วารสารวัณโรค โรคทรวงอก
และเวชบำบัดวิกฤต
Thai Journal of Tuberculosis Chest Diseases and Critical Care

ภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด
Bronchopleural Fistula

วรวุฒิ ตันติทวีวัฒน์ พ.บ.*
ธิติวัฒน์ ศรีประสาสน์ พ.บ.*

** โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย*

บทนำ

แผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรงที่เกิดขึ้นได้ตามหลังการผ่าตัดทรวงอก รวมถึงตามหลังภาวะปอดอักเสบติดเชื้อ ที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจที่นานขึ้น จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น รวมถึงมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง แม้ว่าปัจจุบันการรักษาโรคทางทรวงอกจะมีความก้าวไกลมากขึ้น มีการศึกษาปัจจัยเสี่ยง มีมาตรการในการป้องกัน รวมถึงการรักษาทั้งการผ่าตัดและการรักษาโดยการส่องกล้องทางเดินหายใจโดยเทคนิคต่างๆ แต่อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดก็ยังสูงถึงร้อยละ 20 ถึง 70 ทั้งนี้ขึ้นกับสาเหตุของการเกิดภาวะดังกล่าว[1]

นิยามและความสำคัญ

แผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด (bronchopleural fistula) เป็นภาวะที่มีทางเชื่อมที่ผิดปกติระหว่างหลอดลม (ทั้งหลอดลมใหญ่ (trachea), แขนงหลอดลมใหญ่ขวาและซ้าย (main bronchus) และแขนงย่อยของหลอดลม (segmental bronchus) กับช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งทำให้เกิดภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) เนื่องจากมีการไหลผ่านของอากาศจากหลอดลมออกส่งผลทำให้การติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอดตามหลัง อันเนื่องจากเกิดการปนเปื้อนจากบริเวณที่ไม่ปลอดเชื้อของทางเดินหายใจเข้าสู่บริเวณปลอดเชื้อของช่องเยื่อหุ้มปอด ส่วนคำว่า alveolo-pleural fistula นั้นหมายถึง รูรั่วที่เกิดขึ้นจากการมีพยาธิสภาพภายในเนื้อปอด (lung parenchyma) ออกสู่บริเวณช่องเยื่อหุ้มปอด นอกจากนี้ยังมีอีกคำนิยามหนึ่งคือภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดเรื้อรัง (persistent air leakage) ซึ่งเป็นภาวะที่มีลมรั่วออกสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดด้วยสาเหตุต่างๆ ที่มีระยะเวลานานต่อเนื่อง ซึ่งระยะเวลาดังกล่าวนั้นมีตัวเลขที่แตกต่างกันไป เฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 5-7 วัน[2]

การมีทางเชื่อมระหว่างหลอดลมกับช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นสามารถเกิดขึ้นตามหลังการผ่าตัดปอดได้ทั้งการผ่าตัดชนิด pneumonectomy, lobectomy รวมทั้ง segmentectomy โดยพบอุบัติการณ์ของการเกิดรูรั่วดังกล่าวหลังการผ่าตัดมีความแตกต่างกันออกไป พบว่าในการผ่าตัดชนิด pneumonectomy สามารถพบได้ร้อยละ 4.5 -20 ในขณะที่การผ่าตัดชนิด lobectomy พบอุบัติการณ์การเกิดที่น้อยกว่าคือเพียงร้อยละ 0.1-1 ของการผ่าตัดเท่านั้น[3] แต่การเกิดทางเชื่อมระหว่างหลอดลมกับช่องเยื่อหุ้มปอดทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยได้สูงถึงร้อยละ 25-70 ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดปอด[4] ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานมากขึ้น และทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงมากถึงร้อยละ 20 ถึงร้อยละ 70[1,5] โดยสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยคือการเกิดภาวะปอดอักเสบติดเชื้อจากการสำลัก (aspiration pneumonia) หนองที่อยู่ในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ติดเชื้อ สาเหตุรองลงมาคือการเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome)[6]

รับไว้ตีพิมพ์ เมื่อวันที่ 16 มิถุนายน 2562

โดยภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นอาจแบ่งได้หลายแบบ เช่น การแบ่งตามความสัมพันธ์กับการผ่าตัด (แผลรูเชื่อมที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดปอด และแผลรูเชื่อมที่ไม่สัมพันธ์กับการผ่าตัด) หรือแบ่งตามตำแหน่งของรูรั่วที่ประเมินได้โดยการเห็นจากการส่องกล้องทางเดินหายใจ (ส่วนกลาง (central) และส่วนปลาย (peripheral)) เป็นต้น[1]

สาเหตุ (Etiology)[7-9]

จากการศึกษาในอดีตพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดหลังการผ่าตัดปอดและหลอดลม โดยพบได้บ่อยในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดปอด เช่น การผ่าตัด pneumonectomy การผ่าตัดปอดด้านขวา (เนื่องจากต้องมีการผ่าตัดที่มากกว่า (extensive resection)) การผ่าตัดที่แผลเย็บมีขนาดใหญ่ (large bronchial stump) โดยเฉพาะเมื่อขนาดเกินกว่า 25 มิลลิเมตร การผ่าตัดที่ยังหลงเหลือเซลล์มะเร็งบริเวณรอยต่อ (residual tumor) หรือการที่ผู้ป่วยต้องเข้ารับการฉายแสงหรือยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด รวมถึงการที่ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจหลังการผ่าตัด เป็นต้น โดยมักพบรูรั่วบริเวณแผลผ่าตัดนั้นมักพบในฝั่งตรงข้ามกับปอดส่วนที่เหลือ เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีความเสี่ยงในการขาดเลือดมากกว่า และมักมีสารคัดหลั่ง (secretion) ไปค้างมากกว่า ทำให้มีเชื้อแบคทีเรียเติบโตได้มากกว่าในบริเวณดังกล่าว

นอกเหนือจากปัจจัยด้านการผ่าตัดแล้ว พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบที่รุนแรงชนิด necrotizing pneumonia จากเชื้อต่างๆ การที่มีภาวะโพรงฝีในปอด (lung abscess) ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวได้ นอกจากนี้อุบัติเหตุที่มีการทะลุเข้าเนื้อปอด (penetrating trauma) รวมถึงอุบัติเหตุจากการทำหัตถการการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (thoracentesis) หรือการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด (pleural biopsy) ก็เป็นสาเหตุของภาวะดังกล่าวได้ด้วยเช่นกัน

ปัจจัยด้านการรักษาสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ เช่น การรักษาด้วยการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด การรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ นอกจากนี้พบว่าปัจจัยด้านตัวผู้ป่วยเองก็มีส่วนในการส่งเสริมให้เกิดภาวะรูรั่วดังกล่าวด้วย เช่น ผู้ป่วยโรคมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งไทรอยด์และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักต้องเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือเข้ารับการฉายรังสีซึ่งมักรวมถึงบริเวณปอดหรือหลอดลมร่วมด้วย ผู้ป่วยโรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่หรือมีโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือผู้ป่วยโรคมะเร็ง เป็นต้น ซึ่งอธิบายได้จากการที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะมีการหายของแผลต่างๆ ได้ช้ากว่าคนปกติทั่วไป

ลักษณะทางคลินิก (Clinical presentation)[10-11]

ภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดภายหลังการผ่าตัดทรวงอกนั้นสามารถแยกออกได้เป็น 3 แบบตามระยะเวลาหลังการผ่าตัด คือ แบบเฉียบพลัน (acute, ใน 1 สัปดาห์), กึ่งเฉียบพลัน (subacute, 1 สัปดาห์ถึง 1 เดือน) และเรื้อรัง (chronic, นานกว่า 1 เดือน) การเกิดแบบเฉียบพลันนั้นมักเกิดจากการปริแยกของแผลผ่าตัดที่หลอดลมซึ่งจำเป็นต้องรีบแก้ไขโดยเฉพาะกรณีที่เกิดขึ้นใน 4 วัน เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดที่รุนแรง (tension pneumothorax) หรือภาวะปอดอักเสบรุนแรงจากการสำลักน้ำผ่านรอยรั่ว (pulmonary flooding) ผู้ป่วยมักมีอาการเหนื่อยแบบเฉียบพลัน ความดันโลหิตต่ำ ไอมีเสมหะเป็นหนองหรือน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดตลอดเวลา (persistent air leak) หรือการที่ปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดลดลงหรือหายไปจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก

การเกิดแบบกึ่งเฉียบพลัน หรือแบบเรื้อรังนั้นมักสัมพันธ์กับการติดเชื้อ โดยมักพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised) หรือรายที่มีโรคประจำตัวมาก โดยผู้ป่วยมักมีอาการไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลดลง โดยปกติในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปอด หลังการผ่าตัดจะพบว่ามีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมาแทนที่เนื้อปอดส่วนที่ตัดออกไป ในรายที่ภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดเกิดแบบกึ่งเฉียบพลัน หรือแบบเรื้อรังนั้น

จะพบการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีทรวงอกเช่นเห็นระดับน้ำเกิดขึ้น (air-fluid level, hydropneumothorax) หรือมีฟองอากาศในช่องเยื่อหุ้มปอดซึ่งเป็นลักษณะของการติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอด (empyema thoracis) หรือในรายที่เป็นเรื้อรังจะพบพังผืดเกิดขึ้นในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural fibrosis)

สำหรับการประเมินความรุนแรงของรอยรั่วที่เกิดขึ้นนั้น สามารถประเมินได้หลายวิธี โดยวิธีที่นิยมใช้กันทั่วไปคือการแบ่งระดับความรุนแรงตามปริมาณลมที่ถูกระบายออกมา โดยอาจสามารถแบ่งเป็น 5 ระดับ[12] คือ

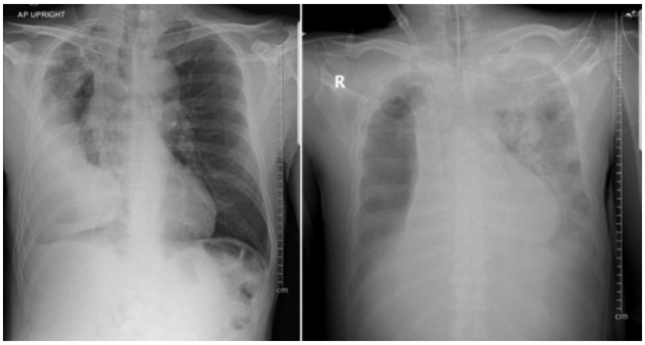
ตารางที่ 1 ระดับความรุนแรงของภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด

ระดับ	คำนิยาม
0	ไม่มีฟองอากาศหลังจากให้ผู้ป่วยไอ 3 ครั้งติดกัน
1	มีฟองอากาศมากกว่า 1 ฟองหลังจากให้ผู้ป่วยไอ 3 ครั้งติดกัน
2	มีฟองอากาศออกต่อเนื่องขณะให้ผู้ป่วยไอ
3	มีฟองอากาศออกเล็กน้อยในขณะที่ผู้ป่วยหายใจปกติ
4	มีฟองอากาศออกปริมาณมากขณะที่ให้ผู้ป่วยหายใจปกติ

การตรวจวินิจฉัย (Investigation)

การตรวจทางรังสีวิทยา (Radiology)

ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest radiography) มักแสดงลักษณะที่ไม่จำเพาะเจาะจง โดยมากมักต้องอาศัยลักษณะอาการและภาพถ่ายรังสีทรวงอกเก่าเปรียบเทียบ โดยอาจพบการเปลี่ยนแปลงหรือหายไปของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) (ดังรูปที่ 1) หรือพบลักษณะของฟองอากาศ (air bubbles) เกิดขึ้นใหม่ภายในโพรงน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด โดยอาจเห็นร่วมกับการเกิดเงาฝ้าขึ้นใหม่ในปอดส่วนอื่น (ดังรูปที่ 1)



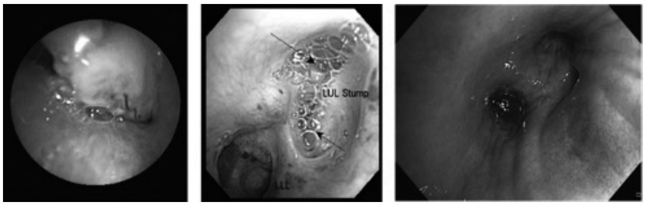
รูปที่ 1 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีทรวงอก ซ้าย เป็นภาพถ่ายรังสีทรวงอกเดิม แสดงให้เห็นโพรงน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวาที่มีอยู่เดิม ขวา เป็นภาพถ่ายรังสีทรวงอกใหม่ แสดงให้เห็นถึงการหายไปของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวา โดยมีลมเข้ามาแทรกแทน ร่วมกับเกิดเงาฝ้าขึ้นใหม่ในปอดด้านซ้าย

ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ (chest computed tomography) มักพบลักษณะโพรงน้ำและอากาศในช่องเยื่อหุ้มปอด (hydropneumothorax) โดยอาจพบลักษณะของฟองอากาศที่เกิดขึ้นภายในร่วมด้วย และพบเงาฝ้าเกิดขึ้นในบริเวณอื่น ทั้งนี้อาจจะพบตำแหน่งรูรั่วที่เป็นทางเชื่อมระหว่างแขนงหลอดลมกับช่องเยื่อหุ้มปอดได้ ดังรูปที่ 2 โดยโอกาสที่จะตรวจพบรูรั่วดังกล่าวนั้นมีประมาณร้อยละ 50[13]

รูปที่ 2 ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก แสดงโพรงน้ำและอากาศในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวา ร่วมกับเงาฝ้าผิดปกติในปอดทั้งสองข้าง และพบรอยรูรั่วบริเวณแขนงหลอดลมของปอดส่วนบนด้านขวา (ลูกศร)

การส่องกล้องตรวจหลอดลม (Bronchoscopy)

การส่องกล้องตรวจหลอดลมเป็นการตรวจที่สำคัญ เนื่องจากช่วยในการวินิจฉัยภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด โดยเฉพาะในรายที่รอยรั่วอยู่ในหลอดลมแขนงใหญ่ส่วนกลาง หรือในรายที่เข้ารับการผ่าตัดทรวงอกมาก่อน นอกจากนี้ยังเป็นการช่วยตรวจแยกวินิจฉัยโรคอื่นๆ ที่มีลักษณะอาการใกล้เคียงกันได้ โดยเฉพาะโรคปอดอักเสบติดเชื้อและวัณโรค โดยอาจพบลักษณะแผลที่เป็นรอยรั่วขอบเขตชัด แผลที่เป็นรอยรั่วที่มีเนื้อตาย (necrotic tissue) ปกคลุมอยู่ หรือในบางครั้งที่ลักษณะแผลผ่าตัดอาจพบว่าปกติได้ โดยในรายที่เห็นรอยรั่วดังกล่าวไม่ชัดเจน อาจใช้วิธีการพรมน้ำเกลือผ่านทางกล้องส่องหลอดลม ลงบนพื้นผิวบริเวณดังกล่าว แล้วสังเกตฟองอากาศที่จะเกิดขึ้น นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้สาร methylene blue ฉีดเข้าช่องเยื่อหุ้มปอดผ่านทางสายระบายจากทรวงอก (chest drain) ร่วมกับการส่องกล้องหลอดลม โดยการดูสี methylene blue ที่ซึมผ่านเข้ามาในหลอดลม เพื่อช่วยระบุตำแหน่งของรอยรั่วที่ผู้ป่วยมี ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 การส่องกล้องตรวจหลอดลม (bronchoscopy) ซ้าย แสดงรอยแผลผ่าตัดหลอดลม (bronchial stump) ที่มีเนื้อตายปกคลุมอยู่ กลาง แสดงฟองอากาศที่เกิดขึ้นบนรอยรั่วบนรอยแผลผ่าตัดหลอดลม ขวา ภาพหลอดลมที่มีสี methylene blue ซึมผ่านจากช่องเยื่อหุ้มปอดเข้ามาภายในหลอดลม

การหาตำแหน่งรอยรั่วโดยการใช้ pulmonary balloon catheter

ในรายที่ไม่สามารถระบุตำแหน่งรอยรูรั่วได้จากการส่องกล้องหลอดลม หรือในรายที่สงสัยรอยรั่วจากหลอดลมส่วนปลายหรือจากถุงลม (peripheral bronchopleural fistula หรือ alveolopleural fistula) นั้น การใช้อุปกรณ์ที่มีบอลลูนในส่วนปลาย (pulmonary balloon catheter) อุดในหลอดลมแขนงต่างๆ ทีละแขนง แล้วสังเกตลมรั่วที่ถูกระบายออกว่าหมดไปหรือไม่ สามารถช่วยในการระบุตำแหน่งของรอยรั่วได้

รูปที่ 4 การส่องกล้องตรวจหลอดลมร่วมกับการใช้ pulmonary balloon catheter เพื่อระบุตำแหน่งรอยรั่ว

เนื่องจากการส่องกล้องทางเดินหายใจร่วมกับการใช้ pulmonary balloon catheter แล้วสังเกตฟองอากาศที่ถูกระบายออกนั้นอาจมีความคลาดเคลื่อนหรือความผิดพลาดได้ จึงมีรายงานการใช้เทคนิคอื่น เช่น การตรวจระดับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ที่ปลายสาย pulmonary balloon catheter หลังจากอุดหลอดลมแล้วเป็นเวลา 15-20 วินาที ซึ่งจะพบว่าในแขนงหลอดลมที่มีรูรั่วมีระดับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ต่ำกว่าหลอดลมปกติ ซึ่งเฉลี่ยแล้วพบว่าค่าที่วัดได้จะต่ำกว่าประมาณ 5 มิลลิเมตรปรอท[14] นอกจากนี้ยังมีการใช้อุปกรณ์ร่วมกับระบบประมวลผลที่ชื่อ Chartis system™ ที่ใช้วัดความดันหลังการอุดด้วยบอลลูน ซึ่งโดยปกติใช้ในการวัดหา collateral ventilation ในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มาร่วมใช้ในการหาตำแหน่งรูรั่วที่เกิดขึ้น[15]

การดูแลรักษา (Management)

การใส่สายระบายจากทรวงอก (Chest drain)[16]

การใส่สายระบายจากทรวงอกนั้นช่วยในการระบายอากาศ (pneumothorax) และน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (effusion) ซึ่งในบางครั้งอาจกลายเป็นโพรงหนอง (empyema thoracis) ได้ เป็นสิ่งแรกที่ควรคำนึงถึง ซึ่งเป็นการช่วยลดการปนเปื้อน (decontamination) และระบายหนองที่ตกค้างภายใน โดยควรรีบทำในรายที่ยังไม่ได้ใส่สายดังกล่าว ในรายที่ใส่สายดังกล่าวแล้วก็ควรที่จะประเมินประสิทธิภาพการทำงานของสายว่าดีหรือไม่ อาจต้องมีการปรับเปลี่ยนตำแหน่งสาย หรือต้องใส่สายมากกว่า 1 เส้น หรือต้องใช้การตรวจภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์หรือทำ ultrasonography ช่วยในการวางตำแหน่งสาย ทั้งนี้เพื่อให้การระบายอากาศและของเหลวที่มีอยู่นั้นทำได้อย่างมีประสิทธิภาพ สายระบายดังกล่าวควรเป็นสายที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางขนาดใหญ่และมีความยาวไม่มาก สายดังกล่าวควรต่อลงขวดระบายโดยใช้ระบบระบายชนิด under water sealed bottle และพยายามหลีกเลี่ยงการใช้ negative pressure suction เนื่องจากอาจทำให้รูรั่วที่มีนั้นไม่ปิด หรือปิดช้าลงได้ หากจำเป็นต้องใช้ในรายที่ลมรั่วออกปริมาณมากแม้ว่าจะได้ทำการใส่สายระบายหลายเส้นแล้วไม่ดีขึ้นนั้น ควรใช้แรงดันลบที่น้อยที่สุดที่สามารถระบายลมออกได้ เพื่อป้องกันการเกิดรูรั่วถาวร (fistula tract)

การรักษาแบบประคับประคองและการดูแลทั่วไป[16-18]

การดูแลประคับประคองในผู้ป่วยที่มีภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นถือว่ามีความสำคัญมาก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีลักษณะอาการและสุขภาวะที่ไม่ดี และมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนรวมถึงเสียชีวิตที่สูง การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะนั้นมีความจำเป็นเนื่องจากผู้ป่วยมักจะมีการติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือเกิดโพรงหนองในช่องเยื่อหุ้มปอดร่วมด้วยได้ ยาปฏิชีวนะที่ใช้นั้นควรครอบคลุมเชื้อทั้งแกรมบวก แกรมลบ และเชื้อในกลุ่ม anaerobe เนื่องจากมีโอกาสที่จะปนเปื้อนเชื้อจากการสำลักหรือทางเดินอาหารร่วมด้วยได้

การให้การรักษาด้วยโภชนบำบัด ภาวะทุพโภชนาการนั้นนอกจากเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดแล้ว จะเป็นผลสืบเนื่องตามหลังได้ด้วย[8] เช่นเดียวกับโรคอื่นๆ ที่ภาวะทุพโภชนาการนี้ส่งผลเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย[19]

การให้การรักษาด้วยการทำกายภาพบำบัดต่างๆ ทั้งการฝึกการหายใจ การฝึกการไออย่างมีประสิทธิภาพ รวมถึงการจัดท่าทางเพื่อระบายเสมหะต่างๆ นั้น เป็นการรักษาที่อาจทำควบคู่ไปกับการรักษาอื่น แต่ทั้งนี้ไม่มีการศึกษาที่น่าเชื่อถือรับรองผลของการรักษาดังกล่าว นอกจากนี้การจัดท่าทางเพื่อระบายเสมหะ หรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นต้องคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยด้วย เนื่องจากมีโอกาสที่ผู้ป่วยจะสำลักน้ำหรือหนองผ่านรูรั่วเข้าไปยังปอดฝั่งตรงข้าม ซึ่งจะยิ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลงอย่างรวดเร็วได้

ในรายที่มีปัญหาด้านการหายใจ มีระบบการหายใจล้มเหลว การช่วยประคับประคองการหายใจ (respiratory support) ด้วยอุปกรณ์ต่างๆ นั้นมีความจำเป็น ดังที่กล่าวข้างต้นควรหลีกเลี่ยงการช่วยหายใจแรงดันบวก (positive pressure ventilation) แต่ในรายที่มีระบบการหายใจล้มเหลวนั้นอาจหลีกเลี่ยงการใช้อุปกรณ์ดังกล่าวไม่ได้ การตั้งเครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วยที่มีภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นมีหลักการในการตั้งเครื่องช่วยหายใจกว้างๆ ดังต่อไปนี้[16]

- พยายามหลีกเลี่ยงการใช้เครื่องช่วยหายใจโดยไม่จำเป็น หรือหยุดใช้ให้เร็วที่สุดเมื่อหมดข้อบ่งชี้
- สามารถเลือกใช้ได้ทั้งแบบ pressure support ventilation, pressure-control หรือ volume-control ventilation ได้
- ตั้งเครื่องช่วยหายใจโดยใช้ปริมาตรอากาศที่หายใจ (tidal volume ventilation) และความดันบวกขณะหายใจออกสุด (positive end expiratory pressure, PEEP) ให้น้อยที่สุด
- ค่าความดันสูงสุดขณะหายใจเข้า (peak inspiratory pressure) ให้น้อยกว่า 30 เซนติเมตรน้ำ และระยะเวลาช่วงการหายใจเข้า (inspiratory time) ให้สั้น โดยยอมรับภาวะ permissive hypercapnia ที่อาจเกิดขึ้น

- พยายามแก้ไขภาวะความไม่สัมพันธ์ระหว่างเครื่องช่วยหายใจและผู้ป่วยที่อาจเกิดขึ้น เช่น missed triggering, auto-triggering, delayed cycling อันเป็นผลที่เกิดจากภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด

ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบทั่วไปนั้น อาจใช้การช่วยหายใจโดยวิธีพิเศษอื่นๆ เช่น การใช้ระบบ neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) เพื่อลดความไม่สัมพันธ์กันระหว่างผู้ป่วยกับเครื่องช่วยหายใจ[20] high frequency oscillatory ventilation (HFOV) เพื่อลดปริมาตรอากาศที่ไหลผ่านรูเชื่อมที่มีอยู่ และลดค่าความดันสูงสุดขณะหายใจเข้า (peak inspiratory pressure) รวมถึงลดความเข้มข้นของออกซิเจนที่ใช้ในการหายใจเข้า ซึ่งทำให้แผลที่มีหายเร็วขึ้น[16,21-22] independent lung ventilation เป็นการใช้เครื่องช่วยหายใจ 2 เครื่องในการช่วยหายใจปอด 2 ข้าง ซึ่งมีคุณลักษณะหรือคุณสมบัติในการแลกเปลี่ยนก๊าซที่แตกต่างกัน เป็นการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการแลกเปลี่ยนก๊าซและช่วยป้องกันการบาดเจ็บของเนื้อปอดจากการตั้งเครื่องช่วยหายใจที่ไม่เหมาะสม แต่การใช้วิธีดังกล่าวจำเป็นต่อใช้ความชำนาญอย่างมาก ควรใช้ท่อหายใจที่แยกปอดทั้งสองข้างจากกัน (double lumen endotracheal tube) และมีความจำเป็นต้องใช้ยา sedation และ paralysis ร่วมด้วยเสมอ และสุดท้ายในรายที่มีภาวะพร่องออกซิเจนหรือระบบการหายใจล้มเหลวที่แก้ไขไม่ได้ การใช้ extracorporal membrane oxygenation (ECMO)[16] นั้นอาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่นำมาใช้เพื่อประคับประคองผู้ป่วยระหว่างรอแผลรูเชื่อมหายหรือก่อนเข้ารับการรักษาด้วยวิธีอื่น

การรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgical management)[23-25]

การผ่าตัดเป็นการแก้ไขภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งมีโอกาสหายขาดได้ค่อนข้างสูง การผ่าตัดสามารถทำได้โดยหลายเทคนิค แต่การตัดสินใจที่จะผ่าตัดผู้ป่วยโดยเทคนิคใดหรือในช่วงเวลาใดนั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยโดยเฉพาะเรื่องความพร้อมทางร่างกายของผู้ป่วยและสภาพหรือการปนเปื้อนในช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่พร้อมหรือมีการปนเปื้อนในช่องเยื่อหุ้มปอดนั้น การใส่สายระบาย การให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับรักษาแบบประคับประคองและการให้โภชนบำบัด น่าจะเป็นแนวทางที่เหมาะสม ส่วนในรายที่พบรูรั่วหลังการผ่าตัดทรวงอกใหม่ๆ นั้น การรีบผ่าตัดซ้ำเพื่อซ่อมแซมเป็นการช่วยแก้ไขภาวะดังกล่าวและช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนอื่นที่จะเกิดขึ้นตามมาได้ ความสำเร็จในการผ่าตัดแก้ไขในแต่ละรายในแต่ละเทคนิคนั้นมีความแตกต่างกันออกไปตั้งแต่ร้อยละ 60 ถึง 90

การผ่าตัดแก้ไขนั้นมีด้วยกันหลายเทคนิคขึ้นมีตั้งแต่การผ่าตัด debridement เพื่อนำ necrotic tissue ออกและทำการล้างเอาสิ่งปนเปื้อนออกจากช่องเยื่อหุ้มปอด การผ่าตัด reclosure เพื่อซ่อมแซมรูรั่วโดยการใช้ vascularized flap tissue (เช่น omentum, pericardial fat pad, กล้ามเนื้อทรวงอก เป็นต้น) เพื่อมาปิดรูรั่วที่มี ไปจนถึงการผ่าตัด Eloesser flap เพื่อเปิดระบายสิ่งปนเปื้อนออกจากช่องเยื่อหุ้มปอดออกสู่ภายนอก อันเป็นการผ่าตัดแบบชั่วคราว ในรายที่ไม่สามารถทนการผ่าตัดที่นานได้ แล้วรอให้สภาพร่างกายดีขึ้นจึงค่อยไปเข้ารับการผ่าตัดแก้ไขในขั้นสุดท้ายต่อไป

การรักษาโดยเทคนิคการส่องกล้องหลอดลม (Bronchoscopic management)

การส่องกล้องหลอดลมร่วมกับการทำหัตถการทางหลอดลมนั้นเป็นทางเลือกหนึ่งที่นำมาใช้เพื่อช่วยปิดรูรั่วที่มี โดยสามารถที่จะช่วยปิดรูรั่วดังกล่าวได้ทั้งส่วนที่อยู่ตรงกลางและส่วนปลายด้วยเทคนิคที่แตกต่างกันไป แม้ว่าจะสามารถปิดรอยรั่วได้สำเร็จตามแต่ก็พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นยังคงมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 40 การส่องกล้องหลอดลมร่วมกับการทำหัตถการทางหลอดลมนั้นไม่ควรที่จะนำมาเปรียบเทียบหรือทดแทนกับการผ่าตัดในรายที่สามารถผ่าตัดได้ แต่ควรที่จะพิจารณาเลือกวิธีการดังกล่าวในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายยังไม่เหมาะสมหรือไม่พร้อมที่จะเข้ารับการผ่าตัด หรือการผ่าตัดนั้นมีความเสี่ยงต่อผู้ป่วย

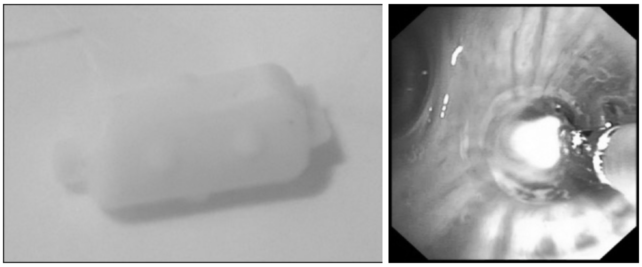
อย่างมาก เช่น ใช้การรักษาด้วยการส่องกล้องเพื่อรักษาผู้ป่วยในช่วงแรก จากนั้นให้การรักษาประคับประคองและให้โภชนบำบัด จนผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่พร้อมจึงให้ผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดแก้ไขต่อไป เป็นต้น

การส่องกล้องหลอดลมร่วมกับการทำหัตถการทางหลอดลมนั้นมีหลายวิธีที่สามารถทำได้ เช่น tissue sealant and glue[7,26] เป็นการใช้สารที่มีคุณสมบัติคล้ายกาวฉีดลงบนรูรั่วที่พบ (ในรายที่รูรั่วอยู่ในส่วนกลางหรืออยู่บนแผลผ่าตัดหลอดลม) หรือฉีดอุดแขนงหลอดลมขนาดเล็กโดยใช้ร่วมกับ pulmonary balloon ในรายที่รูรั่วอยู่ส่วนปลายที่มองไม่เห็นจากการส่องกล้องทางเดินหายใจ ตัวอย่างสารที่นำมาใช้เช่น fibrin glue (Coseal), polyethylene glycol (FocalSeal-L), albumin derivative (Cryolife), cyanoacrylate glue (Histoacryl), oxidized regenerated cellulose (Surgicel) เป็นต้น โดยมีข้อพึงระวังระหว่างการใช้คือผู้ป่วยควรที่จะได้รับ sedation ที่เพียงพอเพื่อไม่ให้ผู้ป่วยไอหรือหายใจที่แรง ระวังสารที่ฉีดเข้าไปโดนหน้าเลนส์ของกล้องโดยการฉีดสารดังกล่าวให้ห่างจากหน้ากล้องพอควรและระวังการไหลกลับของสารระหว่างการฉีดระหว่างการทำหัตถการห้ามทำการ suction เด็ดขาด เนื่องจากสารดังกล่าวหากเข้ามาอยู่ใน working channel จะทำให้กล้องเสียหายได้เช่นกัน ดังนั้นการฉีดจึงต้องทำผ่านสาย catheter เท่านั้นและเมื่อฉีดเสร็จแล้ว ห้ามดึงสายดังกล่าวกลับเข้ามาในกล้อง ให้นำออกจากตัวผู้ป่วยพร้อมกล้อง แล้วค่อยนำสายออกจาก working channel เมื่อสารที่ฉีดแห้งสนิทแล้วเท่านั้น

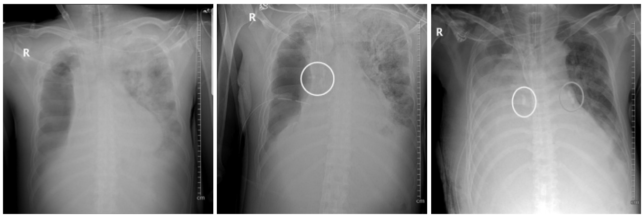
การใช้สารในกลุ่ม sclerosing agents เพื่อให้เกิดแผลพังผืดขึ้นมาปิดรูรั่วดังกล่าว[7] เช่น การใช้ absolute ethanol[27] ฉีดเข้าบริเวณปากแผลรูรั่ว การฉีดยาปฏิชีวนะ tetracycline หรือ doxycycline เข้าไปในหลอดลมส่วนที่พบรูรั่วในส่วนปลายโดยผ่าน pulmonary balloon[28,29] หรือการใช้เลเซอร์หรือการจี้ด้วยความร้อนเพื่อให้เกิดพังผืดมาปิดรอยรั่ว[30]

การใส่ one-way endobronchial valve[7] ซึ่งโดยปกติใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังชนิด emphysema เพื่อลดขนาดของปอด โดยหลักการคือการลดปริมาตรอากาศที่ไหลผ่านเข้าไปในหลอดลมที่ผ่านไปยังรูรั่วที่มี ทำให้แผลรูรั่วปิดตัวลงในที่สุด โดยผลการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าร้อยละ 66 ของผู้ป่วยไม่มีลมรั่วออกมาให้เห็นอีกในระยะเวลา 24 ชั่วโมงหลังการใส่อุปกรณ์ดังกล่าว บางรายยังมีลมรั่วอยู่บ้างแต่ลดลง โดยมีเพียงร้อยละ 5 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเลย[31-32]

การใช้อุปกรณ์ต่างๆ เข้าไปเพื่อปิดหลอดลมที่ผ่านไปยังรูรั่ว เช่น การใช้ท่อค้ำยันหลอดลมที่ออกแบบพิเศษเพื่อปิดหลอดลมบางส่วน (customized airway stenting)[33], Amplatzer device[34] ซึ่งปกติใช้ในการปิดรูรั่วระหว่างผนังห้องหัวใจ นำมาใช้เพื่อปิดรูรั่วของหลอดลม ซึ่งผลการรักษาพบว่าสามารถปิดการรั่วของลมได้มากกว่าร้อยละ 90 แต่ทั้งสองอุปกรณ์นี้ยังมีข้อมูลการศึกษาค่อนข้างน้อยและยังไม่เป็นที่นิยมมากนัก endobronchial Watanabe Spigot เป็นอีกอุปกรณ์หนึ่งที่ใช้เพื่ออุดหลอดลมที่ผ่านไปยังรูรั่วภายในซึ่งสามารถใส่ได้ไม่ยากและให้ผลการรักษาที่ค่อนข้างดี พบว่าสามารถช่วยให้รูรั่วที่มีอยู่ปิดได้ถึงร้อยละ 83 โดยที่ใช้ระยะเวลาในการใส่ที่ไม่นานโดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 3-5 นาที ซึ่งอาจจะเหมาะสมในผู้ป่วยที่ทนต่อการทำหัตถการที่นานไม่ได้[35] แต่มีข้อพึงระวังเล็กน้อยคือการใส่อุปกรณ์ดังกล่าวอาจทำให้เกิดภาวะปอดอักเสบตามมาได้หลังการใส่ และในบางครั้งพบว่าอาจมีการเคลื่อนหลุดไปยังหลอดลมส่วนอื่นได้ดังรูปที่ 6



รูปที่ 5 Endobronchial Watanabe Spigot



รูปที่ 6 การใส่ endobronchial Watanabe Spigot (EWS) ซ้าย ก่อนการใส่ EWS พบลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวา กลาง ผู้ป่วยได้รับการใส่สายระบายทรวงอกแล้ว แต่พบว่ายังคงมีลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวาอยู่ จึงมาเข้ารับการใส่ EWS จำนวน 4 ชิ้นที่ปอดกลีบขวาล่าง (วงกลมสีเหลือง) ขวา หลังการใส่ EWS พบว่าภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวาดีขึ้น แต่พบว่า EWS ที่ใส่จำนวน 2 ชิ้นมีการเคลื่อนหลุดออกไปยังบริเวณอื่น (วงรีสีเขียว)

สรุป

ภาวะแผลรูเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้จากหลายเหตุปัจจัย โดยสามารถเกิดได้ทั้งในผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรมที่มาเข้ารับการผ่าตัดทรวงอก ภาวะดังกล่าวก่อให้เกิดอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น อัตราการนอนโรงพยาบาลที่นานมากขึ้น การวินิจฉัยที่รวดเร็วเป็นส่วนหนึ่งในการรักษาที่สำคัญ การดูแลรักษาผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้การรักษาหลายอย่างร่วมกัน ทั้งการใส่สายระบายทรวงอก การให้ยาปฏิชีวนะ การให้โภชนบำบัด ร่วมกับการผ่าตัดแก้ไขในรายที่รูรั่วนั้นไม่สามารถปิดเองได้ การรักษาด้วยการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับการทำหัตถการหลอดลมเป็นอีกการรักษาหนึ่งที่สามารถนำมาใช้ร่วมกับการรักษาอื่นในผู้ป่วยที่อาจไม่พร้อมที่จะเข้ารับการผ่าตัดแก้ไข

เอกสารอ้างอิง

1. Hollaus PH, Lax F, el-Nashef BB, Hauck HH, Lucciarini P, Pridun NS. Natural history of bronchopleural fistula after pneumonectomy: a review of 96 cases. Ann Thorac Surg 1997; 63:1391-6.
2. Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK. Management of Persistent Air Leaks. Chest 2017; 152:417-23.
3. Alpert JB, Godoy MC, Degroot PM, Truong MT, Ko JP. Imaging the post-thoracotomy patient: anatomic changes and postoperative complications. Radiol Clin North Am 2014; 52:85-103.
4. Nagahiro I, Aoe M, Sano Y, Date H, Andou A, Shimizu N. Bronchopleural fistula after lobectomy for lung cancer. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2007; 151:45-8.
5. Wain JC. Management of late postpneumonectomy empyema and bronchopleural fistula. Chest Surg Clin N Am 1996; 63:529-41.
6. Baumann MH, Sahn SA. Medical management and therapy of bronchopleural fistulas in the mechanically ventilated patient. Chest 1990; 97:721-8.
7. Armin Ernst FJFH. Principles and Practice of Interventional Pulmonology. New York, USA: Springer; 2013.
8. Okuda M, Go T, Yokomise H. Risk factor of bronchopleural fistula after general thoracic surgery: review article. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2017; 65:679-85.
9. Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112:1367-71.
10. Lois M, Noppen M. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. Chest 2005; 128:3955-65.
11. Leuzzi G, Facciolo F, Pastorino U, Rocco G. Methods for the postoperative management of the thoracic oncology patients: lessons from the clinic. Expert Rev Respir Med 2015; 9:751-67.
12. Oh SG, Jung Y, Jheon S, *et al.* Postoperative air leak grading is useful to predict prolonged air leak after pulmonary lobectomy. J Cardiothorac Surg 2017; 12:1.

13. Westcott JL, Volpe JP. Peripheral bronchopleural fistula: CT evaluation in 20 patients with pneumonia, empyema, or postoperative air leak. Radiology 1995; 196:175-81.
14. Zeng YM, Chen YF, Lin HH, Zhang XB. Use of endobronchial end-tidal CO2 test for location of the pleural air leakage in patients with intractable pneumothorax. Ther Adv Respir Dis 2018; 12:1753465818756564.
15. Tian Q, Qi F, An Y, Liu XC, Chen LA. Using the Chartis system to selectively target a lung segment with a persistent air leak. Eur Respir J 2013; 41:1461-3.
16. Shekar K, Foot C, Fraser J, Ziegenfuss M, Hopkins P, Windsor M. Bronchopleural fistula: an update for intensivists. J Crit Care 2010; 25:47-55.
17. Slade M. Management of pneumothorax and prolonged air leak. Semin Respir Crit Care Med 2014; 35:706-14.
18. Baumann MH, Sahn SA. Medical management and therapy of bronchopleural fistulas in the mechanically ventilated patient. Chest 1990; 97:721-8.
19. Nwiloh J, Freeman H, McCord C. Malnutrition: an important determinant of fatal outcome in surgically treated pulmonary suppurative disease. J Natl Med Assoc 1989; 81:525-9.
20. Rozé H, Ouattara A. Use of neural trigger during neurally adjusted ventilatory assist in a patient with a large broncho-pleural fistula and air leakage. Intensive Care Med 2012; 38:922-3
21. Ha DV, Johnson D. High frequency oscillatory ventilation in the management of a high output bronchopleural fistula: a case report. Can J Anaesth 2004; 51:78-83.
22. Alohali AF, Abu-Daff S, Alao K, Almaani M. Ventilator Management of Bronchopleural Fistula Secondary to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Necrotizing Pneumonia in a Pregnant Patient with Systemic Lupus Erythematosus. Case Rep Med 2017; 2017:1492910.
23. Puskas JD, Mathisen DJ, Grillo HC, Wain JC, Wright CD, Moncure AC. Treatment strategies for bronchopleural fistula. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109:989-95.
24. Deschamps C, Pairolero PC, Allen MS, Trastek VF. Management of postpneumonectomy empyema and bronchopleural fistula. Chest Surg Clin N Am 1996; 6:519-27.
25. Bribriesco A, Patterson GA. Management of postpneumonectomy bronchopleural fistula: from thoracoplasty to transsternal closure. Thorac Surg Clin 2018; 28:323-35.
26. Blanca de VS, Vincente RF. Endoscopic cyanoacrylate for persistent air leak from a bronchopleural fistula in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis. Arch Bronconeumol 2017; 53:163–174.
27. Takaoka K, Inoue S, Ohira S. Cental bronchopleural fistulas closed by bronchoscopic injection of absolute ethanol. Chest 2002; 122:374-8.
28. Lan RS, Lee CH, Tsai YH, Wang WJ, Chang CH. Fiberoptic bronchial blockade in a small bronchopleural fistula. Chest 1987; 92:944-6.
29. Martin WR Siefkin AD, Allen R. Closure of a bronchopleural fistula with bronchoscopic instillation of tetracycline. Chest 1991; 99:1040-2.
30. Kiriyama M, Fujii Y, Yamakawa Y, *et al*. Endobronchial neodymium:yttrium-aluminum garnet laser for noninvasive closure of small proximal bronchopleural fistula after lung resection. Ann Thorac Surg 2002; 73:945-8.
31. Travaline JM, McKenna RJ, De Giacomo T, *et al*. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. Chest 2009; 136:355-60.

32. Gkegkes ID, Mourtarakos S, Gakidis I. Endobronchial valves in treatment of persistent air leaks: a systematic review of clinical evidence. Med Sci Moni 2015; 21:432-8
33. Han X, Yin M, Li L, *et al*. Customized airway stenting for bronchopleural fistula after pulmonary resection by interventional technique: single-center study of 148 consecutive patients. Surg Endosc 2018; 32:4116-24.
34. Fruchter O, Kramer MR, Dagan T, *et al*. Endobronchial closure of bronchopleural fistulae using amplatzer devices: our experience and literature review. Chest 2011; 139:682-7.
35. Morikawa S, Okamura T, Minezawa T, *et al*. A simple method of bronchial occlusion with silicone spigots (Endobronchial Watanabe Spigot; EWS®) using a curette. Ther Adv Respir Dis 2016; 10:518-24.