

## Prospective Study on Determination of Optimal Drainage Volume in Massive Pleural Effusion Based on Pleural Effusion Index

### Studi Prospektif Penentuan Volume Drainase Optimal pada Efusi Pleura Masif Berdasarkan Nilai *Pleural Effusion Index*

Jeff Lapijan,<sup>1</sup> Adrian Tangkilisan,<sup>2</sup> Wega Sukanto,<sup>2</sup> Christha Tamburian,<sup>2</sup> Fredrik. G. Langi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Bedah Toraks dan Kardiovaskuler Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

<sup>3</sup>Divisi Kesehatan Masyarakat Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: [jefflapijan@gmail.com](mailto:jefflapijan@gmail.com)

Received: June 23, 2022; Accepted: August 18, 2022; Published on line: September 5, 2022

**Abstract:** Clinical manifestations of pleural effusion are influenced by the fluid volume and the underlying disease. Pleural effusion index (PEI) is the ratio between the maximum width of pleural effusion and maximum width of hemithorax in patient with lateral decubitus position. However, PEI as the indicator of pleural effusion volume is rarely used. This study aimed to determine the optimal drainage volume of massive pleural effusion based on initial PEI value. This was an observational study with a hospital-based prospective cohort design conducted at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital in Manado, Indonesia. Samples were patients presented with massive pleural effusion. This study analyzed the details of thoracentesis, demographic profile, past medical history, clinical characteristics, laboratory findings, postoperative observations, admission and discharge time. The results obtained 32 patients with massive pleural effusion, consisting of 17 males (53%) and 15 females (47%). The average respirations of pre-drainage and delta-drainage patients were 27 times per minute and 24 times per minute respectively while the standard deviations were slightly different. The median respiratory rate of post-drainage was 24 times per minute. In conclusion, measurement of PEI in pre-drainage patients had significant correlation in determining the optimal drainage volume.

**Keywords:** pleural effusion; pleural effusion index

**Abstrak:** Manifestasi klinis efusi pleura dipengaruhi oleh volume cairan dan penyakit yang mendasarinya. *Pleural effusion index* (PEI) adalah perbandingan antara lebar maksimum efusi pleura dan lebar maksimum hemitoraks pada pasien dengan posisi lateral dekubitus, namun PEI sebagai indikator volume efusi pleura jarang digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan volume drainase optimal efusi pleura masif berdasarkan nilai PEI awal. Jenis penelitian ialah studi observasional dengan desain kohort prospektif berbasis rumah sakit di Prof. Dr. R. D. Rumah Sakit Kandou Manado, Indonesia. Sampel penelitian ialah pasien dengan efusi pleura masif. Pada penelitian ini dianalisis rincian torakosentesis, profil demografis, riwayat penyakit terdahulu, karakteristik klinis, hasil laboratorium, pengamatan pasca operasi, waktu masuk dan keluar. Penelitian ini melibatkan 32 pasien terdiri dari 17 laki-laki (53%) dan 15 perempuan (47%). Respirasi rerata pasien pra-drainase dan delta-drainase masing-masing 27 kali per menit dan 24 kali per menit sedangkan standar deviasinya hanya sedikit berbeda. Tingkat pernapasan rerata pasca drainase ialah 24 kali per menit. Simpulan penelitian ini ialah pengukuran PEI pada pasien pra drainase memiliki korelasi bermakna dalam menentukan volume drainase yang optimal.

**Kata kunci:** efusi pleura; *pleural effusion index*

## PENDAHULUAN

Efusi pleura adalah akumulasi cairan yang berlebihan dalam rongga pleura, akibat ketidakseimbangan antara pembentukan dan drainase cairan pleura. Efusi dapat disebabkan oleh karena penyakit dasar di paru, penyakit pleura maupun penyakit sistemik.<sup>1</sup>

Manifestasi klinis efusi pleura sangat dipengaruhi oleh volume cairan efusi dan penyakit dasar penyebab efusi. Ukuran efusi dapat dinilai melalui pemeriksaan foto toraks dengan memperkirakan area hemitoraks yang ditempati cairan pleura. Efusi dengan volume besar atau masif sering menyebabkan pergeseran kontralateral mediastinum dan distress pernapasan.<sup>2</sup> Penyebab tersering efusi pleura massif adalah keganasan, diikuti efusi parapneumonik dan efusi tuberkulosis.<sup>3</sup>

Torakosentesis adalah suatu prosedur invasif, tidak hanya untuk pengambilan sampel cairan dengan tujuan diagnosis maupun mengurangi gejala sesak yang dialami pasien. Prosedur torakosentesis biasanya akan dihentikan bila tidak ada lagi cairan yang keluar saat pungsi dilakukan. Bila tidak tersedia pemantauan tekanan pleura saat dilakukan pungsi efusi bervolume besar, pendapat ahli merekomendasikan menghentikan torakosentesis saat volume cairan sudah mencapai satu liter.<sup>4</sup>

Volume optimal untuk drainase efusi pleura belum diketahui.<sup>5</sup> Prosedur torakosentesis biasanya dihentikan bila salah satu keadaan berikut tercapai:<sup>6,7</sup> tidak ada cairan yang keluar saat pungsi dilakukan, volume drainase telah mencapai 1,5-2 liter, atau adanya tanda komplikasi. Kondisi kedua terutama didasarkan pada risiko reekspansi edema paru bila tekanan pleura turun terlalu rendah, dan nilai batas tersebut digunakan jika pemantauan tekanan pleura selama torakosentesis tidak dilakukan.

Penilaian *pleural effusion index* (PEI) makin sering dilakukan pada penderita dengan demam berdarah dengue yang disertai komplikasi efusi pleura, dan telah digunakan sebagai salah satu komponen evaluasi keadaan umum pasien demam berdarah dengue.<sup>8-10</sup> Pengukurannya cukup sederhana dan dapat dilakukan menggunakan hasil foto toraks. Pemanfaatan PEI sebagai indikator dari volume efusi pleura yang perlu didrainase

masih jarang diteliti.<sup>11,12</sup> Sejauh ini, peneliti masih belum menemukan adanya studi yang khusus mengevaluasi masalah tersebut.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada para pasien yang mendapatkan perawatan dokter Bagian Bedah untuk efusi pleura masif di Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou (RSUP) Manado. Studi observasional ini menerapkan desain kohort prospektif berbasis rumah sakit. Sampel diambil dari pasien yang mengunjungi instalasi rawat darurat bedah (IRDB) RSUP Manado dan memenuhi kriteria diagnostik efusi pleura masif. Kriteria inklusi dibatasi pada pasien berusia di atas 18 tahun, kasus non trauma, efusi pleura unilateral, waktu protrombin <1,5 INR, hitung trombosit >50.000/uL, dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian.

Penentuan volume optimal untuk drainase efusi pleura pada penelitian ini bersandar pada korelasi antara nilai PEI dan volume drainase saat prosedur dilakukan. Variabel yang diukur dalam penelitian ialah volume drainase, waktu drainase, lama perawatan, komplikasi, dan PEI. Torakosintesis dilakukan di daerah dengan ketebalan maksimum efusi pleura sesuai dengan hasil pemeriksaan radiologik, yang ditentukan berdasarkan jarak antara permukaan organ seperti paru, diafragma dan pembuluh darah. Prosedur ini dilakukan dengan pasien pada posisi duduk di tepi tempat tidur di mana posisi badan membungkuk ke depan dan kedua lengan menyanggah tepi meja di samping tempat tidur. Posisi lateral dekubitus ataupun supinasi merupakan alternatif bila pasien sulit untuk duduk. Sebelum torakosintesis, pasien mendapat desinfeksi lokal dan anestesi lokal menggunakan lidokain. Abbocath 14-16G (kecepatan drainase maksimum 180 mL/menit) digunakan untuk drainase efusi dengan mengeluarkan *spindle* setelah memasuki rongga pleura. Pada efusi pleura yang masif harus dikeluarkan maksimal 1,5 liter pada evakuasi pertama dan dapat diulang hingga 1,5 liter lagi dengan interval dua jam. Drainase dihentikan apabila volume drainase telah mencapai 2 liter, atau jika pasien mengalami gangguan batuk yang terus menerus,

rasa nyeri di dada, gejala refleks vagal, ataupun tanda terjadinya komplikasi edema paru pasca reekspansi.

Pasca torakosintesis, selang drainase dicabut pada akhir ekspirasi dan lokasi torakosintesis ditutup dengan kasa oklusif steril yang dioles salep antibiotik. Pemeriksaan foto toraks dilakukan sekitar enam jam pasca prosedur untuk menyingkirkan kemungkinan komplikasi seperti pneumotoraks.

Analisis deskriptif untuk melihat distribusi variabel-variabel penelitian dilakukan secara univariat maupun bivariat. Analisis univariat mencakup penilaian distribusi setiap variabel, termasuk normalitas variabel numerik. Evaluasi ini dilakukan menggunakan grafik seperti histogram, *boxplot*, dan kurva densitas, disamping uji normalitas Shapiro Wilk. Pada variabel kategori, penilaian distribusi dilakukan melalui tabel frekuensi. Nilai pemusatan dan penyebaran dihitung menurut jenis variabel dan normalitas distribusi untuk yang numerik. Untuk variabel numerik dengan distribusi normal, nilai diberikan dalam bentuk *mean* dan standar deviasi (SD). Bila ketidaknormalan distribusi dapat dibuktikan, nilai median dan rentang antara kuartil (*interquartile range*, IQR) yang justru diberikan. Untuk variabel kategori, nilai proporsi ditampilkan pada masing-masingnya. Perbedaan setiap variabel menurut jenis kelamin (dan variabel lain yang ditentukan kemudian)

selanjutnya diberikan dan diuji menggunakan uji T ataupun Mann-Whitney *U* untuk variabel numerik, dan uji *Chi-square* atau *Fisher's Exact* untuk variabel kategori. Tabel 1 memperlihatkan variabel-variabel penelitian ini.

Penentuan volume drainase optimal memiliki dua tahap analisis: Pertama, efek nilai PEI terhadap volume akhir drainase ditegakkan melalui model regresi linier. Penambahan variabel lain dalam model dimungkinkan selama nilai koefisien bermakna, dan terjadi perbaikan pada nilai *adjusted R<sup>2</sup>* serta AIC (*Akaike Information Criteria*). Analisis residual dilakukan untuk menjamin kesesuaian penggunaan model regresi linear. Bila model multivariat ternyata dibutuhkan, analisis *variance inflation factor* (yakni, elemen diagonal dari invers matriks korelasi) dilakukan untuk mengukur efek kolektif dari korelasi antar variabel-variabel independen terhadap varians koefisien regresi; VIF >5 dijadikan indikator perlu tidaknya mengeluarkan salah satu dari variabel independen yang bermasalah. Pada tahap kedua, dilakukan validasi model dengan menggunakan data simulasi dan *bootstrap*. *Mean squared prediction error* atau MSPE =  $\sum_{i=1}^n (Y_{i,baru} - \hat{Y}_i)^2 / n$ , dimana  $n$  ialah observasi total pada data simulasi atau *bootstrap*, dan  $Y$  volume drainase, dihitung untuk semua data simulasi maupun hasil *bootstrap*.

**Tabel 1.** Variabel terikat, variabel bebas utama dan variabel bebas lainnya

Variabel	Definisi Operasional	Skala
Variabel terikat		
Volume drainase	Volume drainase efusi pleura pada saat prosedur selesai, dinyatakan dalam mL	Numerik
Variabel bebas utama		
PEI awal	Nilai pleural effusion index (PEI) berdasarkan foto toraks pasien pada posisi dekubitas lateral saat masuk rumah sakit sebelum drainase. Dihitung sebagai rasio antara lebar maksimum efusi pleura terhadap lebar maksimum hemitoraks, dikali 100%	Numerik
Variabel bebas lain: faktor-faktor berpotensi perancu		
Frekuensi awal pernapasan	Frekuensi pernapasan responden yang diukur 30-60 menit sebelum drainase	Numerik
Frekuensi akhir pernapasan	Frekuensi pernapasan responden yang diukur 30-60 menit sesudah drainase	
Usia	Usia pasien saat masuk rumah sakit dalam tahun	Numerik
Jenis kelamin	Laki-laki vs. perempuan	Kategori

Manajemen data penelitian sebagian besar berlangsung dalam aplikasi *software* statistik R versi 4.0.2 yang juga merupakan perangkat utama analisis statistik. Sebagai langkah pendahuluan, data mentah dimasukkan ke komputer sebagai file Microsoft Excel yang memiliki fasilitas yang cukup komprehensif untuk pemasukan data serta relatif mudah digunakan. Setelah menjalani pengecekan dan proses editing terbatas, data dipindahkan ke R *environment*. Pengolahan data selanjutnya serta seluruh analisis statistik dilakukan melalui *software* statistik ini. Versi R yang digunakan dalam penelitian memiliki sejumlah prosedur rutin untuk tabulasi deskriptif dan pemodelan regresi (termasuk seleksi variabel).

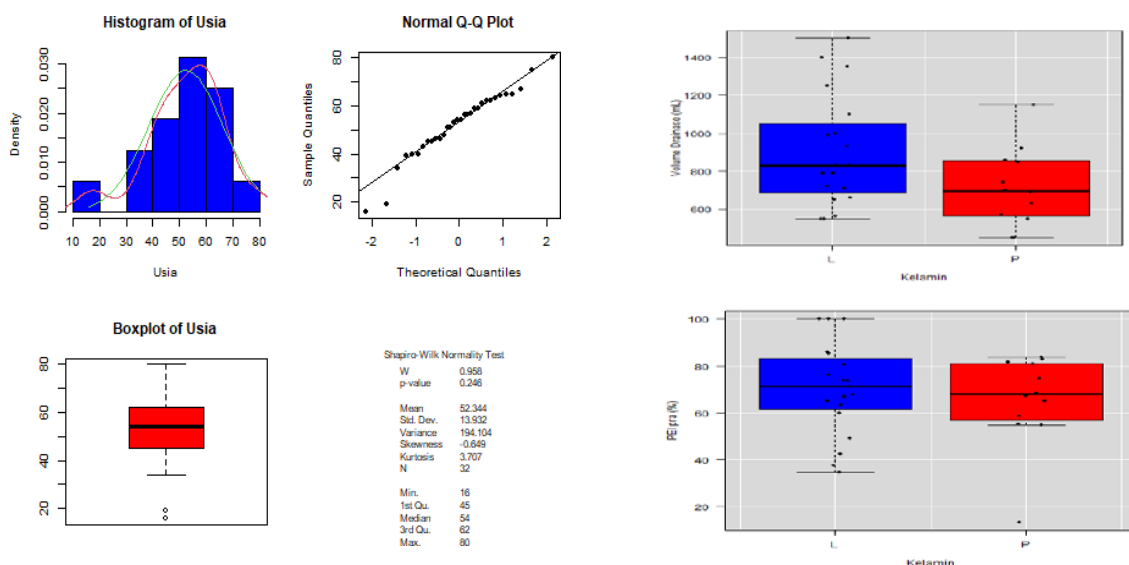
Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dengan No. 160/EC/KEPK-KANDOU/IX/2021.

## HASIL PENELITIAN

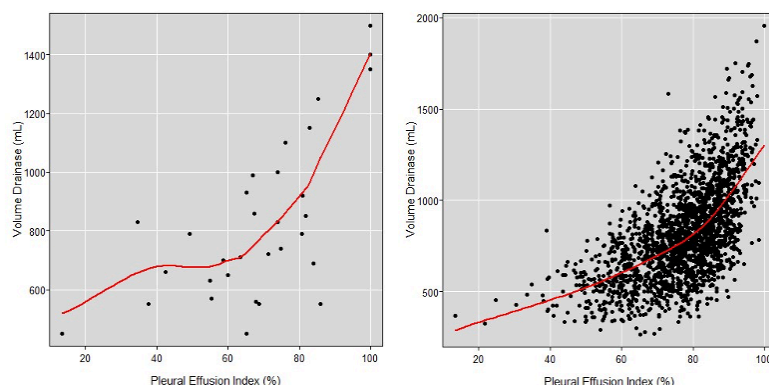
Pada penelitian ini didapatkan data dari 32 pasien dengan efusi pleura masif yang menjalani drainase. Hasil analisis data disajikan dalam urutan sebagai berikut. Bagian pertama merupakan statistik deskriptif yang mencerminkan karakteristik pasien, termasuk proporsi menurut jenis kelamin, nilai PEI dan respirasi baik sebelum maupun sesudah tindakan drainase, serta volume cairan yang

dikeluarkan saat drainase. Informasi tersebut menjadi dasar utama pemodelan regresi. Hasil analisis regresi (linear) tersebut sekaligus memberikan estimasi hubungan antara PEI dan volume drainase yang diharapkan dapat bermanfaat untuk penentuan volume optimal drainase efusi pleura masif.

Subjek penelitian didominasi jenis kelamin laki-laki dengan jumlah 17 sampel (53%) dari total 32 sampel. Berdasarkan karakteristik usia responden didapatkan usia di bawah 30 tahun sebanyak satu orang (3,1%), usia 31-40 tahun sebanyak lima orang (15,6%), usia 41-50 tahun berjumlah enam orang (18,7%), usia 51-60 tahun berjumlah 10 orang (32%), usia 61-70 tahun berjumlah delapan orang (25%), dan usia 71-80 berjumlah dua orang (6,25%). Frekuensi respirasi sebelum tindakan drainase secara tidak mengherankan memberi kesan hiperventilasi dengan *mean* 27 kali permenit dan variasi penambahan atau pengurangan 4 kali permenit. Angka tersebut cukup turun setelah pasien menjalani tindakan (median 24 kali permenit) dengan *mean* penurunan 4 (SD 4,8) kali permenit. Distribusi nilai awal PEI tampak cukup normal baik sebelum 68,4% Median volume cairan yang didrainase dari para pasien mencapai 790 mL dengan pusat penyebaran sebagian sampel antara 640 mL dan 960 mL (Gambar 1).



**Gambar 1.** Distribusi nilai PEI dan volume drainase menurut usia dan jenis kelamin (L: Laki-laki, P: Perempuan)



**Gambar 2.** Scatterplot hubungan antara nilai PEI pra drainase dan volume drainase

Data tidak menunjukkan adanya perbedaan nilai PEI pada kedua jenis kelamin ( $p > 0,05$  untuk uji Mann-Whitney terhadap PEI pra dan pasca tindakan, dan delta PEI). Matriks korelasi menunjukkan bahwa korelasi kuat terlihat antara nilai PEI pra dan pasca drainase (Spearman  $\rho=0,83$ ;  $p<0,01$ ), dan dengan delta PEI ( $\rho=0,81$ ;  $p<0,01$ ). Sebaliknya, hubungan antara PEI pasca drainase dan delta PEI hanya tergolong korelasi sedang ( $\rho=0,44$ ;  $p=0,014$ ) (Gambar 2). Evaluasi hubungan antara ketiga hasil pengukuran PEI (pra, pasca, dan delta) menunjukkan bahwa hanya salah satu dari mereka yang diperlukan untuk penentuan volume drainase, dimana PEI pra tindakan merupakan parameter yang paling logis untuk dipilih. Evaluasi hubungan antara PEI pra tindakan dan volume drainase menunjukkan bahwa secara garis besar hubungan PEI pra drainase dan volume drainase dapat dibagi dua bagian: PEI  $<80\%$  dan  $\geq 80\%$ .

Hasil analisis regresi linear hubungan nilai PEI (prediktor) pra drainase dan volume drainase (Luaran) untuk nilai PEI  $<80\%$  dan  $\geq 80\%$  membuktikan bahwa nilai awal PEI dapat digunakan untuk penentuan volume cairan pleura yang perlu didrainase. Dalam penggunaannya dipakai formula penentuan volume drainase optimal secara terbatas pada PEI 67%-90% yaitu:

$$\text{Formula I : } (<80\%) = \left\{ 9,0 \frac{\text{mL}}{\%} \times \text{PEI awal } (\%) \right\} + 78,4 \text{ mL.}$$

$$\text{Formula II : } (>80\%) = \left\{ 27,7 \frac{\text{mL}}{\%} \times \text{PEI awal } (\%) \right\} - 1441,4 \text{ mL.}$$

## BAHASAN

Total terdapat 32 pasien dengan efusi pleura yang berpartisipasi dalam penelitian ini. Sebagian besar penelitian ini adalah laki-laki dengan 17 sampel (57%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Porcel et al<sup>13</sup> yang meneliti etiologi efusi pleura pada populasi dewasa dan akurasi sitologi dan kultur cairan pleura pada efusi pleura malignan dan infeksius di Spanyol. Porcel et al<sup>13</sup> mendapatkan bahwa dari total 3077 pasien, 1826 (59%) pasien berjenis kelamin laki-laki. Dres et al<sup>14</sup> meneliti efek efusi pleura terhadap proses *weaning* ventilasi mekanik di Prancis dan mendapatkan bahwa dari 136 pasien, 75 pasien (55%) berjenis kelamin laki-laki waktu dilakukan pleurodesis dapat bermakna positif pada sebagian besar subjek.

Frekuensi respirasi dihitung sebelum dan sesudah tindakan drainase. Sebelum drainase, rerata frekuensi respirasi 27 kali permenit dengan variasi penambahan atau pengurangan 4 kali permenit. Frekuensi respirasi mengalami penurunan setelah pasien menjalani tindakan (median 24 kali permenit), dengan *mean* penurunan 4 (SD 4,8) kali permenit. Hasil ini selaras dengan penelitian oleh Muruganandan et al<sup>15</sup> yang meneliti efek efusi pleura dan drainasenya terhadap parameter kardiorespiratorik, fungsional, dan diaframatik di Australia. Dari 145 pasien didapatkan penurunan bermakna ( $p<0,0001$ ) pada frekuensi respirasi, dengan *mean* sebelum drainase  $=20,4 \pm 2,9$ , *mean* sesudah drainase  $=18,2 \pm 2,3$ , dan *mean* penurunan  $=-2,2$  ( $-2,8 \pm 1,7$ ).

Data penelitian tidak menunjukkan adanya perbedaan nilai PEI pada kedua jenis kelamin ( $p > 0,05$  untuk uji Mann-Whitney terhadap nilai awal PEI. Matriks korelasi menunjukkan bahwa korelasi kuat terlihat antara nilai PEI pra terhadap penentuan volume drainase (Spearman  $\rho = 0,83$ ;  $p < 0,01$ ). Nilai awal PEI digunakan untuk penentuan volume drainase, dimana nilai awal PEI merupakan parameter yang paling logis untuk dipilih. Evaluasi hubungan antara PEI pra tindakan dan volume drainase menunjukkan bahwa secara garis besar hubungan PEI pra drainase dan volume drainase dapat dibagi dua bagian: PEI  $< 80\%$  dan  $\geq 80\%$  berdasarkan formula yang didapatkan sesuai analisis regresi statistik *cutt of point* pada titik 80 berdasarkan kurva *scatterplot* hubungan nilai PEI awal dan volume drainase cairan pleura, dimana penelitian sudah sampai membuktikan bahwa nilai awal PEI dapat digunakan untuk menentukan drainase optimal yang belum pernah diteliti sebelumnya.

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam hal jumlah sampel yang diperoleh. Variasi karakteristik sampel tidak memungkiri peneliti untuk mendapat formula penentuan volume drainase yang cukup akurat sehingga perlu ditekankan bahwa formulasi volume drainase optimal dilakukan pada pasien dengan PEI awal terutama antara 67% dan sekitar 90% di antara 32 sampel yang tersedia mengingat keterbatasan sampel dalam penentuan prediksi hasil penelitian. Selain itu, penelitian ini merupakan yang pertama menghubungkan nilai awal PEI dengan volume drainase.

## SIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa nilai awal PEI dapat digunakan untuk penentuan volume cairan pleura yang perlu didrainase. Dalam penggunaannya, formula penentuan volume drainase optimal secara terbatas pada PEI 67%-90%.

Dibutuhkan replikasi penelitian pada sampel yang lebih besar dan populasi yang lebih bervariasi untuk konsistensi dan validasi formula yang sudah dirumuskan. Pengawasan spesialis tetap dibutuhkan dalam drainase mengingat volume yang diberikan formula

tersebut pada hakikatnya bersifat perkiraan berdasarkan rata-rata pasien.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Karkhanis VS, Joshi JM. Pleural effusion: diagnosis, treatment and management. *Open Access Emerg Med.* 2012;4:31-52
2. Porcel JM, Vices M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest.* 2003;124(3): 978-83
3. Jimenez D, Diaz G, Gil D, Cicero A, Perez-Rodriguez E, Sueiro A, et al. Etiology and prognostic significance of massive pleural effusions. *Respir Med.* 2005; 99(9):1183-7.
4. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, Ernst A. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5): 1656-62
5. Yao F, Wang J, Yao J, Hang F, Cao S, Qian J, et al. Early chest tube removal after thoroscopic esophagectomy with high output. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016;26(1):17-22.
6. Zanforlin A, Gavelli G, Oboldi D, Galletti S. Ultrasound-guided thoracentesis: the V-point as a site for optimal drainage positioning. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(1):25-8.
7. Daniels CE, Ryu JH. Improving the safety of thoracentesis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(4):232-6.
8. Michels M, van der Ven AJ, Djamiatun K, Fijnheer R, de Groot PG, Griffioen AW, et al. Imbalance of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in severe dengue and relationship with thrombocytopenia, endothelial activation, and vascular stability. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 87(5):943-6.
9. Kusumaningias A, Hapsari, Satoto B. Korelasi pleural effusion index dengan jarak intrapleura secara ultrasonografi pada demam berdarah dengue anak. *Sari Pediatri.* 2015;16(5):1-5
10. Yusnida AM, Widodo CE, Adi K. Chest X-ray segmentation to calculate pleural effusion index in patient with dengue hemorrhagic fever. *International Journal of Innovative Research in Advanced*

- Engineering (IJIRAE). 2017;4(7):9-12.
11. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(5): 199-210
  12. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, Crow HC. Pleural fluid volume estimation. *Acad Radiol* 1996;3(2):103-9.
  13. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol (English Ed)*. 2014;50(5):161-5.
  14. Dres M, Roux D, Pham T, Beurton A, Ricard JD, Fartoukh M, Demoule A. Prevalence and impact on weaning of pleural effusion at the time of liberation from mechanical ventilation: a multicenter prospective observational study. *Anesthesiology*. 2017;126(6):1107-15.
  15. Muruganandan S, Azzopardi M, Thomas R, Fitzgerald DB, Kuok YJ, Cheah HM, et al. The pleural effusion and symptom evaluation (PLEASE) study of breathlessness in patients with a symptomatic pleural effusion. *Eur Respir J*. 2020; 55(5):1900980.