

## اثر بخشی تعداد لوله سینه‌ای و نحوه خارج کردن آن پس از توراکتومی

دکتر سید امیر موسویان\*، دکتر امیرحسین ناصری\*\*، دکتر سام مسلمی\*\*

### چکیده

**زمینه و هدف:** در حال حاضر بر اساس کتب مرجع در پایان بیشتر اعمال جراحی توراکس دو عدد لوله سینه در قدام و خلف جهت درناژ هوا و مایع تعبیه می‌شود. با توجه به گسترش جراحی توراکس و پیشرفت‌های حاصله ضرورت تعبیه دو لوله سینه‌ای و مقایسه آن با تعبیه تنها یک لوله بررسی شده و همچنین به مقایسه خارج کردن لوله سینه‌ای در دم عمیق با بازدم عمیق پرداخته خواهد شد.

**مواد و روش‌ها:** تعداد 43 بیمار مراجعه کننده به بیمارستان‌های ارتش طی سال‌های 95 تا 97 که مورد توراکتومی قرار گرفته بودند به صورت راندوم مورد تعبیه یک لوله سینه‌ای و یا دو لوله سینه‌ای قرار گرفتند. مدت زمان بستری، میزان درد و افیوژن مجدد مایع پس از ترخیص مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین خارج کردن لوله سینه‌ای در 22 بیمار در حالت دم عمیق انجام شده و 21 بیمار بعدی در حالت بازدم عمیق صورت گرفت.

**یافته‌ها:** 43 بیمار با محدوده سنی 14 تا 72 سال که شامل 27 (63 درصد) مرد و 16 (27 درصد) زن بودند، وارد مطالعه شد. اعمال جراحی شامل 21 مورد دکورتیکاسیون، 14 مورد کیست هیداتید، 3 مورد لوپکتومی و 5 مورد پنوموتوراکس خودبخودی بودند. برای بیماران به صورت یک در میان 2 لوله سینه‌ای و یا یک لوله تعبیه شد. میزان درد و مدت زمان بستری در گروه داری یک لوله سینه‌ای و همچنین رضایت بیمار به صورت معنی‌داری کمتر بود ( $P < 0/005$ ). میزان تجمع مجدد مایع در گروه دارای یک لوله مختصر بیشتر بوده (7 به 4 نفر) ولی معنی‌دار نبود ( $P = 0/050$ ). خارج کردن لوله سینه‌ای در حالت دم عمیق و یا بازدم عمیق در صورتیکه مانور والسالوا به خوبی انجام شود، تفاوتی در لیک هوا نداشت.

**نتیجه‌گیری:** تعبیه یک لوله سینه‌ای منجر به کاهش هزینه و مدت زمان بستری بوده و فعالیت بیمار پس از جراحی را بهبود می‌بخشد، ولی لازم است این مطالعه در گروه بزرگتر و گروه‌های بیماری طبقه‌بندی شده مورد ارزیابی قرار بگیرد.

واژه‌های کلیدی: لوله سینه‌ای، توراکتومی، افیوژن ریوی، پنوموتوراکس

نویسنده پاسخگو: دکتر امیرحسین ناصری

تلفن: 88492571

E-mail: [ah.nasarin@gmail.com](mailto:ah.nasarin@gmail.com)

\* استادیار گروه جراحی قفسه سینه، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، بیمارستان امام رضا(ع)، بخش جراحی عمومی

\*\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، بیمارستان امام رضا(ع)، بخش جراحی عمومی

تاریخ وصول: 1397/07/10

تاریخ پذیرش: 1397/10/03

## زمینه و هدف

تکنولوژی‌های نوین جراحی و دانش پزشکی جدید منجر به افزایش جراحی‌های پیشرفته و بهبود نتایج اعمال جراحی توراکس شده است، از طرفی افزایش هزینه‌های پزشکی، محدودیت‌های فضای بیمارستانی و لزوم کسب رضایت بیمار بازرنگری در روش‌های درمانی را ایجاب می‌کند. در حال حاضر روش پذیرفته شده درناژ ترشحات پس از اعمال جراحی توراکس استفاده از دو عدد لوله سینه‌ای در قدام و خلف می‌باشد که با فرضیه تخلیه هوا و ترشحات پذیرفته شده است.

فضای پلورال دو وظیفه مهم بر عهده دارد:

1. بازنگهداشتن ریه
2. کاهش اصطکاک بین پلور احشایی و جداری<sup>1</sup>

از دیدگاه آناتومیک فضای پلورال توسط پلور احشایی که تمام سطح ریه را پوشانده و پلور جداری که سطح داخلی دنده‌ها، پریکارد و دیافراگم را پوشانده محدود شده است. پلور جداری دارای شبکه غنی از عروق لنفاتیک همراه با ارتباط مستقیم به فضای پلورال می‌باشد.<sup>2</sup> شبکه لنفاتیکی پلور احشایی درجه مستقیمی به فضای پلورال نداشته در نتیجه نقش آن جذب مایع می‌باشد.<sup>3</sup> مایع پلورال هیپوانکوتیک بوده که نفوذپذیری کم پلور جداری به آب و پروتئین را توضیح می‌دهد. میزان گردش مایع پلور در حدود 0/15 ml/kg/h می‌باشد.<sup>4</sup> هرگاه درناژ لنفاتیک پلور کافی نباشد، مایع پلورال تجمع و منجر به کلاپس ریوی می‌شود، به همین دلیل تخلیه کامل هوا و مایع پس از انجام جراحی‌های قفسه سینه از اهمیت بالایی برخوردار است. برای باز نگه داشتن کامل ریه پس از اعمال جراحی تعبیه دو لوله سینه‌ای در قدام و خلف توصیه می‌شود که خود باعث افزایش درد و کاهش فعالیت بیمار که پس از جراحی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، می‌شود. در این مطالعه به بررسی تجربه تعبیه یک لوله سینه‌ای در مقایسه با روش کلاسیک در اعمال مشابه پرداخته می‌شود.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه در مجموعه سه بیمارستان ارتش ج.ا. شامل بیمارستان‌های امام رضا (ع)، خانواده و بعثت در مدت 24 ماه صورت گرفت. جهت جلوگیری از سوگیری در انتخاب بیمار جهت تعبیه یک یا دو لوله سینه‌ای برای بیماران به صورت یک در میان 2 لوله سینه‌ای و یا یک لوله تعبیه شد. شدت درد بیماران پس از جراحی با کمک خط کش درد 10 نمره‌ای ارزیابی گردید (تصویر 1).



تصویر 1- خط کش درد

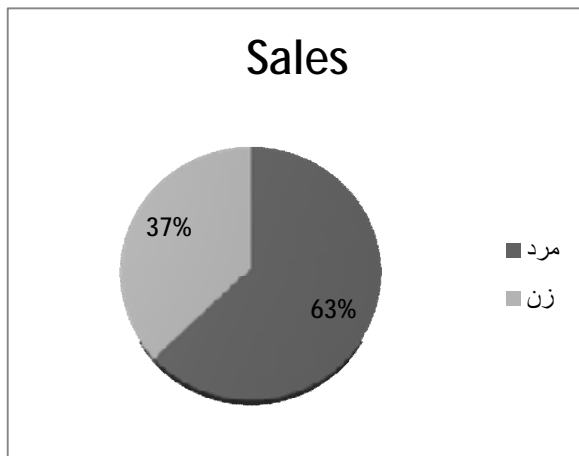
میزان ترشحات مجموع یک لوله و یا دو لوله سینه‌ای روزانه ثبت شده و در صورتی که، ترشح کمتر از 100 سی سی و ریه کاملاً باز و بدون لیک هوا بوده باشد، اقدام به خارج کردن لوله سینه‌ای می‌شود. خارج کردن لوله سینه‌ای به دو روش صورت گرفت. در نیمی از بیماران در فاز دم عمیق و نیمی دیگر در مرحله بازدم عمیق در حالیکه نفس خود را نگه داشته بودند، اقدام به خارج کردن لوله سینه‌ای شد. برای کاهش خطای انتخاب بیمار در دو گروه دم عمیق و بازدم عمیق بیماران به ترتیب گروه‌های سه نفره تشکیل شد. تمام بیماران یک هفته پس از ترخیص با انجام تصویر برداری ساده قفسه سینه پیگیری شدند. کلاپس ریه، تجمع مایع و حال عمومی ارزیابی گردید.

### آنالیز داده‌ها

پس از ثبت و جمع‌آوری اطلاعات بدست آمده از بیماران، آنالیز داده‌ها توسط نرم افزار SPSS نسخه 22 صورت گرفت. ابتدا داده‌های سن، جنس، شدت درد، وجود و یا عدم وجود لیک هوا از نظر نرمالیتی چک شدند، سپس برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از برای Independent Samples t-test و تست مان ویتنی و برای مقایسه متغیرهای کیفی بین گروه‌ها از تست کای اسکوار استفاده شد. سطح معناداری کمتر از 0/050 در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

جوانترین مورد مطالعه پسر 14 ساله با تشخیص کیست هیداتیک لوب تحتانی ریه راست بوده و مسن‌ترین فرد آقای 72 ساله با تشخیص آمپیم ریه چپ در زمینه دیابت بود. در مجموع 43 بیمار با محدوده سنی 14 تا 72 سال که شامل 27 (63%) مرد و 16 (27%) زن بودند، وارد مطالعه شد (تصویر 2). بیشتر بودن تعداد افراد مرد شاید به علت ماهیت بیمارستان نظامی و تعداد مراجعات بیشتر افراد مذکر باشد. اعمال جراحی شامل 21 مورد دکورتیکاسیون، 14 مورد کیست هیداتید، 3 مورد لوپکتومی و 5 مورد پنوموتوراکس خودبخودی بودند (جدول 1). میزان درد و مدت زمان بستری در گروه داری یک لوله سینه‌ای و همچنین رضایت بیمار به صورت معنی‌داری کمتر بود ( $P < 0/005$ ). میزان تجمع مجدد مایع در گروه دارای یک لوله مختصر بیشتر بوده (7 به 4 نفر) ولی معنی‌دار نبود (تصویر 3) ( $P = 0/05$ ). خارج کردن لوله سینه‌ای در حالت دم عمیق و یا بازدم عمیق در صورتیکه مانور والسالوا به خوبی انجام شود، تفاوتی در لیک هوا و کلاپس ریه نداشت.



تصویر 2- توزیع جنسیتی مطالعه



تصویر 3- جدول توزیع تجمع مایع پلورال پس از خارج کردن تمام لوله‌ها

جدول 1 - توزیع اعمال جراحی انجام شده به تفکیک جنس

اعمال جراحی	دکورتیکاسیون	کیست هیداتید	لوبکتومی	پنوموتوراکس
مرد	14 (%66)	8 (%57)	1 (%33)	4 (%80)
زن	7 (%33)	6 (%43)	2 (%66)	1 (%20)
مجموع	21	14	3	5

## بحث

رزکسیون ریوی منجر به اختلال در ویژگی‌های پلور می‌شود. اولین مشکل تخلیه هوای وارد شده به قفسه سینه پس از جراحی می‌باشد که به دنبال آن ریه کوچک شده می‌بایست حفره پلور را پر کند. باز شدن ریه باقیمانده باعث کاهش کامپلیانس آن می‌شود که ارتباط مستقیمی با میزان رزکسیون ریوی و ویژگی‌های ریه باقیمانده دارد. از سوی دیگر تخلیه هوای وارد شده و رزکسیون ریه منجر به *Overdistension* ریه مقابل می‌شود که می‌تواند باعث ایجاد ادم ریوی گردد.<sup>5</sup> علاوه بر موارد ذکر شده تغییرات دینامیک و بالانس مایع پس از رزکسیون‌های ریوی می‌تواند عوارض مرتبط با جراحی مانند *ARDS*, *ALI* ایجاد کند.

پس از انجام جراحی در بیمار با وضعیت خوابیده تجمع هوا در فضای رترواسترنال و تجمع مایع در فضای خلفی و سینوس دیافراگم دیده می‌شود به همین دلیل گروهی از جراحان اعتقاد به تعبیه 2 لوله سینه‌ای جهت درناژ هوا و مایع دارند، در حالیکه گروه دیگر تعبیه تنها یک لوله را جهت تخلیه هوا و مایع کافی می‌دانند. استفاده از ساکشن درناژ هوا و مایع را افزایش داده و منجر به *Overdistension* ناگهانی ریه باقیمانده می‌شود که خود می‌تواند باعث بروز عوارض پس از جراحی گردد به همین دلیل امروزه از تکنیک درناژ کنترل شده (*Controlled Drainage*) استفاده می‌شود.<sup>6</sup>

حتی امروزه نیز نحوه مدیریت لوله سینه‌ای پس از جراحی‌های قفسه سینه بر اساس عادت و تجربه شخص جراح اجرا می‌شود و هنوز شواهد علمی معتبری در این زمینه وجود ندارد. این در حالیست که مدت نگهداری

لوله سینه‌ای یک فاکتور تعیین کننده در میزان موربیدیتی، هزینه و مدت بستری بیمار می‌باشد.<sup>7</sup> اکثریت کتب مرجع جراحی استفاده از دو لوله سینه‌ای جهت درناژ هوا در قدام و مایع در خلف را توصیه کرده‌اند. در یک مطالعه وسیع در انگلستان نشان داده شد که بیش از 90 درصد جراحان توراکس پس از رزکسیون‌های ریوی آناتومیکی یا غیر آناتومیکی از دو عدد لوله سینه‌ای استفاده می‌کنند.<sup>8</sup> باز نشدن مناسب ریه پس از جراحی باعث به وجود آمدن عوارضی مانند آتلکتازی، هموتوراکس یا لیک مداوم هوا می‌شود. از دیدگاه فیزیکی، اثربخشی درناژ لوله سینه‌ای رابطه مستقیم با قطر لوله دارد، به همین دلیل استفاده از لوله‌های قطر بالا (*Large Bore*) 24 تا 32 F مورد حمایت می‌باشد. هر چند اخیراً در چندین مقاله استفاده از قطرهای کوچک جهت درمان پنوموتوراکس خودبخودی یا افیوژن بدخیم پلور توصیه شده است،<sup>9 و 10</sup> ولی هیچگونه شواهدی به نفع استفاده از لوله‌های کوچک پس از رزکسیون‌های ریوی وجود ندارد.

طیفی از جراحان توراکس در سال‌های اخیر نشان داده‌اند که استفاده تنها از یک لوله سینه‌ای به میزان استفاده از دو لوله سینه‌ای مؤثر بوده است<sup>11 و 12</sup> و در کنار آن اثبات کرده‌اند که به کار بردن یک لوله سینه‌ای باعث درد کمتر در بیمار و احساس راحتی بیشتر و در نتیجه بهبود عملکرد فیزیولوژیک و تسریع در باز شدن ریه باقیمانده بیمار شده است. این روند منجر به کاهش ریسک عوارض تنفسی و ترخیص سریعتر بیمار می‌شود. در مطالعه ما نیز نتایج مشابهی بدست آمد.

دکتر Bell و همکارانش در یک مطالعه که در افراد ترومایی انجام دادند تفاوتی بین این دو روش نیافتند.<sup>15</sup> در مجموع عود پنوموتوراکس 7 درصد گزارش گردید که تنها در 3 درصد نیاز به تعبیه لوله سینه‌ای بوده است. دکتر Cerfolio نیز مطالعه‌ای مشابه در بیماران با رزکسیون ریه انجام داد و در این بررسی از دستگاه دیجیتال لیک هوا استفاده کرد.<sup>16</sup> نتایج وی نشان داد که خارج کردن لوله سینه‌ای در انتهای دم عود پنوموتوراکس بالاتری دارد. دکتر French و همکارانش در یک مطالعه متاآنالیز به بررسی مقالات مختلف پرداختند و اثبات کردن که در صورتیکه مانور والسالوا در طی خارج کردن لوله ادامه داشته باشد انتهای دم و یا بازدم تفاوتی در میزان بروز عوارض ایجاد نمی‌کند.<sup>17</sup> در مطالعه انجام شده ما نیز در صورتیکه قبل از اقدام به خارج کردن لوله سینه‌ای آموزش کافی به بیمار داده شود و همکاری مناسبی صورت پذیرد تفاوت معنی‌داری در انتخاب فاز تنفسی برای خارج کردن لوله سینه‌ای وجود ندارد.

#### پیشنهادات و محدودیت‌ها

تعبیه یک لوله سینه‌ای منجر به کاهش هزینه و مدت زمان بستری بوده و فعالیت بیمار پس از جراحی را بهبود می‌بخشد ولی با توجه به تعداد کم بیماران و نوع مطالعه، لازم است این مطالعه در گروه بزرگتری از بیماران که به صورت یکنواختی طبقه‌بندی شده مورد ارزیابی قرار بگیرد تا از بروز سوگیری در انتخاب بیماران جلوگیری کرده و توزیع علمی مناسب‌تری جهت مقایسه دو گروه به دست آید.

#### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که از نظر اثر بخشی درناژ هوا و مایع استفاده از یک یا دو لوله سینه‌ای تفاوتی وجود ندارد. در حالیکه استفاده از یک لوله سینه‌ای به تنهایی منجر به درد کمتر، درناژ کوتاه‌تر و مدت زمان بستری کمتر شده است. بنابر دلایل بالا استفاده تنها از یک لوله سینه‌ای در جراحی‌های Uncomplicated توصیه می‌شود.

در یک متاآنالیز در سال 2016 که به بررسی جامعی از مقالات مشابه پرداخته بود، نتایج زیر تأیید شد.<sup>13</sup>

1. استفاده از یک لوله سینه‌ای پس از جراحی لوبکتومی درد کمتری ایجاد می‌کند ( $P < 0/00001$ ).
2. وجود یک لوله سینه‌ای درناژ کمتری داشته و زودتر خارج می‌شود ( $P < 0/02$ ).
3. استفاده از یک لوله سینه‌ای منجر به کاهش مدت زمان بستری گردید ( $P < 0/01$ ).
4. نیاز به تعبیه لوله سینه مجدد و عوارض پس از جراحی در دو گروه برابر بود.

آقای Gomez و همکارانش در مطالعه‌ای در سال 2015 نشان دادند که استفاده تنها از یک لوله سینه‌ای حتی در جراحی‌های وسیع مانند رزکسیون جدار قفسه سینه همراه با ریه، رزکسیون ریه همراه با قسمتی از دیافراگم و حتی رزکسیون‌های اسلیو کاملاً اثر بخش بوده و میزان درناژ و باز شدن ریه کاملاً مطلوب است در عین حال میزان درد بیماران پس از جراحی به صورت معنی‌داری کمتر می‌باشد. نویسنده در حال حاضر در تمام جراحی‌ها تنها از یک لوله استفاده کرده و تنها در موارد بای لوبکتومی فوقانی از یک لوله سینه ای استاندارد به همراه یک لوله Small Bore در فضای دوم یا سوم قدامی جهت باز شدن ریه استفاده می‌کند، چرا که در چندین مورد باز شدن نامناسب و لیک دایمی هوا در این موارد داشته است.<sup>14</sup>

زمان و نحوه خارج کردن لوله سینه‌ای تاکنون در هیچ مطالعه Evidence Based مورد بررسی قرار نگرفته و کاملاً بر اساس تجربه و روتین هر پزشکی متفاوت است. این در حالیست که نگهداری لوله سینه‌ای ارتباط مستقیمی با مدت زمان بستری و موربیدیتی بیمار دارد. فاز تنفسی ایده آل (انتهای دم یا بازدم) جهت خارج کردن لوله سینه‌ای مورد اختلاف نظر است. از نقطه نظر فیزیولوژیک در انتهای بازدم تفاوت بین فشار اتمسفریک و پلور در حداقل قرار دارد که احتمال ورود ناخواسته هوا به داخل پلور را کاهش می‌دهد. از سوی دیگر در انتهای دم ریه به صورت کامل باز بوده و فضایی بین پلور جداری و احشایی وجود ندارد.

**Abstract****Effectiveness of the Number of Chest Tubes and how to Remove it after Thoracic Surgery**

*Mousavian S. A. MD<sup>\*</sup>, Naseri A. H. MD<sup>\*\*</sup>, Moslemi S. MD<sup>\*\*</sup>*

(Received: 20 Oct 2018      Accepted: 24 Dec 2018)

**Introduction & Objective:** At present, based on reference books, at the end of the more thoracic surgeries, two chest tubes are inserted in the anterior and the poster for drainage of air and fluid. Considering the development of thoracic surgery and the advances made, the need to insert two chest tubes and compare it with the embedding of just one tube and also compare the removal of the chest tube in a deep inspiration with deep exhalation will be considered.

**Materials & Methods:** A total of 43 patients referred to the Army Hospitals during the years 95 to 97 who were referred to thoracotomy were randomly assigned a chest tube or two chest tubes. The duration of hospitalization, the amount of pain and re-effusion of fluid after discharge were evaluated. Chest tube removal was done in 22 patients with deep inspiration and 21 patients were in deep expiration.

**Results:** 43 patients aged between 14 and 72 years old, including 27 males and 16 females, were enrolled in the study. Surgery included 21 cases of decortication, 14 cases of hydatid cyst, 3 cases of lobectomy and 5 cases of spontaneous pneumothorax. The amount of pain and duration of hospitalization and patient satisfaction in the group of one chest tube were significantly lower ( $P < 0.005$ ). The amount of fluid re-accumulation in the group with one chest tube was little more (7 to 4), but not significant ( $P = 0.05$ ). Taking off chest tube in deep inspiration or expiration if the Valsalva maneuver is done well, there is no difference in the air's lick.

**Conclusions:** The insertion of only one chest tube leads to a reduction in the cost and duration of hospitalization and improves the patient's postoperative activity, but it is necessary for this study to be evaluated in the larger matched group.

***Key Words: Chest Tube, Plural Effusion, Pneumothorax, Thoracotomy***

\* Assistant Professor of Thoracic Surgery, Aja University of Medical Sciences, Emam Reza Hospital, Tehran, Iran

\*\* Assistant Professor General Surgery, Aja University of Medical Sciences, Emam Reza Hospital, Tehran, Iran

## References

1. Miserocchi G, Beretta E, Rivolta I. Respiratory mechanics and fluid dynamics after lung resection surgery. *Thorac Surg Clin* 2010; 20: 345-57.
2. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, et al. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat* 1982; 165: 94-277.
3. Mariassy AT, Wheeldon EB. The pleura: a combined light microscopic, scanning, and transmission electron microscopic study in the sheep. I. Normal pleura. *Exp Lung Res* 1983; 4: 293-314.
4. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997; 10: 219-25.
5. Miserocchi G, Negrini D, Gonano C. Parenchymal stress affects interstitial and pleural pressures in situ lung. *J Appl Physiol* (1985) 1991; 71: 1967-72.
6. Miserocchi G, Negrini D, Passi A, et al. Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure. *News Physiol Sci* 2001; 16: 66-71.
7. Fell SC, DeCamp MM. Technical aspects of lobectomy. In: Shields TW, LoCicero J III, Reed CE, et al, editors. *General thoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 421-44.
8. Khan IH, Vaughan R. A national survey of thoracic surgical practice in the UK. *Int J Clin Pract* 1999; 6-53: 252.
9. Mattioli S, Berrisford RG, Lugaresi ML, et al. Survey on chest drainage systems adopted in Europe. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 1155-9.
10. Filosso PL, Sandri A, Felletti G, et al. Preliminary results of a new small-bore percutaneous pleural catheter used for treatment of malignant pleural effusions in ECOG PS 3-4 patients. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 1093-8.
11. Alex J, Ansari J, Bahalkar P, et al. Comparison of the immediate postoperative outcome of using the conventional two drains versus a single drain after lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1046-9.
12. Tanaka M, Sagawa M, Usuda K, et al. Postoperative drainage with one chest tube is appropriate for pulmonary lobectomy: a randomized trial. *Tohoku J Exp Med* 2014; 232: 55-61.
13. Zhou D, Deng XF, Liu QX, et al. Single chest tube drainage is superior to double chest tube drainage after lobectomy: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2016; 11: 88.
14. Gómez-Caro A, Roca MJ, Torres J, et al. Successful use of a single chest drain postlobectomy instead of two classical drains: a randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 562-6.
15. Bell RL, Ovadia P, Abdullah F, et al. Chest tubere removal: End-inspiration or End-expiration? *J Trauma* 2001; 50: 674-7.
16. Cerfolio RJ, Bryant AS, Skylizard L, et al. Optimal technique for the removal of chest tubes after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1535-9.
17. French DG, Dilena M, LaPlante S, et al. optimizing postoperative care protocols in thoracic surgery: best evidence and new technology. *J Thorac Dis* 2016; 8 (Suppl 1): S3-11.