

ACADEMIC ARTICLE

**รายงานวิเคราะห์วิจารณ์เรื่อง ประสิทธิภาพของการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา
ในผู้ป่วยโรคต้อหินที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลราชบุรี****Critical Analysis Report: Effectiveness of Glaucoma Drainage Device Implant Surgery
in Glaucoma Patients Treated in Ratchaburi Hospital****สุภาภรณ์ ตระการวิทยารักษ์, พ.บ.****Supaporn Trakanwitthayarak, M.D.**

กลุ่มงานจักษุวิทยา โรงพยาบาลราชบุรี

Department of Ophthalmology, Ratchaburi Hospital

Received: February 16, 2024 Revised: May 20, 2024 Accepted: May 27, 2024**บทคัดย่อ**

บทความวิชาการนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์และรายงานผลการรักษาทั้งในแง่ของประสิทธิผลและความปลอดภัยของวิธีการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา เพื่อลดความดันตาในผู้ป่วยโรคต้อหิน เพื่อวิเคราะห์ปัญหาและอุปสรรคในการดำเนินงาน การผ่าตัดผู้ป่วยโรคต้อหินโดยวิธีใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตาในโรงพยาบาลราชบุรี โดยพบว่าการเลือกผู้ป่วยโรคต้อหินที่เหมาะสม ทำการรักษาโดยวิธีการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา สามารถควบคุมความดันตาได้ดี ลดการใช้ยาหยอดตาเพื่อลดความดันตา และลดภาวะแทรกซ้อนจากยาหยอดตาได้ ซึ่งในการดำเนินงานพบปัญหาและอุปสรรคบางประการ ซึ่งสามารถนำไปสู่การพัฒนาต่อเนื่องในอนาคตได้

คำสำคัญ: ต้อหิน, อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา Baerveldt, ความดันตา, อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา

ABSTRACT

The objective of this academic paper is to analyze and report the treatment results in terms of both the efficacy and safety of glaucoma drainage device implant surgery. To reduce intraocular pressure in glaucoma patients and to analyze the problems and obstacles in the operation. In this example, the surgery for glaucoma patients was done by inserting a glaucoma drainage device implant directly in the eyes in Ratchaburi Hospital. It was found that choosing the right glaucoma patients, the treatment involves surgical insertion of a glaucoma drainage device implant into the eyes and having good control of intraocular pressure. This surgery reduces the use of eyedrops to decrease intraocular pressure and reduces complications from eyedrops. In the operation, there are some problems and obstacles that can lead to continuous development in the future.

KEYWORDS: glaucoma, Baerveldt implant, intraocular pressure, glaucoma drainage device

บทนำ

โรคต้อหินเป็นโรคของดวงตาที่พบบ่อย เกิดในประชากรกว่า 70 ล้านคนทั่วโลก และเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งที่ทำให้เกิดตาบอดชนิดถาวรทั่วโลก โดยประมาณร้อยละ 10 ของประชากรโลกตาบอดจากโรคต้อหิน^{1,2} หากไม่รักษาหรือรักษาไม่สม่ำเสมอ จนมีความดันภายในลูกตาส่ง มีผลทำให้ลานสายตาหรือความกว้างของการมองเห็นแคบลง จนกระทั่งเกิดการสูญเสียการมองเห็นไปในที่สุด ในปัจจุบันการรักษาโดยการลดความดันตา เป็นการแก้ไขปัจจัยเสี่ยงเพียงอย่างเดียวที่ควบคุมได้และสามารถทำได้อย่างมีประสิทธิภาพ

โรคต้อหินสามารถแบ่งออกเป็น 3 ชนิดตามสาเหตุการเกิดโรค² ได้แก่

1. ต้อหินชนิดปฐมภูมิ (primary glaucoma) คือ ต้อหินที่ไม่มีสาเหตุการเกิดจากปัจจัยภายนอก แบ่งเป็น 2 แบบคือ ต้อหินปฐมภูมิมุมเปิด (primary open angle glaucoma) และ ต้อหินปฐมภูมิมุมปิด (primary angle closure glaucoma)

2. ต้อหินชนิดทุติยภูมิ (secondary glaucoma) คือ ต้อหินที่เกิดจากความผิดปกติอย่างอื่นของดวงตา เช่น เบาหวานขึ้นตา ต้อกระจกที่สุกมาก การอักเสบภายในดวงตา เนื้องอกและมะเร็งในลูกตา อุบัติเหตุต่อดวงตา ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดตา และการใช้ยาบางชนิดเป็นเวลานาน เช่น ยาสเตียรอยด์

3. ต้อหินแต่กำเนิด (congenital glaucoma) คือ ต้อหินที่เกิดจากความผิดปกติของดวงตาดังแต่ในครรภ์ ทำให้มีการระบายน้ำในลูกตาผิดปกติ โดยอาจมีความผิดปกติเฉพาะดวงตา หรือมีอาการผิดปกติทางร่างกายร่วมด้วย

ปัจจัยเสี่ยงของโรคต้อหิน ได้แก่ อายุมากกว่า 40

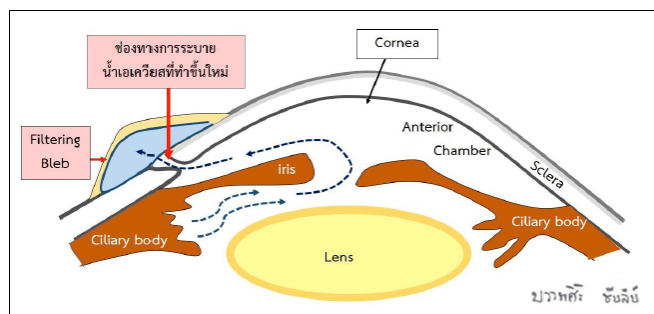
ปี มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคต้อหิน ตรวจพบความดันตาส่ง เคยมีอุบัติเหตุที่ลูกตา ใช้ยาสเตียรอยด์ สายตาสั้นหรือยาวมาก มีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคข้อรูมาตอยด์ ต้อกระจก ไมเกรน เป็นต้น

แนวทางการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงและระยะการดำเนินของโรค วัตถุประสงค์ของการรักษาเป็นเพียงการป้องกันการสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวร และคงการมองเห็นที่เหลืออยู่ให้นานที่สุด โดยการควบคุมปัจจัยที่สามารถควบคุมได้ คือ ระดับความดันตาให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ระหว่าง 10-21 มิลลิเมตรปรอท

การรักษาโรคต้อหินในปัจจุบัน มีทั้งการใช้ยา การใช้เลเซอร์ และการผ่าตัด ผู้ป่วยโรคต้อหินระยะเล็กน้อยหรือปานกลาง สามารถรักษาด้วยการใช้ยาหยอดเพื่อลดความดันตา และหรือใช้เลเซอร์ แต่ในผู้ป่วยที่เป็นต้อหินขั้นรุนแรงหรือผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาหรือเลเซอร์แล้วไม่ได้ผล จะพิจารณาทำการผ่าตัดซึ่งมุ่งเน้นที่การทำช่องระบายน้ำภายในลูกตาเพื่อลดความดันตา

การผ่าตัดต้อหินมี 2 วิธี ได้แก่

1. การผ่าตัดด้วยวิธีทำทางระบายน้ำในช่องหน้าม่านตาใหม่ (trabeculectomy) เพื่อระบายน้ำในลูกตาออกไปยังเยื่อบุตาขาว ผลสำเร็จของการผ่าตัด คือ สามารถควบคุมระดับความดันตาได้ดี แต่พบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นบ่อย ได้แก่ ระดับความดันตาดำกว่าปกติ ช่องหน้าม่านตาดัน จอตาชั้นคอร์อยด์หลุดลอก เลือดออกในชั้นเหนือคอร์อยด์ กระจกตาบวม การผ่าตัดทำทางระบายน้ำในช่องหน้าม่านตาใหม่ล้มเหลว (bleb failure) และการติดเชื้อหลังผ่าตัด (endophthalmitis) เป็นต้น

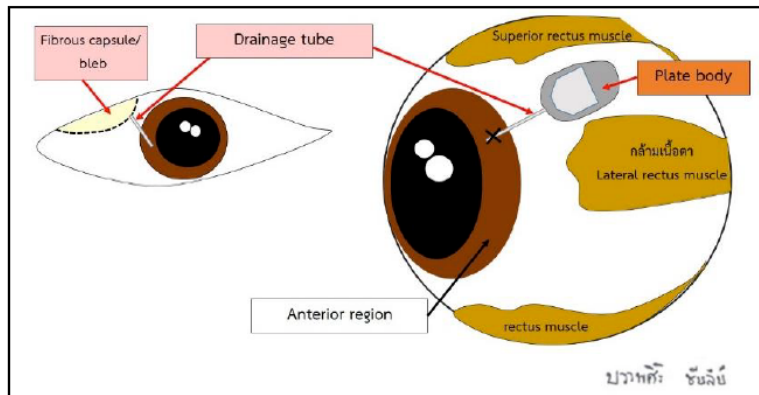


รูปที่ 1 การผ่าตัดด้วยวิธีทำทางระบายน้ำในช่องหน้าม่านตาใหม่ (trabeculectomy)

(ที่มา: คู่มือการพยาบาลผู้ป่วยโรคต้อหินที่ได้รับการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ระบายน้ำในลูกตา, งานการพยาบาลจักษุ โสตนิก ลาริงซ์วิทยา ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล 2563)

2. การผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา (glaucoma drainage device implant surgery)³ ซึ่งเป็นการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ขนาดเล็กที่มีกลไกควบคุมระดับความดันตาที่มีประสิทธิภาพ เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยแนวทางที่ใช้ในทางปฏิบัติ เมื่อผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดเจาะรูของระบายน้ำในลูกตาแล้วไม่ประสบความสำเร็จ (failed trabeculectomy) จึง

จะพิจารณาทำการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตาในลำดับถัดไป อย่างไรก็ตามวิธีการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา อาจใช้เป็นลำดับแรกในการผ่าตัดโรคต้อหินทุติยภูมิ (secondary glaucoma) เช่น ต้อหินที่เกิดจากเส้นเลือดงอกผิดปกติในตา (neovascular glaucoma) ต้อหินที่เกิดจากโรคม่านตาอักเสบ (uveitic glaucoma) เป็นต้น

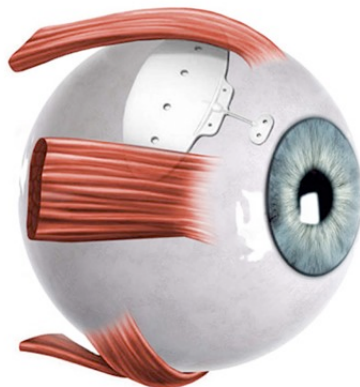


รูปที่ 2 การผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา (glaucoma drainage device implant surgery)

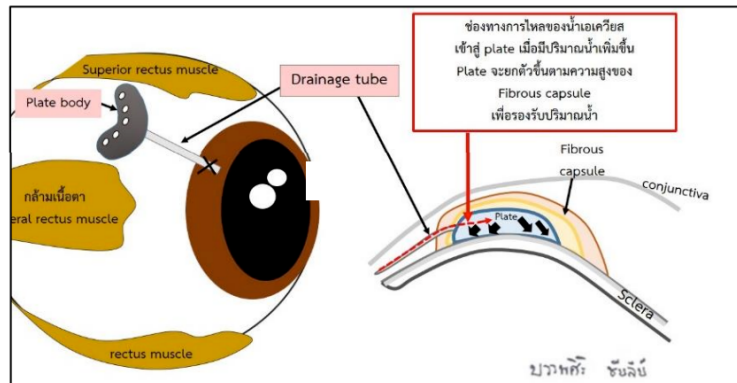
(ที่มา: คู่มือการพยาบาลผู้ป่วยโรคต้อหินที่ได้รับการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ระบายน้ำในลูกตา, งานการพยาบาลจักษุ โสตน นาสิก ลาริงซ์วิทยา ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล 2563)

การผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา (glaucoma drainage device implant surgery) เป็นการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ควบคุมการระบายน้ำในลูกตาผ่านช่องหน้าม่านตา เพื่อระบายน้ำออกไปสู่บริเวณเยื่อหุ้มตา โดยแบ่งชนิดของอุปกรณ์ เป็น 2 ชนิด คือ 1. ชนิดไม่มีลิ้นเปิดปิด (nonvalved drainage implants) เช่น Baerveldt implants, ClearPath implants, Molteno implants เป็นต้น และ 2. ชนิดมีลิ้นเปิดปิด (valved

drainage implants) เช่น Ahmed implants เป็นต้น การเลือกใช้อุปกรณ์ท่อชนิดใดนั้นขึ้นอยู่กับความเหมาะสมและการพิจารณาของแพทย์ผู้ผ่าตัด สำหรับที่โรงพยาบาลราชบุรีนั้นพิจารณาใช้ Baerveldt implants (32 mmx14 mm, Baerveldt-350)⁴ เนื่องจากอุปกรณ์ท่อชนิดนี้มีขนาด Surface area ที่ใหญ่ (350 mm²) มีประสิทธิภาพในการลดความดันตาได้ดี มีความปลอดภัย และเป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลายทั้งในและต่างประเทศ^{5,6}



รูปที่ 3 ลักษณะของ Baerveldt implants



รูปที่ 4 การผ่าตัดใส่ Baerveldt implants

(ที่มา: คู่มือการพยาบาลผู้ป่วยโรคต้อหินที่ได้รับการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ระบายน้ำในลูกตา, งานการพยาบาลจักษุ โสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล 2563)

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้หลังการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา ได้แก่ กระเจกตาบวม (corneal edema) การมองเห็นภาพซ้อน (diplopia) และภาวะความดันตาต่ำ (hypotony) โดยส่วนใหญ่เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้ชั่วคราวและสามารถหายเองได้

ในปัจจุบันมีการผ่าตัดต้อหินชนิด Micro Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) เป็นการผ่าตัดต้อหินทางเลือกแบบบาดเจ็บน้อยที่แผลมีขนาดเล็ก ความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นระหว่างทำผ่าตัดและหลังผ่าตัดน้อย และการฟื้นตัวเร็ว ผู้ที่เหมาะสมกับการผ่าตัดต้อหินด้วยวิธี MIGS คือ ผู้ป่วยที่เป็นต้อหินระยะเริ่มต้นถึงปานกลาง (mild to moderate glaucoma) เป็นต้อหินชนิดมุมเปิด ไม่สามารถคุมความดันตาได้แม้จะใช้ยา รักษาต้อหินครบทุกตัวแล้วหรือมีปัจจัยที่ทำให้ไม่สามารถหยุดยาได้ เช่น แพ้ยาลดการอักเสบต้อหิน ผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด MIGS เช่น มีช่องหน้าลูกตาดัน ผู้ป่วยที่เป็นต้อหินระยะรุนแรง (advanced glaucoma or refractory glaucoma) โดยท่อระบายสารน้ำในตา PreserFlo MicroShunt⁷ เป็นอุปกรณ์ผ่าตัดชนิด MIGS ชนิดหนึ่ง PreserFlo MicroShunt มีชื่อเดิมคือ MIDI-Tube, MIDI-Ray, MIDI-Arrow หรือ InnFocus Micro Shunt เป็นอุปกรณ์ชนิดหนึ่งที่ใช้ในการผ่าตัด MIGS ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นโดย Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami Miller School of Medicine, USA PreserFlo MicroShunt มีความยาว 8.5 มิลลิเมตร ส่วนปลายของท่อที่อยู่ในตามีลักษณะลาดเอียงที่ระยะ 4.5 มิลลิเมตรจากปลายท่อ มีครีบ (fin) ขนาด 1 มิลลิเมตรยื่นออกไปทางด้านข้าง เส้นผ่านศูนย์กลางด้านนอกมีขนาด

350 ไมครอนและเส้นผ่านศูนย์กลางของรูระบายมีขนาด 70 ไมครอน ทั้งท่อและรูระบายของ PreserFlo นี้มีขนาดเล็กกว่าอุปกรณ์ลดความดันตาแบบมีท่อชนิดอื่น ลักษณะจำเพาะที่ถูกออกแบบทำให้ PreserFlo สามารถควบคุมการไหลของสารน้ำออกจากลูกตาได้ด้วยตัวเองและความดันตาหลังผ่าตัดอยู่ในระดับที่สูงกว่า 5 มิลลิเมตรปรอท นอกจากนั้น ส่วนปลายของท่อที่อยู่ห่างจากขอบตาดำประมาณ 6 มิลลิเมตร ยังทำให้สารน้ำในตาถูกระบายไปยังด้านหลังของลูกตาได้มากขึ้น PreserFlo สามารถใช้ได้ทั้งแบบฝังเดี่ยวในตา หรือทำร่วมกับการผ่าตัดต้อกระจกในผู้ป่วยต้อหินที่มีความรุนแรงของโรคตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจนถึงระยะรุนแรงมาก

การรายงานนี้เพื่อวิเคราะห์และรายงานผลการรักษาทั้งในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวิธีการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา เพื่อลดความดันตาในผู้ป่วยโรคต้อหิน และเพื่อวิเคราะห์ปัญหาและอุปสรรคในการดำเนินงาน การผ่าตัดผู้ป่วยโรคต้อหินโดยวิธีใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา ในโรงพยาบาลราชบุรี

สรุป

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560-2566 มีผู้ป่วยโรคต้อหินที่เข้ารับการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ระบายน้ำในลูกตาที่โรงพยาบาลราชบุรีเป็นจำนวนทั้งสิ้น 18 ราย แยกเป็นผู้ป่วยหญิง 7 ราย ผู้ป่วยชาย 11 ราย อายุเฉลี่ย 51 ปี ค่าเฉลี่ยของความดันตาก่อนได้รับการผ่าตัดเท่ากับ 38.39 mmHg ค่าเฉลี่ยของจำนวนยาหยอดก่อนได้รับการผ่าตัดเท่ากับ 4 ขวด ผู้ป่วยทุกคนได้รับการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ระบายน้ำในลูกตา ชนิด Baerveldt implants (32 mmx14 mm,

Baerveldt-350) โดยผลการรักษาเป็นดังนี้ ค่าเฉลี่ยของความดันตาหลังผ่าตัดเท่ากับ 19.78 mmHg ค่าเฉลี่ยความดันตาที่ลดลงเท่ากับ 18.72 mmHg และค่าเฉลี่ยของจำนวนยาหยอดหลังได้รับการผ่าตัดเท่ากับ 2 ขวด ภาวะแทรกซ้อนที่พบ คือ กระจกตาบวม (corneal edema) 5 ราย และเป็นภาวะที่เกิดขึ้นชั่วคราวและหายเอง และไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น ภาวะความดันตาดำ (hypotony) จึงสรุปได้ว่าการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ระบายน้ำในลูกตา มีประสิทธิภาพสามารถลดความดันตาได้ดี และมีความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยโรคต้อหิน ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้ใกล้เคียงกับงานวิจัยที่มีการทำการศึกษามาก่อนหน้านี้⁶

จากการดำเนินงานรักษาผู้ป่วยโรคต้อหินโดยวิธีผ่าตัดใส่อุปกรณ์ระบายน้ำในลูกตาที่ผ่านมา พบว่าจุดเด่นของการรักษาโดยวิธีนี้คือ สามารถควบคุมความดันตาได้ดี ทั้งในระยะสั้น และระยะยาว ลดภาวะแทรกซ้อนจากการหยอดยาต้อหินหลายตัว อีกทั้งช่วยลดค่าใช้จ่ายยาหยอดตาของโรงพยาบาล

แต่ในการดำเนินงานยังพบปัญหาและอุปสรรคซึ่งสามารถนำไปสู่การพัฒนาต่อเนื่องในอนาคตได้ คือ

1. เยื่อหุ้มตาขาว (donor sclera) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งในการผ่าตัด ที่ต้องนำมาจากผู้บริจาคดวงตา ในขณะที่โรงพยาบาลราชบุรี ยังไม่สามารถให้บริการด้านนี้ได้ จึงแก้ไขปัญหาโดยการติดต่อขอรับเยื่อหุ้มตาขาวจากสมาคมชาดไทย

2. การผ่าตัดด้วยวิธีนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดมยาสลบ (general anesthesia) ในขณะที่ผ่าตัด จึงอาจจะเป็นวิธีการผ่าตัดที่ไม่เหมาะกับผู้ป่วยบางรายที่มีข้อห้ามหรือความเสี่ยงสูงในการดมยาสลบ

ผลที่ได้จากการศึกษา การเลือกผู้ป่วยโรคต้อหินที่เหมาะสมโดยแนวทางที่ใช้ในทางปฏิบัติ เมื่อผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดเจาะรูของระบายน้ำในลูกตาแล้วไม่ประสบความสำเร็จ (failed trabeculectomy) จึงจะพิจารณาทำการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา ในลำดับถัดไป อย่างไรก็ตามวิธีการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา อาจใช้เป็นลำดับแรกในการผ่าตัดโรคต้อหินทุติยภูมิ (secondary glaucoma) เช่น ต้อหินที่เกิดจากเส้นเลือดออกผิดปกติในตา (neovascular glaucoma) ต้อหินที่เกิดจากโรคมาตาอักเสบ (uveitic glaucoma)

เป็นต้น ทำการรักษาโดยวิธีการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา สามารถควบคุมความดันตาได้ดี ลดการใช้ยาหยอดตาเพื่อลดความดันตา และลดภาวะแทรกซ้อนจากยาหยอดตาได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ได้แก่ การผ่าตัดใส่อุปกรณ์ระบายน้ำในลูกตาช่วยลดความดันลูกตาทำให้ลดการทำลายเส้นประสาทตาจึงช่วยลดและชะลอโอกาสเกิดการตาบอดของผู้ป่วยต้อหิน ลดภาวะแทรกซ้อนจากการหยอดยาต้อหินหลายตัว เช่น ต่อมไขมันที่เปลือกตาอุดตัน (meibomian gland dysfunction) ตาแห้ง (dry eye) และมีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี (drug compliance)

การเลือกผู้ป่วยโรคต้อหินที่เหมาะสม ทำการรักษาโดยวิธีการผ่าตัดใส่อุปกรณ์ทางระบายน้ำในลูกตา สามารถควบคุมความดันตาได้ดี ลดการใช้ยาหยอดตาเพื่อลดความดันตา และลดภาวะแทรกซ้อนจากยาหยอดตาได้

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081-90.
2. Chan EW, Li X, Tham YC, Liao J, Wong TY, Aung T, et al. Glaucoma in Asia: regional prevalence variations and future projections. *Br J Ophthalmol* 2016;100:78-85.
3. Yadav KS, Sharma S. Implantable drainage devices in glaucoma: Quo vadis?. *Eur J Pharm Sci* 2019;133:1-7.
4. Gedde SJ, Feuer WJ, Chen PP, Heuer DK, Singh K, Wright MM, et al. Comparing treatment outcomes from the tube versus trabeculectomy and primary tube versus trabeculectomy studies. *Ophthalmology* 2021;128:324-6.
5. Gedde SJ, Feuer WJ, Lim KS, Barton K, Goyal S, Ahmed IIK, et al. Treatment outcomes in the primary tube versus trabeculectomy study after 3 years of follow-up. *Ophthalmology* 2020;127:333-45.
6. Poelman HJ, Wolfs RCW, Ramdas WD. The baerveldt glaucoma drainage device: efficacy, safety, and place in therapy. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2789-97.
7. Sadruddin O, Pinchuk L, Angeles R, Palmberg P. Ab externo implantation of the MicroShunt, a poly (styrene-block-isobutylene-block-styrene) surgical device for the treatment of primary open-angle glaucoma: a review. *Eye Vis (Lond) [Internet]*. 2019 [cited 2024 Jan 15];6:36. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857290/pdf/40662_2019_Article_162.pdf