfatikleri ilgilendirebilirler. Bununla birlikte, membran seçiciliğinde kayba neden olanlar mecburen plevral mezoteli ilgilendirirler. İlk durum dışında plevral sıvı protein konsantrasyonu normalin üstüne çıkar: Bu özellik plevral efüzyonların transüdatif ya da eksudatif olarak sınıflandırılmalarının altında yatan özelliktir. Klinik olarak, transudaların eksudalardan ayrımı genellikle Light ve ark.'nın (40) sunduğu kriterlere göre sağlanır: eksudalarda plevral sıvı protein konsantrasyonu / plazma protein konsantrasyonu > 0.5, plevral sıvı / serum LDH > 0.6, ya da plevral sıvı LDH > serum normal değerinin üst limitinin 2/3'ü bulunur. Makromoleküllere plevral seçiciliğin kaybını ortaya koymanın yanı sıra bu kriterler eksudalara sıklıkla eşlik eden inflamasyonu da göstermektedir. Gerçekten de eksudalarda hücre içeriği de sıklıkla artmıştır (41, 42). Alternatif bir testin (serum – plevral sıvı protein konsantrasyonu > 1.2 g/dL (43, 44) eğer bir transuda akut diüretik tedavi sırasında tercihli olarak sıvı absorpsiyonuna bağlı olarak görünüşte eksudaya dönüşmüşse efüzyonun gerçek natürünü ortaya çıkarmada yararlı olduğu görülmektedir (45).

VII. Sonuç

Plevral hastalıklara bağlı semptomlar genellikle plevral boşlukta sıvı birikmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Plevral boşlukta sıvı birikmesinde ise Starling kuvvetlerinin temsil ettiği plevral basınçlar, lenfatik drenaj ya da plevra mezoteli veya kapiller endotelinin geçirgenlik özelliklerindeki değişiklikler rol oynamaktadır. Bu faktörlerden birisindeki değişiklik plevral boşlukta sıvı birikmesine ve sonuç olarak hastada nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş, göğüs duvarında hassasiyet gibi semptomlar meydana gelmektedir. Dolayısıyla, hastanın semptomlarını tam olarak giderebilmek için o semptomların altında yatan mekanik ve patofizyolojik değişikliklerin iyi bilinmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Jantz MA, Antony VB. Pathophysiology of the pleura. *Respiration* 2008; 75: 121-33.
- Setnikar I, Agostoni E, Taglietti A. Importance, characteristics & origin of pleural depression. *Arch Sci Biol (Bologna)* 1957; 41: 312-25.
- Agostoni E. Mechanics of the pleural space. *Physiol Rev* 1972; 52: 57-128.
- Agostoni E. Mechanics of the pleural space. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing, Sect. 3, vol. 3.* Bethesda, MD: American Physiological Society; 1986: 531-59.
- Lai-Fook SJ, Rodarte JR. Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure. *J Appl Physiol* 1991; 70: 967-78.
- Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 2004; 84: 385-410.
- Jones JSP. The pleura in health and disease. *Lung* 2002; 179: 397-413.
- Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* New York: McGraw-Hill Book Company, 1998: 1389-409.
- Noppen M, DeWaele M, Li R, et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1023-6.
- Bodega F, Zocchi L, Agostoni E. Macromolecule transfer through mesothelium and connective tissue. *J App Physiol* 2000; 89: 2165-73.
- Negrini D, Del Fabbro M, Venturoli D. Fluid exchanges across the parietal peritoneal and pleural mesothelia. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1779-84.
- Negrini D, Venturoli D, Townsley MI, Reed RK. Permeability of parietal pleura to liquid and proteins. *J Appl Physiol* 1994; 76: 627-33.
- Miserocchi G, Agostoni E. Contents of the pleural space. *J Appl Physiol* 1971; 30: 208-13.
- Lai-Fook SJ, Kaplowitz MR. Pleural protein concentration and liquid volume in spontaneously hypertensive rats. *Microvasc Res.* 1988; 35: 101-8.
- Lai-Fook SJ, Wang PM. Dynamics of pleural liquid. In: Hlastala MP, Robertson HT, eds. *Complexity in Structure and Function of the Lung.* New York: Dekker; 1997: 123-49.
- Zocchi L, Agostoni E, Cremaschi D. Electrolyte transport across the pleura of rabbits. *Respir Physiol* 1991; 86: 125-38.
- Sahn SA, Willcox ML, Good JT Jr, et al. Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications. *Lung* 1979; 156: 63-9.
- Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura. In: Chrétien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The Pleura in Health and Disease.* New York: Dekker; 1985: 169-93.
- Wang N-S. The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 12-20.
- Negrini D, Ballard ST, Benoit JN. Contribution of lymphatic myogenic activity and respiratory movements to pleural lymph flow. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2267-74.
- Agostoni E, Zocchi L. Mechanical coupling and liquid exchanges in the pleural space. *Clin Chest Med* 1998; 19: 241-60.
- Agostoni E, Zocchi L. Solute-coupled liquid absorption from the pleural space. *Respir Physiol* 1990; 81: 19-27.
- Kinasewitz GT, Groome LJ, Marshall RP, Diana JN. Permeability of the canine visceral pleura. *J Appl Physiol* 1983; 55: 121-30.
- Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev* 1999; 79: 703-61.

25. Michel CC. *The transport of albumin: a critique of the vesicular system in transendothelial transport.* *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: S32-S36.
26. Pappenheimer JR, Renkin EM, Borrero LM. *Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability.* *Am J Physiol* 1951; 167: 13-46.
27. Renkin EM. *Filtration, diffusion, and molecular sieving through porous cellulose membranes.* *J Gen Physiol* 1954; 38: 225-43.
28. Renkin EM. *Multiple pathways of capillary permeability.* *Circ Res* 1977; 41: 735-43.
29. Landis ER, Pappenheimer JR. *Exchange of substances through the capillary walls.* In: Hamilton WF, Down P, eds. *Handbook of Physiology, Circulation. Volume 2.* Bethesda: American Physiological Society; 1963: 961-1034.
30. Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Berthiaume Y, Staub NC. *Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep.* *J Appl Physiol* 1988; 64: 384-90.
31. Miserocchi G, Pistolesi M, Miniati M, et al. *Pleural liquid pressure gradients and intrapleural distribution of injected bolus.* *J Appl Physiol* 1984; 56: 526-32.
32. Miserocchi G, Negrini D, Pistolesi M, et al. *Intrapleural liquid flow down a gravity-dependent hydraulic pressure gradient.* *J Appl Physiol* 1988; 64: 577-84.
33. Grotberg JB, Glucksberg MR. *A buoyancy-driven squeeze-film model of intrapleural fluid dynamics: Basic concepts.* *J Appl Physiol* 1994; 77: 1555-61.
34. Agostoni E, D'Angelo E. *Pleural liquid pressure.* *J Appl Physiol* 1991; 71: 393-403.
35. Miserocchi G, Negrini D. *Pleural space: pressure and fluid dynamics.* In: Crystal RG, West JB, eds. *The Lung: Scientific Foundations.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 1217-25.
36. Agostoni E, Agostoni PG, Zocchi L. *Pleural liquid pressure in the zone of apposition and in the lung zone.* *Respir Physiol* 1989; 75: 357-70.
37. Negrini D. *Integration of capillary, interstitial and lymphatic function in the pleural space.* In: Reed RK, Mc Hale NG, Bert JL, eds. *Interstitial Connective Tissue and Lymphatics.* London: Portland; 1995: 283-99.
38. Zocchi L. *Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover.* *Eur Respir J* 2002; 20: 1545-58.
39. Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. *Mechanism of relief of dyspnea after thoracocentesis in patients with large pleural effusions.* *Am J Med* 1983; 74: 813-9.
40. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. *Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates.* *Ann Intern Med* 1972; 77: 505-13.
41. Kroegel C, Antony VB. *Immunobiology of pleural inflammation: Potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy.* *Eur Respir J* 1997; 10: 2411-8.
42. Antony VB, Mohammed KA. *Pathophysiology of pleural space infections.* *Semin Respir Infect* 1999; 14: 9-17.
43. Light RW. *Diagnostic principles in pleural disease.* *Eur Respir J* 1997; 10: 476-81.
44. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. *The serumeffusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusion.* *Chest* 1990; 98: 546-9.
45. Chakko SC, Caldwell SH, Sforza PP. *Treatment of congestive heart failure. Its effect on pleural fluid chemistry.* *Chest* 1989; 95: 798-802.